

MALATTIE GENETICHE METABOLICHE

MALATTIE RARE

ASSENZA, CARENZA O INATTIVITA' DI UNA PROTEINA, GENERALMENTE UN ENZIMA, A CUI CONSEGUE UNA ALTERAZIONE DELLA RELATIVA VIA METABOLICA E ACCUMULO DEI METABOLITI A MONTE DEL BLOCCO

LE MANIFESTAZIONI CLINICHE DIPENDONO DALLA VIA METABOLICA IMPLICATA, DAL TIPO DI METABOLITA ACCUMULATO E DALLA SEDE DI ACCUMULO

ESORDIO E LA GRAVITA' DEI SINTOMI SONO IN RELAZIONE ALLA TOSSICITA' DEL METABOLITA, ALL' ENTITA' DEL DIFETTO

Le Malattie Metaboliche “classiche” si possono classificare in base al tipo di composti che non vengono metabolizzati o in riferimento alla localizzazione del difetto all’interno della cellula.

Possiamo distinguere così alcuni grandi gruppi di malattie metaboliche

- 1. Malattie del metabolismo degli aminoacidi** (es. fenilchetonuria, omocistinuria, ecc.)
- 2. Malattie del metabolismo dei carboidrati** (es. glicogenosi, galattosemia, ecc.)
- 3. Malattie del metabolismo lipidico** (es. dislipidemie)

Sono quasi sempre RECESSIVE (con perdita di funzione)

Se prese singolarmente sono malattie rare ma molti sono complessivamente gli errori del metabolismo

Errori congeniti del metabolismo degli aminoacidi

Descritte molte malattie ereditarie del metabolismo degli aminoacidi, alcune asintomatiche altre letali già in età pediatrica precoce

Tabella 6-8

Difetti congeniti del metabolismo degli aminoacidi

Fenilchetonuria (iperfenilalaninemia)

Tirosinemia

Istidinemia

Deficit di ornitina transcarbamilasi (intossicazione di ammoniaca)

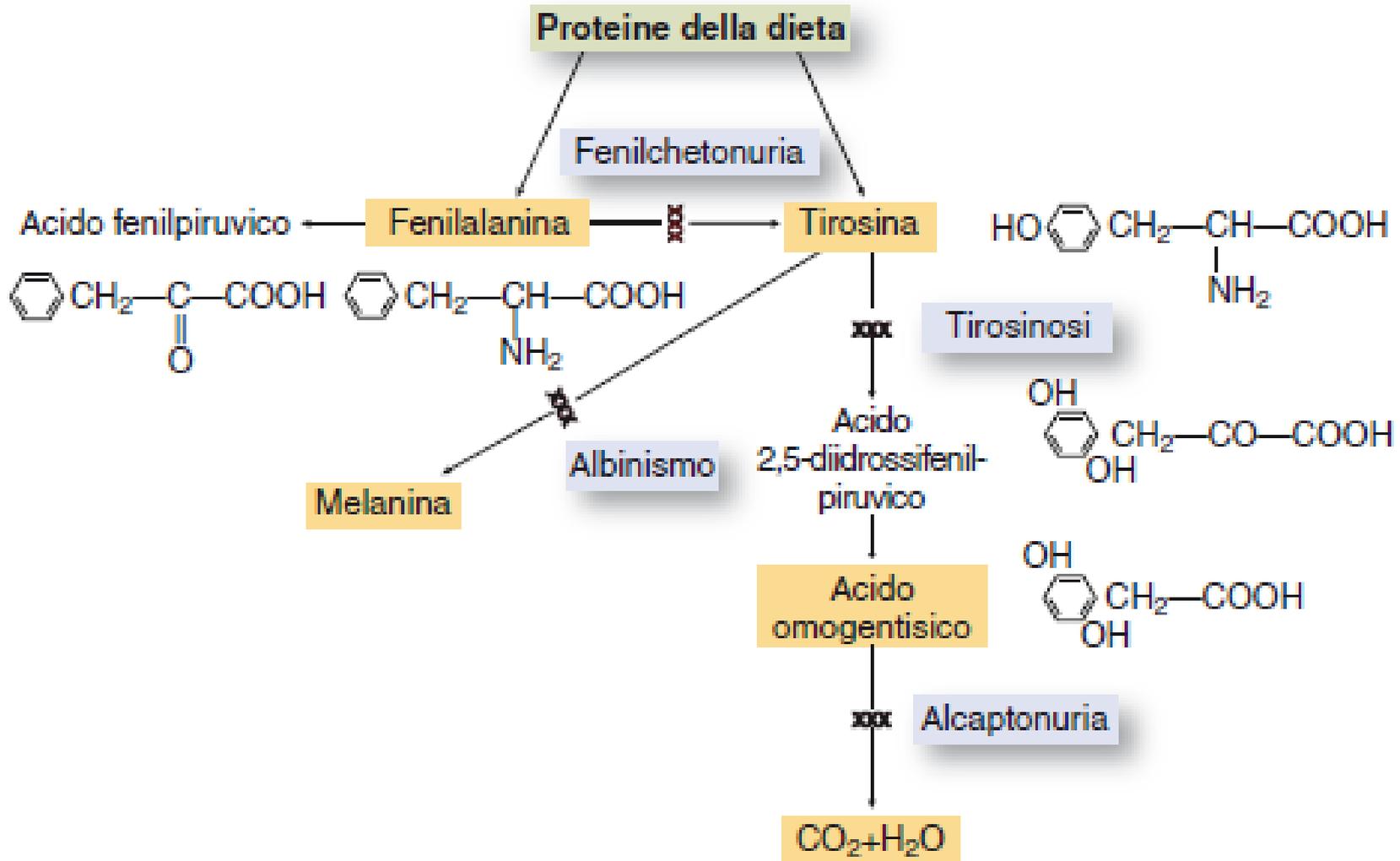
Deficit di carbamil fosfato sintetasi (intossicazione di ammoniaca)

Malattia delle urine a sciroppo d'acero (chetoaciduria a catene ramificate)

Deficit di arginasi

Deficit di sintetasi dell'acido arginosuccinico (accumulo di citrullina)

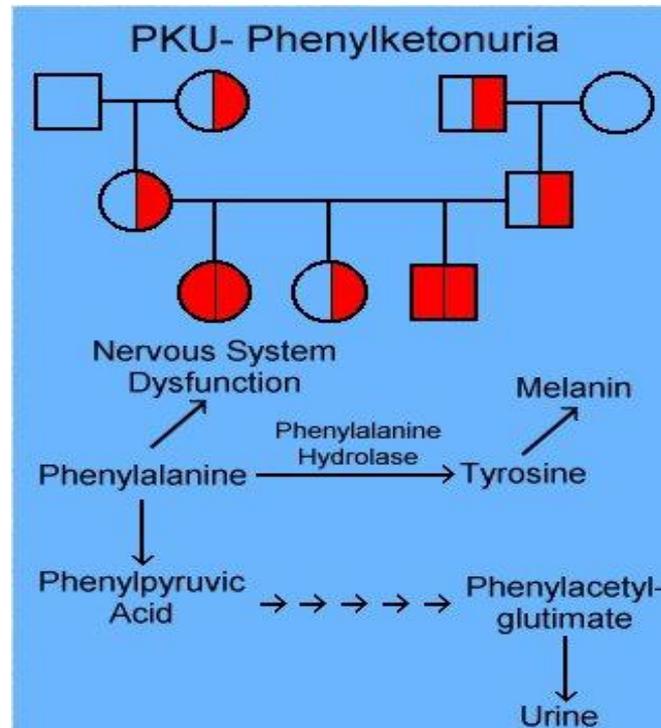
PATOLOGIE CAUSATE DA DIFETTI DEL METABOLISMO DELLA FENILALANINA E TIROSINA



Fenilchetonuria (PKU)

Ereditarietà: autosomica recessiva

Frequenza: 1/10000 (variabile a seconda delle aree geografiche, con alta incidenza in Scandinavia, Irlanda, Scozia)



Le alterazioni biochimiche della PKU riguardano un'incapacità a convertire la FENILALANINA in TIROSINA.

LA FENILALANINA è introdotta esclusivamente con la dieta e per meno del 50% di assunzione alimentare è utilizzata per la sintesi proteica.

Il resto è irreversibilmente convertito in TIROSINA nel fegato grazie all'enzima FENILALANINA IDROSSILASI (PAH).

Il sistema metabolico epatico della PAH, oltre alla fenilalanina idrossilasi comprende altre due componenti, il cofattore Tetraidro-biopterina (BH4) e l'enzima DIIDROPTERIDINA REDUTTASI, che rigenera BH4.

La PKU neonatale può essere causata da deficit di ciascuno di questi componenti, ma il 98% dei casi è attribuibile ad alterazioni di PAH (forma classica della malattia).

Difetto enzimatico PKU classica: fenilalanina idrossilasi

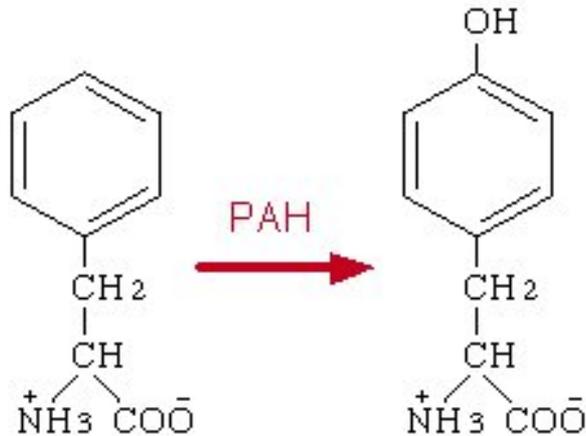
Gene in 12q24.1

Identificate più di 400 mutazioni

Le mutazioni più frequenti sono:

R261Q, L48S

Introdotta con la dieta e ossidata nel fegato a tirosina



L-phenylalanine

L-tyrosine

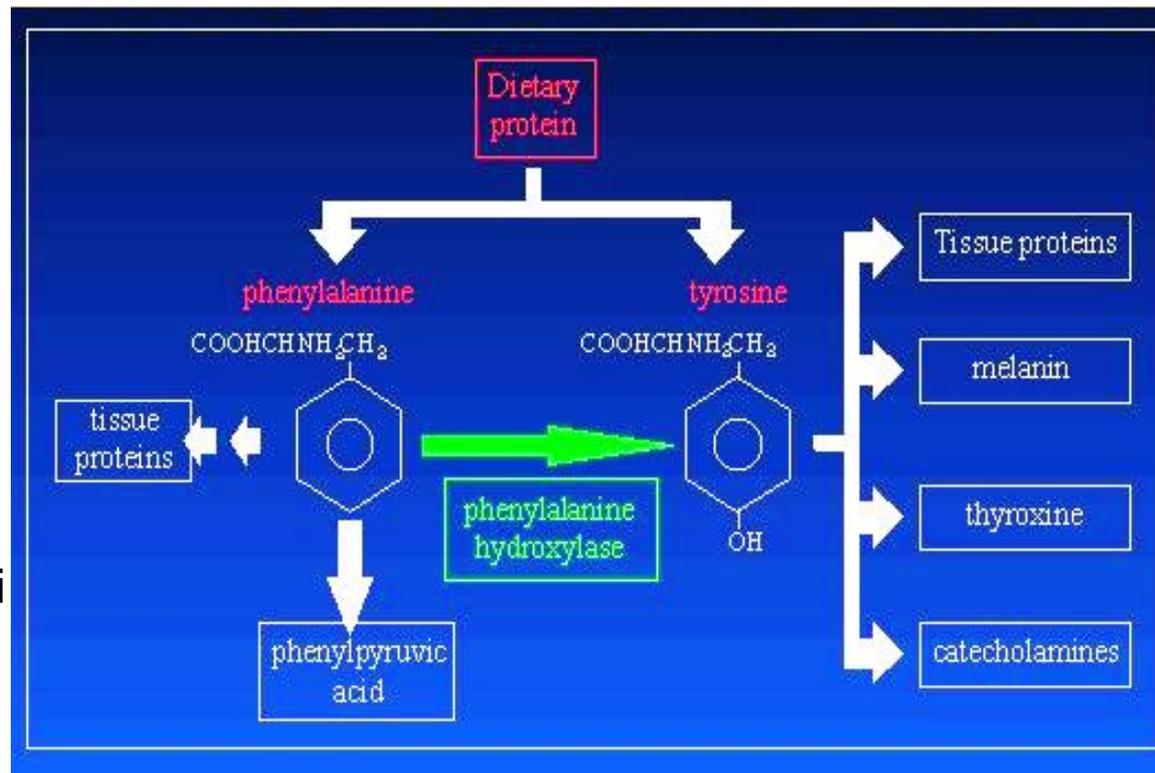
The enzyme phenylalanine hydroxylase converts the amino acid phenylalanine to tyrosine.

Mancanza dell'enzima causa:

-Iperfenilalaninemia

-acido fenilpiruvico e suoi chetoni nelle urine (fenilchetonuria)

-Fenilalanina e non i suoi metaboliti causa i danni neurologici tipici della malattia (sarebbe più corretto chiamare la malattia IPERFENILALANINEMIA)



QUADRO CLINICO

I neonati affetti sono normali alla nascita ma entro poche settimane sviluppano un aumento plasmatico dei livelli di fenilalanina che in qualche modo compromette lo sviluppo cerebrale. Dopo 6 mesi di vita diventa evidente un ritardo mentale. Meno del 4% dei bambini con PKU non trattati ha un QI superiore a 50-60.

Fenilchetonuria, pelle e capelli chiari a causa del disturbo della sintesi della melanina



Altri segni della malattia

- Eczema e dermatite atopica**
- Sensibilità alla luce**
- Ipopigmentazione dell'occhio**
- Ridotto numero di nevi**
- Epilessia (50%)**

NON CHIARO IL MECCANISMO DI NEUROTOSSICITÀ DELL'IPERFENILALANINEMIA

Diverse Ipotesi:

- Interferenza competitiva con i sistemi di trasporto degli aminoacidi nel sistema nervoso centrale
- Inibizione della sintesi di neurotrasmettitori
- Alterazione di altri processi metabolici

L'insieme di questi meccanismi causa uno sviluppo inadeguato dei neuroni

DIAGNOSI

- screening neonatale
- escrezione urinaria di metaboliti
- aumento della Phe plasmatica
- analisi molecolare



In Italia lo screening neonatale per la fenilchetonuria viene eseguito insieme a quello per la fibrosi cistica in tutti i neonati tra il 3° e 5° giorno dopo la nascita

La diagnosi precoce è fondamentale dato che regimi alimentari appropriati possono prevenire la morte precoce o il ritardo mentale

TERAPIA

- ✓ dieta carente di Phe ma arricchita di Tyr per i primi 4-5 anni (si basa sulla restrizione dietetica della fenilalanina (250-500 mg/die) che richiede l'utilizzo di formulazioni semisintetiche
- ✓ dieta a scarso contenuto proteico per tutta la vita

L'esposizione in utero di feti di madri omozigoti a elevate concentrazioni di fenilalanina causa microcefalia, ritardo mentale, ritardo di crescita e difetti cardiaci

TIROSINEMIA

La tirosina, ottenuta dall'ingestione di proteine e da sintesi endogena dalla fenilalanina, è utilizzata per la sintesi proteica ed è un precursore di dopamina, noradrenalina, adrenalina, melanina e tiroxina.

La tirosina in eccesso è metabolizzata in diossido di carbonio e acqua. L'ipertirosinemia si sviluppa in presenza di deficit di diversi enzimi del catabolismo della tirosina che causano ipertirosinemia. Si accumulano come substrati della via metabolica l'acido succinil-acetico e il succinil-acetone che sono tossici per il fegato

TIROSINEMIA (TIROSINOSI, TIROSINEMIA EREDITARIA, TIROSINEMIA EPATORENALE)

Causata da un deficit dell'enzima **FUMARIL ACETATO IDROSSILASI (FAH)**, comportano una moderata elevazione della tirosina sierica (TIROSINEMIA), associata a un grave coinvolgimento di fegato, reni e nervi periferici. Si accumulano come substrati della via metabolica l'acido succinil-acetico e il succinil-acetone che sono tossici per il fegato

Tirosinemia



La tirosinemia si trasmette con modalità autosomica recessiva con un'incidenza di 1/100.000.

Il gene di FAH è stato mappato sul cromosoma 15q e sono state identificate svariate mutazioni.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

- **La Tirosinemia acuta** deriva da totale mancanza di attività enzimatica. Normalmente si presenta fra i 2 e i 6 mesi, ma in rari casi il neonato risulta sintomatico già nelle seconda settimana di vita. La presentazione precoce aggrava la prognosi. L'esordio della malattia è preannunciato da una crisi epatica acuta, con epatomegalia, edema e la morte può sopraggiungere nel giro di pochi mesi per insufficienza epatica.

La maggior parte dei bambini muoiono prima dei 10 anni di età.

- **La Tirosinemia cronica** deriva da ridotta attività enzimatica; è più frequente e caratterizzata da:
 - ✓ cirrosi epatica
 - ✓ disfunzione dei tubuli renali
 - ✓ anomalie neurologiche

DIAGNOSI PRENATALE

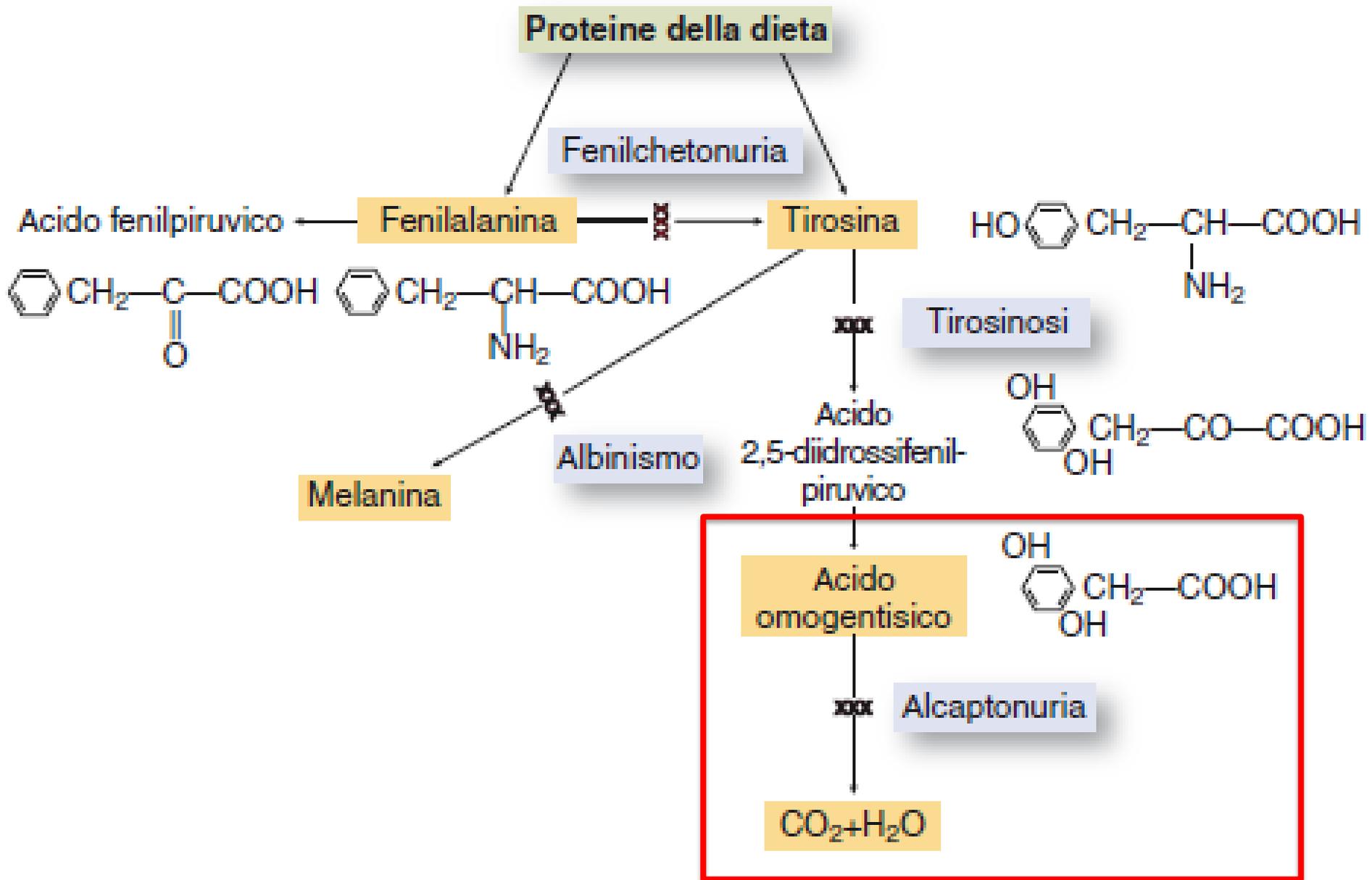
L'analisi del DNA da amnio- o villocentesi

TEST del liquido amniotico per la presenza di succinilacetone

TERAPIA

Una dieta con ridotto apporto di fenilalanina e tirosina può rallentare, ma non interrompere, la progressione della malattia.

TRAPIANTO DI FEGATO O COMBINATO FEGATO-RENE.

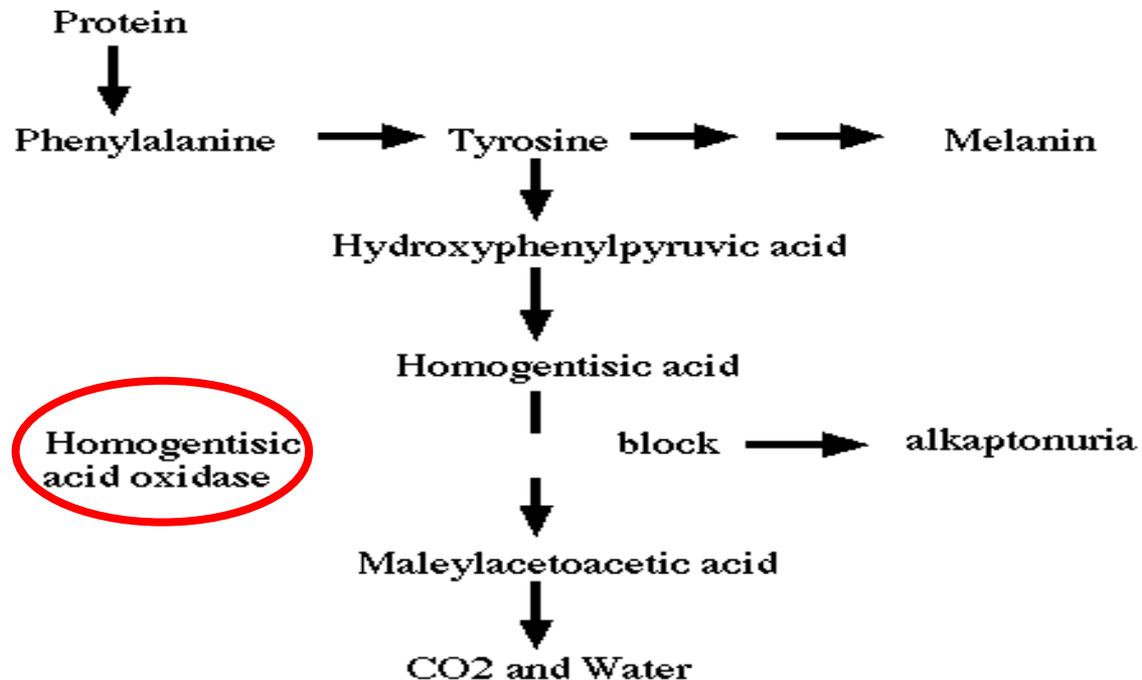


ALCAPTONURIA

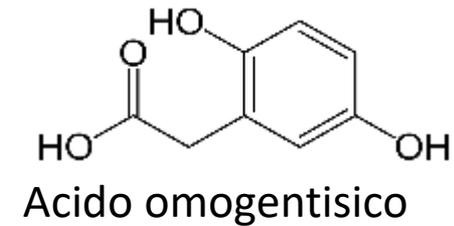
Raro disturbo autosomico recessivo (incidenza 1/250.000) causato da un deficit dell'ossidasi dell'acido omogentisico, responsabile dell'accumulo di grandi quantità di questo acido nel corpo, successivamente escreto con l'urina

DIFETTO NEL GENE OMOGENTISATO 1,2-DIOSSIGENASI localizzato nel cromosoma 3

Il difetto causa un blocco del catabolismo dell'acido omogentisico, prodotto intermedio del metabolismo di fenilalanina e tirosina



Alcaptonuria



- Soggetti con un deficit di *omogentisato ossidasi* eliminano quasi tutta la tirosina sotto forma di acido omogentisico, idrochinone incolore che tende ad autossidarsi nel corrispondente chinone (l'alcaptone) che polimerizza producendo una sostanza di colore bruno intenso
- I pazienti alcaptonurici eliminano con le urine grandi quantità di acido omogentisico che determina il caratteristico colore scuro delle urine quando vengono lasciate all'aria. L'eliminazione di urine nerastre è la sola conseguenza di questa patologia nei primi anni di vita
- L' acido omogentisico forma con gli anni pigmenti che si depositano nelle ossa, nel tessuto connettivo e in vari organi e ciò rappresenta la causa delle complicazioni artritiche riscontrate in questi pazienti

QUADRO CLINICO

Pigmentazione dei tessuti dovuta all'accumulo di acido omogentisico, causando una pigmentazione simile a quella generata dalla melanina, detta ocronosi.

Il pigmento si accumula nelle cartilagini delle articolazioni, delle orecchie, nelle sclere. Si osserva anche una pigmentazione bluastra delle unghie.

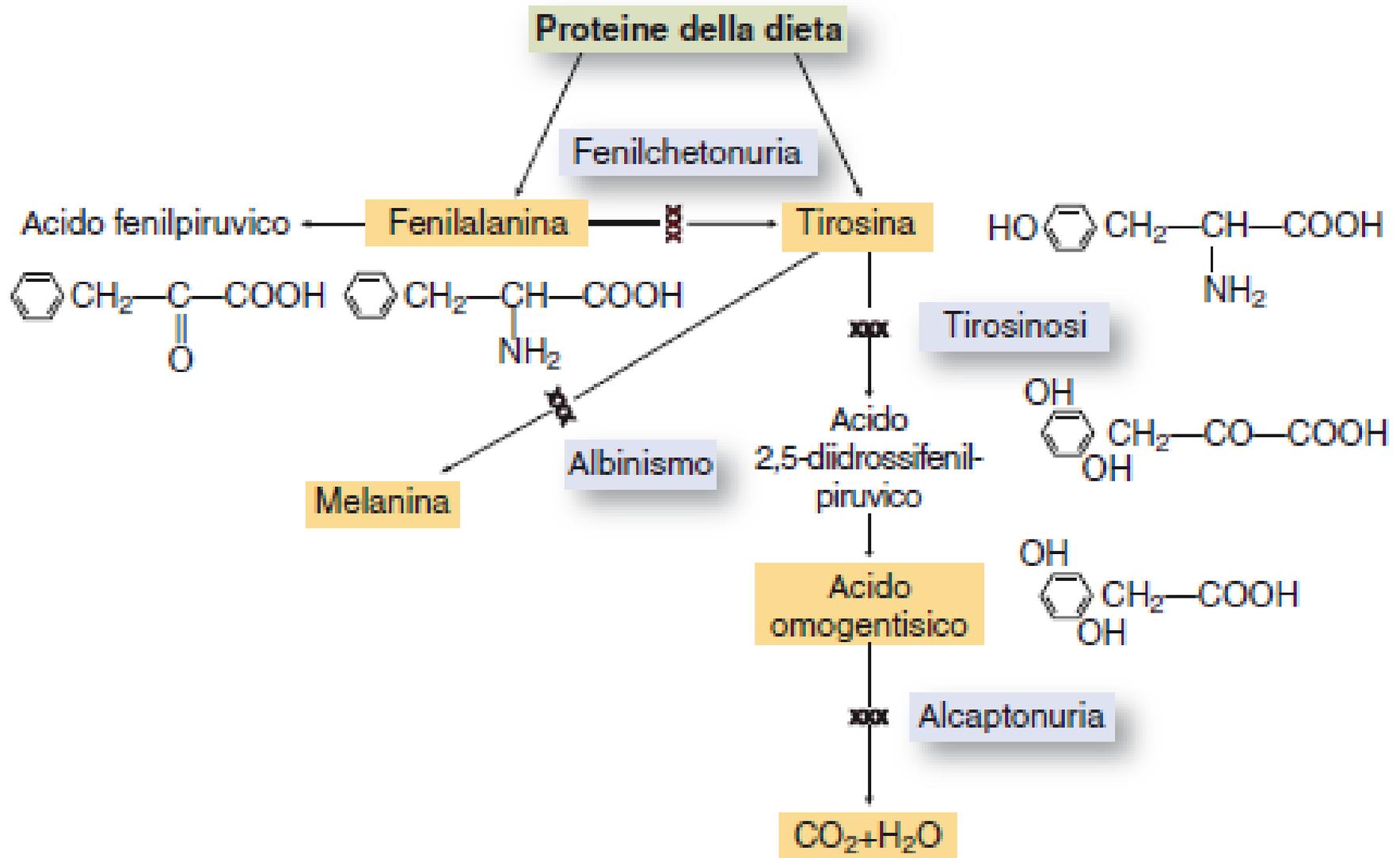


La principale conseguenza clinica di tale difetto metabolico è un'artropatia particolarmente disabilitante che compare nella III decade con degenerazione delle cartilagini e che interessa il rachide e le grosse articolazioni.

TERAPIA

- Lo scopo del trattamento dei pazienti alcaptonurici è quello di prevenire o minimizzare gli effetti dell'artropatia.
- Anche se è stato dimostrato che una dieta ipoproteica ha ridotto l'escrezione di HGA in bambini di età inferiore ai 12 anni, negli adolescenti e negli adulti gli effetti della dieta sono risultati meno efficaci e diminuiscono con l'aumentare dell'età.

ALBINISMO

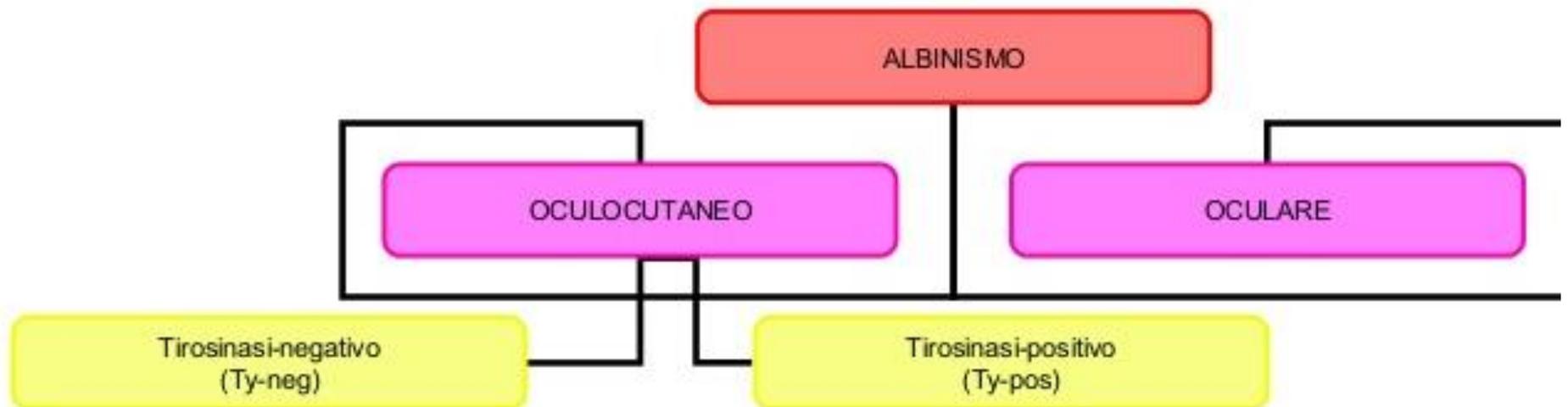
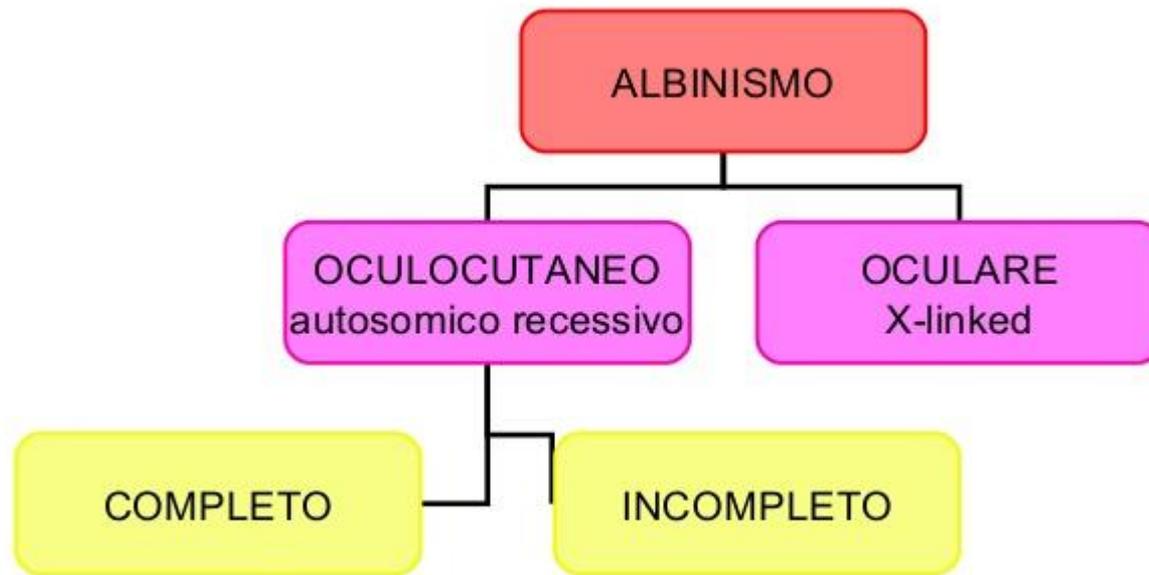


ALBINISMO

Si intende un gruppo eterogeneo di almeno 10 patologie ereditarie che mostrano IPOPIGMENTAZIONE conseguente alla ridotta biosintesi di MELANINA.

L' albinismo è causato da mutazioni recessive che codificano per proteine coinvolte nella trasformazione della tirosina in melanina o nella secrezione o nel trasporto del pigmento. Identificati 14 geni con mutazioni.

I soggetti che manifestano albinismo mancano di pigmento nei capelli, nella pelle, negli occhi.



3 FORME PRINCIPALI DI ALBINISMO:

ALBINISMO OCULO-CUTANEO TIROSINASI-NEGATIVO: caratterizzata da assenza completa di tirosinasi e quindi di melanina.

L'albinismo totale è piuttosto raro ed è caratterizzato da pelle totalmente bianca, capelli quasi bianchi o giallo paglierino di consistenza setosa e ruvida, occhi grigio-bluastri o rosei. Associato a difetto nel gene che codifica per l'enzima tirosinasi localizzato sul cromosoma 11.

ALBINISMO OCULO-CUTANEO TIROSINASI-POSITIVO: è la forma più frequente sia nella popolazione bianca che in quella nera. I pazienti nascono con un albinismo completo ma poi con l'età compare una parziale tenue pigmentazione. In questa forma il difetto è a carico di un gene localizzato nel cromosoma 15 che codifica per una proteina coinvolta nel trasporto della melanina.

L'ALBINISMO OCULARE, dove manca il pigmento nella retina (per questo spesso hanno un visus ridotto), si manifesta in un neonato ogni 15000. si trasmette con modalità recessiva legata al cromosoma X per difetto del gene OA1. Codifica per la proteina GPR143, una glicoproteina integrale della membrana melanosomale, che sembra regoli la biogenesi dei melanosomi

QUADRO CLINICO

L'albinismo è associato con un certo numero di difetti visivi come la fotofobia, il nistagmo (movimenti incontrollati dell'occhio) e scarsa acutezza visiva. La totale assenza di pigmentazione aumenta notevolmente la suscettibilità di questi soggetti alle ustioni solari ed ai tumori della pelle.



Ragazza albina di Papua Nuova Guinea



DIFETTI GENETICI DEL METABOLISMO GLUCIDICO

Il glucosio è il principale substrato del metabolismo energetico e i suoi livelli ematici sono mantenuti costanti dalla continua assunzione alimentare e dai processi di gluconeogenesi e glicogenolisi. La scissione del glicogeno epatico garantisce una rapida liberazione di glucosio, e il mantenimento della sua concentrazione ematica costante.

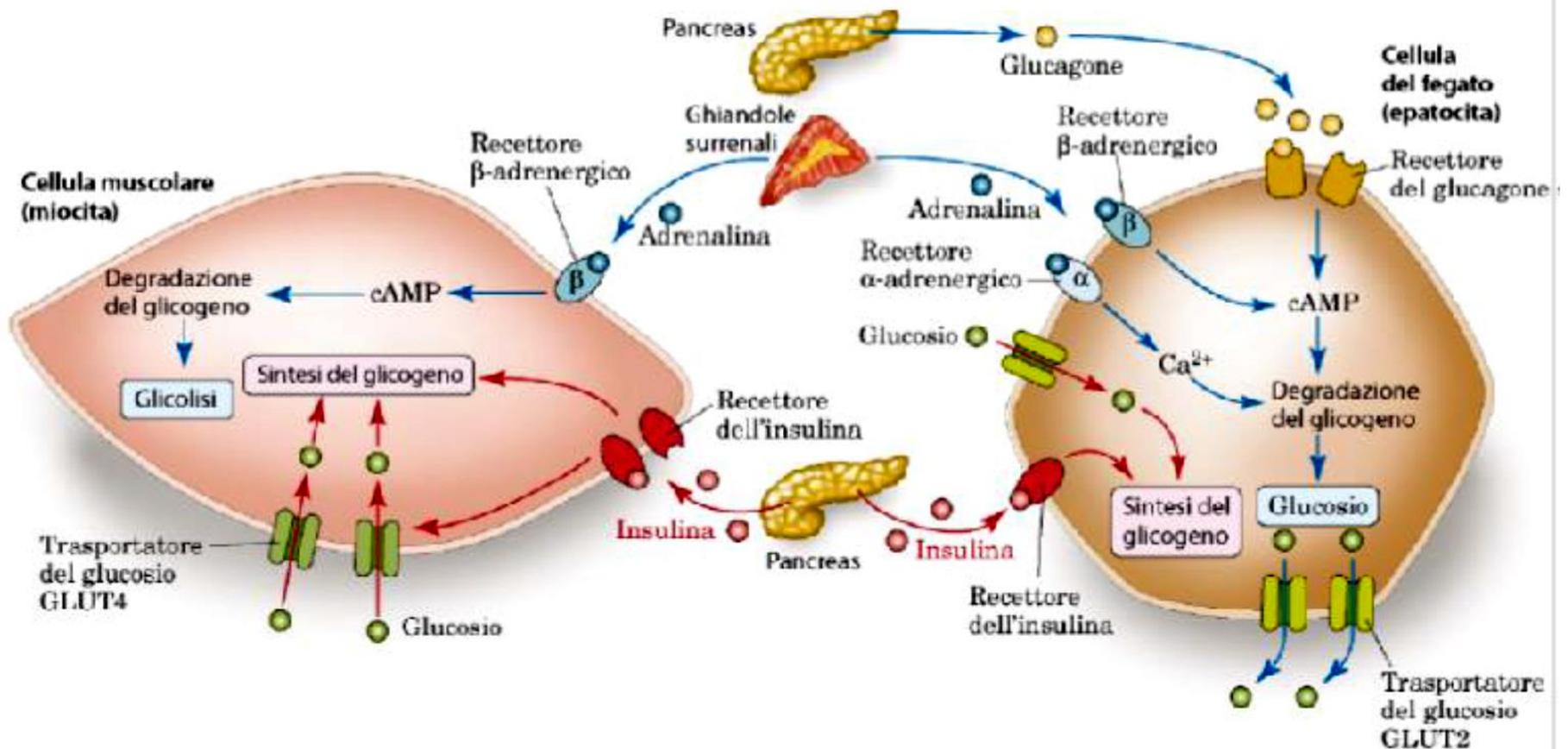
I disturbi del metabolismo del glicogeno ne causano l'accumulo nei tessuti, per cui si parla di malattie da accumulo del glicogeno o GLICOGENOSI

Da una parte ho accumulo di glicogeno, quindi accumulo del substrato, dall'altra invece ho la mancanza del prodotto

MALATTIE DA ACCUMULO DI GLICOGENO: GLICOGENOSI

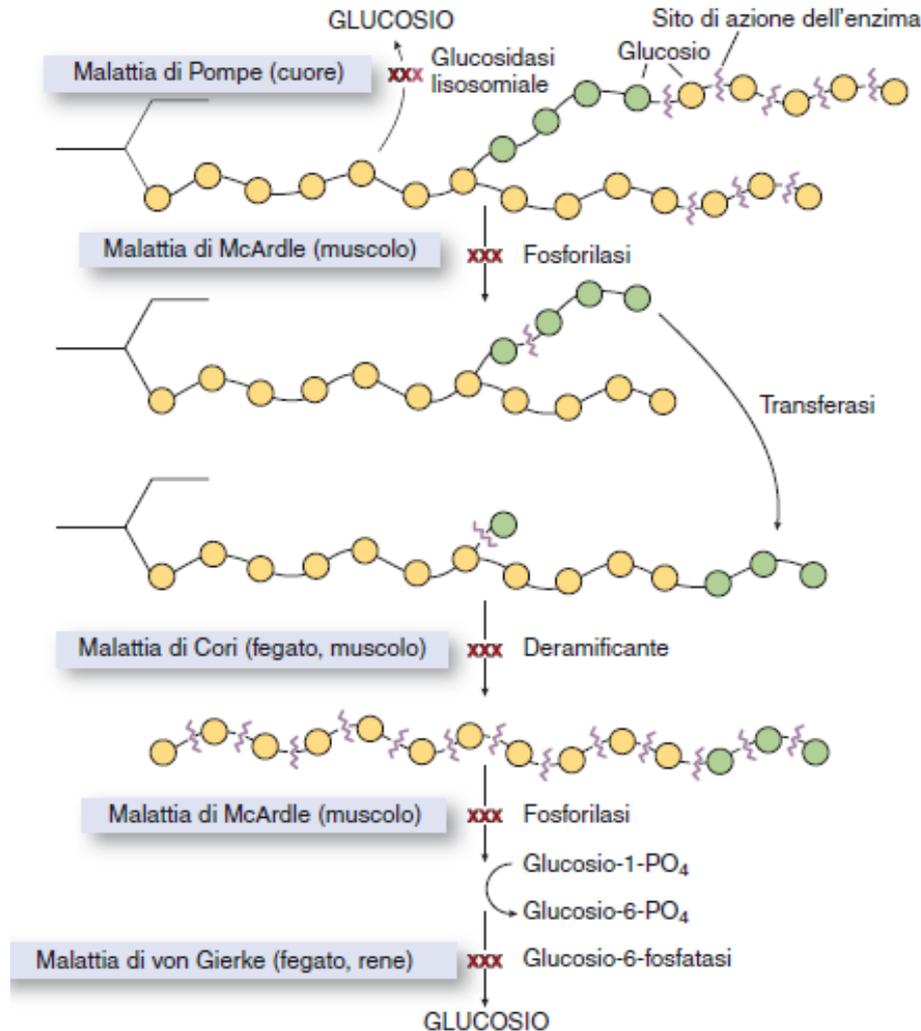
Le Glicogenosi sono un gruppo di malattie rare (1/20-25.000) legate alla difettosa funzione o carenza di uno degli enzimi implicati nel metabolismo del glicogeno. Un accumulo di glicogeno nei tessuti provoca gravissime alterazioni organiche. Gli organi più colpiti sono il fegato, il muscolo e il cuore, perché sono organi particolarmente ricchi di glicogeno.

Sintesi e degradazione del glicogeno sono sotto controllo ormonale: L'insulina stimola la sintesi del glicogeno mentre glucagone e adrenalina stimolano la degradazione del glicogeno



Le Glicogenosi derivano da un deficit ereditario di uno degli enzimi coinvolti nel metabolismo del glicogeno

Il glicogeno viene degradato attraverso due vie: la via principale a livello di citoplasma e RE e una seconda via, la via lisosomiale (colpita nella malattia di Pompe).



TIPI DI GLICOGENOSI

La mancanza degli enzimi destinati alla glicogenolisi non permette la liberazione di glucosio dal glicogeno che pertanto si accumula nelle sedi in cui è fisiologicamente presente cioè fegato e muscolo.

A seconda del tipo di enzima interessato si hanno una dozzina di diversi tipi di glicogenosi.

Il primo difetto enzimatico individuato è stato il difetto dell'enzima glucosio-6-fosfatasi (malattia di von Gierke).

A seguito dell'individuazione di altri difetti enzimatici è nata la classificazione numerica delle Glicogenosi. La malattia di von Gierke è diventata Glicogenosi 1 cui hanno fatto seguito gli altri numeri in base alle successive scoperte.

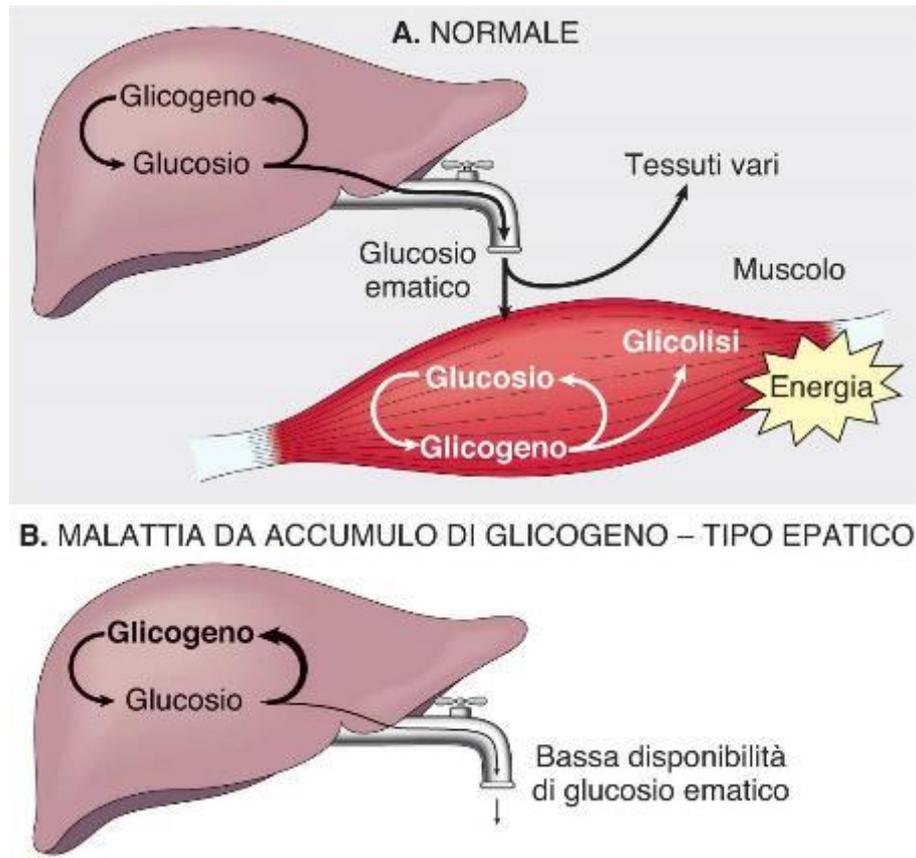
Vengono trasmesse come carattere autosomico recessivo, tranne il tipo VIII, che si eredita con carattere recessivo legato al cromosoma sessuale X. La frequenza di tutte le forma di GLICOGENOSI è di 1/20.000 nati vivi.

<i>Glicogenosi</i>	<i>Deficit</i>	<i>Organi colpiti</i>	<i>Sintomi</i>
I Von Gierke	Glucosio 6-fosfato fosfatasi (Ia) Trasportatore del G6P (Ib) 1:100.000 nati	fegato	Esordio clinico 3-4 mesi. Epatomegalia ↓Accrescimento Ipoglicemia (convulsioni, coma) chetosi a digiuno , iperlipidemia. Adenomi epatici 2 ^a -3 ^a decade
II Pompe	α 1-4 glucosidasi lisosomiale	cuore	Esordio nel lattante. Cardiomegalia, ipotonia muscol. Morte prima dei 2 anni x insuff. cardiorespiratoria Anche forme lievi con debolezza muscol. nell' adulto
III Cori	Enzima de- ramificante (amilo 1-6 glucosidasi) 1:100.000 nati	muscolo fegato	Simile al tipo I, meno grave, . Ipoglicemia a digiuno.
IV Andersen	Enzima ramificante Molto rara	fegato	Esordio 1-2 mesi. Epatomegalia, ↓Accrescimento Morte prima dei 2 anni per insufficienza epatica da cirrosi.

Glicogenosi	Deficit	Organi colpiti	Sintomi
V McArdle	Fosforilasi	muscolo	Diagnosi su giovani adulti (20-30 aa). Intolleranza muscolare allo sforzo: crampi e mioglobinuria (da rhabdomiolisi)
VI Hers	Fosforilasi chinasi (VI A) 80% Fosforilasi (VI B)20%	fegato	Evoluzione clinica molto sfumata (simile tipo I)
VII Tarui	Fosfofruttochinasi Molto rara	muscolo	Simile al tipo IV
VIII	Fosforilasi chinasi	fegato	Epatomegalia e ritardo della crescita. Decorso benigno.
0	Glicogeno sintasi Molto rara	fegato	Ipoglicemia, chetonemia convulsioni. No epatomegalia no iperlipidemia Iper-glicemia e -lattacidemia dopo i pasti

GLICOGENOSI EPATICHE

Dato che il metabolismo epatico dei carboidrati è responsabile dell'omeostasi del glucosio plasmatico, questo gruppo di disturbi causa tipicamente ipoglicemia a digiuno ed epatomegalia. Alcuni deficit (tipo III, IV e VIII) possono essere associati a cirrosi. Anche altri organi sono talvolta coinvolti (disfunzione renale nel tipo I e miopatia scheletrica nei tipi III e IV).



La Glicogenosi di tipo I, o malattia di von Gierke, è a trasmissione autosomica recessiva.

Ne esistono due forme: IA e IB.

La prima forma (IA) è causata da un **deficit dell'enzima glucosio-6-fosfatasi** che è l'unico enzima del glicogeno all'interno del reticolo endoplasmatico, e presente solo nel fegato e in piccole percentuali nel rene;

la seconda (IB) è causata da un **deficit della proteina di trasporto G6P traslocasi** (trasferisce il G6P dal citosol al reticolo endoplasmatico dove si trova la glucosio-6-fosfatasi).

Il glicogeno epatico di questi pazienti presenta una struttura normale, ma è presente in quantità enormemente grandi e si accumula a livello epatico.

L'assenza di questo enzima nel fegato causa ipoglicemia, crisi convulsive provocate da ipoglicemia e epatomegalia. Accumulo e aumento di volume anche dei reni

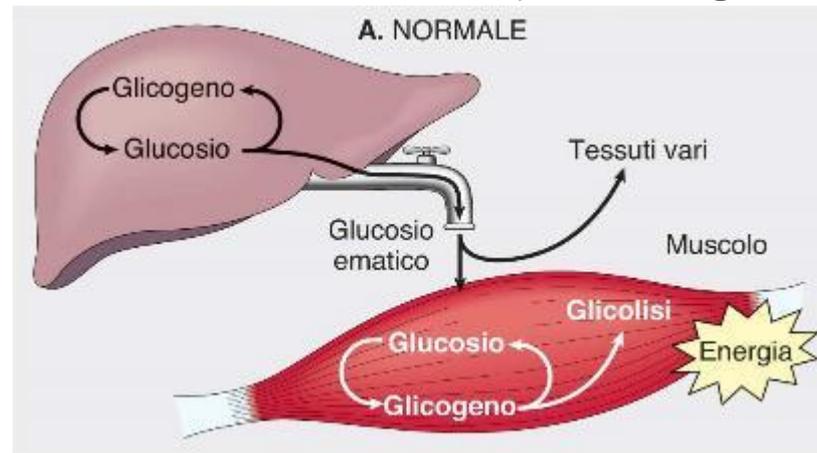
I pazienti affetti da questa patologia hanno ritardo di crescita e inoltre presentano anche una elevata dipendenza dal metabolismo dei grassi con iperlipidemia (alti livelli plasmatici di trigliceridi e di colesterolo).

La terapia si basa sul controllo della dieta, con l'eventuale introduzione dell'amido, sul mantenimento della glicemia nel range di normalità (anche tramite l'insulina), oppure con terapia enzimatica

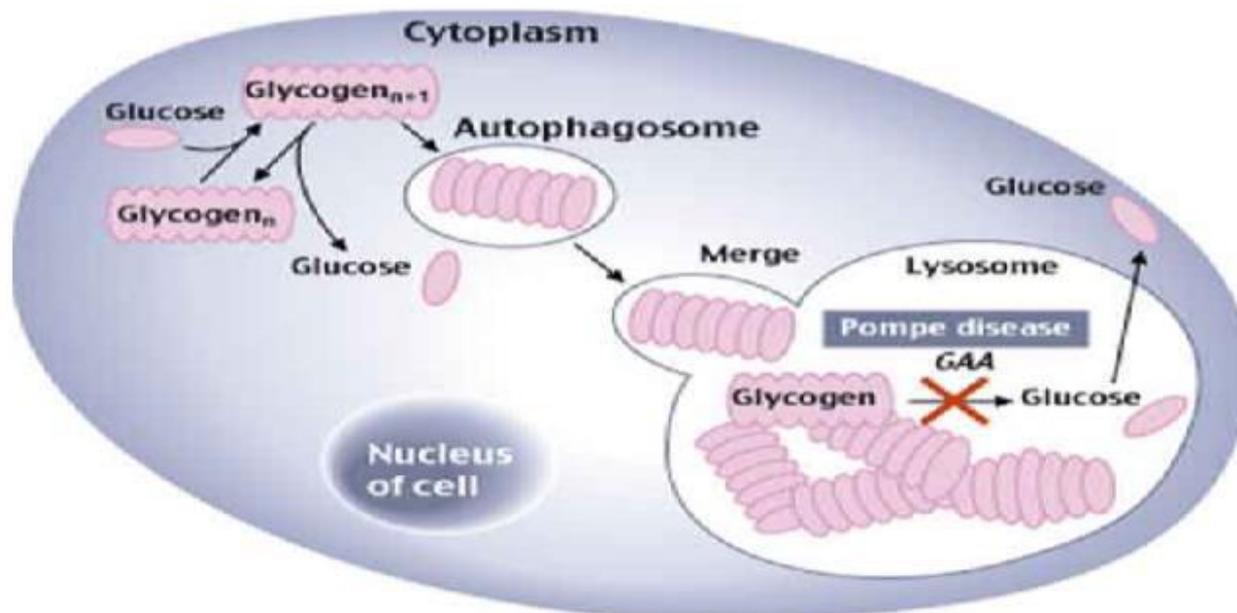
GLICOGENOSI MUSCOLARI

Il ruolo del glicogeno nei muscoli è di fornire substrati per la generazione dell'ATP necessaria alla contrazione muscolare. Le G. che colpiscono i muscoli sono suddivise in due gruppi principali:

- quelle con disturbi muscolari caratterizzati da dolore muscolare, intolleranza allo sforzo, mioglobinuria e affaticabilità (es. malattia di McArdle, tipo V)
- quelle in cui i pazienti presentano cardiomiopatia ipertrofica e/o progressiva debolezza dei muscoli scheletrici e atrofia (es. Glicogenosi di tipo II-malattia di Pompe)



La via lisosomiale: benché la maggior parte del glicogeno venga idrolizzato nella via principale una certa percentuale viene intrappolata in un autofagosoma che si fonde con un lisosoma contenente un enzima, la maltasi acida o α 1,4 glucosidasi, che lo degrada. Nella malattia di Pompe è proprio il difetto di questo enzima la causa scatenante, mentre l'altra via resta funzionante.



La Glicogenosi di tipo II, o malattia di Pompe, è causata da una carenza ereditaria dell' enzima lisosomiale α 1-4 Glucosidasi (maltasi acida) il cui gene è in 17q23.

È una malattia autosomica recessiva e nonostante sia rara, è in realtà la glicogenosi più frequente e si manifesta con un'incidenza di 1:10000.

Caratterizzata da accumulo lisosomiale di glicogeno non degradato in molte cellule ma soprattutto nel cuore e nel muscolo. Il glicogeno si accumula nei lisosomi, a differenza delle altre glicogenosi (in cui l'accumulo avviene nel citoplasma).



Fotografia al microscopio elettronico di tessuto muscolare scheletrico di un neonato affetto da glicogenosi di tipo II (malattia di Pompe).

Nel muscolo scheletrico il glicogeno si accumula e non può essere degradato in glucosio, causando quindi deficit di produzione dell'energia per la contrazione muscolare da cui derivano ipotonia muscolare, crampi muscolari, perdita delle funzioni elementari del movimento degli arti, fino alla necessità della sedia a rotelle. A livello cardiaco si verifica un ingrossamento del cuore causato dall'accumulo di glicogeno nelle cellule cardiache.

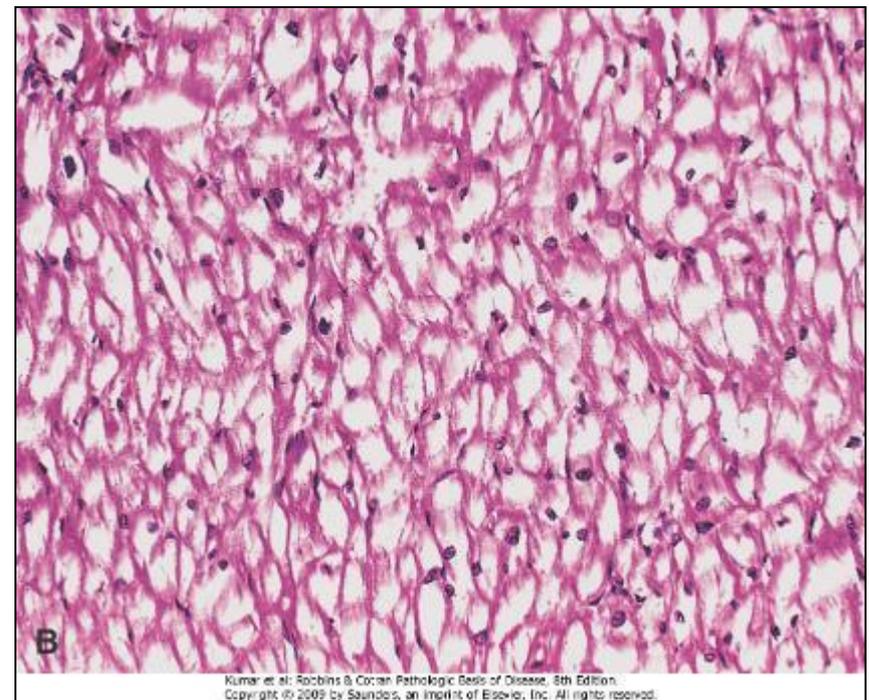
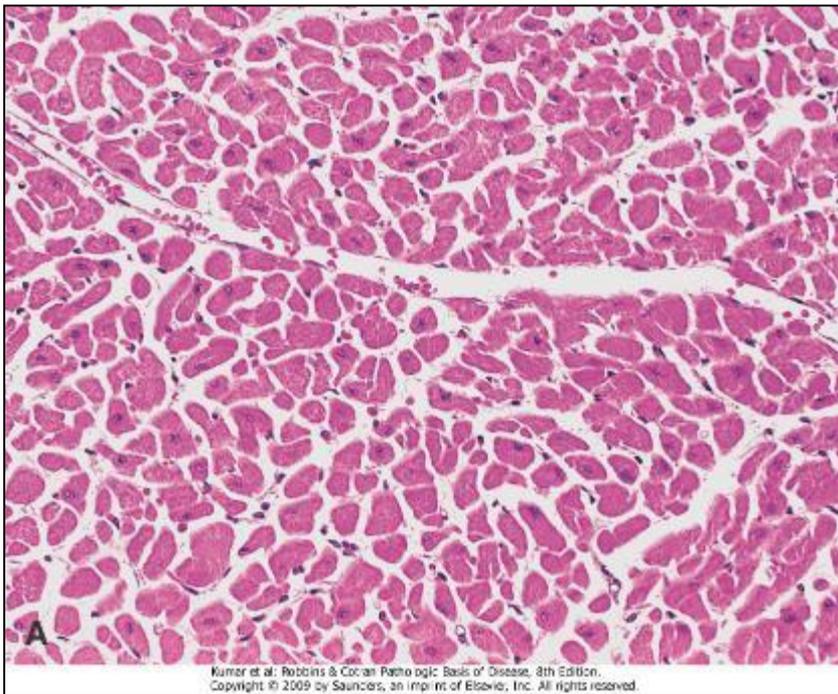


Figure 5-17 Pompe disease (glycogen storage disease type II). A, Normal myocardium with abundant eosinophilic cytoplasm. B, Patient with Pompe disease (same magnification) showing the myocardial fibers full of glycogen seen as clear spaces.

Della malattia di Pompe esistono due varianti:

- **La forma infantile**, più grave e legata alla mancanza enzima, con conseguente miopatia e cardiopatia. Queste sono però più facili da diagnosticare. Esordio nel lattante. Epatomegalia lieve ma cardiomegalia massiva, ipotonia muscolare e insufficienza cardiorespiratoria entro i 2 anni di età.
- **La forma giovanile/adulta**, caratterizzata da un enzima meno attivo, meno funzionante. La comparsa dei sintomi è ritardata, con manifestazioni che emergono, di solito, intorno all'adolescenza. Tale forma di malattia comporta solitamente miopatia (con deterioramento muscolare progressivo) senza però cardiopatia. Il fenotipo è quindi più lieve rispetto al precedente e la presenza della malattia consente, comunque, di condurre una vita abbastanza normale. La loro diagnosi è più difficile e spesso vengono scambiate per forme di distrofia.

La Glicogenosi di tipo V, o malattia di McArdle, è causata da una carenza ereditaria dell'enzima Fosforilasi muscolare, il cui gene è localizzato in 11q13, che limita la produzione di ATP mediante glicogenolisi, determinando un accumulo di glicogeno. Il deficit di miofosforilasi compromette il clivaggio delle molecole glucosiliche dalla catena lineare del glicogeno.

Causa accumulo di glicogeno solo nel muscolo scheletrico soprattutto in area subsarcolemmatica.

I sintomi di esordio (intolleranza agli sforzi con dolore o crampi muscolari) si sviluppano solitamente nella tarda infanzia o in età adulta e vengono scatenati da sforzi brevi ma molto intensi (come la corsa veloce o il sollevamento di pesi) e attività meno intense ma prolungate (come salire le scale o camminare in salita).

