

N.B. Info prese dal Pontieri. Mancano le glicogenosi (fatte bene sugli appunti di Cartograph o mister service, come anche le galattosemie e il metabolismo e le alterazioni delle lipoproteine, da integrare).

FISIOPATOLOGIA DEL METABOLISMO.

ALTERAZIONI metabolismo GALATTOSIO.

Il galattosio è un monosaccaride derivante dalla scomposizione del lattosio ingerito in due monosaccaridi, di cui l'altro è glucosio, grazie alla LATTASI.

Intolleranza al lattosio.

Essa è dovuta alla perdita della lattasi intestinale, e alla conseguente incapacità di digerire il lattosio. Si manifesta con nausea, gonfiore, crampi addominali e diarrea. Comunque, se ne distingue **una forma primaria, e una secondaria.**

La forma primaria è distinta in due tipi:

- Deficienza di lattasi nell'adulto, comune disturbo genetico, più diffuso nella popolazione nera e orientale.
- Deficienza di lattasi nel bambino (molto rara)

La forma secondaria è dovuta a malattie gastrointestinali che causano malassorbimento.

L'attività enzimatica della lattasi è alta nell'infanzia, diminuisce nella maggior parte degli adulti rimanendo poi bassa tutta la vita. Il lattosio non assorbito è convertito in idrogeno dalla flora batterica intestinale ed eliminato con il respiro.

Il galattosio ottenuto viene convertito in Gal-1-P dalla **galattochinasi** (che strappa il P a una molecola di ATP). Il Gal-1-P viene associato dalla **uridil-transferasi** a una molecola di UDP, (che si libera di una molecola di Glucosio-1-P). Si forma UDP-galattosio, che è convertito in UDP-glucosio dalla **UDP 4-epimerasi**.

Galattosemia.

La carenza o l'alterazione ereditaria di uno degli enzimi porta a questa malattia. Ve ne sono tre forme, e in ognuna è alterato un diverso enzima. La carenza più grave è **quella da transferasi**, in cui si hanno anche ridotto accrescimento del bambino, ritardo mentale e danni epatici, se il neonato non segue fin da subito e mantiene una dieta priva di lattosio.

In tutte e tre le forme i danni sono causati dall'accumulo di **galattitolo**, forma ridotta del galattosio, nelle cellule, che richiama acqua dall'esterno (in particolare, la lesione osmotica nel cristallino favorisce l'alterazione della sintesi proteica e cataratta). L'accumulo di galattosio nel sangue potrebbe causare lesioni del tessuto nervoso per disidratazione delle cellule nervose.

Tutte e tre le forme sono rare e si trasmettono come carattere autosomico recessivo.

ALTERAZIONI METABOLISMO FRUTTOSIO.

Il saccarosio viene scisso in glucosio e fruttosio dalla saccarasi, il cui deficit è davvero raro.

Il fruttosio nel fegato viene convertito in fruttosio-1-P dalla **fruttochinasi**, e poi scisso dall' **aldolasi B** in gliceraldeide e diidrossiacetonfosfato. Entrambi i composti sono convertiti in fosfogliceraldeide, intermedio della via glicolitica!

Fruttosuria essenziale.

Causata da un deficit di fruttochinasi, è un'anomalia benigna che non compromette lo stato generale, si trasmette come carattere autosomico recessivo, e determina aumento del fruttosio plasmatici e fruttosuria.

Intolleranza ereditaria al fruttosio.

Dovuta ad assenza dell'enzima aldolasi B, è un'anomalia grave e letale, trasmessa come carattere autosomico recessivo.

I sintomi(vomito, ipoglicemia,convulsioni, fruttosuria) sono dovuti all'accumulo di fruttosio-1-P nei tessuti, e alla deplezione di ATP(usato per fosforilare il fruttosio) e di P(usato per rifosforilare l'ADP nei mitocondri).

La diminuzione di ATP comporta abbassamento anche di altri nucleotidi, come UDP-glucosio e GTP; l'abbassamento di GTP causa conversione di AMP in inosina-mono-fosfato(e attraverso tutta una serie di reazioni,in inosina,ipoxantina, xantina e infine acido urico) e iperuricemia, poiché il GTP inibisce l'AMP deaminasi,l'enzima responsabile!

La diminuzione di ATP, inoltre, causa alterazione del trasporto ionica transmembrana, depressione sintesi proteica, e diminuzione dei fattori per la coagulazione del sangue. L'ipoglicemia sarebbe causata da un blocco della gluconeogenesi e della glicogenolisi epatica.

Deficienza ereditaria di fruttosio 1,6 difosfato fosfatasi(in realtà disordine della gluconeogenesi, che viene bloccata, e ciò causa ipoglicemia, chetoacidosi, coma e convulsioni nei primi giorni di vita.

Inoltre, il fruttosio può essere ottenuto anche dal glucosio attraverso due tappe,catalizzate dalla **aldoso reduttasi**(per la conversione in **sorbitolo**) e dalla sorbitolo deidrogenasi(per la conversione in **fruttosio**).

Ma in alcuni tessuti(cristallino, retina e cellule nervose) è presente solo l'aldoso reduttasi! Poiché il sorbitolo non ha trasportatori che lo caccino fuori dalla cellula, vi rimane, causando lesioni osmotiche. A queste lesioni osmotiche vengono attribuite **alcune delle alterazioni associate a diabete**: cataratta, retinopatie, nefropatie, neuropatie.

Vedi **pentosuria e sindromi da malassorbimento e intolleranza** dei carboidrati sul libro.

BIOSINTESI e METABOLISMO LIPOPROTEINE.

Per semplicità lo possiamo dividere in tre grandi aspetti.

TRASPORTO DEI GRASSI ESOGENI.

I trigliceridi e il colesterolo assunti con il cibo sono inglobati nei **chilomicroni**, i quali presentano le apolipoproteine **B-48**; in circolo essi acquistano le **apo C-II**, i cofattori della lipoprotein-lipasi presenti sulla membrana delle cellule endoteliali. Queste idrolizzano la maggior parte dei trigliceridi contenuti nei chilomicroni:

-Una parte degli acidi grassi ottenuti è usata direttamente dal tessuto adiposo e dal muscolo;

-Una parte viene trasportata dall'albumina al fegato.

Dopo la lipolisi, i chilomicroni si rimpiccioliscono; poi vi è uno **scambio reciproco con le HDL**(essi cedono fosfolipidi e apolipoproteine, le HDL cedono **apoE** a ciò che rimane dei chilomicroni, "remnants"). I remnants sono captati dal fegato che ha recettori per i remnants, e i lipidi e le proteine sono degradati.

TRASPORTO DEI GRASSI ENDOGENI.

Trigliceridi e colesterolo sono elaborati dal fegato per formare le **VLDL**, che contengono **apoB-100**, **apo C-II**, e **apoE**.

Anche i loro trigliceridi vengono idrolizzati dalla lipoproteinlipasi endoteliale, ed esse si convertono in **IDL**, che possono essere captate dal fegato oppure ulteriormente degradate da lipasi in **LDL**.

L'apo B-100 delle LDL è riconosciuta da recettori presenti su endotelio, muscolatura liscia, e cellule di altro tipo, e ne permette l'endocitosi e la degradazione intracellulare. Il **colesterolo** che si libera sopprime la sintesi endocellulare di altro colesterolo, stimola la riesterificazione di quello libero, e sopprime l'entrata di nuovi esteri del colesterolo nella cellula.

Le LDL rimangono in circolo per diversi giorni, e più passa il tempo, più è probabile che il loro recettore apoB-100 vada incontro a modificazioni e sia reso irriconoscibile. Comunque alla fine esse sono inglobate da macrofagi e cellule endoteliali. Se sono ossidate e diffondono nell'intima arteriosa per lesione endoteliale, possono favorire **aterosclerosi**.

TRASPORTO INVERSO DEL COLESTEROLO DAI TESSUTI AL FEGATO

Il colesterolo non può essere ossidato nei tessuti periferici, dunque dev'essere trasportato di nuovo al fegato dove è eliminato con la bile.

Le **HDL**, sintetizzate dal fegato stesso, asportano il colesterolo dai tessuti periferici, e poi esso viene esterificato grazie dall'enzima plasmatico **LCAT**(Lecitina: Colesterolo AcilTransferasi); grazie all'esterificazione, le HDL acquisiscono la forma matura sferica, con un "core" di esteri del colesterolo necessaria allo scambio con le altre lipoproteine

Dopo aver ricevuto apoC dalle VLDL e apoE dal liquido interstiziale, interagiscono con il recettore delle LDL sul fegato e sono captate.

REGOLAZIONE ORMONALE

L'**Insulina** riduce la liberazione di acidi grassi dal tessuto adiposo (inibendo la lipasi del tessuto adiposo), promuovendo immagazzinamento trigliceridi aumentando l'attività della lipasi lipoproteica, ma diminuendo quella della lipasi del tessuto adiposo.

Nel fegato promuove litogenesi e sintesi VLDL (per questo i soggetti diabetici insulino-dipendenti soffrono di steatosi epatica).

Catecolamine, noradrenalina, ormone della crescita, glucocorticoidi, ormoni tiroidei e glucagone stimolano la lipasi del tessuto adiposo.

IPERLIPOPROTEINEMIE PRIMITIVE.

IPERCOLESTEROLEMIE.

Ipercolesterolemia familiare (fenotipo IIa)

Carattere autosomico dominante; aumento livelli plasmatici di LDL e di colesterolo, loro deposizione nella cornea, nei tendini (xantomi) e nelle arterie (ateromi).

Gli omozigoti sviluppano i sintomi già nei primi anni di vita, e spesso muoiono di infarto prima dei venti anni. **Gli eterozigoti** sviluppano i sintomi dopo i 30 anni, in loro la malattia è più lieve.

Le mutazioni scatenanti sono divise in **5 classi**:

- I.** Sono rare, provocano assenza del recettore per LDL.
- II.** Sono più comuni, provocano accumulo del recettore nel RE perché non può essere trasportato nell'apparato di Golgi.
- III.** I recettori non riescono a legare le LDL.
- IV.** Le LDL legate non sono internalizzate.
- V.** I recettori sono incapaci di staccarsi dalle LDL.

Iperlipidemia combinata familiare (fenotipo IIb)

Quadro lipidemico multiplo; carattere autosomico dominante; un terzo dei membri può presentare ipercolesterolemia, un terzo aumento sia del colesterolo sia dei trigliceridi, un altro terzo aumento solo dei trigliceridi...

Ipercolesterolemia poligenica

Modesto accumulo nel plasma LDL dovuta a fattori sia genetici sia ambientali; patologia spesso asintomatica.

DISBETALIPOPROTEINEMIA FAMILIARE (fenotipo III)

Aumento plasmatico di colesterolo e trigliceridi, per la presenza di **betaVLDL**, più ricche in colesterolo. In una particolare forma recessiva, gli omozigoti sono

predisposti alla iperlipidemia, che si manifesta associata ad altri fattori (obesità, diabete, ecc.)

Causa: mutazione dell'apoE che determina ridotta affinità delle VLDL per i recettori epatici. Quindi le VLDL e i remnants non sono rimossi dal circolo, e producono xantomi o ateromi.

IPERTRIGLICERIDEMIE PRIMITIVE

-Iperchilomicronemia familiare (fenotipo I). Il difetto è la carenza o assenza di lipasi lipoproteica, che idrolizza i trigliceridi di chilomicroni e VLDL. I chilomicroni rimangono in circolo anche durante digiuno prolungato. Carattere autosomico recessivo.

-Ipertrigliceridemia familiare (fenotipo IV). La più frequente, compare di solito in età adulta, è associata a varie anomalie genetiche, ma può essere anche secondaria a diabete mellito, eccessivo consumo di alcool...

-Iperlipidemia mista (fenotipo V)

Ridotta clearance di lipidi esogeni (chilomicroni) ed endogeni (VLDL); compare nell'età adulta con xantomi, dolore addominale e pancreatite... Si accompagna spesso a obesità; le forme secondarie hanno come causa principale l'etilismo.

-Deficienza familiare di apoC II

Per questa mancanza o carenza i chilomicroni e le VLDL si accumulano nel sangue; si ha massiccia iperlipidemia fin dalla prima infanzia, dolore addominale dovuto ad attacchi di pancreatite acuta.

-Iperalfalipoproteinemia familiare

Aumento sierico delle HDL; lieve aumento del colesterolo, ma nessun segno clinico.

IPOLIPOPROTEINEMIE

Abetalipoproteinemia familiare.

Causata da difetto di produzione di apoB-48 e B-100 da parte di enterociti ed epatociti, per cui i chilomicroni, VLDL ed LDL sono assenti nel plasma; carattere autosomico recessivo. Si riscontra malassorbimento dei grassi, neuropatia, acantocitosi.

Ipobetalipoproteinemia familiare.

Rara, nella quale le LDL e i chilomicroni sono molto bassi, dovuta a difetto di produzione di apo B-38 e apoB-100, totale negli omozigoti, parziale negli eterozigoti. Carattere autosomico dominante.

Abetalipoproteinemia normotrigliceridemia. Rarissima, difetto di produzione di sola apo B-100, assenti solo le VLDL e le LDL.

Deficienza familiare di HDL o analfalipoproteinemia.

Assenza di HDL, con accumulo di esteri del colesterolo nei macrofagi di molti organi; ipercolesterolemia, trigliceridi normali. Ridotta sintesi di apoA-I e apoA-II, proteine strutturali delle HDL.

Ipoalfalipoproteinemia familiare. Diminuzione HDL.

Deficienza familiare di LCAT.

LCAT trasferisce un acido grasso al colesterolo nelle HDL. La sua mancanza impedisce la maturazione delle HDL, e il conseguente interscambio con altre lipoproteine, con accumulo di colesterolo e fosfatidilcolina nel plasma e nei tessuti.

FISIOPATOLOGIA METABOLISMO AMMINOACIDI.

Il muscolo e il fegato sono le principali fonti di amminoacidi per la sintesi proteica e per la gluconeogenesi; però anche l'albumina plasmatica all'occorrenza può essere degradata per ottenere amminoacidi.

Il catabolismo proteico aumenta nella febbre, necrosi tissutale, tumori maligni e ipertiroidismo.

L'anabolismo è stimolato dall'ormone della crescita, dal testosterone e dall'insulina.

Vi sono due grandi classi di alterazioni del metabolismo degli amminoacidi:

- Alterazioni dovute a carenza di specifici enzimi.
- Alterazioni del trasporto transmembrana di amminoacidi.

IPERFENILALANINEMIE e FENILCHETONURIA.

In esse è alterata l'ossidazione della fenilalanina a tirosina (per difetto di vari enzimi coinvolti nel processo), con aumento ematico e tissutale dell'amminoacido. Hanno carattere autosomico recessivo.

-**Tipo I o classico.** Forma che se non viene trattata subito fin dall'infanzia, porta a gravi lesioni cerebrali e a ritardo mentale. Presenza di acido fenilpiruvico (con un gruppo che tonico) nelle urine. Assenza fenilalanina idrossilasi.

-**Tipo II (persistente) e III (transitoria).** Forme benigne, non danneggiano lo sviluppo mentale. Deficienza fenilalanina idrossilasi (nella II), ritardata maturazione dell'enzima (nella III, perciò è transitoria).

-**Tipo IV e V,** provocano disturbi neurologici e ritardo mentale. Difetto diidrotropteridina riduttasi (nella IV), che produce **tetraidrotropterina**, usato per l'idrossilazione della fenilalanina, e diidrotropteridina sintetasi (nella V).

La **fenilalanina idrossilasi** si trova nel fegato, nel rene e nel pancreas. Una sua carenza causa accumulo di fenilalanina, che in altre vie metaboliche dà acido fenilpiruvico, fenilattico, fenilacetico che sono escreti con le urine.

Le alterazioni cerebrali sono dovute a:

-**alti livelli di fenilalanina**, che saturando i siti per l'assorbimento degli amminoacidi, provocano un blocco del trasporto degli altri nel cervello, con riduzione sintesi di proteine e melanina(ecco perché vi è ipopigmentazione dei capelli e della cute.

-**carenza di tirosina**, che causa diminuzione della sintesi delle amine neuro e vasoattive dopamina e noradrenalina.

-**azione tossica cataboliti fenilalanina**.

Nelle forme gravi, i bambini non curati presenteranno ritardato sviluppo psicomotorio; per scoprire se sono affetti basta rilevare i livelli di fenilalanina nel sangue dei neonati.

ALCAPTONURIA.

I soggetti eliminano con le urine grandi quantità(4-8 g/die) di **acido omogentisico**, intermedio del catabolismo tirosinico, a causa del deficit della sua **ossidasi**(a livello del fegato e del rene)capace di convertirlo in acido maleilacetacetico.

Le urine di questi pazienti, se lasciate un po' all'aria, anneriscono per la formazione di un composto ossidato dell'acido omogentisico detto **alcaptone**.

Questo pigmento scuro, derivato dalla polimerizzazione in pH alcalino di acido omogentisico, si può depositare anche nelle cartilagini, nelle sclere e in altri tessuto connettivi(**ocronosi**, quadro evidente a partire dal secondo o terzo decennio di vita detto così perché i tessuti appaiono di colore ocra al microscopio). La sua deposizione si accompagna spesso a processi infiammatori, specialmente a livello delle articolazioni.

ALBINISMO.

Si manifesta con l'assenza di pigmenti melaninici, e l'alterazione è ereditata come carattere autosomico recessivo; è causato dall'assenza o carenza dell'enzima **tirosinasi**, fondamentale per la biosintesi della **melanina**.

Essa viene sintetizzata nei melanosomi, dove la tirosinasi(che contiene rame) idrossila la tirosina prima a DOPA, e poi una seconda volta a dopachinone. Da questo si può avere la sintesi delle **eumelanine**(pigmento bruno o nero insolubile), delle **feomelanine**(pigmento rosso/giallo), e dei **tricocromi**(pigmenti feomelaninici contenenti zolfo).

La melanina prodotta dai melanociti viene trasferita ai cheratinociti, dando colore alla cute e al pelo.

A seconda delle zone in cui è manifesto, si distingue un **albinismo oculocutaneo**(occhi, cute e peli), un **albinismo oculare**(solo occhio). In entrambe le forme vi è fotofobia e diminuità acuità visiva.

L'**albinismo oculocutaneo** può essere **tirosinasi-negativo**(diviso a sua volta in due sottogruppi: il primo non possiede la tirosina, con completa assenza di pigmento e marcata fotosensibilità; il secondo produce un enzima dall'attività ridotta) o **tirosinasi-positivo**(caratterizzato da albi che alla nascita sono simili ai tirosinasi-negativi, ma che con l'età producono un po' di melanina, ed è causato dalla mutazione in geni codificanti per proteine implicate nella melaninogenesi).

L'**albinismo oculare** presenta una forma autosomica recessiva, e una legata al cromosoma X.

ALTERAZIONI METABOLISMO PURINICO

L'acido urico deriva dall'ossidazione di basi puriniche di origine endogena e alimentare. I nucleotidi purinici possono essere sintetizzati attraverso due vie:

-SINTESI DE NOVO(avviene soprattutto nel fegato), a partire da ribosio-5 fosfato e altri precursori non purinici, fino alla sintesi di IMP, che può essere convertito in AMP o GMP. **La regolazione** avviene a livello della **PRPP sintetasi**, stimolata dal suo substrato ribosio-5P e inibita da AMP e GMP; a livello della **amidofosforibosil-transferasi**, stimolata da PRPP e inibita sempre da AMP e GMP; a livello degli stessi enzimi che a partire da IMP li sintetizzano, inibiti da AMP e GMP.

-SINTESI DI "SALVATAGGIO"(avviene nei tessuti periferici), cioè di recupero delle basi puriniche avviate al catabolismo. Ixoxantina e guanina sono combinate a PRPP per formare IMP e GMP grazie alla IGPRT; l'adenina fa lo stesso, grazie a una transferasi diversa e specifica.

Nel catabolismo i vari composti purinici sono convertiti in nucleotidi monofosfato e degradati ad **acido urico**.

L'escrezione urinaria normalmente varia tra 280 e 600 mg/die; nei gottosi varia da 150 a 1500 e oltre mg/die.

La concentrazione di acido urico nel sangue e nei liquidi biologici è determinata dall'equilibrio tra velocità di produzione e di escrezione dell'acido urico.

Perciò, questa può aumentare per:

-Iperproduzione di acido urico, derivante da una accelerata biosintesi purinica "de novo".

-Ridotta escrezione, dovuta a minore filtrazione, aumentato riassorbimento, o diminuita secrezione a livello del nefrone(nefropatia gottosa).

L'**ALCOL** causa iperuricemia sia perché accelera il turnover dei nucleotidi, sia perché la riossidazione dell'NADH che si forma nel fegato durante la sua ossidazione produce acido lattico che compete con l'acido urico per la sua escrezione nel rene.

GOTTA E IPERURICEMIA.

La gotta(derivante dal latino **guccia** perché si credeva fosse causata da una sostanza che cadesse goccia dopo goccia nell'articolazione) è caratterizzata da precipitazioni di urato monosodico nelle articolazioni, nei tessuti periarticolari, e nel rene.

L'urato monosodico si innalza nel siero(oltre i 7 mg per 100 mL)può innalzarsi anche nelle urine(**iperuricemia**, che tra l'altro è abbastanza comune nella maggior parte delle persone, da sola,senza essere associata a gotta),ma non per forza,perché la gotta potrebbe essere causata anche da una diminuita escrezione di acido urico.

Normalmente inizia a manifestarsi dopo i 30 anni.

Se ne distingue una forma **PRIMARIA**, e una **SECONDARIA**.

La forma **PRIMARIA** è una malattia multifattoriale dovuta a fattori **genetici e ambientali**:

i fattori **genetici** descritti sono l'alterazione della fosforibosil-pirofosfato-sintetasi(PRPP sintetasi) o della ipoxantina-guanina fosforibosil transferasi(IGPRT);i fattori **ambientali** sono l'alimentazione ipercalorica, l'alcol, l'obesità,il diabete mellito, l'ipertensione, lo stile di vita.

La forma **SECONDARIA** è associata a:

- Glicogenosi tipo I(iperproduzione e iposecrezione)
- Sindrome di Lesch-Nyhan(iperproduzione)
- Aumentato turnover di acidi nucleici(nell' anemia emolitica, linfomi,leucemie, mielomi, carcinomi, eccetera,), con iperproduzione
- Malattie renali che causano iposecrezione di acido urico,
- ALCOL** e acidosi metabolica (iposecrezione per azione di lattato o altri chetoacidi),
- Fruttosio(ipermetabolismo di acidi nucleici)
- Diuretici(iposecrezione)
- Ipotiroidismo(iposecrezione).

Clinicamente, la malattia attraversa tre fasi: iperuricemia **asintomatica**, un periodo con vari episodi ricorrenti di **artrite gottosa acuta**, infine **gotta cronica tofacea**.

La nefrolitiasi(**calcolosi renale**) può avvenire in qualsiasi momento, la **nefropatia** invece è tipica dell'ultimo periodo.

Artrite acuta gottosa.

L'attacco di artrite si presenta all'improvviso(quasi sempre di notte), e colpisce quasi sempre una sola articolazione,come quella metatarso-falangea dell'alluce(podagra) del ginocchio(gonagra) delle mani(chiragra) del gomito.

Il dolore cresce fino a un picco, per poi attenuarsi e risolversi in pochi giorni.

L'**urato monosodico** accumulatosi nella sinovia forma **microtomi**, che possono rompersi per microtraumi e aumentare il numero di cristalli di urato nella sinovia.

I cristalli sono chemiotattici e possono attivare il complemento, con **accumulo di leucociti** nell'articolazione.

La fagocitosi dei cristalli induce **rilascio di ROS, enzimi lisosomali e altri mediatori** come TNF e IL-6, che amplificano ulteriormente l'infiammazione e il danno all'articolazione.

Tofi

Sono depositi di cristalli di urato monosodico circondati da un infiltrato infiammatorio, simili ai granulomi da corpo estraneo, presenti nei tessuti circostanti le articolazioni degli individui gottosi.

Nefropatia e nefrolitiasi.

Nel rene si trovano depositi di urato **nell'interstizio** della parte midollare, associati a processi infiammatori e granulomi da corpo estraneo, oppure **nei tubuli collettori** sotto forma di cristalli, e in tal caso possono dare **ostruzione come dei calcoli**.

I calcoli si formano per l'alta escrezione di urati e per la più elevata acidità dell'urina dei gottosi.

SINDROME DI LESCH-NYHAN.

Sindrome con carattere recessivo legato al cromosoma X, e quindi colpisce di più i maschi. Essa è dovuta alla **deficienza totale dell'enzima IGPRT**, che permette la sintesi di recupero dei nucleotidi; la sua mancanza comporta aumento della concentrazione intracellulare di PRPP per suo diminuito consumo e aumento della sintesi purinica de novo.

I bambini nascono sani, ma già nelle prime settimane le loro urine sono arancioni per la presenza di "renella" (cristalli di acido urico), e sono soggetti a vomito e a coliche. Fra terzo e ottavo mese è evidente ritardo nello sviluppo psicomotorio; negli anni seguenti compare una forte pulsione a mordersi le dita e le labbra. I soggetti sopravvivono raramente fino al ventesimo-trentesimo anno d'età.