

Malattie metaboliche ereditarie

Le **malattie metaboliche ereditarie**, definite anche errori congeniti del metabolismo, sono un gruppo di malattie genetiche causate dal deficit parziale o totale di una specifica attività enzimatica o di una proteina che ha la funzione di trasportare specifici composti attraverso le membrane cellulari.

La via metabolica, quindi, rallenta o si blocca a livello dell'enzima carente. Le conseguenze, in generale sono:

- **Accumulo** dei composti (metaboliti) a monte del difetto
- Il **prodotto finale** della via metabolica **scarseggia o è assente**
- l'organismo **attiva vie metaboliche "collaterali"** che a volte aggirano in parte il blocco, a volte no.

Per alcune malattie metaboliche il **danno è dovuto** principalmente alla **carenza di un prodotto** importante che non viene più sintetizzato; per altre invece **all'accumulo di metaboliti** che risultano tossici, oppure per **entrambi i meccanismi**.

Il tipo di sintomi e gli organi colpiti variano in funzione del tipo di carenza enzimatica: ogni malattia metabolica ereditaria ha quindi caratteristiche cliniche diverse.

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 (in parentesi vengono indicate alcune delle malattie, più note o più frequenti):

1. **Malattie del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi** (es. fenilchetonuria, omocistinuria, la maggior parte delle acidurie organiche, difetti del ciclo dell'urea, cistinuria)
2. **Malattie del metabolismo dei carboidrati** (es. glicogenosi, galattosemia, intolleranza ereditaria al fruttosio)
3. **Malattie del metabolismo lipidico** (es. ipercolesterolemia familiare e altre dislipidemie)

Malattie del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi

Fenilchetonuria

- In individui normali la fenilalanina idrossilasi di origine epatica catalizza la conversione della fenilalanina in un aminoacido molto simile, la tirosina.
- Esistono individui privi di questo enzima a causa di un gene autosomico recessivo, e poiché non possono trasformare

regolarmente la fenilalanina, si accumulano grandi concentrazioni di questo aminoacido nel sangue, nel liquido cerebro-spinale e nell'urina.

- Nelle persone normali, parte della fenilalanina viene trasformata in acido fenilpiruvico, mentre nelle persone prive di fenilalanina idrossilasi si **produce un'eccessiva quantità di acido fenilpiruvico, che viene escreto nell'urina**. Questa condizione è stata scoperta per la presenza nell'urina del chetoacido fenilpiruvico, per cui è nota come fenilchetonuria, o PKU.
- Molti fenilchetonurici presentano microcefalia con grave deficienza mentale, pelle e capelli chiari.
- Attraverso screening genetici si può giungere a una diagnosi precoce, prevenendo in modo soddisfacente le gravi alterazioni neurologiche attraverso un ridotto apporto dietetico di fenilalanina.
- Terapia:dieta(fenilalanina è presente in molte fonti proteiche

Alcaptonuria.

- La presenza di un solo gene autosomico recessivo *al* permette la presenza nel sangue di un enzima, l'omogentisinico ossidasi che accelera la scissione di un prodotto normale del metabolismo, l'acido omogentisinico, detto anche alcaptone, metabolita della tirosina.
- Negli alcaptonurici l'omozigosi per *al* è responsabile dell'assenza di questo enzima, e l'acido omogentisinico, invece di essere degradato ad acido maleilacetoacetico e di essere alla fine degradato in anidride carbonica e acqua, è escreto nell'urina. Poiché l'alcaptone è una sostanza che si scurisce se esposta all'aria, i pannolini dei bambini alcaptonurici, e le urine delle persone affette, diventano neri in seguito a prolungato contatto con l'atmosfera.
- . Il prodotto di degradazione dell'acido omogentisinico, cioè dell'acido maleilacetoacetico
- . Cio' costante, dell'acido omogentisinico e dell'alcaptone porta gradualmente a una pigmentazione scura delle cartilagini e di altre parti del corpo, che si nota nei padiglioni auricolari, nella sclera e in altri tessuti cartilaginei e connettivi, determinando così l'ocronosi. L'artrite secondaria, talora causa d'invalidità, è l'ultima conseguenza dell'anomalia genetica.

Malattie del metabolismo dei carboidrati

- **la galattosemia**, nella quale i bambini accumulano composti del galattosio in grado di provocare danni al fegato e difetti mentali poco tempo dopo la nascita per mancanza dell'enzima che converte il galattosio del latte in glucosio. Mancanza dell'enzima galattosio 1

fosfatouridiltransferasi ciò comporta l'accumulo nel corpo di galattosio1fosfatoa livelli tossici

Sintomatologia:

- disidratazione
- mancanza di appetito
- itterizia,cataratta
- ritardo mentale con decorso progressivo fatale

Terapia: Dieta priva di galattosio,ma nn previene le complicanze a lungo termine

La galattosemia è un esempio di allelia multipla,infatti è noto un terzo allele GD e gli individui con ques'allele non manifestano nessuna sintomatologia

- **la glicogenosi di tipo I**, morbo di von Gierke, porta a una malattia da accumulo di glicogeno, normalmente immagazzinato in quantità moderate nel fegato e nei reni, ove forma la principale riserva di questo materiale energetico facilmente trasformabile in glucosio sotto il controllo della glucosio-6-fosfatasi. Alcuni individui mancano di quest'enzima, presentando una bassa concentrazione di zucchero nel sangue e accumulo di enormi quantità di glicogeno nel fegato e, in misura lievemente minore, nei reni. Di solito questa condizione porta a morte durante l'infanzia. E' trasmessa per via autosomica recessiva
- **la glicogenosi di tipo II**, morbo di Pompe, in cui manca l'enzima α -1,4-glucosidasi e nella quale, oltre all'accumulo di glicogeno, si riscontrano dei lisosomi anormali. La forma infantile causa morte precoce.Trasmissione AR
- **la glicogenosi di tipo III** ,Sindrome di Forbes ,Sindrome di Cori,mancanza dell'enzima amilo1,6-glucosidasi,trasmissione AR,accumulo di glicogeno nei muscoli e nel fegato,lieve ingrossamento del fegato,anomalie renali
- **la glicogenosi di tipo IV** o Amilopectinosi o Sindrome di Andersen,mancanza dell'enzima amilo1,4-transglucosidasi.Trasmissione AR,cirrosi epatica,possibile insufficienza epatica,morte

Malattie del metabolismo lipidico

- **ipercolesterolemia familiare**:patologa caratterizzata da mutazioni a carico dei recettori,in particolare è alterato o assente il recettore per le LDL,la trasmissione è autosomica dominante.Il fenotipo è caratterizzato da:elevati livelli di colesterolo nel sangue,arteriosclerosi,infarto,morte precoce

Clinica: è caratterizzata clinicamente da

1. un'elevata concentrazione di LDL plasmatiche;
2. depositi di colesterolo derivato dalle LDL nei tendini e nella cute (xantomii) e nelle arterie (ateromi)
3. trasmissione ereditaria come un tratto autosomico dominante con effetto gene-dosaggio, cioè a dire gli omozigoti sono affetti da una forma molto più severa di quanto non lo siano gli eterozigoti

Terapia:

Dieta e valutazione di altri fattori di rischio

Farmacologica

- ❖ statine
- ❖ resine a scambio ionico (colestiramina e il colestipolo)
- ❖ acido nicotinico fibrati (clofibrato)

Classificazione genetica delle dislipidemie

- Ciascuna forma primitiva, inoltre, potrebbe essere provocata da differenti malattie genetiche, come pure alcune forme genetiche di iperlipoproteinemia possono esprimersi con differenti fenotipi di iperlipoproteinemia
- Una volta accertata l'esistenza di una iperlipidemia è necessario stabilire se si tratti di una forma primitiva o secondaria. Tale distinzione va fatta esaminando tutte le possibili condizioni che possono provocare come forma secondaria il fenotipo in questione

	DIFETTO GENETICO	MALATTIA	FENOTIPO	TRASMISSIONE
MONOGENICHE	apo-CII apo-E recettore B, E lipasi lipoproteica	Chilomicronemia familiare Iperlipoproteinemia di tipo III Ipercolesterolemia familiare Chilomicronemia familiare	I III II(a) (IIb) I-V	recessiva recessiva dominante recessiva
POLIGENICHE	multiplo (non noto) multiplo (non noto)	Ipercolesterolemia Ipertrigliceridemia	IIa IV	- -
NON DEFINITE	? ?	Iperlipidemia combinata Ipertrigliceridemia	IIb, IIa, IV IV, V	dominante dominante