

questo difetto accumulano differenti substrati. La diagnosi di ML-II e ML-III è formulata in seguito al riscontro di un'elevazione dell'attività enzimatica lisosomiale nel siero o mediante dimostrazione della riduzione dei livelli enzimatici su colture di fibroblasti cutanei. È possibile anche la misura diretta dell'attività della fosfotransferasi. La diagnosi prenatale e l'identificazione dei portatori sono realizzabili in entrambi i disturbi, mediante misurazione dell'attività enzimatica lisosomiale su colture di cellule. Lo screening neonatale con spettrometria di tandem massa consente di diagnosticare la ML-II.

MUCOLIPIDOSI II (ML-II O I-CELL DISEASE). Questa malattia condivide molte delle manifestazioni cliniche della sindrome di Hurler, ma non si riscontra mucopolisaccariduria e l'esordio è più precoce (vedi Tabella 86-16). Alcuni pazienti mostrano caratteristiche cliniche evidenti fin dalla nascita, come lineamenti grossolani, anomalie craniofaciali, limitazione dei movimenti articolari e ipotonia. Nel feto può essere presente idrope non immune. In altri pazienti la malattia compare nel primo anno di vita con grave ritardo psicomotorio, lineamenti grossolani e manifestazioni scheletriche che includono cifoscoliosi e gibbo lombare. Si può riscontrare anche lussazione congenita dell'anca, ernia inguinale e ipertrofia gengivale. A causa del grave e progressivo ritardo psicomotorio, la mortalità nella prima infanzia è elevata. Non è disponibile alcun trattamento.

MUCOLIPIDOSI III (ML-III O POLIDISTROFIA PSEUDO-HURLER). Questa malattia (meno grave della precedente) ha un esordio più tardivo e consente la sopravvivenza del paziente fino all'età adulta. Le manifestazioni iniziali, intorno ai 4-5 anni, includono rigidità articolare e bassa statura. Si nota in seguito la progressiva distruzione delle articolazioni dell'anca e una moderata disostosi multipla. La radiografia mostra ali iliache tozze, appiattimento dell'epifisi prossimale del femore, coxa valga della testa femorale, ipoplasia del terzo anteriore delle vertebre lombari. I reperti oftalmici includono offuscamento corneale, retinopatia e astigmatismo; i sintomi visivi sono rari (vedi Tab. 86-16). Alcuni pazienti presentano disturbi dell'apprendimento o ritardo mentale. Il trattamento è sintomatico e mirato ad alleviare i sintomi ortopedici.

Capitolo 87 ■ Disturbi del metabolismo dei carboidrati Priya S. Kishnani e Yuan-Tsong Chen

La sintesi e la degradazione dei carboidrati forniscono l'energia necessaria per la maggior parte dei processi metabolici. I carboidrati principali includono i monosaccaridi (glucosio, galattosio e fruttosio) e un polisaccaride (glicogeno). Le vie metaboliche dei carboidrati sono illustrate nella Figura 87-1. 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 del glicogeno. Il metabolismo del glucosio genera adenosina trifosfato (ATP, *Adenosine TriPhosphate*) mediante glicolisi (conversione del glucosio o del glicogeno in piruvato), fosforilazione ossidativa mitocondriale (conversione del piruvato in diossido di carbonio e acqua) o entrambi i processi. Il glucosio alimentare deriva dall'ingestione di polisaccaridi (principalmente amido) e disaccaridi (lattosio, maltosio e saccarosio). L'assunzione orale di glucosio è irregolare e incostante, perciò per mantenere uno stato euglicemico è necessario produrlo a partire dagli amminoacidi, principalmente dall'alanina (gluconeogenesi); tuttavia, l'attivazione di questo processo richiede tempo. La scissione del glicogeno epatico garantisce una rapida liberazione di glucosio,

contribuendo a mantenere una concentrazione ematica costante. Il glicogeno costituisce la principale fonte energetica immagazzinata nei muscoli, utilizzabile durante l'attività fisica. I monosaccaridi galattosio e fruttosio forniscono il "combustibile" necessario per il metabolismo cellulare, ma svolgono un ruolo meno determinante rispetto al glucosio. Il galattosio è derivato dal lattosio (galattosio + glucosio) presente nel latte e nei suoi derivati; costituisce un'importante fonte energetica nell'infanzia, ma deve essere prima metabolizzato a glucosio. Il galattosio (esogeno o endogeno, cioè sintetizzato dal glucosio) è un'altra importante componente di alcuni glicolipidi, glicoproteine e glicosaminoglicani. Le fonti alimentari del fruttosio sono il saccarosio (fruttosio + glucosio, sorbitolo) e il fruttosio stesso, presente in frutta, verdura e miele.

I disturbi del metabolismo del glicogeno ne causano l'accumulo nei tessuti, per cui si parla di *malattie da accumulo del glicogeno* (Tab. 87-1). I disturbi della gluconeogenesi e della via glicolitica (inclusi quelli del metabolismo di galattosio e fruttosio) non determinano alcun accumulo di glicogeno (vedi Tab. 87-1), al contrario del disturbo del metabolismo del piruvato nella via di conversione in diossido di carbonio e acqua mediante fosforilazione ossidativa, che è spesso associato ad acidosi lattica.

87.1 • GLICOGENOSI • Priya S. Kishnani e Yuan-Tsong Chen

Le glicogenosi, o malattie da accumulo del glicogeno (GSD, *Glycogen Storage Disease*), sono il risultato di deficit di vari enzimi o proteine di trasporto nelle vie metaboliche del glicogeno (vedi Fig. 87-1), del quale in queste patologie si riscontrano anomalie qualitative e/o quantitative. Tali deficit enzimatici sono classificati con una numerazione progressiva, che riflette l'ordine cronologico di identificazione, ma possono essere nominati anche sulla base degli organi coinvolti e delle manifestazioni cliniche in glicogenosi epatiche e muscolari (vedi Tabella 87-1). In ogni caso, si utilizzano comunemente le denominazioni fino al numero VII.

Esistono più di 12 forme di glicogenosi. Le più comuni, che solitamente si presentano nella prima infanzia, sono il deficit di glucosio-6-fosfatasi (tipo I), il deficit di acido lisosomiale α -glucosidasi (tipo II), il deficit di enzima deramificante (tipo III) e il deficit della fosforilasi chinasi epatica (tipo IX). Il deficit di miofosforilasi (tipo V, malattia di McArdle) è il più diffuso tra gli adolescenti e gli adulti. La frequenza di tutte le forme di GSD è di 1/20 000 nati vivi.

GLICOGENOSI EPATICHE

Le GSD che colpiscono prevalentemente il fegato includono i seguenti deficit: di glucosio-6-fosfatasi (tipo I), di enzima deramificante di tipo III, di enzima deramificante di tipo IV, di fosforilasi epatica (tipo VI), di fosforilasi chinasi epatica (tipo IX, in precedenza denominato GSD VIa), di glicogeno sintetasi (tipo 0) e del trasportatore-2 del glucosio. 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 IX) possono essere associati a cirrosi. Anche altri organi sono talvolta coinvolti (disfunzione renale nel tipo I e miopatia scheletrica e/o cardiomiopatia nei tipi III e IV e in alcune rare forme di deficit di fosforilasi chinasi).

GLICOGENOSI DI TIPO I (DEFICIT DI GLUCOSIO-6-FOSFATASI O TRASLOCASI, MALATTIA DI VON GIERKE). La GSD di tipo I è causata dall'assenza o dal deficit di attività della glucosio-6-fosfatasi nel fegato, nei reni e nella mucosa intestinale. Nel sottotipo Ia, l'enzima glucosio-6-fosfatasi risulta deficitario, mentre nel tipo Ib manca la traslocasi che lo trasporta attraverso la membrana microsomiale. Entrambi i difetti provocano una inadeguata conversione epatica del glucosio-6-fosfato in glucosio attraverso

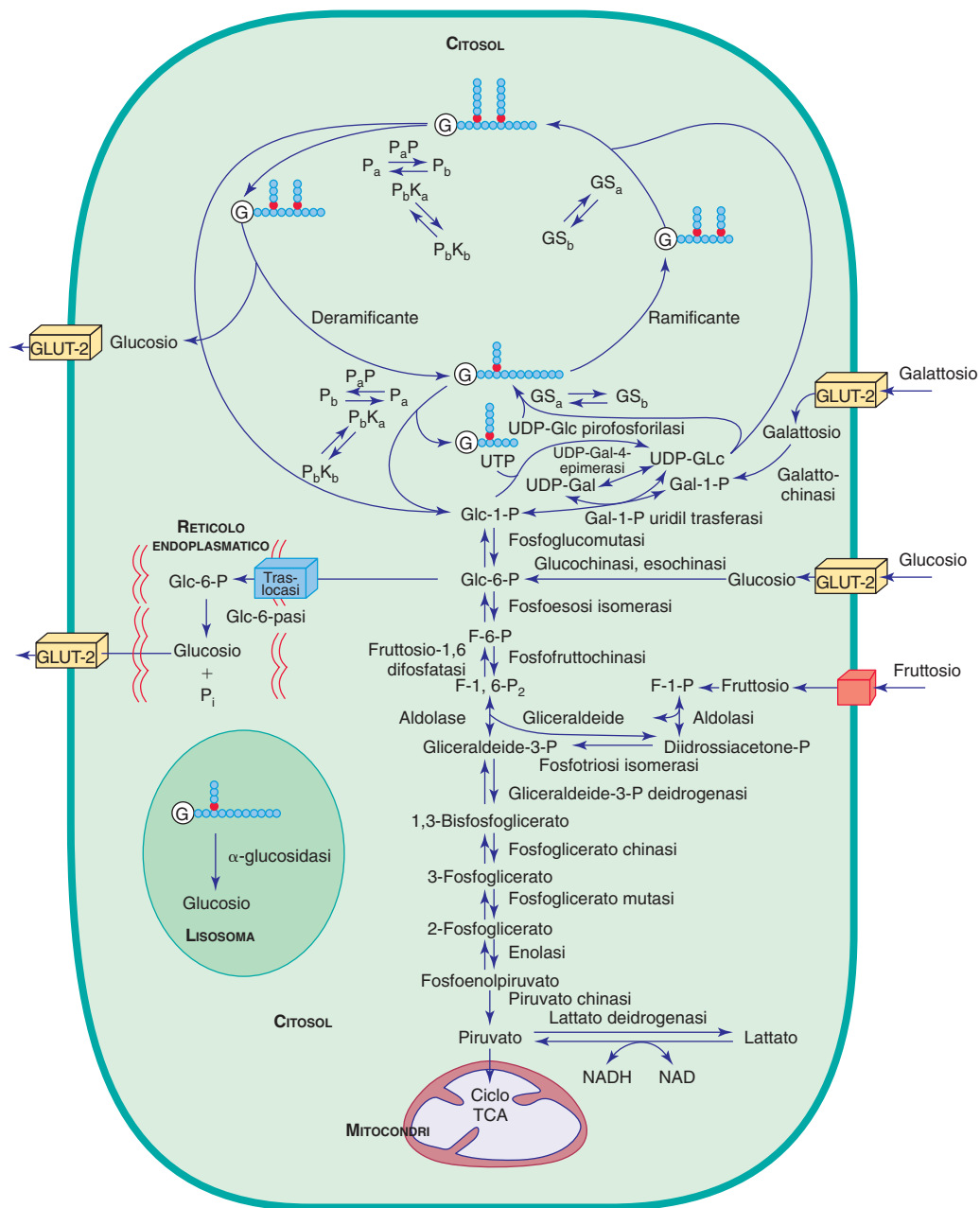


Figura 87-1. Via collegata alle glicogenosi e ai disturbi di galattosio e fruttosio. GS_a, glicogeno sintetasi attiva; GS_b, glicogeno sintetasi inattiva; P_a, fosforilasi attiva; P_b, fosforilasi passiva; P_aP, fosforilasi a fosfatasi; P_bK_a, fosforilasi b chinasi attiva; P_bK_b, fosforilasi b chinasi inattiva; G, glicogeno per la sintesi; UDP, uridina difosfato; GLUT-2, trasportatore del glucosio 2; NAD/NADH, nicotinamide adenin dinucleotide. (Modificata da Beaudet AR: Glycogen storage disease. In Isselbacher KJ, et al [eds]: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13th ed. New York, McGraw-Hill, 1994. Per gentile concessione di The McGraw-Hill Companies.)

la glicogenolisi e la gluconeogenesi. Gli individui colpiti vanno perciò incontro a ipoglicemia a digiuno.

La GSD di tipo I si trasmette con modalità autosomica recessiva. Il gene strutturale per la glucosio-6-fosfatasi è localizzato sul cromosoma 17q21, mentre quello per la traslocasi si trova sul cromosoma 11q23. Sono note mutazioni comuni responsabili della malattia. L'individuazione dei portatori e la diagnosi prenatale sono realizzabili mediante analisi del DNA.

Manifestazioni cliniche. La malattia può esordire nel periodo neonatale, con ipoglicemia e acidosi lattica, ma la presentazione più comune è tra i 3-4 mesi di età, con epatosplenomegalia e/o convulsioni ipoglicemiche. I bambini colpiti presentano una tipica "faccia da bambola", con guance piene, arti brevi, bassa statura e addome prominente (a causa della marcata epatomegalia); si nota anche un aumento di dimensioni dei reni, mentre milza e cuore appaiono normali. Le caratteristiche biochimiche patognomoniche comprendono ipoglicemia, acidosi lattica, iperuricemia e iperlipidemia. L'ipoglicemia e l'acidosi lattica possono svilupparsi dopo un breve periodo di digiuno. L'iperuricemia è presente nei bambini molto piccoli; la gotta raramente si sviluppa prima della

pubertà. Malgrado la marcata epatomegalia, i livelli delle transaminasi epatiche sono solitamente normali o solo leggermente elevati. Può riscontrarsi diarrea intermittente (ma il meccanismo non è noto). Le contusioni frequenti e l'epistassi derivano dal sanguinamento prolungato causato dal coinvolgimento dell'aggregazione e dell'adesione piastrinica. In seguito all'imponente incremento dei livelli di trigliceridi, il plasma assume un aspetto "lattescente". Anche il colesterolo e i fosfolipidi aumentano, ma in maniera meno marcata. L'anomalia lipidica, che ricorda l'iperlipidemia di tipo IV, è caratterizzata dall'elevazione dei livelli di lipoproteine a densità molto bassa e a densità bassa e da un accrescimento dei livelli delle apolipoproteine B, C ed E, mentre i livelli delle apo A e D sono normali o ridotti. Sul piano istologico, il fegato presenta una distensione generalizzata degli epatociti causata da glicogeno e lipidi. I vacuoli lipidici appaiono particolarmente ampi e prominenti e si riscontra anche una lieve fibrosi. Tali reperti sono associati sia al tipo Ia sia al tipo Ib, ma il **tipo Ib** presenta caratteristiche addizionali: ricorrenti infezioni batteriche dovute alla **neutropenia** e alla compromissione della funzione neutrofila; ulcerazioni della mucosa orale e intestinale e

TABELLA 87-1. Caratteristiche dei disturbi del metabolismo dei carboidrati

DISTURBO	DIFETTI PRINCIPALI	PRESENTAZIONE CLINICA	COMMENTI
GLICOGENOSI EPATICHE			
Tipo/nome comune			
Ia/Von Gierke	Glucosio-6-fosfatasi	Ritardo di crescita, epatomegalia, ipoglicemia; aumento dei livelli ematici di lattato, colesterolo, trigliceridi e acido urico	Comune, grave ipoglicemia
Ib	Glucosio-6-fosfato traslocasi	Identica al tipo Ia, con in più neutropenia e compromissione della funzione neutrofila	10% del tipo Ia
IIla/Cori o Forbes	Deficit del deramificante di fegato e muscoli (amilò, 1,6 glucosidasi)	Nel bambino: epatomegalia, ritardo di crescita, debolezza muscolare, ipoglicemia, iperlipidemia, aumento dei livelli di transaminasi; i sintomi epatici migliorano con l'età	Comune, ipoglicemia di gravità intermedia
IIlb	Deficit del deramificante epatico, attività enzimatica normale nei muscoli	Sintomi epatici identici a quelli del tipo IIIa; assenza di sintomi muscolari	15% del tipo III
IV/Andersen	Enzima ramificante	Deficit staturò-ponderale, ipotonia, epatomegalia, splenomegalia, cirrosi progressiva (decesso entro il 5° anno), aumento dei livelli di transaminasi	Presenza di rare varianti neuromuscolari
VI/Hers	Fosforilasi epatica	Epatomegalia, lieve ipoglicemia, iperlipidemia e chetosi	Glucogenosi rara e benigna
Deficit di fosforilasi chinasi	Fosforilasi chinasi	Epatomegalia, lieve ipoglicemia, iperlipidemia e chetosi	Glucogenosi comune e benigna
Deficit di glicogeno sintetasi	Glicogeno sintetasi	Sonnolenza mattutina, affaticabilità, ipoglicemia a digiuno e chetosi	Riduzione dell'accumulo di glicogeno epatico
Sindrome di Fanconi-Bickel	Trasportatore del glucosio 2 (GLUT-2)	Deficit staturò-ponderale, rachitismo, epatomegalia, disfunzione tubulare renale prossimale, compromissione dell'utilizzo di glucosio e galattosio	GLUT-2 è espresso in fegato, pancreas e intestino
GLICOGENOSI MUSCOLARI			
Tipo/nome comune			
II/Pompe infantile	α -glucosidasi acida (maltasi acida)	Cardiomegalia, ipotonia, epatomegalia; esordio: nascita-6 mesi	Comune, l'insufficienza respiratoria conduce al decesso entro i 2 anni
Forma giovanile	α -glucosidasi acida (maltasi acida)	Miopatia, cardiomiopatia variabile; esordio: infanzia	Attività enzimatica residua
Forma adulta	α -glucosidasi acida (maltasi acida)	Miopatia, insufficienza respiratoria; esordio: età adulta	Attività enzimatica residua
Malattia di Danon	Proteina 2 associata alla membrana lisosomiale (LAMP 2)	Cardiomiopatia ipertrofica	Rara, legata all'X
Deficit di PRKAG2	Proteinchinasi γ AMP attivata	Cardiomiopatia ipertrofica	Autosomica dominante
V/McArdle	Miofosforilasi	Intolleranza allo sforzo, crampi muscolari, affaticamento	Comune, predominanza maschile
VII/Tarui	Fosfofruttochinasi	Intolleranza allo sforzo, crampi muscolari, anemia emolitica, mioglobinuria	Prevalente nelle popolazioni giapponese ed ebraica askenazita
Deficit di fosfoglicerato chinasi	Fosfoglicerato chinasi	Come nel tipo V	Rara, legata all'X
Deficit di fosfoglicerato mutasi	Sottounità M della fosfoglicerato mutasi	Come nel tipo V	Rara, prevalenza negli afroamericani
Deficit di lattato deidrogenasi	Sottounità M della lattato deidrogenasi	Come nel tipo V	Rara
DISTURBI DEL GALATTOSIO			
Galattosemia con deficit di trasferasi	Galattosio-1-fosfato uridiltrasferasi	Vomito, epatomegalia, cataratta, aminoaciduria, deficit staturò-ponderale	I pazienti afroamericani tendono a presentare sintomi più lievi
Deficit di galattochinasi	Galattochinasi	Cataratta	Decorso benigno
Deficit generalizzato di uridina difosfato galattosio-4-epimerasi	Uridina difosfato galattosio-4-epimerasi	Simile al deficit di trasferasi, più ipotonia e sordità nervosa	Esiste anche una variante benigna
DISTURBI DEL FRUTTOSIO			
Fruttosuria essenziale	Fruttochinasi	Sostanza riducente nell'urina	Decorso benigno
Intolleranza al fruttosio ereditaria	Fruttosio-1-fosfato aldolasi	Acuta: vomito, sudorazione, letargia Cronica: deficit staturò-ponderale, insufficienza epatica	Prognosi buona con eliminazione di fruttosio dalla dieta
DISTURBI DELLA GLUCONEOGENESI			
Deficit di fruttosio-1,6-difosfatasi	Fruttosio-1,6-difosfatasi	Ipglicemia episodica, apnea, acidosi	Prognosi buona evitando il digiuno
Deficit di fosfoenolpiruvato carbossichinasi	Fosfoenolpiruvato carbossichinasi	Ipglicemia, epatomegalia, ipotonia, deficit staturò-ponderale	Rara
DISTURBI DEL METABOLISMO DEL PIRUVATO			
Difetto del complesso piruvato deidrogenasi	Piruvato deidrogenasi	Forma neonatale fatale, forma tardiva lieve; acidosi lattica, ritardo psicomotorio, deficit staturò-ponderale	Comunemente dovuta a difetto legato all'X della sottounità E1 α
Deficit di piruvato carbossilasi	Piruvato carbossilasi	Come sopra	Rara, autosomica recessiva
Difetti della catena respiratoria (disturbo della fosforilazione ossidativa)	Complesso da I a V, varie mutazioni del DNA mitocondriale	Eterogenea con coinvolgimento multisistemico	Ereditarietà mitocondriale
DISTURBI DEL METABOLISMO DEL PENTOSIO			
Pentosuria	L-xilulosio reductasi	Sostanze riducenti nell'urina	Decorso benigno
Deficit di transaldolasi	Transaldolasi	Cirrosi e insufficienza epatica, cardiomiopatia	Autosomica recessiva
Deficit di ribosio-5-fosfato isomerasi	Ribosio-5-fosfato isomerasi	Leucoencefalopatia progressiva e neuropatia periferica	

malattia infiammatoria intestinale. Sono stati segnalati rarissimi casi di GSD di tipo Ib senza neutropenia e, al contrario, di tipo Ia con neutropenia.

Il tipo I colpisce prevalentemente il fegato, ma sono coinvolti apparati multipli. La pubertà è spesso ritardata. Nella totalità delle pazienti di sesso femminile, l'ecografia rivela la presenza di **ovaio policistico**, ma non si riscontrano le altre caratteristiche associate a questa malattia (acne, irsutismo). Gli effetti a lungo termine sull'ovulazione e la fertilità non sono noti. Sono stati segnalati diversi casi di gravidanze con esito positivo in donne adulte con GSD I. I sintomi della gotta, dovuti all'iperuricemia,

solitamente si evidenziano nella pubertà. Le anomalie lipidiche causano un incremento del rischio di **pancreatite**. La dislipidemia, insieme all'aumento dell'aggregazione eritrocitaria, predispongono i pazienti all'aterosclerosi, ma lo sviluppo di aterosclerosi prematura è stato finora documentato solo in rari casi. La compromissione dell'aggregazione piastrinica e l'aumento della difesa antiossidativa per prevenire la perossidazione lipidica possono funzionare come un meccanismo protettivo che contribuisce a ridurre il rischio di aterosclerosi. Le fratture sono frequenti e le radiografie evidenziano **osteopenia**; il contenuto minerale osseo è ridotto anche nei pazienti prepuberali.

Entro la seconda o terza decade di vita, la maggior parte dei pazienti con GSD di tipo I sviluppa **adenomi epatici** soggetti a emorragie, che in alcuni casi divengono maligni. L'**ipertensione polmonare** è stata segnalata nei pazienti sopravvissuti a lungo alla malattia.

La **malattia renale** è un'altra complicanza frequente e la maggior parte dei pazienti con GSD di tipo I di età superiore ai 20 anni presenta proteinuria. Sono comuni anche l'ipertensione, i calcoli renali, le nefrocalcinosi e l'alterazione della clearance della creatinina. Iperfiltrazione glomerulare, aumento del flusso plasmatico renale e microalbuminuria sono riscontrati spesso negli stati precoci della disfunzione renale e possono precedere l'esordio della proteinuria. Nei pazienti più giovani, l'iperfiltrazione e l'iperperfusioni costituiscono talvolta gli unici segni delle anomalie renali. Con la progressione della malattia, si evidenziano glomerulosclerosi focale segmentale e fibrosi interstiziale. In alcuni casi il deterioramento della funzione renale causa un'insufficienza che richiede la dialisi o il trapianto. Altre anomalie renali includono amiloidosi, una sindrome simile a quella di Fanconi, ipocitriuria, ipercalciuria e un disturbo di acidosi renale tubulare distale.

Diagnosi. La diagnosi di GSD di tipo I è sospettata sulla base della presentazione clinica e dei reperti di laboratorio, che evidenziano ipoglicemia, acidosi lattica, iperuricemia e iperlipidemia. La neutropenia è notata nei pazienti con GSD Ib, solitamente dopo i primi 2-3 anni di vita. La somministrazione di glucagone o adrenalina consente un'elevazione minima o nulla del livello ematico di glucosio, ma l'aumento della concentrazione di lattato è significativo. Prima della clonazione dei geni per la glucosio-6-fosfatasi e la glucosio-6-fosfato traslocasi, la diagnosi definitiva richiedeva una biopsia epatica, mentre ora l'analisi genetica della mutazione costituisce una modalità diagnostica non invasiva usata nella maggior parte dei casi di malattia di tipo Ia e Ib.

Trattamento. L'obiettivo del trattamento è il mantenimento di un livello ematico di glucosio normale, mediante infusione nasogastrica continua di glucosio o somministrazione orale di farina di granoturco cotta. La sonda nasogastrica per infusione goccia a goccia può essere introdotta già nella prima infanzia. La soluzione per infusione enterale può contenere soltanto una formulazione enterale elementare oppure glucosio o polimeri di glucosio per mantenere la normoglicemia durante la notte. Durante il giorno si raccomandano pasti frequenti a elevato contenuto di carboidrati. La farina di granoturco non cucinata, alla dose di 1,6 g/kg ogni quattro ore per il bambino di età <2 anni, consente un lento rilascio di glucosio. La risposta dei bambini molto piccoli è variabile. In seguito, l'assunzione di farina può essere a intervalli di 6 ore, alla dose di 1,75-2,5 g/kg. Dal momento che nella GSD di tipo I fruttosio e galattosio non sono convertibili direttamente in glucosio, questi zuccheri vanno ridotti nella dieta. Anche la somministrazione di saccarosio (presente nello zucchero comune, nello zucchero di canna e in altri ingredienti), fruttosio (frutta, succhi di frutta, sciroppo di amido ad alta percentuale di fruttosio) e lattosio (derivati del latte) andrebbe ridotta o evitata. A causa di tali restrizioni dietetiche, è talvolta necessario ricorrere a integratori alimentari, per evitare carenze di vitamine e minerali (come la vitamina D e il calcio). Un'alimentazione corretta consente di migliorare l'iperuricemia, l'iperlipidemia e la funzione renale, rallentando lo sviluppo di insufficienza renale. Tuttavia, in alcuni pazienti, malgrado l'adeguato controllo metabolico, questa terapia non riesce a normalizzare i livelli ematici di acido urico e lipidi, in particolare dopo la pubertà. Per aumentare il controllo dell'iperuricemia è allora possibile ricorrere all'utilizzo di allopurinolo, un inibitore della xantina ossidasi. L'iperlipidemia può essere ridotta con farmaci appositi, come gli inibitori della HGM-CoA reductasi e i fibrati (vedi Capitolo 86). La microalbuminuria, un precoce indicatore della disfunzione renale nella malattia di tipo I, è trattata con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). Gli integratori a base di citrato aiutano i pazienti con ipocitriuria a prevenire o migliorare la nefrocalcinosi e lo sviluppo di calcoli urinari.

Nei pazienti con GSD di tipo Ib, i fattori stimolanti le colonie di granulociti-macrofagi riescono a correggere la neutropenia,

riducendo il numero e la gravità delle infezioni batteriche e migliorando la malattia infiammatoria intestinale.

Il **trapianto ortotopico di fegato** costituisce una cura potenziale per i pazienti con GSD I, ma le complicanze a breve e a lungo termine ne limitano il ricorso ai casi più gravi (presenza di tumore maligno del fegato, adenomi epatici multipli, disturbo metabolico refrattario alla terapia e/o insufficienza epatica). Gli adenomi (>2 cm), che tendono ad aumentare in numero e/o dimensioni, richiedono la resezione epatica parziale. Adenomi più piccoli (<2 cm) sono trattabili mediante iniezione percutanea di etanolo o embolizzazione arteriosa transcateretere.

Prima di qualsiasi procedura chirurgica, è necessario valutare la coagulazione e lo stato metabolico. Se prolungato, il tempo di emorragia può essere normalizzato mediante infusione endovenosa intensiva di glucosio nelle 24-48 ore precedenti l'intervento. L'uso di 1-deamino-8-D-arginina vasopressina riduce le complicanze emorragiche. La soluzione di lattato di Ringer andrebbe evitata, perché contiene lattato e non glucosio. Durante l'intervento, i livelli di glucosio devono essere mantenuti entro la norma con una soluzione di destrosio al 10%.

Prognosi. In passato la mortalità dei pazienti con GSD I nella prima infanzia era molto elevata. Le complicanze a lungo termine si verificano prevalentemente nei pazienti che non sono stati trattati correttamente nell'infanzia, per cui la diagnosi e il trattamento precoci hanno migliorato la prognosi, ma la malattia renale e la formazione di adenomi epatici (a rischio di trasformazione maligna) restano complicanze gravi.

GLICOGENOSI DI TIPO III (DEFICIT DI DERAMIFICANTE, DESTROSIO LIMITE).

La GSD di tipo III è causata da un deficit di attività dell'enzima deramificante del glicogeno, responsabile (insieme alla fosforilasi) della completa degradazione del glicogeno. Tale deficit causa un anomalo accumulo di glicogeno a catena ramificata corta, simile a destrina limite, con conseguente epatomegalia, ipoglicemia, bassa statura, miopatia scheletrica variabile e cardiomiopatia variabile. Nella maggior parte dei casi, la malattia colpisce sia il fegato sia i muscoli ed è definita GSD di tipo IIIa. In circa il 15% dei pazienti, la malattia, classificata come tipo IIIb, coinvolge solo il fegato. Questa glicogenosi a trasmissione autosomica recessiva è stata segnalata in differenti gruppi etnici; la sua frequenza è particolarmente elevata negli ebrei sefarditi nordafricani. Il gene per l'enzima deramificante è localizzato sul cromosoma 1p21. Sono state identificate oltre 30 differenti mutazioni; in particolare, due mutazioni eso 3 (17delAG e Q6X) sono associate alla glicogenosi IIIb. L'individuazione dei portatori sani e la diagnosi prenatale sono realizzabili mediante analisi di linkage o della mutazione.

Manifestazioni cliniche. Durante l'infanzia la malattia è indistinguibile dal tipo I, perché si riscontrano epatomegalia, ipoglicemia, iperlipidemia e ritardo della crescita (Fig. 87-2). Può essere presente splenomegalia, ma le dimensioni dei reni sono nella norma. Nella maggior parte dei pazienti con GSD di tipo III, l'epatomegalia e i sintomi epatici migliorano con l'età e solitamente si risolvono dopo la pubertà. È possibile riscontrare cirrosi epatica progressiva e insufficienza epatica e sono stati segnalati anche **carcinomi epatocellulari**, in particolare nei pazienti con cirrosi epatica progressiva. Rispetto alla GSD I, la frequenza degli adenomi in individui con GSD III è nettamente inferiore. La relazione tra adenomi epatici e tumori maligni nelle GSD III non è chiara, anche perché è stato finora documentato un solo caso di trasformazione maligna di un adenoma. In pazienti con coinvolgimento muscolare (tipo IIIa), la debolezza muscolare è solitamente minima durante l'infanzia, ma si aggrava dopo la terza e quarta decade, con progressiva ipotrofia dei muscoli. Lo sviluppo della miopatia (che coinvolge i muscoli prossimali e distali) non sembra seguire alcun pattern specifico. L'elettromiografia rivela miopatia diffusa e anomalie della conduzione nervosa. L'ipertrofia ventricolare è un riscontro frequente, ma la presenza di una disfunzione cardiaca conclamata è rara. In alcuni pazienti i sintomi epatici sono talmente lievi da ritardare la diagnosi fino all'età adulta, quando emergono sintomi e segni della malattia neuromuscolare.

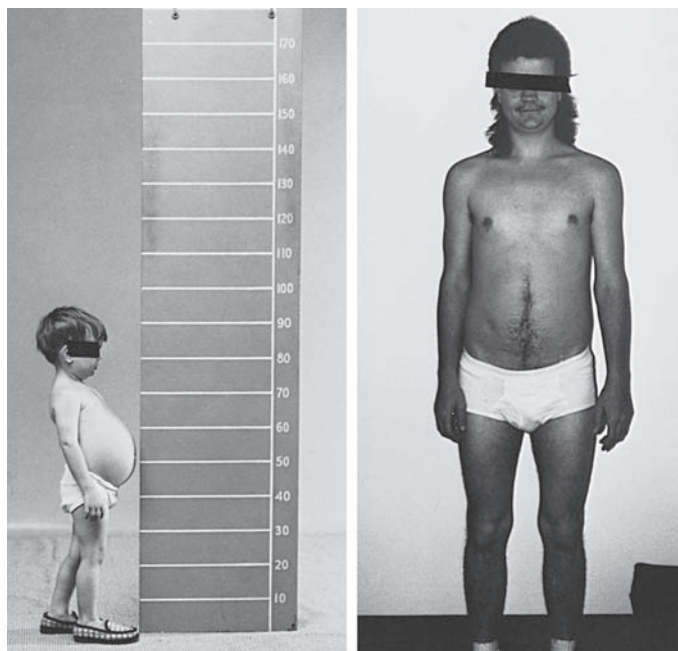


Figura 87-2. Crescita e sviluppo in un paziente con glicogenosi di tipo IIIb. Si riscontra un deficit dell'enzima deramificante nel fegato, ma la sua attività nei muscoli risulta normale. Nell'infanzia il paziente presenta epatomegalia, ipoglicemia e ritardo della crescita. Dopo la pubertà l'epatomegalia e l'ipoglicemia scompaiono. Da adulto il paziente raggiunge un'altezza nella norma; non si riscontrano debolezza muscolare né atrofia (a differenza dei soggetti con la forma IIIa, che da adulti manifestano miopatia progressiva).

Nelle fasi iniziali la malattia può essere confusa con la sindrome di Charcot-Marie-Tooth. L'ovaio policistico è comune, ma la fertilità non risulta compromessa. Ipoglicemia e iperlipidemia sono frequenti. A differenza della GSD I, l'aumento dei livelli di transaminasi e la chetosi a digiuno è rilevante, ma le concentrazioni ematiche di lattato e acido urico sono nella norma. I livelli sierici di creatinina chinasi possono contribuire all'identificazione dei pazienti con coinvolgimento muscolare; ma livelli normali non escludono il deficit enzimatico muscolare. La somministrazione di glucagone 2 ore dopo un pasto a base di carboidrati provoca un normale aumento del glucosio nel sangue; dopo una notte di digiuno, è possibile che il glucagone non determini alcun aumento dei livelli ematici di glucosio.

Diagnosi. Sul piano istologico il fegato presenta una distensione generalizzata degli epatociti, provocata dal glicogeno e dalla presenza di setti fibrosi. La fibrosi e la scarsità di grasso consentono la diagnosi differenziale tra la glicogenosi di tipo III e quella di tipo I. La fibrosi presenta una gravità variabile (da fibrosi periportale minima a cirrosi micronodulare) ed è solitamente non progressiva. In alcuni pazienti con GSD III si osserva cirrosi conclamata. I pazienti con miopatia e sintomi epatici manifestano un difetto enzimatico generalizzato (tipo IIIa). Il deficit dell'attività enzimatica può essere dimostrato non soltanto nel fegato e nei muscoli, ma anche in altri tessuti, come il cuore, gli eritrociti e i fibroblasti in coltura. Nei pazienti con sintomi epatici, ma privi di riscontri clinici e di laboratorio di miopatia, il deficit dell'enzima deramificante è circoscritto al fegato, mentre nei muscoli l'attività enzimatica è preservata (tipo IIIb). La diagnosi definitiva richiede il dosaggio enzimatico nel fegato e/o nei muscoli. L'analisi della mutazione costituisce un metodo non invasivo per la diagnosi dello specifico sottotipo di GSD.

Trattamento. Le prescrizioni dietetiche nei pazienti con GSD III sono meno severe rispetto ai pazienti con GSD I. L'eliminazione del fruttosio e del galattosio non è necessaria. In presenza di ipoglicemia, pasti frequenti a elevato contenuto di carboidrati, la somministrazione di farina di mais o la nutrizione notturna mediante sonda nasogastrica per infusione goccia a goccia risultano solita-

mente efficaci. Una dieta iperproteica durante il giorno associata all'infusione enterale notturna di proteine contribuiscono anche a prevenire l'ipoglicemia e il catabolismo delle proteine endogene (perché le proteine sono utilizzabili come substrato per la gluconeogenesi, via metabolica risparmiata nelle GSD di tipo III).

Oltre alla dieta e a un programma fisioterapico, non è disponibile alcun trattamento efficace per la miopatia progressiva. Il trapianto di fegato è stato tentato in pazienti con cirrosi terminale e/o carcinoma epatico.

GLICOGENOSI DI TIPO IV (DEFICIT DELL'ENZIMA DERAMIFICANTE, AMILOPECTINOSI O MALATTIA DI ANDERSEN). Il deficit dell'enzima deramificante determina un accumulo di glicogeno anomalo, dotato di scarsa solubilità. La malattia è definita GSD di tipo IV o amilopectinosi, perché la struttura del glicogeno ricorda quella dell'amilopectina (ridotti punti di ramificazione, maggior numero di unità di glucosio con legame α 1-4 e catene esterne più lunghe). La malattia si trasmette con modalità autosomica recessiva. Il gene per l'enzima ramificante è localizzato sul cromosoma 3p21. Sono state identificate le mutazioni responsabili della GSD di tipo IV e la loro caratterizzazione nei pazienti può contribuire a prevedere l'esito clinico; alcune sono associate a una prognosi migliore e all'assenza di progressione della malattia epatica.

Manifestazioni cliniche. La malattia presenta manifestazioni cliniche variabili. La forma classica (la più comune) è contrassegnata da cirrosi epatica progressiva ed esordisce nei primi 18 mesi di vita con epatosplenomegalia e deficit staturponderale. La cirrosi progredisce in ipertensione portale, ascite, varici esofagee e insufficienza epatica, provocando solitamente la morte del paziente entro i 5 anni. Soltanto in rari casi il paziente sopravvive senza mostrare alcuna progressione della malattia epatica. È stata documentata anche una **forma neuromuscolare**, che può esordire già dalla nascita con grave ipotonia, atrofia muscolare e coinvolgimento neuronale. La mortalità nel periodo neonatale è elevata. In altri casi la malattia si presenta nella tarda infanzia (con miopatia o cardiomiopatia) o in età adulta, con disfunzione diffusa del sistema nervoso centrale e periferico e associata ad accumulo di poliglucosano (malattia da corpi di poliglucosano). In quest'ultimo caso, la conferma della diagnosi richiede l'esame bioptico nervoso o leucocitario, perché il deficit dell'enzima deramificante è limitato a questi tessuti.

Diagnosi. La deposizione nei tessuti di materiali simili ad amilopectina può essere dimostrata in fegato, cuore, muscoli, cute, intestino, midollo spinale, sistema nervoso centrale e periferico. I reperti istologici epatici includono cirrosi micronodulare e inclusioni basofile debolmente punteggiate negli epatociti, composte da accumuli di materiale PAS positivo e parzialmente resistente alla digestione diastatica. Il microscopio elettronico mostra la presenza, oltre alle normali particelle α e β di glicogeno, di aggregazioni fibrillari tipiche dell'amilopectina. Le caratteristiche modalità di colorazione delle inclusioni citoplasmatiche e l'esame con il microscopio elettronico contribuiscono alla formulazione della diagnosi. Sono stati documentati casi di polisaccaridosi con caratteristiche istologiche analoghe alla GSD di tipo IV, ma privi di correlazione enzimatica. La diagnosi definitiva richiede dunque la dimostrazione del deficit di attività dell'enzima deramificante in fegato, muscoli, colture di fibroblasti cutanei o leucociti. La diagnosi prenatale è realizzabile mediante la misura dell'attività enzimatica su colture di amniociti o villi coriali.

Trattamento. Non è disponibile alcun trattamento specifico per la GSD di tipo IV. Il trapianto di fegato è stato eseguito su diversi pazienti con insufficienza epatica progressiva ma, poiché si tratta di un disturbo multisistemico, il successo a lungo termine resta da dimostrare.

GLICOGENOSI DI TIPO VI (DEFICIT DI FOSFORILASI EPATICA, MALATTIA DI HERS). Il deficit di fosforilasi epatica è stato documentato in un ridotto numero di pazienti. La malattia, caratterizzata da un decorso benigno, esordisce nella prima infanzia con epatomegalia e ritardo di crescita. L'ipoglicemia, l'iperlipidemia e l'iperchetosi, se presenti, sono solitamente lievi. I livelli di acido lattico e aci-

do urico sono normali. I muscoli scheletrici e il cuore non sono coinvolti. L'epatomegalia e il ritardo della crescita migliorano con l'età, scomparendo solitamente nella pubertà.

Il trattamento è sintomatico e la maggior parte dei pazienti non ne richiede uno specifico. Una dieta a elevato contenuto di carboidrati e pasti frequenti sono efficaci nel prevenire l'ipoglicemia. La GSD VI si trasmette con modalità autosomica recessiva. La diagnosi richiede il dosaggio enzimatico su biopsia epatica. Il gene per la fosforilasi epatica si trova sul cromosoma 14q21-22 ed è costituito da 20 esoni. Sono state identificate svariate mutazioni, tra cui quella nel sito di splicing dell'introne 13 (frequente nella popolazione Mennonita).

GLICOGENOSI DI TIPO IX (DEFICIT DI FOSFORILASI CHINASI). Questa denominazione riunisce un gruppo eterogeneo di glicogenosi. La fosforilasi, enzima limitante della glicogenolisi, è attivato da una cascata di reazioni enzimatiche che coinvolgono l'adenilato ciclasi, la proteinchinasi dipendente dall'AMP ciclico (proteinchinasi A) e la fosforilasi chinasi. Quest'ultimo enzima è composto da quattro sottounità (α , β , γ e δ), codificate da geni differenti su cromosomi diversi ed espresse in vari tessuti. La cascata di reazioni è stimolata prevalentemente dal glucagone. Questa glicogenosi è il risultato di qualsiasi deficit enzimatico nelle varie tappe della via metabolica; il più comune è quello di fosforilasi chinasi. La classificazione numerica del deficit di fosforilasi chinasi è fonte di confusione, perché si riscontra nei tipi VIa, VIII e IX. È dunque preferibile evitare tale designazione e classificare le varie malattie sulla base degli organi coinvolti e sulla modalità di trasmissione.

DEFICIT DI FOSFORILASI CHINASI EPATICA LEGATO ALL'X. Il deficit di fosforilasi chinasi epatica legato all'X è la forma di glicogenosi epatica più comune. Oltre al fegato, l'attività enzimatica può risultare deficitaria anche negli eritrociti e nei leucociti, mentre è normale nei muscoli. Nella maggior parte dei casi la malattia esordisce nei bambini di 1-5 anni, con un ritardo di crescita e il riscontro occasionale di epatomegalia. Colesterolo, trigliceridi ed enzimi epatici sono lievemente aumentati. In seguito al digiuno prolungato può verificarsi chetosi. I livelli di lattato e acido urico sono normali. L'ipoglicemia, se presente, è lieve. La risposta del glucosio ematico al glucagone è normale. L'epatomegalia e le anomalie biochimiche si normalizzano con l'età. Nella maggior parte dei casi, i pazienti raggiungono una statura normale e da adulti risultano asintomatici, malgrado il persistere del deficit di fosforilasi chinasi. Sul piano istologico si osserva nel fegato la distensione degli epatociti dovuta all'accumulo di glicogeno β , che assume la forma di rosette, le quali presentano un aspetto sfilacciato e sono meno compatte rispetto agli aggregati di glicogeno osservati nelle GSD di tipo I o III. È possibile notare anche la formazione di fibrosi settale e modesti segni di infiammazione.

Il gene strutturale per l'isoforma epatica più comune della sottounità α della fosforilasi chinasi è localizzato sul cromosoma X (α L in Xp22.2); ne sono state identificate varie mutazioni.

DEFICIT AUTOSOMICO DI FOSFORILASI CHINASI NEL FEGATO E NEI MUSCOLI. Sono stati segnalati diversi pazienti con deficit di fosforilasi chinasi nel fegato e nei globuli rossi, a modalità di trasmissione autosomica. Come nella forma legata all'X, l'epatomegalia e il ritardo di crescita esordiscono nella prima infanzia e costituiscono i sintomi predominanti. Alcuni pazienti manifestano anche ipotonia muscolare. Nei rari casi in cui è stato eseguito, il dosaggio enzimatico ha rivelato una riduzione di attività nei muscoli. Le mutazioni responsabili di questo deficit di fosforilasi chinasi sono localizzate nella sottounità autosomica β del gene PK (cromosoma 16q12-q13).

DEFICIT AUTOSOMICO DI FOSFORILASI CHINASI NEL FEGATO. Questa forma di deficit di fosforilasi chinasi è dovuta a mutazioni dell'isoforma testicolo/fegato della sottounità gamma del gene (TL, PHKG2). Rispetto al deficit di fosforilasi chinasi legato all'X, i pazienti con mutazioni del gene PHKG2 presentano fenotipi più

gravi, con ipoglicemia ricorrente e frequente sviluppo di cirrosi epatica progressiva. PHKG2 è mappato sul cromosoma 16p12.1. Sono state identificate diverse mutazioni patogenetiche.

DEFICIT DI FOSFORILASI CHINASI SPECIFICO DEI MUSCOLI. Sono stati documentati alcuni casi di deficit della fosforilasi chinasi limitato ai muscoli. Nei pazienti di entrambi i sessi, la malattia si presenta con crampi muscolari e mioglobulinuria in seguito all'esercizio fisico, oppure con debolezza e atrofia muscolare progressive. L'attività della fosforilasi chinasi risulta ridotta nei muscoli, ma è normale nel fegato e nei globuli rossi. Non si riscontrano epatomegalia né cardiomegalia. Il gene strutturale per la sottounità α specifica per i muscoli (α M) è localizzato sul cromosoma Xq12. Mutazioni di questo gene sono state individuate in pazienti di sesso maschile portatori del disturbo. Il gene per la sottounità γ (γ M, PHKG1) si trova sul cromosoma 7p12(29), ma finora non ne sono state segnalate mutazioni.

DEFICIT DI FOSFORILASI CHINASI LIMITATO AL CUORE. La malattia si presenta nell'infanzia con cardiomiopatia a rapida progressione, con conseguente insufficienza cardiaca e decesso. È possibile dimostrare la presenza del deficit dell'enzima nel cuore mentre la sua attività nei muscoli scheletrici e nel fegato è normale.

Diagnosi. La diagnosi definitiva del deficit di fosforilasi chinasi richiede il dosaggio enzimatico nei tessuti colpiti. La concentrazione dell'enzima può essere misurata anche nei leucociti e negli eritrociti, ma la presenza di diversi isoenzimi rende talvolta necessario l'esame di fegato, muscoli e cuore.

Trattamento. Il trattamento di questo deficit prevede una dieta a elevato contenuto di carboidrati e pasti frequenti, in modo da prevenire l'ipoglicemia. La maggior parte dei pazienti non richiede alcuna terapia specifica. La prognosi per la forma legata all'X e per alcune forme autosomiche è buona. I pazienti con mutazioni della sottounità γ manifestano solitamente un decorso clinico più grave, con malattia epatica progressiva. L'unico trattamento disponibile per la forma fatale (deficit limitato al cuore) è il trapianto cardiaco.

DEFICIT DI GLICOGENO SINTETASI (GSD 0). Il deficit della glicogeno sintetasi epatica causa una marcata diminuzione del glicogeno immagazzinato nel fegato. La malattia si presenta nell'infanzia, con sonnolenza mattutina (precedente alla colazione), pallore, emesi, affaticamento e talvolta convulsioni associate a ipoglicemia e iperchetonemia. I livelli ematici di lattato e alanina sono bassi e non si riscontrano iperlipidemia né epatomegalia. La prolungata iperglicemia, la glicosuria e l'aumento di lattato con livelli di insulina normali in seguito alla somministrazione di glucosio o dopo un pasto suggeriscono la diagnosi di deficit di glicogeno sintetasi. La diagnosi definitiva richiede però la misura, su biopsia epatica, dell'attività enzimatica o l'identificazione della mutazione del gene per la glicogeno sintetasi epatica (localizzato sul cromosoma 12p12.2). Il trattamento prevede pasti frequenti e ricchi di proteine e integrazione notturna di farina di granoturco non cotta.

GLICOGENOSI EPATICA CON SINDROME DI FANCONI (SINDROME DI FANCONI-BICKEL). Questa rara malattia autosomica recessiva è causata da un deficit del trasportatore del glucosio 2 (GLUT-2), che svolge la sua attività negli epatociti, nelle cellule pancreatiche beta e nelle membrane basolaterali di intestino e cellule epiteliali. La malattia è caratterizzata da disfunzione tubulare prossimale e distale, compromissione dell'utilizzo di glucosio e galattosio e accumulo di glicogeno in fegato e reni.

I disturbi esordiscono nel primo anno di vita, con deficit staturo-ponderale, rachitismo e addome prominente, a causa dell'epatomegalia e della nefromegalia. I reperti di laboratorio includono glucosuria, fosfaturia, aminoaciduria generalizzata, consumo di bicarbonato, ipofosfatemia, aumento dei livelli sierici di fosfatasi alcalina. Il principale reperto radiologico è il rachitismo. È possibile riscontrare una lieve ipoglicemia a digiuno e iperlipidemia. Le transaminasi epatiche, i lattati plasmatici e i livelli di acido urico sono solitamente normali. I test di tolleranza orale a galat-

tosio e fruttosio mostrano intolleranza, spiegabile dalla perdita funzionale di GLUT-2 che impedisce l'assorbimento epatico di questi zuccheri.

La biopsia tissutale mostra un marcato accumulo di glicogeno negli epatociti e nelle cellule tubulari renali prossimali, presumibilmente dovuto all'alterazione del trasporto di glucosio fuori da questi organi.

Non è disponibile alcuna terapia specifica. Il ritardo di crescita persiste fino all'età adulta. Il trattamento sintomatico prevede l'integrazione di acqua, elettroliti e vitamina D, la limitazione dell'assunzione di galattosio; una dieta simile a quella adottata per il diabete mellito (con piccoli pasti frequenti e un adeguato apporto calorico) può migliorare la crescita.

GLICOGENOSI MUSCOLARI

Il ruolo del glicogeno nei muscoli è di fornire substrati per la generazione dell'ATP necessaria alla contrazione muscolare. Le GDS che colpiscono i muscoli sono suddivise in due gruppi principali. Nel primo gruppo sono inclusi i deficit dell' α -glucosidasi acida, enzima deputato alla degradazione lisosomiale del glicogeno (GSD di tipo II), i deficit della proteina 2 associata alla membrana lisosomiale (LAMP2, *Lysosomal-Associated Membrane Protein*) e della proteinchinasi γ 2 attivata dall'AMP (PRKAG2). I pazienti presentano cardiomiopatia ipertrofica e/o progressiva debolezza dei muscoli scheletrici e atrofia. Il secondo gruppo comprende i disturbi muscolari caratterizzati da dolore muscolare, intolleranza allo sforzo, mioglobinuria e affaticabilità. Tali sintomi sono il risultato del deficit di miofosforilasi (malattia di McArdle, tipo V) e dei deficit di fosfofruttochinasi (tipo III), fosfoglicerato chinasi, fosfoglicerato mutasi e lattato deidrogenasi. Questi ultimi deficit sono associati anche a emolisi compensata, suggerendo la presenza di un deficit più generalizzato del metabolismo del glucosio.

GLICOGENOSI DI TIPO II (DEFICIT DI ACIDO α -1,4-GLUCOSIDASI, MALATTIA DI POMPE). La malattia di Pompe, nota anche come GSD di tipo II o deficit di maltasi acida, è causata appunto da un deficit dell'acido α -1,4-glucosidasi (maltasi acida), un enzima responsabile della degradazione del glicogeno nei lisosomi. Tale difetto enzimatico determina un accumulo di glicogeno in vari tessuti e tipi cellulari, ma prevalentemente nelle cellule cardiache, scheletriche e muscolari lisce. Il glicogeno si accumula nei lisosomi, a differenza delle altre glicogenosi (in cui l'accumulo avviene nel citoplasma).

La malattia di Pompe si trasmette con modalità autosomica recessiva, con un'incidenza di 1/40 000 nati vivi. Il gene per l'acido α -glucosidasi si trova sul cromosoma 17q25.2. Sono state identificate diverse mutazioni patogenetiche, che possono contribuire a delineare i fenotipi. Un esempio è costituito dalla mutazione nel sito di splicing (IVS1-13T→G), comune nei pazienti di origine caucasica con malattia a esordio tardivo.

Manifestazioni cliniche. La malattia include un'ampia gamma di fenotipi, accomunati dalla miopatia, ma con differenti età di esordio, coinvolgimento di organi e gravità del decorso. La **malattia di Pompe a esordio infantile** è una malattia fatale, per la quale non è attualmente disponibile alcuna terapia. I bambini colpiti presentano, nei primi mesi di vita, ipotonia, una debolezza muscolare generalizzata con aspetto flaccido, difficoltà di allattamento, macroglossia, epatomegalia e cardiomiopatia ipertrofica. Il decesso avviene solitamente entro il primo anno di vita, in seguito a insufficienza cardiorespiratoria o a un'infezione respiratoria. La **malattia a esordio giovanile o adulto** (forma tardiva) è caratterizzata dall'assenza del grave coinvolgimento cardiaco e da una prognosi a breve termine meno grave. I sintomi possono manifestarsi a qualsiasi età e sono collegati alla progressiva disfunzione dei muscoli scheletrici. Il quadro clinico è dominato da una debolezza lentamente progressiva della muscolatura prossimale, con coinvolgimento del tronco e degli arti inferiori (più marcato rispetto agli arti superiori). I gruppi muscolari più seriamente colpiti sono la cintura pelvica, i muscoli paraspinali e il diaframma. La progressione costringe il paziente sulla sedia

a rotelle e può richiedere ventilazione assistita. In alcuni pazienti l'esordio avviene con l'insufficienza respiratoria, che si manifesta con i seguenti sintomi iniziali: sonnolenza, mal di testa mattutino, ortopnea e dispnea da sforzo che progrediscono in disturbi respiratori e insufficienza respiratoria. L'insufficienza respiratoria è la principale causa di morbidità e mortalità. A seconda delle velocità di progressione e dell'estensione del coinvolgimento dei muscoli respiratori, il range di sopravvivenza è compreso tra la prima infanzia e la tarda età adulta.

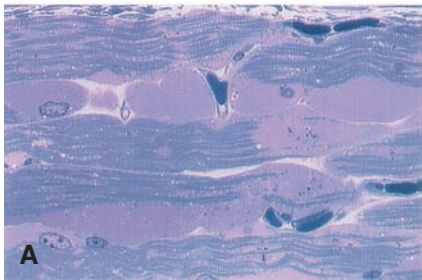
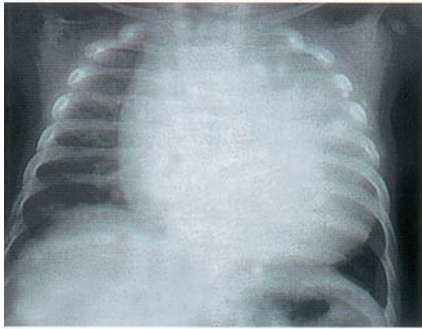
Reperti di laboratorio. Includono l'aumento dei livelli sierici di creatinina chinasi, aspartato aminotrasferasi e lattato deidrogenasi. Nella forma infantile, la radiografia del torace mostra una marcata cardiomegalia (frequentemente il primo sintomo individuato). I reperti elettrocardiografici consistono in un aumento del voltaggio del complesso QRS e in un accorciamento dell'intervallo PR. L'ecocardiografia rivela ispessimento di entrambi i ventricoli e/o del setto intraventricolare e/o ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro. La biopsia muscolare mostra la presenza di vacuoli che colorano positivamente per il glicogeno; la fosfatasi acida è aumentata, presumibilmente in seguito a rialzo compensativo degli enzimi lisosomiali. Il microscopio elettronico rivela l'accumulo di glicogeno all'interno del sacco membranoso e nel citoplasma. L'elettromiografia mostra caratteristiche miopatiche, con eccessiva irritabilità elettrica delle fibre muscolari e scariche pseudomiotoniche. Nei pazienti adulti il livello sierico di creatinina chinasi non sempre è elevato. I risultati dell'elettromiografia devono essere valutati con prudenza, perché i muscoli non coinvolti possono presentare un aspetto istologico normale.

Diagnosi. La diagnosi di malattia di Pompe richiede la dimostrazione del deficit di α -glucosidasi acida mediante dosaggio enzimatico, generalmente effettuato su muscoli, colture di fibroblasti cutanei, spot ematico, leucociti o cellule ematiche mononucleate, utilizzando come substrato maltosio glicogeno o 4-metilumbelliferil- α -d-glucopiranoside (4MUG). Il deficit è solitamente più grave nella forma infantile rispetto a quella giovanile e adulta. La biopsia cutanea su fibroblasti è in genere preferibile a quella muscolare, perché costituisce una procedura meno invasiva e ha il vantaggio di consentire la conservazione della linea cellulare per un utilizzo futuro e di fornire informazioni sull'attività enzimatica residua. Il dosaggio enzimatico sul sangue ha il vantaggio di presentare un tempo di turn-around ridotto. La biopsia muscolare consente di ottenere risultati rapidi e fornisce informazioni aggiuntive sul contenuto di glicogeno e il sito di immagazzinamento all'interno e all'esterno dei lisosomi delle cellule muscolari. Il suo principale limite nei pazienti con la forma a esordio tardivo è dato dalla variabilità della patologia e dall'accumulo di glicogeno in differenti muscoli e fibre muscolari, che portano a una possibile variazione della sede della biopsia a seconda dell'istologia muscolare e del contenuto di glicogeno. Bisogna considerare inoltre il rischio derivante dall'anestesia. La diagnosi prenatale, mediante amniociti o villi coriali, è disponibile nella forma infantile fatale.

Trattamento. Le opzioni terapeutiche erano un tempo limitate al trattamento di supporto o palliativo. I trial clinici della terapia di sostituzione enzimatica (ERT, *Enzyme Replacement Therapy*) hanno ottenuto risultati incoraggianti. Il trattamento della malattia di Pompe mediante ERT con miozime è oggi disponibile. L' α -glucosidasi acida ricombinante è in grado di migliorare le funzioni cardiache e della muscolatura scheletrica (Fig. 87-3). I pazienti con la forma a esordio tardivo possono trarre beneficio da una dieta a elevato contenuto proteico. In caso di necessità, è possibile ricorrere a ventilazione assistita notturna, in particolare durante i periodi di scompenso respiratorio.

GLICOGENOSI CHE MIMA LA CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA. Il deficit della proteina 2 associata alla membrana lisosomiale (LAMP2), detto anche malattia di Danon, e il deficit della proteina chinasi γ 2 attivata dall'AMP (PRKAG2) determinano un accumulo di glicogeno nel cuore e nei muscoli scheletrici. La malattia mima una cardiomiopatia ipertrofica, ma la diagnosi differenziale può essere formulata sulla base delle anomalie elettrofisiologiche, in particolare la pre-eccitazione ventricolare e i difetti di conduzione.

Pre-trattamento



Post-trattamento

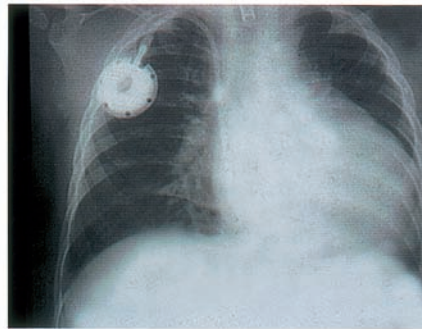


Figura 87-3. Radiografia del torace e reperti istologici che mostrano la presenza della malattia di Pompe a esordio infantile, prima del trattamento (A) e successivamente a una terapia di sostituzione enzimatica (B). Si nota la riduzione delle dimensioni del cuore e dell'accumulo di glicogeno nei muscoli. (Modificata da Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP, et al: Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: Results of a phase III clinical trial, *Genet Med* 2001;3:132-138.)

I sintomi cardiaci (dolore toracico, palpitazioni, sincope e arresto cardiaco) esordiscono tra gli 8 e i 15 anni nel deficit LAMP2, mentre l'età media nei casi di PRKAG2 è 33 anni. La prognosi della LAMP2 è infausta, con sviluppo di insufficienza cardiaca terminale nella prima età adulta. La sopravvivenza in presenza di mutazione PRKAG è più elevata, ma alcuni pazienti richiedono l'impianto di un pacemaker e il controllo dell'aritmia.

GLICOGENOSI DI TIPO V (DEFICIT DI FOSFORILASI MUSCOLARE, MALATTIA DI McARDLE). Questa malattia è causata dal deficit di fosforilasi muscolare, che limita la produzione di ATP mediante glicogenolisi, determinando un accumulo di glicogeno responsabile dei disturbi dell'energia muscolare. Il deficit di miofosforilasi compromette il clivaggio delle molecole glucosiliche dalla catena lineare del glicogeno.

Manifestazioni cliniche. 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 due tipi di esercizi: 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). La maggior parte dei pazienti riesce a tollerare un esercizio moderato (come camminare in piano), anche per lunghi periodi. Molti sperimentano il caratteristico fenomeno definito del "secondo fiato": se rallentano o si fermano un attimo a riposare non appena il dolore muscolare si presenta, possono poi riprendere l'esercizio più facilmente. A causa della miopatia, questi soggetti rischiano di sviluppare miosite e rabdomiolisi indotta da statina.

Circa il 50% dei pazienti manifesta una colorazione borgogna delle urine dopo l'esercizio fisico, conseguenza della **mioglobi-nuria** secondaria alla **rabdomiolisi**. Un'elevata mioglobi-nuria in seguito a sforzi particolarmente intensi può causare insufficienza renale acuta. In rari casi, i reperti elettromiografici suggeriscono una miopatia infiammatoria e la diagnosi può essere confusa con una polimiosite.

Il livelli di creatinina chinasi sierica sono solitamente elevati a riposo e aumentano ulteriormente sotto sforzo. L'esercizio determina anche un incremento dei livelli ematici di ammonio, inosina, ipoxantina e acido urico. Queste anomalie sono attribuite all'accelerato riciclo dei nucleotidi purinici muscolari, dovuto all'insufficiente produzione di ATP. La GSD di tipo V si trasmette con modalità autosomica recessiva. Il gene per la fosforilasi muscolare (PYGM) è stato mappato sul cromosoma 11q13.

L'eterogeneità clinica è rara nella GSD di tipo V, ma sono stati documentati casi di esordio tardivo, con assenza di sintomi fino all'ottava decade e di esordio precoce e fatale, con ipotonia, debolezza muscolare generalizzata e insufficienza respiratoria progressiva.

Diagnosi. Il test da sforzo consente una rapida diagnosi della miopatia metabolica. L'assenza di aumento dei livelli ematici di lattato e il marcato incremento dell'ammoniaca segnalano la glicogenosi muscolare e suggeriscono un difetto nella conversione del glicogeno muscolare o del glucosio in lattato. La risposta anomala al test da sforzo non è tuttavia tipica della GSD di tipo V, ma si riscontra anche in altri difetti della glicogenolisi o della glicolisi, come i deficit di fosfofruttochinasi muscolare, fosfoglicero chinasi, fosfoglicerato mutasi e lattato deidrogenasi.

La risonanza magnetica spettroscopica ³¹PMR consente una valutazione non invasiva del metabolismo muscolare. I pazienti con GSD V non presentano alcuna riduzione del pH intracellulare, mentre manifestano un eccessivo calo della fosfocreatina in risposta all'esercizio. La diagnosi deve essere confermata dalla misurazione degli enzimi muscolari. Una comune mutazione nonsense R49Z nell'esone 1 è riscontrata nel 90% dei soggetti di razza bianca, mentre una delezione di un singolo codone nell'esone 17 è evidenziata nel 61% dei pazienti giapponesi. Altre mutazioni comuni (G204S nell'esone 5 e K542T nell'esone 14) contribuiscono alla formulazione della diagnosi mediante analisi del DNA e all'identificazione dei portatori sani.

Trattamento. Per prevenire i sintomi è utile evitare gli sforzi intensi; si consiglia tuttavia un esercizio regolare e moderato. La somministrazione di **saccarosio** prima dell'esercizio fisico può potenziare significativamente la tolleranza allo sforzo. Una dieta a elevato contenuto proteico migliora la resistenza muscolare. In alcuni pazienti gli integratori di creatinina hanno consentito un miglioramento della funzione muscolare, pure senza incidere sulla longevità.

GLICOGENOSI DI TIPO VII (DEFICIT DI FOSFOFRUTTOCHINASI MUSCOLARE, MALATTIA DI TARUI). La GSD di tipo VII è causata da un deficit di fosfofruttochinasi muscolare, un enzima chiave della glicolisi, che catalizza la conversione ATP-dipendente del fruttosio-6-fosfato in fruttosio-1,6-difosfato. La fosfofruttochinasi è composta da 3 sottunità di isoenzimi (definite M, L e P) codificate da geni differenti ed espresse in maniera diversa nei tessuti. I muscoli scheletrici contengono soltanto la sottunità

M, mentre i globuli rossi contengono un ibrido tra la forma L e la M. La malattia di tipo VII è dovuta a una carenza dell'isoenzima M, che causa un deficit enzimatico completo nei muscoli e uno parziale nei globuli rossi. La GSD di tipo VII è una malattia autosomica recessiva prevalente nelle popolazioni giapponese ed ebrea askenazita, per le quali è attualmente disponibile la diagnosi basata sul test molecolare.

Manifestazioni cliniche. Sei caratteristiche del tipo VII risultano distintive. (1) L'intolleranza allo sforzo, evidente già nell'infanzia, più grave di quella presente nel tipo V, talvolta associata a nausea, vomito e grave dolore muscolare; esercizi fisici intensi causano crampi muscolari e mioglobinuria. (2) La presenza di emolisi compensata è evidenziata dall'aumento del livello di bilirubina sierica e della conta dei reticolociti. (3) L'iperuricemia è comune e aggravata dall'esercizio muscolare, ancora più marcatamente rispetto alle GSD di tipo V e III. (4) Nelle fibre muscolari è presente glicogeno anomalo simile ad amilopectina, che risulta PAS positivo ma resistente alla digestione diastatica. (5) L'intolleranza allo sforzo è particolarmente acuta dopo i pasti ricchi di carboidrati, perché il glucosio non può essere utilizzato nei muscoli, ma inibisce la lipolisi e così priva i muscoli dei substrati di acidi grassi e chetoni. Al contrario, i pazienti con la forma V della malattia riescono a metabolizzare il glucosio ematico derivato dalla glicogenolisi epatica o dal glucosio esogeno; l'infusione di glucosio migliora dunque la loro tolleranza allo sforzo. (6) Non si osserva il fenomeno spontaneo del "secondo fiato", a causa dell'impossibilità di metabolizzare il glucosio ematico.

Sono state documentate due rare varianti del tipo VII. La prima si presenta nell'infanzia con ipotonìa e debolezza degli arti; la miopatia rapidamente evolutiva causa la morte del paziente entro i 4 anni di età. La seconda variante si presenta negli adulti ed è caratterizzata da debolezza muscolare a lenta progressione piuttosto che da crampi e mioglobinuria.

Diagnosi. La diagnosi richiede la dimostrazione biochimica o istochimica del difetto enzimatico nei muscoli. L'assenza dell'isoenzima M della fosfofruttochinasi può essere dimostrata anche su cellule del sangue e fibroblasti.

Trattamento. Non esiste alcun trattamento specifico. Si raccomanda di evitare sforzi troppo intensi, per prevenire gli attacchi acuti di crampi muscolari e mioglobinuria.

ALTRE GLICOGENOSI DA DEFICIT DI ENERGIA MUSCOLARE. Altri sei difetti enzimatici possono causare sintomi e segni derivati dalla riduzione dell'energia muscolare analoghi a quelli riscontrati nelle GSD di tipo V e VII. Si tratta dei deficit di fosfoglicerato chinasi, fosfoglicerato mutasi, lattato deidrogenasi, fruttosio-1,6-bisfosfato aldolasi A, piruvato chinasi muscolare e β -enolasi nella via della glicolisi terminale. L'assenza di aumento del livello di lattato nel sangue in risposta all'esercizio è un utile test diagnostico, che consente la diagnosi differenziale tra le glicogenosi muscolari e i disturbi del metabolismo lipidico in grado di causare crampi muscolari e mioglobinuria, come il deficit di carnitina palmitoil trasferasi II e il deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga. Nei disturbi che colpiscono la glicolisi terminale, i livelli di glicogeno possono risultare normali, perciò la diagnosi definitiva richiede il dosaggio dell'attività enzimatica muscolare. Non è disponibile alcun trattamento specifico. Evitare gli sforzi troppo intensi consente di prevenire gli attacchi acuti di crampi muscolari e mioglobinuria. Alcuni farmaci (come le statine) sono controindicati e, in caso di anestesia, è necessario adottare le precauzioni per l'ipertermia maligna.

87.2 • DISORDINI DEL METABOLISMO DEL GALATTOSIO

• Priya S. Kishnani e Yuan-Tsong Chen

Il latte e i suoi derivati contengono lattosio, principale fonte alimentare di galattosio, che fornisce il "carburante" necessario per il metabolismo cellulare attraverso la sua conversione in glucosio-1-fosfato (vedi Tabella 87-1). Il galattosio svolge anche un ruolo importante nella formazione dei galattosidi, che inclu-

dono glicoproteine, glicolipidi e glicosaminoglicani. La galattosemia, che indica l'aumento del livello di galattosio nel sangue, è riscontrata in tre differenti errori congeniti del metabolismo del galattosio, provocati dal deficit di uno dei seguenti enzimi: galattosio-1-fosfato uridil trasferasi, galattochinasi e uridina difosfato galattosio-4-epimerasi. Il termine *galattosemia*, benché adeguato per descrivere tutti e tre i disturbi, è solitamente usato per designare il deficit di trasferasi.

DEFICIT DI GALATTOSIO-1-FOSFATO URIDIL TRASFERASI. Esistono due forme diverse del disturbo: la prima è caratterizzata da un deficit completo (o quasi) dell'enzima (galattosemia classica), mentre nella seconda il deficit è solo parziale. La **galattosemia classica** è una grave malattia che esordisce tipicamente nella seconda metà della prima settimana di vita. L'incidenza è di 1/60 000. Il neonato assume elevate quantità di lattosio (fino al 40% nel latte materno e in alcuni tipi di latte in polvere), composto in parti uguali da glucosio e galattosio. In assenza dell'enzima trasferasi, egli non è in grado di metabolizzare il galattosio-1-fosfato, che di conseguenza si accumula in reni, fegato e cervello. Il danno può cominciare già in fase prenatale nel feto affetto, a causa del galattosio transplacentare derivato dalla dieta della madre eterozigote o in seguito alla produzione endogena di galattosio nel feto stesso.

Manifestazioni cliniche. La diagnosi di deficit di galattosio-1-fosfato uridil trasferasi deve essere presa in considerazione in presenza di un neonato o di un piccolo lattante che mostra uno dei seguenti sintomi: ittero, epatomegalia, vomito, ipoglicemia, convulsioni, letargia, irritabilità, difficoltà di allattamento, scarsa crescita ponderale o incapacità di recuperare il peso della nascita, aminoaciduria, cataratta nucleare, emorragia vitrea, insufficienza epatica, cirrosi epatica, ascite, splenomegalia o ritardo mentale. I sintomi si attenuano se l'assunzione di latte è temporaneamente sospesa e sostituita da un'infusione endovenosa priva di lattosio. I pazienti con galattosemia hanno un elevato rischio di sviluppare sepsi neonatale da *Escherichia coli*, il cui esordio spesso precede la diagnosi di galattosemia. La mortalità nei primi giorni di vita, in seguito a insufficienza epatica e renale, è elevata. Se la diagnosi non è formulata alla nascita, il danno epatico (cirrosi) e cerebrale (ritardo mentale) diviene sempre più grave e irreversibile.

Il deficit parziale di trasferasi è generalmente asintomatico. Più frequente rispetto alla galattosemia classica, è diagnosticato grazie allo screening neonatale, in seguito al riscontro di un livello ematico elevato di galattosio e/o di una ridotta attività della trasferasi. Questa patologia andrebbe presa in considerazione in presenza di deficit staturo-ponderale o di uno dei sintomi elencati in precedenza. L'esame con il microscopio elettronico e ottico del tessuto epatico rivela infiltrazioni adipose, la formazione di pseudoacini e l'eventuale cirrosi macronodulare. Queste alterazioni suggeriscono la presenza di una malattia metabolica, ma non indicano il deficit enzimatico preciso.

Diagnosi. La diagnosi preliminare di galattosemia è formulata dimostrando la presenza di una sostanza riducente in diversi campioni di urine prelevati quando il paziente segue ancora la dieta con latte umano, latte vaccino o altri tipi di latte in polvere contenenti lattosio. La sostanza riducente individuata dal Clinistix® (glucosio, galattosio o altre) può essere identificata mediante cromatografia o test enzimatico specifico per il galattosio. La galattosuria è presente purché l'ultima poppata non risalga a più di qualche ora prima e il vomito non sia particolarmente intenso. Le strisce Clinistix® per le urine danno risultati negativi, perché si affidano all'azione della glucosio ossidasi specifica per il glucosio, che non reagisce con il galattosio. Tuttavia, a causa della sindrome tubulare renale prossimale, nel bambino gravemente malato è possibile riscontrare l'escrezione di glucosio insieme ad amminocidi. Dato che il galattosio risulta tossico per i soggetti con galattosemia, i test diagnostici basati sulla sua somministrazione orale o endovenosa non dovrebbero essere utilizzati. Il dosaggio enzimatico diretto su eritrociti consente di stabilire la diagnosi, ma è importante assicurarsi che il paziente non riceva una trasfusione sanguigna prima del prelievo del campione. Il deficit di attività della galattosio-1-fosfato uridil trasferasi è dimostrabile

negli eritrociti emolizzati, che rivelano anche l'aumento delle concentrazioni di galattosio-1-fosfato.

Genetica. La galattosemia da deficit di trasferasi è un disturbo autosomico recessivo di cui esistono diverse varianti enzimatiche. La variante Duarte, sostituzione di un singolo amminoacido (N314D), è caratterizzata da una riduzione dell'attività enzimatica nei globuli rossi solitamente priva di conseguenze cliniche. Malgrado l'assenza di un'attività misurabile della trasferasi negli eritrociti, alcuni pazienti afroamericani tendono a presentare sintomi più lievi, grazie alla conservazione del 10% dell'attività nel fegato e nella mucosa intestinale. Il 62% degli alleli di questi pazienti è rappresentato dalla mutazione S125L, responsabile di un decorso meno grave. Nella popolazione bianca, invece, il 70% degli alleli è rappresentato dalle mutazioni missense Q188R e K285N, associate a un decorso grave. L'identificazione dei portatori sani e la diagnosi prenatale sono realizzabili mediante dosaggio enzimatico diretto su amniociti o villi coriali, oppure mediante analisi del DNA.

Trattamento e prognosi. Lo screening neonatale consente una rapida identificazione e un trattamento precoce. Diversi sostituti del latte sono attualmente disponibili (idrolisati di caseina, latte di soia), al fine di eliminare il galattosio dalla dieta, consentendo l'immediata correzione del ritardo di crescita e della disfunzione epatica e renale. La cataratta regredisce e, nella maggior parte dei casi, i pazienti non presentano sequele visive. La diagnosi e il trattamento precoci hanno migliorato la prognosi della galattosemia; tuttavia, i follow-up a lungo termine rivelano insufficienza ovarica con amenorrea primaria o secondaria, riduzione della densità minerale ossea, ritardo di sviluppo e disturbi dell'apprendimento che si aggravano con l'età. Molti riscontrano disturbi del linguaggio, mentre in un ridotto numero di pazienti si ha un ritardo di crescita e una compromissione della funzione motoria e dell'equilibrio (con o senza atassia). Il relativo controllo dei livelli di galattosio-1-fosfato non è sempre correlato a esito positivo a lungo termine, perciò è ipotizzabile il contributo di altri fattori, come l'aumento di galattitolo, la riduzione di uridina difosfato galattosio (UDP-galattosio, donatore per galattolipidi e proteine) e la produzione endogena di galattosio.

DEFICIT DI GALATTOCHINASI. Il deficit di questo enzima, che normalmente catalizza la fosforilazione del galattosio, determina un accumulo di galattosio e galattitolo. Due geni codificano la galattochinasi: GK1 sul cromosoma 17q24 e GK2 sul cromosoma 15. La cataratta è solitamente l'unica manifestazione del deficit, in un bambino altrimenti asintomatico; lo *pseudotumor cerebri* è una complicanza rara. I portatori eterozigoti risultano a rischio di cataratta presenile. I soggetti colpiti presentano un aumento dei livelli ematici di galattosio (se nutriti con latte contenente lattosio). La diagnosi è stabilita dimostrando l'assenza dell'attività della galattochinasi su eritrociti o fibroblasti. L'attività della trasferasi è normale. Il trattamento prevede l'eliminazione del galattosio dalla dieta.

DEFICIT DI URIDINA DIFOSFATO GALATTOSIO-4-EPIMERASI. I metaboliti accumulati sono analoghi a quelli riscontrati nel deficit di trasferasi, ma si nota anche un aumento del galattosio-UDP cellulare. Si distinguono due forme del deficit. La prima è una forma benigna, scoperta casualmente durante i programmi di screening neonatale. I pazienti colpiti appaiono sani e in perfetta salute; il deficit enzimatico è limitato a leucociti ed eritrociti. In questi casi non è necessario alcun trattamento. La seconda forma, più grave, è caratterizzata da manifestazioni cliniche analoghe a quelle del deficit di trasferasi, con in più ipotonia e sordità nervosa. Il deficit enzimatico è generalizzato e i sintomi clinici rispondono all'eliminazione del galattosio dalla dieta. Benché rara, questa forma di galattosemia deve essere sospettata nei pazienti sintomatici che presentano un'attività della trasferasi normale e una concentrazione misurabile di galattosio-1-fosfato. La diagnosi è confermata dal dosaggio dell'epimerasi sugli eritrociti.

I pazienti con la forma grave del deficit di epimerasi non sono

in grado di sintetizzare il galattosio a partire dal glucosio e sono dunque galattosio-dipendenti. Dato che il galattosio costituisce un componente essenziale di molte proteine strutturali del sistema nervoso, questi pazienti devono seguire una dieta che ne preveda l'assunzione di una quantità controllata.

I bambini con la forma lieve non richiedono alcun trattamento specifico. Si consiglia tuttavia di sottoporli, entro qualche settimana dalla diagnosi (e prima di avviare la dieta con restrizione del lattosio), al test per la verifica della presenza di sostanze riducenti nelle urine, per escludere l'aminoaciduria.

Il gene per l'UDP-galattosio-4-epimerasi è localizzato sul cromosoma 1 nel sito 1p36. L'individuazione dei portatori sani è realizzabile mediante dosaggio dell'attività dell'epimerasi su eritrociti. La diagnosi prenatale per la forma grave prevede il dosaggio enzimatico su colture di cellule del liquido amniotico.

87.3 • DISORDINI DEL METABOLISMO DEL FRUTTOSIO • Priya S. Kishnani e Yuan-Tsong Chen

Sono stati documentati due errori congeniti del metabolismo del fruttosio: la fruttosuria benigna o essenziale e l'intolleranza al fruttosio ereditaria (HFI, *Hereditary Fructose Intolerance*). Il deficit di fruttosio-1,6-bifosfato, benché a rigore di termini non rientri nei disturbi della via del fruttosio, sarà discusso nel Capitolo 87.4.

DEFICIT DI FRUTTOCHINASI (FRUTTOSURIA ESSENZIALE O BENIGNA).

Il deficit di fruttochinasi non è associato ad alcuna manifestazione clinica. Viene diagnosticato casualmente, in seguito al riscontro, in un paziente asintomatico, di una sostanza riducente nell'urina. Non è necessario alcun trattamento e la prognosi è eccellente. Il deficit, che ha un'incidenza di 1/120 000, si trasmette con modalità autosomica recessiva. Il gene che codifica per la fruttochinasi è localizzato sul cromosoma 2p23.3.

La fruttochinasi catalizza il primo passaggio del metabolismo del fruttosio alimentare, cioè la conversione del fruttosio in fruttosio-1-fosfato (vedi Fig. 87-1). In assenza di questo enzima, il fruttosio ingerito non può essere metabolizzato, la concentrazione ematica sale e, poiché non esiste una soglia renale per il fruttosio, notevoli quantità sono escrete nelle urine. Il Clinitest® rivela la presenza nelle urine della sostanza riducente, identificabile mediante cromatografia.

DEFICIT DI FRUTTOSIO-1,6-BIFOSFATO ALDOLASI (ALDOLASI B, INTOLLERANZA AL FRUTTOSIO EREDITARIA).

Il deficit di fruttosio-1,6-bifosfato aldolasi è una grave malattia del lattante che si manifesta in seguito all'assunzione di cibi contenenti fruttosio. È causata da una carenza di attività del fruttosio aldolasi B in fegato, reni e intestino. Questo enzima catalizza l'idrolisi del fruttosio-1,6-bifosfato in trioso fosfato e gliceraldeide fosfato; idrolizza inoltre il fruttosio-1-fosfato. Il deficit causa un rapido accumulo di quest'ultimo, determinando gravi sintomi tossici in seguito all'esposizione al fruttosio.

Epidemiologia e genetica. La reale incidenza dell'intolleranza ereditaria al fruttosio non è nota, ma è ipotizzabile che raggiunga 1/26 000. Il gene per l'aldolasi B è localizzato sul cromosoma 9q22.3. Sono note varie mutazioni patogenetiche. Una singola mutazione missense, la trasversione G C a livello dell'esone 5, che determina la sostituzione dell'alanina con una prolina, è la più comune riscontrata nell'Europa settentrionale. Questa e altre due mutazioni puntiformi sono responsabili dell'80-85% dei casi di HFI in Europa e negli Stati Uniti. La diagnosi è stabilita mediante analisi diretta del DNA.

Manifestazioni cliniche. I pazienti con HFI appaiono perfettamente sani finché non ingeriscono per la prima volta fruttosio o saccarosio (zucchero comune), solitamente in seguito al consumo di frutta, succhi di frutta o cereali dolcificati. I sintomi possono esordire molto precocemente, non appena cibi o latte formulato contenente questi zuccheri sono introdotti nella dieta. Alcuni

soggetti sono estremamente sensibili al fruttosio, mentre altri possono tollerarne quantità moderate (fino a 250 mg/kg/die). Il suo apporto medio nelle società occidentali è di 1-2 g/kg/die. Le prime manifestazioni cliniche sono simili a quelle della galattosemia e comprendono ittero, epatomegalia, vomito, letargia, irritabilità e convulsioni. I reperti di laboratorio includono un tempo di coagulazione prolungato, ipoalbuminemia, aumento dei livelli di bilirubina e transaminasi, disfunzione tubulare prossimale. L'ingestione acuta di fruttosio causa ipoglicemia sintomatica: più alta è la quantità assunta, più grave è la sintomatologia clinica. L'assunzione cronica porta a difetti di crescita ed epatopatia. Se l'assunzione continua, si verificano ricorrenti episodi ipoglicemici e l'insufficienza epatica e renale progredisce, con esiti potenzialmente fatali.

Diagnosi. La diagnosi deve essere sospettata in seguito al riscontro della sostanza riducente nelle urine nel corso di un episodio ipoglicemico. Il test endovenoso di tolleranza al fruttosio, purché effettuato con estrema cautela, contribuisce alla diagnosi, perché determina un rapido crollo del fosfato sierico, seguito dal calo della glicemia e dal successivo aumento dell'uricemia e della magnesemia. Il test di tolleranza orale dovrebbe essere evitato, in quanto il paziente rischia un aggravamento acuto. La diagnosi definitiva richiede il dosaggio dell'attività della fruttaldolasi B nel fegato. La diagnosi genetica è disponibile per la maggior parte dei pazienti; una mutazione comune (la sostituzione di *Pro* con *Ala* in posizione 149) è responsabile del 33% degli alleli dell'HFI nella popolazione mondiale.

Trattamento. Il trattamento prevede l'eliminazione completa dalla dieta di tutte le fonti di saccarosio, fruttosio e sorbitolo. La compliance non è semplice, dal momento che questi zuccheri sono ampiamente utilizzati come additivi, persino nella maggior parte dei preparati medicinali. La dieta consente un miglioramento della disfunzione epatica e renale; anche il ritardo dello sviluppo regredisce e quello intellettuale è solitamente normale. Con la crescita, i sintomi conseguenti all'ingestione di fruttosio tendono ad attenuarsi. La prognosi a lungo termine è buona. Nei pazienti che non assumono saccarosio si è notata un'incidenza nettamente inferiore di carie dentali.

87.4 • DISTURBI DEL METABOLISMO INTERMEDIO DEI CARBOIDRATI ASSOCIATI AD ACIDOSI LATTICA • Priya S. Kishnani e Yuan-Tsong Chen

L'acidosi lattica si verifica in presenza di disturbi del metabolismo dei carboidrati che interferiscono con la conversione del piruvato in glucosio attraverso la via della gluconeogenesi, o in diossido di carbonio e acqua grazie agli enzimi mitocondriali del ciclo dell'acido citrico. La Figura 87-4 illustra le vie metaboliche rilevanti. La GSD di tipo I, il deficit di fruttosio-1,6-difosfatasi e il deficit di fosfoenolpiruvato carbossilasi sono disturbi della gluconeogenesi associati all'acidosi lattica. Il deficit del complesso piruvato deidrogenasi, le patologie della catena respiratoria e il deficit di piruvato carbossilasi costituiscono i principali disturbi della via metabolica del piruvato che causano acidosi lattica. Infine, l'acidosi lattica può riscontrarsi anche nei disturbi dell'ossidazione degli acidi grassi, nelle acidurie organiche (vedi Capitoli 85.6, 85.10 e 86.1) o nelle patologie dell'utilizzo della biotina. Queste malattie sono facilmente diagnosticabili grazie alla presenza di profili anomali dell'acilcarnitina, di amminoacidi nel sangue e di acidi organici insoliti nelle urine. Nei lattanti e nei bambini con acidosi inspiegabile (specialmente in caso di aumento del gap anionico; vedi Capitolo 55), è opportuno ricercare l'alterazione dei profili di acilcarnitina, lattato e piruvato plasmatici, verificandone l'eventuale presenza nelle urine.

L'acidosi lattica non collegata al difetto enzimatico si verifica nell'ipossiemia. In questo caso, come nei disturbi della catena respiratoria, la concentrazione sierica di piruvato può rimanere nella norma (<1,0 mg/dL, con un aumento del rapporto lattato:piruvato); al contrario, il livello di piruvato è solitamente aumentato quando l'acidosi lattica è il risultato di un difetto enzimatico della gluconeogenesi o del complesso piruvato deidrogenasi (lattato e piruvato sono aumentati e il rapporto è normale). La concentrazione di lattato e piruvato andrebbe misurata sullo stesso campione di sangue e su campioni multipli prelevati quando il paziente è sintomatico, perché l'acidosi lattica può essere intermittente. La Figura 87-5 illustra un algoritmo per la diagnosi differenziale di acidosi lattica.

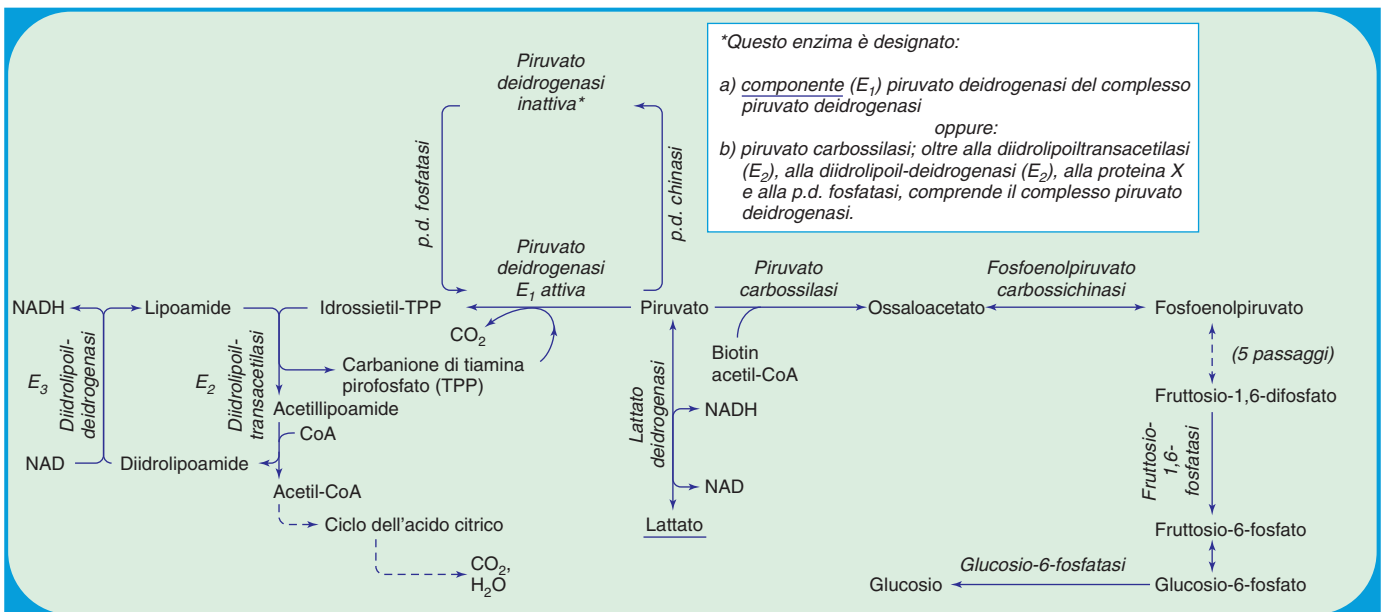


Figura 87-4. Reazioni enzimatiche del metabolismo dei carboidrati; eventuali deficit causano acidosi lattica, aumento del livello di piruvato o ipoglicemia. Il complesso piruvato deidrogenasi comprende, oltre a E₁, E₂ ed E₃, una proteina extra contenente lipoato, chiamata proteina X (che non compare nella figura) e piruvato deidrogenasi fosfatasi.

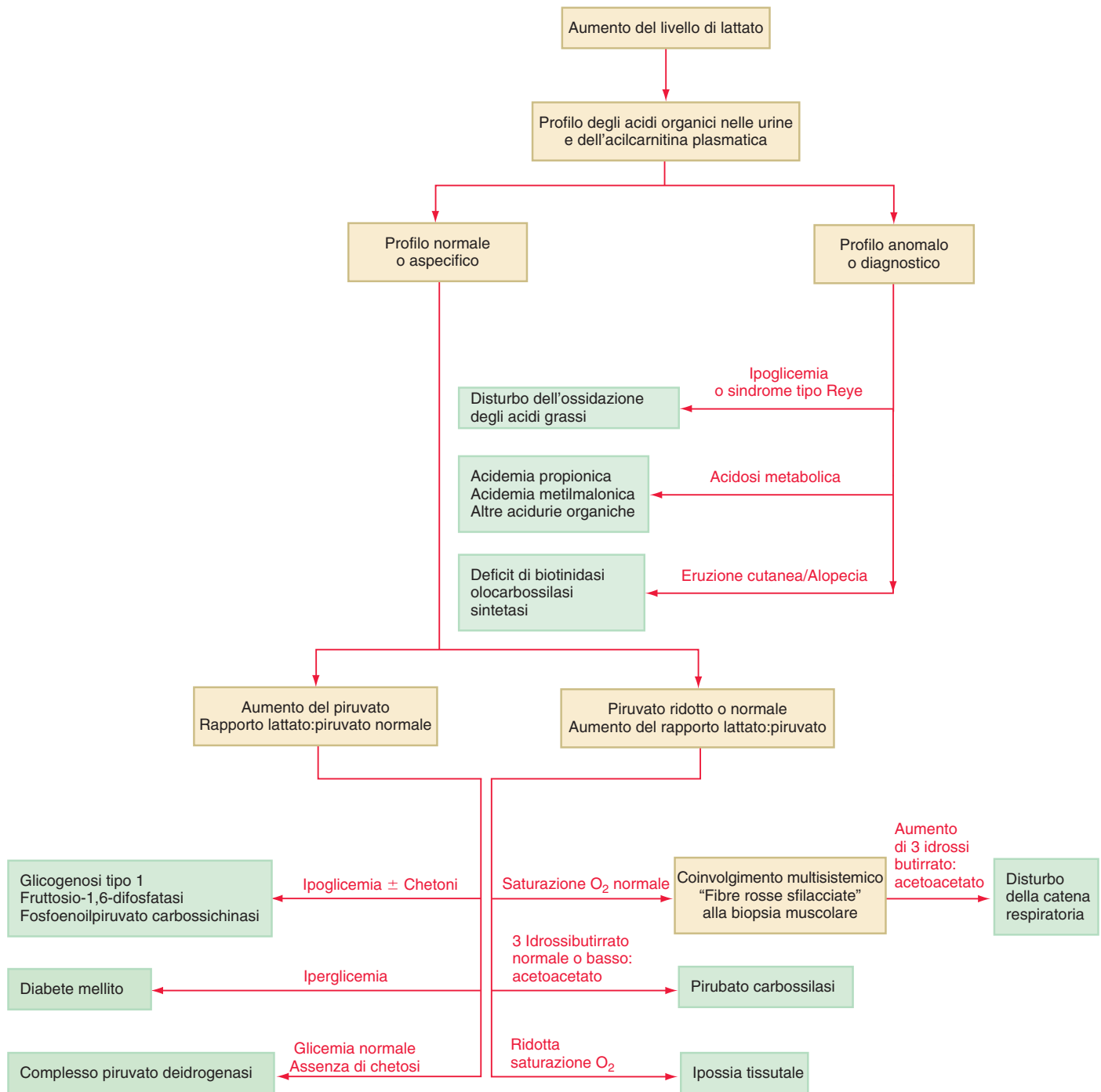


Figura 87-5. Algoritmo della diagnosi differenziale dell'acidosi lattica.

DISORDINI DELLA GLUCONEOGENESI

DEFICIT DI GLUCOSIO-6-FOSFATASI (GLICOGENOSI DI TIPO I). La GSD di tipo I è l'unica glicogenosi associata ad acidosi lattica significativa. L'acidosi metabolica cronica predispone questi pazienti all'osteopenia; in seguito a digiuno prolungato, l'acidosi associata all'ipoglicemia può risultare fatale (vedi Capitolo 87.1).

DEFICIT DI FRUTTOSIO-1,6-DIFOSFATASI. Il deficit di fruttosio-1,6-difosfatasi compromette la formazione di glucosio a partire da tutti i precursori gluconeogenici, incluso il fruttosio alimentare. L'ipoglicemia si verifica quando le riserve di glicogeno si riducono o si esauriscono. Le **manifestazioni cliniche** sono caratterizzate da episodi potenzialmente fatali di acidosi, ipoglicemia,

iperventilazione, convulsioni e coma. In circa il 50% dei casi, il deficit si presenta nella prima settimana di vita. Nei lattanti e nei bambini piccoli gli episodi sono scatenati da infezioni febbrili e da gastroenteriti, che determinano una riduzione dell'assunzione orale di cibo. La frequenza degli attacchi si riduce con l'età. I reperti di laboratorio includono acidosi metabolica, una riduzione della glicemia e un aumento dei livelli di lattato e di acido urico. A differenza dell'intolleranza ereditaria al fruttosio, solitamente non si riscontra avversione per i dolci. Le funzioni tubulare renale ed epatica sono normali.

La diagnosi è stabilita dimostrando il deficit enzimatico su biopsia intestinale o epatica (in alcuni casi, anche su leucociti). Il gene che codifica per il fruttosio-1,6-difosfatasi è localizzato sul cromosoma 9q22; la caratterizzazione delle mutazioni ha

reso possibile l'individuazione dei portatori sani e la diagnosi prenatale. Il trattamento degli attacchi acuti prevede la correzione dell'ipoglicemia e dell'acidosi mediante l'infusione endovenosa di glucosio; la risposta è solitamente rapida. La prevenzione di episodi successivi richiede di evitare il digiuno, il trattamento aggressivo delle infezioni e l'eliminazione di fruttosio e saccarosio dalla dieta. Per la prevenzione a lungo termine dell'ipoglicemia, è utile assumere un carboidrato a lento rilascio (come la farina di granoturco). I pazienti che sopravvivono all'età pediatrica si sviluppano normalmente.

DEFICIT DI FOSFOENOLPIRUVATO CARBOSSICHINASI (PEPCK). PEPCK (*PhosphoEnolPyruvate CarboxyKinase*) è un enzima chiave della gluconeogenesi, perché catalizza la conversione di ossaloacetato in fosfoenolpiruvato (vedi Fig. 87-4). Il deficit di PEPCK si associa a carenza enzimatica a livello sia mitocondriale sia citosolico (i due enzimi sono codificati da geni differenti).

La malattia è stata descritta soltanto in rari casi. Le manifestazioni cliniche, estremamente eterogenee, includono ipoglicemia, acidemia lattica, epatomegalia, ipotonia, ritardo dello sviluppo e deficit staturale-ponderale. Può riscontrarsi un coinvolgimento multisistemico con deficit neuromuscolare, danno epatocellulare, disfunzione renale e cardiomiopatia. La diagnosi si basa sulla riduzione di attività della PEPCK in fegato, fibroblasti o linfociti. La diagnosi della forma citosolica non può essere formulata su fibroblasti e linfociti, perché questi tessuti possiedono soltanto PEPCK mitocondriale. Per evitare l'ipoglicemia, è opportuno somministrare ai pazienti carboidrati a rilascio lento (come la farina di granoturco) ed evitare il digiuno prolungato.

DISORDINI DEL METABOLISMO DEL PIRUVATO

Il piruvato è formato dal glucosio e da altri monosaccaridi, dal lattato e dall'alanina. È metabolizzato attraverso 4 sistemi enzimatici principali: lattato deidrogenasi, alanina aminotrasferasi, piruvato carbossilasi e piruvato deidrogenasi. Il deficit della sottounità M di lattato deidrogenasi causa l'intolleranza allo sforzo e la mioglobinuria (vedi Capitolo 87.1). Il deficit genetico di alanina aminotrasferasi non è mai stato segnalato negli esseri umani.

DEFICIT DEL COMPLESSO PIRUVATO DEIDROGENASI. Dopo essere entrato nei mitocondri, il piruvato è convertito in acetil coenzima A (acetil CoA) dal complesso piruvato deidrogenasi (PDHC, *Pyruvate DeHydrogenase Complex*), che catalizza l'ossidazione di piruvato in acetil CoA, indispensabile per la produzione di ATP attraverso il ciclo dell'acido tricarbossilico. Il complesso comprende 5 componenti: E₁, un'α-cheto decarbossilasi acida; E₂, una diidrolipoil transacilasi; E₃, una diidrolipoil deidrogenasi; la proteina X, contenente un extra lipoato; e piruvato deidrogenasi fosfatasi. Il deficit di E₁ è il più comune (vedi Figura 87-4).

Il deficit del complesso piruvato deidrogenasi è il più diffuso tra i disturbi responsabili di acidemia lattica e disfunzione del sistema nervoso centrale (perché l'ossidazione del glucosio costituisce la principale fonte energetica del cervello). L'acetil CoA cerebrale è sintetizzato quasi esclusivamente dal piruvato.

Il deficit di E₁ è causato da mutazioni del gene che codifica per la sottounità α (legata all'X). Benché nelle femmine solo un allele E₁ α sia portatore della mutazione, il deficit colpisce entrambi i sessi.

Manifestazioni cliniche. Le modalità di presentazione, estremamente variabili, si collocano lungo un continuum di gravità decrescente, dalla più severa forma neonatale a quella lieve a esordio tardivo. L'esordio infantile è associato ad acidosi lattica letale, lesioni cistiche della sostanza bianca, **agenesia del corpo calloso** e grave deficit enzimatico. Questa forma, potenzialmente letale, può causare ritardo psicomotorio, acidosi lattica cronica, lesioni cistiche nei gangli basali e nel tronco cerebrale e caratteristiche patologiche che ricordano la **malattia di Leigh**. I bambini più grandi, solitamente maschi, tendono a presentare

un'acidosi più lieve, manifestano una maggiore attività enzimatica residua e sviluppano atassia se alimentati con una dieta a elevato contenuto di carboidrati. Il livello intellettuale può essere nella norma. I pazienti di tutte le età possono presentare **dismorfie facciali**, con caratteristiche analoghe a quelle della sindrome alcolica fetale.

I difetti di E₂ e della lipoato X proteina sono rari e determinano un grave ritardo psicomotorio. Il difetto di E₃ lipoamide deidrogenasi è responsabile di una riduzione di attività non soltanto del complesso piruvato deidrogenasi, ma anche dei complessi α-cheto glutarato e acido cheto deidrogenasi a catena ramificata. Sono stati segnalati casi di deficit di piruvato deidrogenasi fosfatasi. Le manifestazioni cliniche di questi deficit si collocano all'interno dello spettro associato al deficit di PDHC dovuto alla carenza di E₁.

Trattamento. La prognosi è generalmente infausta, fatta eccezione per i rari casi nei quali la mutazione è associata ad alterata affinità per la tiamina pirofosfato, che rispondono alla somministrazione di tiamina. Dato che i carboidrati possono aggravare l'acidosi lattica, si raccomanda una dieta chetogenetica, i cui benefici a lungo termine sono tuttavia limitati o assenti, benché consenta una riduzione del livello di lattato nel sangue. Una potenziale strategia di trattamento consiste nel mantenere in forma attiva l'attività residua di PDHC mediante somministrazione di **dicloroacetato**, un inibitore della E₁ chinasi. In alcuni pazienti è stato notato un effetto benefico nel controllo dell'acidosi lattica postprandiale.

DEFICIT DI PIRUVATO CARBOSSILASI. La piruvato carbossilasi è un enzima mitocondriale contenente biotina, essenziale nel processo di gluconeogenesi per convertire il piruvato in ossaloacetato. Quest'enzima è indispensabile anche per consentire al ciclo di Krebs di fornire ossaloacetato ed è coinvolto nella lipogenesi e nella formazione di amminoacidi non essenziali. Le **manifestazioni cliniche** del deficit variano dalla grave acidosi lattica neonatale, accompagnata da iperammoniemia, citrullinemia e iperlisinemia (**tipo B**), a un'acidosi da lieve a moderata, associata a ritardo dello sviluppo, nella forma a esordio tardivo (**tipo A**). In entrambe le forme i pazienti che sopravvivono presentano di solito un grave ritardo psicomotorio, con convulsioni, spasticità e microcefalia. In alcuni soggetti si riscontrano anomalie del tronco cerebrale e dei gangli basali che ricordano la **malattia di Leigh**. La gravità clinica sembra correlata al livello di attività enzimatica residua. È stata segnalata anche una forma "benigna" del deficit, caratterizzata da attacchi ricorrenti di acidosi lattica e lieve deficit neurologico. I reperti di laboratorio includono chetonuria e un incremento dei livelli ematici di lattato, piruvato e alanina. Nel tipo B si notano anche gli aumenti di ammoniaca e lisina, che suggeriscono un deficit primario del ciclo dell'urea. Il meccanismo è probabilmente causato dalla deplezione di ossaloacetato, con conseguente riduzione dei livelli di aspartato, un substrato dell'argininosuccinato sintetasi nel ciclo dell'urea (vedi Capitolo 85.11). Il **trattamento** consiste nell'evitare prolungati periodi di digiuno e nell'assumere un pasto ricco di carboidrati prima di coricarsi. Durante gli episodi acuti di acidosi lattica è opportuno somministrare al paziente glucosio per via endovenosa. Le supplementazioni di aspartato e citrato consentono di correggere le anomalie metaboliche, ma la loro efficacia nella prevenzione dei deficit neurologici non è stata dimostrata. Il trapianto di fegato è stato tentato in alcuni casi, con esiti ancora da definire. La diagnosi di deficit della piruvato carbossilasi è stabilita mediante misura dell'attività enzimatica nel fegato o su fibroblasti cutanei in coltura. La diagnosi differenziale è con i deficit di olocarbossilasi sintetasi o biotinidasi.

DEFICIT DI PIRUVATO CARBOSSILASI SECONDARIO AL DEFICIT DI OLOCARBOSSILASI SINTETASI O BIOTINIDASI. Il deficit di olocarbossilasi sintetasi (HCS, *HoloCarboxylase Synthetase*) o di biotinidasi, enzimi del metabolismo della biotina, determina un deficit di carbossilasi multiplo (di piruvato carbossilasi e delle

altre carbossilasi e reazioni metaboliche che richiedono biotina). Oltre alle manifestazioni cliniche associate a ciascun deficit specifico, il disturbo causa eruzioni cutanee, acidosi lattica e alopecia (vedi anche Capitolo 85.6). Il decorso può essere protratto, con esacerbazione intermittente dell'acidosi lattica cronica, deficit staturò-ponderale, convulsioni e ipotonia che conduce a spasticità, letargia, coma e decesso. È stata segnalata anche una forma più lieve a esordio tardivo. I reperti di laboratorio includono acidosi metabolica e presenza di acidi organici anomali nelle urine, mentre la concentrazione di biotina in esse è normale. La **diagnosi** può essere formulata su fibroblasti cutanei o linfociti, mediante dosaggio dell'attività dell'HCS oppure, in caso di deficit della biotinidasi, tramite screening su gocce di sangue adsorbito su carta. Il **trattamento** prevede la somministrazione di biotina, alla dose di 5-20 mg/die; risulta generalmente efficace se iniziato prima dello sviluppo di lesioni cerebrali. I pazienti identificati grazie allo screening neonatale e trattati tempestivamente con biotina restano asintomatici.

Entrambi i deficit si trasmettono con modalità autosomica recessiva. HCS e biotinidasi sono localizzate rispettivamente sul cromosoma 21q22 e sul 3p25. Sono state identificate mutazioni del gene per HCS specifiche di alcune etnie. Due mutazioni comuni (del7/ins3 e R538C) del gene per la biotinidasi sono responsabili del 52% degli alleli mutanti nei pazienti sintomatici con deficit di biotinidasi.

DIFETTI DELLA CATENA RESPIRATORIA MITOCONDRIALE (MALATTIA DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA).

La catena respiratoria mitocondriale catalizza l'ossidazione di molecole usate come combustibile e il trasferimento degli elettroni all'ossigeno molecolare, con contemporanea trasduzione di energia in ATP (fosforilazione ossidativa). La catena respiratoria produce ATP dal nicotinamide adenin dinucleotide (NADH) o dalla FADH₂ e include 5 complessi specifici (I: NADH-coenzima Q reductasi; II: succinato-coenzima Q reductasi; III: coenzima QH₂ citocromo C reductasi; IV: citocromo C ossidasi; V: ATP sintasi). Ciascun complesso è composto da 4-35 proteine individuali e, fatta eccezione per il complesso II (codificato esclusivamente da geni nucleari), è codificato da DNA nucleare o mitocondriale (ereditato soltanto dalla madre). Il deficit di uno qualsiasi di questi complessi o di un sistema di assemblaggio determina acidosi lattica cronica, presumibilmente a causa di un cambiamento dello stato redox, con aumento della concentrazione di NADH. A differenza dei deficit di PDHC o di piruvato carbossilasi, i disturbi della catena respiratoria coinvolgono generalmente i muscoli scheletrici e il cuore. La biopsia muscolare rivela spesso la presenza di "fibre rosse sfilacciate", che indicano la proliferazione mitocondriale (vedi Fig. 87-5). A causa della natura ubiquitaria della fosforilazione ossidativa, un difetto della catena respiratoria mitocondriale può causare una vasta gamma di manifestazioni cliniche e dovrebbe essere sospettato in pazienti di tutti i gruppi di età con sintomi di coinvolgimento multisistemico. Alcuni deficit ricordano la **malattia di Leigh**, mentre altri causano miopatie infantili come la **MELAS** (miopatia mitocondriale, encefalopatia, acidosi lattica ed episodi di simil-ictus), la **MERRF** (epilessia mioclonica, fibre rosse sfilacciate) e la **sindrome di Kearns-Sayre** (oftalmoplegia esterna, acidosi, degenerazione retinica, blocco cardiaco, miopatia e aumento del contenuto proteico del liquido cerebrospinale) (Tab. 87-2; vedi anche Capitoli 598.2 e 610.4). La diagnosi richiede la misura dell'attività enzimatica nei tessuti e/o l'analisi della mutazione del DNA mitocondriale (mtDNA) (Fig. 87-6). La tecnica più affidabile è l'analisi dei complessi I-IV della fosforilazione ossidativa isolati da mitocondri intatti prelevati da tessuto muscolare scheletrico fresco. Criteri specifici contribuiscono alla diagnosi (Tab. 87-3). Il **trattamento** resta sintomatico e non altera significativamente l'evoluzione della malattia. Alcuni pazienti, tuttavia, sembrano rispondere

alla somministrazione di supplementi di cofattore (di solito il coenzima Q10 più L-carnitina, a dosi farmacologiche).

MALATTIA DI LEIGH (ENCEFALOMIELOPATIA NECROTIZZANTE SUBACUTA). La malattia di Leigh è un disturbo neurologico eterogeneo caratterizzato da demielinizzazione, gliosi, necrosi, relativo risparmio neuronale e proliferazione capillare in specifiche aree cerebrali. In ordine di gravità decrescente, le aree colpite sono i gangli basali, il cervelletto e la corteccia cerebrale (vedi Capitolo 598). La presentazione classica nel lattante include ipotonia centrale, regressione o arresto evolutivo, segni di coinvolgimento cerebellare o dei gangli basali. La presentazione clinica è estremamente variabile. La diagnosi è solitamente confermata dal riscontro di lesioni simmetriche dei gangli basali, del tronco o dei nuclei sottotalamici. I pazienti con malattia di Leigh presentano deficit di diversi complessi enzimatici. Quello segnalato più spesso è la disfunzione del citocromo C ossidasi (complesso IV), seguita dal deficit di NADH-coenzima Q reductasi (complesso I), di PDHC e di piruvato carbossilasi. I reperti molecolari più comuni sono una mutazione del gene nucleare SURF1, che codifica un fattore coinvolto nella biogenesi della citocromo C ossidasi e una mutazione del DNA mitocondriale nella regione di codifica 6 della ATPasi.

87.5 • DISORDINI DEL METABOLISMO DEI PENTOSI •

Priya S. Kishnani e Yuan-Tsong Chen

Circa il 90% del metabolismo del glucosio nel corpo dipende dalla via glicolitica, mentre il restante 10% deriva dalla via dell'esoso monofosfato. Lo shunt dell'esoso monofosfato conduce alla formazione di pentoso, oltre a produrre NADH. Uno dei metaboliti è il riboso-5-fosfato, usato nella biosintesi dei ribonucleotidi e dei desossiribonucleotidi. Attraverso le reazioni transacetolasi e transaldolasi, il pentoso fosfato può essere riconvertito in fruttosio-6-fosfato e glucosio-6-fosfato.

PENTOSURIA ESSENZIALE. La pentosuria essenziale è un disturbo benigno a trasmissione autosomica recessiva che colpisce prevalentemente gli ebrei askenaziti. Le urine contengono L-xilulosio, escreto in quantità superiori a causa del blocco nella conversione dell'L-xilulosio in xilitolo (dovuto al deficit di xilitolo deidrogenasi). Nella maggior parte dei casi questo disturbo, che non richiede alcun trattamento, è scoperto casualmente nel corso di test delle urine per la presenza di sostanze riducenti.

DEFICIT DI TRANSALDOLASI. Fino a oggi sono stati segnalati soltanto due casi; nel primo la malattia si era manifestata all'inizio dell'infanzia, con cirrosi epatica ed epatosplenomegalia, mentre nel secondo l'esordio era avvenuto con grave epatopatia neonatale e cardiomiopatia. Le anomalie biochimiche riscontrate includevano l'aumento dei livelli di arabitolo, ribitolo ed etritolo nelle urine. Il dosaggio enzimatico su linfoblasti/fibroblasti dimostra una ridotta attività della transaldolasi, confermata da mutazioni del suo gene.

DEFICIT DI RIBOSO-5-FOSFATO ISOMERASI. È stato segnalato un solo caso. Il paziente, di sesso maschile, presentò un ritardo psicomotorio dalla prima infanzia e sviluppò epilessia a 4 anni. Una lenta regressione neurologica aveva in seguito condotto allo sviluppo di atassia cerebellare, spasticità, atrofia ottica e una lieve neuropatia sensorimotoria. RM cerebrali effettuate a 11 e a 14 anni avevano mostrato estese anomalie della sostanza bianca cerebrale. La RM spettroscopica cerebrale rivelava elevati livelli di ribitolo e D-arabitolo. Questi pentitoli risultavano aumentati anche nelle urine e nel plasma (analogamente al paziente con deficit di transaldolasi). Il dosaggio enzimatico su fibroblasti in coltura aveva mostrato il deficit di attività della riboso-5-fosfato isomerasi, confermato dallo studio molecolare.

TABELLA 87-2. Eterogeneità clinica e genetica dei disturbi collegati a mutazioni del DNA mitocondriale (mtDNA)*

SINTOMI, SEGNI E REPERTI	DELEZIONI GIGANTI DELL'mtDNA			MUTAZIONI DELL'RNA DI TRASPORTO		MUTAZIONI DELL'RNA RIBOSOMIALE	MUTAZIONI DELL'RNA MESSAGGERO		
	KSS	PEO	PS	MERRF	MELAS	AID	NARP	MILS	LHON
SISTEMA NERVOSO CENTRALE									
Convulsioni	-	-	-	+	+	-	-	+	-
Atassia	+	-	-	+	+	-	+	±	-
Mioclono	-	-	-	+	±	-	-	-	-
Ritardo psicomotorio	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Regressione psicomotoria	+	-	-	±	+	-	-	-	-
Emiparesi e emianopia	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Cecità corticale	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Cefalea	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Distonia	-	-	-	-	+	-	-	+	±
SISTEMA NERVOSO PERIFERICO									
Neuropatia periferica	±	-	-	±	±	-	+	-	-
MUSCOLI									
Debolezza e intolleranza allo sforzo	+	+	-	+	+	-	+	+	-
Oftalmoplegia	+	+	±	-	-	-	-	-	-
Ptosi	+	+	-	-	-	-	-	-	-
SISTEMA VISIVO									
Retinite pigmentosa	+	-	-	-	-	-	+	±	-
Atrofia ottica	-	-	-	-	-	-	±	±	+
SANGUE									
Anemia sideroblastica	±	-	+	-	-	-	-	-	-
SISTEMA ENDOCRINO									
Diabete mellito	±	-	-	-	±	-	-	-	-
Bassa statura	±	-	-	+	+	-	-	-	-
Ipoparatiroidismo	±	-	-	-	-	-	-	-	-
CUORE									
Disturbo di conduzione	+	-	-	-	±	-	-	-	±
Cardiomiopatia	±	-	-	-	±	+	-	±	-
SISTEMA GASTROINTESTINALE									
Disfunzione pancreatica esocrina	±	-	+	-	-	-	-	-	-
Pseudo-ostruzione intestinale	-	-	-	-	+	-	-	-	-
ORECCHIO, NASO E GOLA									
Perdita uditiva sensorineurale	±	-	-	+	+	+	±	-	-
RENI									
Sindrome di Fanconi	±	-	±	-	±	-	-	-	-
REPERTI DI LABORATORIO									
Acidosi lattica	+	±	+	+	+	-	-	±	-
Fibre rosse sfilacciate su biopsia muscolare	+	+	±	+	+	-	-	-	-
MODALITÀ DI TRASMISSIONE									
Materna	-	-	-	+	+	-	+	+	+
Sporadica	+	+	+	-	-	-	-	-	-

* I segni in rosso segnalano costellazioni caratteristiche di sintomi e segni.

+, presenza del sintomo, segno o reperto; -, assenza del sintomo, segno o reperto; ±, possibile presenza del sintomo, segno o reperto; AID, sordità indotta da aminoglicoside (*Aminoglycoside-Induce Deafness*); KSS, sindrome di Kearns-Sayre (*Kearns-Sayre Syndrome*); LHON, neuropatia ottica ereditaria di Leber (*Leber's Hereditary Optic Neuropathy*); MELAS, encefalomiopatia mitocondriale, acidosi lattica ed episodi simil-ictus (*Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes*); MERRF, epilessia mioclonica con fibre rosse sfilacciate (*Myoclonic Epilepsy with Ragged-Red Fibers*); MILS, sindrome di Leigh a trasmissione materna (*Mils Inherited Leigh Syndrome*); NARP, neuropatia, atassia e retinite pigmentosa (*Neuropathy, Ataxia and Retinitis Pigmentosa*); PEO, oftalmoplegia esterna progressiva (*Progressive External Ophthalmoplegia*); PS, sindrome di Pearson (*Pearson Syndrome*).

Da Di Mauro S, Schon EA: Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med* 2003;348:2656-2628. Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society. Tutti i diritti riservati.

TABELLA 87-3. Criteri di Walker (modificati) per la diagnosi di malattia mitocondriale nei bambini

	CRITERI PRINCIPALI	CRITERI SECONDARI
Criteri clinici	Encefalomiopatia RC completa* o citopatia mitocondriale che soddisfa i 3 criteri chiariti in basso**	Sintomi compatibili con il disturbo della RC***
Criteri istologici	>2% di fibre rosse sfilacciate (RRF) nei muscoli scheletrici	Ridotto numero di RRF, SSAM o diffuse anomalie mitocondriali evidenziate dal microscopio elettronico
Criteri enzimologici	Fibre negative di citocromo c ossidasi o attività residua del complesso RC <20% in un tessuto; <30% in una linea cellulare; <30% in due o più tessuti	Dimostrazione mediante uso di anticorpi del disturbo della RC o dell'attività residua del complesso RC nel 20-30% di un tessuto, del 30-40% in una linea cellulare, del 30-40% in 2 o più tessuti
Criteri funzionali	Sintesi di ATP nei fibroblasti >3 SD al di sotto della media	Sintesi di ATP nei fibroblasti 2-3 SD al di sotto della media, oppure incapacità dei fibroblasti di crescere in un mezzo contenente galattosio
Criteri molecolari	Mutazioni patogenetiche nucleari o dell'mtDNA	Mutazioni nucleari o dell'mtDNA probabilmente patogenetiche
Criteri metabolici		Uno o più indicatori che segnalano la compromissione della funzione metabolica

ATP, adenosina trifosfato; RC, catena respiratoria (*Respiratory Chain*); SSAM, accumulo subsarcolemmale di mitocondri (*SubSarcolemmal Accumulation of Mitochondria*).

*Malattia di Leigh, malattia di Alpers, LIMD, sindrome di Pearson, sindrome di Kearns-Sayre, MELAS, MERRF, NARP, MNGIE, LHON.

**1) Combinazione inspiegabile di sintomi multisistemici, patognomonica del disturbo della RC; 2) decorso clinico progressivo con episodi di esacerbazione o storia familiare che suggerisce una mutazione dell'mtDNA; 3) altri possibili disturbi metabolici o non metabolici sono stati esclusi dai test più opportuni.

***Altre caratteristiche pediatriche: nascita di un feto morto, scarsità di movimento intrauterino, morte neonatale o collasso, disturbo dei movimenti, grave deficit staturico-ponderale, ipotonia neonatale, ipertonica neonatale.

Da Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, et al: Clinical spectrum, morbidity and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics* 2004;114:925-931.

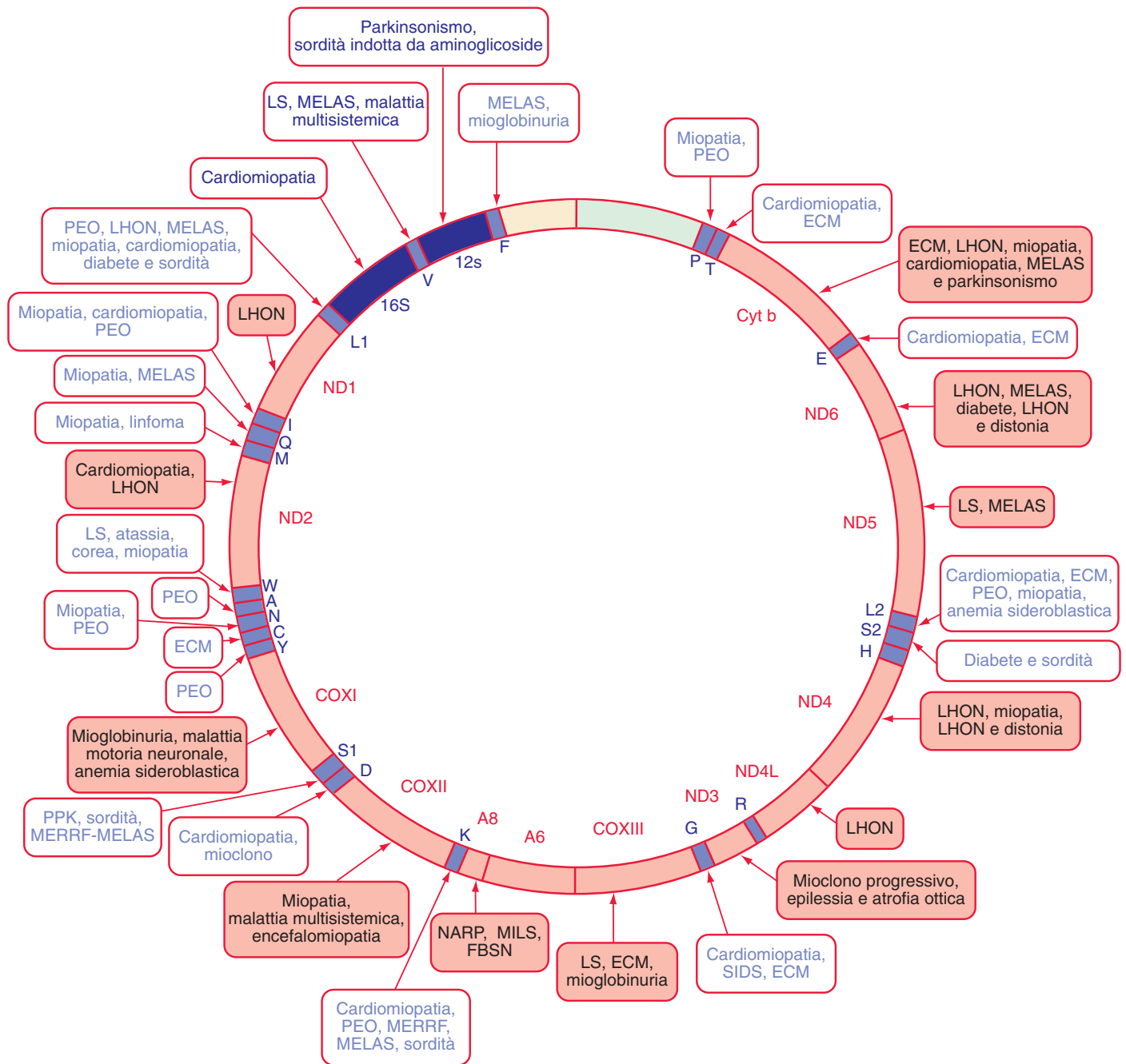


Figura 87-6. Mutazioni patogene del genoma mitocondriale umano. I disturbi spesso associati a mutazioni di un particolare gene sono evidenziati in *grassetto*. I disturbi evidenziati in *blu* sono dovuti a mutazioni che compromettono la sintesi proteica mitocondriale. Le malattie in *rosso* sono dovute a mutazioni di geni che codificano proteine. ECM, encefalomiopatia; FBSN, necrosi striatale bilaterale familiare (*Familial Bilateral Striatal Necrosis*); LHON, neuropatia ottica ereditaria di Leber; LS, sindrome di Leigh; MELAS, encefalomiopatia mitocondriale, acidosi lattica ed episodi simil-ictus; MERRF, epilessia mioclonica con fibre rosse sfilacciate; MILS, sindrome di Leigh a trasmissione materna; NARP, neuropatia, atassia e retinite pigmentosa; PEO, oftalmoplegia esterna progressiva; PPK, cheratoderma palmoplantare (*PalmoPlantar Keratoderma*); SIDS, sindrome della morte infantile improvvisa (*Sudden Infant Death Syndrome*). (Da DiMauro S, Schon EA: Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med* 2003;348:2656-2628. Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society. Tutti i diritti riservati.)

Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP, et al: Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: Results of a phase I/II clinical trial. *Genet Med* 2001;3:132-138.

Arad M, Maron BJ, Gorham JM, et al: Glycogen storage disease presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005;352:362-372.

Bachrach BE, Weinstein DA, Orbo-Melander M, et al: Glycogen synthase deficiency (glycogen storage disease type O) presenting with hyperglycemia and glucosuria: Report of three new mutations. *J Pediatr* 2002;140:781-783.

Bosch AM, Grootenhuys MA, Bakker HD, et al: Living with classical galactosemia: Health-related quality of life consequences. *Pediatrics* 2004;113:e23-e428.

Chamoles NA, Niizawa G, Blanco M, et al: Glycogen storage disease type II:

Enzymatic screening in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta* 200;347:97-102.

Chen YT: Glycogen storage diseases. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 1521-1551.

Crimi M, Papadimitriou A, Galbiati S, et al: A new mitochondrial DNA mutation in ND3 gene causing severe Leigh syndrome with early lethality. *Pediatr Res* 2004;55:842-846.

De Meirleir L: Defects of pyruvate metabolism and the Krebs cycle. *J Child Neurol* 2002;17(Suppl 3):3S26-3S34.

Den Boer MEJ, Dionisi-Vici C, Chakrapani A, et al: Mitochondrial trifunctional protein deficiency: A severe fatty acid oxidation disorder with cardiac and neurologic involvement. *J Pediatr* 2003;142:684-689.

- DiMauro S, Schon EA: Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med* 2003;348:2656–2668.
- Elpeleg O: Inherited mitochondrial DNA depletion. *Pediatr Res* 2003;54:153–159.
- Franco LM, Krishnamurthy V, Bali D, et al: Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease type Ia: A case series. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:153–162.
- Garcoa-Cazorla A, De Lonlay P, Nassogne MC, et al: Long-term follow-up of neonatal mitochondrial cytopathies: A study of 57 patients. *Pediatrics* 2005;116:1170–1177.
- Haller RG, Vissing J: No spontaneous second wind in muscle phosphofructokinase deficiency. *Neurology* 2004;62:82–86.
- Holton JB, Walter JH, Tyfield IA, et al: Galactosemia. In Scriver CM, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 1553–1587.
- Huck JH, Verhoeven NM, Struys EA, et al: Ribose-5-phosphate isomerase deficiency: New inborn error in the pentose phosphate pathway associated with a slowly progressive leukoencephalopathy. *Am J Hum Genet* 2004;74:745–751.
- Huntsman RJ, Sinclair DB, Bhargava R, Chan A: Atypical presentations of Leigh syndrome: A case series and review. *Pediatr Neurol* 2005;32:334–340.
- Kishnani PS, Howell RR: Pompe disease in infants and children. *J Pediatr* 2004;144:S35–S43.
- Livingstone C, Al Riyami S, Wilkins P, Ferns GA: McArdle's disease diagnosed following statin-induced myositis. *Ann Clin Biochem* 2004;41:338–340.
- Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, et al: Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics* 2004;114:925–931.
- Scheers I, Bachy V, Stephenne X, Sokal EM: Risk of hepatocellular carcinoma in liver mitochondrial respiratory chain disorders. *J Pediatr* 2005;146:414–417.
- Shen JJ, Chen YT: Molecular characterization of glycogen storage disease type III. *Curr Mol Med* 2002;2:167–175.
- Shoffner JM: Oxidative phosphorylation diseases. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 2367–2423.
- Stacpoole PW, Kerr DS, Barnes C, et al: Controlled Clinical trial of dichloroacetate for treatment of congenital lactic acidosis in children. *Pediatrics* 2006;117:1519–1531.
- Uusimaa J, Finnila S, Remes AM, et al: Molecular epidemiology of childhood mitochondrial encephalomyopathies in a Finnish population: Sequence analysis of entire mtDNA of 17 children reveals heteroplasmic mutations in tRNA Arg, tRNA Glu, and tRNA Leu(UUR) genes. *Pediatrics* 2004;114:443–450.
- Van den Hout JMP, Kamphoven JHJ, Winkel LPF, et al: Long-term intravenous treatment of pompe disease with recombinant human α -glucosidase from milk. *Pediatrics* 2004;113:e448–e457.
- Verhoeven NM, Wallot M, Huck JH, et al: A newborn with severe liver failure, cardiomyopathy and transaldolase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:169–179.
- Vissing J, Haller RG: The effect of oral sucrose on exercise tolerance in patients with McArdle's disease. *N Engl J Med* 2003;349:2503–2509.
- Webb AL, Singh RH, Kennedy MJ, Elsas LJ: Verbal dyspraxia and galactosemia. *Pediatr Res* 2003;53:396–402.
- Weber P, Scholl S, Baumgartner ER: Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: Relevance of newborn screening. *Dev Med Child Neurol* 2004;46:481–484.
- Winkel LP, Van den Hout JM, Kamphoven JH, et al: Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: A three-year follow-up. *Ann Neurol* 2004;55:495–502.
- Zeviani M, Di Donato S: Mitochondrial disorders. *Brain* 2004;127:2153–2172.

attraverso due vie metaboliche: la via della glicosiltrasferasi, che sintetizza oligosaccaridi legati O-glicosidicamente ai residui di serina o treonina; la via (legata ai lipidi) del dolicolo, che sintetizza oligosaccaridi legati N-glicosidicamente all'asparagina.

Le malattie da accumulo delle glicoproteine lisosomiali sono il risultato di deficit degli enzimi che normalmente partecipano alla degradazione degli oligosaccaridi: sialidosi, galattosialidosi, aspartilglucosaminuria e α -mannosidosi. In alcuni casi l'anomalia responsabile dell'accumulo di glicoproteine determina anche un disturbo della degradazione di altre classi di macromolecole contenenti simili legami con oligosaccaridi (come alcuni glicolipidi e proteoglicani), con conseguente accumulo sia di glicoproteine che di glicolipidi. La classificazione di tali disturbi come lipidosi o glicoproteinosi dipende dalla natura della sostanza immagazzinata in quantità maggiore. In generale i disturbi delle glicoproteine sono caratterizzati da una modalità di trasmissione autosomica recessiva e da un decorso progressivo, con aspetti clinici che ricordano le mucopolisaccaridosi.

SIALIDOSI E GALATTOSIALIDOSI. La sialidosi è un disturbo autosomico recessivo determinato dal deficit primario di neuraminidasi, che è dovuto a mutazioni del gene che codifica questa proteina, gene localizzato sul cromosoma 10. La galattosialidosi è invece causata dal deficit di 2 enzimi lisosomiali, la neuraminidasi e la beta-galattosidasi, che è il risultato di mutazioni di un gene localizzato sul cromosoma 20 che codifica per la proteina protettiva/catepsina A (PPCA), con funzione stabilizzante dell'attività enzimatica. Normalmente la neuroaminidasi scinde i legami sialici terminali di diversi oligosaccaridi e glicoproteine, sicché il suo deficit determina un accumulo di oligosaccaridi e l'escrezione urinaria di acido sialico terminale e sialilglicopeptidi. L'esame dei tessuti prelevati da pazienti rivela l'accumulo patologico di substrati in diversi di essi, incluso il fegato, il midollo osseo e il cervello.

Il fenotipo clinico associato al deficit di neuraminidasi, estremamente variabile, include la sialidosi di tipo I, che solitamente esordisce nella seconda decade di vita con mioclono e la presenza di macchia rossa color ciliegia. Nella maggior parte dei casi questi pazienti sono diagnosticati in seguito a disturbi della deambulazione, mioclono o sintomi visivi. Al contrario, la **sialidosi di tipo II** è una malattia congenita, infantile o giovanile. Le forme congenite o infantile sono il risultato di un deficit isolato di neuraminidasi, mentre la forma giovanile è causata dal deficit combinato di neuraminidasi e β -galattosidasi. La **malattia congenita di tipo II** è caratterizzata da idrope fetale, ascite neonatale, epatosplenomegalia, epifisi punteggiata, ispessimento perioste, nascita di un feto morto o mortalità in età di lattante. La **forma infantile di tipo II** esordisce nel primo anno di vita con disostosi multipla, ritardo mentale moderato, visceromegalia, opacamento corneale, macchia rosso ciliegia e convulsioni. La **forma giovanile di tipo II**, talvolta definita **galattosialidosi**, presenta un'età di esordio variabile, dall'infanzia all'età adulta. Nell'infanzia il fenotipo è analogo a quello della gangliosidosi CM₁, con edema, ascite, displasia scheletrica e macchia rosso ciliegia. Non è disponibile alcuna terapia per le diverse forme del disturbo, benché studi sul modello animale abbiano dimostrato un miglioramento in seguito al trapianto del midollo osseo. La diagnosi di sialidosi e galattosialidosi è stabilita dimostrando lo specifico deficit enzimatico. La diagnosi prenatale, su colture di cellule amniotiche, è possibile.

ASPARTILGLUCOSAMINURIA (AGU). Si tratta di un disturbo autosomico recessivo dell'accumulo lisosomiale raro in tutto il mondo, fatta eccezione per la Finlandia, dove la frequenza dei portatori sani è di 1/36. È il risultato del deficit dell'attività dell'aspartilglucosaminidasi e dal conseguente accumulo di aspartilglucosamina in fegato, milza e tiroide. Il gene per questo enzima è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 4; il cDNA è stato clonato e sequenziato. Nella popolazione finlandese una singola mutazione del gene (C163S) è responsabile della maggior parte degli alleli mutanti, mentre nel resto del mondo sono state descritte svariate

87.6 • DISORDINI DELLA DEGRADAZIONE DELLE GLICOPROTEINE E ALTERAZIONI STRUTTURALI •

Margaret M. McGovern e Robert Desnick

Questa categoria di patologie include diverse malattie da accumulo lisosomiale provocate da deficit della degradazione delle glicoproteine e da alterazioni congenite delle glicoproteine (CDG, *Congenital Disorders of Glycoproteins*), non collegati sul piano fisiopatologico. Le glicoproteine sono macromolecole composte da catene di oligosaccaridi legate a un peptide. Sono sintetizzate

mutazioni private. L'AGU si manifesta tipicamente nel primo anno di vita, con infezioni ricorrenti, diarrea ed ernie. I pazienti più grandi presentano lineamenti grossolani e bassa statura. Si riscontrano inoltre lassità articolare, macroglossia, voce rauca, opacità del cristallino, ipotonia e spasticità. Lo sviluppo psicomotorio è pressoché normale fino ai 5 anni, quando comincia a notarsi un declino. Le anomalie comportamentali sono comuni e il QI medio negli adulti è <40. La mortalità infantile è attribuibile principalmente alla polmonite o ad altre patologie polmonari, ma la sopravvivenza fino all'età adulta è comune. La diagnosi definitiva richiede il dosaggio enzimatico su leucociti del sangue periferico. La diagnosi molecolare mediante analisi del DNA e ricerca della mutazione C163S è possibile nella popolazione finlandese. Diversi pazienti sono stati sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo, ma l'efficacia di questo trattamento (l'unico attualmente disponibile) non è stata ancora dimostrata. La diagnosi prenatale è realizzabile mediante determinazione del livello di aspartilglucosaminidasi su colture di amniociti o villi coriali.

αS-MANNOSIDOSI. Questa malattia autosomica recessiva è il risultato di un deficit di attività dell'α-mannosidasi e del conseguente accumulo di composti ricchi di mannosio. Il gene che codifica per l'enzima è stato localizzato sul cromosoma 19p13.-q12, ma il cDNA non è stato ancora clonato. I pazienti manifestano un'estrema eterogeneità clinica. Si distinguono una forma infantile grave (malattia di tipo I) e una variante giovanile più lieve (malattia di tipo II). Tutti i pazienti presentano ritardo psicomotorio, lineamenti grossolani e disostosi multiple. La forma infantile del disturbo, tuttavia, è caratterizzata da un più rapido deterioramento mentale, che conduce al decesso tra i 3 e i 10 anni. Anche il coinvolgimento scheletrico è più grave e si nota epatosplenomegalia. Nella forma giovanile, i sintomi esordiscono nella prima infanzia o nell'adolescenza e i pazienti presentano tratti somatici meno marcati. La sopravvivenza fino all'età adulta è comune. I sintomi segnalati in questa forma includono perdita dell'udito, sinovite erosiva, pancitopenia e paraplegia spastica. Per entrambe le forme non è disponibile alcuna terapia specifica. La diagnosi è formulata mediante dimostrazione del deficit di attività dell'α-mannosidasi nei globuli bianchi o su colture di fibroblasti. La diagnosi prenatale è possibile.

DISTURBI CONGENITI DELLA GLICOSILAZIONE. I deficit nella processazione e sintesi dei carboidrati delle glicoproteine determinano un gruppo eterogeneo di malattie autosomiche recessive.

Fino a oggi sono stati identificati almeno 22 disturbi, il più comune dei quali è il tipo Ia (Tab. 87-4). Il sottogruppo principale include i difetti della biosintesi o del trasferimento delle catene di zuccheri da un precursore degli oligosaccaridi legati ai lipidi a una nuova proteina nel reticolo endoplasmatico (disturbi da Ia a IL). Il gruppo II (da IIa a IIh) riunisce invece i disturbi della processazione, nell'apparato di Golgi, di catene di zuccheri legate a N. I disturbi ancora non identificati sono temporaneamente classificati nel gruppo X. Un caratteristico marker biochimico del disturbo è la presenza di transferrina deficitaria di carboidrati nel siero e nel liquido cerebrospinale. Le caratteristiche cliniche più evidenti includono ritardo psicomotorio di gravità variabile, dismorfie facciali (mandibola e orecchie prominenti) e capezzoli invertiti. I reperti neurologici più frequenti nella prima infanzia sono atrofia cerebellare (Fig. 87-7), ipotonia, debolezza, iperreflessia ed episodi simil-ictus. Nei bambini più grandi si osservano atassia, atrofia muscolare, riduzione dei riflessi tendinei profondi, tendenza a camminare sulle punte e continui episodi simil-ictus. Questi ultimi possono essere collegati a coagulopatie dovute alla riduzione del fattore XI, della proteina C e dell'antitrombina III. Strabismo e retinite pigmentosa sono comuni. Sono stati segnalati anche ritardo di crescita, disfunzione epatica, degenerazione retinica e anomalie scheletriche. Queste ultime, probabilmente secondarie agli effetti neurologici del disturbo, includono contratture, cifoscoliosi e petto carenato. Nei pazienti adulti si osserva versamento pericardico, mentre nei bambini può svilupparsi cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica.

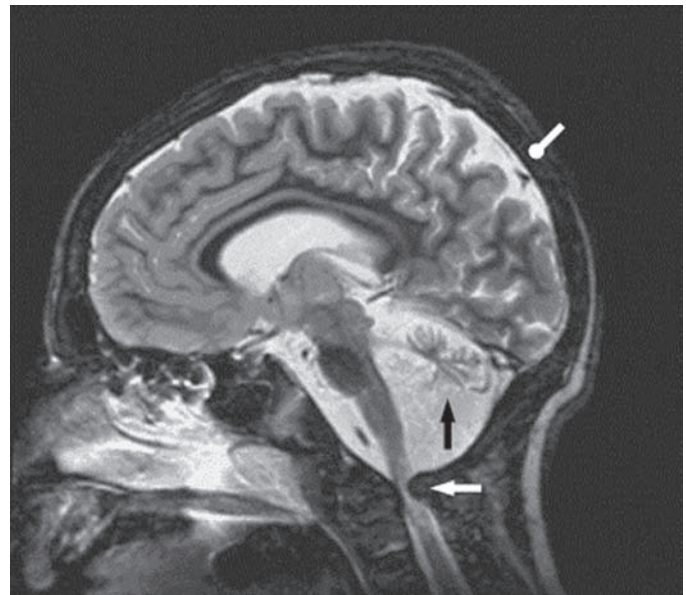


Figura 87-7. Immagine RM sagittale pesata in T2 che mostra una grave compressione della colonna vertebrale con mielopatia (freccia bianca), associata ad atrofia cerebellare (freccia nera) e atrofia corticale del lobo parietale (freccia blu). (Da Schade van Westrum SM, Nederkoorn PJ, Schuurman PR, et al: Skeletal dysplasia and myelopathy in congenital disorder of glycosylation type 1A. *J Pediatr* 2006;145:115-117.)

Gli studi della transferrina hanno dimostrato che l'atrofia olivopontocerebellare infantile costituisce una grave forma di CDG. Una caratteristica distintiva è la lipodistrofia con accumulo di grasso sulle natiche. Il disturbo andrebbe sospettato in soggetti con ritardo mentale, ipoplasia cerebellare, disfunzione epatica ed episodi simil-ictus, nonché nei pazienti che presentano combinazioni variabili delle caratteristiche descritte nel paragrafo precedente. La conferma della diagnosi richiede l'analisi della transferrina mediante isoelettro-focusing. L'analisi prenatale è stata tentata, ma si è dimostrata inattendibile. Il trattamento di questi disturbi è sintomatico, fatta eccezione per la CDGIb, che risponde alla somministrazione orale di mannosio (100-150 mg/kg/die, ogni 4-6 ore). La CDGIc sembra invece rispondere all'assunzione orale di fucosio (25 mg/kg/die 3 volte al giorno).

-
- Collins AE, Ferriero DM: The expanding spectrum of congenital disorders of glycosylation. *J Pediatr* 2005;147:728-730.
- Denecke J, Kranz C, Von Kleist-Retzow JCh, et al: Congenital disorder of glycosylation type 1d: clinical phenotype, molecular analysis, prenatal diagnosis, and glycosylation of fetal proteins. *Pediatr Res* 2005;58:248-253.
- Dinopoulos A, Mohamed I, Jones B, et al: Radiologic and neurophysiologic aspects of stroke-like episodes in children with congenital disorder of glycosylation Type 1a. *Pediatrics* 2007;119:e768-e772.
- Eklund EA, Sun L, Westphal V, et al: Congenital disorder of glycosylation (CDG)-Ih patient with a severe hepato-intestinal phenotype and evolving central nervous system pathology. *J Pediatr* 2005;147:847-880.
- Leroy JG: Congenital disorders of N-glycosylation including diseases associated with O- as well as N-glycosylation defects. *Pediatr Res* 2006;60:643-656.
- Mandato C, Brive L, Miura Y, et al: Cryptogenic liver disease in four children: A novel congenital disorder of glycosylation. *Pediatr Res* 2006;59:293-298.
- Miura Y, Tay SK, Aw MM, et al: Clinical and biochemical characterization of a patient with congenital disorder of glycosylation (CDG) IIx. *J Pediatr* 2005;147:851-853.
- Schade van Westrum SM, Nederkoorn PJ, Schuurman PR, et al: Skeletal dysplasia and myelopathy in congenital disorder of glycosylation type 1A. *J Pediatr* 2006;148:115-117.
-

TABELLA 87-4. Caratteristiche dei disturbi congeniti della glicosilazione (CGD)

NOME	DIFETTO	DISMORFOLOGIA	SEGNI NEUROLOGICI	SEGNI GASTROINTESTINALI	ALTRI SEGNI
CDGla	Fosfomannomutasi 2 M6P → M1P Incidenza 1/80.000	Maldistribuzione adiposa: vita stretta, depositi di adipone nelle ascelle, all'inguine e sulle natiche Ponte nasale alto Mascella prominente Orecchie grandi Capezzoli invertiti	Ipotonia Ipopreflessia Strabismo Atassia: atrofia olivopontocerebellare o ipoplasia Ritardo mentale (QI 40-60) Episodi simil-ictus Infarti cerebrali emorragici Polineuropatia Usura muscolare Scoliosi Stenosi spinale Cifosi Degenerazione retinica pigmentosa Contratture Convulsioni	Scarso appetito Deficit staturò-ponderale Deficit di carnitina Diarrea Insufficienza epatica	Cardiomiopatia Effusioni pericardiche Sindrome nefrotica Tubulopatia renale Gravi infezioni Ipopogonadismo Assenza della pubertà Deficit di TBG ↓ Livelli di: antitrombina III, acido glicoproteico α ₁ , α ₁ -antitripsina, ferritina, ceruloplasmina, proteine C + S, fattore XI, complementi C1, C3a e C4a
CDGlb	Fosfomannoso isomerasi F6P → M6P	Nessuna	Sviluppo normale	Enteropatia da perdita di proteine Deficit staturò-ponderale Diarrea cronica intrattabile Fibrosi epatica Ipoglicemia iperinsulinemica Vomito	Coagulopatia ↓ proteine C, S, antitrombina III
CDGlc	Glucosiltrasferasi: impedisce l'aggiunta di glucosio al lume del reticolo endoplasmatico	Nessuna	Simili alla CDGla ma più lievi Lieve ipoplasia cerebrale Assenza di neuropatia Degenerazione retinica pigmentosa Convulsioni	Deficit staturò-ponderale	Edema palpebrale ricorrente Infezioni frequenti Coagulopatia
CDGld	Mannosiltrasferasi: impedisce l'aggiunta di mannosio al lume del reticolo endoplasmatico	Palato arcuato Microcefalia	Ritardo dello sviluppo Convulsioni (gravi) Atrofia del SNC	Deficit staturò-ponderale	Coagulopatia
CDGle	Dolicol-fosfato-mannoso sintetasi DPM dona mannosio	Palato arcuato Microcefalia Fessure palpebrali rivolte verso il basso Emangiomi Braccia corte Mani piccole Unghie displasiche	Ritardo dello sviluppo Ipotonia Convulsioni (gravi) Cecità corticale Iper-reflessia Ritardo della mielinizzazione	Deficit staturò-ponderale	↑ CPK
CDGlla	N-acetil-glucosaminil-trasferasi II	Dismorfologia facciale	Movimenti delle mani stereotipati Convulsioni Ritardo evolutivo Assenza di neuropatia o ipoplasia cerebellare	Deficit staturò-ponderale	Coagulopatia
CDGlib	Glucosidasi I	Dismorfologia facciale	Ipotonia Ritardo Convulsioni	Epatomegalia	Coagulopatia
CDGlic	Trasportatore I del GDP-fucosio	Dismorfologia facciale	Ritardo evolutivo	Deficit staturò-ponderale	Infezioni ricorrenti con leucitosi
CDGx o CDGlx	Sconosciuto Non classificato	Come per la CDGla Microcefalia	Ipotonia Convulsioni Ipoplasia cerebellare Ritardo dello sviluppo	Diarrea intrattabile Deficit staturò-ponderale	Idrope non immune Cataratta Trombocitopenia Tubulopatia renale Demielinizzazione delle ossa distali Coagulopatia
CDG-lh	Gene hALG8*	Dismorfologia facciale	Convulsioni Ipotonia Ritardo dello sviluppo	Diarrea cronica Enteropatia da perdita di proteine Malattia epatica cronica	Microcisti renali Sindrome nefrotica
Variante di CDG-X	Sconosciuto	Nessuna	Nessuno	Criptogenici asintomatici Malattia epatica cronica	Coagulopatia
CDGIIIX	Sconosciuto	Nessuna	Ritardo evolutivo Ipotonia Atrofia cerebrale	Diarrea cronica Cirrosi epatica	Infezioni ricorrenti

*enzima, dolicil-fosfato-glucosio; mannosio 9-N acetilglucosamina 2-PP-Dol-alfa-1,3-glucosil trasferasi.

 SNC, sistema nervoso centrale; DPM, dolicol-fosfato-mannoso; FGP, fruttosio-6-fosfato; M6P, mannosio-6-fosfato; MIP, mannosio-1-fosfato; TBG, globulina legata alla tiroide (*Thyroid-Binding Globulin*).