

Malattia metabolica ereditaria (MME)

Le **malattie metaboliche ereditarie**, o MME, si stima siano circa cinquemila, costituiscono una parte importante delle **malattie rare** e rappresentano una delle grandi sfide di questo millennio. Gli errori congeniti del metabolismo sono definiti rari in quanto la loro incidenza non è superiore a 5 su 10000 abitanti e nel complesso rappresentano circa il 10% delle malattie che colpiscono l'umanità. Le malattie metaboliche ereditarie, definite anche errori congeniti del metabolismo, sono un gruppo di malattie genetiche causate dal deficit parziale o totale di una specifica attività enzimatica oppure di una proteina che ha la funzione di trasportare specifici composti attraverso le membrane cellulari.

La via metabolica, quindi, rallenta o si blocca a livello dell'enzima o della proteina carente, con le seguenti possibili conseguenze:

- accumulo dei composti (metaboliti) a monte del difetto;
- prodotto finale della via metabolica scarso o assente;
- attivazione da parte dell'organismo di vie metaboliche 'collaterali' che, solo a volte, riescono ad aggirare parzialmente il blocco.

Le malattie metaboliche ereditarie si manifestano in **forme neonatali** a rapida evoluzione con ipotonia, convulsioni, coma e morte, sviluppo di gravi handicap neurologici irreversibili e in **forme a lenta progressione** dove la sintomatologia insorge in età successive con comparsa di ritardo dello sviluppo neuro motorio (ritardo nella deambulazione autonoma e/o nello sviluppo del linguaggio, crisi convulsive, comi improvvisi, rifiuto dell'alimentazione, vomito, segni di insufficienza epatica, ipotonia muscolare, alterazioni scheletriche, segni di insufficienza del midollo osseo).

Data la trasmissione genetica di tali malattie ne consegue la possibilità di ricorrenza della stessa sintomatologia in più soggetti dello stesso nucleo familiare e, come fattore favorente, la consanguineità dei genitori. Lo studio dei soggetti malati permette non solo di trattare le forme curabili ma di riconoscere gli altri soggetti affetti nello stesso nucleo familiare. Per le forme più frequenti di malattie metaboliche ereditarie è previsto lo screening alla nascita.

Molte di queste patologie sono curabili attraverso l'eliminazione dalla dieta delle fonti alimentari dei metaboliti interessati dal blocco enzimatico e con l'utilizzazione di farmaci e cofattori enzimatici (vitamine ad alte dosi) in grado di facilitare la depurazione dell'organismo dai prodotti tossici.

Le malattie metaboliche ereditarie hanno avuto per molto tempo e soprattutto nel nostro Paese nomea di patologie rare od eccezionali. Solo recentemente grazie all'enorme progresso nel campo diagnostico e terapeutico, tale patologie hanno raggiunto anche da noi una connotazione ben precisa. Con il controllo sempre più efficace delle patologie infettive e nutrizionali la percentuale dei ricoveri per malattie su base genetica è circa pari al 10 - 15% nei principali Centri Pediatrici. Si tratta di malattie ereditarie per lo più autosomiche recessive ed in piccola parte X-linked. Una **mutazione**, cioè una variazione della sequenza di basi del DNA a livello di uno specifico gene, porta alla sintesi di un m-RNA anomalo e, di conseguenza, di una proteina anomala (enzima, proteina di trasporto).

La diversa localizzazione della stessa mutazione in seno a uno stesso gene può provocare la stessa malattia ma di diversa gravità. Ciò spiega l'ampia eterogeneità clinica di queste malattie: la stessa malattia può presentarsi in forma acuta neonatale, ad insorgenza più tardiva nel lattante e varianti così lievi che si rivelano solo in condizioni particolari.

La funzione enzimatica può essere alterata per anomalie dell'apoenzima o della sintesi di cofattori.

Benchè eterogeneo e complesso, questo gruppo di malattie riveste un'indubbia importanza scientifica e pratica che deriva dalle seguenti considerazioni:

- La diagnosi può in molti casi consentire una terapia in grado di far regredire il danno metabolico in atto permettendo un pieno recupero funzionale o limitando il danno e gli esiti a distanza. È ancora da sottolineare che le patologie di tipo ereditario sono tra le cause preminenti di handicap psichico e neuro-motorio in età infantile. Si deduce, quindi, quanto inciderebbe sull'organizzazione dell'assistenza sanitaria pediatrica un'efficace prevenzione, primaria o secondaria (quest'ultima per larga parte identificabile con la cosiddetta terapia) delle malattie genetiche.
- Ove questa possibilità non esista, la diagnosi consente di fornire ai genitori specifiche informazioni genetiche concernenti futuri figli e diagnosi prenatale.
- Le conoscenze sulla loro patogenesi portano al chiarimento di meccanismi più generali che svolgono un ruolo anche in malattie acquisite.

Errori congeniti del metabolismo

Gli Errori congeniti del metabolismo (ECM) sono un'ampia classe di malattie genetiche che implicano difetti metabolici. Gran parte degli ECM sono dovuti a difetti genici che codificano gli enzimi atti alla conversione di alcune sostanze (substrati) in altre (prodotti). Nella maggior parte delle malattie metaboliche, le conseguenze di un difetto genetico a carico di un enzima, portano ad un accumulo di substrato dannoso per la cellula del tessuto in esame, o al contrario alla ridotta capacità di sintetizzare composti essenziali.

Quando si sospetta un ECM è molto importante eseguire un'anamnesi familiare ed accertarsi dell'eventuale presenza di consanguineità in famiglia (ad esempio genitori cugini di primo grado). Gli errori congeniti del metabolismo sono spesso chiamati malattie metaboliche congenite o malattie metaboliche ereditarie.

Il termine **inborn error of metabolism** (il corrispettivo inglese di *Errori congeniti del metabolismo*) fu coniato dal fisico inglese Archibald Garrod (1857-1936), all'inizio del ventesimo secolo (1908). Garrod è conosciuto per il suo lavoro nella prefigurazione dell'ipotesi un gene-un enzima, basata sui suoi studi sulla natura e sull'ereditarietà dell'Alcaptonuria. Il suo testo determinante, *Inborn error of metabolism* fu pubblicato nel 1923. Il termine viene applicato oggi a centinaia di patologie diverse, ciascuna dovuta a un difetto di una specifica via enzimatica coinvolta nel metabolismo umano. Il testo di riferimento in questo campo, *Basi metaboliche e molecolari delle malattie ereditarie*, comprende attualmente tre volumi suddivisi in più di 150 sezioni.

Si ritiene che le malattie metaboliche ereditarie siano patologie rare, ma questo è vero se vengono considerate singolarmente; in realtà sono molto più frequenti se valutate per gruppi: a puro titolo esemplificativo, le acidurie organiche nel loro complesso colpiscono un neonato ogni 5.000 nati. La maggior parte dei difetti congeniti del metabolismo ha un'incidenza di circa 1:100.000 nella popolazione generale, ed è ereditata per via autosomica recessiva. Questo significa che entrambi i genitori dell'individuo affetto sono portatori, anche se di solito sono clinicamente sani. Il rischio di due portatori di avere un altro figlio affetto è di 1:4 per ciascuna successiva gravidanza. Un certo numero di malattie viene ereditato tramite il cromosoma X. In questi casi il 50% delle figlie di una femmina portatrice sarà anch'essa portatrice, la metà dei figli maschi sarà affetta e la metà dei figli maschi e femmine sarà sana. Esistono inoltre condizioni metaboliche che risultano da mutazioni nel genoma mitocondriale (i mitocondri sono organelli che si trovano nel citoplasma della cellula, e che sono dotati di un proprio materiale genetico).

La diagnosi dei difetti congeniti del metabolismo richiede l'accesso a laboratori specializzati nell'analisi dei diversi fluidi corporei per la ricerca dei metaboliti, come il dosaggio degli aminoacidi e degli acidi organici nel plasma e nelle urine. La diagnosi delle malattie d'accumulo richiede solitamente l'analisi diretta dell'enzima sui tessuti. Il miglior test per la diagnosi iniziale della maggior parte degli errori congeniti del metabolismo è l'analisi delle urine: campioni di urine sono facilmente ottenibili e forniscono spesso maggiori informazioni su queste condizioni patologiche rispetto al plasma.

Le malattie metaboliche ereditarie sono quindi condizioni determinate geneticamente, e si manifestano generalmente nei primi anni di vita di un bambino; l'impatto clinico risultante da mutazioni a carico di queste vie metaboliche varia ampiamente, da condizioni relativamente asintomatiche, a modeste alterazioni, fino a malattie con impatto molto grave, alcune delle quali letali se non prontamente diagnosticate. Nell'organismo umano la mancanza di un enzima comporta da una parte un accumulo di sostanze (spesso tossiche) e dall'altra la mancanza di substrati vitali per l'organismo.

Denominazione

In base al tipo di composti non metabolizzati, o con riferimento agli organelli subcellulari coinvolti, le malattie metaboliche ereditarie, attualmente se ne conoscono più di 400 differenti forme, sono classificabili nei seguenti gruppi:

- **Malattie del metabolismo degli acidi organici** (metilmalonico, propionico, isovalerico, glutarico acidemia, ecc.).
- **Malattie del metabolismo degli aminoacidi** (**fenilchetonuria**, omocistinuria, difetti del ciclo dell'urea, cistinuria).
- **Malattie del metabolismo dei carboidrati** (glicogenosi, galattosemia, intolleranza ereditaria al fruttosio, piruvato carbossilasi e deidrogenasi).
- **Malattie del metabolismo dei lipidi** (ipercolesterolemia familiare e altre dislipidemie).
- **Malattie del metabolismo delle purine e pirimidine** (malattia di Lesch-Nyhan).
- **Malattie del metabolismo dei metalli** (emocromatosi, malattia di Wilson, malattia di Menkes).
- **Malattie mitocondriali** (difetti della catena respiratoria, difetti dell'ossidazione degli acidi grassi).
- **Malattie lisosomiali** (mucopolisaccaridosi, malattia di Niemann-Pick, malattia di Tay-Sachs, leucodistrofia metacromatica).
- **Malattie perossisomiali** (adrenoleucodistrofia, malattia di Zellweger).
- **Malattie del metabolismo dei neurotrasmettitori** (malattia di Canavan, difetto di tirosina idrossilasi).

Si ritiene che le malattie metaboliche ereditarie siano patologie rare, questo è vero se vengono considerate singolarmente, ma in realtà molto più frequenti se valutate per gruppi. (Per esempio le acidurie organiche nel loro complesso colpiscono un neonato ogni 5.000 nati).

Tecniche diagnostiche

Attualmente molte malattie metaboliche congenite sono trovabili tramite i test di **screening neonatale**, in special modo tramite lo screening allargato applicato alla **spettrometria massa**/massa.

Quest'ultima è una metodologia in continua espansione e diffusione nel mondo dal momento che permette un riconoscimento precoce delle malattie metaboliche e garantisce una migliore qualità della vita all'individuo che ne è affetto.

In routine vengono utilizzati diversi tipi di test per effettuare lo screening allargato, il quale comprende un pannello che varia da 10 a 30 malattie metaboliche differenti, variabile in base al paese di appartenenza. Ogni risultato anomalo che emerge allo screening, viene poi validato da ulteriori test metabolici, che generalmente confermano il sospetto diagnostico posto dallo screening.

- [Mappa degli errori congeniti del metabolismo](#)

[malattie rare](#), [mme](#), [metabolismo](#)

From:

<http://www.pkuinfo.it/> - **PKUInfo**

Permanent link:

<http://www.pkuinfo.it/malattierare/mme>

Last update: **2014/05/24 10:02**

