

Malattie Neurometaboliche

Malattie Neurometaboliche

Causate *direttamente/indirettamente* da difetto enzimatico che determina *accumulo di sostanze* con lesioni in vari organi

Organi maggiormente interessati: SNC, Fegato, Milza, Muscolo, Scheletro

Caratteristiche comuni: rare, progressive, gravi, irreversibili, Età evolutiva maggiormente colpita

Decorso: acuto, episodico, cronico

Prevenzione: screening neonatali

Trattamento: prevenzione della disabilità intellettiva

Malattie Neurometaboliche

Fenilchetonuria (PKU)

Condizione caratterizzata da aumento ematico di fenilalanina (plasma) > 120 mmol/L

Deficit enzima fenilalanina-idrossilasi (che trasforma la fenilalanina in tirosina), tramite modalità autosomica recessiva (cromosoma 12q)

Incidenza in Italia 1 su 8000

Aumento di fenilalanina e dei suoi metaboliti urinari, riduzione della tirosina plasmatica, riduzione di dopamina e GABA, riduzione di melanina

Accumulo dei cataboliti determina intossicazione del SNC Sintomi entro i

4-6 mesi di vita

Disabilità intellettiva grave e turbe del comportamento

Urine con odore di muffa (segno tipico)

Cute e capelli più chiari

Esiste lo screening neonatale

Terapia: dieta a basso contenuto di fenilalanina (per tutta la vita!)

Malattie Neurometaboliche

Iperammoniemie

L'Ammonio presente nel sangue deriva dal catabolismo degli aminoacidi

Fegato: organo preposto all'eliminazione dell'ammonio mediante la trasformazione in urea attraverso il lavoro attivo di vari enzimi

Un deficit di questi enzimi determina accumulo di ammonio

Gravità dei segni clinici è legata a quanto è elevato e a quanto dura l'iperammonemia

***L'Ammonio è tossico per il SNC* (necrosi focali, emorragie intracraniche)**

Sintomi: rifiuto ostinato di cibo, , vomito, letargia. Convulsioni, infine coma

PS Il Valproato (antiepilettico e stabilizzatore dell'umore in ee) può determinare iperammonemia!

Malattie Neurometaboliche

Malattie Lisosomiali

Patologie multisistemiche, caratterizzate da epatosplenomegalia, lesioni scheletriche (disostosi multipla), alterazioni oculari, compromissione progressiva del SNC, con disabilità intellettiva

Derivano da difetti enzimatici lisosomiali che determinano l'accumulo delle sostanze (mucopolisaccaridi, oligosaccaridi) che vengono escreti con le urine

***Diagnosi prenatale:* dosaggio enzimatico nei villi coriali**

Strategia terapeutica: supplementazione dell'enzima

Efficacia strettamente correlata alla precocità di intervento

Malattie Neurometaboliche

Malattie Mitocondriali

Mitocondri: organuli intracitoplasmatici con doppia membrana, sede di processi necessari al fabbisogno energetico della cellula (produzione di ATP)

Le cellule nervose, miocardiche, epatiche, renali hanno il più alto numero di mitocondri

I Mitocondri hanno mantenuto il loro genoma (DNAm)

Incidenza 1/5000 nati vivi

Decorso acuto/progressivo

Contemporanea compromissione di più organi (soprattutto muscoli e SNC)

A livello anatomopatologico: microcefalia, dilatazione ventricoli laterali, lesioni simmetriche gangli della base, encefalopatia multifocale

Diagnosi non facile: riscontro di acido lattico elevato può essere un segno

Classificazione: in base al tipo di difetto molecolare; da difetto del DNAm (ad ereditarietà materna) da difetti del DNAn (X-linked)

Malattie Neurometaboliche

Disordini del Metabolismo delle Purine

I Nucleotidi Purinici vengono introdotti con il cibo (fonti esogene) o sintetizzati da precursori endogeni

Sono utilizzati per la sintesi di DNA E RNA

Il loro catabolismo porta, attraverso ipoxantina e xantina, alla produzione di acido urico

Malattie Neurometaboliche

Disordini del Metabolismo delle Purine

Malattia di Lesh Nyhan

X-linked legata al difetto dell'enzima ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi, enzima risparmiatore del metabolismo delle purine

Deficit parziale: Gotta in età adulta

Deficit totale: importanti segni neurologici progressivi

Bni normali alla nascita, ma nella seconda metà del primo anno manifestano RPM e movimenti coreiformi

Dopo il I anno si manifestano spasticità e movimenti involontari coreoatetoidi, poi autolesionismo (morsicatura con perdita di tessuto, DI grave, linguaggio disartrico (quando presente)

Diagnosi: elevata presenza di acido urico nel sangue e nelle urine

Terapia: restrizione dietetica di alimenti ricchi di purine

Malattie Neurometaboliche

Disturbi del metabolismo del Rame

Il rame è un cofattore essenziale di numerosi processi biologici (sintesi di neurotrasmettitori, eradicazione di radicali liberi, metabolismo del ferro)

È un composto essenziale presente nella dieta e assimilato a livello intestinale; si lega all'albumina e trasportato soprattutto al fegato, dove si lega alla Ceruloplasmina (proteina di trasporto). I livelli di Ceruloplasmina variano in base all'età

Un'alterazione di tale regolazione può causare turbe legate a ridotto livello di rame o un eccesso con tossicità nei vari organi

Difetto: spesso dovuto ad alterazione del trasportatore ATP (7 a e 7 b) a livello intestinale

Malattie Neurometaboliche

Disturbi del metabolismo del Rame

Malattia di Menkes

Colpisce 1 su 200000 nati vivi

Legata al sesso maschile (X-linked)

Deficit di enzimi che contengono il Rame (anomalia di assorbimento, trasporto, utilizzo del rame)

Manifestazioni cliniche: dipendono dall'età di insorgenza (90-95% entro il I anno di vita, con decorso rapido); guance paffute, capelli corti, radi, grossolani e ricciolui, palato ogivale, ipotonia, spasticità progressiva, la RM encefalica mostra demielinizzazione della sostanza bianca, degenerazione del cervello e cervelletto

Laboratorio: riduzione di rame e ceruloplasmina nel sangue

Decorso infausto con exitus nei primi anni di vita

Disturbi del metabolismo del Rame

Malattia di Wilson

Più frequente (1 su 30000 nati vivi)

Autosomica recessiva (cromosoma 1)

Il rame viene normalmente assorbito a livello intestinale; il difetto è localizzato a livello degli enzimi di trasporto epatici, con accumulo nell'organo, e di conseguenza lesioni epatiche

Età d'esordio: > 6 aa

Forma acuta: ittero, ascite, encefalopatia epatica; segni neurologici caratterizzati da turbe del linguaggio, tremori, distonia, coreoatetosi, convulsioni; segni psichici: depressione, alterazione della personalità, ansia, psicosi; occhio interessato dall'anello di Kaiser-Fleisher

Dati di laboratorio: eliminazione di rame nelle 24h superiori a 100-200 mg si riscontrano quasi esclusivamente in questa malattia

Terapia: farmaci chelanti che favoriscono l'eliminazione urinaria del rame