

Lipidosi

Malattie genetiche da accumulo di lipidi

1 Introduzione

Si tratta di patologie che portano ad un accumulo di metaboliti o sostanze all'interno delle cellule, con la conseguente compromissione della loro funzionalità.

Derivano da difetti ad enzimi coinvolti nel metabolismo dei lipidi, che ne riducono o inibiscono la funzionalità portando all'accumulo patologico di tali composti nei tessuti.

In particolare, interessano soprattutto gli **sfingolipidi**. Dato che tali enzimi, e quindi la degradazione dei lipidi coinvolti in queste patologie, sono solitamente collocate nei lisosomi, si parla anche di **malattie da accumulo lisosomale**.

2 Caratteristiche

Sintomi comuni comprendono:

1. l'accumulo di un solo sfingolipide negli organi interessato
2. la porzione ceramidica dei lipidi coinvolti è la stessa
3. la normalità della velocità di biosintesi del lipide che si deposita
4. la mancanza di un enzima implicato nella via catabolica
5. la diffusione in tutti i tessuti del deficit enzimatico

3 Malattia di Tay-Sachs

Il lipide accumulato è il **ganglioside G_{M2}** , a causa di un difetto dell'enzima lisosomale **esosamminidasi A**. Essa si occupa normalmente del distacco di una N-acetilgalattosammina da $GM2$, generando $GM3$.

Le cellule gangliari della corteccia si rigonfiano, a causa dello riempimento dei lisosomi con il ganglioside. Ciò causa diminuzione di tali cellule, proliferazione della glia e demielinizzazione dei nervi periferici.

I sintomi principali sono ritardo mentale, cecità, macchie rosso-ciliegia a livello della macula.

La morte sopraggiunge fra i 2 e 3 anni di vita.

4 Malattia di Gaucher

Il lipide accumulato è il **glucocerebroside**, a causa della ridotta funzionalità dell'enzima **glucocerebrosidasi**.

Le cellule subiscono ingrossamento per l'accumulo lisosomale, e inducono il rilascio di citochine con il conseguente stato infiammatorio negli organi colpiti.

I segni clinici comprendono ingrossamento di fegato e milza, erosione delle ossa lunghe e della pelvi, e ritardo mentale nella sola forma infantile.

5 Malattia di Fabry

La patologia insorge per accumulo di **ceramide trioside**, per difetto della **α -galattosidasi A** codificata da un gene sul cromosoma X. Essa si occupa del distacco della porzione triosica del lipide.

Causa rash cutaneo, insufficienza renale e dolore agli arti inferiori.

6 Malattie di Niemann-Pick

È caratterizzata dall'accumulo di **sfingomieline** per la ridotta attività dell'enzima **sfin-
gomielinasi**.

Anche in questo caso si manifestano ingrossamento di fegato e milza e ritardo mentale.

7 Diagnosi

Si effettua prevalentemente mediante biopsia degli organi interessati, come fegato, midollo osseo ed encefalo, e viene ulteriormente confermata con saggi di attività enzimatica.

Possono essere utili campioni di leucociti, fibroblasti o villi coriali e, in alcuni casi, anche il siero e le lacrime.

8 Trasmissione

Le sfingolipidosi sono in gran parte malattie autosomiche recessive, la cui manifestazione richiede quindi omozigosi del difetto. Due genitori eterozigoti avranno 4 di probabilità di avere un figlio malato, e 1/2 di avere un portatore.

9 Terapie

Per la malattia di Gaucher e per quella di Fabry è disponibile un trattamento enzimatico sostitutivo.

È possibile attuare un percorso di prevenzione dei sintomi attraverso la consulenza genetica basata su saggi enzimatici e analisi del DNA.