

WWW. LE MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE

Le **malattie ereditarie del metabolismo** sono in genere autosomiche (cioè legate ai cromosomi non sessuali) recessive, permanenti e definitive, piuttosto rare ma ad esordio precoce, manifestandosi già alla nascita o durante l'età evolutiva. Sono la conseguenza di mutazioni della sintesi di proteine che possono essere enzimatiche o di trasporto oppure costitutive (plastiche).

A causa di tali deficit, nell'individuo si determinano alterazioni delle normali reazioni biochimiche, con il conseguente accumulo del metabolita al di sopra del difetto molecolare o, al contrario, con una sua carenza. In alcuni casi, invece, si ottiene l'accumulo di metaboliti secondari, generalmente tossici, sintetizzati attraverso una via alternativa (anomala) della sostanza accumulata.

Le malattie del metabolismo sono associate a un alto rischio di deficit nutrizionali, sia per motivi legati direttamente alla patologia di base, sia per le indispensabili restrizioni dietetiche effettuate in merito a precisi protocolli dietetici. Si conoscono più di 300 malattie umane legate a errori congeniti del metabolismo, circa la metà delle quali determina la comparsa di svariati sintomi neurologici, manifestazioni psichiatriche e deterioramento mentale. Considerando il meccanismo responsabile delle loro manifestazioni, si distinguono i tre tipi di malattie ereditarie delineati di seguito.

Malattie con alterazione della sintesi o del catabolismo di molecole complesse

Nel caso di queste malattie, l'accumulo del metabolita provoca gravi danni irreversibili nei tessuti degli organi in cui esso si deposita, come cervello, ossa, midollo, fegato e altri ancora. Tali malattie non hanno alcun rapporto con l'alimentazione e ne sono esempi le malattie lisosomiali, le sfingolipidosi, le lipidosi, le mucopolisaccaridosi, le oligosaccaridosi.

Malattie ereditarie del metabolismo di piccole molecole con quadri di intossicazione acuta o subacuta

In queste malattie vi è un intervallo di tempo "libero" tra la nascita e la comparsa dei sintomi, necessario perché si abbia l'accumulo dei metaboliti tossici.

In esse, il quadro clinico può comparire in epoca neonatale ma, più spesso, si manifesta nelle età successive fino anche nella vita adolescenziale e adulta, spesso con un'evoluzione intermittente.

Nel loro vasto repertorio, sono comprese:

- amminoacidopatie come la fenilchetonuria, la tirosinemia, la leucinosi (malattia delle urine a scioppo d'acero) e la cistinosi, che, come si nota, richiamano nel nome l'amminoacido interessato;

- acidemie organiche, quali la propionica, la glutarica e l'isovalerica;
- deficit ereditari a carico del ciclo dell'urea;
- intolleranze agli zuccheri, come la galattosemia e l'intolleranza ereditaria al fruttosio;
- difetti del metabolismo dei cofattori enzimatici, fra cui quelli di vitamine (deficit di carbossilasi biotina-sensibile, omocistinuria B₆-dipendente, acidemie metilmaloniche B₁₂-sensibili) e di sali minerali (malattie di Menkes e di Wilson, legate a un disturbo del metabolismo del rame).

Molte di queste malattie rispondono a un trattamento basato su una dieta caratterizzata dalla restrizione del nutriente che si accumula o dei suoi precursori, se questo è un nutriente essenziale (come alcuni amminoacidi essenziali, fra i quali la fenilalanina, la leucina e altri ancora), o dalla sua eliminazione, se si tratta di un nutriente non essenziale, come il galattosio e il fruttosio.

Malattie ereditarie del metabolismo intermedio con deficit della produzione o utilizzazione di energia

Si tratta di malattie che interessano in modo specifico, oltre al sistema nervoso, i grandi organi consumatori di energia, come i muscoli scheletrici, il miocardio e il fegato.

Il problema principale in queste malattie è rappresentato dal fatto che una sostanza non può essere metabolizzata correttamente e, di conseguenza, occorre sia limitarne l'introduzione con gli alimenti sia evitarne l'eccessiva produzione endogena, come avviene in caso di digiuno o in caso di stress (infezioni gravi, traumi, interventi chirurgici).

Esse comprendono:

- glicogenosi;
- difetti della neoglucogenesi (deficit dell'enzima fruttosio 1-6-difosfatasi);
- acidosi lattiche congenite (difetti degli enzimi piruvato carbossilasi e piruvato deidrogenasi);
- difetti della β -ossidazione degli acidi grassi;
- difetti mitocondriali della catena respiratoria (l'ultima parte della respirazione).

In queste patologie il trattamento dietetico principale è rivolto a fornire il metabolita carente a valle del blocco enzimatico (nella maggior parte dei casi il glucosio), in modo da prevenire le gravissime ipoglicemie da digiuno.