

Sindromi da Eredità Molecolare

G. De Toni

La limitazione del tempo messo a mia disposizione, mi impedisce di illustrare le varie tappe della genetica, intesa come scienza morfologico-descrittiva. Dallo studio delle cellule germinali siamo passati via via a quello dei cromosomi, dei geni, dei loci. A sua volta il gene è stato suddiviso in varie unità indipendenti (muton, recon, cistron). Ma un importante passo avanti è stato compiuto soltanto quando lo studio è stato affrontato dai biochimici, i quali hanno dimostrato che le variazioni strutturali della complessa molecola dell'acido desossiribonucleico (D.N.A.) bastano a spiegare l'enorme molteplicità dei geni, e le loro possibili mutazioni.

Grazie alle scoperte della biochimica noi siamo così passati dallo studio dell'eredità cromosomica e genica a quello dell'eredità molecolare.

Bisogna riconoscere che, in questo campo, i clinici hanno percorso i genetisti ed i biochimici. Spetta infatti al medico inglese Archibald Garrod (1902) il grande merito di avere per primo espresso il concetto che una malattia ereditaria può dipendere da una turba metabolica dipendente da un errore nella sintesi di una molecola proteica. Egli partì dall'esempio della alcaptonuria, alla quale malattia altre ne aggiunse, riunendole nel gruppo degli «inborn errors of metabolism». Questo concetto è stato in seguito allargato, ed anzi alcuni genetisti (Pauling) sostengono che tutte le malattie ereditarie sono dovute a formazione di molecole anormali. Altri autori invece restringono il concetto alle sole malattie nelle quali sono state effettivamente dimostrate mutazioni nella struttura molecolare (come per es. le emoglobinopatie). Io ritengo che convenga scartare sia la definizione troppo allargata che quella troppo ristretta e di ritenerci autorizzati a parlare di «sindromi molecolari» quando noi ci troviamo di fronte ad una malattia in cui si possa dimostrare o per lo meno presumere che l'alterazione caratteristica risieda a livello di una singola o di più molecole.

Secondo questo concetto più ampio, noi possiamo distinguere, col Dent (1957):

- a) le sindromi molecolari in senso stretto (come le già ricordate emoglobinopatie).
- b) i blocchi metabolici.
- c) le turbe del riassorbimento intestinale.
- d) le turbe del trasporto tubulare.

Sulla base di questi concetti, cercheremo di stabilire una classificazione per lo meno provvisoria delle sindromi molecolari ereditarie, seguendo in parte i criteri adottati da De Grouchy (1958), da Lamy, Royer e Frézal (1959) e da Hsia (1959).

I Gruppo: Malattie Molecolari Ereditarie «Sensu Strictiori»

In queste sindromi esiste un'anomalia strutturale di una molecola, oppure una deficienza di una molecola che dovrebbe essere normalmente presente.

Tra queste malattie ci limitiamo a ricordare la *talassemia*, la *drepanocitosi*, l'*ellittocitosi*, l'*acantocitosi* (alle quali bisognerebbe aggiungere altre sindromi non ancora ben classificate, dovute esse pure alla presenza di emoglobine abnormi), l'*agammaglobulinemia congenita*, la *deficienza di ceruloplasmina (malattia di Wilson)*, l'*afibrinogenia congenita*, le numerose *deficienze dei fattori della coagulazione del sangue* (sono descritte oramai otto sindromi di questo tipo).

II Gruppo: Malattie Molecolari Enzimopatiche

In queste sindromi esiste un perturbamento nella elaborazione di enzimi specifici. In conseguenza della perdita di un'attività enzimatica, viene interrotta una catena di reazioni chimiche. Si ha allora un « blocco metabolico » con accumulo tossico della molecola, la cui disintegrazione viene arrestata (come ad es. nella galattosemia e nella fenilchetonuria); oppure si hanno gravi conseguenze per la mancanza di una sostanza importante per l'organismo, la cui sintesi è stata bloccata (ipofosfatasia, enzimopatie tiroidee); si possono infine avere effetti dannosi a distanza (mancanza di freno ipofisario, nella iperproduzione di androgeni corticosteroidali).

Tra le enzimopatie, noi possiamo distinguere varie categorie e cioè:

A) *Enzimopatie riguardanti il metabolismo protidico*: generalmente l'errore enzimatico si verifica a livello degli aminoacidi. Dobbiamo limitarci semplicemente ad enumerare queste sindromi: la *fenilchetonuria*, la *tirosinasi*, l'*alcaptonuria*, l'*albinismo totale*, la *malattia dello zucchero d'acero* (« maple sugar disease »), la *malattia H*.

B) *Enzimopatie riguardanti il metabolismo glucidico*. Ricorderemo tra queste la *pentosuria*, la *fruttosuria*, la *galattosemia*, l'*alattasia*, la *intolleranza ereditaria al saccarosio*, le *malattie glicogeniche* (se ne distinguono attualmente quattro tipi), la *sferocitosi ereditaria*, l'*anemia emolitica ereditaria non sferocitica*. Queste ultime due sindromi sono legate ad una turba della glicolisi intraeritrocitaria. A questa categoria appartengono anche due malattie, alla cui conoscenza, come enzimopatie, ha largamente contribuito la mia Scuola. La prima di esse è il *favismo*, malattia la cui patogenesi era rimasta molto oscura ed incerta, fino a che i miei allievi Sansone e Segni (1956) hanno potuto dimostrare in essa una deficienza della glucosio-fosfato-deidrogenasi, cioè dell'enzima che nell'interno del globulo rosso catalizza l'ossidazione del glucosio-6-fosfato a 6-fosfo-gluconato. Questo blocco enzimatico porta di conseguenza il blocco della trasformazione del glutatione in glutatione ridotto. È interessante rilevare che questo medesimo blocco enzimatico era stato trovato, come caratteristica essenziale, anche nella cosiddetta *anemia emolitica da primachina*, ben studiata dai nordamericani Dern, Alving, Beutler e collab. dal 1954 al 1956, e che è caratteristica della razza negra. La seconda interessante malattia, dovuta essa pure alla deficienza della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, è l'*ittero grave dei neonati da enzimopatia ereditaria*, descritto quasi contemporaneamente, nel 1959, da Panizon in Sardegna e dal mio allievo Segni a Genova. Questo ittero grave, che simula perfettamente quello dovuto

ad incompatibilità del gruppo Rhesus, è stato successivamente descritto dal Weatherall (1960) tra i malesi di Singapore.

C) *Enzimopatie riguardanti il metabolismo lipidico*. Diciamo subito che per alcune di queste sindromi molecolari, la patogenesi enzimopatica è tuttora soltanto sospettata e ritenuta probabile. Ci limitiamo ad enumerarle: *iperlipemia idiopatica ereditaria*, *ipercolesterinemia idiopatica*, *malattia di Gaucher*, *malattia di Niemann-Pick*, *idiozia amaurotica familiare*, *gargoilismo*, *sindrome abetalipoproteinica*. Quest'ultima sindrome, nella sua forma completa, è stata recentemente studiata da Lamy, Frézal e collab. (1961).

D) *Enzimopatie riguardanti il metabolismo endocrino*. In questa categoria noi troviamo le *enzimopatie tiroidee* (secondo Mc Guirr: 1961, se ne distinguono almeno cinque forme differenti) e le *enzimopatie corticosurrenali* (di cui si distinguono, dal lato della genetica, tre forme differenti).

Finalmente troviamo varie sindromi enzimopatiche accertate o presunte, difficilmente collocabili, dal lato della classificazione. Ci limitiamo a ricordarle: alcune *turbe del metabolismo pigmentario* (le varie *metemoglobinemie congenite*, la *porfiria epatica*, l'*ittero familiare non emolitico*, l'*ipofosfatasia*, la *celiachia*, la *fibrosi cistica del pancreas*, l'*amiloidosi enzimopatica*, le *miodistrofie*, le *convulsioni piridossino-dipendenti*, ecc.).

III Gruppo: Malattie Molecolari da perturbato riassorbimento intestinale.

Tra queste sindromi la più nota è l'*emocromatosi idiopatica*. Secondo alcuni autori dovrebbero rientrare in questo gruppo anche la *malattia di Wilson* ed alcune forme di *rachitismo vitamino-D-resistente*.

IV Gruppo: Malattie Molecolari da Turbe del trasporto tubulare.

Come è noto le funzioni di riassorbimento si svolgono essenzialmente nel tubulo prossimale del rene, le cui cellule possiedono l'attitudine a riassorbire in modo selettivo ed indipendente varie sostanze contenute nel filtrato glomerulare. Non è chiaro il meccanismo secondo il quale avviene questo riassorbimento. Si presume però che il riassorbimento di ciascuna sostanza sia controllato da un gene, il quale sintetizzerebbe un enzima specifico a ciò destinato. Sino ad ora però questi enzimi non sono stati isolati.

Secondo alcuni Autori si può avere anche un riassorbimento eccessivo di una sostanza escreta normalmente; ma questo meccanismo è stato messo in dubbio.

Più convincenti appaiono le osservazioni concernenti un difettoso riassorbimento nei riguardi di una singola sostanza, o anche, come vedremo tra poco, di più sostanze ad un tempo.

Prendiamo rapidamente in esame queste sindromi: a) *diabete insipido nefrogeno* (o *pitressino-resistente*) caratterizzato dall'incapacità del tubulo prossimale a riassorbire l'acqua; b) *diabete renale*: in cui abbiamo una glicosuria normoglicemica, dovuta all'incapacità del tubulo a riassorbire il glucosio; c) *diabete fosfatico* (o *rachitismo vitamino-D-resistente ipofosfatemico familiare*): malattia ereditaria in cui c'è un'incapacità del tubulo renale a riassorbire il fosforo; d) *diabete aminico*: esiste in realtà più di una sindrome ereditaria legata ad un difettoso riassorbimento

degli aminoacidi. La più anticamente conosciuta è la cistinuria, malattia in cui, però, come è stato dimostrato recentemente (Dent e Rose 1951) non c'è soltanto un difettoso riassorbimento di cistina, ma anche di tre altri aminoacidi, e cioè la lisina, l'arginina e l'ornitina. Più recente ancora è la nozione della possibilità di un difettoso riassorbimento tubulare a carico di un gran numero di aminoacidi. A queste iperaminoacidurie pressochè globali, dovrebbe spettare, in realtà, la denominazione di « diabete aminico ».

e) *deficienze multiple del riassorbimento tubulare*: fino ad ora abbiamo preso in considerazione le deficienze del riassorbimento tubulare riguardanti un solo tipo di sostanze presenti nel filtrato glomerulare e cioè in particolare l'acqua, oppure il glucosio, il fosforo, gli aminoacidi.

Ma si può avere un riassorbimento difettoso nei riguardi di più di una sostanza ad un tempo, e questa scoperta fu fatta da me quasi trent'anni or sono (De Toni 1933), avendo io illustrato un caso clinico in cui coesistevano un diabete renale ed un diabete fosfatico (cioè un rachitismo vitamino-D-resistente ipofosfatemico). Casi analoghi furono successivamente descritti da Debré (1934) e da Fanconi (1936), cosicchè si giunse all'identificazione di quella che è stata denominata la *sindrome di De Toni-Debré-Fanconi*. È stato poi dimostrato (Mc Cune e collab.) che in questa sindrome esiste anche un deficiente riassorbimento degli aminoacidi, per cui essa dovrebbe essere denominata, secondo la mia proposta (De Toni 1956): *diabete renale glucofosfo-aminico*. Come ho rilevato recentemente, infine (De Toni 1959), in alcuni casi può coesistere un difettoso riassorbimento dell'acido citrico (diabete citrico). La sindrome esiste alla forma pura, ereditaria, allo stato omozigotico (come si è verificato per il primo caso da me osservato ancora nel 1933), ma può osservarsi anche secondariamente a fatti tossici (piombo, ipervitaminosi) o nel corso della cistinosi, malattia metabolica con cui la sindrome è stata spesso ed a lungo confusa, ma che deve essere considerata un'entità clinica del tutto indipendente, come ritengo di avere chiaramente dimostrato (De Toni 1956).

Siamo così giunti al termine del nostro studio purtroppo molto superficiale, sommario, sintetico. Ma la trattazione delle malattie molecolari per essere completa ed approfondita, avrebbe richiesto non già i 15 minuti di tempo a me concessi, ma per lo meno 15 ore. Ci siamo limitati perciò ad uno sguardo panoramico in questo campo di ricerche che interessano così profondamente, al momento attuale, sia i genetisti che i clinici.