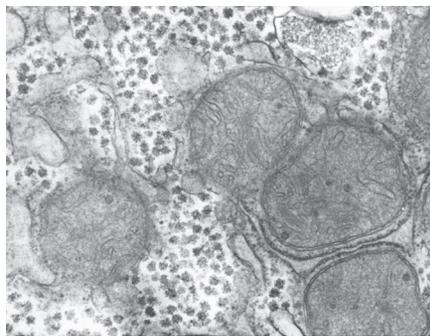


## Le malattie da accumulo di glicogeno

Il glicogeno si trova normalmente accumulato sotto forma di granuli nel citosol di fegato, tessuto muscolare e, in quantità minore, rene (figura), dove ha il significato di materiale di riserva glicidica utilizzato per sostenere la glicemia nei periodi di digiuno, normalmente tra un pasto e l'altro e durante la notte. L'accumulo eccessivo di depositi di glicogeno, soprattutto nel fegato, ma anche nel miocardio e nel tessuto muscolare, è la causa di un gruppo di malattie rare note come **glicogenosi** causate dal deficit ereditario di uno o più enzimi coinvolti nel metabolismo del glicogeno.

A seconda del tipo di enzima interessato si hanno diversi tipi di glicogenosi. Si distinguono **glicogenosi epatiche**, caratterizzate da un accumulo prevalentemente epatico, e **glicogenosi muscolari**, caratterizzate da accumulo prevalentemente muscolare. I tipi di glicogenosi attualmente conosciuti sono i seguenti:

- tipo 0: deficit di glicogeno sintasi
- tipo I: deficit di glucosio 6-fosfatasi, **malattia di von Gierke**
- tipo II: deficit di maltasi acida, **malattia di Pompe**
- tipo III: deficit di enzima deramificante, **malattia di Cori o malattia di Forbes**
- tipo IV: deficit di enzima ramificante, **malattia di Andersen o amilopectinosi**
- tipo V: deficit di fosforilasi muscolare, **malattia di McArdle**



**Figura** Granuli di glicogeno nel citosol di una cellula epatica.

- tipo VI: deficit di fosforilasi epatica, **malattia di Hers** (ora comprende anche i tipi VIII, IX e X prima considerati separati)
- tipo VII: deficit di fosfofruttocinasi muscolare, **malattia di Tarui**
- tipo IX: deficit di fosforilasi cinasi
- tipo XI: deficit di trasportatore di membrana del glucosio GLUT2, **malattia di Fanconi-Bickel**
- tipo XII: deficit di **aldolasi A**
- tipo XIII: deficit di  **$\beta$ -enolasi**

Le glicogenosi hanno un'incidenza complessiva di 1 ogni 20-25000 nati vivi. Le glicogenosi I e III sono le più frequenti tra le glicogenosi epatiche. Rara è la glicogenosi IV. La glicogenosi II, in particolare la forma infantile grave (malattia di Pompe), è la più comune tra le glicogenosi muscolari. La **malattia di von Gierke** (*glicogenosi di tipo I*), associata al deficit di glucosio 6-fosfatasi, viene trasmessa come carattere autosomico recessivo. Il deficit dell'enzima responsabile della liberazione in circolo del glucosio epatico causa ipoglicemia a digiuno. Altri sintomi comprendono acidosi lattica, dovuta principalmente all'incapacità del fegato di trasformare in glicogeno l'acido lattico circolante; iperlipidemia, causata dall'attivazione della litogenesi, favorita sia dagli aumentati livelli di acido lattico circolante sia dall'azione del glucagone prodotto in conseguenza dell'ipoglicemia; iperuricemia conseguente all'aumentato catabolismo epatico delle basi puriniche, che causa una sindrome gottosa. La somministrazione continua di carboidrati durante tutta la giornata (anche durante il sonno) finalizzata a ridurre l'ipoglicemia attenua considerevolmente tutta la sintomatologia.

La **malattia di Pompe** (*glicogenosi di tipo II*) è causata dal deficit congenito di  $\alpha$ -1,4-glucosidasi, un enzima lisosomiale, che causa l'accumulo sia intra- sia extralisosomiale di glicogeno in molti tessuti dell'organismo. I danni della malattia sono legati alla compromissione dell'attività dei lisosomi e comprendono una grave forma di cardiomegalia che può causare la morte per scompenso cardiaco. Invece, la patologia non

mostra alcuno dei sintomi della malattia di von Gierke a causa della corretta funzionalità di tutti gli enzimi coinvolti nella sintesi e nella degradazione del glicogeno.

Il deficit di enzima deramificante, che catalizza l'idrolisi dei legami  $\alpha$ -1,6-glicosidici che costituiscono le ramificazioni delle molecole di glicogeno è la causa della **malattia di Cori** (*glicogenosi di tipo III*). Il deficit causa l'accumulo di glicogeno perché questo può essere degradato dalla fosforilasi soltanto a livello dei segmenti polisaccaridici esterni ai punti di ramificazione, ove l'azione dell'enzima si arresta. La sintomatologia della malattia, che comprende epatomegalia, è simile a quella della malattia di von Gierke, ma più lieve per l'assenza di compromissione della gluconeogenesi e per la minore gravità dell'ipoglicemia

e delle complicazioni a questa associate.

La **malattia di McArdle** (*glicogenosi di tipo V*) è causata dal deficit di fosforilasi muscolare e quindi dall'impossibilità di utilizzare i depositi di glicogeno muscolare per il metabolismo del tessuto e dal conseguente mancato rilascio di lattato nel sangue durante l'esercizio fisico. Ne consegue una condizione caratterizzata da un danno muscolare da carenza di energia e da accumulo di glicogeno e dall'insorgenza di forti crampi muscolari in seguito ad attività fisica anche modesta per l'accumulo di acido lattico. Il danno muscolare è normalmente segnalato dall'aumento dei livelli ematici di creatina cinasi, aldolasi e mioglobina, proteine caratteristiche del tessuto muscolare.