

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**

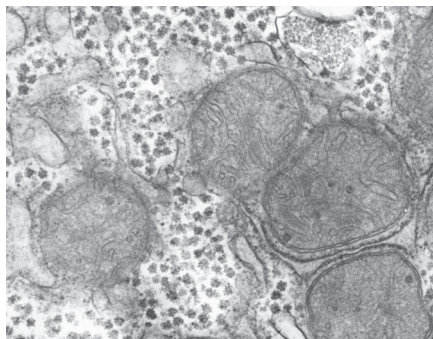


Figura Granuli di glicogeno nel citosol di una cellula epatica.

- 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 **β -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 α -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 α -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.