



I DIFETTI DI OSSIDAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI

I difetti di ossidazione degli acidi grassi fanno parte delle malattie che vengono identificate durante lo screening metabolico allargato. In particolare, la malattia che ha avuto più risonanza dopo l'avvio dello screening in diversi Paesi è stato il difetto di ossidazione degli acidi grassi a catena media (*Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency*, MCADD). L'incidenza della malattia è infatti pressoché triplicata dall'introduzione dello screening, passando da 1:38.000¹ a 1:10.000².

L'ABC della malattia

Gli acidi grassi vengono metabolizzati a livello del mitocondrio, e vengono utilizzati per produrre energia. L'unico organo che utilizza gli acidi grassi come principale fonte energetica è il muscolo cardiaco. Il muscolo scheletrico e il fegato utilizzano, invece, gli acidi grassi come fonte di energia in caso di carenza di glucosio. Il fegato, in particolare, li utilizza come substrati per la gluconeogenesi, l'ureagenesi e soprattutto per la produzione dei *corpi chetonici*, indispensabili per il metabolismo energetico cerebrale in caso di ipoglicemia.

L'alterazione metabolica che caratterizza questa famiglia di malattie è dovuta al malfunzionamento di uno dei numerosi enzimi coinvolti nel processo di degradazione degli acidi grassi (Figura 1). A seconda dell'enzima coinvolto, si parlerà quindi di MCADD, LCADD (*Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency*) o VLCADD (*Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency*), le ultime due accomunabili in un'unica entità nosologica (Figura 1).

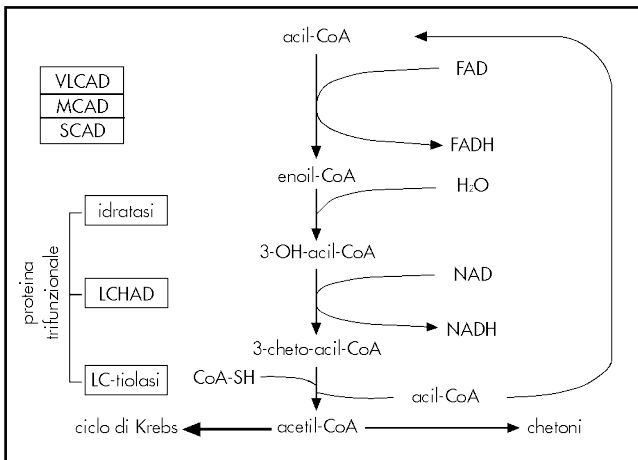


Figura 1. La beta-ossidazione procede in cicli successivi da cui si libera acetil-CoA, grazie a enzimi che intervengono specificamente su acidi grassi con catene carboniose di diversa lunghezza. Nel muscolo, l'acetil-CoA viene utilizzato nel ciclo di Krebs per produrre energia; nel fegato è utilizzato per produrre chetoni.

MODALITÀ DI ESORDIO DI MCADD E VLCADD

MCADD	<p><i>Nell'infanzia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindrome Reye-like (coma ipoglicemico associato a insufficienza epatica) • Morte improvvisa <p><i>Nell'adolescente/adulto (casi sporadici)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rabdomiolisi dopo esercizio fisico • Nausea e letargia dopo lungo digiuno • Insufficienza epatica in gravidanza
VLCADD	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome Reye-like • Cardiomiopatia • Aritmie, arresto cardiaco • Mialgia, rabdomiolisi, mioglobinuria

Tabella 1

La presentazione clinica di queste malattie può essere simile (Tabella 1): i sintomi compaiono infatti in corso di maggior fabbisogno energetico da parte dell'organismo (digiuno prolungato, febbre, gastroenterite, importante esercizio fisico...), anche se esistono alcune peculiarità cliniche legate al tipo di deficit enzimatico.

In estrema sintesi, la MCADD è la forma meno severa e più frequente del deficit di ossidazione degli acidi grassi e non presenta mai coinvolgimento cronico di muscolo e cuore.

Il difetto enzimatico conduce a una rallentata degradazione di acidi grassi durante la carenza di glucosio (per es. durante il digiuno prolungato), portando a una "crisi energetica" con le seguenti possibili conseguenze:

1. Mancanza di corpi chetonici a livello cerebrale ⇒ coma ipoglicemico ipochetotico (*ricordarsi di cercare i chetoni nelle urine in caso di coma ipoglicemico!*).

2. Sofferenza cellulare con lisi a livello muscolare ed epatico ⇒ quadro di elevazione delle transaminasi e possibile rialzo delle CPK.

Il quadro clinico che consegue a questi eventi è una sindrome Reye-like (coma con insufficienza epatica), a cui spesso segue, in caso di mancato intervento, la morte.

La MCADD è identificata come una delle possibili cause di SIDS, anche se si presenta più spesso nel primo anno di vita, dopo i primi tre mesi, quando cioè si allunga l'intervallo tra i pasti e iniziano le prime infezioni; può presentarsi comunque a ogni età, tant'è che ci sono diversi casi descritti a esordio nell'adolescenza o in età adulta (Tabella 1).

La VLCADD è una malattia che spesso si manifesta acutamente come la MCADD, però vi si associano frequentemente complicanze croniche che coinvolgono in primo luogo il cuore (cardiomiopatia nel primo anno di vita), il cervello e il muscolo.



Figura 2. Spot di sangue su carta bibula.

Come fare la diagnosi?

Semplicissimo. In caso di sospetto è sufficiente inviare uno spot di sangue su carta bibula (Figura 2) o una provetta di plasma congelato a un laboratorio di malattie metaboliche e chiedere il *dosaggio delle acilcarnitine*. La carnitina trasporta, legandolo a sé, l'acido grasso o acile all'interno del mitocondrio e diventa acilcarnitina. L'acido grasso che non viene metabolizzato si accumula nel sangue sotto forma di acilcarnitina.

Qual è la terapia?

La terapia della MCADD è dietetica, e si basa su tre pilastri:

1. Evitare il digiuno: solo in questo modo è possibile prevenire lo scompenso metabolico. Anche se non ci sono dati che indichino specifici intervalli di sicurezza, si ritiene che nei più piccoli la distanza tra i pasti non dovrebbe superare le 4 ore. Tra i 5 e i 12 mesi è possibile allungare l'intervallo di un'ora ogni mese, tenendo comunque controllati i livelli di glicemia al mattino, in modo tale da valutare la tolleranza al digiuno notturno e stabilire delle raccomandazioni individuali.

2. Introdurre nella dieta carboidrati complessi: in questo modo si garantisce una fonte di energia a lento rilascio e si impedisce l'attivazione della lipolisi. A questo proposito, a partire dagli 8-10 mesi, è possibile introdurre nella dieta prodotti a base di amido di mais.

3. Particolare attenzione va prestata in tutti i casi, *nelle infezioni febbrili*, soprattutto in caso di gastroenterite e difficoltà di alimentazione. Poiché si tratta di situazioni ad altissimo rischio di scompenso, è importante garantire un apporto energetico continuo, con bevande zuccherate, anche in piccole dosi, sia di giorno che di notte. Nel caso

MESSAGGI CHIAVE

- In caso di paziente in coma, misurare sempre la glicemia!
- In caso di ipoglicemia, cercare i chetoni nelle urine.
- In caso di ipoglicemia senza chetoni, pensare al deficit di ossidazione degli acidi grassi.

non sia possibile somministrare bevande per os, il paziente va immediatamente ricoverato per infondere glucosio endovena.

Gli stessi accorgimenti terapeutici valgono anche per la VLCADD. Inoltre, in questi pazienti si consiglia una dieta povera in acidi grassi a lunga catena (niente grassi aggiunti, latte scremato, prodotti magri...), per i condimenti e la cottura viene utilizzato un olio speciale fatto da grassi a catena corta (MCT) che entrano nella beta-ossidazione a valle del difetto enzimatico, per cui possono essere ossidati per ricavare energia. Questi pazienti possono essere a rischio di incorrere in un difetto di acidi grassi essenziali, che vengono quindi supplementati quotidianamente (oli di soia, di mais...)³.

Che cosa cambia con l'introduzione dello screening?

Grazie allo screening metabolico, la diagnosi di MCADD avverrà prima che la malattia si manifesti. Questo significa che sarà possibile prevenire la crisi metabolica prendendo in carico il paziente da subito e fornendo alla famiglia le corrette informazioni sulla dieta.

Il rischio a cui andremo incontro sarà di dichiarare malati anche pazienti che nella loro vita non avrebbero mai manifestato i sintomi della malattia. Per questo motivo, nei Paesi dove lo screening è già partito, sono in corso studi osservazionali a lungo termine sulla popolazione oggetto di screening.

Bibliografia

1. Leonard JV, Dezateux C. Newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Arch Dis Child 2009;94:235-8.
2. Schatz UA, Ensenauer R. The clinical manifestation of MCAD deficiency: challenges towards adulthood in the screened population. J Inherit Metab Dis 2010;33:513-20.
3. Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. J Inherit Metab Dis 2009;32:498-505.

Irene Bruno
e-mail: brunoi@burlo.trieste.it