

FAVISMO (DEFICIT G6PD)

Cos'è il deficit di G6PD?

Il deficit di G6PD o favismo è una condizione determinata dalla carenza dell'enzima **glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (G6PD)**, importante in una via metabolica minore del glucosio. Questa via metabolica è uno dei modi in cui l'organismo utilizza il glucosio disponibile, ed è importante soprattutto nei globuli rossi maturi per proteggere la membrana cellulare dai danni ossidativi causati da numerosi farmaci e sostanze.

Il deficit di G6PD è definito una condizione farmacogenetica: i sintomi della malattia si manifestano, nella maggioranza delle persone affette, solo in seguito all'esposizione a fattori scatenanti, quali ingestione di fave (da cui il nome favismo), ma anche digiuno, infezioni, somministrazione di alcuni farmaci (ad esempio aspirina, antimalarici, sulfamidici). Un numero ristretto di pazienti mostra costantemente i sintomi della malattia.

Come si manifesta la malattia?

Il difetto di G6PD si manifesta con emolisi, cioè rottura della membrana dei globuli rossi e conseguente rilascio di emoglobina, necessaria per il trasporto di ossigeno ai diversi tessuti. Per questo motivo si può instaurare un'anemia (basso numero di globuli rossi) di tipo emolitico (cioè dovuto alla rottura dei globuli rossi). Nella maggioranza delle persone affette l'emolisi si manifesta solo in seguito ad esposizione ai fattori scatenanti. Nei pazienti che mostrano costantemente emolisi, l'esposizione ai fattori scatenanti può aggravare il quadro clinico.

Perché si manifestano i sintomi della malattia?

Nelle persone affette da deficit di G6PD, a causa dell'insufficiente attività dell'enzima G6PD i globuli rossi diventano estremamente sensibili allo stress ossidativo. Determinate sostanze sono in grado di causare, in misura più o meno intensa, stress ossidativo: si tratta di un processo chimico che può danneggiare, se non viene contrastato da appositi meccanismi naturali, diversi

componenti della cellula. Nelle persone non affette lo stress ossidativo è “assorbito” grazie anche a reazioni piuttosto complesse cui partecipa l'enzima G6PD.

Nelle persone affette, i globuli rossi maturi mancando di nucleo e ribosomi (organelli importanti per la sintesi delle proteine) sono incapaci di produrre nuove proteine per sostituire quelle degradate e quindi lo stress ossidativo porta a lisi selettiva dei globuli rossi più vecchi.

I globuli rossi giovani hanno livelli più alti di attività del G6PD rispetto ai globuli rossi più vecchi e quindi sono più resistenti al danno ossidativo: in un soggetto con deficit di G6PD ma per il resto normale, il midollo osseo risponde allo stress ossidativo aumentando la produzione di globuli rossi; finché il midollo osseo è in grado di aumentare la produzione di globuli rossi l'anemia emolitica (anemia derivante dalla lisi dei globuli rossi) è auto-limitante.

A cosa è dovuto il deficit enzimatico?

Le informazioni necessarie per la produzione dell'enzima G6PD sono contenute in un gene che si trova sul cromosoma X.

Esistono numerose varianti di questo gene che portano alla produzione di G6PD con diverso grado di attività.

Le forme che causano manifestazioni patologiche sono caratterizzate da una grave riduzione dell'attività enzimatica.

Le varianti di G6PD vengono distinte in 5 classi a seconda del livello di attività enzimatica e delle manifestazioni cliniche: la classe 1 comprende le varianti con minore attività enzimatica e che presentano emolisi cronica (le forme più gravi ma anche più rare). All'aumentare della classe aumenta il livello di attività di G6PD e le manifestazioni cliniche sono meno gravi. I soggetti portatori di varianti di classe 2 o 3 manifestano l'emolisi solo in seguito ad esposizione a fattori scatenanti.

Come si trasmette la malattia? Il difetto si trasmette come carattere legato al cromosoma X, dato che il gene interessato si trova sul cromosoma X. Il quadro clinico è più grave nei maschi: essi possiedono un unico cromosoma X e se il gene è alterato presentano unicamente la copia alterata del gene.

Nelle femmine, che possiedono 2 cromosomi X, il difetto del gene alterato è parzialmente mascherato dalla copia corretta del gene presente sul secondo cromosoma X ed il quadro clinico è generalmente più lieve.

Come fa il medico a diagnosticare un deficit di G6PD?

Un difetto di G6PD deve essere preso in considerazione in ogni caso di emolisi cronica e specialmente nei casi di emolisi acuta.

I soggetti portatori del difetto possono essere identificati sia mediante analisi biochimiche, che permettono di valutare l'attività dell'enzima G6PD, sia con analisi diretta del gene interessato.

Esiste una terapia per il deficit di G6PD?

Non esiste attualmente una terapia in grado di restituire funzionalità all'enzima G6PD nelle persone affette; pertanto i portatori del difetto devono evitare accuratamente tutte le sostanze che possono causare crisi emolitiche

Come già detto la carenza di G6PD è una patologia ereditaria monogenica ossia dovuta al malfunzionamento di un gene.

Sappiamo tutti che le informazioni che sottendono alla formazione ed al buon funzionamento di tutte le strutture del nostro organismo, chiamate anche "caratteri ereditari", sono contenute nel DNA, un lungo filamento composto da quattro molecole di base, il cui ordine definisce appunto l'informazione. All'interno del DNA uno dopo l'altro si susseguono i geni ossia sequenze

definite che rappresentano in pratica gli schemi costruttivi di proteine, enzimi ecc.

Se un gene in qualche modo è alterato, il risultato sarà che la cellula produrrà un enzima anch'esso alterato che potrà, o avere un'azione patologica (produrre per esempio abnormi quantità di cataboliti nocivi) o essere totalmente o parzialmente inefficace.

Nel primo caso ci troviamo di fronte alle cosiddette patologie geniche dominanti, in cui la presenza anche di un solo gene alterato può far manifestare la malattia. Nel secondo caso invece l'eventuale presenza di un gene sano può in qualche modo sopperire alla carenza enzimatica che si manifesta solo se entrambi i geni sono alterati o se la richiesta di enzima sano all'interno dell'organismo aumenta oltre un certo limite.

Per nostra fortuna il corredo cromosomico (ossia il nostro DNA) è formato da almeno due coppie di ciascun gene, per cui alcune carenze enzimatiche passano talora del tutto inosservate e l'eventuale deficit si riscontra solo nei discendenti di individui entrambi con almeno uno dei due geni alterati.

Il gene che risulta alterato nel favismo è la sequenza di informazioni che permette all'organismo di produrre l'enzima chiamato Glucosio-6-fosfato-

LAB-NEWS

Anno 1 n 4 Aprile 2006

BOLLETTINO DI INFORMAZIONE DEL CENTRO DIAGNOSTICO GAMMA – Gioia Tauro

DIRETTORE RESPONSABILE: Dr Edoardo Macino

deidrogenasi una proteina che sta alla base di alcune reazioni chimiche fondamentali delle cellule proteggendole dall'azione delle sostanze ossidanti. Detto gene si trova nel cromosoma X, ossia uno dei cromosomi sessuali. La posizione esatta del gene corrisponde al locus Xq28.

Il fatto che questo gene si trovi sul cromosoma X sessuale non deve essere trascurato, in quanto solo le femmine hanno la possibilità di avere il "gene di emergenza" poiché i loro cromosomi sessuali sono doppi (XX). Nell'uomo invece i due cromosomi sessuali sono differenti (XY) e solo su uno di essi è presente il gene del G6PD. Quindi mentre una donna può sopperire alla carenza di enzima con quanto prodotto dal gene sano nell'uomo l'unico gene presente, se difettoso, farà manifestare sempre la malattia.

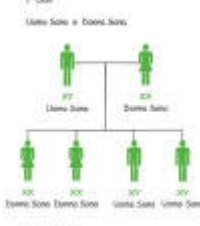
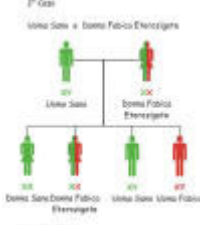
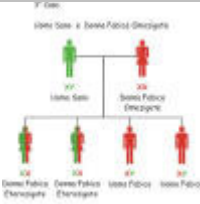
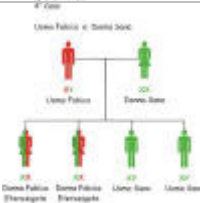
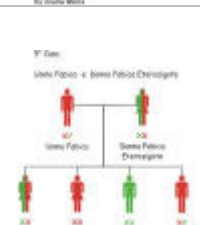
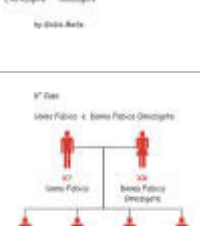
Ma anche se di norma le malattie legate ai geni sessuali sono recessive, per il

favismo non bisogna cadere nel tranello che fa supporre che la donna eterozigote sia semplicemente "portatrice sana". In realtà la donna eterozigote in virtù del fatto che il suo patrimonio genetico contiene un gene sano ed uno malato avrà nel proprio organismo una parte di cellule che esprimono il gene sano ed una parte che esprimono quello malato. In pratica i

suoi tessuti saranno formati da un mosaico di cellule G6PD carenti e G6PD sufficienti. Solo il caso può determinare la quantità di cellule carenti rispetto a quelle sane. Per cui l'introduzione di un agente ossidante (es. Aspirina) nell'individuo eterozigote può comunque scatenare una crisi emolitica in quanto i globuli rossi deficitari non potranno che soccombere, poiché privi di difesa mentre solo quelli sani resisteranno.

Essendo questa una patologia monogenica la trasmissione della stessa è ereditaria, ossia viene trasmessa da i genitori ai figli, secondo le leggi di Mendel che regolano la trasmissione dei geni legati al sesso secondo gli schemi riassuntivi sotto riportati.

SCHEMI EREDITARI NEL FAVISMO

 <p>1° Caso Uomo Sano x Donna Sana</p>	<p style="text-align: center;">Padre Sano e Madre Sana</p> <p>Tutti i figli, sia i maschi che le femmine, sono esenti da difetti genici</p>
 <p>2° Caso Uomo Sano x Donna Fabica Eterozigote</p>	<p style="text-align: center;">Padre Sano e Madre Fabica Eterozigote</p> <p>In questo caso: le figlie femmine hanno il 25% di probabilità di essere Sane e il 25% di probabilità di essere Fabiche Eterozigoti i figli maschi hanno il 25% di probabilità di essere Sani e il 25% di probabilità di essere Fabici</p>
 <p>3° Caso Uomo Sano x Donna Fabica Omozigote</p>	<p style="text-align: center;">Padre sano e Madre Fabica Omozigote</p> <p>In questo caso: tutte le figlie femmine sono Fabiche Eterozigoti tutti i figli maschi sono Fabici</p>
 <p>4° Caso Uomo Fabico x Donna Sana</p>	<p style="text-align: center;">Padre Fabico e Madre Sana</p> <p>In questo caso: tutte le figlie femmine sono Fabiche Eterozigoti tutti i figli maschi sono Sani</p>
 <p>5° Caso Uomo Fabico x Donna Fabica Eterozigote</p>	<p style="text-align: center;">Padre Fabico e Madre Fabica Eterozigote</p> <p>In questo caso: le figlie femmine hanno il 25% di probabilità di essere Fabiche Eterozigoti e il 25% di probabilità di essere Fabiche Omozigoti i figli maschi hanno il 25% di probabilità di essere Sani e il 25% di probabilità di essere Fabici</p>
 <p>6° Caso Uomo Fabico x Donna Fabica Omozigote</p>	<p style="text-align: center;">Padre Fabico e Madre Fabica Omozigote</p> <p>In questo caso: Tutti i figli, sia i maschi che le femmine, sono Fabici</p>