

Alcaptonuria: Una famiglia con dominanza irregolare

L. Romei e L. Braconi

L'Alcaptonuria è una delle genopatie che si presta maggiormente allo studio dei meccanismi ereditari per la sua relativa monosintomatologia. Infatti essa è un disturbo subclinico, caratterizzato, nelle persone affette, dalla escrezione per via urinaria di una sostanza, l'acido omogentisinico che, ossidandosi o alcalinizzandosi, dà alla escrezione un colorito bruno, rivelando in tal modo la propria presenza.

La malattia non determina alcuna particolare sintomatologia subiettiva e solo nell'età adulta (Oppenheim e Kline (25)) si può verificare un deposito della sostanza ossidata nelle cartilagini, legamenti e sclera, che provoca la condizione di ocronosi, descritta da Virchow nel 1866 e studiata da vari Autori (Oppenheim e Kline (25) Barondes (2), Goldston-Steele-Dobriner (14), Black-Lowney-Duff (4), De Benedetti (6), ecc.) in alcune sue complicazioni artritiche e renali.

La frequenza della condizione è rara: Bagnal (1) nel 1929 riassume i casi della letteratura a 132 e Milch e Milch (23) nel 1957 riferivano che solo circa 300 casi erano stati descritti.

L'acido omogentisinico o ac. idrochinon-acetico (detto alcaptone da Boedeker in quanto si rivelava in ambiente alcalino) è un anello della catena di trasformazione degli amino acidi e più precisamente della fenilalanina e della tirosina e la sua presenza nelle urine rivela la mancata ossidazione e conversione di tale sostanza in chinone dell'ac. idrochinonacetico, mentre al contrario l'isomero 3,4- diossifenil acetico, esso pure derivato dalla tirosina, è scisso come di norma. Ciò ci dice che l'anomalia del ricambio non è totale. L'ac. omogentisinico può derivare dalle albumine degli alimenti come da quelle fisse dei tessuti, corrispondentemente al loro contenuto in amino-acidi aromatici. Si distingue, pertanto, una alcaptonuria esogena e una endogena, Ceconi (5), risentendo la prima della natura e quantità delle sostanze proteiche ingerite.

Quale sia il meccanismo che determina il blocco metabolico allo stadio accennato è stato discusso soprattutto dai chimici biologici Embden (9), Falta (10), Leaf-Neuberger (20), Dent (8), La Du-Zannoni (19) ecc. in relazione al gruppo di malattie quali la fenilchetonuria, la galactosemia, le glicogenosi ecc. in cui parimenti interverrebbero, con meccanismi più o meno complicati, le medesime alterazioni.

Gli studi di genetica, mercè gli impulsi della biochimica, hanno portato a formulare ipotesi veramente suggestive sulla azione dei geni e sulla specificità di controllo di essi su alcuni processi enzimatici nelle piante, negli animali e anche nel-

l'uomo. I risultati ottenuti da Beadle e colleghi sulla *Neurospora* ed altre muffe hanno permesso di formulare l'ipotesi « un gene, un enzima » che sembra adattarsi quasi perfettamente nell'alcaptonuria.

Se pure alcuni AA. (Neuberger, Rimington e Wilson (24)), hanno prospettato la possibilità di una alterazione della soglia renale che consentirebbe la escrezione dell'ac. omogentisinico negli alcaptonurici, la impossibilità di determinare tale soglia e, soprattutto, l'accumulo della sostanza nell'organismo, sino all'ocronosi, rende valida e attuale la teoria enzimatica.

Nell'alcaptonurico si verificherebbe la mutazione di un gene specifico — o Major gene degli AA. inglesi — che determinerebbe la scomparsa di un enzima o di un componente del sistema enzimatico dando luogo alla comparsa fenotipica della malattia o anormalità che si trasmetterebbe secondo le leggi mendeliane della dominanza o della recessività.

Bateson, nel 1902 descrisse la malattia come a carattere recessivo e così Garrod nel 1923 (12), riassumendo la natura e il modo di trasmissione delle varie malattie enzimatiche (inborn errors of metabolism) includeva l'alcaptonuria nelle malattie recessive. Egli, esaminando 12 famiglie, trovò che sei genitori erano cugini tra loro; in sei famiglie erano affetti due figli, in quattro famiglie tre e in due famiglie quattro; in una famiglia erano colpiti due fratelli del probando, tre figli e un nipote.

Toennissen (27) nel 1922 ha compilato uno schema di famiglie affette da alcaptonuria che mostra 23 normali e 8 colpiti in tre fratrie. In un matrimonio 4 figli avevano alcaptonuria e quattro no.

Pieter (26) nel 1925 esaminò una famiglia di alcaptonurici con 13 casi (10 maschi e 3 femmine) in quattro generazioni, sottolineando, però, il carattere dominante della malattia. Infatti vi era un caso nella 1^a, un caso nella 2^a, cinque nella 3^a e sei nella 4^a generazione, con una trasmissione apparentemente legata al sesso, essendo tutti gli affetti, nelle quattro generazioni, discendenti di femmine malate.

Bagnal (1) nel 1929 riferisce di alcuni casi sporadici non ereditari.

Hogber, Worrall e Zieve (17) nel 1932 hanno analizzato gli alberi genealogici di 45 famiglie alcaptonuriche tratte dalla letteratura stabilendo il modo di trasmissione ereditaria: essi hanno trovato che il carattere era dominante in tre famiglie, recessivo in 41 e dubbio in uno. I maschi affetti erano 72 e le femmine 37 con una proporzione di 2 : 1.

Hall, Howkins e Child (15) nel 1950 hanno studiato 6 generazioni di una famiglia con 15 casi (10 femmine e 5 maschi) di alcaptonuria (artrite e ocronosi erano associate con alcaptonuria in 3 casi e artrite sola in due) concludendo anche loro per un carattere recessivo semplice.

Milch e Milch nel 1957 riesaminavano alcune famiglie prese dalla letteratura concludendo che mentre in linea generale il carattere alcaptonuria appare recessivo, in alcuni casi (Pieter e Milch) si può pensare ad uno dominante incompleto che abbisogni di uno o più co-fattori genici capaci di determinarne l'espressione. L'eterozigote, se pure dominante, non potrebbe esprimersi in deficienza di uno o più paia di geni favorenti.

Riferiamo ora di un caso venuto alla nostra osservazione nell'Istituto di Genetica e Gemellogia « Gregorio Mendel » di Roma, indicato con una freccia nell'albero genealogico che riportiamo (Fig. 1).

Il probando è un bambino di 7 anni e mezzo nel 1957, gracile, alto cm 118 e del peso di Kg. 20, primogenito di due fratelli. Quando il bambino nacque la madre si accorse che l'urina emessa formava una macchia scura nella biancheria che non scompariva neppure dopo prolungati lavaggi. La nonna paterna del bambino rassicurò la madre preoccupata asserendo che l'altro dei suoi figli, zio del bambino, manifestava la stessa anomalia e che gli stessi fenomeni erano stati riscontrati in due cugini del padre del probando (v. albero). Tutti gli individui che presentavano l'anomalia godevano di ottima salute.

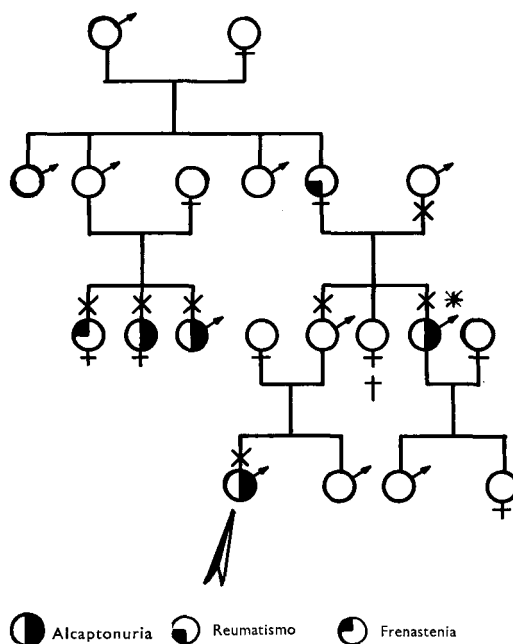


Fig. 1

La famiglia veniva esaminata nel laboratorio dell'Istituto e raccolte le urine di 10 membri raggiungibili, con la conferma delle notizie anamnestiche.

Se noi ci soffermiamo a considerare il modo di trasmissione dell'anomalia metabolica in questa famiglia è evidente che, considerando il gene come qualcosa di rigido e immutabile che deve determinare in via dominante o in via recessiva quel determinato carattere sia esso normale che patologico in caso di mutazione, il comportamento della sintomatologia fenotipica è inspiegabile. Occorre ammettere l'errore analitico (da noi pressochè escluso con ripetuti esami a distanza di tempo) o l'intervento dei co-fattori genici adottati da Milch.

Interrogando a lungo lo zio del probando (marcato *) questi ci ha fornito una parziale spiegazione comunicandoci che se si attiene ad una dieta povera di carne egli non presenta alterazione delle urine che appaiono limpide anche dopo esposizione all'aria. Un esame praticato in tali condizioni, infatti, dava una reazione negativa all'alcaptone. Questo fenomeno, già descritto in altri alcaptonurici da Langar e Lieb (18), Matejka (21), Katsch, deve essere tenuto presente, ritenendosi l'eliminazione della sostanza quasi sempre costante anche se il soggetto è tenuto a digiuno (componente endogena dell'alcaptonuria).

Come nelle famiglie di diabetici abbiamo l'iperglicemico lieve che non manifesterebbe mai la propria affezione se non ricercassimo il sintomo con la prova di carico, così possiamo immaginare che alcuni soggetti di questa famiglia, pur posse-

dendo eterozigoticamente l'allele dominante per l'alcaptonuria, producano una quantità di enzima o di co-enzimi (abbiamo accennato all'inizio alla possibilità negli alcaptonurici di una ossidazione di un isomero dell'acido omogentisinico) sufficienti a metabolizzare *parzialmente* l'alcaptone, ad una dieta povera di amino-acidi.

I componenti della famiglia in oggetto, tutti contadini, ci hanno confermato uno scarso consumo di carne nella loro dieta. Sarà opportuno, in altri casi simili, sovraccaricare di amino-acidi gli individui sospetti per evidenziare l'eliminazione di ac. omogentisinico, per non etichettare come sani soggetti portatori di una anomalia fenotipicamente evidente nella discendenza. Tale concetto viene sviluppato dal De Grouchy (7) che ammette appunto che i soggetti eterozigoti con un locus cromosomico (cistron) non alterato ed uno alterato producano una quantità di enzima intermediaria tra quella prodotta dall'omozigote normale e quella dell'omozigote con i due loci cromosomici alterati. La quantità di enzima sarà sufficiente per assicurare un equilibrio metabolico normale.

Pertanto nel nostro caso potrebbe essere così spiegata geneticamente l'incongruenza: nella famiglia l'alcaptonuria si manifesta come una anomalia enzimatica prodotta da una mutazione genica a carattere dominante, ma a manifestazione fenotipica parziale o incompleta.

Riassunto

Viene descritta una famiglia in cui l'alcaptonuria si manifesta secondo una trasmissione genetica dominante ma con manifestazioni fenotipiche parziali.

Bibliografia

1. BAGNAL E. S.: *New England Journ. Med.*, 201; 422; 1929.
2. BARONDES R.: Alcaptonuria: unusual case with arthralgia, purpura and glomerulonephritis. *Milit. Surg.*, 113 (2); 91; 1953.
3. BEADLE G. W. & TATUM E. L.: Genetic control of biochemical reactions in *Neurospora*. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 27; 499; 1941.
4. BLACK, R. L. & LOWNEY, J. F. & DUFF J. A.: Alcaptonuria and Ochronosis: report of five cases in an American family. *A.M.A. Arch. inter. Medic.*, :3 (1); 7586; 1954.
5. CECONI A.: *Medicina interna*. Ed. Minerva Med. Vol. IV; 435; 1933.
6. DE BENEDETTI & D'ANELLI: Epicrisi di un caso di alcaptonuria familiare. *Il Policlinico Sez. prat.*
7. DE GROUCHY J.: *L'hérédité moléculaire*. Ed. Istituto Mendel Roma, 1958.
8. DENT C. E. & PHILPOTT, G. R.: *The lancet*, 1; 182; 1954.
9. EMBDEN H. Z.: *Phys. Chem.*, 17; 182; 1893.
10. FALTA W.: *Deutsch. Ark. Klin. Med.*, 81; 231; 1904.
11. GARROD A. E.: Incidence of Alcaptonuria. *The Lancet* 2; 1616; 1902.
12. GARROD A. E.: *Inborn errors of Metabolism*. Frowde, Hodder, Stoughton London 1923.
13. GATES R. R.: *Human Genetics*. McMillan NY. 1946.
14. GOLDSTON M. & STEELE J. M. & DOBRINER K.: Alcaptonuria and Ochronosis, with a report of 3 p. and metabolic studies in 2. *Am. Med.*, 13 (14); 432; 1952.
15. HALL W. K., HOWKINS K. R. & CHILD G. P.: The inheritance of Alcaptonuria. *Journ. of Heredity*, 41; 23; 1950.

16. HARRIS H.: Genes and enzymes in man. Delle Leggi Mendeliane. Ed. Istituto Mendel, Roma 206; 1955.
17. HOGBER L., WORRALL R. L. & ZIEVE I.: The genetic basis of Alkaptonuria. Proc. Roy. Soc. Ed., 52; 264; 1932.
18. LANGAR & LIEB: citati da Ceconi.
19. LA DU B. N. & ZANNONI: Jour. Biol. Chem., 219; 273; 1956.
20. LEAF G. & NEUBERGER A.: Bioch. Jour. 43; 606. 1948.
21. MATEIKA: Citato da Ceconi.
22. MATSUNAGA E. & MURATA T.: Two cases of phenilketonuria in Japanese. The Japanese Jour. Hum. Gen. v. 4; 2, 3; 154; 1959.
23. MILCH R. A. & MILCH H.: Dominant inheritance of alcaptonuria. Acta Genet., 7; 178; 1957.
24. NEUBERGER A., RIMINGTON C., WILSON J. M.: Bioch. Jour., 41; 438; 1947.
25. OPPENHEIMER B. & KLINE B.: Arch. of Inter. Med., 29; 732; 1922.
26. PIETER H.: Une famille d'alcaptonuriques. Presse Med., 33; 1310; 1925.
27. TOENNIESSEN E.: Ueber die Vererbung der Alkaptonuria des Menschen. Zeit. f. Abst. und Vererb. 29; 26; 1922.