

DEFICIT DI N-ACETILGLUTAMMATO SINTETASI (NAGS)

Descrizione

Il deficit di N-acetilglutammato sintetasi (NAGS) è il difetto ereditario del ciclo dell'urea più raro e più recentemente descritto. I disordini del ciclo dell'urea sono dovuti a un deficit di uno o più enzimi necessari per la sintesi di urea a partire dall'ammoniaca, che causano iperammoniemia. Se non trattati questi disordini determinano danno cerebrale, coma e, infine, morte.

Sinonimi

- Errori congeniti della sintesi dell'urea
- Disordini del ciclo dell'urea

Segni e sintomi

Il deficit di NAGS è caratterizzato nel lattante da iper-ammoniemia. Le manifestazioni comprendono anoressia, vomito, ed epatomegalia. La diagnosi è sospettata sulla base del riscontro di iperammoniemia, dall'assenza di citrullina dal plasma, mentre nelle urine si misura un basso livello di acido orotico. La conferma diagnostica richiede il dosaggio dell'enzima del fegato. È indispensabile che nel neonato il trattamento venga istituito immediatamente dopo la diagnosi.

Eziologia

La malattia è ereditata come carattere autosomico recessivo ed è dovuta al deficit di N-acetilglutammato sintetasi. Il prodotto risultante dall'azione enzimatica, ossia l'N-acetilglutammato, è necessario per l'attivazione dell'enzima carbamilfosfato sintetasi. Questo deficit secondario provoca accumulo di ammoniaca nel plasma e nei tessuti.

Epidemiologia

Entrambi i sessi sono colpiti in uguale misura. Negli Stati Uniti sono affette meno di 100 persone.

Malattie correlate

I sintomi di tutti i difetti del ciclo dell'urea sono la conseguenza, secondo diversi gradi di severità, dell'iperammoniemia. Vedi: deficit di carbamilfosfato sintetasi (CPS); deficit di ornitin transcarbamilasi (OTC); citrullinemia; aciduria arginino-succinica; deficit di arginasi. Vedi anche: sindrome di Reye. Le acidemie organiche possono essere accompagnate da iperammoniemia con acidosi metabolica, aumento del gap anionico e/o chetonuria. Anche queste malattie sono geneticamente determinate e coinvolgono il ciclo dell'urea come fenomeno secondario.

Terapia

Le procedure diagnostiche devono essere eseguite non appena si sospetti un difetto del ciclo dell'urea. Gli esami devono comprendere la misurazione del pH e la determinazione dei livelli

plasmatici di ammoniaca, amminoacidi e bicarbonati. Il trattamento dell'iperammoniemia deve essere iniziato prima di disporre dei risultati degli esami, allo scopo di prevenire il coma o il danno cerebrale. La dialisi immediata o l'exanguigno-transfusione per trattare la iperammoniemia dovuta al deficit di N-acetilglutammato sintetasi sono indispensabili nel neonato. L'uso del farmaco "orfano" benzoato/fenilacetato è stato approvato per la prevenzione e il trattamento della iperammoniemia nei pazienti con difetti del ciclo dell'urea dovuti a deficit enzimatici. Dovrebbero essere intrapresi anche l'emodialisi o l'exanguino-trasfusione. Due nuovi farmaci sperimentali, il sodio benzoato e il sodio fenilacetato sono utilizzati per favorire l'escrezione di nitrati. È in corso uno studio clinico sul trattamento con fenilbutirato sodico, sostanza che non presenta il caratteristico cattivo odore del fenilacetato.