

E. Zammarchi

Patologie congenite da neurotrasmettitori

Introduzione

I neurotrasmettitori sono sostanze chimiche rilasciate a livello sinaptico in seguito ad un impulso nervoso e in grado di garantire la trasmissione e progressione. I criteri per essere definito neurotrasmettitore sono: la biosintesi adiacente al sito del rilascio, il deposito in vescicole sinaptiche nel sito di rilascio, il rilascio per esocitosi nello spazio intersinaptico in risposta ad uno stimolo preciso ed il legame ad uno specifico recettore su un neurone bersaglio [1]. Neurotrasmettitori sono alcuni aminoacidi (ad esempio, glicina, glutamina, acido aspartico, GABA o acido gamma-ammino-butirrico), le amine biogeniche (ad esempio, dopa o dopamina, serotonina, epinefrina, norepinefrina, istami-

Parole chiave Neurotrasmettitori • Errori congeniti del metabolismo • Difetti congeniti dei neurotrasmettitori

na), l'acetilcolina, le purine (AMP o adenosina-5'-monofosfato, ADP o adenosina-5'-difosfato, ATP o adenosina-5'-trifosfato) e i neuropeptidi. Esistono neurotrasmettitori eccitatori (glutamina, acetilcolina, acido aspartico) e inibitori (GABA o acido gammaaminobutirrico, adenosina, serotonina, peptidi oppioidi) [2]. Molti neurotrasmettitori sono concentrati in specifiche aree cerebrali e in minor parte nei nervi periferici e nel midollo spinale; questa variabilità nella distribuzione rende ancora più complessa la individuazione dei loro difetti che possono essere causati genericamente da: (a) difetto di sintesi, rilascio, *break-down*, o *re-uptake* dei neurotrasmettitori stessi, (b) difetto dei recettori, (c) incapacità delle cellule gliali a mantenere l'ambiente adatto. Molti difetti dei neurotrasmettitori sono scarsamente caratterizzati o probabilmente sconosciuti.

Prenderemo in considerazione alcuni difetti congeniti appartenenti ai seguenti gruppi:

1. difetti di biosintesi di dopamina e serotonina;
2. difetti del catabolismo delle catecolamine;
3. difetti di biosintesi e catabolismo del GABA;
4. iperglicinemia non chetotica;
5. difetti di trasporto o dei recettori dei neurotrasmettitori.

Difetti di biosintesi di dopamina e serotonina

Per amine biogeniche s'intendono le catecolamine (dopamina, epinefrina, norepinefrina) e la serotonina. Sono i prodotti terminali del metabolismo di triptofano e tirosina attraverso reazioni catalizzate nella prima tappa da due enzimi: triptofano idrossilasi e tirosina idrossilasi (TH), che richiedono la tetraidrobiopterina (BH₄) e l'ossigeno molecolare come cofattori [3]. In questo gruppo sono compresi: (a) difetti di BH₄, (b) difetto di tirosina idrossilasi, (c) difetto di triptofano idrossilasi, (d) difetto di decarbossilasi degli aminoacidi aromatici, (e) difetto di dopamina β-idrossilasi.

E. Zammarchi (✉)
Dipartimento di Pediatria
Università di Firenze
Via L. Giordano 13, I-50132 Firenze, Italia
e-mail: zammarchi@unifi.it

I sintomi comuni a quasi tutti i difetti sono una encefalopatia epilettogena, spesso di tipo mioclonico, ritardo psicomotorio progressivo, microcefalia, disturbi della motilità intestinale, ipotonia assiale e ipertonìa degli arti e deficit di *Growth Hormon* (GH). I sintomi correlati ad un difetto di dopamina sono distonie, ipomimia, miosi, ptosi, crisi oculogire, ipersalivazione. Specifici del difetto di serotonina sono i disturbi della termoregolazione corporea.

Difetti di BH₄, con o senza iperfenilalaninemia (HPA)

Difetti con iperfenilalaninemia

1. Difetto di Guanosina trifosfato cicloidrolasi (GTP-CH) (omozigote o eterozigote composto).
2. Difetto di 6-piruviltetraidropterina sintasi (6PTPS).
3. Difetto di diidropteridina reduttasi (DHPR).
4. Difetto di pterina 4°-carbinolamina deidratasi.

La BH₄ è il coenzima della fenilalanina idrossilasi, ma anche della tirosina idrossilasi e della triptofano idrossilasi; di recente è stato dimostrato esserlo anche della ossido nitrico sintasi. Pertanto un difetto nel metabolismo della BH₄ comporta un aumento della concentrazione plasmatica di fenilalanina (Phe), un difetto di sintesi di L-Dopa, 5-OH-triptofano e, di conseguenza, di dopamina adrenalina, noradrenalina e serotonina [4]. È stato ipotizzato che l'incapacità a generare l'ossido nitrico nel difetto di BH₄ contribuisca ad aggravare i disturbi neurologici. Il meccanismo d'azione della BH₄ sull'ossido nitrico non è stato ancora del tutto chiarito. Oltre al ritardo psicomotorio e alla microcefalia tipici della HPA, nei difetti di BH₄ si evidenziano disturbi motori pseudo-parkinsoniani, crisi oculogire, ipotonia assiale con ipertonìa degli arti, difficoltà alla deglutizione, miosi serrata, mioclonie, movimenti coreici, distonie, iperriflessia, spasmi infantili, convulsioni a tipo grande male, ipertermia, disturbi del sonno, ipersalivazione, aumentata sudorazione. I sintomi in genere si manifestano a circa 4 mesi di vita, anche se eccezionalmente sono presenti già dalla prima settimana di vita.

I deficit di BH₄ sono il risultato di mutazioni a carico di geni che codificano per due enzimi deputati alla biosintesi di BH₄ la guanosina-trifosfato cicloidrolasi (GTP-CH, OMIM# 233910 e OMIM# 600265) e la 6-piruviltetraidropterina sintetasi (6-PTPS, OMIM# 261640) e per due enzimi deputati al riciclo della BH₄: la pterina-4a-carbinolamina deidratasi (PCD, OMIM# 264070) e la diidropteridina reduttasi (DHPR, OMIM# 261630). Sono un gruppo eterogeneo di disordini, quasi tutti ad ereditarietà autosomica recessiva, caratterizzati da deplezione dei neurotrasmettitori dopamina e serotonina, e, salvo poche eccezioni, da iperfenilalaninemia; i sintomi neurologici progressivi, non rispondono alla sola terapia dietetica.

Il difetto di GTP-CH può decorrere con o senza HPA (vedi dopo)

Il gene PTPS è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 11. Il difetto di 6-PTPS è la forma più comune di deficit di BH₄; presenta una notevole eterogeneità genetica e variabilità fenotipica a seconda che il difetto sia periferico o coinvolga i tessuti nervosi.

Il difetto di DHPR, il cui gene (QDPR) è localizzato sul braccio corto del cromosoma 4, presenta iperfenilalaninemia e deficit di neurotrasmettitori. La sintomatologia, analoga a quella del difetto di PTPS è stata riportata sopra.

Difetti di BH₄ senza iperfenilalaninemia

1. Deficit di DHPR centrale, (ritardo psicomotorio, spasticità, distonie, microcefalia, scarso accrescimento) [3].
2. Deficit di GTP-CH autosomica dominante (malattia di Segawa o distonia DOPA responsiva) [3].
3. Deficit di GTP-CH omozigote o eterozigote composto (esordio più precoce della A.D., manifestazioni neurologiche più gravi). Presenta quasi sempre iperfenilalaninemia [3].
4. Deficit di sepiapterina reduttasi (ritardo psicomotorio, macrocrania, distonie, ipotonia assiale, ipertonìa degli arti, convulsioni, atrofia cerebrale, crisi oculogire) [5].

La forma dominante del difetto di GTP-CH è meglio nota come malattia di Segawa ed ha un esordio clinico a 5-7 anni di vita con movimenti distonici del piede e successiva diffusione alle altre estremità nel corso delle prime due decadi di vita; è sensibile alla terapia con L-Dopa. Sono presenti marcate fluttuazioni giornaliere con peggioramento dei sintomi la sera e miglioramento al risveglio. Lo spettro fenotipico è ampio, la penetranza incompleta; non semplice è l'identificazione dei portatori asintomatici. Soggetti con deficit GTP-CH omozigoti o eterozigoti composti, con o senza iperfenilalaninemia, hanno un quadro liquorale del tutto identico al deficit di GTP-CH autosomico dominante (bassi livelli di amine biogeniche, BH₄ e neopterine) ma un quadro clinico molto più grave (ipotonia assiale, distonia, debolezza muscolare, crisi oculogire, movimenti parossistici degli arti, letargia) che risente favorevolmente della terapia con L-Dopa e BH₄.

Difetto di tirosina idrossilasi

La tirosina idrossilasi (TH) converte L-tirosina in L-Dopa: tale enzima rappresenta la tappa limitante nella biosintesi delle catecolamine dopamina, norepinefrina, ed epinefrina. I suddetti neurotrasmettitori sono coinvolti nella regolazione della coordinazione motoria e comportamentale, nell'apprendimento, nella memoria, nella regolazione del ritmo sonno-veglia, nelle funzioni endocrine e viscerali e nel risveglio [6]. I marker diagnostici del difetto di TH sono i diminuiti livelli di acido omovanillico (HVA) e metossi-idrossiferil-glicole (MHPG) nel liquor con nor-

mali valori di neopterine, biopterine e acido 5-idrossi-indolacetico (5-HIAA). Il deficit di TH clinicamente si presenta sotto due forme: (1) una forma L-Dopa responsiva con manifestazioni a tipo Parkinson (distonia, ipocinesia, rigidità e ipotonia assiale) evidenti a partire dai primi mesi di vita e (2) l'altra forma severa, poco responsiva alla terapia con L-Dopa, ad esordio neonatale.

Difetto di triptofano idrossilasi

Il difetto di sintesi di serotonina da deficit di triptofano idrossilasi è stato descritto recentemente in cinque bambini che presentano un quadro di "floppy infant", ritardo psicomotorio, andatura fluttuante con atassia, debolezza degli arti inferiori, lieve deficit cognitivo e di attenzione, disturbi neurovegetativi della temperatura corporea, del sonno, disordini ipercinetici e psichiatrici. L'analisi del liquor mostra riduzione delle concentrazioni di 5-HIAA [7].

Difetto di decarbossilasi degli aminoacidi L-aromatici

La decarbossilasi degli aminoacidi L-aromatici (AADC), enzima vitamina B₆-dipendente, converte la L-Dopa in Dopamina nei neuroni catecolaminergici e nelle cellule della midollare surrenale e il 5-idrossitriptofano (5-HTP) in serotonina nei neuroni serotoninergici. Tale enzima gioca un ruolo chiave nella sintesi delle amine biogeniche e la sua mancanza porta da un lato al deficit combinato di neurotrasmettitori (dopamina, norepinefrina, epinefrina e serotonina) e dall'altro all'accumulo dei metaboliti a monte [8]. Clinicamente è caratterizzato da bradicardia sinusale fetale, esordio nei primi mesi di vita con ipotonia, movimenti extrapiramidali, spesso preceduti da crisi oculogire e spasmo convergente, ptosi, miosi, congestione nasale cronica o parossistica, abnorme sudorazione, instabilità termica, alterazioni del sonno, cianosi, distonia oro-facciale, ipersalivazione, mioclonie, spasmi in flessione, protrusione della lingua, torcicollo, reflusso gastroesofageo e stipsi, con miglioramento dei sintomi dopo riposo.

Difetti di dopamina β-idrossilasi

La dopamina β-idrossilasi catalizza la trasformazione della dopamina in norepinefrina. La sintomatologia clinica peculiare di soggetti affetti da difetto di dopamina β-idrossilasi è rappresentata da ptosi, ipoglicemia, ipotermia, ipotensione ortostatica. Criteri diagnostici principali sono la determinazione su liquor cefalorachidiano delle amine biogeniche e lo studio enzimatico effettuato su plasma [9].

Difetti del catabolismo delle catecolamine

Difetto di monoaminossidasi A

Le monoaminossidasi (MAO) catalizzano le tappe finali del metabolismo delle amine biogeniche agendo a più livelli. Catalizzano infatti il passaggio da serotonina a 5-HIAA, da dopamina a HVA e da epinefrina a MHPG. Soggetti affetti da difetto di MAO presentano clinicamente disturbi del comportamento caratterizzati perlopiù da aggressività, ritardo mentale lieve e movimenti stereotipati delle mani.

Tale difetto viene diagnosticato soltanto con la determinazione liquorale delle amine biogeniche e con il dosaggio enzimatico su sangue intero [1].

Difetti di biosintesi e catabolismo del GABA

Il GABA è un neurotrasmettitore inibitorio presente in 1/3 circa delle sinapsi. Esso viene sintetizzato a partire dal glutammato mediante una reazione di decarbossilazione (glutammato decarbossilasi) B₆-dipendente. Le successive reazioni sono catalizzate dalla GABA transaminasi e dalla succinico semialdeide deidrogenasi. Un difetto di sintesi del GABA per deficit di glutammato deidrogenasi provoca convulsioni, ad esordio in utero o a breve distanza dalla nascita, farmaco resistenti ma sensibili a dosi farmacologiche di B₆. Un difetto di GABA transaminasi è stato descritto solo in pochissimi pazienti ed è caratterizzato da ipotonia e convulsioni generalizzate e, a volte, da macrocrania e macrosomia per un aumento del livello di GH a digiuno. Il difetto di succinico semialdeide deidrogenasi ha una ampia gamma di manifestazioni cliniche, da lievi a molto gravi, ma in tutti i casi sono presenti convulsioni accompagnate o meno da ritardo psicomotorio, ritardo del linguaggio, ipotonia, atassia, coreoatetosi, nistagmo. Questa forma è sensibile alla somministrazione di Vigabatrin [1, 10].

Di solito descritte in questo gruppo per la somiglianza con la B₆ dipendenza, sono le *convulsioni sensibili alla somministrazione di acido folinico* [1]. Esordiscono nel periodo neonatale, rispondono rapidamente e completamente alla somministrazione di acido folinico e presentano, all'analisi liquorale dei neurotrasmettitori, un picco non identificato.

Iperglicinemia non chetotica

La glicina, il più semplice degli aminoacidi, è il principale neurotrasmettitore inibitore nel sistema nervoso centrale, ma ha anche una funzione eccitatoria a livello dei recettori N-metil-aspartato corticali. Il punto chiave della sintesi di glicina è la interconversione serina-glicina ad opera dell'enzima

di clivaggio della glicina. Mutazioni di questo enzima (costituito da 4 proteine codificate da 4 geni) sono responsabili della iperglicinemia non chetotica; circa l'80% delle forme ad esordio neonatale è dovuto alla mutazione della proteina P. La sintomatologia dipende sia dal ruolo di neurotrasmettitore inibitore sul tronco e sul midollo, sia dalla funzione eccitatoria corticale. Nelle forme ad esordio neonatale il quadro clinico è caratterizzato da letargia, ipotonia, mioclonie, crisi di apnea, coma [11]. I pazienti che sopravvivono, se ventilati, sviluppano grave ritardo mentale e convulsioni. Nelle forme ad esordio nell'infanzia, dopo i 6 mesi, il quadro è dominato dal ritardo mentale e dalle convulsioni. Nelle forme ad esordio tardivo è generalmente presente diplegia spastica e atrofia ottica. Caratteristiche della NKI neonatale sono il singhiozzo persistente e lo EEG a tipo *Suppression Burst*.

Difetti di trasporto o di recettori dei neurotrasmettitori

Difetto della subunità α_1 del recettore della glicina

Un difetto nella subunità α_1 del recettore della glicina, è responsabile della maggior parte dei casi di iperekplexia o "startle disease" (startle o sobbalzo), caratterizzata da rigidità generalizzata fin dalla nascita, che aumenta durante l'attività, scompare durante il sonno e si normalizza nel corso dei primi anni di vita, sobbalzo a stimoli inaspettati specie uditivi, breve periodo di rigidità generalizzata dopo il sobbalzo. L'epilessia è una componente abbastanza frequente [12].

Difetto del recettore neuronale nicotinico per l'acetilcolina

Una mutazione nel gene della subunità α_4 del recettore neuronale nicotinico per l'acetilcolina è responsabile della dell'epilessia notturna del lobo frontale autosomica dominante (ADNFLE) che esordisce nella prima o seconda decade di vita ed è caratterizzata da convulsioni con aura, vocalizzazione, rigidità tonica, clonie senza perdita di coscienza [12].

Diagnosi

La diagnosi dei difetti dei neurotrasmettitori deve sempre partire dal sospetto clinico, ma è solo con l'analisi del liquor che il sospetto può essere confermato [13]. L'analisi del liquor deve comprendere, in relazione al qua-

dro clinico, la determinazione degli aminoacidi, acidi organici, lattato, piruvato, biopterine, amine biogeniche, GABA e folati.

Bibliografia

1. Jaeken J, Jacobs C, Wevers R (2000) Disorders of Neurotransmission. In: Fernandes J, Saudubray JM, van der Berghe G (eds) Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, pp 300–312
2. Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF (1997) Principles of Neuropsychopharmacology. Sinauer Associates Inc, Sunderland
3. Hyland K (1999) Neurochemistry and defects of biogenic amine neurotransmitter metabolism. J Inherit Metab Dis 22:353–363
4. Hyland K, Arnold LA, Trugman JM (1998) Defects of biop-terin metabolism and biogenic amine biosynthesis: clinical diagnostic, and therapeutic aspects. Adv Neurol 78:301–308
5. Bonafé L, Thony B, Penzien JM, Czarnecki B, Blau N (2001) Mutations in the sepiapterin reductase gene cause a novel tetrahydrobiopterin-dependent monoamine-neuro-transmitter deficiency without hyperphenylalaninemia. Am J Hum Genet 69:269–277
6. Wevers RA, de Rijk-van Andel JF, Brautigam C, Geurtz B et al (1999) A review of biochemical and molecular genetic aspects of tyrosine hydroxylase deficiency including a novel mutation (291del C). J Inherit Metab Dis 22:364–373
7. Ramaekers VT, Senderek J, Hausler M, Haring M, Abeling N, Zerres K, Bergmann C, Heimann G, Blau N (2001) A novel neurodevelopmental syndrome responsive to 5-hydroxytryptophan and carbidopa. Mol Genet Metab 73:179–187
8. Pons R, Ford B, Chiriboga CA, Clayton PT, Hinton V, Hyland K, Sharma R, De Vivo DC (2004) Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, treatment, and prognosis. Neurology 62:1058–1065
9. Biaggioni I, Goldstein DS, Atkinson T, Robertson D (1990) Dopamine-beta-hydroxylase deficiency in humans. Neurology 40:370–373
10. Pearl PL, Gibson KM (2004) Clinical aspects of the disorders of GABA metabolism in children. Curr Opin Neurol 17:107–113
11. Zammarchi E, Donati MA, Ciani F, Pasquini E, Pela I, Fiorini P (1994) Failure of early dextromethorphan and sodium benzoate therapy in an infant with nonketotic hyperglycinemia. Neuropediatrics 25:274–276
12. Surtees R (1999) Inborn errors of neurotransmitter receptors. J Inherit Metab Dis 22:374–380
13. Hoffmann GF, Surtees RA, Wevers RA (1998) Cerebrospinal fluid investigations for neurometabolic disorders. Neuropediatrics 29:59–71