

CORSO D'AGGIORNAMENTO: ATASSIE EREDITARIE

A. Federico

Atassie metaboliche

Riassunto Il cervelletto è una delle strutture cerebrali più vulnerabili ad effetti tossici, in relazione a metabolici esogeni ed endogeni che causano anomalie nel suo sviluppo e nella sinaptogenesi nell'età infantile precoce o neurodegenerazione in età più tardive. Le atassie metaboliche, infatti, sono un gruppo eterogeneo di malattie, ad esordio infantile precoce, tardivo, adulto o senile, clinicamente caratterizzate da coordinazione motoria e disfunzione cerebellare. Descriveremo la nostra esperienza nella definizione di alcune di queste malattie, focalizzando l'attenzione sui principali segni clinici che possono suggerire la diagnosi, che sarà poi confermata da test biochimici o molecolari: in questo gruppo includiamo disordini lisosomiali, perossisomiali, mitocondriali, del metabolismo lipidico, dell'assorbimento, del DNA riparativo, del metabolismo carboidratico, degli aminoacidi ed acidi organici, delle funzioni ioniche e di alcune proteine dello stress.

Parole chiave Atassie metaboliche • Atassie • Disordini del metabolismo • Malattie rare

A. Federico (✉)
Dipartimento di Scienze Neurologiche e del Comportamento
Università degli Studi di Siena
Viale Bracci 2, I-53100 Siena, Italia
e-mail: federico@unisi.it

Introduzione

Le recenti ricerche acquisite nell'ambito della biochimica, delle neuroimmagini e della genetica molecolare delle sindromi atassiche consentono di identificare sostanzialmente tre gruppi di sindromi a diversa patogenesi:

- atassie metaboliche a diversa età di esordio, secondarie a variazioni di geni che regolano i livelli cerebrali e tissutali di metaboliti cerebrali che possono divenire tossici ad anomale concentrazioni per il sistema cellulare cerebellare;
- atassie congenite, secondarie ad alterazioni di geni omeobox che regolano lo sviluppo del complesso sistema cellulare cerebellare;
- atassie degenerative, in relazione all'attivazione di geni che portano alla neurodegenerazione ed all'apoptosi cellulare.

Da questi dati emerge l'ipotesi che il sistema cerebellare può essere selettivamente vulnerabile ai vari meccanismi di neurodegenerazione, dando la chiave biochimica molecolare della presenza di una prevalente ed isolata sintomatologia clinica in questo sistema, nella maggior parte di tali malattie.

Neurodegenerazione cerebellare e metabolismo

In relazione allo sviluppo postnatale anche nel ratto, il cervelletto è stato da sempre utilizzato come un interessante modello in cui studiare le interazioni neurometaboliche collegate al suo sviluppo ed eventualmente alla sua neurodegenerazione. Alcuni studiosi hanno riportato che la differente vulnerabilità temporale all'etanolo nel cervelletto di ratto appare essere parallela ad alterazioni cellulari in fattori neurotrofici, proteine che regolano l'apoptosi e attività antiossidanti che in genere favoriscono l'apoptosi in alcune età dello sviluppo più sensibili [1]. Dati precedenti [2] hanno identificato, per esempio, una maggiore vulnerabilità dei neuroni della corteccia cere-

bellare all’etanolo, e più recentemente tale dato è stato confermato avvenire mediato dall’apoptosi [3], regolato da proteine come Bcl2, Bad e Bax, che hanno una loro massima espressione nelle cellule cerebellari [4]. Inoltre altri dati riportano che chaperoni reticoloendoplasmatici hanno un ruolo importante nella sopravvivenza delle cellule di Purkinje e nella loro morte, indicando l’importanza di fattori che influenzano lo stress del reticolo endoplasmico nello sviluppo neuronale e nel mantenimento delle funzioni di questo organo [5].

Il ruolo di farmaci che determinano una perturbazione metabolica della biogenesi di neurotrasmettitori, della funzione di recettori ionici, della biogenesi di fattori neurotrofici o di segnali d’adesione intercellulare, determinano disfunzioni selettive e primarie a carico del sistema cerebellare [6].

Le atassie metaboliche possono così essere la conseguenza di una primaria disfunzione del metabolismo lisosomiale, con accumulo di sostanze che sono tossiche per le cellule, alterazioni del metabolismo perossisomale, mitocondriale, del trasporto lipidico, del sistema di riparazione del DNA, del metabolismo degli acidi organici e di alcuni aminoacidi, di alterazioni del metabolismo del ciclo dell’urea, con alterazioni di proteine dello stress, etc. Tutte queste condizioni alterano l’equilibrio metabolico di un sistema neuro-asonale particolarmente vulnerabile ad ogni disequilibrio, determinando varie condizioni più o meno gravi di atassia.

Aspetti clinici delle atassie metaboliche

La caratterizzazione clinica dei sintomi che possono accompagnarsi con l’atassia è schematizzata nelle seguenti tabelle (Tabelle 1–12). Alla fine riportiamo indirizzi web dove è possibile trovare dettagliate e recenti notizie bibliografiche su tali argomenti.

Le Tabelle 2, 3, 4, 5 e 6 riportano l’elenco delle principali atassie metaboliche.

Tabella 1 Atassie metaboliche (presentazione clinica)

Atrofia cerebellare pura o associata a
Leucoencefalopatia
Neuropatia e miopatia
Epilessia e/o mioclonie
Interessamento endocrino (insufficienza corticosurrenalica, ipogonadismo, diabete, disfunzione tiroidea, etc.)
Alterazioni gastrointestinali (disfunzione epatica, malassorbimento intestinale, etc.)
Alterazioni oculari (cataratta, retinopatia, aprassia oculare, teleangiectasia, ptosi, etc.)
Alterazioni cutanee (ittiosi, lipoma, etc.)

Tabella 2 Atassie secondarie a malattie lisosomiali

Malattia	Sintomi	Diagnosi
GM1 gangliosidosi	Deficit psichico, epatosplenomegalia, lineamenti grossolani, epilessia e mioclonie	Deficit di Gm1 beta galattosidasi
GM2 gangliosidosi	Macchia rosso ciliegia al fundus, deficit psichico, nelle forme tardive fenotipo spino-cerebellare, sintomatologia psichiatrica importante nelle forme tardive, disturbi autonomici e neuropatia periferica	Deficit esosaminidasi
Leucodistrofia metacromatica	Deficit psichico fino alla demenza, epilessia e mioclonie, neuropatia periferica, atrofia ottica, leucoencefalopatia alla RM	Deficit di arilsulfatasi ed anomala escrezione urinaria ed accumulo tissutale di solfati
Malattia di Gaucher tipo III (forma neuropatica infantile-giovanile)	Deficit psichico progressivo, visceromegalia, trombocitopenia, epilessia e mioclonie; possibile attualmente una terapia enzimatica sostitutiva cronica	Deficit di glucocerebrosidasi
Malattie di Niemann Pick	Paralisi della verticalità dello sguardo, disturbi psichici fino alla demenza, visceromegalia, epilessia e mioclonie, macchia rosso ciliegia	Deficit sfingomielinasi, NPC: alterazione nel trasporto del colesterolo
Malattia di Krabbe	Deficit psichico, epilessia, disturbi visivi, neuropatia periferica, leucoencefalopatia alla RM, accumulo tissutale di psicossina	Deficit di galatto-cerebrosidasi
Sialidosi	Macchia rosso ciliegia, atassia mioclonica progressiva	Abnorme escrezione urinaria di sialiloligosaccaridi, deficit sialidasi
Ceroido-lipofuscinosi neuronale	Progressivo deterioramento mentale, epilessia, disturbi visivi e retinopatia, accumulo cutaneo e viscerale di ceroido-lipofuscina	Possibile la diagnosi molecolare nelle varie forme, in relazione a diversi geni

A. Federico: Atassie metaboliche

Tabella 3 Atassia a patogenesi perossisomiale

Malattia	Sintomi	Diagnosi
Adrenoleucodistrofia	Insufficienza cortico surrenalica, progressivo deficit psichico. Una forma giovanile può mimare un quadro spinocerebellare atipico, neuropatia periferica, leucoencefalopatia e nell'adulto adrenomieloneuropatia. Possibile terapia con Olio di Lorenzo e con trapianto di midollo	Alti livelli di acidi grassi a catena lunga e molto lunga. Alterazione di enzimi della beta ossidazione perossisomiali
Malattia di Refsum	Atassia associata a neuropatia periferica, anosmia, ipoacusia, ittioli, retinite pigmentosa, alterazioni cardiache, possibile terapia dietetica povera di acido titanico	Deficit dell'ossidazione dell'acido titanico, accumulo di acido titanico

Tabella 4 Atassie secondarie ad alterazioni del metabolismo e del trasporto dei lipidi

Malattia	Sintomi	Diagnosi
Abetalipoproteinemia (sindrome di Bassen Kornzweig)	Atassia con neuropatia periferica, retinopatia, acantocitosi, malassorbimento dei grassi	Abetalipoproteinemia deficit secondario di vitamina E, mutazione del gene della proteina <i>transfer</i> microsomiale dei trigliceridi o mutazioni nel gene dell'apolipoproteina B
Deficit di Vitamina E	Atassia, malassorbimento intestinale, neuropatia periferica, retinopatia pigmentosa, il fenotipo per molti versi è simile alla malattia di Friedreich, possibile una terapia sostitutiva con Vitamina E	Dosaggio della Vitamina E plasmatica. Alterazione del gene <i>Tocopherol Binding protein</i>
Xantomatosi cerebrotendinea	Cataratta, Xantomi cerebrotendinei, neuropatia periferica, epilessia, osteoporosi, problemi cardiaci, deterioramento mentale. Utile la terapia con ac. chenodeossicolico	Accumulo di colestano. Deficit dell'enzima CYP 27
Malattia di Nieman Pick tipo C	Vedi tabella precedente	
Malattia di Paelizaeus Merzbacker	Progressivo deficit psichico e leucoencefalopatia, epilessia	Mutazione nel gene PLP

Tabella 5 Atassie secondarie ad alterazione del metabolismo mitocondriale

Malattia	Sintomi	Diagnosi
Acidosi lattica	Deterioramento neurologico e psichico progressivo, ipotonia generalizzata, miopatia, alterazioni dei nuclei della base alla RM	Incremento dell'acido lattico nel plasma, deficit di enzimi della catena respiratoria. Citopatia mitocondriale alla biopsia muscolare
Deficit di piruvato deidrogenasi-carbossilasi	Atassia, coreo-atoresi parossistica, alterazioni della motilità oculare, lattico acidosi, intolleranza ai carboidrati	Acidosi lattica, deficit di piruvato decarbossilasi o piruvato deidrogenasi, subunità E1
MERRF	Progressivo deterioramento mentale, mioclonie ed epilessia, disturbi endocrini, lipomi, retinite pigmentosa, calcificazioni dei nuclei della base alla TAC	Acidosi lattica, citopatia mitocondriale alla biopsia muscolare, mutazioni a carico del DNA mitocondriale
Deficit degli enzimi della catena respiratoria	Quadro multisistemico interessante il sistema nervoso centrale, il nervo ed il muscolo	Citopatia mitocondriale alla biopsia muscolare. Lattico acidosi. Alterazioni degli enzimi della catena respiratoria e alterazioni del DNA mitocondriale
Sindrome di Kearns Sayre	Ptosi palpebrale, cardiomiopatia, retinite pigmentosa, diabete ed altre alterazioni endocrine, calcificazioni dei nuclei della base	Acidosi lattica, citopatia mitocondriale alla biopsia muscolare, delezioni del DNA mitocondriale
Deficit di Coenzima Q10	Atassia progressiva in genere in età tardiva. Non costante ed evidente miopatia	Deficit di CoQ e buona risposta terapeutica alla terapia sostitutiva

Tabella 6a Atassie secondarie ad alterazioni del DNA riparativo

Malattia	Sintomi	Diagnosi
Atassia teleangiectasia	Teleangiectasie congiuntivali e cutanee, atassia e neuropatia progressive, coreoatetosi, epilessia, anomalie oculomotorie, infezioni ricorrenti polmonari, alterazioni immunitarie, evoluzione verso processi neoplastici prevalentemente linfomi. Frequente diabete mellito	Basse IgA, alta fetoproteina Mutazioni nel gene ATM
Xeroderma pigmentoso	Aumentata fotosensibilità della cute, con dermatite fotosensibile e forte aumento nella tendenza a manifestazioni cancerose, deficit psichico, coreoatetosi, atassia, spasticità, ipoacusia e neuropatia periferica	Mutazioni nei geni che codificano per componenti nella cascata del DNA riparativo

Tabella 6b Altre forme di atassia metabolica

Malattia	Sintomi	Diagnosi
<i>Vanishing white matter disease</i>	Atassia infantile, progressivo deterioramento mentale, peggioramento dopo eventi febbrili o traumatici, leucoencefalopatia	Mutazioni nel gene EIE2B
Atassie periodiche familiari	Ereditarietà dominante, atassia periodica, miocemie, anomalie all'EMG. Risposta variabile all'acetazolamide	Esistono due forme, una in relazioni a mutazioni del gene del canale del potassio, una seconda in relazione all'alterazione di un gene espanso del canale del calcio
Sindrome da deficit di carboidrati	Deficit psicomotorio, ipotonia generalizzata ed iporefflessia, ipoplasia cerebellare, demielinizzazione periferica, diminuzione delle glicoproteine seriche, in particolare transferrina	Deficit di N-acetilglucosaminiltrasferasi
Malattia con le urine a sciroppo d'acero	Episodi intermittenti di atassia, ritardo psicomotorio e/o chetoacidosi. Terapia dietetica con restrizione proteica	Deficit della deidrogenasi degli alfa-chetoacidi a catena ramificata
Deficit di ortinina transcarbamilasi (OTC)	Episodi intermittenti di atassia, cefalea, letargia, vomito e disturbi del comportamento. Terapia con restrizione dietetica e sodio benzoato	Elevate concentrazioni plasmatiche di cido orotico, deficit di OTC e analisi a mutazionali del gene

Tabella 7 Atassie metaboliche con epilessia/mioclonie

Malattia di Niemann Pick tipo C
Malattia di Gaucher
Sialidosi
Deficit di Neuraminidasi-beta galattosidasi
Ceroido lipofuscinosi
MERRF
Celiachia
Disordini del ciclo dell'Urea

Tabella 8 Atassie metaboliche con miopatia e neuropatia

Encefalomioneuropatie mitocondriale
Sindromi da malassorbimento
CPT deficienza
Atassia di Friedreich
Sindrome di Bassen Kornzweig
Deficit di Vitamina E
Malattia di Refsum
Atassia teleangiectasia
Neuropatia gigante assonale
Sindrome di Marinesco Sjogren

Le Tabelle 7, 8 e 9 riportano le principali atassie metaboliche raggruppate in relazione ai principali sintomi associati ad atassia (Epilessie e/o mioclonie, neuropatia periferica

o miopatia, leucoencefalopatia). Un sintomo prevalente c'indirizzerà verso un percorso diagnostico differenziale, che sarà di volta in volta specifico.

A. Federico: Atassie metaboliche

Tabella 9 Atassie metaboliche con leucoencefalopatia

Leucodistrofia metacromatica
 Malattia di Krabbe
 Paelizaeus-Merzbacker
 Sindrome di Caravan
 Adrenoleucodistrofia
 Malattia di Alexander
Vanishing white matter disease
 Xantomatosi cerebrotendinea

Tabella 10 Atassie intermittenti

Aminoacidurie
 Difetti del Ciclo dell'urea
 Acidosi lattica (Sindrome di Leigh)
 Atassie periodiche da alterazioni dei canali

Tabella 12 Forme trattabili di atassia metabolica

Malattia con le urine a sciroppo d'acero
 Altre aminoaciduri
 Deficit di ornitina transcarbamilasi

 Deficit di Biotinidasi
 Malattia di Refsum

 Deficit di Vitamina E
 Malattia di Wilson
 Xantomatosi cerebrotendinea

Restrizione dietetica degli aminoacidi ramificati

 Restrizione proteica, sodio benzoato ed altri disordini del ciclo dell'urea
 Aggiunta di Biotina
 Restrizione dietetica di cibi ricchi in acido fitanico
 Assunzione di vitamina E
 Agenti chelanti il rame
 Acido chenodeossicolico

Tabella 13 Malattie neurometaboliche sul web

NORD	http://www.rarediseases.org/
OMIM	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/
Telethon	http://www.telethon.it/
Orphanet (Europa)	http://orphanet.infobiogen.fr/
Istituto Superiore di Sanità	http://www.cnmr.iss.it/
Servizio Informazione	
Malattie Neurologiche Rare	mal.neuro.rare@unisi.it

Conclusioni

L'aggiornamento continuo in tali tematiche è uno strumento fondamentale nella correttezza del percorso diagnostico. Pertanto, riteniamo utile offrire al lettore alcuni indirizzi web (Tabella 13) dove possono essere ritrovate informazioni o dove possono essere segnalati problemi relativi alla richiesta di informazioni su malattie neurologiche rare. Nella nostra struttura, infatti, accanto alla diagnosi e terapia, abbiamo dato uno spazio importante all'informazione per pazienti e medici, allestendo un centro di informazioni per le malattie neurologiche rare.

Tabella 11 Esami diagnostici da prendere in considerazione per la diagnosi

RM encefalo
 Funzioni tiroidee, Vitamina E e B12, ammoniemia, ceruloplasmina, aminoacidi serici ed urinari, acido organici serici ed urinari, lattato e piruvato, biotinidasi, acantociti
 EMG e velocità di conduzione;
 Colestanolo serico, acidi grassi a catena lunga e molto lunga, acido titanico, *isoelettrofocusing* della transferrina, enzimi lisosomiali leucocitari, filippin ed esterificazione del colesterolo nei fibroblasti
 Biopsia muscolare e/o di nervo
 Analisi genetico-molecolari

Bibliografia

1. Heaton MB, Moore DB, Paiva M et al (2003) The role of neurotrophic factor, apoptosis-related proteins, and endogenous antioxidant in the differential temporal vulnerability of neonatal cerebellum to ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 27:657-669
2. Tavares MA, Paula-Barbosa MM, Cadete-Leite A (1987) Chronic alcohol consumption reduces the cortical layer volumes and the number of neurons of the rat cerebellar cortex. *Alcohol Clin Exp Res* 11:315-319
3. Dikranian K, Qin YO, Labruyere J et al (2005) Ethanol-induced neuroapoptosis in the developing rodent cerebellum and related

- brain stem structures. *Brain Res Dev Brain Res* 155:1–13
4. Ge Y, Belcher SM, Pierce DR et al (2004) Altered expression of bc12, Bad and Bax mRNA occurs in the rat cerebellum within hours after ethanol exposure on postnatal day 4 but not on postnatal day 9. *Brain Res Mol Brain Res* 129:124–134
 5. Kitao Y, Hashimoto K, Matsuyama T et al (2004) ORP150/HSP12A regulates Purkinje cell survival: a role for endoplasmic reticulum stress in cerebellar development. *J Neurosci* 24:1486–1496
 6. Hauser KF, Khurdayan VK, Goody RJ et al (2003) Selective vulnerability of cerebellar granule neuroblasts and their progeny to drugs with abuse liability. *Cerebellum* 2:184–195

Letture consigliate

- Adams RD, Lyon G (eds) *Neurology of hereditary metabolic diseases of children*. McGraw-Hill Book Company, New York
- Clarke JTR (eds) *A clinical guide to inherited metabolic diseases*. Cambridge University Press
- Mariotti C, Fancellu R, Di Donato S (2005) An overview of patient with ataxia. *J Neurol* 252:511–518
- Parker CC, Evans OB (2003) Metabolic disorders causing childhood ataxia. *Semin Pediatr Neurol* 10:193–199