

QUADERNI SULLE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

N. 10

Atassia Telangiectasia e sindromi correlate



ASSOCIAZIONE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE
onlus

Quaderni pubblicati da AIP onlus

- N.1** La sindrome di Wiskott Aldrich (WAS)
- N.2** Il sistema immunitario
- N.3** Le immunodeficienze primitive
- N.4** L' Agammaglobulinemia X-recessiva (XLA) o malattia di Bruton
- N.5** Le immunoglobuline
- N.6** La malattia Granulomatosa Cronica (CGD)
- N.7** La sindrome con iper-IgE e infezioni ricorrenti (sindrome di Giobbe)
- N.8** La fisioterapia respiratoria nelle immunodeficienze primitive
- N.9** Sindrome da delezione 22q11.2
(Sindrome di DiGeorge - Sindrome velo-cardio-facciale)
- N.10** Atassia Telangiectasia (AT) e sindromi correlate
- N.11** Immunodeficienza Comune Variabile (ICV)
- N.12** Le vaccinazioni nelle IDP

Quaderno N10 Atassia Telangiectasia (AT) e sindromi correlate

Prima edizione maggio 2011

È vietata la riproduzione totale o parziale dell'opera senza l'autorizzazione di AIP onlus.

Finito di stampare nel mese di maggio 2011 presso Color Art, Rodengo Saiano (Bs).

Luciana Chessa

Università "La Sapienza", Roma

Atassia Telangiectasia e Sindromi correlate

Definizione

Epidemiologia

Genetica e fisiopatologia della AT

Fenotipo clinico ed immunologico

Marcatori biologici

Diagnosi differenziale

Raccomandazioni terapeutiche

Trial farmacologici in corso

Coordinamento scientifico della serie

Alessandro Plebani

Università di Brescia

Contributi

Vincenzo Leuzzi

Università "La Sapienza", Roma

Annarosa Soresina

Università di Brescia

1 Definizione

L'Atassia Telangiectasia (AT) è una malattia che interessa molti organi e sistemi corporei; viene ereditata secondo una modalità autosomica recessiva, ovvero da due genitori portatori sani del carattere malattia. L'AT è caratterizzata da atassia cerebellare, telangiectasie oculocutanee, immunodeficienza, radiosensibilità e predisposizione ai tumori sia negli affetti che nei loro familiari. Le cellule AT sono ipersensibili all'effetto delle radiazioni ionizzanti e delle sostanze radio mimetiche (Boder, 1985; Chessa et al., 2008).

Tale ipersensibilità fu evidenziata per la prima volta in un paziente AT esposto a dosi convenzionali di radioterapia, che risultarono fatali (Taylor et al., 1975). Il gene responsabile della malattia, ATM (Mutato in AT), appartiene ad una famiglia di geni ben conservati nella scala evolutiva e che regolano i punti di controllo del ciclo cellulare e la morte cellulare programmata (Savitsky et al., 1995).

L'atassia cerebellare si evidenzia intorno al primo anno di vita con l'inizio della deambulazione, caratterizzata da frequenti cadute e da un'andatura atassica, con base allargata; già intorno al sesto mese è spesso presente una caratteristica atassia truncale, con oscillazioni anteroposteriori e laterali del tronco. L'atassia è progressiva e porta generalmente il paziente in sedia a rotelle entro la pubertà; la causa risiede in una degenerazione delle cellule di Purkinje, poste nel cervelletto, che all'esame citologico appaiono diminuite nel numero e degenerate. Rari pazienti non sviluppano atassia fino alla pubertà oppure esordiscono con tremori o con ipotonia benigna.

L'altro segno neurologico caratteristico della patologia è l'aprassia oculomotoria, ossia l'incapacità di coordinare automaticamente il movimento degli occhi con quello della testa; questo segno è presente nella quasi totalità dei pazienti già dopo i due anni di vita. Altri segni neurologici riscontrati frequentemente nei pazienti AT sono lo strabismo, il nistagmo (movimenti oscillatori dello sguardo, verticali e/o orizzontali), la disartria (che peggiora progressivamente fino al punto che il paziente non è più

in grado di parlare correttamente, dando così l'impressione di un ritardo mentale, che invece in questi soggetti è molto raro), l'ipotonia e talora l'epilessia.

Le teleangiectasie sono il secondo segno patognomonico della malattia, presente nella maggioranza dei pazienti AT; consistono nella dilatazione dei piccoli vasi della congiuntiva, dell'orecchio e del cavo popliteo ed appaiono tra i 2 e gli 8 anni (età media 72 mesi).

L'immunodeficienza, di gravità variabile, è presente in circa il 60% dei pazienti AT, che presentano classicamente deficit di immunoglobuline A (IgA). Circa il 30% dei pazienti non hanno immunodeficienza e quindi l'assenza di anomalie immunologiche non contraddice la diagnosi di Atassia Telangiectasia. In un numero variabile di pazienti vi può essere una compromissione anche dei linfociti T con un differente grado di gravità.

La diagnosi clinica di Atassia Telangiectasia può essere difficile prima che siano evidenti le caratteristiche telangiectasie oculocutanee. La scoperta del gene ATM, le cui mutazioni causano la malattia, ha aperto la strada ad una più accurata diagnosi di laboratorio. Il fenotipo AT classico è causato da mutazioni in entrambi gli alleli del gene, che troncano o destabilizzano il prodotto proteico. Il gene ATM è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 11 e codifica per una proteina che ha un ruolo chiave nella regolazione del ciclo cellulare e nel riparo delle rotture del DNA a doppio filamento. Con l'ausilio dei test molecolari, il fenotipo clinico AT può essere facilmente distinto da quello di altre atassie cerebellari ad eredità recessiva, come l'Atassia di Friedreich, l'Ataxia Telangiectasia-Like Disorder, le aprassie oculomotorie di tipo 1 e 2, e dalla sindrome Nijmegen Breakage.

D'altro canto, alcuni pazienti atipici con segni lievi o minimi della malattia (atassia lieve ad esordio tardivo e progressione lenta, o atrofia muscolare spinale ad esordio tardivo) possono adesso essere classificati come AT sulla base dell'assenza di proteina ATM o di mutazioni nel gene codificante.

2 Epidemiologia

La malattia è presente in tutte le popolazioni e la sua frequenza varia da un paese all'altro, a causa del differente tasso di consanguineità e della capacità clinica di differenziarla da malattie similari. L'incidenza nella popolazione USA è stata stimata di 1 a 40,000 nati vivi. La frequenza stimata dei portatori sani è di 0.5–2.0% nella popolazione generale. Uno studio epidemiologico condotto su 72 famiglie AT italiane afferenti al Registro Italiano per l'Atassia Telangiectasia (RIAT) ha estrapolato, sulla base del coefficiente di consanguineità, una frequenza teorica della malattia di 1 affetto su 7090 concepimenti ed una frequenza di portatori sani da 1.69 a 3.43% della popolazione (Chessa et al.,). La sopravvivenza media dei pazienti AT è di 19 – 25 anni, con una ampia variabilità; l'aspettativa di vita è indipendente dalla gravità delle manifestazioni neurologiche.

La morte sopravviene per infezioni broncopolmonari ricorrenti associate ad uno stato di cachessia o, nel 10-15% dei casi, per tumore. Negli ultimi venti anni l'aspettativa di vita dei soggetti AT è notevolmente aumentata, da un lato per il miglioramento generale delle condizioni di vita e delle terapie e dall'altro per l'identificazione di pazienti con forme "varianti", cioè' piu' lievi, della malattia. Oggi molti pazienti raggiungono i 25 anni ed alcuni sopravvivono fino a 40 e 50 anni. Nella letteratura sono riportati rari casi di pazienti con forma molto sfumata della malattia che hanno avuto una vita pressochè normale, arrivando ad avere figli. Nei pazienti lungosopravvivenenti l'insufficienza respiratoria, con o senza infezioni identificabili, è la causa maggiore di morbilità e mortalità.

3 Genetica e fisiopatologia della AT

Il gene mutato nei pazienti con Atassia Telangiectasia è stato mappato nel 1988 sul braccio lungo del cromosoma 11 nella regione 11q22-23, ma solo nel 1995, grazie alla partecipazione di numerosi gruppi riuniti in un Consorzio Internazionale e dopo la restrizione della regione genica, il gene è stato identificato per clonaggio posizionale e chiamato ATM (Mutato in Atassia Telangiectasia)(Savitsky et al., 1995). Si tratta di un gene

molto grande, che si estende per più di 150 chilobasi di DNA genomico e comprende 66 esoni, 62 dei quali codificanti. Il trascritto consta di 9168 nucleotidi e codifica per la proteina ATM, che contiene 3056 aminoacidi ed appartiene alla famiglia delle fosfatidilinositol 3-chinasi (PI3-K). La proteina ATM ha un ruolo chiave nel controllo del ciclo cellulare e nel riparo delle rotture del DNA a doppio filamento (double strand breaks - DSBs) (Lavin et al., 2006).

Che cos'è e a che cosa serve il meccanismo di riparo del DNA? Ogni volta che le nostre cellule si dividono, da una cellula se ne formano due, da due quattro e così via di seguito e in ogni cellula nuova deve essere presente lo stesso DNA della cellula originaria. Pertanto ad ogni divisione cellulare il DNA si deve duplicare, così da trasmettere di cellula in cellula le informazioni che sono scritte nel DNA e che tradotte le consentono di funzionare in modo corretto. Tuttavia, durante questo processo di duplicazione del DNA, processo molto complesso, possono accadere degli errori che potrebbero essere fatali per il destino della cellula; la correttezza del processo deve quindi essere accuratamente controllata. Durante la replicazione del DNA al posto di una base (base è per il DNA l'analogo delle lettere per la scrittura), per errore ne può venire inserita un'altra. Questo può significare la sintesi di una proteina che non funziona con conseguenze che possono essere dannose per le funzioni della cellula stessa. Da qui la necessità di un sistema di controllo che consenta di identificare l'errore e di correggerlo. Il sistema che provvede alla correzione degli errori è formato da un complesso di diverse proteine, loro stesse codificate da geni localizzati nel DNA; una di queste proteine è ATM. Non avvertiamo le conseguenze degli errori del DNA perché, in condizioni normali, essi vengono subito corretti dalle proteine di riparo. Al contrario, quando uno di questi geni è alterato, produce una proteina anomala che non consente il normale riparo degli errori; di conseguenza, la cellula riceve informazioni sbagliate, che alterano il suo funzionamento e quello dei vari sistemi organici: da qui la malattia.

Dal punto di vista molecolare, i pazienti sono generalmente eterozigoti

composti per due distinte mutazioni ereditate dai loro genitori, ma non sono infrequenti pazienti omozigoti per la stessa mutazione, specialmente in popolazioni ad alto tasso di consanguineità come quella italiana. Ad oggi sono state identificate più di 700 diverse mutazioni, sparse lungo tutto il gene ATM, senza evidenza di hot spots mutazionali. In molti paesi, ed anche in Italia, sono state identificate mutazioni ricorrenti, ad indicare l'esistenza di consanguineità o di un effetto del fondatore. La maggioranza delle mutazioni danno origine ad una proteina troncata che è altamente instabile e quindi non presente in circa il 90% dei casi esaminati. In Italia sono state identificate mutazioni in oltre il 90% dei pazienti; la maggioranza sono troncanti, come dimostrato dall'assenza di proteina ATM nelle cellule. Sono state inoltre identificate alcune mutazioni ricorrenti; di queste la mutazione 7517del(4) nell'esone 53 è la più frequente ed è stata identificata in pazienti AT sia classici e varianti (Chessa et al., 2009).

4 Fenotipo clinico ed immunologico

4.1 Manifestazioni neurologiche

L'AT è una malattia neurodegenerativa il cui esordio è caratterizzato dall'insorgenza e dalla lenta progressione di diversi deficit neurologici. Nei casi in cui sia presente variabilità clinica essa è prevalentemente conseguenza del tempo di insorgenza dei diversi sintomi e della rapidità di progressione della malattia, dal momento che nei pazienti adulti i sintomi chiave della malattia sono abitualmente tutti espressi. L'atassia cerebellare è il sintomo neurologico principale e più precoce della malattia, quasi sempre causa della prima consultazione specialistica.

Segni clinici precoci

La maggior parte dei bambini affetti da AT appare normale alla nascita e presenta uno sviluppo psicomotorio simile a quello dei loro coetanei sino all'epoca di acquisizione della deambulazione autonoma. Questa si

presenta con una protratta fase di incertezza posturale, frequenti oscillazioni del tronco e cadute, spesso rilevate dai genitori come primo segno di allarme nello sviluppo di un bambino per il resto normale. Quando attentamente interrogati, essi riconducono a tale epoca il riscontro di un rallentamento dello sviluppo motorio posturale, descritto come goffaggine, ipotonia, o instabilità nel mantenimento della postura seduta. A volte questi sintomi, pur non risolvendosi, tendono ad essere meno evidenti fra i 3 ed i 7 anni, procrastinando la prima consultazione specialistica. Altre volte, persistendo, inducono i genitori o il pediatra a richiedere una consulenza neurologica, che non raramente in questa fase si dimostra non conclusiva o fuorviante sul piano diagnostico. In effetti almeno in alcuni casi i primi sintomi atassici, nella forma di atassia truncale, sono già evidenti nel primo anno di vita come eccessiva instabilità del tronco e del capo in postura seduta ed eretta, ipotonia e lentezza esecutiva nell'uso degli arti superiori e nella manipolazione degli oggetti. Questi segni possono essere estremamente sfumati e in alcuni casi non presenti così precocemente.

Deambulazione e postura

Una franca atassia cerebellare è abitualmente rilevata fra i 16 ed i 18 mesi con l'acquisizione della deambulazione autonoma; pur nella grande variabilità di espressione interindividuale essa manifesta alcune caratteristiche fortemente suggestive di AT. La marcia è incerta ed ha un carattere precipitoso e discontinuo: le oscillazioni lente del tronco richiedono un continuo adattamento della base di appoggio o attivano altri meccanismi di compenso con aggiustamenti frequenti della posizione del capo. Nonostante queste difficoltà il bambino è a lungo in grado di trovare una strategia di compenso e correzione dell'incertezza dei suoi passi; l'aumento della velocità è uno di questi compensi. Con il passare del tempo l'imprevedibilità dell'ampiezza del passo si somma alle irregolarità del suo ritmo; in alcuni casi emergono posture distoniche del piede (equino-varo-supinato) con appoggio sull'avampiede in fase portante.

A partire dai 2 anni di vita si manifestano altri segni di disfunzione cerebellare, quali disartria, riduzione della mimica facciale con ipotonia della muscolatura mimica e scialorrea, ipotonia muscolare generalizzata.

L'atassia progredisce lentamente ma inesorabilmente ed abitualmente il bambino perde la deambulazione autonoma entro i 12 anni, con una certa variabilità interindividuale. Invece l'accentuarsi progressivo del disturbo di coordinazione motoria appare chiaro sin dai primi anni di vita.

L'atassia degli arti superiori, il tremore intenzionale ed il mioclono segmentale appaiono più tardivamente rendendo difficile e, intorno ai 10 anni, impossibile la scrittura ed il disegno.

La RMN dell'encefalo, spesso normale prima dei due anni di vita, mostra in seguito frequentemente (ma non invariabilmente) segni suggestivi di atrofia cerebellare.

Segni extrapiramidali

Movimenti involontari sono di frequente riscontro, presenti in circa il 90% dei casi e talora prevalenti sui segni dell'atassia. Dai primi anni di vita si presentano movimenti rapidi coreiformi delle mani e dei piedi evidenti nell'espletamento di atti intenzionali. In seguito, come risultato della dismetria cerebellare, i movimenti finalistici degli arti superiori diventano imprecisi ed incoordinati e compare atassia anche nei movimenti balistici, con un'instabilità posturale e tremore di azione .

Anche la distonia (nella forma di un'atetosi progressiva delle dita) è di frequente riscontro nel bambino come nell'adolescente, mentre una distonia di torsione con coinvolgimento di capo ed arti é stata riportata precocemente in alcuni casi ed un coinvolgimento dei muscoli prossimali con postura tendenzialmente flessa del tronco si sviluppa con l'aggravarsi della distonia.

Nel corso del secondo decennio di vita i disturbi del movimento abitualmente si aggravano, e non è raro osservare un importante tremore posturale, un tremore intenzionale, dismetria, mioclono multifocale, movimenti tic-like e corea.

Funzioni bulbari e mimica facciale

Difficoltà nell'articolazione del linguaggio sono presenti in tutti i pazienti. La maggior parte dei bambini AT è disartrico e disprosodico. Dopo i 5 anni si assiste abitualmente ad un aggravarsi della disartria: l'eloquio diventa lento e scandito con un'enfasi tipica delle disartria cerebellare che coinvolge la motilità labiale, linguale e palatale. Più tardive ma costanti sono le difficoltà nella masticazione e deglutizione, responsabili di infezioni bronco-polmonari "ab ingestis". Il tempo richiesto per alimentarsi aumenta marcatamente in funzione dell'aggravarsi della malattia e l'aspirazione subdola del cibo diventa notevolmente più rilevante nel secondo decennio di vita. Con l'incremento delle difficoltà ad alimentarsi si assiste ad un calo ponderale ed a un rallentamento dell'accrescimento staturale.

Dopo i primi anni di vita la mimica facciale dei bambini AT si impoverisce e nel corso dell'età scolare l'aspetto 'tipo maschera' può dare l'errata impressione di ritardo mentale, di solito smentita dal sorriso ampio e piacevole o da un vivace ammiccamento palpebrale: anche questi tuttavia nel corso del secondo decennio di vita diventano meno espressivi.

Deficit oculomotori

I deficit oculomotori sono ad esordio precoce e riflettono il coinvolgimento di funzioni cerebellari ed extrapiramidali; sono la conseguenza del deficit funzionale del flocculo cerebellare. Tali deficit sono virtualmente presenti in tutti i pazienti AT e spesso precedono l'insorgenza della telangiectasie, costituendo quindi un importante segno diagnostico. A testa fissa, i movimenti oculomotori intenzionali iniziano dopo una protratta latenza, sono discontinui e sono portati a termine in un tempo sufficientemente protratto. Quando la testa è rapidamente orientata verso uno stimolo periferico, gli occhi inizialmente deviano tonicamente nella direzione opposta, quindi lentamente seguono la direzione del capo (aprassia oculomotoria). I movimenti oculari sono fluidi e di ampiezza normale quando il capo è mobilizzato passivamente. Lo strabismo, spesso evi-

dente nei primi anni di vita, in seguito scompare. Il disturbo oculomotorio nell'AT compromette i meccanismi neurali responsabili della stabilizzazione dell'immagine sulla retina e quelli implicati nel mantenimento della fissazione e nella sua inibizione, presupposto quest'ultima per mettere in atto un possibile cambiamento di sguardo. La progressione di questi deficit contribuisce a rendere sempre più difficoltosa e quindi non più possibile la lettura e la scrittura.

Neuropatia periferica e mielopatia

Mentre nel corso del primo decennio di vita la forza muscolare e i riflessi osteo-tendinei sono normali, a partire dall'età di circa 10 anni si manifestano i segni di una neuropatia periferica (scomparsa dei riflessi ostotendinei, perdita della sensibilità vibratoria e del senso di posizione dell'arto inferiore). Il piede cavo o equino che si osserva nel bambino AT ha una origine spesso distonica piuttosto che periferica; la deformità del piede è spesso accentuata con la deambulazione, non è associata ad un arco plantare rigido, né ad atrofia dell'avampiede, o ad alluce a martello, e spesso è rilevata precocemente quando ancora sono evocabili i riflessi ostotendinei.

Una quota significativa di pazienti più grandi sviluppa una amiotrofia neurogena, conseguenza della atrofia dei motoneuroni delle corna anteriori e dei gangli delle radici dorsali del midollo spinale. I segni atrofici colpiscono prevalentemente mani e piedi.

Sviluppo cognitivo

Le funzioni cognitive sono preservate anche in età adulta, anche se spesso difficilmente valutabili a causa della grave disartria. La maggior parte dei pazienti ha un QI nel range normale o al di sopra; non sono comunque riportati casi con QI inferiore a 50.

In generale il QI verbale nei soggetti adulti con AT è più basso che nei soggetti normali. In pochi pazienti di età avanzata (terzo decennio di vita) è stato riportato un deficit della memoria a breve termine.

4.2 Manifestazioni cutanee

Le teleangiectasie sono la seconda manifestazione caratteristica della malattia, e consistono in dilatazioni dei piccoli vasi; possono manifestarsi precocemente (entro i primi mesi) o tardivamente (10°-12° anno). Tipicamente le teleangiectasie cominciano a livello della congiuntiva, dove iniziano a livello del fornice congiuntivale e procedono a ricoprire l'intera congiuntiva bilateralmente.

Altre zone tipicamente interessate dalle teleangiectasie sono le regioni flessorie degli arti e del collo, la regione retroauricolare, le palpebre, e più raramente altre regioni del corpo. Raramente le teleangiectasie non sono presenti.

Un'altra caratteristica cutanea della AT sono le alterazioni progeriche, che includono incanutimento precoce, riduzione dell'elasticità della pelle, poichilodermia, macchie caffelatte, ipertricosi, cheratosi senile: tutte queste manifestazioni aumentano progressivamente con l'età.

4.3 Manifestazioni immunologiche

Circa il 60% dei pazienti AT presenta immunodeficienza di grado variabile, mentre il 30% dei casi non presenta significativi deficit immunitari. Pertanto, l'assenza di deficit immunitario non preclude la diagnosi di AT. Il deficit immunitario nell'AT consiste in disordini sia delle risposte anticorpali che dei linfociti T.

I disordini delle risposte anticorpali sono associati a riduzione dei linfociti B ed anomalità delle immunoglobuline. Circa 2/3 dei pazienti presenta marcata riduzione o assenza delle IgA e delle IgE, frequentemente associate a deficit delle sottoclassi IgG2 e IgG4. In alcuni casi si è osservata la presenza di un profilo di immunoglobuline sieriche compatibili con un fenotipo iper IgM. Contrariamente al deficit di IgA idiopatico, nell'AT sono rare le reazioni allergiche alle IgA contenute nelle preparazioni di gammaglobuline umane per uso intramuscolo o endovena; probabilmente questo è dovuto alla frequente concomitanza di deficit di IgE.

Le anomalie dei linfociti T sono eterogenee ed includono linfopenia, ridotta

risposta ai mitogeni ed alterata produzione di T-citochine. E' possibile che il difetto dei T-linfociti dipenda da una ridotta timopoiesi, risultante in un limitato repertorio T-cellulare. La determinazione delle sottopopolazioni linfocitarie mostra una marcata diminuzione delle sottopopolazioni CD3+ e CD4+ con valori di CD8+ normali o lievemente aumentati. Il rapporto CD4+/CD8+ è spesso invertito. Anche i linfociti CD45RA+, cosiddetti linfociti T vergini, preferenzialmente localizzati ai linfonodi, risultano diminuiti (Giovannetti et al., 2002).

Le manifestazioni cliniche della immunodeficienza nella AT sono simili a quelle caratteristiche dei difetti anticorpali: infezioni ricorrenti delle alte e basse vie aeree ed infezioni/infestazioni del tratto digerente. I batteri più frequentemente isolati sono quelli capsulati e principalmente l'*Haemophilus influenzae*, lo *Streptococcus pneumoniae* e lo *Pseudomonas aeruginosa*. Le risposte ai polisaccaridi pneumococcici sono marcatamente ridotte; tuttavia, l'immunizzazione combinata con i vaccini PCV7 e PPV23 sembra in grado di indurre una significativa risposta anti-pneumococcica nei pazienti AT. Sebbene in molti pazienti sia evidente un difetto dell'immunità cellulomediata, le infezioni opportunistiche virali, fungine, da pneumocystis e da batteri intracellulari sono infrequenti. Inoltre le vaccinazioni con virus attenuati non determinano complicazioni nei pazienti AT con un sistema immune pressocchè nella norma.

Le infezioni restano una delle principali cause di morte nell'AT nonostante trattamenti precoci ed aggressivi. Come nei pazienti con agammaglobulinemia o con fibrosi cistica, l'evoluzione cronica e ricorrente delle infezioni respiratorie determina frequentemente fibrosi polmonare ed insufficienza respiratoria. Sebbene non vi sia correlazione tra severità del difetto neurologico e sopravvivenza globale, i problemi neurologici limitano la possibilità di ritardare i danni polmonari mediante la fisioterapia respiratoria e facilitano le infezioni respiratorie da aspirazione e stagnazione.

4.4 Altre manifestazioni cliniche

Oltre il 50 % dei soggetti AT manifestano intolleranza al glucosio, resi-

stenza all'insulina ed iperglicemia. L'ipoevolutismo somatico è presente nella maggior parte dei pazienti: in epoca adolescenziale altezza e peso sono abitualmente al disotto del 3° percentile, soprattutto nei pazienti con infezioni respiratorie ricorrenti o croniche. Non sono stati individuati deficit ormonali tali da giustificare lo scarso accrescimento somatico. L'assenza o il ritardo dei cambiamenti somatici della pubertà possono essere associati con atrofia delle gonadi e, più tardi, con diabete insulino-resistente.

Le femmine AT hanno spesso un ritardo nel menarca e nello sviluppo dei caratteri sessuali secondari. Le ovaie sono talvolta assenti o ipoplasiche e le pazienti sterili. Al contrario, nei pochi maschi esaminati la spermatogenesi e l'eiaculazione sono nella norma. Rari soggetti AT sopravvissuti sino all'età adulta hanno avuto figli.

4.5 Rischio di cancro e radiosensibilità

I tumori sono piuttosto frequenti nei pazienti AT, e ne costituiscono la seconda più comune causa di morte. Uno su tre individui AT svilupperà nel corso della sua vita un tumore; occasionalmente il cancro si può presentare ancor prima che sia sospettata la diagnosi di AT. Nell'85% dei casi in cui il tumore insorge prima dei 20 anni esso è una leucemia o un linfoma (prevalentemente a cellule T). I tumori delle cellule B, osservabili nei pazienti più grandi, sono leucemie e linfomi che non presentano nessuna delle specificità citogenetiche o cliniche presenti negli stessi tumori nella popolazione generale. Dopo i 20 anni i tumori solidi (principalmente epiteliali) sono più frequenti ed includono disgerminomi, tumori cerebrali (astrocitomi, medulloblastomi e gliomi), carcinomi gastrici, pancreatici ed epatici, e retinoblastoma; sono stati segnalati casi di carcinoma rinofaringeo. Tutti questi tumori vanno trattati con protocolli terapeutici attenuati.

In una quota dei soggetti AT affetti da tumore e sottoposti a radioterapia è stata riportata una reazione acuta e cronica dei tessuti sani irradiati, con eritema, desquamazione cutanea e fibrosi. Questa radiosensibilità, così come la resistenza alla radioterapia, sono una conseguenza dell'alterazione del

gene ATM.

Una certa variabilità nello sviluppo di tumori è stata riportata anche all'interno della stessa famiglia; alcuni soggetti AT possono sviluppare tumori primitivi multipli, altri non ne sviluppano alcuno. La connessione tra AT ed aumentata frequenza di neoplasie linfoidi e non-linfoidi è dovuta al ruolo della proteina ATM nel riparo delle rotture a doppio filamento del DNA. Il difetto di ATM determina la perdita di arresto del ciclo cellulare conseguente a DSB, con progressione inappropriata del ciclo ed accumulo di danni fino alla morte cellulare.

Dati epidemiologici delle famiglie AT suggeriscono che i portatori sani di mutazioni ATM presentano suscettibilità al cancro maggiore della popolazione generale. Questa aumentata predisposizione sembra riguardare il tumore della mammella nelle famiglie di origine anglosassone ed il tumore gastrico nelle famiglie di origine latina (Swift et al., 1987; Chessa et al., 1994).

5 Marcatori biologici

Tra gli analiti esaminati correntemente in laboratorio l'alfafetoproteina serica (AFP) risulta il più affidabile, essendo aumentata in circa il 90-95% dei pazienti AT. Pazienti clinicamente AT con livelli normali di AFP all'analisi molecolare sono risultati o mutati nel gene ATM o mutati nel gene APTX (molti, affetti da AOA1). Si ritiene quindi obbligatorio il dosaggio dell'AFP serica in un paziente in diagnosi differenziale per AT.

Il cariotipo risulta alterato per l'aumento del tasso di rotture cromatidiche spontanee e per la presenza di riarrangiamenti coinvolgenti i cromosomi 7 e 14 nei loci per le catene pesanti delle immunoglobuline e dei T-cell receptors.

I test di radiosensibilità, che in epoca pre-molecolare erano utilizzati come diagnostici, hanno perso importanza in seguito all'osservazione che alcuni pazienti AT mostrano livelli di radioipersensibilità ridotti o quasi normali e individui non AT mostrano invece livelli sovrapponibili a quelli dei pazienti. Inoltre questi test sono molto indaginosi e richiedono una grande esperienza per la loro esecuzione.

L'analisi più affidabile per la diagnosi di AT è universalmente considerata la determinazione del livello di proteina ATM nelle linee cellulari linfoblastoidi stabilizzate da pazienti con (sospetta) diagnosi clinica di AT. Si ritiene che circa il 95-99% dei pazienti con mutazioni nel gene ATM abbia livelli ridotti (meno del 20%) o assenti di proteina; i restanti, con livelli residui di proteina (fino al 50%) presentano però una proteina ATM inattiva. La determinazione dei livelli di proteina richiede 4-6 settimane per la stabilizzazione della linea linfoblastoide ed una settimana per l'analisi attraverso Western blotting.

All'analisi di espressione della proteina solitamente segue l'analisi di mutazione di ATM mediante sequenziamento del gene stesso. (Becker-Catania et al., 2000).

6 Diagnosi differenziale

Le atassie autosomiche recessive formano un gruppo eterogeneo di malattie che condividono, oltre all'atassia cerebellare, altre caratteristiche neurologiche e cliniche. E' attualmente disponibile un pannello di anticorpi contro le proteine prodotte dai geni difettivi in patologie simili all'AT, come l'Ataxia Telangiectasia Like Disorder, la Nijmegen Breakage Syndrome, l'Atassia con Aprassia Oculomotoria di tipo 1 e 2; tale pannello rende possibile un primo livello di diagnosi differenziale tra le varie forme.

7 Raccomandazioni terapeutiche

La complessità delle diverse malattie accomunate dalla stessa alterazione genica e l'eterogeneità delle manifestazioni cliniche rende al momento presente difficile fornire raccomandazioni terapeutiche uguali per tutti i pazienti.

7.1 Gestione dei problemi immunologici e infettivi

Profilassi contro lo *P. jirovecii*

La profilassi con cotrimoxazolo va presa in considerazione nel caso vi

sia un difetto significativo delle cellule CD4+. E' da sottolineare l'estrema rarità di questa infezione da PCP.

Vaccinazioni

Per i pazienti con AT che presentano un difetto immunologico modesto non vi sono controindicazioni alla somministrazione dei vaccini inseriti nel calendario vaccinale in uso in Italia. La somministrazione di vaccini vivi attenuati può essere eseguita se la risposta proliferativa a mitogeni è nella norma, i linfociti CD4+ sono in numero assoluto $> 500/ \text{mm}^3$. Nel caso questi parametri non siano soddisfatti è preferibile posporre la vaccinazione.

La somministrazione con vaccini costituiti da proteine purificate e polisaccaridi (tetano, difterite, pertosse, epatite, Haemophilus influenzae, antinfluenzale, antipneumococco) sono raccomandate in tutti i soggetti; infatti non sono dannose e producono una risposta anticorpale che dipende dall'intensità del difetto immunologico.

In particolare, si consiglia l'utilizzo sistematico dell'immunoprofilassi attiva con vaccini di tipo coniugato: anti-pneumococco; anti-meningococco; anti-Haemophilus Infuenzae. Si raccomanda di seguire la schedula vaccinale indicata in base all'età del paziente e alle caratteristiche del vaccino.

Antibiotico profilassi

I soggetti con AT possono presentare una aumentata suscettibilità alle infezioni dovuta in parte al difetto immunitario ma anche a problemi di tipo "meccanico" (polmoniti ab ingestis da mancata coordinazione nella deglutizione; diminuzione della espansione della gabbia toracica e difficoltà nella mobilizzazione a causa dei problemi neurologici).

Si raccomanda una tempestiva ed aggressiva terapia antibiotica per controllare gli episodi acuti; nel caso di recidive può essere presa in considerazione l'attuazione di un'antibiotico profilassi la cui durata andrà valutata caso per caso dal medico curante.

Terapia sostitutiva con Immunoglobuline

Il difetto dell'immunità umorale è in genere modesto, tale da non richiedere un trattamento sostitutivo con immunoglobuline; va però effettuato in pazienti clinicamente sintomatici, in particolare con elevata frequenza di infezioni delle vie respiratorie.

7.2 Gestione dei problemi neurologici e neuro-riabilitativi

L'AT è una malattia neurodegenerativa a lenta progressione che nell'arco di alcuni anni determina la perdita di importanti funzioni adattive, in particolare quelle neuromotorie, come conseguenza della perdita di molteplici meccanismi neurologici implicati nel controllo posturale, nella coordinazione fine e nell'esplorazione visiva dell'ambiente. Come per altre malattie neurologiche, il ridursi dell'autonomia motoria ed infine la perdita della deambulazione autonoma segnano un'accelerazione della progressione della malattia, per gli effetti a cascata che da essi derivano sia per quanto riguarda le residue capacità neurologiche che le condizioni generali del paziente.

Come per tutte le affezioni degenerative, in assenza di un trattamento eziologico l'obiettivo della terapia sintomatica (riabilitativa e farmacologica) è quello di procrastinare al massimo la perdita delle capacità neuromotorie basilari e ove possibile di creare le condizioni perché il paziente possa recuperare la funzionalità o trovare compensi che ne migliorino l'adattamento e l'autonomia. Ogni funzione neurologica è sostenuta da un insieme di competenze ed automatismi reciprocamente armonizzati. Una perdita funzionale si manifesta quando il deteriorarsi di questi elementi costitutivi supera ogni possibilità di aggiustamento interno del sistema. A volte è possibile procrastinare l'estinguersi della funzione tramite ausili che sostituiscono in forma semplificata componenti dell'organizzazione funzionale. Altre volte questi stessi ausili possono consentire un riapprendimento attraverso un percorso alternativo ed originale. Per il bambino AT è necessario valutare precocemente un percorso riabi-

litativo dedicato che colga e contrasti i momenti critici nell'evoluzione della malattia.

Alcune fasi critiche segnano l'evoluzione della malattia e costituiscono momenti intorno ai quali costruire un intervento riabilitativo specifico:

- l'emergenza dell'atassia truncale come fattore limitante lo sviluppo neuromotorio (2° anno di vita);
- il sovrapporsi a questa dell'aprassia oculomotoria (3°-4° anno di vita) che opera un effetto moltiplicatore sulle precedenti difficoltà minando stabilità posturale, stabilità dei riferimenti visivi nell'ambiente, qualità dell'esplorazione visiva e della rappresentazione implicita dell'ambiente;
- il progressivo rallentamento motorio (bradicinesia ed ipocinesia) che rende sempre più tardivi ed inefficaci gli aggiustamenti che il paziente mette in atto per adattarsi al variare delle condizioni ambientali (5°-6° anno di vita) ed infine non più possibile la postura eretta e la deambulazione autonoma (< 10 anni);
- le difficoltà di comunicazione ed interazione sociale legate alla perdita di intelligibilità del linguaggio e della scrittura (6°-9° anno di vita).

Per ognuna di queste fasi e di questi sintomi è necessario programmare un intervento multidisciplinare costruito tenendo conto delle peculiarità del singolo caso e che abbia per obiettivo:

- a) l'uso in un contesto significativo delle funzioni motorie colpite dalla malattia ed il potenziamento di singole competenze antigravitarie e di coordinazione che ne costituiscono elementi essenziali;
- b) la ricerca individuale di meccanismi o di strategie di compenso;
- c) lo sviluppo e l'adattamento di ausili vicarianti ove singole competenze o moduli funzionali non siano più recuperabili.

Molti pazienti AT presentano infine sintomi neurologici che possono trarre giovamento da un trattamento farmacologico specifico (tremore posturale; segni parkinsoniani, ipocinesia/brachicinesia, discinesie di tipo coreico o coreoatetico, etc), che va prescritto modulando la posologia in funzione delle caratteristiche del singolo paziente e del sintomo bersaglio del trattamento.

7.3 Gestione dei problemi respiratori.

Considerando soprattutto la possibilità di problemi di tipo “meccanico” (polmoniti ab ingestis da mancata coordinazione nella deglutizione; diminuzione dell’espansione della gabbia toracica e difficoltà nella mobilitazione a causa dei problemi neurologici), è importante valutare caso per caso la necessità di impostare un programma individualizzato di fisioterapia respiratoria.

7.4 Radioprotezione e Chemioterapia

La radiosensibilità dei pazienti AT è stata per la prima volta drammaticamente evidenziata nel 1968 da una reazione fatale alla radioterapia antineoplastica. La terapia con radiazioni ionizzanti e con farmaci radiomimetici è pertanto assolutamente controindicata nei pazienti AT. In caso di neoplasie, i pazienti debbono essere trattati con protocolli chemioterapici attenuati.

Sebbene non siano attualmente disponibili dati epidemiologici accurati sul rischio di sviluppo di neoplasie in rapporto alla esposizione dei pazienti AT a procedure radiodiagnostiche, l’utilizzo diagnostico delle radiazioni ionizzanti (radiografie standard, TAC, scintigrafie) deve essere limitato alle condizioni di assoluta indispensabilità e ove possibile si deve sostituire la radiodiagnostica con indagini ultrasonografiche o di risonanza magnetica.

Leucemia e linfomi possono essere trattati e sono disponibili chemioterapici efficaci che possono essere usati nei soggetti con AT. Tuttavia, la radiosensibilità dei pazienti AT controindica assolutamente la terapia con radiazioni ionizzanti e con farmaci radiomimetici . In caso di neoplasia sono quindi necessari protocolli chemioterapici attenuati.

8 Trials farmacologici in corso

L'evidenza ormai comprovata che le cellule AT sono in un continuo stato di stress ossidativo ha suggerito la possibilità di trattare il deficit di ATM con l'apporto esogeno di antiossidanti: studi sperimentali sono in corso.

Nel corso degli ultimi anni, a partire dall'osservazione dell'impressionante miglioramento neurologico presentato da una paziente AT asmatico quando trattato con betametasona (Buoni et al., 2006), i clinici italiani hanno cominciato ad usare questo farmaco. Sono stati effettuati un trial terapeutico i cui risultati sono in corso di stampa e dei trattamenti osservazionali (Zannolli et al., submitted; Broccoletti et al., 2008; Russo et al., 2009). La maggior parte dei pazienti trattati risponde molto positivamente al betametasona; l'effetto del farmaco scompare però rapidamente dopo la cessazione della somministrazione. Sono quindi in studio (e saranno sottoposte a trial) nuove metodiche di assunzione del betametasona, al fine di arrivare ad un trattamento continuativo con basse dosi di corticosteroidi. Le basi biologiche dell'efficacia del betametasona nel miglioramento dei sintomi neurologici dei pazienti AT sono ancora oggetto di discussione scientifica; molto interessante è l'osservazione che il dexametasona, analogo del betametasona, agisce modulando l'attività dell'enzima G6PD e quindi regolando lo stress ossidativo cellulare.

BIBLIOGRAFIA

- Becker-Catania SG, Chen G, Hwang MJ, Wang Z, Sun X, Sanal O, Bernatowska-Matuszkiewicz E, Chessa L, Lee EY, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia: phenotype/genotype studies of ATM protein expression, mutations, and radiosensitivity. *Mol Genet Metab* 70:122-33, 2000
- Boder E. Ataxia-telangiectasia: Genetics, Neuropathology and Immunology of a Degenerative Disease of Childhood. Gatti and Swift New York: Alan R. Liss (pub.) 1985
- Buoni S, Zannolli R, Sorrentino L, Fois A. Betamethasone and improvement of neurological symptoms in ataxia telangiectasia. *Arch Neurol* 63:1469-1482, 2006
- Broccoletti T, Del Giudice E, Amorosi S, et al. Steroid-induced improvement of neurological signs in ataxia-telangiectasia patients. *Eur J Neurol* 15:223-228, 2008
- Chessa L and Fiorilli M. Ataxia-Telangiectasia. NATO ASI Series, vol. H77, Gatti and Painter 1993
- Chessa L, Lisa A, Fiorani O, Zei G. Ataxia-telangiectasia in Italy: genetic analysis. *Int J Radiat Biol.* 66:S31-S33, 1994
- Chessa L, Polizzi A, Ruggieri M. Ataxia-telangiectasia in: Neurocutaneous Diseases. Phakomatosis and Hamartoneoplastic syndromes. Ruggieri M, Pascual-Castroviejo I, Di Rocco C eds, Springer-Verlag, pp 731-758, 2008
- Chessa L, Piane M, Magliozzi M, Torrente I, Savio C, Lulli P., De Luca A, Dallapiccola B. Founder effects for ATM gene mutations in Italian Ataxia Telangiectasia families. *Ann Hum Genet* 73: 532-539, 2009

Giovanetti A, Mazzetta F, Caprini E, Aiuti A, Marziali M, Pierdominici M, Cossarizza A, Chessa L, Quinti I, Russo G, Fiorilli M. The T cell receptor V β repertoire is restricted in ataxia-telangiectasia by skewed usage of variable genes, decreased thymic output and peripheral T cell expansion. *Blood* 100, 4082-4089, 2002

Lavin MF, Delia D, Chessa L. ATM and DNA damage response. *EMBO Reports* 7:154-160, 2006

Russo I, Cosentino C, Del Giudice E, et al. In ataxia-telangiectasia betamethasone response is inversely correlated to cerebellar atrophy and directly to antioxidative capacity. *Eur J Neurol* 16:755-759, 2009

Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G, Ziv Y, Vanagaite L, Tagle DA, Smith S, Uziel T, Sfez S, Ashkenazi M, Pecker I, Fridman M, Harnik R, Patanjali SR, Simmons A, Clines GA, Sartiel A, Gatti RA, Chessa L, Sanal O, Lavin MF, Jaspers NGJ, Taylor AMR, Arlett CF, Miki T, Weissman SM, Lovett M, Collins FS, Shiloh Y. A single Ataxia Telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 268:1749-1753, 1995

Swift M, Reitnauer PJ, Morrell D, Chase CL. Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 316:1289-1294, 1987

Taylor AM, Harnden DG, Arlett CF, Harcourt SA, Lehmann AR, Stevens S, Bridges BA. Ataxia telangiectasia: a human mutation with abnormal radiation sensitivity. *Nature* 258:427-429, 1975



ASSOCIAZIONE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE onlus

AIP onlus riunisce in Italia le famiglie e i pazienti affetti da malattie di origine genetica legate al sistema immunitario, malattie gravi, rare e poco conosciute.

È stata fondata nel 1991 da un gruppo di pazienti, di familiari e di medici interessati alla diffusione dell'informazione ed alla promozione della ricerca in questo campo. È una **Organizzazione Non Lucrativa di Utilità Sociale (onlus)**, iscritta nel Registro Generale della Regione Lombardia.

AIP è retta e gestita da un Consiglio Direttivo e da alcune famiglie di riferimento a livello locale ed è seguita, sul piano scientifico, da un Comitato Scientifico del quale fanno parte alcuni tra i più accreditati Clinici e Ricercatori italiani.

AIP supporta la rete IPINET (Italian Primary Immunodeficiencies Network) che ha lo scopo di formulare raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche per le immunodeficienze primitive da applicare sul territorio nazionale.

AIP aderisce all'IPOPI (International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies), organismo internazionale che raggruppa le varie associazioni nazionali per le immunodeficienze primitive.

Obiettivi

- Creare una “rete” di comunicazione tra le famiglie per scambiarsi esperienze e condividere problemi, nonché intervenire economicamente in caso di necessità
- Informare i pazienti e le loro famiglie sulla ricerca, sulla diagnosi e sulle terapie relative alle IDP
- Diffondere le informazioni sulle IDP nell'opinione pubblica, tra i medici e il personale paramedico
- Sostenere la ricerca scientifica e tecnologica nell'ambito della diagnosi e della terapia delle immunodeficienze primitive
- Favorire una “rete” nazionale, geografica e per patologie, dei centri clinici ed universitari sulle IDP
- Assicurare ai pazienti il riconoscimento dei loro diritti sul piano sanitario, scolastico e lavorativo, anche con interventi legislativi
- Garantire ai pazienti ricoverati e/o in Day Hospital un'assistenza ottimale per livello tecnico-scientifico, in un ambiente rispettoso del malato.



ASSOCIAZIONE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE
onlus

AIP onlus

Sede legale

Cattedra di Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Brescia,
Piazzale Spedali Civili, 1 - 25123 Brescia

Segreteria

Via Luigi Galvani, 18 - 25123 Brescia - Tel. e fax 030 3386557
e-mail: info@aip-it.org - www.aip-it.org

Per adesioni e donazioni

- Versamento su c/c postale n. 11643251 intestato a:
Associazione per le Immunodeficienze Primitive onlus
- Bonifico bancario
Ubi >< Banca - Filiale 6194 Brescia Crocifissa
Via Crocifissa di Rosa, 67 - 25128 Brescia
IBAN IT33V031111120800000000078
intestato a: Associazione per le Immunodeficienze Primitive onlus

Per la destinazione del 5 per mille: casella per Onlus C.F. 98042750178



ASSOCIAZIONE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE
onlus

Associazioni AT in Italia

Associazione O.N.L.U.S. Gli Amici di Valentina

Via C.L.N. 42/A

10095 Grugliasco TO

Tel./Fax +39 011 4152920

e-mail: info@gliamicidivalentina.eu – www.gliamicidivalentina.eu

A.T. Associazione Nazionale Onlus Davide De Marini

Via Dolomiti 28

61032 Fano

Tel. e Fax +39 0721 863897

e-mail: atddm@mobilieria.it – www.mobilieria.it/atddm

Noi per Lorenzo

Via Angelo dall'oca bianca 2

37030 Lavagno VR

Tel. +39 348 8098031

e-mail: daniele.daiPRE@gmail.com – www.noiperlorenzo.it



ASSOCIAZIONE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE
onlus

Note



ASSOCIAZIONE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE
onlus

Note



ASSOCIAZIONE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE
onlus

SEDE LEGALE

Cattedra di Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Brescia,
Piazzale Spedali Civili, 1 - 25123 Brescia

SEGRETERIA

Via Luigi Galvani, 18 - 25123 Brescia
Tel. e fax 030 33 86 557
e-mail: info@aip-it.org - www.aip-it.org

