

MALATTIE GENETICHE DEL CUORE

CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA FAMILIARE

La cardiomiopatia ipertrofica familiare è la forma più frequente di patologia cardiovascolare su base ereditaria, la prevalenza è 1/500. La malattia è caratterizzata da ispessimento delle pareti del ventricolo sinistro del cuore (ipertrofia). Molto spesso questo ispessimento è a livello del setto tra i due ventricoli, che in alcuni casi rappresenta un ostacolo al deflusso di sangue dal cuore e provoca sintomi da sforzo. Le manifestazioni cliniche della malattia sono molto variabili: si va da pazienti del tutto asintomatici e in grado di fare attività fisica intensa, ad altri con sintomi di crescente gravità come dolore toracico, difficoltà respiratorie, svenimenti e palpitazioni. La morte improvvisa dovuta ad aritmie cardiache fatali è descritta a qualsiasi età, ma è un evento raro. In generale, l'aspettativa di vita di questi pazienti è normale.

Finora sono stati identificati oltre 10 geni coinvolti nell'insorgenza della malattia. Nella grande maggioranza dei casi si tratta di geni codificanti per proteine che costituiscono l'unità funzionale contrattile del cuore, il sarcomero (catena pesante della beta-miosina, catena leggera della miosina; troponine T e I, proteina C cardiaca, alfa-tropomiosina, actina cardiaca, titina). I pazienti possono presentare mutazioni in uno o più geni. Nel 60% dei casi la trasmissione avviene con modalità autosomica dominante: un genitore eterozigote, cioè che abbia una sola copia dell'allele recante la mutazione, ha il 50% di probabilità di trasmetterlo ai figli, che di conseguenza potranno manifestare la malattia.

La diagnosi è essenzialmente strumentale (elettrocardiogramma ed ecocardiogramma). Per valutare le alterazioni del ritmo cardiaco si ricorre all'elettrocardiogramma dinamico (Holter). In centri specializzati viene inoltre effettuata l'analisi genetica per identificare le mutazioni responsabili della malattia in un soggetto affetto.

I casi asintomatici possono non richiedere alcun trattamento, ma solo controlli nel tempo. Se sono presenti sintomi o aritmie viene in genere iniziato un trattamento con farmaci che hanno lo scopo di ridurre la frequenza cardiaca, controllare il ritmo e migliorare la capacità di riempimento del cuore (come i beta-bloccanti o la disopiramide). Nei casi più gravi di ispessimento del setto interventricolare si può intervenire per via chirurgica per ridurre le dimensioni del setto (miectomia ventricolare). Le alternative terapeutiche più recenti comprendono la stimolazione cardiaca (pacemaker) e l'ablazione settale. Per prevenire la morte improvvisa nei pazienti a elevato rischio di aritmie si utilizzano in particolare i defibrillatori impiantabili. In tutti i casi si raccomanda di limitare l'attività fisica.

CARDIOMIOPATIA DILATATIVA FAMILIARE

- Prevalenza: 1-5 / 10 000
- Trasmissione:
 - Autosomica dominante
 - Autosomica recessiva
 - Recessiva legata all'X
 - Trasmissione mitocondriale
- Età di esordio: Qualsiasi età

La cardiomiopatia dilatativa è una malattia del cuore caratterizzata da dilatazione del ventricolo sinistro e disfunzione dell'attività contrattile. Si manifesta con insufficienza d'organo, aritmie ventricolari e atriali, tromboembolismo e morte cardiaca improvvisa. La sintomatologia comprende inoltre fatica, debolezza e intolleranza all'esercizio fisico, che derivano dalla diminuita capacità di lavoro cardiaco, spesso progressiva. Tutte le varietà della malattia possono essere associate a distrofia dei muscoli scheletrici, che comportano alterazioni del loro funzionamento.

La prevalenza della DCM è 1/2.500, con un'incidenza di 7/100.000 casi l'anno (ma, probabilmente, è sottodiagnosticata). In molti casi, la malattia è ereditaria e viene, perciò, definita DCM familiare (FDC).

In una proporzione di pazienti variabile dal 15 al 50% a seconda delle casistiche, la malattia è geneticamente determinata. Fra questi sono compresi i pazienti che recano mutazioni nel gene per la lamina, la distrofina, la titina e lo ZASP/Cypher (LDB3). Queste proteine hanno un ruolo nella generazione o nella trasmissione della forza contrattile all'interno del muscolo cardiaco e dei muscoli in generale. Nella maggior parte dei casi la trasmissione avviene con modalità autosomica dominante, ovvero un genitore

eterozigote, cioè che abbia una sola copia dell'allele recante la mutazione, ha il 50% di probabilità di trasmetterlo ai figli, che di conseguenza potranno manifestare la malattia.

La diagnosi è essenzialmente strumentale attraverso ecocardiogramma e risonanza magnetica nucleare. L'elettrocardiogramma evidenzia anomalie dell'attività elettrica cardiaca, spesso presenti. In centri specializzati viene inoltre effettuata l'analisi genetica volta a identificare le mutazioni responsabili della malattia nel soggetto affetto.

L'anamnesi familiare è importante per identificare le famiglie con FDC. Sono stati pubblicati criteri per la diagnosi di queste famiglie e la loro utilizzazione nella pratica clinica sta diventando sempre più frequente. Negli ultimi anni si stanno sviluppando test genetici per la valutazione delle famiglie con FDC e saranno utilizzati sempre di più nella pratica clinica. Lo screening delle famiglie attraverso lo studio dell'albero genealogico e/o i test genetici rende possibile l'identificazione dei pazienti in fase precoce o in fase presintomatica. In questo modo, è possibile promuovere un cambiamento dello stile di vita e iniziare una terapia farmacologica precoce, così da influenzare, probabilmente, il decorso della malattia. La consulenza genetica è importante per identificare altri soggetti asintomatici nella famiglia, che sono a rischio di sviluppare la sintomatologia, così da poterli sottoporre a controlli regolari.

Il trattamento della FCD è finalizzato al controllo della progressione dell'insufficienza cardiaca e delle aritmie ed è basato sull'uso delle linee guida correnti per il trattamento della DCM. Il trattamento prevede misure generiche (assunzione controllata di sale e liquidi, trattamento dell'ipertensione, limitazione dell'apporto di alcol, controllo del peso corporeo, moderato esercizio fisico) e la terapia farmacologica. Si sta allargando l'uso della resincronizzazione cardiaca, dei defibrillatori cardiovertori impiantabili e dei dispositivi di assistenza della funzionalità del ventricolo sinistro. I pazienti con grave insufficienza cardiaca, grave riduzione della capacità funzionale e ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra hanno basse possibilità di sopravvivenza e possono necessitare del trapianto cardiaco.

CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA DEL VENTRICOLO DX

La cardiomiopatia o displasia ventricolare destra aritmogena è una malattia cardiaca caratterizzata dall'insorgenza di aritmie ventricolari. La prevalenza è stimata tra 1:2.500 e 1:5.000. La D/ARVD è una delle cause maggiori di morte improvvisa nei giovani e negli atleti.

Nei soggetti affetti si manifesta in genere a partire dall'età giovanile. Il quadro clinico può comprendere: una fase subclinica, che ha come unico sintomo d'esordio la fibrillazione ventricolare; i disturbi del sistema elettrico, con palpitazioni e sincope, da tachiaritmia che origina nel ventricolo destro; un'insufficienza della pompa ventricolare o del ventricolo destro, talmente grave da richiedere il trapianto.

La malattia coinvolge prevalentemente il ventricolo destro e ha una caratteristica evoluzione in cui le cellule contrattili del cuore (i cardiomiociti) vengono progressivamente sostituite da tessuto fibrotico e adiposo. Oltre al ventricolo destro la degenerazione può estendersi anche al ventricolo sinistro. La comparsa delle manifestazioni cliniche della malattia è in genere legata all'esercizio fisico, in conseguenza del quale il paziente riporta palpitazioni e tachicardia ventricolare che possono evolvere in aritmie fatali come la fibrillazione ventricolare.

Nel 30-50% dei casi la malattia è causata da mutazioni genetiche. A oggi, sono stati identificati 7 geni coinvolti con l'insorgenza della malattia. Alcuni di questi geni codificano per le proteine che compongono i desmosomi meccaniche (placoglobina, placofilina, desmogleina, desmocollina, desmoplakina), strutture deputate alle giunzioni fra le cellule. Fra gli altri geni coinvolti è presente quello che codifica per la rianodina, una proteina fondamentale per la funzionalità dei cardiomiociti. Le forme genetiche si trasmettono con modalità autosomica dominante e penetranza variabile, ovvero un genitore eterozigote, cioè che abbia una sola copia dell'allele recante la mutazione, ha il 50% di probabilità di trasmetterlo ai figli, che di conseguenza potranno manifestare la malattia. Sono state anche osservate forme recessive associate a cheratoderma palmo-plantare e capelli lanosi, con le quali genitori eterozigoti, portatori sani della mutazione, hanno il 25% di probabilità di vedere comparire la malattia nel figlio.

La diagnosi clinica può essere posta attraverso la dimostrazione di alterazioni funzionali e strutturali del ventricolo destro, anomalie della depolarizzazione e della ripolarizzazione, aritmie con le caratteristiche morfologiche del blocco di branca sinistro e sostituzione grasso-fibrosa sulle biopsie endomiocardiche. Gli strumenti di elezione per l'imaging sono l'ecografia bidimensionale, l'angiografia e la risonanza magnetica, che rivelano le anomalie strutturali e funzionali. La mappa elettroanatomica permette di individuare le aree a basso voltaggio corrispondenti a un'atrofia del miocardio, con sostituzione grasso-fibrosa. L'analisi istologica e genetica completano la diagnosi.

Le principali diagnosi differenziali si pongono con la tachicardia idiopatica del tratto d'efflusso del ventricolo destro, la miocardite, la cardiomiopatia dilatativa e la sarcoidosi.

È possibile solo la terapia palliativa con farmaci antiaritmici, l'ablazione via catetere e l'impianto di un defibrillatore cardioverter. Il trattamento è mirato a ridurre l'incidenza della morte cardiaca improvvisa dovuta all'insorgenza di aritmie cardiache. I maggiori fattori di rischio per una prognosi infausta sono la giovane età, i precedenti familiari di morte improvvisa giovanile, un QRS maggiore o uguale a 340 ms, l'inversione dell'onda, il coinvolgimento del ventricolo sinistro, la tachicardia ventricolare, la sincope e un precedente arresto cardiaco.

Lo screening per l'idoneità all'attività sportiva si è dimostrato efficace per diagnosticare i pazienti asintomatici e l'astensione dall'attività sportiva permette di mantenere in vita i giovani atleti, riducendo sostanzialmente l'incidenza della morte improvvisa.

DISTROFIE MUSCOLARI

AUTOSOMICHE DOMINANTI

- Dei cingoli
- Emery Dreifuss
- Miotonica tipo 1
- Facio-scapolo-omerale
- Oculo-faringea

L'espressione **DISTROFIA MUSCOLARE DEI CINGOLI** si riferisce a un gruppo eterogeneo di malattie caratterizzate da debolezza muscolare, che interessa in particolare i muscoli del cingolo pelvico e del cingolo scapolare. Le persone colpite mostrano difficoltà ad alzare le braccia, sollevare pesi, fare le scale, alzarsi da terra, correre. Il quadro clinico può essere simile alla distrofia muscolare di Becker. Il decorso clinico è estremamente variabile, con forme gravi a insorgenza precoce e rapida progressione, e altre più lievi che non compromettono significativamente l'aspettativa di vita e l'autonomia motoria degli individui affetti. In genere, le forme infantili hanno una progressione più rapida. I sintomi sono comuni nei diversi sottotipi: a differenziare le varie malattie è la causa genetica.

Oggi è possibile distinguere diversi sottotipi di LGMD, in base all'analisi proteica o all'analisi genetica.

- La forma **1A** si trasmette con modalità autosomica dominante ed è causata da mutazioni nel gene che codifica la miotilina, che è localizzato sul cromosoma 5q31. Il deficit di miotilina può anche causare la miopatia miofibrillare. La LGMD1A è caratterizzata da disartria, in assenza di problemi cardiaci. La malattia insorge nei soggetti giovani-adulti. I livelli di creatin chinasi (CK) nel siero possono essere molto elevati. La LGMD1A è stata descritta solo in due famiglie.
- La forma **1B** si trasmette con modalità autosomica dominante ed è causata da mutazioni nel gene che codifica la lamina A/C, che è localizzato sul cromosoma 1q21. Lo stesso difetto di lamina A/C può anche causare altre malattie neuromuscolari (distrofia muscolare di Emery-Dreifuss, cardiomiopatia dilatativa) o fenotipi non-neuromuscolari (lipodistrofia ereditaria, sindromi da invecchiamento precoce). La LGMD 1B è caratterizzata da anomalie della conduzione cardiaca, associate a cardiomiopatia dilatativa. L'esordio avviene prima dei 20 anni. I livelli di creatin chinasi (CK) nel siero possono essere lievemente o moderatamente elevati.

- La forma **1C** si trasmette con modalità autosomica dominante ed è causata dalle mutazioni nel gene che codifica per la caveolina-3, localizzato sul cromosoma 3p25. Le mutazioni dello stesso gene possono causare anche fascicolazioni muscolari e iperCKemia idiopatica. La LGMD1C esordisce durante l'infanzia. Non si associa a problemi cardiaci. I livelli di creatinichinasi (CK) nel siero possono essere molto elevati.
- **1D** si trasmette con modalità autosomica dominante ed è stata associata al cromosoma 6. Non sono note caratteristiche cliniche particolari. L'esordio avviene nell'età adulta. I valori di creatinichinasi (CK) nel siero sono lievemente aumentati.
- forma **1E** si trasmette con modalità autosomica dominante ed è stata associata al cromosoma 7q in due famiglie. È caratterizzata da un esordio nell'età adulta avanzata, con possibile disfagia, in assenza di evidenti anomalie cardiache.
- Forme 1F e 1G.

NB: Le distrofie muscolari dei cingoli possono essere trasmesse sia con meccanismo autosomico dominante (di solito uno dei genitori affetti trasmette la malattia al 50% dei figli) che recessivo (entrambi i genitori devono essere portatori non affetti del gene malattia perché il 25% dei figli sia malato). Le forme dominanti sono di solito più benigne, ma meno frequenti delle forme recessive.

All'interno di ogni gruppo sono stati individuati diversi geni responsabili – se alterati – dell'insorgenza della distrofia, tra cui quelli codificanti per le proteine miotilina, lamina A/C, caveolina-3 nelle forme dominanti e quelli per le proteine calpaina-3, disferlina e sarcoglicani per le forme recessive.

La diagnosi si effettua a partire dall'osservazione clinica e può essere confermata tramite esami strumentali (risonanza magnetica, tomografia computerizzata), al dosaggio dell'enzima creatinfosfochinasi (più elevato in caso di malattia), biopsia muscolare per l'analisi immunocitochimica e infine analisi genetica. Nei casi in cui si conosca la mutazione responsabile della malattia è possibile eventualmente effettuare la diagnosi prenatale.

Non esiste una terapia risolutiva. Si può tuttavia migliorare la qualità della vita dei pazienti con un'adeguata fisioterapia ed eventualmente con interventi di chirurgia ortopedica.

LA DISTROFIA MUSCOLARE FACIO-SCAPOLO-OMERALE è una malattia genetica caratterizzata da debolezza muscolare progressiva che interessa in particolare i muscoli della faccia, delle spalle, delle braccia e, in alcuni casi, anche degli arti inferiori. In genere si manifesta già a partire dall'infanzia, ma in alcuni casi può insorgere più tardi, durante l'adolescenza o l'età adulta. Di solito le prime manifestazioni riguardano il volto (difficoltà a sorridere, a fischiare, a chiudere gli occhi), ma spesso è la debolezza dei muscoli della scapola (difficoltà ad alzare le braccia, spalle oblique) a portare il paziente a consultare il medico. La gravità di questa forma di distrofia è estremamente variabile: nei casi più gravi, in cui sono coinvolti anche gli arti inferiori, si possono avere difficoltà a correre, a salire le scale o anche a camminare. La distrofia muscolare facio-scapolo-omerale è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante, per cui un genitore malato ha il 50% di probabilità di trasmettere la malattia a ciascuno dei propri figli. Il meccanismo molecolare non è ancora stato descritto; sappiamo però – grazie a una ricerca italiana finanziata da Telethon – che il difetto genetico responsabile è localizzato in una particolare regione del cromosoma 4 (4q35). La diagnosi viene effettuata a partire dall'osservazione clinica e deve essere confermata attraverso l'analisi genetica, che si basa sull'individuazione di una delezione all'interno della regione 4q35. Nelle gravidanze da coppie in cui sia stato già identificato il difetto genetico in uno dei genitori è possibile effettuare la diagnosi prenatale mediante prelievo dei villi coriali. Non esiste una terapia risolutiva; si può tuttavia intervenire sui sintomi, per esempio con tecniche di fisioterapia oppure somministrazione di antidolorifici. Nei casi più gravi, in cui sono interessati anche i muscoli respiratori, può essere necessaria la ventilazione meccanica.

La **DISTROFIA MIOTONICA DI TIPO 1** è una malattia caratterizzata da debolezza muscolare soprattutto a carico dei muscoli distali degli arti (avambraccio, mano, gamba, piede) e del volto, nonché dal fenomeno miotonico da cui prende il nome: con questa espressione si intende una difficoltà a rilasciare i muscoli dopo averli contratti, per esempio ad aprire gli occhi dopo averli chiusi o a posare un oggetto dopo averlo afferrato. La distrofia miotonica di tipo 1 è un valido esempio di malattia multi sistemica: oltre ai muscoli interessa infatti anche altri organi tra cui il cuore (disturbi della conduzione cardiaca con blocchi atrio-ventricolari che possono portare fino all'arresto cardiaco, aritmie, cardiomiopatie), l'apparato respiratorio con riduzione progressiva della capacità vitale (quantità di aria emessa dopo un'inspirazione forzata) e conseguente necessità di ventilazione meccanica non invasiva, gli occhi (cataratta), le ghiandole sessuali (ridotta fertilità), il sistema endocrino (ipotiroidismo, diabete) e il sistema nervoso centrale (ritardo mentale, disturbi del comportamento).

L'età di esordio della malattia è in genere tra i 15 e i 30 anni, ma c'è grande variabilità nel quadro clinico: si passa da forme congenite, di solito in neonati figli di madri affette, a forme lievi quasi del tutto asintomatiche. Di solito la malattia è tanto più grave quanto più si manifesta precocemente. Le complicanze che più mettono a rischio la sopravvivenza di questi pazienti sono le aritmie, che possono portare a morte improvvisa.

La malattia si trasmette con modalità autosomica dominante: un genitore malato ha cioè il 50% di probabilità di trasmettere la malattia a ciascun figlio, indipendentemente dal sesso. È causata da un difetto nel gene DMPK, localizzato sul cromosoma 19, costituito da un'eccessiva ripetizione di una particolare sequenza di nucleotidi (tripletta CTG). Quest'ultima è di solito presente nei soggetti normali in numero compreso tra 5 e 35. Per ragioni non ancora chiarite, tale numero comincia all'improvviso ad aumentare fino a raggiungere le migliaia di triplette: quanto più è estesa questa ripetizione, tanto più grave è la malattia. La malattia si caratterizza anche per il cosiddetto fenomeno dell'anticipazione, per cui tende ad aggravarsi e a manifestarsi prima nel passaggio da una generazione a quella successiva.

Il sospetto di diagnosi viene formulato in base all'osservazione clinica: La conferma viene data dall'esame elettromiografico e soprattutto dall'analisi genetica. È possibile effettuare la diagnosi prenatale.

Al momento non esiste una terapia risolutiva. Si può tuttavia intervenire in modo integrato, con terapie di vario tipo (cardiologiche, endocrinologiche, respiratorie, ortopediche, fisiatriche, ecc.) per migliorare la qualità di vita, controllando singoli problemi. In particolare controlli cardiologici periodici permettono di cogliere in anticipo l'insorgenza di disturbi del ritmo cardiaco e di prevenire la morte improvvisa mediante l'impianto di pacemaker o defibrillatori. Alcuni farmaci miorilassanti permettono inoltre di attenuare il fenomeno miotonico.

La **DISTROFIA MUSCOLARE OCULO-FARINGEA** è una malattia muscolare a lenta progressione caratterizzata principalmente da abbassamento delle palpebre (ptosi) e da difficoltà di deglutizione (disfagia) associata ad altri sintomi quali debolezza muscolare al viso, agli arti e al tronco e disfonia. La malattia insorge nell'adulto, in genere intorno a 40-60 anni e non comporta una riduzione dell'aspettativa di vita. Alcuni individui colpiti possono perdere, con il tempo, la capacità di deambulare.

L'unico gene finora associato con l'insorgenza della malattia è PABPN1, sul cromosoma 14. Questo gene contiene una tripletta di nucleotidi codificanti l'aminoacido alanina che è ripetuta di norma una decina di volte (poli-alanina) ma che, negli individui colpiti, può andare incontro a espansione (aumento del numero di ripetizioni), portando ad un allungamento dei tratti di poli-alanina nella proteina PABPN1. Quando la proteina PABPN1 contiene tratti di poli-alanina espansi causa danni alle cellule muscolari, portando alla manifestazione dei sintomi della malattia. In genere, la malattia si trasmette con modalità autosomica dominante (un genitore con la mutazione e quindi malato ha il 50% di probabilità di trasmetterla a ciascuno dei propri figli) oppure compare in modo sporadico (senza che siano coinvolti altri membri della famiglia) per insorgenza de novo di una mutazione nell'individuo colpito. Sono stati descritti anche casi di trasmissione autosomica recessiva, in cui i genitori sono portatori sani di una mutazione (diversa da quella presente nei casi dominanti), mentre ciascun figlio della coppia ha il 25% di probabilità di essere malato. La diagnosi è essenzialmente clinica e può essere confermata dall'analisi genetica, con l'individuazione di espansione di triplette nel gene PABPN1. In alcuni casi particolari la conferma viene effettuata mediante biopsia muscolare. La diagnosi prenatale è possibile ma richiesta molto di rado, dal momento che la

distrofia muscolare oculo-faringea è una malattia ad insorgenza in età adulta che comporta in genere relativamente lievi limitazioni fisiche. Non esistono attualmente trattamenti eziologici in grado di agire sulla causa specifica della malattia. Sono però disponibili trattamenti sintomatici e si interviene in genere con interventi chirurgici specifici per la correzione della ptosi e, se necessario, per il miglioramento della disfagia.

La **DISTROFIA MUSCOLARE DI EMERY-DREIFUSS** è una malattia muscolare caratterizzata da tre segni clinici specifici: contratture dei tendini (d'Achille, del collo e dei gomiti), che si manifestano in genere già nella prima infanzia e, con il tempo, possono causare una limitazione della mobilità articolare; atrofia e debolezza muscolare progressiva; coinvolgimento cardiaco, con palpitazioni, insufficienza cardiaca, cardiomiopatia dilatativa. In genere, le cardiomiopatie si manifestano dopo i 20 anni e possono anche provocare morte improvvisa. La gravità della malattia e il suo decorso (e, di conseguenza, la prognosi) sono molto variabili, anche all'interno della stessa famiglia. Nei pazienti affetti dalla forma grave può essere compromessa la capacità di camminare.

Finora sono stati identificati due geni associati – quando alterati – con l'insorgenza della malattia, ma molto probabilmente ne esistono anche altri. Il gene EMD, localizzato sul cromosoma X, è responsabile di una modalità di trasmissione di tipo recessivo legato all'X (in genere solo i maschi presentano i sintomi, mentre le femmine sono portatrici sane); il gene LMNA, sul cromosoma 1, è responsabile sia di forme autosomiche dominanti (basta ereditare una copia alterata del gene da uno dei genitori per manifestare la malattia) sia di forme autosomiche recessive (occorre ereditare due copie alterate del gene da entrambi i genitori).

La diagnosi si basa sul riconoscimento della triade clinica (anche se i segni cardiologici sono assenti all'esordio). L'imaging muscolare può rivelare il coinvolgimento isolato del soleo, che caratterizza i primi stadi della malattia. Per le forme legate all'X, l'immunorivelazione dell'emeryina in diversi tessuti (muscoli, linfoblasti, cute) documenta l'assenza o la diminuzione della proteina. La diagnosi può essere confermata con la ricerca delle mutazioni di EMD. Nelle forme autosomiche, l'analisi molecolare di LMNA è il solo approccio utile a confermare la diagnosi. Le principali diagnosi differenziali si pongono con le altre forme di miopatia associate a contratture, con o senza coinvolgimento cardiaco (miopatia di Bethlem, miopatie SEP1- e FKRP-correlate); miopatie desmina-correlate; miopatia miotonica prossimale; alcune forme di LGMD con coinvolgimento cardiaco (si vedano questi termini). La consulenza genetica dipende dalla modalità di trasmissione e dall'individuazione della mutazione. La diagnosi prenatale è possibile quando la mutazione è nota.

La presa in carico deve comprendere:

- 1) misure ortopediche (dispositivi ortopedici, interventi chirurgici per le contratture del tendine di Achille e per la scoliosi);
- 2) trattamento della cardiopatia: farmaci antiaritmici, diuretici, ACE-inibitori, impianti cardiaci (stimolatore, defibrillatore), trapianto cardiaco in caso di insufficienza cardiaca terminale;
- 3) trattamento delle complicazioni respiratorie (ventilazione nasale, tracheotomia).

La prognosi dipende dalla gravità delle contratture tendinee e del coinvolgimento cardiaco. La deambulazione può essere compromessa nei pazienti affetti dalle forme gravi della malattia.

AUTOSOMICHE RECESSIVE

- Dei cingoli
- Emery Dreifuss
- Ullrich
- Oculo-faringea (alcuni casi)

DISTROFIA MUSCOLARE DEI CINGOLI- alcune FORME RECESSIVE.

- La **LGMD2A** è causata da una mutazione nel gene che codifica per l'enzima proteolitico calpaina-3 (CAPN3), localizzato sul cromosoma 15q15. Vari pazienti affetti da LGMD2A hanno confermato la relativa uniformità del quadro clinico, che consiste in una distrofia muscolare atrofica,

prevalentemente simmetrica, con ipertrofia muscolare rara. Un segno precoce è rappresentato dalle contratture del tendine di Achille o in altre sedi. Sono presenti sintomi a livello del cingolo pelvico, sin dall'esordio, e scapole alate.

L'età d'esordio è estremamente variabile, per lo più tra 8 e 15 anni, anche se di fatto è stato riportato un intervallo di esordio tra 2 e 40 anni. Il peggioramento del quadro clinico varia nelle diverse famiglie, che peraltro dimostrano una limitata variabilità intrafamiliare. La malattia presenta una gravità minore rispetto alla distrofia muscolare di Duchenne e può avere un fenotipo molto lieve. Sono state descritte complicazioni respiratorie, ma non cardiache. L'uso della sedia a rotelle non avviene prima di 11-18 anni dall'esordio dei sintomi. L'attività della creatin chinasi (CK) nel siero è spesso aumentata di oltre 20 volte. La prevalenza dei casi di LGMD a trasmissione autosomica recessiva e sporadici è stata stimata in 1/200.000. Tra i casi di LGMD autosomica recessiva, il 33% è causato da mutazioni di CAPN3.

- La LGMD 2C è causata dalle mutazioni nel gene che codifica per il gamma-sarcoglicano, localizzato sul cromosoma 13q12. La LGMD 2C è caratterizzata da scapole alate e ipertrofia del polpaccio. L'esordio avviene di solito prima dei 10 anni. In circa il 20% dei casi è coinvolto il cuore. I livelli di CK nel siero sono sempre elevati. La prevalenza dei casi di LGMD autosomica recessiva e sporadica è stata stimata in 1/200.000, ma è molto più elevata in almeno due gruppi di pazienti: la popolazione Rom di Roma (C283Y) e quella Mediterranea, in particolare del Nordafrica (del525T). È stato stimato che meno del 10% dei pazienti con LGMD autosomica recessiva originino da mutazioni del locus 13q.
- La LGMD 2D è causata da mutazioni nel gene adalina, che mappa sul cromosoma 17q21 e codifica per l'alfa-sarcoglicano, una glicoproteina associata alla distrofina. La gravità del fenotipo è correlata con l'entità del deficit di alfa-sarcoglicano nel muscolo. Questa sarcoglicanopatia è caratterizzata da scapole alate e ipertrofia del polpaccio. L'età d'esordio è compresa tra 2 e 15 anni. Il cuore è coinvolto in circa il 20% dei casi. L'attività della creatin-chinasi nel siero è sempre elevata. La prevalenza dei casi recessivi e sporadici di LGMD è stata stimata in 5,7/1.000.000. Tra le forme autosomiche recessive, si calcola che il 17% sia causato da mutazioni del gene adalina. La LGMD 2E è una forma a trasmissione autosomica recessiva ed è causata da una mutazione nel gene che codifica per il beta-sarcoglicano, localizzato sul cromosoma 4q12. La LGMD 2E è caratterizzata da scapole alate e ipertrofia del polpaccio. L'età d'esordio è di solito tra i 2 anni e l'età medio-adolescenziale. In circa il 20% dei casi è coinvolto il cuore. I valori della creatin chinasi (CK) nel siero sono sempre elevati. La prevalenza totale delle sarcoglicanopatie primarie nel Nord-Est Italia è stata stimata intorno a 1/200.000
- LGMD 2F è causata da mutazioni nel gene che codifica per il gamma-sarcoglicano, localizzato sul cromosoma 5q33. La LGMD 2F è caratterizzata da scapole alate e ipertrofia del polpaccio. L'esordio avviene tra i 2 e i 10 anni. In circa il 20% dei casi è coinvolto anche il cuore. I valori di CK nel siero sono sempre elevati. La prevalenza totale delle sarcoglicanopatie primitive nel Nord-Est Italia è stata stimata intorno a 1/200.000.
- La forma LGMD 2G è causata da una mutazione nel gene che codifica la teletonina, localizzato sul cromosoma 17q11-12. La LGMD2G è caratterizzata da debolezza distale anteriore e vacuoli cerchiati. L'esordio avviene di solito nei primi anni dell'adolescenza. Non esistono prove certe di un coinvolgimento cardiaco. I valori di CK nel siero sono sempre elevati. La LGMD2G è stata descritta solo in alcune famiglie.
- La LGMD 2H si è causata da una mutazione nel gene che codifica per TRIM32, localizzato sul cromosoma 9q31-q33. Il decorso della LGMD 2H è lentamente progressivo. L'età d'esordio è compresa tra 8 e 27 anni; alcuni pazienti sono asintomatici fino a 30 anni. Non esistono prove di un coinvolgimento cardiaco. L'attività della CK nel siero è sempre elevata. La LGMD 2H è stata descritta soltanto in alcune famiglie del Nord America.
- La forma LGMD 2I è causata da una mutazione nel gene che codifica FKRP, localizzato sul cromosoma 19q13.3. I pazienti descritti hanno delineato il quadro clinico della malattia, che varia tra la distrofia muscolare congenita grave alla distrofia muscolare lieve dei cingoli. All'esordio, i sintomi possono consistere in una mialgia indotta dallo stress e nella rabdomiolisi. Le complicanze respiratorie e cardiache sono frequenti e occasionalmente non proporzionate, rispetto al coinvolgimento del muscolo cardiaco; è spesso necessario un supporto ventilatorio. I valori di CK nel siero sono 5-70 volte più elevati rispetto alla norma.

La **DISTROFIA CONGENITA DI ULLRICH** è una rara malattia genetica dei muscoli che si manifesta già alla nascita con debolezza e contratture muscolari soprattutto del tronco e degli arti, che compromettono la capacità di camminare. Altri segni caratteristici sono la retrazione dei muscoli prossimali (quelli più vicini al tronco) e l'ipermobilità delle articolazioni distali, in particolare quelle delle dita delle mani. La malattia porta a un coinvolgimento precoce e progressivo dei muscoli respiratori e del diaframma, per cui spesso i bambini colpiti hanno bisogno di ventilazione meccanica già a partire dai 10 anni. La distrofia di Ullrich dipende da alterazioni negli stessi geni coinvolti anche nella miopatia di Bethlem: le due malattie, quindi, sono varianti della stessa patologia.

I geni che, se alterati, sono responsabili della distrofia di Ullrich sono tre (COL6A1, COL6A2 e COL6A3), tutti codificanti per componenti diverse di una stessa proteina, il collagene di tipo VI, che ancora le fibre muscolari alla matrice extracellulare, la struttura che circonda e supporta le cellule. Il meccanismo alla base della malattia risiede nei mitocondri, le "centrali energetiche" cellulari. L'assenza di collagene VI manda un segnale di "corto circuito" ai mitocondri, che cominciano a bruciare energia anziché produrne, danneggiando così le fibre muscolari, fino a portarle all'autodistruzione. La malattia si trasmette con modalità autosomica recessiva: i genitori sono portatori sani e hanno il 25% di probabilità di trasmettere la malattia a ciascuno dei figli. Esistono tuttavia anche casi di insorgenza sporadica, in cui non sono coinvolti altri membri della famiglia.

La diagnosi si basa sull'osservazione clinica; può avvalersi dell'esito della biopsia muscolare e di esami strumentali come la risonanza magnetica. È confermata dall'analisi genetica, con ricerca di mutazioni nei geni coinvolti.

Non esiste al momento una cura risolutiva, ma sono possibili solo trattamenti sintomatici. È stato effettuato uno studio pilota su 6 pazienti con la ciclosporina A, che aveva dato buoni risultati in test sugli animali. Si è osservato un incoraggiante aumento della rigenerazione e forza muscolare negli arti senza miglioramento della funzione respiratoria.

LEGATE AL CROMOSOMA X

Le **distrofie muscolari di DUCHENNE (Dmd) e di BECKER (Dmb)** sono due varianti, rispettivamente più e meno grave, della stessa malattia neuromuscolare caratterizzata dall'assenza, carenza o alterazione di una proteina chiamata distrofina. Queste condizioni, definite in generale distrofinopatie, portano a degenerazione del tessuto muscolare e quindi alla progressiva perdita di forza e riduzione delle abilità motorie.

La DMD è più frequente, ha un esordio più precoce ed è più grave rispetto alla DMB. La prevalenza della DMD è 1/3.300 neonati maschi (quindi 150-200 casi all'anno). La prevalenza della DMB varia tra 1/18.000 e 1/31.000 maschi.

- Nella Dmd la distrofina è del tutto assente e i primi sintomi si manifestano, generalmente, tra i 2 e i 6 anni. I bambini affetti spesso imparano a camminare in ritardo, mostrano un'andatura particolare (anserina), tendono a camminare sulle punte (piedi in equinismo) hanno difficoltà a rialzarsi da terra, a saltare, a fare le scale. Tipicamente è presente ipertrofia dei polpacci (segno di Gowers). La malattia progredisce causando grave scoliosi, perdita della deambulazione entro i 12 anni, quindi perdita della funzione degli arti superiori. Anche i muscoli respiratori e il cuore sono coinvolti e sono proprio le complicanze cardiache e respiratorie (insufficienza respiratoria restrittiva) a ridurre l'aspettativa di vita di questi pazienti. In alcuni casi ci può essere un deficit cognitivo, di entità molto variabile.
- Nella Dmb, la distrofina è ridotta o alterata, ma mai assente. A livello motorio, le manifestazioni di questa forma ricalcano quelle della Dmd, ma in forma più lieve e con esordio più tardivo. Le complicazioni cardiache costituiscono il problema principale: se vengono riconosciute e curate in tempo, l'aspettativa di vita di questi pazienti può essere del tutto normale.

Entrambe le forme sono causate da alterazioni del gene codificante per la distrofina, localizzato sul cromosoma X: a seconda del tipo di alterazione si potrà avere la forma di Duchenne o di Becker. La malattia si trasmette con modalità legata all'X: in genere solo i maschi (che hanno un solo cromosoma X) presentano i sintomi, mentre le femmine, a parte alcune eccezioni, risultano essere delle portatrici sane

(perché possiedono un altro cromosoma X oltre a quello mutato, che può quindi compensarne le funzioni). Si stima che circa due volte su tre la mamma di un bambino con distrofinopatia viene confermata portatrice sana. In circa un terzo dei casi le madri risultano invece non portatrici; la malattia, in questo caso, è dovuta a una nuova mutazione del gene per la distrofina.

Sia per la Dmd sia per la Dmb, la diagnosi si basa innanzitutto sull'osservazione clinica ed esami di laboratorio mettono in evidenza il danno muscolare. La diagnosi clinica può essere confermata con vari metodi. I livelli della creatinfosfochinasi sono da 50 a 200 volte superiori rispetto al normale nella DMD e tra 10 e 35 volte superiori nella DMB. La biopsia muscolare mostra varie alterazioni (fibre rigeneranti e necrotiche). Gli studi immunoistochimici mostrano l'assenza della distrofina (DMD) o la sua presenza in quantità e/o qualità anomale (DMB). Le analisi molecolari evidenziano spesso delezioni del gene DYS. La diagnosi differenziale si pone con le sarcoglicanopatie. È importante lo screening delle femmine portatrici nella famiglia. La diagnosi prenatale richiede una preliminare precisa caratterizzazione molecolare nel probando.

Al momento non esiste una terapia risolutiva per la malattia. La qualità di vita dei pazienti può notevolmente migliorare con trattamenti sintomatici e pluridisciplinari (fisioterapia, valutazione della funzionalità cardiaca e respiratoria ecc.) che gestiscano i vari aspetti della malattia: motorio, respiratorio e cardiaco. La somministrazione di steroidi può aiutare a stabilizzare le abilità motorie. Attualmente sono in corso di sperimentazione diversi approcci terapeutici, tra cui la terapia cellulare e la terapia molecolare con exon-skipping, oltre a diversi trattamenti farmacologici.

❖ **Forma sintomatica della distrofia muscolare di Duchenne e di Becker nelle femmine portatrici:** è stata riportata solo una piccola percentuale di femmine portatrici clinicamente affette (il 24% delle femmine portatrici appartenenti alle famiglie affette da DMD e il 19% di quelle appartenenti alle famiglie affette da DMB). Nelle femmine portatrici sintomatiche, la malattia si manifesta di solito nell'età adulta. La debolezza muscolare in genere varia dalle forme leggere a quelle moderate e di solito è prossimale e asimmetrica; spesso gli arti superiori sono più deboli rispetto a quelli inferiori. Sono stati descritti anche mialgie e crampi. Alcune pazienti presentano solo segni cardiaci. La DMD e la DMB sono malattie recessive legate all'X e sono provocate dal deficit di distrofina nei muscoli cardiaci e scheletrici, da delezioni/mutazioni del gene DMD (Xp21.2). Le femmine che presentano i segni clinici della DMD e della DMB sono di solito portatrici di riarrangiamenti del cromosoma X, oppure presentano un'inattivazione non casuale del cromosoma X, oppure sono affette dalla sindrome di Turner (assenza completa o parziale di un cromosoma X). La diagnosi viene confermata dai test molecolari. Per quanto riguarda i maschi affetti da DMD e DMB, la presa in carico deve essere multidisciplinare mentre le femmine portatrici della DMB e della DMD devono sottoporsi a regolari monitoraggi cardiaci. La prognosi per le femmine portatrici sintomatiche è variabile, ma di regola il decorso della malattia è più lieve nelle femmine.

COLLAGENOPATIE

MIOPATIA DI BETHLEM

La miopatia di Bethlem è una rara forma di distrofia muscolare a progressione lenta e quindi considerata "benigna". Nella fase conclamata è caratterizzata da ipotrofia lieve o moderata e da debolezza nei muscoli del tronco e degli arti. Un segno caratteristico è la retrazione dei muscoli flessori delle dita delle mani. La malattia si manifesta in genere in età pediatrica, ma anche durante l'adolescenza o l'età adulta. Poiché progredisce molto lentamente, solo una parte delle persone colpite necessita di sussidi per camminare (bastone, sedia a rotelle) dopo i 50-60 anni. Attualmente sono stati descritti meno di 100 casi, che indicano la rarità di questa malattia. Le caratteristiche cliniche non si differenziano molto da quelle osservate nelle altre forme di distrofia muscolare progressiva, fatta eccezione per le contratture delle dita, che sono caratteristiche e importanti per la diagnosi differenziale

Come la distrofia di Ullrich, la miopatia di Bethlem dipende da alterazioni in 3 geni - COL6A1, COL6A2 e COL6A3 - codificanti per componenti diverse di una stessa proteina, il collagene di tipo VI, che ancora le

fibre muscolari alla matrice extracellulare, la struttura che circonda e supporta le cellule. Il meccanismo alla base della malattia risiede nei mitocondri, le "centrali energetiche" cellulari. L'assenza di collagene VI manda un segnale di "corto circuito" ai mitocondri, che cominciano a bruciare energia anziché produrne, danneggiando così le fibre muscolari, fino a portarle all'autodistruzione. La malattia si trasmette con modalità autosomica dominante: esiste una possibilità su due che un genitore malato trasmetta il gene alterato, e quindi la malattia, ai propri figli.

La diagnosi si basa sull'osservazione clinica; può avvalersi dell'esito della biopsia muscolare e di esami strumentali come la risonanza magnetica. È confermata dall'analisi genetica, con ricerca di mutazioni nei geni coinvolti.

Non esiste al momento una cura risolutiva, ma si può intervenire con la fisioterapia e l'assistenza ortopedica per migliorare la qualità di vita dei pazienti. È allo studio la possibilità di avviare una sperimentazione clinica su una sostanza, la ciclosporina A, che ha dato buoni risultati in test sugli animali e in un primo studio pilota condotto però su pochissimi pazienti. In alcuni di questi si è osservato un incoraggiante aumento della rigenerazione muscolare. Tuttavia è ancora presto per dire se il farmaco funzionerà davvero.

MALATTIA DI ULLRICH: vedi su

SINDROME DI MARFAN

La sindrome di Marfan è una malattia genetica che colpisce il tessuto connettivo, cioè il tessuto che costituisce l'impalcatura dell'organismo. La prevalenza stimata è 1/5.000, senza differenza tra i sessi. I sintomi possono insorgere a tutte le età e variano notevolmente tra le persone affette, anche all'interno della stessa famiglia. Il coinvolgimento cardiovascolare è caratterizzato da: 1) progressiva dilatazione dell'aorta, associata a un aumento del rischio di dissezione aortica, che compromette la prognosi; la dilatazione aortica può esitare in un'insufficienza della valvola aortica; 2) insufficienza della valvola mitralica, che può essere complicata da aritmie, endocarditi o insufficienza cardiaca. Il coinvolgimento dello scheletro è spesso il primo segno della malattia e comprende la dolicoostenomelia (eccessiva lunghezza delle estremità), il sovrappeso, l'aracnodattilia, l'ipermobilità delle articolazioni, la scoliosi, la protrusione dell'acetabolo, la deformità del torace (torace carenato o pectus excavatum), la dolicocefalia dell'asse antero-posteriore, la micrognazia o l'ipoplasia della regione mascellare. I segni oculari comprendono la miopia assiale, che provoca il distacco della retina e la dislocazione del cristallino (segni caratteristici sono l'ectopia o la lussazione). Le complicazioni oculari, soprattutto l'ectopia del cristallino, possono esitare nella cecità.

Nella maggior parte dei casi la malattia è causata da mutazioni del gene della fibrillina-1, localizzato sul cromosoma 15. La trasmissione avviene in genere con modalità autosomica dominante (il genitore malato ha il 50% di probabilità di trasmettere la malattia a ciascuno dei propri figli), ma in un quarto dei casi circa la malattia si manifesta in modo sporadico (senza che vi siano altri casi in famiglia). In alcune famiglie con una forma particolare della sindrome sono state identificate mutazioni a carico di altri due geni, chiamati TGFRB1 e TGFRB2. Di fatto i pazienti portatori di mutazioni in questi geni sono affetti da una sindrome che può somigliare a volte alla sindrome di Marfan, ma che si chiama sindrome di Loeys-Dietz.

La diagnosi viene effettuata sulla base dell'osservazione clinica, dell'analisi della storia familiare e del test genetico che ricerca mutazioni del gene Fibrillina-1. Il test genetico è particolarmente complesso perché il gene è molto grande. Quando si conosce la mutazione da cercare, è possibile effettuare la diagnosi prenatale con indagine sui villi coriali.

La diagnosi si basa sui segni clinici e sulla storia familiare. Tuttavia, a causa dell'estrema variabilità dei quadri clinici, può essere difficile stabilire la diagnosi. A supporto della diagnosi sono stati proposti dei criteri diagnostici internazionali (i criteri di Ghent) basati sui segni clinici principali e su quelli meno comuni. La diagnosi differenziale si pone con la sindrome MASS, la sindrome di Shprintzen-Goldberg, il prolasso della valvola mitrale, la sindrome di Ehlers-Danlos e altre malattie che si associano all'aneurisma dell'aorta, come la sindrome di Loeys-Dietz (si vedano questi termini). Una persona affetta ha una probabilità del 50%

di trasmettere la mutazione patogenetica. La diagnosi genetica prenatale è possibile nelle famiglie nelle quali è stata identificata la mutazione responsabile della malattia.

La gestione della malattia dovrebbe essere multidisciplinare e si dovrebbe avvalere della consulenza di diversi specialisti, compreso il cardiologo, il genetista, il reumatologo, l'oculista, il pediatra e il radiologo. La presa in carico ha l'obiettivo principale di limitare la dilatazione dell'aorta (mediante farmaci beta-bloccanti e la riduzione dell'attività sportiva) e di monitorare periodicamente l'aorta (ecocardiografie con cadenza annuale), al fine di sostituirla, prima dell'insorgenza della dissecazione. L'impiego della chirurgia è consigliato per la correzione delle anomalie scheletriche (stabilizzazione della colonna vertebrale nel caso di scoliosi o la correzione delle deformità toraciche) e delle anomalie oculari (laserterapia o sostituzione del cristallino lussato). Il trattamento è comunque sintomatico. La prognosi dipende dalla gravità dell'interessamento dell'aorta. Seguendo un follow-up regolare e un trattamento adeguato, l'aspettativa di vita dei pazienti è oggi simile a quella della popolazione generale. Infatti, negli ultimi 30 anni, è aumentata di circa 30 anni.

MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE

Le malattie da accumulo lisosomiale o (LSD) acronimo dall'inglese Lysosomal Storage Disease sono un'eterogenea famiglia di patologie, circa 50, dovute a diversi tipi di difetti genetici, accomunate dalla caratteristica di determinare un accumulo di metaboliti o sostanze nei lisosomi con conseguente perdita di funzionalità cellulare. Le cause di queste patologie sono sempre da ricondurre ad un'anomalia genetica, trasmessa con modalità autosomica recessiva oppure di tipo X-linked recessivo, come la malattia di Fabry e la sindrome di Hunter (MPS II).

Le malattie da accumulo lisosomiale sono classificate generalmente in base alla natura del materiale patologico accumulato, e possono essere sostanzialmente suddivise così (Sec. ICD-10);

- (E75) Malattie da accumulo lipidico soprattutto Sfingolipidosi (incluse la Malattia di Gauchere quella di Niemann-Pick)
- (E75.0-E75.1) Gangliosidosi (inclusa la Malattia di Tay-Sachs)
- (E75.2) Leucodistrofia
- (E76.0) Mucopolisaccaridosi (inclusa la Sindrome di Hunter e la Malattia di Hurler)
- (E77) Disordini da accumulo di glicoproteine
- (E77.0-E77.1) Mucolipidosi

Ancora, la glicogenosi di tipo II (malattia di Pompe) è anche un difetto nel metabolismo lisosomiale,[1] pur essendo, altrimenti nell'ICD-10, classificata come E74.0.

GLICOGENOSI

Le glicogenosi sono un gruppo di malattie metaboliche rare che colpiscono un bambino su 100.000 nati. Sono dovute alla carenza o al deficit funzionale di uno degli enzimi coinvolti nel metabolismo del glicogeno, il polisaccaride che funge da deposito e da riserva per le molecole di glucosio, che l'organismo utilizza prontamente in caso di bisogno di energia. Un accumulo di glicogeno nei tessuti (fegato, muscoli, rene, cervello) provoca gravi alterazioni organiche. Le persone affette da glicogenosi, non potendo utilizzare i propri depositi di zuccheri, sono costrette a mangiare continuamente sia di giorno che di notte per evitare di cadere in ipoglicemia, con possibile insorgenza di convulsioni e coma, pertanto richiedono una continua e attenta sorveglianza.

I difetti enzimatici alla base delle glicogenosi sono causati da errori del genoma, che si trasmettono per via ereditaria come fenotipo autosomico recessivo, tranne il tipo VIII, che si eredita come fenotipo recessivo legato al cromosoma X.

I tipi I, II, III sono le forme più frequenti, coprendo più del 90% dei casi. I soggetti affetti da glicogenosi devono alimentarsi almeno due volte durante la notte. Ciò comporta un sonno non sereno né per loro né per i loro genitori o chi gli sta accanto. Per ovviare a ciò può essere utilizzata la nutrizione enterale notturna, che consente al piccolo di riposare serenamente. Ciò richiede l'applicazione di un sondino nasogastrico, cioè un tubicino che attraverso la narice raggiunge lo stomaco del paziente. Il sondino va poi collegato con un raccordo a una pompa che spinge per tutta la notte una miscela di latti speciali, evitando in questo modo l'ipoglicemia.

Per curare la glicogenosi bisognerebbe correggere il difetto enzimatico della persona affetta da questa malattia. Ciò è attualmente impossibile perché la terapia genica è ancora in fase sperimentale.

GSD tipo 1 (malattia di Von Gierke)

La glicogenosi da deficit di glucosio-6-fosfatasi (G6P), o malattia da deposito di glicogeno (GSD) tipo 1, rappresenta un gruppo di malattie metaboliche ereditarie, compresi i tipi a e b, caratterizzata da intolleranza al digiuno, ritardo della crescita ed epatomegalia da accumulo di glicogeno e grassi a livello del fegato.

La prevalenza non è nota. L'incidenza annuale alla nascita è circa 1/100.000. Il tipo a interessa l'80% dei pazienti. Non è stata confermata l'esistenza di altri tipi (c, d).

La malattia può esordire alla nascita con epatomegalia oppure, più frequentemente, all'età di 3-4 mesi, con i sintomi dell'ipoglicemia indotta dal digiuno. I pazienti presentano fegato ingrossato, ritardo mentale, osteopenia, a volte osteoporosi, viso tondo con guance paffute, nefromegalia ed epistassi da disfunzione piastrinica. Inoltre, nel tipo b, le infezioni e la malattia infiammatoria dell'intestino sono secondarie alla neutropenia e alla disfunzione dei neutrofili. Le complicazioni tardive sono quelle epatiche (adenomi e più raramente epatocarcinoma) e quelle renali (proteinuria e a volte insufficienza renale).

La malattia è dovuta a una disfunzione nel sistema della G6P, una tappa chiave nella regolazione della glicemia. Le mutazioni nel gene G6PC (17q21) causano un deficit della subunità catalitica G6P-alfa che si esprime solo a livello del fegato, dei reni e dell'intestino (tipo a) e le mutazioni nel gene SLC37A4 (11q23) causano un deficit del trasportatore di G6P (G6PT) o della G6P translocasi, ad espressione ubiquitaria (tipo b). La trasmissione è autosomica recessiva.

La diagnosi si basa sul quadro clinico e sui livelli della glicemia e della lattacidemia, dopo un pasto (iperglicemia e ipolattacidemia), e dopo 3-4 ore di digiuno (ipoglicemia e iperlattacidemia). I livelli sierici dell'acido urico, dei trigliceridi e del colesterolo sono aumentati. Non è stata osservata una risposta glicemica al glucagone. La diagnosi è confermata dagli esami molecolari. È sempre meno utilizzato il dosaggio dell'attività di G6P sulla biopsia epatica.

La diagnosi differenziale si pone con le altre glicogenosi, in particolare la glicogenosi da deficit dell'enzima deramificante il glicogeno (deficit di GDE) o GSD tipo 3 (si veda questo termine), ma in quel caso la glicemia e la lattacidemia si elevano dopo il pasto e si abbassano con il digiuno. Devono essere considerati nella diagnosi differenziale i tumori epatici primitivi e la sindrome di Pepper (neuroblastoma metastatico del fegato), ma sono facilmente esclusi dagli esami clinici ed ecografici.

È possibile la diagnosi prenatale attraverso l'analisi molecolare degli amniociti o dei villi coriali. Può essere presa in considerazione la diagnosi genetica preimpianto.

La presa in carico ha lo scopo di evitare l'ipoglicemia (pasti frequenti, alimentazione enterale notturna e in seguito assunzione orale di amido crudo), l'acidosi (assunzione limitata di fruttosio e galattosio e assunzione orale di bicarbonato), l'ipertrigliceridemia (dieta, colestiramina, statine), l'iperuricemia (allopurinolo) e le complicazioni epatiche. In presenza di microalbuminuria, deve essere avviato un trattamento mirato alla protezione renale con gli inibitori dell'enzima di conversione. L'osteoporosi può richiedere l'uso dei bifosfonati. Il trapianto epatico, in caso di scarso controllo metabolico o di epatocarcinoma, corregge l'ipoglicemia, ma non la progressione del danno renale e, solo in alcuni casi, la neutropenia tipo b. Può essere effettuato il trapianto renale nel caso di una grave insufficienza. In alcuni pazienti è stato possibile effettuare un trapianto combinato di fegato-rene. Se la presa in carico è adeguata, la prognosi migliora: i pazienti hanno un'aspettativa di vita quasi normale

GSD tipo2 (Malattia di Pompe)

Descrizione. La Malattia di Pompe o Glicogenosi di tipo II è una patologia neuromuscolare rara, cronica, che colpisce circa 10.000 individui tra neonati, bambini e adulti nel mondo e circa 300 persone stimate in Italia. La Malattia di Pompe appartiene alla famiglia delle malattie rare da accumulo lisosomiale ed è caratterizzata dal mancato smaltimento del glicogeno, la riserva energetica dei muscoli.

A causa del difetto di un enzima, il glicogeno si accumula e danneggia il cuore, i muscoli di gambe e braccia e quelli della respirazione.

Le cause. La Malattia di Pompe è causata da un deficit dell'enzima lisosomiale alfa-glucosidasi acida (GAA), responsabile della degradazione del glicogeno, polimero del glucosio che ne rappresenta la fonte di deposito e riserva nei muscoli. I Pazienti affetti da malattia di Pompe possono non avere del tutto o in parte l'enzima GAA: ciò determina un accumulo eccessivo di glicogeno nelle cellule del corpo, in particolare nei muscoli, e di conseguenza il loro progressivo indebolimento.

Come si presenta. La Malattia di Pompe ha una presentazione clinica complessa ed eterogenea e in base all'età d'esordio, si riconoscono in:

- forma classica "infantile", si manifesta subito dopo la nascita. Il quadro clinico è caratterizzato da cardiomiopatia ipertrofica, cardiomegalia, insufficienza cardio-respiratoria, e ritardo nell'acquisizione o regressione delle tappe motorie. I bambini affetti da Malattia di Pompe presentano un'ipotonia grave e progressiva.
- forma a esordio tardivo "adulto", che può manifestarsi a qualsiasi età dopo il primo anno di vita, è caratterizzata da una progressione lenta e da esiti meno sfavorevoli di quelli della forma infantile. Questa forma colpisce prevalentemente i muscoli e risparmia generalmente il cuore. Il graduale indebolimento muscolare e i problemi respiratori sono i sintomi principali: i pazienti perdono la capacità di deambulare autonomamente, mentre dal punto di vista respiratorio si realizza un deterioramento progressivo della capacità ventilatoria che, se cronica, necessita il ricorso a una ventilazione assistita o alla tracheostomia.

Come si trasmette. La Malattia di Pompe è una patologia genetica a trasmissione autosomica recessiva che si trasmette da genitore a figlio. Il bambino eredita da ciascun genitore due copie del gene difettoso. Quando entrambi i genitori sono portatori del gene difettoso, esiste una percentuale del 25% che il bambino sviluppi la malattia. La patologia si riscontra in uomini e donne nella stessa misura e in ogni gruppo etnico.

La diagnosi. La Malattia di Pompe può essere difficile da diagnosticare, poiché molti dei suoi sintomi sono simili a quelli di altre malattie. Inoltre, per la rarità di casi in cui si presenta, può facilmente non essere riconosciuta o erroneamente diagnosticata. La forma infantile della Malattia di Pompe è generalmente più semplice da diagnosticare a causa della sua gravità.

La conferma della diagnosi avviene attraverso un saggio biochimico di misurazione dell'attività enzimatica della GAA. Nei bambini affetti dalla forma classica della malattia, l'attività della GAA è praticamente assente, mentre nella forma tardiva si riscontrano diversi livelli di attività residua. Il saggio è generalmente condotto nei linfociti, in colture di fibroblasti cutanei e in biopsie muscolari.

Di recente è stata introdotta la possibilità di fare diagnosi di Malattia di Pompe su goccia di sangue essiccata su filtri di carta bibula (Dried Blood Spot). Questo apre la strada all'implementazione dello screening neonatale per la Malattia di Pompe: una diagnosi tempestiva è, infatti, di fondamentale importanza, sia per la gravità della patologia soprattutto nella sua forma classica, sia per la presenza di una terapia in grado di modificarne la storia naturale.

Esistono infine due test di screening prenatale che possono essere eseguiti precocemente in gravidanza (se il bambino è chiaramente a rischio per la malattia) per scoprire se il feto è affetto dalla Malattia di Pompe. Il prelievo dei villi coriali viene effettuato entro la 12° settimana di gravidanza. Questo test prevede il prelievo di un piccolo campione di tessuto della placenta e l'analisi delle cellule per individuare la presenza o meno dell'enzima GAA.

L'amniocentesi viene effettuata intorno alla 15° settimana di gravidanza e consente di verificare l'attività enzimatica ed effettuare un'analisi del DNA, testando le cellule prelevate dal liquido amniotico.

Le terapie. Attualmente esiste un'unica terapia con autorizzazione al commercio, è la terapia enzimatica sostitutiva con Myozyme (alglucosidasi alfa), la prima ed unica disponibile per il trattamento della malattia.

L'enzima sostitutivo viene prodotto biotecnologicamente e somministrato per via endovenosa. La terapia enzimatica sostitutiva con GAA umano ricombinante prolunga in modo significativo la sopravvivenza di chi è affetto dalla forma classica, riduce significativamente la cardiomiopatia ed è stato dimostrato che risulta più efficace se somministrata in uno stadio iniziale della malattia. Nella Malattia di Pompe ad esordio tardivo, la terapia enzimatica sostitutiva si è dimostrata efficace nel rallentare la progressione della malattia.

GSD tipo 3 (malattia di Cori o di Forbes)

La glicogenosi tipo III (malattia di Cori o di Forbes) è dovuta al deficit di enzima deramificante, la cui azione, coordinata con quella della fosforilasi, è necessaria alla degradazione del glicogeno.

L'enzima (amilo-1,6 glicosidasi) ha diversi siti catalitici responsabili di attività transferasica e idrolitica.

L'incidenza è stimata in circa 1/100.000 nati (può essere maggiore nelle popolazioni nord-africane) e la sua trasmissione è autosomica recessiva.

La **sintomatologia** è meno grave rispetto al tipo I. La tolleranza al digiuno è variabile, ma gli episodi di ipoglicemia sono generalmente meno gravi e occasionalmente l'epatomegalia precoce scompare nell'età adulta.

Nella maggior parte dei casi si associa ipotonia muscolare e cardiomiopatia ipertrofica.

Fatta eccezione per alcuni casi ad evoluzione cirrotica o miopatica, di solito si osserva un miglioramento alla pubertà.

Le **alterazioni biochimiche** comprendono ipoglicemia senza acidosi, ipertrigliceridemia, ipertransaminasemia nell'infanzia.

A differenza del tipo I, c'è risposta al glucagone dopo i pasti, il deficit enzimatico può essere evidenziato su biopsia epatica o del trofoblasto, nei leucociti non congelati e nei fibroblasti.

Il **gene** è stato localizzato sul cromosoma 1p21, è stato clonato e sono state identificate alcune mutazioni.

Il **trattamento** è dietetico: in caso di ipoglicemia si raccomanda un'alimentazione enterale notturna, mediante sondino naso-gastrico e pasti frequenti arricchiti di amido crudo.

GSD tipo 4- Malattia di Andersen

La glicogenosi tipo IV (malattia di Andersen o amilopectinosi) è causata dal deficit di enzima ramificante, responsabile dell'accumulo di glicogeno a struttura anomala, meno ramificata, che richiama quella dell'amilopectina.

E' una glicogenosi rara e grave, a trasmissione autosomica recessiva; la malattia è eterogenea.

Esistono forme estremamente gravi con riduzione dei movimenti fetali, artrogriposi, ipoplasia polmonare e morte perinatale.

Nella forma classica i bambini, normali alla nascita, sviluppano durante i primi mesi epatomegalia, con ritardo dello sviluppo e ipotonia.

L'evoluzione è verso una cirrosi rapidamente evolutiva, con ipertensione portale e ascite, che porta alla morte nella prima infanzia.

È stata descritta in alcuni casi una forma epatica non evolutiva.

Esistono forme più tardive, caratterizzate da debolezza muscolare o da cardiomiopatia, che porta a insufficienza cardiaca e forme neurologiche dell'adulto.

La **diagnosi biochimica** si basa sull'evidenziazione, su biopsia, di glicogeno a struttura anomala e sulla dimostrazione di un deficit enzimatico nel fegato, nel muscolo, negli eritrociti, nei fibroblasti, nel trofoblasto o sugli amniociti in coltura.

Il **gene** è stato clonato e sono state identificate mutazioni. Non esiste un **trattamento** specifico; nelle forme gravi, senza interessamento cardiaco, può essere proposto un trapianto epatico.

GSD tipo 5 - Malattia di McArdle

La glicogenosi tipo V (malattia di McArdle) è dovuta al deficit di fosforilasi muscolare. I pazienti presentano una sindrome da intolleranza muscolare allo sforzo, con mialgie, crampi, affaticamento e debolezza muscolare.

Dopo l'esercizio, la metà dei pazienti presenta un aumento importante di creatin-chinasi e raddoppiamento con mioglobinuria (urine scure), che può esitare in insufficienza renale acuta.

Infine, molti presentano un fenomeno di "second wind": stanchezza, vomito, debolezza muscolare, mialgie, crampi e mioglobinuria. Generalmente la malattia si presenta nella forma classica, ma alcuni malati possono presentare forme molto sfumate e sono note forme infantili rapidamente fatali con ipotonia, debolezza muscolare generalizzata e insufficienza respiratoria progressiva.

La diagnosi biologica si basa sulla dimostrazione del mancato aumento dei lattati alla prova da sforzo sotto ischemia, così come di un accumulo di glicogeno e di un deficit di fosforilasi sulla biopsia muscolare.

La trasmissione è autosomica recessiva.

Il gene è stato localizzato sul cromosoma 11 (11q13), è stato clonato e sono state identificate varie mutazioni. La mutazione R49X è la più frequente nella popolazione caucasica.

La dieta iperproteica non sembra in grado di migliorarne l'evoluzione; il trattamento di solito proposto consiste in un allenamento fisico controllato, finalizzato a sviluppare le capacità ossidative mitocondriali muscolari, associato ad una dieta a base di glucidi, che deve essere programmata in rapporto all'esercizio.

GSD tipo 6 - Malattia di Hers

La glicogenosi tipo VI (malattia di Hers) è dovuta al deficit di fosforilasi epatica, enzima limitante della glicogenolisi, attivato da una cascata di reazioni enzimatiche: adenilato-ciclastasi, proteina chinasi dipendente dall'AMP ciclico, fosforilasi chinasi (responsabile della maggior parte dei casi di glicogenosi tipo VI).

È una glicogenosi rara, a trasmissione autosomica recessiva. I pazienti hanno un'evoluzione clinica molto sfumata.

Durante l'infanzia presentano epatomegalia e ritardo di crescita. Gli episodi ipoglicemici non sono molto gravi e sono poco frequenti, l'ipertransaminasemia e l'iperlipidemia sono moderate e incostanti.

L'epatomegalia migliora generalmente con l'età per scomparire alla pubertà.

La diagnosi biochimica si basa sull'evidenziazione, su biopsia epatica, di un accumulo di glicogeno e di un deficit parziale di fosforilasi totale attiva.

Il gene è stato localizzato sul cromosoma 14 (14q21-22), è stato clonato e sono state identificate alcune mutazioni.

Una dieta ricca di carboidrati e pasti regolari sono sufficienti a prevenire l'ipoglicemia, (Si veda anche "glicogenosi tipo VI da deficit di fosforilasi chinasi").

GSD tipo 7 - Malattia di Tarui

La glicogenosi tipo VII (malattia di Tarui) è una rara malattia (circa 30 casi) che interessa principalmente i Giapponesi e gli Ebrei Ashkenazi.

È dovuta al deficit di isoenzima muscolare della fosfofruttochinasi, enzima chiave della regolazione della glicolisi anaerobia, che comprende tre isoenzimi (muscolo, fegato e piastrine).

I malati presentano una sindrome da intolleranza muscolare allo sforzo, più grave rispetto al tipo V e senza fenomeno del "second wind": stanchezza, vomito, debolezza muscolare, mialgie, crampi e mioglobinuria.

Si associa una emolisi compensata (aumento della bilirubina e dei reticolociti) e iperuricemia.

È nota anche una forma neonatale rapidamente fatale (6 famiglie).

La diagnosi biologica si basa sulla dimostrazione su biopsia muscolare di un accumulo di glicogeno a struttura anomala e di un deficit enzimatico (da 1 a 33% di attività residua, mentre negli eritrociti è superiore al 50%).

La modalità di trasmissione è autosomica recessiva, sebbene siano stati riportati alcuni casi pseudo-dominanti e eterozigoti sintomatici.

Il gene è stato localizzato sul cromosoma 1 (1q) e sono state identificate 15 mutazioni. Il trattamento consiste nell'evitare esercizi intensi. I glucidi comporterebbero una diminuzione delle prestazioni (da diminuzione degli acidi grassi liberi e dei corpi chetonici).

GSD tipo 8.

Caratterizzata dalla presenza dell'enzima fosforilasi epatica ma in forma inattiva. Manifestazioni cliniche sono: epatomegalia presente dalla prima infanzia e progressiva cerebropatia degenerativa.

GSD tipo 9 - Deficit di Fosforilasi chinasi

Le glicogenosi tipo VIa (e/o IX) da deficit di fosforilasi chinasi sono le più comuni glicogenosi tipo VI (circa 80%).

I malati hanno un'evoluzione clinica molto sfumata (si veda anche il tipo VIb), sebbene in alcuni casi si possa presentare in forma più grave.

La fosforilasi chinasi è un enzima esadecamerico, tetramero di 4 subunità: [alfa, beta, gamma, delta] x 4. La glicogenosi tipo VIa (o VIII), a trasmissione recessiva legata al cromosoma X (il 75% dei casi di tipo VI), causa un deficit epatico isolato, dovuto alla subunità regolatrice alfa, codificata dal gene PHKA2, localizzato in Xp22.

A seconda che il deficit enzimatico possa essere dimostrato negli eritrociti e nel fegato o solo nel fegato, si distinguono due sottogruppi (XLG1 e XLG2), ma l'analisi mutazionale ha dimostrato che si trattava di mutazioni della stessa sub-unità.

La glicogenosi tipo IX, a trasmissione autosomica recessiva (10% dei casi di glicogenosi tipo VI da deficit di fosforilasi chinasi) causa un deficit espresso a livello del fegato, del muscolo e degli eritrociti, anche se il muscolo è poco colpito sul piano clinico (ipotonia discreta).

La subunità responsabile è quella regolatrice beta, codificata dal gene PHKB, localizzato in 16q. Inoltre, esistono alcuni rari casi molto gravi (ad evoluzione cirrotica) di deficit epatico isolato (trasmissione autosomica recessiva), dovuti alla mutazione della sub-unità catalitica gamma codificata dal gene PHKG2 (localizzato in 16p); casi di deficit muscolare isolato; un caso di deficit cardiaco isolato.

GSD tipo 0 - Deficit di glicogeno-sintetasi

La glicogenosi tipo 0 o deficit di glicogeno-sintetasi non è una glicogenosi propriamente detta, in quanto il deficit enzimatico comporta una diminuzione delle riserve di glicogeno.

Si tratta di un deficit genetico molto raro a trasmissione autosomica recessiva, i sintomi clinici comprendono l'ipoglicemia a digiuno (senza epatomegalia), associata ad affaticamento mattutino e, sul piano biochimico, iperchetonemia senza iperalaninemia, né iperlattacidemia.

Dopo i pasti compaiono sia una importante iperglicemia, sia un aumento dei lattati e dell'alanina.

La diagnosi di laboratorio, sospetta dopo prove da carico di glucosio, richiede una biopsia epatica, che dimostra una concentrazione di glicogeno normale o poco diminuita e permette di mettere in evidenza il deficit enzimatico (che non è espresso nel muscolo, negli eritrociti, nei leucociti o nei fibroblasti); il gene è stato localizzato sul cromosoma 12p22.2.

La sua struttura è conosciuta e sono state identificate diverse mutazioni.

La terapia è dietetica, con pasti frequenti, ricchi in proteine durante la giornata e arricchiti di amido crudo alla sera.

MUCOPOLISACCARIDOSI

Mucopolisaccaridosi di tipo 1

La mucopolisaccaridosi tipo I (MPS I) è una malattia rara da accumulo lisosomiale del gruppo delle mucopolisaccaridosi. Esistono 3 varianti di gravità variabile: la sindrome di Hurler, la più grave; la sindrome di Scheie, la più lieve; la sindrome di Hurler-Scheie dal fenotipo intermedio.

La prevalenza è di 1/100.000: la sindrome di Hurler ne rappresenta il 57%, la sindrome di Hurler-Scheie il 23% e la sindrome di Scheie il 20%.

Nella forma grave (**sindrome di Hurler o MPS I-H**), i sintomi principali sono le deformità scheletriche e il ritardo psicomotorio. Esordisce all'età di 6-8 mesi. Altri segni clinici sono opacità corneale, organomegalia, malformazioni cardiache, bassa statura, ernie, dismorfismi facciali e irsutismo. L'esame radiologico dello scheletro evidenzia segni tipici della disostosi multipla. Dopo i 2 anni può insorgere idrocefalo.

I pazienti con la forma a esordio nell'età adulta (**sindrome di Scheie o MPS I-S**) hanno una statura normale senza deficit cognitivo. Sintomi tipici sono la rigidità articolare, opacità corneali, la sindrome del tunnel carpale e lievi alterazioni scheletriche. Possono essere presenti anomalie della valvola aortica. La compressione del midollo cervicale da infiltrazione dei glicosaminoglicani della dura madre può causare paresi spastica quando non corretta con intervento di neurochirurgia.

I pazienti con la forma intermedia (**sindrome di Hurler-Scheie o MPS I-H/S**) hanno un'intelligenza normale o quasi normale, ma presentano disabilità fisiche di grado variabile.

La **trasmissione** è autosomica recessiva. Questi diversi fenotipi sono dovuti a mutazioni alleliche nel gene dell'alfa-L-iduronidasi (IDUA, situato sul braccio corto del cromosoma 4, 4p16.3). Le mutazioni causano un deficit completo dell'enzima in MPS I-H e una ridotta funzione in MPS I-S, causando depositi di dermatan solfato (DS) ed eparan solfato (HS) nei lisosomi.

La **diagnosi** precoce è difficile in quanto i primi sintomi sono aspecifici (ernie, infezioni respiratorie), ma è comunque fondamentale iniziare la terapia tempestivamente. La diagnosi biologica si basa sul riscontro di un aumento dell'escrezione urinaria di DS e HS e del deficit enzimatico (nel plasma, nei linfociti, nei fibroblasti, nelle cellule del trofoblasto o negli amniociti). La MPS VI (sindrome di Maroteaux-Lamy) è simile per molti aspetti alla MPS I. Tuttavia i pazienti con MPS VI non presentano mai ritardo mentale. Anche la MPS II, una malattia recessiva legata al cromosoma X caratterizzata da gravi contratture alle articolazioni, condivide molti segni clinici con la MPS I.

Si raccomanda la consulenza genetica. Nelle famiglie dove è stata identificata la mutazione, la diagnosi prenatale si effettua con l'analisi enzimatica e con la caratterizzazione molecolare delle mutazioni. Il genotipo deve essere stabilito alla diagnosi in tutti i pazienti, in quanto è determinante per la scelta dell'approccio terapeutico.

Il **trattamento** è sintomatico e dovrebbe essere implementato da un team multidisciplinare. In alcuni pazienti si è dimostrato utile il trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Il trattamento con l'enzima sostitutivo (laronidasi) ha ottenuto dall'UE l'autorizzazione all'immissione in commercio come farmaco orfano nel 2003. Tutti i pazienti, compresi quelli che non hanno ricevuto un trapianto o con trapianto non andato a buon fine, possono ricevere dei significativi benefici dalla terapia di sostituzione enzimatica (ERT). Il farmaco, somministrato in infusioni settimanali, può migliorare la funzione polmonare e la mobilità delle articolazioni. Il trattamento precoce rallenta la progressione della malattia. Tuttavia, non è efficace sulle lesioni neurologiche. L'aspettativa di vita è normale o solo lievemente ridotta nella sindrome di Scheie, ma è limitata nella sindrome di Hurler, nella quale il decesso sopraggiunge prima dell'adolescenza, a causa delle complicazioni cardiovascolari e respiratorie.

mucopolisaccaridosi tipo II

L'incidenza è compresa tra 1/72.000 e 1/132.000 nati maschi.

Il quadro clinico varia tra le forme gravi (le più frequenti), con una regressione precoce dello sviluppo psicomotorio, alle forme lievi. Alla nascita i bambini sono normali e i sintomi compaiono progressivamente. Nelle forme gravi i segni clinici comprendono le ernie, i dismorfismi facciali (macroGLOSSIA, bocca costantemente aperta, tratti del viso grossolani), l'epatosplenomegalia, la ridotta motilità articolare, la sindrome del tunnel carpale, la disostosi multipla, la bassa statura, i disturbi del comportamento e la regressione psicomotoria, che comporta ritardo mentale, sordità, problemi cardiaci e respiratori e segni cutanei (cute a buccia d'arancia sulle scapole e sulle cosce); di solito le cornee sono trasparenti. Le forme intermedie sono caratterizzate da intelligenza normale, dismorfismi lievi, disostosi e buone attese di vita. La MPS II è dovuta al deficit di iduronato-2-sulfatasi (IDS), che causa l'accumulo nei lisosomi di due specifici mucopolisaccaridi, il dermatan solfato (DS) e l'eparan solfato (HS). Il gene-malattia è stato localizzato sul cromosoma Xq28 e sono state identificate circa 320 mutazioni. La MPS II è l'unica mucopolisaccaridosi a trasmissione recessiva legata all'X. Sebbene teoricamente solo i maschi siano affetti, sono state descritte circa 12 femmine affette: nella maggior parte dei casi, l'inattivazione non casuale dell'X comporta l'espressione preferenziale del cromosoma X mutato.

La diagnosi si basa sul riscontro di alti livelli di DS e HS nelle urine e viene confermata dalla dimostrazione del deficit enzimatico nel siero, nei leucociti o nei fibroblasti. Per escludere il deficit multiplo di sulfatasi (malattia di Austin, si veda questo termine), dovrebbe essere testata l'attività enzimatica di un'altra sulfatasi. La diagnosi differenziale si pone anche con la MPS I nei maschi. Nelle femmine a rischio di essere portatrici, il dosaggio dell'attività enzimatica non fornisce un risultato conclusivo, in quanto può essere presente inattivazione non casuale dell'X. Pertanto è necessario eseguire il test genetico, nei casi in cui la mutazione sia identificata nel probando.

La diagnosi prenatale (eseguita misurando l'attività della IDS o ricercando la mutazione nel trofoblasto o negli amniociti) viene effettuata solo quando il feto è di sesso maschile.

In aggiunta al trattamento sintomatico, che richiede un approccio multidisciplinare, non viene consigliato il trapianto allogenico di midollo osseo, in quanto non previene il ritardo mentale. Nel 2007, è stata rilasciata dall'UE l'autorizzazione di immissione in commercio della terapia enzimatica sostitutiva con infusione dell'enzima ricombinante (idursulfasi) in qualità di farmaco orfano finalizzato al trattamento a lungo termine dei pazienti. Le sperimentazioni cliniche hanno mostrato un miglioramento della deambulazione e del quadro respiratorio e miglioramenti significativi a livello epatico, splenico e cardiaco. Tuttavia, non sono stati descritti miglioramenti del quadro neurologico. Nei pazienti con la forma più grave, le attese di vita sono molto ridotte, e di solito i pazienti muoiono prima dei 20 anni, per complicazioni cardio-respiratorie. Nelle forme intermedie, i pazienti sopravvivono in discrete condizioni fino all'età adulta e talvolta, nei pazienti colpiti in maniera molto meno grave, fino oltre i 60 anni.

Mucopolisaccaridosi di tipo 3 (sindrome di San Filippo)

È caratterizzata da grave e rapido deterioramento mentale. La malattia è sottodiagnosticata (in quanto i distorsioni di solito sono molto lievi).

Quadro clinico. I primi sintomi compaiono tra i 2 e i 4 anni, con disturbi del comportamento (ipercinesia, aggressività) e deterioramento mentale, disturbi del sonno e distorsioni molto lievi. Il coinvolgimento neurologico diviene più evidente intorno ai 10 anni, con perdita delle capacità motorie e problemi di comunicazione. Le convulsioni spesso insorgono dopo i 10 anni. Inoltre sono stati descritti alcuni pazienti con forme attenuate.

Trasmissione. Tutte le MPS III sono trasmesse con modalità **autosomica recessiva**. Ogni sottotipo della MPS III è dovuto al deficit di uno dei quattro enzimi necessari per la degradazione della HS: l'eparan sulfamidasi nella MPS IIIA, l'alfa-N-acetilglucosaminidasi nella MPS IIIB, l'alfa-glucosaminide N-acetiltransferasi nella MPS IIIC, e la N-acetilglucosamina-6-solfato sulfatasi nella MPS IIID. I quattro geni codificanti per questi enzimi sono stati mappati (MPS IIIA su 17q25, MPS IIIB su 17q21, MPS IIIC nella regione pericentromerica del cromosoma 8, MPS IIID su 12q14) e sono state identificate numerose mutazioni..

Diagnosi. La diagnosi si basa sull'identificazione di alti livelli di eparan solfato (HS) nelle urine. La dimostrazione di un deficit di uno dei quattro enzimi nelle colture leucocitarie o nei fibroblasti permette di determinare il sottotipo di MPS III. Per quanto riguarda i tipi IIIA e IIID, la misurazione dell'attività di un'altra sulfatasi è necessaria per escludere il deficit multiplo di sulfatasi (malattia di Austin, si veda questo termine). Quando la mutazione è stata identificata nel probando, possono essere cercati i soggetti eterozigoti nella famiglia.

Terapia. Dato che non è disponibile nessuna terapia efficace, la diagnosi prenatale (attraverso la ricerca delle mutazioni o la misurazione dell'attività enzimatica nel trofoblasto o negli amniociti) è l'unica opzione disponibile per i genitori con rischio di trasmissione della malattia. Il trapianto allogenico di midollo osseo è controindicato in quanto non rallenta il deterioramento mentale, anche nei pazienti trapiantati prima della comparsa dei sintomi.

Attualmente, la terapia genica è in corso di sperimentazione su modelli animali, per i sottotipi IIIA e IIIB. Il deterioramento neurologico accompagnato dalle complicanze multiple richiede una presa in carico multidisciplinare, tale da consentire un trattamento sintomatico idoneo. La prognosi è sfavorevole; la maggior parte dei casi con sottotipo IIIA muore alla fine della seconda decade di vita. Sono state osservate sopravvivenze più lunghe (30/40 anni) nei sottotipi B e D.

Mucopolisaccaridosi tipo 4 (malattia di Morquio)

Quadro clinico. Caratterizzata da una displasia spondilo-epifiso-metafisaria. Se ne conoscono due forme, A e B. La prevalenza è circa 1/250.000 per il tipo IVA, anche se l'incidenza varia molto tra i diversi paesi. La MPS IVB è molto rara. La MPS IVA è una displasia spondilo-epifiso-metafisaria che generalmente viene diagnosticata durante il secondo anno di vita, dopo l'acquisizione della motricità. Le deformità scheletriche (platispondilia, cifosi, scoliosi, petto carenato, ginocchio valgo, deformità delle ossa lunghe) diventano più evidenti con la crescita del bambino.

L'iperlassità articolare si accompagna a lussazioni frequenti (anche, ginocchia). Il coinvolgimento scheletrico non causa solo il deterioramento della deambulazione e delle attività quotidiane, ma anche l'arresto della crescita attorno agli 8 anni, con una statura finale di 1-1,50 metri, a seconda della gravità della malattia.

Le complicanze neurologiche sono secondarie alle deformità scheletriche. Verso i 5-6 anni l'ipoplasia del processo odontoideo e l'iperlassità articolare causano instabilità delle prime due vertebre cervicali, con rischio di compressione sul midollo spinale. I sintomi extra-scheletrici comprendono i problemi respiratori, l'epatomegalia, le valvulopatie, la sordità e le opacità corneali. L'intelligenza è normale. Il quadro clinico è molto simile a quello del tipo IVB e le due forme non possono essere differenziate in quanto la gravità dei sintomi è variabile in entrambe.

Trasmissione. In entrambe le forme la trasmissione è *autosomica recessiva*. Le MPS IV sono dovute al deficit di uno dei due enzimi necessari per la degradazione del cheratan solfato (KS): la N-acetilgalattosammina-6-solfato solfatasi è implicata nella MPS IVA e la beta-D-galattosidasi nella MPS IVB. I geni codificanti per questi due enzimi sono stati localizzati e clonati (GALNS su 16q24 e GLB1 su 3p) e le mutazioni sono state identificate (118 in GALNS).

Diagnosi. La diagnosi, che si basa sul riscontro di un aumento dell'escrezione urinaria di KS (incostante) e di galattosiligosaccaridi nella MPS IVB, viene confermata con la dimostrazione del deficit enzimatico nelle colture di leucociti o fibroblasti. Lo studio enzimatico consente di escludere altre osteocondrodisplasie. La differenziazione tra la MPS IVB e la GM1 gangliosidosi tipo III (si veda questo termine) è spesso difficile nei bambini, anche se 9 su 59 mutazioni in GLB1 si associano alla MPS IVB. I soggetti eterozigoti possono essere identificati nelle famiglie con mutazione nota e la diagnosi prenatale è possibile (attraverso l'analisi molecolare o il dosaggio enzimatico nel trofoblasto o negli amniociti). L'anestesia generale può dare problemi nei pazienti con MPS tipo IV, a causa delle difficoltà nell'intubazione.

Trattamento. Dato che il trapianto allogenico di midollo osseo non è efficace sui sintomi scheletrici, il trattamento è sintomatico (protesi, chirurgia, consolidamento del collo attraverso la fusione delle vertebre). È in fase di sviluppo la terapia con enzima ricombinante diretta verso il tessuto osseo. La prognosi dipende dalla gravità della malattia e dalla qualità della presa in carico, che può permettere ai pazienti di sopravvivere fino ai 50 anni.

Mucopolisaccaridosi 5, riclassificata Mucopolisaccaridosi I S

Mucopolisaccaridosi di tipo 6 (malattia o sindrome di Maroteaux-Lamy)

La mucopolisaccaridosi tipo 6 (MPS 6) è una malattia da deposito lisosomiale con coinvolgimento multisistemico progressivo, associata al deficit di arilsulfatasi B (ASB), che causa un accumulo di dermatan solfato.

La prevalenza alla nascita è compresa tra 1/43.261 e 1/1.505.160 nati vivi. La malattia è caratterizzata da un'ampia gamma di sintomi, con forme a progressione lenta e rapida.

Quadro clinico. La displasia scheletrica, che è caratteristica, si estrinseca con bassa statura, disostosi multipla e artropatia degenerativa. Le forme a progressione rapida possono esordire alla nascita, con un aumento dei livelli dei glicosaminoglicani nelle urine (GAG, di solito >100 mcg/mg creatinina), lieve disostosi multipla, bassa statura e decesso prima della seconda o della terza decade di vita.

È stata descritta una forma a progressione più lenta ad esordio più tardivo, che presenta un aumento moderato dei glicosaminoglicani (in genere <100 mcg/mg creatinina), lieve disostosi multipla e decesso nella quarta o quinta decade di vita.

Possono associarsi altri segni clinici: valvulopatia, riduzione della capacità polmonare, epatosplenomegalia, sinusite, otite media, sordità, apnea durante il sonno, opacità corneale, sindrome del tunnel carpale ed ernia inguinale od ombelicale. Sebbene il deficit cognitivo non sia di solito presente nella MPS 6, i sintomi a carico del sistema nervoso centrale possono comprendere la compressione midollare da instabilità del rachide cervicale, l'ispessimento delle meningi e/o la stenosi del canale midollare, l'idrocefalo comunicante, l'atrofia del nervo ottico e la cecità.

Trasmissione. La malattia è trasmessa come carattere *autosomico recessivo* ed è causata dalle mutazioni nel gene ARSB, mappato sul cromosoma 5 (5q13-5q14). Sono state descritte più di 130 mutazioni di ARSB,

che causano l'assenza o la riduzione dell'attività dell'arilsulfatasi (ASB o N-acetilgalattosamina 4-sulfatasi) e la mancata degradazione del dermatan solfato e del condroitin-solfato.

Diagnosi. La diagnosi in genere si basa sul quadro clinico e sulla dimostrazione di un'attività di ASB inferiore al 10% rispetto al normale, nei fibroblasti in coltura o nei leucociti isolati, e sull'evidenza di un'attività normale di un altro enzima della famiglia delle sulfatasi (che esclude la mucosulfatidosi; si veda questo termine). È consistente con la diagnosi l'aumento del dermatan solfato nelle urine, in assenza di eparan solfato. Oltre che con il deficit multiplo di sulfatasi, la diagnosi differenziale si pone con le altre forme di MPS (MPS 1, 2, 4A, 7), la sialidosi e la mucopolipidosi (si vedano questi termini).

Trattamento. Prima della commercializzazione della terapia enzimatica sostitutiva (ERT) con galsulfasi (Naglazyme®), la presa in carico si limitava a un trattamento sintomatico e al trapianto di cellule staminali emopoietiche. La terapia a base di galsulfasi, oggi largamente diffusa, è specifica e permette di migliorare i sintomi della malattia, con un profilo di sicurezza accettabile. La prognosi è variabile e dipende dall'età di esordio, dalla rapidità della progressione, dall'età in cui si inizia la ERT e dalla qualità del trattamento.

Mucopolisaccaridosi di tipo 7 (sindrome di Sly)

Dopo la prima descrizione della malattia, fatta da Sly nel 1973, sono stati descritti meno di 40 pazienti con un esordio neonatale o intermedio. Tuttavia, la frequenza della malattia può essere sottostimata, dato che la forma più frequente è quella a presentazione prenatale con idrope fetale non-immune, che è sottodiagnosticata.

Quadro clinico. I segni clinici sono estremamente variabili: sono note forme prenatali con idrope fetale non-immune e forme neonatali gravi con dismorfismi, ernie, epatosplenomegalia, piedi torti, disostosi, ipotonia grave e disturbi neurologici, che esitano in ritardo mentale grave e bassa statura nei pazienti che sopravvivono. Infine, sono noti anche casi molto lievi, che vengono diagnosticati durante l'adolescenza o la vita adulta dopo la comparsa della cifosi toracica.

Trasmissione. La trasmissione è *autosomica recessiva*. La malattia è causata dal deficit dell'enzima beta-D-glucuronidasi, che determina l'accumulo di diversi glicosaminoglicani (dermatan solfato (DS), eparan solfato (HS) e condroitin solfato (CS)) nei lisosomi. Il gene-malattia è stato localizzato sul cromosoma 7q21-q22 e sono state identificate più di 40 mutazioni.

Diagnosi. La diagnosi viene sospettata dopo avere riscontrato nelle urine livelli aumentati di glicosaminoglicani (CS isolato o CS+HS+DS), anche se questo segno può mancare nelle forme adulte. La diagnosi viene confermata dalla dimostrazione di un deficit di beta-D-glucuronidasi nelle colture di leucociti e fibroblasti. Possono essere presenti alleli pseudo-deficitari, che rendono più difficile l'identificazione delle forme lievi e la diagnosi prenatale.

La diagnosi differenziale si pone con altri tipi di MPS e di oligosaccaridosi. Il dosaggio dell'attività enzimatica nei leucociti permette di identificare i soggetti eterozigoti nelle forme gravi. Successivamente all'identificazione delle due mutazioni nel probando, è possibile identificare i familiari eterozigoti. La diagnosi è importante nelle forme con presentazione in utero, per prevenire la ricorrenza di altre gravidanze con morte in utero o interruzione tardiva della gravidanza.

Terapia. Dato che non è disponibile una terapia efficace, la diagnosi prenatale (attraverso l'analisi molecolare o il dosaggio dell'attività enzimatica sul trofoblasto o sugli amniociti) può essere proposta alle coppie con un precedente bambino affetto. La presa in carico multidisciplinare permette un trattamento sintomatico idoneo, essenziale per migliorare la qualità della vita dei pazienti. Nelle forme a insorgenza tardiva, il trattamento è soprattutto ortopedico. Il trapianto di midollo osseo è stato tentato in un caso lieve.

Sono in corso vari studi finalizzati all'identificazione di altre terapie sui modelli animali, compreso il trapianto allogenico di midollo osseo, la terapia genica e la terapia enzimatica sostitutiva (con enzima ricombinante o impianti intraperitoneali di fibroblasti autologhi geneticamente modificati o 'neo-organi'). La prognosi è sfavorevole nelle forme prenatali, in quanto esitano spesso nella morte in utero. Le forme neonatali e infantili hanno attese di vita molto limitate, mentre le forme più lievi hanno una sopravvivenza più lunga.

Mucopolisaccaridosi 8, riclassificata Mucopolisaccaridosi IHS

Mucopolisaccaridosi 9 o Deficit della ialuronidasi

Carenza dell'ialuronidasi (MP 9) rappresenta un modulo particolarmente raro della mucopolisaccaridosi caratterizzato da una carenza dell'enzima dell'ialuronidasi stata necessaria per la ripartizione di hyaluronan (cioè acido ialuronico). Questa sindrome inizialmente è stata descritta nel 1996 con le manifestazioni quali la breve altezza, le frequenti otiti, il palato di spacco, le masse di tessuto molle e le erosioni acetabular.

L'eredità della carenza dell'ialuronidasi è *autosomica recessiva*.

Quadro clinico. Attorno alle articolazioni proliferano masse inusuali di tessuti molli. Queste masse tendono a originare gonfiore, con conseguente dolore, che si presenta in forma intermittente. Un esame radiografico mostra facilmente degli inizi di erosione delle ossa, e la presenza di masse molli anche all'interno dell'organismo. In questa malattia si presentano alcuni tratti somatici tipici degli individui affetti da tutte le mucopolisaccaridosi, tuttavia la statura rimane normale (salvo rare eccezioni), ed il sistema circolatorio non sembra mostrare grosse degenerazioni, così come il cuore, che generalmente è uno degli organi più colpiti da questo gruppo di malattie. Il ritardo mentale, inoltre, è quasi sempre assente, con conseguente intelligenza nella media.

Terapia. Non esiste una terapia definitiva, tuttavia si possono effettuare somministrazioni, in modo specifico, di acido ialuronico per iniezione sottopelle, con benefici sia pure temporanei, ma evidenti. L'aspettativa di vita sembra subire pochissime modificazioni in relazione a questo stato morboso. Gli individui affetti da questa patologia possono pertanto condurre una vita relativamente normale, e la loro sopravvivenza è lunga.

GANGLIOSIDOSI

Le gangliosidosi sono un gruppo di malattie del metabolismo di un particolare tipo di lipidi (gli sfingolipidi). Si tratta in particolare di patologie da accumulo lisosomiale, causate dalla carenza di enzimi attivi nei lisosomi (organuli cellulari deputati alla degradazione di molecole), con conseguente accumulo delle molecole non degradate, in questo caso gangliosidi.

A seconda del difetto enzimatico (e quindi genetico) coinvolto, si distinguono due tipi principali di gangliosidosi: GM1 e GM2 (queste ultime includono la malattia di Tay-Sachs). La sintomatologia è molto variabile in base alla malattia specifica, ma tutte sono accomunate da una degenerazione del sistema nervoso con esordio nell'infanzia.

Trasmissione.Le gangliosidosi dipendono da mutazioni in geni codificanti per enzimi deputati al metabolismo di lipidi e si trasmettono secondo una modalità autosomica recessiva: se in una coppia entrambi i genitori sono portatori sani di una mutazione nel gene coinvolto, a ogni gravidanza si ha un rischio del 25% di generare figli affetti, il 50% di possibilità di avere figli portatori sani e il 25% di avere figli sani non portatori.

Diagnosi. La diagnosi si basa sulle manifestazioni cliniche, sulla misurazione di attività enzimatica e sull'analisi genetica, con ricerca di mutazioni nei geni coinvolti. Nelle famiglie a rischio, è in genere possibile effettuare diagnosi prenatale mediante analisi genetica, in seguito ad amniocentesi o villocentesi.

Terapia. Non esistono al momento cure specifiche per le gangliosidosi; in genere, si interviene per alleviare alcuni sintomi o migliorare alcune condizioni associate alla malattia. Per alcune patologie, sono in fase di sperimentazione terapie sostitutive basate sulla somministrazione dell'enzima carente.

Gangliosidosi GM1

La gangliosidosi GM1 è una rara malattia da deposito lisosomiale caratterizzata, dal punto di vista biochimico, da riduzione dell'attività della beta-galattosidasi e, dal punto di vista clinico, da un'ampia gamma di segni neuroviscerali, oculari e da dismorfismi.

La malattia è pan-etnica, anche se la prevalenza mondiale non è nota. La prevalenza alla nascita è stimata in circa 1:100.000-200.000 nati vivi. È stata osservata una prevalenza elevata a Malta e in Brasile, nella popolazione cipriota e nelle popolazioni Rom.

Quadro clinico. In base all'età di esordio, sono stati identificati tre tipi di gangliosidosi GM1: una forma grave infantile a progressione rapida, che esordisce prima dei 6 mesi di vita (gangliosidosi GM1 tipo 1); una forma giovanile o tardo-infantile ad esordio tra i 7 mesi e i 3 anni di vita, con ritardo dello sviluppo motorio

e cognitivo (gangliosidosi GM1 tipo 2); e una forma cronica dell'adulto a esordio tra i 3 e i 30 anni (gangliosidosi GM1 tipo 3), caratterizzata primariamente da distonia generalizzata (si vedano questi termini). La gravità della malattia dipende dai livelli di attività della galattosidasi.

Geni. La malattia è dovuta alle mutazioni del gene GLB1 (3p22.3) che codifica per la beta-galattosidasi. Finora sono state identificate oltre 165 mutazioni. Il deficit dell'attività enzimatica provoca l'accumulo tossico di gangliosidi nei tessuti e, in particolare, nel sistema nervoso centrale (SNC). La gangliosidosi GM1 è una malattia autosomica recessiva. Alle famiglie affette deve essere offerta la consulenza genetica.

Diagnosi. La diagnosi può essere difficile a casa dell'ampio spettro clinico della malattia. Il sospetto clinico si basa sui segni secondari all'accumulo, come i lineamenti facciali grossolani, l'ipertrofia delle gengive, le macule di colore rosso-ciliegia, la visceromegalia, la disostosi e il ritardo psicomotorio. Sono utili test orientativi gli strisci di sangue periferico (che mostrano la presenza di linfociti vacuolizzati) e il dosaggio degli oligosaccaridi nelle urine.

L'esame del midollo osseo rivela cellule schiumose simil-Gaucher. La diagnosi è confermata dall'analisi biochimica dell'attività della beta-galattosidasi e/o dai test molecolari. Si deve escludere un difetto combinato secondario di GLB1 e di neuraminidasi (NEU1) (che causano la galattosialidosi; si veda questo termine).

La diagnosi differenziale si pone con le mucopolisaccaridosi, le sfingolipidosi e le oligosaccaridosi (si vedano questi termini).

Se le mutazioni sono state identificate in un caso indice, la diagnosi prenatale è possibile attraverso il dosaggio dell'attività della beta-galattosidasi e/o l'analisi molecolare di GLB1 sia nei villi coriali che nelle cellule del liquido amniotico.

Trattamento. Il trattamento dei pazienti affetti da gangliosidosi GM1 è sintomatico e di supporto. La terapia mirata a ridurre il substrato è possibile e può essere sperimentata nelle forme ad esordio tardivo. La **prognosi** dipende dal tipo di gangliosidosi GM1 ed è estremamente sfavorevole nella forma infantile grave, mentre è variabile nella forma adulta cronica della malattia.

Gangliosidosi GM2.

➤ **La malattia di Sandhoff (Gangliosidosi GM2, variante 0).**

È una malattia lisosomiale, che appartiene alla famiglia delle gangliosidosi GM2. È caratterizzata dalla degenerazione del sistema nervoso centrale. La prevalenza in Europa è circa 1/130.000.

Il quadro clinico è identico a quello della malattia di Tay-Sachs, con scatti improvvisi, cecità precoce, degenerazione motoria e mentale progressiva, macrocefalia e macchie rosso-ciliegia a livello della macula. I pazienti presentano un viso 'da bambola', epato-splenomegalia e infezioni ricorrenti delle vie respiratorie. I livelli degli oligosaccaridi urinari sono elevati. Lo sviluppo è normale fino ai 3-6 mesi di vita, quando compare la malattia che progredisce rapidamente. Nei casi a esordio tardivo o nella vita adulta, la malattia si può manifestare con atassia cerebellare o distonia. Il deficit cognitivo è un segno non obbligatorio.

La malattia si trasmette con modalità autosomica recessiva. È causata dal deficit di esoaminossidasi tipo A e B, correlata a una anomalia della subunità beta (la malattia di Tay-Sachs è dovuta a un difetto di esoaminossidasi A, secondaria a una anomalia della subunità alfa). Questo deficit enzimatico determina l'accumulo di gangliosidi GM2 nei neuroni e nei tessuti periferici. Il gene responsabile è localizzato sul cromosoma 5 (5q13). Non è disponibile un trattamento specifico e la prognosi è infausta. La morte interviene di solito dopo i 4 anni di vita.

➤ **La gangliosidosi GM2, variante B o malattia di Tay-Sachs:**

è caratterizzata dall'accumulo di gangliosidi G2 da deficit dell'enzima esoaminossidasi A. La sua prevalenza è 1/320.000 nati vivi. Si distinguono tre forme, in base all'età d'esordio:

- La forma infantile (tipo 1) compare tra i 3 e i 6 mesi di vita. Il segno più precoce è rappresentato dagli scatti improvvisi continui, in risposta al rumore. Il ritardo psicomotorio si manifesta dopo gli 8 mesi, in associazione con ipotonia, amaurosi e megalencefalia. A livello della macula può osservarsi una macchia rosso-ciliegia, ma si tratta di un segno aspecifico. La debolezza muscolare è progressiva e esita in paralisi. La malattia progredisce fino allo stato di decerebrazione e è letale

durante l'infanzia. L'attività enzimatica dell'esoaminossidasi A è estremamente ridotta o totalmente assente nei leucociti e nelle colture di fibroblasti ottenuti da biopsia cutanea.

- Nella forma giovanile (tipo 2), l'esordio avviene tra i 2 e i 6 anni di vita, con atassia, disturbi del comportamento e perdita progressiva delle capacità cognitive, fino alla decerebrazione e alla morte attorno ai 15 anni. La riduzione dell'attività dell'esoaminossidasi A è meno marcata, rispetto alla forma infantile.
- La forma dell'adulto o cronica (tipo 3) può esordire attorno ai 10 anni di vita ma, spesso, la malattia non viene diagnosticata fino all'età adulta. Si manifesta con due quadri clinici distinti. Il primo è simile alla forma atipica della malattia di Friedreich, con atassia spino-cerebellare, in assenza della sintomatologia cardiaca e scheletrica, compresa la scoliosi e il piede piatto. Il secondo è quello della amiotrofia spinale giovanile, che evoca la sindrome di Kugelberg-Welander. Possono essere coinvolte o risparmiate le capacità cognitive e il comportamento. È presente deficit di esoaminossidasi A.

La malattia di Tay-Sachs si trasmette come carattere autosomico recessivo. Il gene-malattia (HEXA) codifica per la subunità alfa dell'esoaminossidasi A ed è localizzato sul cromosoma 15q23. Lo screening degli eterozigoti e la diagnosi prenatale sono affidabili e sono raccomandati nelle popolazioni ad alto rischio (persone di discendenza ebraica Ashkenazita). Sono state descritte due varianti della malattia. Nella gangliosidosi GM2, variante B1, i segni clinici sono identici a quelli presenti nelle forme giovanile e adulta della variante B. Il deficit di esoaminossidasi A può essere evidenziato solo con un substrato artificiale specifico, diverso da quello utilizzato per la variante B.

La gangliosidosi GM2, variante AB, è come la malattia di Tay-Sachs, ma l'attività dell'esoaminossidasi A è normale. È presente un deficit dell'attivatore enzimatico, richiesto per l'idrolisi di GM2. Il gene che codifica per questa proteina è localizzato sul cromosoma 5q31.

Non è disponibile una terapia efficace per la malattia di Tay-Sachs, anche se vengono comunque prescritti farmaci antiepilettici. Per il trattamento delle forme lentamente progressive è in fase di studio una terapia in grado di inibire la sintesi dei gangliosidi (Miglustat).

SFINGOLIPIDOSI

Malattia ereditaria del metabolismo lisosomiale caratterizzata dall'accumulo intracellulare di uno sfingolipide a seguito di un deficit di enzimi degradativi o di attivatori proteici di tali enzimi geneticamente determinato. A seguito di tale deficit, gli sfingolipidi si accumulano nei lisosomi causando danni più o meno gravi nel tessuto sede dell'accumulo, frequentemente il sistema nervoso, il fegato, la milza, il midollo osseo.

Il deficit enzimatico può interessare selettivamente diversi enzimi coinvolti nel catabolismo degli sfingolipidi, dando esito a malattie clinicamente distinte. Tra le più frequenti sono la malattia di Gaucher, di Fabry, e di Niemann-Pick (→ Niemann, Albert).

Complessivamente, il quadro clinico può essere caratterizzato da interessamento neurologico (arresto o regressione psicomotoria a decorso progressivo, manifestazioni neurologiche specifiche, alterazioni oculari), o di altri organi (dismorfismi facciali, alterazioni cutanee, cardiomiopatie, epato-splenomegalia). Singolarmente le s. sono malattie rare, ma collettivamente esse raggiungono una frequenza di 1 su circa 18.000 nati vivi e sono la più comune causa di patologie neurodegenerative in età pediatrica.

➤ **La malattia di Gaucher:**

è una patologia da accumulo lisosomiale secondaria al deficit di glucocerebrosidasi (definita anche glucosilceramidasi o glucosidasi beta acida) o, in alcuni casi, al deficit dell'attivatore proteico della saposina C. La malattia è caratterizzata dalla presenza di depositi di glucosilceramidi (o glucocerebrosidi) nelle cellule reticolo-endoteliali del fegato, della milza e del midollo osseo. L'incidenza della malattia nella popolazione generale è circa 1: 60.000, ma tra gli ebrei Ashkenaziti è più alta (1/1.000). La prevalenza è circa 1/100.000.

Quadro clinico. La sintomatologia clinica è estremamente variabile. Di solito si distinguono tre fenotipi principali.

Il tipo 1 è la forma cronica e non neurologica, che rappresenta il 95% dei casi. Si tratta di una malattia eterogenea, caratterizzata dall'associazione tra organomegalia (milza, fegato), patologia scheletrica (dolore, infarti ossei, osteonecrosi) e citopenia (trombocitopenia, anemia e, raramente, neutropenia). L'attività di alcuni marcatori biologici è aumentata: la chitotriosidasi (un enzima di conversione dell'angiotensina), la ferritina e la fosfatasi acida tartrato-resistente (TRAP).

Il tipo 2 è la forma neurologica acuta, caratterizzata da una disfunzione del tronco cerebrale a esordio precoce (durante il primo anno di vita), a rapida evoluzione e con organomegalia.

Il tipo 3 è la forma neurologica subacuta ed è caratterizzata da encefalopatia progressiva (aprassia oculomotoria, epilessia e atassia), associata ai sintomi presenti nella malattia tipo 1, ma a esordio nell'infanzia o nell'adolescenza. L'encefalopatia può essere il primo sintomo oppure può insorgere più tardivamente, nel corso della malattia. È stata osservata anche una forma perinatale letale, caratterizzata dall'assenza o dalla diminuzione dei movimenti fetali o da anasarca.

Trasmissione. La malattia di Gaucher è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene GBA (1q21). La diagnosi può essere confermata attraverso la misurazione dei livelli della glucocerebrosidasi nei leucociti del sangue.

Trattamento. Al momento sono disponibili sul mercato due trattamenti specifici, anche se la terapia sostitutiva enzimatica, che utilizza l'analogo imiglucerasi, resta la terapia di elezione ed è indicata per i pazienti affetti dalla malattia tipo 1 e tipo 3. La terapia basata sulla diminuzione del substrato, che utilizza il miglustat, rappresenta un trattamento di seconda scelta. È importante che i pazienti siano trattati prima della comparsa delle sequele che non rispondono a queste terapie.

➤ **La malattia di Fabry (FD)**

è una malattia da deposito lisosomiale multisistemica, progressiva, ereditaria, caratterizzata da specifici segni neurologici, cutanei, renali, cardiovascolari, cocleo-vestibolari e cerebrovascolari.

L'incidenza annuale è di 1/80.000 nati vivi, ma la prevalenza potrebbe essere sottostimata. Se si considerano le varianti a esordio tardivo, la prevalenza proposta è circa 1/3.000. La FD è panetnica.

Il **quadro clinico** comprende un ampio spettro di sintomi, che varia dalle forme lievi nelle femmine eterozigoti, ai casi gravi nei maschi emizigoti con le forme classiche, che non mostrano alcuna attività residua dell'alfa-galattosidasi A. Questi pazienti possono presentare tutti i segni tipici della malattia a livello neurologico (dolore), cutaneo (angiocheratoma), renale (proteinuria, insufficienza renale), cardiovascolare (cardiomiopatia, aritmia), cocleo-vestibolare e cerebrovascolare (ictus, episodi ischemici transitori). Le femmine possono mostrare sintomi lievi-gravi. Il dolore è un sintomo comune precoce (dolore cronico caratterizzato da parestesia con bruciore e prurito e rare crisi episodiche caratterizzate da dolore acuto con senso di bruciore). Il dolore può risolversi nell'età adulta. Possono insorgere anidrosi o ipoidrosi, che causano intolleranza al calore e all'esercizio. Altri segni clinici sono l'angiocheratoma, le alterazioni della cornea, il tinnito, l'affaticamento cronico, le anomalie cardiache e cerebrovascolari (ipertrofia ventricolare sinistra, aritmia, angina), la dispnea e la nefropatia.

Geni. La malattia di Fabry è un difetto del metabolismo dei glicosfingolipidi, dovuto alla riduzione o assenza di attività dell'enzima lisosomiale alfa-galattosidasi A, da mutazione del gene GLA (Xq21.3-q22), che codifica per l'enzima. La diminuzione dell'attività provoca l'accumulo di globotriaosilceramide (Gb3) all'interno dei lisosomi, che a sua volta scatena una cascata di eventi cellulari.

La diagnosi di laboratorio è confermata dalla dimostrazione di un deficit marcato dell'enzima nei maschi emizigoti. Le analisi enzimatiche possono a volte facilitare l'identificazione degli eterozigoti, anche se spesso sono inconcludenti a causa dell'inattivazione casuale del cromosoma X, che rende obbligatori i test molecolari (genotipizzazione) nelle femmine.

Durante l'infanzia, possono essere escluse le altre cause di dolore (artrite reumatoide e dolori di crescita). Durante l'età adulta, a volte può essere considerata la sclerosi multipla.

Per questioni etiche, si esegue la diagnosi prenatale solo nei feti maschi, con il dosaggio dell'attività enzimatica o l'esame del DNA sui villi coriali o sugli amniociti in coltura. È possibile la diagnosi preimpianto.

Trasmissione. La FD è trasmessa come carattere legato all'X. La consulenza genetica è complicata dalla presenza di varianti atipiche a esordio tardivo e dalla disponibilità della terapia specifica.

Terapia. Si è resa disponibile di recente un'opzione terapeutica specifica (terapia di sostituzione enzimatica con alfa-galattosidasi A ingegnerizzata in vitro), la cui efficacia a lungo termine è in fase di studio per entrambi i farmaci disponibili, anche se i risultati sono promettenti. Alcune sperimentazioni cliniche stanno attualmente valutando il potenziamento enzimatico con chaperonine farmacologiche. Il trattamento tradizionale prevede gli analgesici per controllare il dolore, la nefroprotezione (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e bloccanti del recettore dell'angiotensina), gli antiaritmici, il pacemaker e il defibrillatore cardioverter impiantabile, la dialisi e il trapianto renale.

Prognosi. Con l'età, si verifica un deterioramento progressivo degli organi vitali, che può provocare insufficienza d'organo. L'insufficienza renale terminale e le complicazioni cerebrovascolari o cardiovascolari potenzialmente fatali limitano l'attesa di vita dei maschi e delle femmine, con una riduzione di 20 e 10 anni, rispettivamente, rispetto alla popolazione generale.

➤ **La malattia di Niemann-Pick**

(da non confondersi con la malattia di Pick) è una malattia ereditaria, caratterizzata dall'accumulo di sfingomieline, colesterolo e glicolipidi. Questa malattia tecnicamente è una sfingolipidosi e fa parte dell'eterogeneo gruppo delle malattie da accumulo lisosomiale, che coinvolgono il metabolismo, causate da mutazioni genetiche.

Le tre forme di più comune riscontro sono denominate malattia di Niemann-Pick tipo A, B e C.

La **malattia di Niemann-Pick tipo A** è una forma molto grave della malattia di Niemann-Pick, una patologia lisosomiale, ad eredità autosomica recessiva, caratterizzata clinicamente da esordio nel neonato o nella prima infanzia, associato a ritardo della crescita, epatosplenomegalia e disturbi neurodegenerativi a progressione rapida.

La **malattia di Niemann-Pick tipo B** è una forma lieve della malattia di Niemann-Pick, una patologia lisosomiale ad eredità autosomica recessiva, caratterizzata clinicamente da esordio infantile, associato a epatosplenomegalia, ritardo della crescita e disturbi polmonari, comprese le infezioni e la dispnea.

La **malattia di Niemann-Pick tipo C** (diversa dai tipi A e B) è una lipidosi lisosomiale complessa con epato-splenomegalia e disturbi neurologici progressivi. La prevalenza stimata è circa 1/130.000 nati.

Il quadro clinico è estremamente eterogeneo e l'età d'insorgenza può collocarsi tra il periodo perinatale fin oltre i 50 anni. Sono stati descritti rari casi di idrope fetale. Il periodo neonatale è caratterizzato, nel 40% dei casi, da epato-splenomegalia, con ittero colestatico prolungato che generalmente regredisce spontaneamente, ma che talvolta evolve rapidamente in grave insufficienza epatica, provocando la morte. La splenomegalia, anche epatica, è un segno molto frequente nei bambini, che può rimanere isolato per un periodo di tempo fino alla comparsa dei sintomi neurologici. L'età di insorgenza di questi sintomi e la loro evoluzione determinano il grado di severità della malattia.

Nella forma infantile grave (20% dei casi), entro il secondo anno di vita si manifestano disturbi neurologici, associati a ritardo dello sviluppo motorio e ipotonia, seguita da disturbi piramidali. Nelle altre forme più frequenti i sintomi neurologici caratteristici sono atassia cerebellare e disartria (molto frequenti), cataplessia (20% dei casi), distonia (frequente), oftalmoplegia verticale sopranucleare (quasi costante), patologia convulsiva (relativamente frequente) e, spesso, demenza progressiva che si manifesta tra i 3 e i 15 anni (forme infantili tardive e giovanili, 60-70% dei casi) o successivamente (forma adulta, 10% dei casi, con disturbi psichiatrici più gravi).

L'evoluzione è caratterizzata da peggioramento dei sintomi neurologici con comparsa di disfagia progressiva, per la quale può essere necessaria la gastrotomia, o di sintomi piramidali. L'epato-splenomegalia può non manifestarsi (10-15% dei casi), mentre la splenomegalia isolata è stata osservata solo in pochissimi soggetti adulti.

La trasmissione è autosomica recessiva. Sono stati descritti due gruppi di complementazione genetica. La mutazione del gene NPC1 (18q11, 57Kb, 25 esoni) è descritta nel 95% delle famiglie. Sono state identificate

oltre 230 mutazioni, le più frequenti sono: I1061T (20% degli alleli), P1007A (fenotipo 'variante'). La mutazione G992W è tipica della forma 'Nova Scotia' (nota in passato come tipo D). Il gene NPC2 (cromosoma 14q24.3, 13.5 Kb, 5 esoni) è coinvolto solo in alcune famiglie (ne sono state descritte 22). Le proteine NPC1 and NPC2 sembrano interagire a livello del sistema endolisosomiale per facilitare il trasporto intracellulare del colesterolo e di altre molecole, ma la loro esatta funzione non è ancora stata identificata.

Qualunque sia il gene mutato, il difetto cellulare caratteristico consiste in un'anomalia del trasporto intracellulare del colesterolo esogeno (LDL), con accumulo lisosomiale di colesterolo non esterificato e ritardo dell'innesco delle reazioni di omeostasi del colesterolo. La diagnosi si stabilisce in seguito alla evidenziazione di queste anomalie nei fibroblasti in coltura (specie attraverso il 'filippine test' citochimico). La gravità del difetto biochimico può variare tra un fenotipo classico, con una forte anomalia delle reazioni di esterificazione (85% dei casi) e un fenotipo 'variante' con alterazioni moderate (15% dei casi).

La diagnosi prenatale si effettua con indagini di biologia molecolare, ma anche di biologia cellulare (ad eccezione delle famiglie 'varianti').

Attualmente non esiste un trattamento specifico. L'analisi degli agenti di riduzione del colesterolo non ha evidenziato alcun effetto sulle manifestazioni neurologiche. Dagli studi su animali (gatti e topi) sono stati ottenuti risultati interessanti su un inibitore della sintesi glicolipidica, che hanno consentito l'inizio di una sperimentazione clinica. La prognosi dipende dall'età di insorgenza delle manifestazioni neurologiche e è più grave nei casi di coinvolgimento precoce delle funzioni neurologiche.

ANEMIE EREDITARIE

EMOFILIA (meglio dal S.tura)

➤ L'EMOFILIA A.

è la forma più comune di emofilia (si veda questo termine) ed è caratterizzata da emorragie spontanee o prolungate da deficit del fattore VIII della coagulazione. La prevalenza è stimata in circa 1:6.000 maschi. L'emofilia colpisce prevalentemente i maschi, anche se è stata descritta una forma sintomatica di emofilia A nelle femmine portatrici (si veda questo termine), che comporta un quadro clinico di solito più lieve. In genere, l'esordio delle emorragie si verifica quando i neonati affetti iniziano a camminare.

La **gravità** dei segni clinici dipende **dall'entità del deficit del fattore VIII.**

- Se l'attività biologica del fattore VIII è inferiore all'1%, l'emofilia è grave e si presenta con emorragie spontanee frequenti e sanguinamenti anomali, che originano a seguito di lievi traumi, o sono secondari a interventi chirurgici o ad un'estrazione dentale.
- Se l'attività biologica del fattore VIII è compresa tra l'1% e il 5%, l'emofilia è moderatamente grave con sanguinamenti anomali secondari a piccoli traumi o a interventi chirurgici o a estrazioni dentali, anche se l'emorragia spontanea è rara (emofilia A moderatamente grave; si veda questo termine).
- Se l'attività biologica del fattore VIII è compresa tra il 5% e il 40%, l'emofilia è lieve con sanguinamenti anomali secondari a piccoli traumi, a interventi chirurgici o a estrazioni dentali, con possibilità di emorragie spontanee (emofilia A leggera; si veda questo termine).

Le emorragie si localizzano spesso nelle regioni periarticolari (emartrosi) e nei muscoli (ematomi), ma può essere coinvolta ogni sede anatomica a seguito di traumi o di lesioni. L'ematuria spontanea è abbastanza frequente e costituisce un segno fortemente suggestivo della malattia.

Trasmissione. L'emofilia A viene trasmessa come carattere recessivo legato all'X ed è dovuta alle mutazioni del gene F8 (Xp28) che codifica per il fattore VIII della coagulazione.

La **diagnosi** si basa sui test della coagulazione che rivelano un allungamento dei tempi di coagulazione del sangue e può essere confermata dal dosaggio del fattore VIII. La diagnosi differenziale si pone con la malattia di von Willebrand (si veda questo termine) e con altre anomalie della coagulazione associate ad allungamento dei tempi della coagulazione. La diagnosi prenatale è possibile mediante analisi molecolare dei villi coriali. Le analisi dei fattori della coagulazione possono essere effettuate sul sangue venoso e del cordone ombelicale.

Il **trattamento** si basa sulla terapia sostitutiva con derivati plasmatici o la proteina ricombinante. Il trattamento può essere effettuato in seguito a emorragie (trattamento a richiesta) o per prevenire il sanguinamento (trattamento profilattico). La complicazione più frequente è la produzione di anticorpi inibitori rivolti contro il fattore della coagulazione somministrato. Possono essere effettuati interventi chirurgici, soprattutto di chirurgia ortopedica, preferibilmente presso centri specializzati. Il decorso della malattia ne suggerisce la gravità. Se non trattata, l'emofilia A grave è di solito fatale durante l'infanzia o l'adolescenza. Un trattamento inappropriato o inadeguato delle emartrosi e degli ematomi ricorrenti può causare deficit motori, che si associano a disabilità grave con rigidità, deformazione delle articolazioni e paralisi. Gli attuali approcci terapeutici consentono comunque di prevenire queste complicazioni rendendo la prognosi favorevole: tanto prima viene somministrata la terapia sostitutiva e tanto più adatto è il trattamento al quadro clinico del paziente, tanto migliore è la prognosi.

➤ L'EMOFILIA B

è una forma di emofilia caratterizzata da emorragie spontanee e prolungate da deficit del fattore IX della coagulazione. La prevalenza è stimata in circa 1:30.000 maschi. L'emofilia colpisce prevalentemente i maschi, anche se è stata descritta una forma sintomatica di emofilia B nelle femmine portatrici (si veda questo termine) caratterizzata da un quadro clinico di solito più lieve. In generale, le emorragie esordiscono quando i neonati affetti iniziano a deambulare.

La **gravità** dei segni clinici dipende dall'entità del deficit del fattore IX.

- Se l'attività biologica del fattore IX è inferiore a 1%, l'emofilia è grave e si presenta con emorragie spontanee frequenti e sanguinamenti patologici secondari a piccoli traumi, oppure a interventi chirurgici o a estrazioni dentali (emofilia B grave; si veda questo termine).
- Se l'attività biologica del fattore IX è compresa tra 1% e 5%, l'emofilia è moderatamente grave con sanguinamenti patologici secondari a piccoli traumi, oppure a interventi chirurgici o a estrazioni dentali, mentre l'emorragia spontanea è rara (emofilia B moderatamente grave; si veda questo termine).
- Se l'attività biologica del fattore IX è compresa tra 5% e 40%, l'emofilia è lieve con sanguinamenti secondari a piccoli traumi, oppure a interventi chirurgici o a estrazioni dentali, ma sono anche possibili le emorragie spontanee (emofilia B leggera; si veda questo termine).

Le emorragie si localizzano spesso intorno alle articolazioni (emartrosi) e nei muscoli (ematomi), ma può essere coinvolto ogni organo o apparato a seguito di traumi o di lesioni. L'ematuria spontanea è abbastanza comune e costituisce un segno altamente suggestivo della malattia.

Trasmissione. L'emofilia B viene trasmessa come carattere recessivo legato all'X ed è dovuta alle mutazioni del gene F9 (Xp27) che codifica per il fattore IX della coagulazione.

La **diagnosi** si basa sui test della coagulazione che mostrano un allungamento dei tempi della coagulazione e può essere confermata dai dosaggi specifici del fattore IX. La diagnosi differenziale si pone con la malattia di von Willebrand e con altre anomalie della coagulazione, associate all'allungamento dei tempi della coagulazione.

La diagnosi prenatale è possibile con le analisi molecolari sui villi coriali. Le analisi dei fattori della coagulazione possono essere effettuate sul sangue venoso e del cordone ombelicale. Il trattamento si basa sulla terapia sostitutiva mediante derivati plasmatici o con farmaci che utilizzano la proteina ricombinante.

Il **trattamento** può essere somministrato dopo emorragia (trattamento a richiesta) o per prevenire il sanguinamento (trattamento profilattico). La complicazione più frequente è la produzione di anticorpi inibitori rivolti contro il fattore della coagulazione somministrato. Possono essere utili gli interventi chirurgici, soprattutto di natura ortopedica, da effettuarsi preferibilmente presso centri specializzati. Il decorso suggerisce la gravità della malattia. Se non trattata, l'emofilia A grave è di solito fatale durante l'infanzia o l'adolescenza. Il trattamento improprio o inadeguato delle emartrosi e degli ematomi recidivanti può esitare in un deficit motorio, associato a grave disabilità con rigidità, deformazione delle articolazioni e paralisi. Tuttavia, gli attuali approcci terapeutici consentono di prevenire queste complicazioni e la prognosi è favorevole: tanto prima viene somministrata la terapia sostitutiva e tanto più è adatto il trattamento in rapporto al quadro clinico del paziente, tanto migliore è la prognosi.

➤ EMOFILIA C.

Il **deficit congenito del fattore XI** è una malattia emorragica ereditaria caratterizzata dalla riduzione dei livelli e dell'attività del fattore XI (FXI) che provoca sintomi emorragici moderati di solito a seguito di traumi o di interventi chirurgici. La prevalenza delle forme omozigoti è stimata in 1/1.000.000. La malattia è più frequente nella popolazione ebrea. La frequenza del deficit parziale tra gli Ebrei Ashkenazy è dell'8%. La malattia interessa in uguale misura i due sessi ed esordisce a tutte le età. Il sanguinamento di solito si manifesta dopo la circoncisione, l'estrazione dei denti, i traumi o gli interventi chirurgici (in particolare la chirurgia otorinolaringoiatrica e urogenitale). I pazienti in genere non mostrano emorragie spontanee, anche se le donne presentano menorragia. Le emorragie sono di solito moderate. I pazienti non diagnosticati e quelli in trattamento possono sviluppare ematomi significativi dopo interventi chirurgici.

Trasmissione. Il deficit congenito del FXI è dovuto alle mutazioni del gene F11 (4q35) che controlla la produzione plasmatica del FXI. La trasmissione è principalmente autosomica recessiva, anche se sono stati osservati pazienti eterozigoti con sintomi emorragici, il che suggerisce la possibilità di una trasmissione autosomica dominante. A differenza dei difetti di molti altri fattori della coagulazione, la gravità dei sintomi emorragici non è strettamente correlata ai livelli del FXI.

La **diagnosi** si basa sul prolungamento del tempo di tromboplastina parzialmente attivata (TTPa) e sulla diminuzione dei livelli di FXI. I livelli di FXI sono < 20 IU/dL in caso di deficit grave e variano da 20 a 60 IU/dL nei deficit parziali. Sono disponibili i test molecolari, anche se non sono utili ai fini diagnostici. Le diagnosi differenziali si pongono con i deficit dei fattori II, V, VII, X, VIII, IX, XIII, il deficit combinato del fattore V e del fattore VIII, la malattia di von Willebrand e i disturbi della funzione piastrinica (si vedano questi termini).

Trattamento. I pazienti necessitano di essere trattati in caso di estrazione dentale o di interventi chirurgici. Di solito vengono utilizzati concentrati del fattore XI o il plasma fresco congelato. Possono essere utili anche gli antifibrinolitici (acido aminocaproico, acido tranexamico), in quanto il deficit del FXI può indurre uno stato iperfibrinolitico. La prognosi è buona, dato che i sintomi emorragici sono di solito modesti.

TALASSEMIE Vedi s.Tura

ANEMIA FALCIFORME

Le drepanocitosi sono malattie emolitiche che producono tre sintomi acuti: grave anemia, gravi infezioni batteriche e accidenti ischemici vaso-occlusivi (AVO), secondari alla incompatibilità del transito dei globuli rossi drepanocitici nei piccoli vasi. Possono insorgere varie complicanze.

La prevalenza di portatori del tratto drepanocitico nei 25 stati europei è di 1/150. In Africa centrale e occidentale (15-25%), nelle Antille francesi (10-15%) e nell'area del Mediterraneo (1-15%) si riscontra una minore esposizione in questa zona alle forme più gravi di malaria. La presenza di emoglobina fetale indica che la malattia non si manifesterà fino almeno al terzo mese di vita.

Le **manifestazioni cliniche** variano estremamente da caso a caso nei tempi di insorgenza e nelle caratteristiche. L'anemia e le infezioni batteriche sono frequenti, inoltre gli AVO possono causare ischemie focali dolorose (talvolta infarti) quando sono localizzati nel sistema muscolo-scheletrico. Con il passare del tempo gli AVO possono compromettere la funzionalità di un qualsiasi tessuto o organo.

La **trasmissione è autosomica recessiva**. Le drepanocitosi sono causate dalla combinazione di due alleli anomali del gene beta-globinico, almeno uno dei quali, porta la mutazione beta6 glu-val (Hb S). I soggetti portatori del gene per l'emoglobina S e del gene per la talassemia beta sono affetti da talassodrepanocitosi. E' frequente anche la forma betaS/betaC (beta 6 glu-lys).

La **diagnosi** si basa sull'analisi dell'emoglobina tramite la focalizzazione isoelettrica, l'HPLC, il test di solubilità e l'analisi molecolare.

Lo screening dei portatori sani nella famiglia o nella popolazione può essere utile e richiede un consulto genetico prospettico. La diagnosi differenziale include altre malattie emolitiche ereditarie. E' possibile la

diagnosi prenatale, dopo una consulenza genetica, attraverso l'analisi molecolare di un campione del villo coriale o di liquido amniotico.

Terapia. Sin dalla nascita la presa in carico deve integrare la prevenzione contro le infezioni, il dolore e le eventuali complicanze con un supporto sociale e psicologico, presso centri multidisciplinari per i trattamenti intensivi (immediato accesso alla trasfusione di sangue). Per le forme gravi della malattia, l'Unione Europea ha autorizzato la commercializzazione di un farmaco orfano a base di idrossicarmabide (idrossiurea). Le trasfusioni regolari o occasionali di midollo osseo sono il metodo terapeutico principale. Il trapianto di midollo osseo è consigliato nei casi di vasculopatia cerebrale.

La **prognosi** è difficile da prevedere. Gli AVO e la grave compromissione dell'attività degli organi interni possono portare a morte.

DEFICIT G6DP

Il deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) è il più frequente difetto ereditario enzimatico degli eritrociti. Si tratta di un deficit frequente, che interessa 0,5-26% della popolazione e circa 420 milioni di soggetti nel mondo. Le regioni più colpite sono l'area mediterranea, l'Africa subsahariana, le Americhe (popolazioni africane e ispaniche) e l'Asia sudorientale.

Quadro clinico. Il deficit di G6PD si presenta con ittero neonatale grave, che può provocare gravi disturbi neurosensoriali. La maggior parte dei pazienti è asintomatica. Tuttavia, si può presentare un'anemia emolitica acuta, a volte grave, in seguito all'ingestione di alcuni cibi (fave), all'assunzione di alcuni farmaci (antimalarici, sulfamidici, analgesici), o nel corso di un'infezione.

La forma più rara del deficit di G6PD può provocare un'anemia emolitica cronica, che può essere molto debilitante.

La **trasmissione** è recessiva legata all'X. La malattia è dovuta alle mutazioni del gene G6PD (Xq28). I maschi emizigoti e le pazienti femmine omozigoti presentano la forma più grave della malattia, mentre nelle femmine eterozigoti la malattia può non essere evidente o avere un'espressione moderata.

La **gravità** dei segni dipende dall'entità del difetto enzimatico. Esistono numerose **varianti** del deficit di G6PD (circa 150); le più frequenti sono le forme mediterranee e cantonesi (gravi) e le forme africane e Mahidol (più moderate).

La **diagnosi** alla nascita si basa sulla positività del test colorimetrico su una goccia di sangue, che deve essere confermata dall'identificazione del deficit enzimatico di G6PD mediante spettrofotometria. La diagnosi negli adulti si basa sull'analisi spettrofotometrica (effettuata in assenza di attacchi emolitici, per evitare di falsare la diagnosi in presenza di un livello elevato di reticolociti). Le analisi molecolari permettono di identificare il difetto patogenetico. La consulenza genetica è necessaria per identificare gli altri familiari portatori del difetto.

Terapia. La presa in carico deve prevenire l'emolisi informando i pazienti sugli agenti esterni che possono scatenare gli attacchi. Nel 2008, l'agenzia francese per la sicurezza sanitaria dei prodotti sanitari (AFSSAPS) ha redatto delle raccomandazioni, compreso l'elenco dei farmaci che possono scatenare un attacco emolitico acuto. Alcuni di questi farmaci sono pericolosi e altri sono controindicati, ad eccezione dei casi che non dispongono di una terapia alternativa, e perciò devono essere usati solo sotto stretto controllo medico. Altri farmaci sono pericolosi solo se si supera la dose consigliata. Nel 2006, l'agenzia francese per la sicurezza sanitaria degli alimenti (AFSSA) ha stabilito un elenco dei cibi pericolosi e un elenco dei cibi che devono essere assunti in dosi limitate. In caso di anemia emolitica acuta, può essere necessaria una semplice trasfusione di sangue o uno scambio trasfusionale.

La **prognosi** dipende dallo screening che permette di identificare i farmaci pericolosi che devono essere evitati per prevenire gli attacchi emolitici acuti.

MALATTIE NEUROLOGICHE GENETICHE

COREA DI HUNTINGTON

La malattia di Huntington (MH) è una malattia rara neurodegenerativa del sistema nervoso centrale, caratterizzata da movimenti coreici involontari, disturbi psichiatrici e del comportamento e demenza. La prevalenza nella popolazione Caucasica è stimata in 1/10.000-1/20.000.

Quadro clinico. L'età media all'esordio dei sintomi è 30-50 anni. In alcuni casi i sintomi esordiscono prima dei 20 anni, con disturbi del comportamento e difficoltà di apprendimento (malattia di Huntington giovanile, JHD; si veda questo termine).

Il segno classico è la corea che si estende gradualmente a tutti i muscoli. Altri movimenti involontari comprendono i tic, simili a quelli della sindrome di Tourette (si veda questo termine), anche se sono piuttosto rari.

Possono presentarsi sporadicamente segni cerebellari, simili a quelli dovuti all'ipo- e iper-metria. La distonia (ad es. il torcicollo) può essere il primo segno della malattia di Huntington. Altri segni meno noti ma comuni e spesso debilitanti, sono la perdita di peso, i disturbi del ritmo circadiano e del sonno e la disfunzione del sistema nervoso autonomo.

La disartria e la disfagia si accentuano durante la progressione della malattia. Il linguaggio e la deglutizione diventano gradualmente più problematici, con il rischio di soffocamento in alcuni pazienti. Tutti i pazienti sviluppano ipocinesia e rigidità, che esitano in bradicinesia e acinesia grave. Tutti i processi psicomotori sono gravemente colpiti.

I pazienti inoltre presentano un declino cognitivo. Sono molto comuni i sintomi psichiatrici nei primi stadi della malattia, che spesso precedono l'insorgenza dei sintomi motori. La percentuale dei pazienti con segni psichiatrici, come la bassa autostima, il senso di colpa, l'ansia e l'apatia, varia tra il 33 e il 76%. Il suicidio riguarda spesso i pazienti precocemente sintomatici e anche i portatori presintomatici. I periodi maggiormente a rischio per il suicidio sono quelli durante i quali si effettuano i test genetici e quando l'autonomia inizia a diminuire.

Trasmissione. La MH è trasmessa come carattere *autosomico dominante*. La MH è dovuta all'espansione della ripetizione CAG (36 ripetizioni o più) sul braccio corto del cromosoma 4 (4p16.3) nel gene dell'huntingtina, HTT. Tanto più estesa è la ripetizione CAG, tanto più precoce è l'esordio della malattia. Nei casi di JHD, le ripetizioni sono spesso superiori a 55.

La **diagnosi** si basa sui sintomi clinici e sui segni che si manifestano nei figli di una persona affetta dalla MH, ed è confermata dai test molecolari. La diagnosi presintomatica deve essere posta solo da un'equipe multidisciplinare nei pazienti adulti non affetti, a rischio, che vogliono conoscere la loro condizione di portatori della mutazione.

La diagnosi differenziale si pone con le altre cause di corea, comprese alcune malattie di interesse internistico o i disturbi iatrogeni. Sono state descritte fenocopie (diagnosi clinica di MH in assenza della mutazione genetica).

È possibile la diagnosi prenatale sui villi coriali o sugli amniociti. In diversi paesi è disponibile la diagnosi preimpianto.

Trattamento. Al momento non è disponibile alcuna cura. La presa in carico deve essere multidisciplinare e si basa sul trattamento dei sintomi al fine di migliorare la qualità di vita dei pazienti. Il trattamento della corea prevede agenti che agiscono da blocco o da deplezione dei recettori della dopamina. Possono rendersi necessari farmaci o terapie non strettamente mediche per la depressione e il comportamento aggressivo. La progressione della malattia evolve in una perdita completa dell'autonomia, per cui i pazienti necessitano di un'assistenza costante, e infine nel decesso. Le cause più comuni del decesso sono la polmonite, seguita dal suicidio.

NEUROFIBROMATOSI

Le neurofibromatosi sono un gruppo di malattie del sistema nervoso accomunate dalla presenza di tumori a livello dei nervi e da anomalie della pelle. Possono essere presenti anche altre complicazioni, come per esempio malformazioni ossee. La neurofibromatosi di tipo 1 (NF1), più comune, è caratterizzata dalla comparsa sulla pelle di numerose macchie color caffè-latte nei primi anni di vita. In seguito, compaiono i neurofibromi, cioè noduli localizzati in varie parti del corpo. L'evoluzione della malattia è molto variabile: in

alcuni casi compaiono gravi manifestazioni, quali tumori cerebrali, del nervo ottico, del surrene o delle ossa, scoliosi, ritardo mentale, convulsioni, ecc. In altri, i bambini colpiti mostrano disturbi di apprendimento. La neurofibromatosi di tipo 2 (NF2) è in genere più grave, per la costante presenza di tumori anche bilaterali che colpiscono il nervo acustico (neurinomi) o un'altra parte del cervello o del midollo spinale. I tumori possono portare a sordità o ad altri disturbi neurologici. Numerosi pazienti sviluppano inoltre danni alla vista.

Trasmissione. I due tipi principali di neurofibromatosi sono causati da mutazioni nei geni NF1 e NF2. Nel 30-50% dei casi, le mutazioni insorgono in modo sporadico nell'individuo colpito (non sono cioè presenti nei suoi familiari). Negli altri casi, la malattia viene ereditata con modalità autosomica dominante, cioè da un genitore affetto che può trasmetterla alla metà dei suoi figli.

La **diagnosi** si basa essenzialmente sulla storia clinica e familiare. L'analisi genetica, con ricerca di mutazioni in NF1 o NF2, è disponibile solo nell'ambito di famiglie in cui siano state individuate le mutazioni responsabili e non per i casi sporadici. Nelle famiglie a rischio è possibile effettuare la diagnosi prenatale, attraverso amniocentesi o villocentesi.

Terapia. Non esiste una terapia risolutiva, ma si cerca di intervenire per controllare i sintomi. Il trattamento d'elezione è chirurgico, per la correzione delle malformazioni ossee e la rimozione totale o parziale dei tumori. In caso di tumori maligni, alla chirurgia seguono radioterapia e chemioterapia.

➤ Neurofibromatosi I.

La neurofibromatosi tipo 1 (NF1) è una malattia neurocutanea multisistemica ereditaria caratterizzata dalla predisposizione allo sviluppo di tumori benigni e maligni. La prevalenza è stimata in 1 ogni 4.000-5.000. Esiste una notevole eterogeneità clinica tra i diversi soggetti affetti dalla NF1, addirittura all'interno della stessa famiglia.

Sono evocativi della diagnosi della NF1 i seguenti **criteri**:

- sei o più macchie caffè-latte (95% di tutti i casi, di solito prima dell'età di tre anni),
- neurofibromi, ovvero tumori della guaina dei nervi periferici che si presentano sotto forma di lesioni cutanee, sottocutanee o plessiformi (di rado prima della pubertà, riconoscibili a livello clinico nel 30% dei casi),
- lentiggini nelle pieghe cutanee,
- due o più noduli iridei di Lisch,
- un glioma delle vie ottiche,
- difetti scheletrici specifici (assottigliamento della corteccia delle ossa lunghe, displasia delle ali dello sfenoide)
- un familiare di primo grado affetto.

La **complicazione** più comune è il ritardo mentale (QI basso, difficoltà di apprendimento e disturbi comportamentali specifici). Varia dal 7 al 12% il rischio di sviluppare un tumore maligno della guaina dei nervi periferici durante l'arco della vita.

Le forme in mosaico della NF1 sono o generalizzate poco gravi o localizzate.

La **trasmissione** è autosomica dominante. Il gene NF1 (localizzato su 17q11.2) codifica per la neurofibromina, un oncosoppressore.

La **diagnosi** si basa sul quadro clinico e può essere confermata dai test genetici. La diagnosi differenziale si pone con le altre forme di neurofibromatosi (NF2, schwannomatosi, sindrome di Watson, NF6 o macchie caffè-latte multiple a trasmissione autosomica dominante), la sindrome di Noonan, alcune malattie associate a alterazioni della pigmentazione (sindrome di McCune-Albright, sindrome LEOPARD), sindromi da iperaccrescimento (sindrome di Klippel-Trenaunay-Weber, sindrome di Proteus), sindromi con predisposizione ai tumori (lipomi multipli, sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcuba, fibromatosi, MEN 2B) e l'omozigosi per uno dei geni responsabili della sindrome di Lynch (si vedano questi termini).

È possibile la diagnosi prenatale: il rischio per un paziente di avere un bambino gravemente affetto è di 1 su 12. Presso alcuni centri è disponibile la diagnosi preimpianto. Ai bambini devono essere controllati annualmente la cute, il rachide, la vista e la pressione sanguigna. Devono inoltre essere monitorati i loro progressi scolastici. In assenza di complicazioni, gli adulti affetti dalla NF1 richiedono un follow-up regolare da parte di un'equipe multidisciplinare.

Il **trattamento** è sintomatico e può prevedere la chirurgia per i neurofibromi sintomatici, la scoliosi progressiva e la pseudoartrosi. A causa delle difficoltà di apprendimento, i bambini necessitano di sostegno già in età precoce. In Francia, nel 2007, è stato effettuato un trapianto parziale di viso su un paziente che presentava neurofibromi plessiformi gravi. Le cause principali di decesso sono i tumori maligni della guaina dei nervi periferici e le malattie vascolari.

➤ Neurofibromatosi II.

La neurofibromatosi tipo 2 (NF2) è una malattia da predisposizione ai tumori ed è caratterizzata dallo sviluppo di schwannomi e meningiomi multipli. La prevalenza (inizialmente stimata in 1 ogni 200.000) è circa 1 ogni 60.000.

Quadro clinico. Le persone affette sviluppano inevitabilmente degli schwannomi che interessano entrambi i nervi vestibolari conducendo alla sordità. La maggior parte dei pazienti presenta una sordità, di solito unilaterale all'esordio, che può essere accompagnata o preceduta da tinnito. Gli schwannomi vestibolari che si presentano come primo sintomo possono causare capogiri e perdita dell'equilibrio. Di rado sono presenti nausea, vomito e vere vertigini, eccezione fatta per i casi in cui la malattia è in uno stadio avanzato. Altri tumori caratteristici sono gli schwannomi dei nervi cranici, spinali e periferici, i meningiomi intracranici (compresi i meningiomi dei nervi ottici) e intraspinali e alcuni tumori maligni del sistema nervoso centrale (ependiomi di basso grado).

I segni oftalmici comprendono una riduzione dell'acuità visiva e la cataratta. Circa il 70% dei pazienti affetti dalla NF2 presenta dei tumori cutanei (lesioni intracutanee simili a placche o tumori nodulari sottocutanei più radicati).

Trasmissione. La neurofibromatosi tipo 2 è una sindrome da predisposizione ai tumori a trasmissione dominante dovuta alle mutazioni del gene NF2 sul cromosoma 22. Più del 50% dei pazienti presenta nuove mutazioni, un terzo delle quali sono in mosaico. Sebbene le mutazioni tronche (non senso e frameshift) siano di frequente germinali e responsabili delle forme più gravi, sono comuni le delezioni multiple e singole degli esoni. Una strategia che miri all'individuazione di quest'ultime è fondamentale per un'attenta valutazione della malattia.

La **diagnosi** si basa sul quadro clinico e sull'imaging cerebrale. Sono necessari test genetici presintomatici per la presa in carico delle famiglie affette dalla NF2. È possibile la diagnosi prenatale e preimpianto. La principale diagnosi differenziale si pone con la schwannomatosi.

Terapia. La presa in carico della NF2 è complicata dall'elevata morbilità e dalla ridotta attesa di vita. La presa in carico si basa sulla chirurgia, ma anche su controlli regolari e in alcuni casi sulla radioterapia. La prognosi è inversamente proporzionale a un esordio precoce, a numerosi meningiomi e all'individuazione di una mutazione tronca.

ATASSIA DI FRIEDREICH(meglio dall'altro file)

L'atassia di Friedreich (FRDA) è una malattia neurodegenerativa ereditaria caratterizzata, tipicamente, da atassia progressiva durante la deambulazione e agli arti, disartria, disfagia, disfunzione oculomotoria, perdita dei riflessi tendinei profondi, segni piramidali, scoliosi e, in alcuni casi, cardiomiopatia, diabete mellito, perdita della vista e deficit dell'udito.

La prevalenza della FRDA nella popolazione caucasica è stimata in 1/20.000-50.000.

Il **quadro clinico** classico della FRDA esordisce durante l'infanzia o l'adolescenza. Una goffaggine generale e l'atassia durante la deambulazione sono di solito i primi sintomi, spesso seguiti da segni piramidali, atassia degli arti superiori e disartria. I segni oculomotori insorgono precocemente e comprendono la fissazione instabile (scosse ad onda quadra) ed il nistagmo.

Successivamente può comparire la perdita della vista. La neuropatia uditiva (8-39% dei casi) provoca problemi di udito. L'intelligenza non appare compromessa.

Nella maggior parte dei casi, sono presenti areflessia e perdita sensoriale distale. La disfagia è lieve inizialmente ma, negli stadi avanzati della malattia, può provocare soffocamento da ingestione di cibo e liquidi. La scoliosi e le deformità dei piedi (piede cavo e piede equino-varo supinato) possono essere lievi o debilitanti. La spasticità, che compare nel corso della malattia, può provocare occasionalmente malessere, dolore, problemi di posizionamento e contratture.

Il coinvolgimento cardiaco (tipicamente la cardiomiopatia ipertrofica) di solito insorge dopo i sintomi neurologici ed è per lo più asintomatico. Il diabete mellito, descritto in oltre il 30% dei casi, è una complicanza più tardiva. In alcuni casi, è stata descritta iperattività della vescica.

Il tempo medio dall'esordio dei sintomi alla dipendenza dalla sedia a rotelle è di 15,5 anni (con un intervallo variabile tra 3 e 44 anni). Sono stati descritti diversi fenotipi atipici che presentano quadri clinici sovrapposti. La FRDA è **causata** dall'espansione instabile della tripletta GAA situata nell'introne 1 del gene FXN (9q21.11), che codifica per la fratassina. La proteina legante il ferro ha un ruolo nella biogenesi dei cluster ferro-zolfo e nel traffico del ferro nei mitocondri. Un deficit in questa proteina causa il progressivo deterioramento del sistema nervoso centrale e periferico. La lunghezza dell'allele più corto correla inversamente con l'età di esordio e con il tempo che intercorre tra l'esordio e la dipendenza dalla sedia a rotelle, mentre correla positivamente con la prevalenza della cardiomiopatia.

Diagnosi. L'esame della conduzione nervosa rivela una velocità >40m/s e l'assenza o la riduzione del potenziale di azione nel neurone sensoriale. L'ECG rivela l'inversione dell'onda T in sede infero-laterale o diffusa. La RMN può mostrare atrofia cerebellare e spinale. L'analisi molecolare identifica le mutazioni nel gene FXN, a conferma della diagnosi.

Le diagnosi differenziali si pongono con la malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo 1 e 2, l'atassia da deficit di vitamina E, l'atassia-aprassia oculomotoria tipo 1 e 2 (si vedano questi termini) e le altre atassie ad esordio precoce.

È possibile la diagnosi prenatale nelle famiglie con mutazione nota.

La FRDA ha una **trasmissione autosomica recessiva**. È possibile la consulenza genetica.

Trattamento. Non vi è una cura risolutiva per la FRDA e la presa in carico è multidisciplinare. La fisioterapia e il ricorso ad ausili per la deambulazione, le protesi e la sedia a rotelle aiutano a mantenere uno stile di vita attivo. Può essere necessaria la logopedia. La spasticità può essere trattata con programmi di stretching, l'uso di stecche e agenti farmacologici (baclofene e tossina botulinica). Il trattamento della cardiopatia comprende gli agenti anticoagulanti, antiaritmici e i pacemaker. I pazienti con diabete mellito di solito necessitano dell'insulina. Negli stadi avanzati, può rendersi necessaria una gastrostomia endoscopica percutanea. Può essere offerta la consulenza psicologica. Il follow-up annuale comprende l'ECG, l'ecocardiografia e l'analisi del glucosio e dell'emoglobina glicosilata nel sangue (HbA1c).

La **prognosi** è migliorata, anche se la qualità di vita è compromessa in modo significativo. L'aspettativa di vita media è circa di 40 anni, a seconda dell'età di esordio e della comparsa del diabete e della cardiomiopatia. Il decesso è essenzialmente dovuto alla cardiopatia e alla broncopolmonite.

ATROFIE MUSCOLARI SPINALI (SMA)(meglio dall'altro file)

Le atrofie muscolari spinali prossimali (SMA) sono un gruppo di malattie neuromuscolari, caratterizzate da debolezza muscolare progressiva dovuta alla degenerazione e alla perdita dei motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale e dei nuclei del tronco encefalo. La prevalenza è stimata in circa 1/30.000.

In base all'età d'esordio e alla gravità della malattia, sono stati definiti quattro sottotipi:

- **tipo 1 (SMA1)**, la forma più grave, con esordio prima dei 6 mesi di vita;
- **tipo 2 (SMA2)**, con esordio tra i 6 e i 18 mesi di vita;
- **tipo 3 (SMA3)**, con esordio tra l'infanzia e l'adolescenza;
- **tipo 4 (SMA4)**, la forma meno grave, con esordio nell'età adulta (si vedano questi termini).

Quadro clinico. Tutti i tipi sono caratterizzati da debolezza muscolare e atrofia di grado variabile, che interessa particolarmente gli arti inferiori e i muscoli respiratori. La debolezza è quasi sempre simmetrica e progressiva. Possono essere presenti scoliosi, retrazioni muscolari e contratture articolari. Sono comuni il reflusso gastroesofageo e la stitichezza.

Trasmissione. Il 95% circa delle SMA è causato da delezioni omozigoti (sia dell'esone 7, che degli esoni 7 e 8) nel gene SMN1 (5q12.2-q13.3), che codifica per la proteina SMN (survival motor neuron). È stato inoltre identificato un secondo gene (SMN2; 5q13.2) che contribuisce a produrre solo il 10% della proteina SMN a lunghezza completa. Pur con alcune eccezioni, la gravità della SMA correla inversamente con il numero delle copie del gene SMN2: i pazienti con 3 o 4 copie di solito sviluppano le SMA3/4, piuttosto che la SMA1. Sono state identificate anche delezioni del gene NAIP (5q13.1) che possono modificare la gravità della

malattia. La trasmissione delle delezioni di SMN1 e NAIP è autosomica recessiva. Circa il 2% dei casi è dovuto a mutazioni de novo.

La **diagnosi** si basa sulla storia e sull'esame clinico e può essere confermata dall'analisi genetica. Possono essere utili anche l'elettromiografia e la biopsia muscolare.

La diagnosi differenziale si pone con la sclerosi laterale amiotrofica, le distrofie muscolari congenite, le miopatie congenite, la sclerosi laterale primitiva, la miastenia gravis e le malattie del metabolismo dei carboidrati (si vedano questi termini).

La diagnosi prenatale può essere effettuata con l'analisi molecolare sugli amniociti o sui villi coriali. La consulenza genetica dovrebbe essere offerta ai pazienti e ai loro familiari.

Trattamento. Sono in corso sperimentazioni cliniche per identificare possibili trattamenti farmacologici, che si rivolgono in particolare ad aumentare i livelli della proteina SMN a lunghezza completa.

Tuttavia, al momento, il trattamento è sintomatico e si basa su approcci multidisciplinari, ai fini di migliorare la qualità della vita. Sono necessarie la fisioterapia e le terapie occupazionali e respiratorie. Possono essere necessarie la ventilazione non invasiva e la gastrostomia.

La terapia antibiotica è usata in presenza di infezioni polmonari. La scoliosi e i sintomi articolari possono richiedere la correzione chirurgica. I pazienti possono necessitare della sedia a rotelle o di corsetti di sostegno della schiena.

La **prognosi** dipende dalla gravità della malattia, che correla di solito con l'età d'esordio: le forme a esordio più precoce si associano per lo più a una prognosi peggiore, mentre l'aspettativa di vita si avvicina alla norma nelle forme a esordio più tardivo. La morte può sopraggiungere a causa dell'insufficienza respiratoria e delle infezioni.

SINDROME DELL'X FRAGILE.

La sindrome dell'X fragile (FXS) è una malattia genetica rara da ritardo mentale lieve-grave, che può associarsi a disturbi comportamentali e segni fisici tipici. La prevalenza è circa 1/2.500 (mutazione allelica completa) e 1/4.000 (casi sintomatici) nei due sessi.

Il **quadro clinico** è variabile. Nei maschi esordisce nell'infanzia con ritardo dello sviluppo (motorio e/o del linguaggio).

Nei maschi e nel 50% delle femmine sono presenti deficit cognitivi con disturbi del comportamento e/o dismorfismi. Sono state osservate otiti, sinusiti ricorrenti ed epilessia.

Il deficit cognitivo varia da lievi disturbi dell'apprendimento, con QI normale, a ritardo mentale grave, e si associa a disturbi della memoria a breve termine e di lavoro, delle funzioni esecutive e delle abilità visuospatiali e matematiche. I disturbi del comportamento sono lievi (instabilità dell'umore) o gravi (autismo). I comportamenti autistici-simili sono il battere le mani, lo scarso contatto oculare, il tentativo di evitare lo sguardo fisso, la difensiva tattile e la disinibizione del comportamento.

Sono presenti disturbi dell'umore, d'ansia e comportamento aggressivo.

Nelle femmine i disturbi cognitivi e del comportamento sono lievi e di solito consistono in disturbi emotivi e dell'apprendimento. In entrambi i sessi i segni fisici sono sfumati: faccia stretta e allungata, orecchie e fronte prominenti, iperestensibilità delle articolazioni delle dita, piedi piatti e macroorchidismo nei maschi in età postpuberale.

Geni. La FXS è dovuta al silenziamento trascrizionale del gene FMR1 (Xp27.3), da espansione progressiva e conseguente metilazione delle ripetizioni trinucleotidiche polimeriche (CGG)_n all'interno della regione non tradotta al 5' del gene. Queste mutazioni complete originano da alleli instabili o premutazioni (ripetizioni CGG da 55 a 200). Le premutazioni si associano a fenotipi diversi da quello della FXS, come il rischio di insufficienza ovarica prematura nelle femmine e la sindrome da atassia/tremore associata all'X fragile. In rari casi, la FXS è dovuta a mutazioni puntiformi di FMR1 piuttosto che all'espansione delle ripetizioni CGG. Il gene FMR1 codifica per la proteina FMRP e quella legante l'RNA, che regola la sintesi proteica e altri pathway di segnalazione nei dendriti neuronali. Il silenziamento del gene FMR1 riduce la plasticità e la modulazione sinaptica da una parte all'altra del cervello, compreso l'ippocampo.

La **diagnosi** non si basa sul quadro clinico, in quanto i segni fisici possono essere lievi o assenti. Si basa sui test genetici eseguiti su tutti i pazienti con ritardo mentale o autismo.

La diagnosi differenziale si pone con gli altri ritardi mentali legati all'X, le sindromi di Sotos, da microdelezione (come la sindrome velo-cardio-facciale), fetto-alcolica o l'autismo idiopatico.

La diagnosi prenatale si basa sull'ibridazione con Southern Blot su villi coriali o amniociti. La FXS è dominante legata all'X con penetranza ridotta nelle femmine. Alle famiglie dei pazienti è offerta la consulenza genetica per identificare la modalità di trasmissione delle mutazioni (mutazioni e premutazioni complete).

Trattamento. La presa in carico si basa sui sintomi e richiede un approccio multidisciplinare. Il trattamento farmacologico, con stimolanti e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI; per disturbi d'ansia e ossessivo-compulsivi) e agenti antipsicotici atipici (per autolesionismo, comportamento aggressivo e autismo), è associato alla logopedia, alla terapia occupazionale per l'integrazione sensoriale, a piani educativi individualizzati e interventi comportamentali. Sono in fase di studio gli antagonisti dei recettori mGluR5, gli agonisti dei recettori GABA-A e GABA-B e la minociclina. I primi risultati sono promettenti e potrebbero modificare il decorso e migliorare la prognosi. Al momento la maggior parte dei maschi e circa il 30% delle femmine presentano un grave ritardo mentale nell'età adulta.

➤ La **sindrome dell'X fragile con tremore/atassia (FXTAS)**:

è una malattia rara neurodegenerativa caratterizzata da tremore intenzionale progressivo ad esordio nell'età adulta e andatura atassica.

La prevalenza e l'incidenza non sono note. La malattia interessa soprattutto i maschi ed esiste un rischio cumulativo per tutta la vita, per i maschi della popolazione generale, di circa 1/8.000.

Il tremore e/o l'atassia nei maschi esordisce a circa 60 anni.

Il **quadro clinico** è eterogeneo e si associa ad alcuni segni peraltro variabili, che comprendono il tremore intenzionale, l'atassia cerebellare progressiva nella deambulazione, le disfunzioni esecutive del lobo frontale, il declino cognitivo, la neuropatia periferica, la disautonomia. Altri segni meno comuni sono il lieve parkinsonismo e i sintomi psichiatrici (depressione, ansia, agitazione) con possibile regressione verso la demenza. Le femmine portatrici in genere presentano segni meno gravi rispetto ai maschi, ma sono a rischio di sviluppare l'insufficienza ovarica primitiva, il dolore muscolare cronico e l'ipotiroidismo.

La FXTAS è **causata** da un'espansione delle ripetizioni del trinucleotide CGG (55-200 ripetizioni) nel range della premutazione del gene FMR1 (Xq27.3). Circa 1/260 femmine e 1/800 maschi nella popolazione generale sono portatori della premutazione e la penetranza dipende dall'età. La malattia interessa oltre il 33% dei maschi e il 10% delle femmine, con l'espansione. La gravità del quadro clinico e neuropatologico si associa alle dimensioni dell'espansione CGG.

La **diagnosi** può essere complicata dalla combinazione dei segni, che sono individualmente comuni nelle persone anziane. La risonanza magnetica (MRI) mostra una riduzione globale del volume del cervello, in particolare, atrofia cerebellare e corticale e lesioni iperintense della sostanza bianca nell'area periventricolare e nei peduncoli cerebellari. Sono necessari test di genetica molecolare per confermare la diagnosi.

Le diagnosi differenziali si pongono con la demenza, i parkinsonismi rari e le atassie spino-cerebellari (si vedano questi termini).

Trattandosi di una malattia ad esordio nell'età adulta, non è indicata la diagnosi prenatale.

La **trasmissione** è dominante legata all'X con penetranza variabile. Ai pazienti e alle loro famiglie dovrebbe essere fornita la consulenza genetica.

Non esiste un **trattamento** specifico per la FXTAS, diretto contro il meccanismo alla base della malattia. Si dovrebbe perciò prendere in considerazione il trattamento sintomatico dei segni psichiatrici e neurologici, ed il monitoraggio specifico della progressione e della degenerazione.

La **prognosi** dipende dalla rapidità di progressione della malattia, che è estremamente variabile.

MALATTIE DELL'APPARATO GASTROENTERICO

FIBROSI CISTICA

La fibrosi cistica (FC) è una malattia genetica da sudorazione ad alto contenuto di sali e secrezioni mucose fortemente viscosi.

È la più frequente malattia genetica tra i bambini Caucasici. L'incidenza è variabile: è estremamente meno comune tra le popolazioni Asiatiche e Africane, rispetto a quelle dell'Europa e del Nord America, con differenze tra i vari paesi. La prevalenza in Europa non è nota, ma è compresa tra 1/8.000 e 1/10.000 individui.

Quadro clinico. La malattia è cronica e in genere progressiva, con insorgenza di solito nella prima infanzia o, più raramente, alla nascita (ileo da meconio). Gli organi più colpiti sono l'apparato respiratorio (bronchite cronica), il pancreas (insufficienza pancreatica, diabete giovanile e, a volte, pancreatite) e, più raramente, l'intestino (ostruzione stercorale) o il fegato (cirrosi), anche se possono essere interessati tutti gli organi interni.

La forma più comune è caratterizzata da sintomi respiratori, problemi digestivi (steatorrea e/o costipazione) e difetti di crescita staturale-ponderale. La mortalità e la morbilità dipendono dall'entità della lesione bronco-polmonare. Una caratteristica costante è la sterilità nei maschi. Sono state descritte anche forme a insorgenza tardiva, che in genere sono monosintomatiche o scarsamente sintomatiche.

Geni. La CF è caratterizzata da alterazioni della proteina CFTR, la cui funzione principale è quella di regolare il flusso idroelettrolitico transmembrana. Queste alterazioni determinano alterazioni nell'escrezione esocrina. L'assenza di una proteina CFTR funzionale a livello delle membrane delle cellule epiteliali comporta la produzione di sudore ad alto contenuto di sali (che si associa al rischio di disidratazione iponatremica) e una secrezione mucosa fortemente viscosa (che causa stasi, ostruzione e infezioni bronchiali). Si tratta di una malattia monogenica, a **trasmissione** autosomica recessiva, causata da mutazioni nel gene CFTR (sul cromosoma 7). Sono state descritte più di 1250 mutazioni. Circa il 70% dei casi è dovuto all'allele delta F508, mentre il 20% correla con altre 30 mutazioni.

Non esiste una chiara correlazione genotipo-fenotipo. Il **fenotipo** può essere influenzato, oltre che dall'eterogeneità allelica e dalla presenza di mutazioni multiple nello stesso gene, anche dall'intervento di altri fattori, come geni modificatori e fattori ambientali.

La **diagnosi** si basa sul test del sudore (concentrazione di cloro superiore a 60 mmol/L) ed è confermata dall'identificazione della mutazione nel gene CFTR.

È largamente disponibile il test neonatale dalla fine del 2002, che permette la diagnosi nel 95% dei casi. La consulenza genetica è indicata alle coppie portatrici di mutazioni in eterozigosi (identificate dopo la nascita di un bimbo affetto da fibrosi cistica, in base all'anamnesi familiare positiva o successivamente all'identificazione di una mutazione in eterozigosi in un bambino sottoposto allo screening alla nascita).

La diagnosi prenatale è possibile mediante l'analisi molecolare sui villi coriali, dopo l'ottava settimana di gravidanza.

Il **trattamento** è esclusivamente sintomatico e consiste nel posizionamento di un drenaggio bronchiale, nella somministrazione di antibiotici per le infezioni respiratorie, negli esami per valutare la funzionalità del pancreas, nella somministrazione di vitamine e integratori energetici per i problemi digestivi e nutrizionali. Questo trattamento, che ha un buon rapporto costo-beneficio, ha significativamente migliorato la prognosi dei pazienti affetti da fibrosi cistica: negli anni '60 la maggior parte dei pazienti moriva prima dei 5 anni di vita, mentre attualmente l'età media di sopravvivenza supera i 35 anni e l'età attesa di vita è 40 anni. Lo sviluppo di trattamenti eziologici associati a benefici complementari (approcci farmacologici o terapia genica), il test neonatale e la presa in carico multidisciplinare possono migliorare il trattamento sintomatico.

POLIPOSI FAMILIARE DEL COLON (FAP)

La poliposi adenomatosa familiare (FAP) è caratterizzata da comparsa, nella seconda decade di vita, di centinaia o migliaia di adenomi nel retto e nel colon. FAP ha un'incidenza alla nascita di circa 1/8.300. Ha un'uguale frequenza nei 2 sessi. Rappresenta meno dell'1% dei tumori colon-rettali (TCR). Nella UE la prevalenza è stimata in 1/11.300-1/37.600.

Quadro clinico. Molti pazienti sono asintomatici per anni, sino a quando gli adenomi diventano così grandi e numerosi da causare sanguinamento rettale e anemia o quando si sviluppa un tumore. Di solito il tumore si sviluppa una decade dopo la comparsa dei polipi.

Sintomi aspecifici sono costipazione o diarrea, dolori addominali, masse palpabili all'addome e calo ponderale. FAP presenta sintomi extraintestinali come osteomi, anomalie dei denti, ipertrofia congenita dell'epitelio pigmentato della retina (CHRPE), tumori desmoidi e tumori non localizzati nel colon (tiroide, fegato, dotti biliari, sistema nervoso centrale).

Una variante meno aggressiva è la FAP attenuata (AFAP), caratterizzata da un numero inferiore di polipi adenomatosi colon-rettali (di solito tra 10 e 100), con comparsa di adenomi in età più tardiva e basso rischio di cancro.

Alcune lesioni (osteomi del cranio e della mandibola, anomalie dentarie e fibromi sul cuoio capelluto, spalle, braccia e schiena) orientano verso la variante della sindrome di Gardner, mentre l'associazione tra FAP e medulloblastoma caratterizza la sindrome di Turcot.

Trasmissione. La forma classica di FAP si trasmette con modalità autosomica dominante, è dovuta a mutazioni germinali nel gene APC (5q21-q22). Molti pazienti (circa il 70%) hanno una storia familiare di polipi e di tumori colon-rettali. In un sottotipo di pazienti, una mutazione nel gene MUTYH (1p34.1) causa una poliposi autosomica recessiva, la poliposi adenomatosa familiare legata a MUTYH, caratterizzata da un leggero aumento del rischio di sviluppare TCR e polipi/adenomi nel tratto gastrointestinale superiore e inferiore.

La **diagnosi** si basa sulla storia familiare, sul quadro clinico, sull'endoscopia dell'intestino crasso o sulla colonscopia completa. La diagnosi clinica è confermata, ove possibile, dai test genetici. Se è identificata la mutazione del gene APC in un familiare, il test genetico deve essere esteso ai consanguinei di primo grado. Sono disponibili test genetici presintomatici, diagnosi prenatale (mediante amniocentesi o villocentesi) e diagnosi pre-impianto. È necessario programmare una consulenza genetica.

La diagnosi differenziale si pone con altre malattie con polipi multipli (sindrome di Peutz-Jeghers e di Lynch, poliposi giovanile familiare o iperplastica, sindrome poliposica mista ereditaria).

Trattamento. La presa in carico mira alla prevenzione del tumore e al mantenimento di una buona qualità di vita. A tutti i pazienti è offerto un follow-up regolare e sistematico. È consigliato l'intervento chirurgico come profilassi del cancro colon-rettale.

Altre possibili opzioni sono proctocolectomia totale, anastomosi ileo-ale o ileo-rettale per AFAP. Il cancro al duodeno e i desmoidi sono le 2 cause principali di mortalità dopo colectomia totale, è quindi necessaria la loro diagnosi e il trattamento precoce. L'endoscopia del tratto digerente superiore controlla e riduce il rischio di cancro duodenale e ampollare. I pazienti con tumori progressivi e non operabili possono rispondere o stabilizzarsi dopo somministrazione di chemioterapia citotossica combinata all'intervento chirurgico.

La FDA (Food and Drug Administration) americana e l'EMA (European Medicines Agency) hanno autorizzato la commercializzazione di Celecoxib come terapia adiuvante per i pazienti con FAP. Le persone affette da FAP hanno un rischio del 100%

EMOCROMATOSI (o emosiderosi)

L'emocromatosi familiare è una malattia genetica caratterizzata da sovraccarico di ferro. Ne esistono diverse forme. La forma classica, che è la più frequente, si manifesta in età adulta; all'inizio è in genere asintomatica (e può rimanerlo per tutta la vita), ma con gli anni può anche dare origine a una serie di sintomi di gravità crescente come stanchezza, dolori articolari, impotenza maschile, cirrosi epatica, scompenso cardiaco, diabete. Di solito, i sintomi sono più marcati negli uomini che nelle donne (specie prima della menopausa). La forma giovanile si manifesta tra 10 e 20 anni ed è molto più grave, soprattutto per la compromissione cardiaca. La terza forma ha caratteristiche intermedie tra le prime due e la quarta è

eterogenea: può assomigliare alla forma classica, o avere un andamento decisamente benigno, ma ha una causa genetica diversa. Le prime tre forme compromettono più o meno gravemente la produzione dell'ormone del ferro epcidina, mentre la quarta coinvolge la ferroportina, il bersaglio dell'azione di epcidina.

Trasmissione. La forma classica dipende da alterazioni del gene HFE e si trasmette con modalità autosomica recessiva (i genitori sono portatori sani della mutazione, mentre ciascun figlio della coppia ha il 25% di probabilità di essere malato).

La forma giovane dipende da mutazioni nei geni Hamp e HJV, codificanti rispettivamente per le proteine epcidina e emojuvelina.

La terza forma è causata da alterazioni in un gene chiamato TFR2 (recettore della transferrina). Anche queste forme sono autosomiche recessive.

La quarta forma dipende da mutazioni nel gene codificante per la proteina ferroportina e si trasmette con modalità autosomica dominante (un genitore con la mutazione ha il 50% di probabilità di trasmettere la malattia a ciascuno dei propri figli).

Diagnosi. La diagnosi viene in genere sospettata sulla base di alterazioni dei parametri del ferro negli esami del sangue e avvalorata dal riscontro di aumento dei depositi di ferro a livello epatico. La concentrazione del ferro nel fegato viene facilmente quantizzata dalla risonanza magnetica in centri attrezzati o in rari casi particolari mediante biopsia epatica. La conferma definitiva richiede l'analisi genetica per l'identificazione delle mutazioni responsabili.

Trattamento. La terapia standard è il prelievo periodico di piccole quantità di sangue (salassoterapia): 400 ml una volta la settimana fino a che i valori del ferro negli esami del sangue tornano normali e poi 2-6 volte l'anno come terapia di mantenimento. Chi non può sottoporsi a salassi ricorre in genere a farmaci in grado di catturare il ferro (chelanti). Se si interviene con la terapia prima che l'accumulo di ferro danneggi il fegato, l'aspettativa di vita è normale.

NEL DETTAGLIO:

▪ L'emocromatosi tipo 1 (classica)--> NON RARA

è la forma più comune di emocromatosi ereditaria (HH; si veda questo termine) e fa parte di un gruppo di malattie caratterizzate da un accumulo eccessivo di ferro nei tessuti. È caratteristicamente ed esclusivamente descritta nelle popolazioni caucasiche, con una prevalenza della suscettibilità genetica compresa tra 1/200 e 1/1.000 anche se, a causa della bassa penetranza e dell'espressione variabile, sono rare le forme gravi della malattia. I maschi sono più clinicamente affetti delle femmine.

Quadro clinico. L'età di esordio della malattia varia dai 30 ai 50 anni. L'emocromatosi tipo 1 causa affaticamento cronico, melanodermia e gravi danni tissutali a livello del fegato, del pancreas, delle articolazioni, delle ossa, delle ghiandole endocrine, del cuore, che esitano in varie complicazioni nell'età adulta, come la fibrosi epatica (cirrosi associata al rischio di sviluppare il carcinoma epatocellulare), il diabete mellito, le artropatie, l'osteoporosi, l'ipogonadismo ipogonadotropo e l'insufficienza cardiaca.

Le anomalie biochimiche comprendono l'aumento del ferro sierico, del coefficiente di saturazione della transferrina e dei livelli di ferritina sierica.

Trasmissione. La malattia è dovuta a una mutazione principale del gene HFE, localizzato sul cromosoma 6 (mutazione C282Y). L'accumulo di ferro negli organi interni si associa a ipoepcidinemia, che causa un aumento del ferro nel siero e del coefficiente di saturazione della transferrina, dovuto all'assorbimento intestinale di ferro e al rilascio elevato di ferro attraverso la milza. La trasmissione è autosomica recessiva.

La **diagnosi** si basa sui test biochimici, che misurano il coefficiente di saturazione della transferrina e il tasso di ferritina sierica, e sull'imaging mediante risonanza magnetica, che permette di diagnosticare il sovraccarico di ferro negli organi.

L'analisi molecolare sul sangue mette in evidenza l'omozigosi C282Y e conferma la diagnosi clinica in maniera non invasiva (senza ricorrere alla biopsia epatica).

La diagnosi differenziale si pone con: 1) l'iperferritinemia secondaria all'alcolismo, alla sindrome polimetabolica e alle malattie infiammatorie; 2) il sovraccarico viscerale di ferro da emocromatosi tipo 3 e tipo 4 (forma B; si vedano questi termini), e il sovraccarico post-trasfusionale di ferro in caso di emopatie,

come la talassemia major, la drepanocitosi, le sindromi mielodisplastiche e le altre anemie rare (si vedano questi termini).

La consulenza genetica deve essere offerta alle famiglie affette, per informarle sul rischio di ereditare la mutazione-malattia.

Trattamento. I pazienti sono trattati mediante ripetute flebotomie, inizialmente su base settimanale, fino a quando i livelli di ferritina non raggiungano i 50 microg/l e, successivamente, ogni 1-3 mesi. L'emocromatosi tipo 1 ha una **prognosi** buona e i pazienti hanno un'aspettativa di vita normale se il trattamento è precoce e previene la comparsa delle complicazioni, come la cirrosi, il tumore del fegato, il diabete insulino-dipendente e la cardiomiopatia.

- **L'emocromatosi rara** comprende le forme meno comuni dell'emocromatosi ereditaria (HH):
 - L'emocromatosi tipo 2 (giovanile),
 - tipo 3 (associata a TFR2)
 - il tipo 4 (malattia della ferroportina)

Ricorda: L'emocromatosi tipo 1 (nota anche come emocromatosi classica) non è una malattia rara!

Le forme rare di HH presentano un'ampia distribuzione geografica con pochi casi descritti.

Quadro clinico. L'emocromatosi causa affaticamento cronico, melanodermia e gravi danni tissutali a livello del fegato, del pancreas, delle articolazioni, delle ossa, delle ghiandole endocrine, del cuore, che esitano in varie complicazioni nell'età adulta, come la fibrosi epatica (cirrosi associata al rischio di sviluppare il carcinoma epatocellulare), il diabete mellito, le artropatie, l'osteoporosi, l'ipogonadismo ipogonadotropo e l'insufficienza cardiaca.

Le **anomalie biochimiche** comprendono l'aumento del ferro sierico, del coefficiente di saturazione della transferrina e dei livelli di ferritina sierica.

La forma A della malattia della ferroportina è generalmente più comune e asintomatica e presenta caratteristiche biologiche particolari, come l'associazione tra l'aumento dei livelli di ferritina sierica e livelli normali o bassi del coefficiente di saturazione della transferrina.

Geni. L'HH è dovuta a diverse mutazioni dei geni che codificano per le proteine implicate nella regolazione dell'omeostasi del ferro. L'emocromatosi tipo 2 è dovuta alle mutazioni del gene HFE2 o del gene HAMP (1q21, 19q13), quella di tipo 3 alle mutazioni del gene TFR2 (7q22) e quella di tipo 4 alle mutazioni di SLC40A1 (2q32).

La **diagnosi** si basa sui test biochimici che misurano il coefficiente di saturazione della transferrina e il tasso della ferritina sierica e sul imaging mediante risonanza magnetica (IRM) che permette di rilevare il sovraccarico di ferro negli organi interni.

L'analisi molecolare del sangue permette di confermare la diagnosi in modo non invasivo, senza ricorrere alla biopsia epatica.

La diagnosi differenziale si pone con: 1) l'iperferritinemia secondaria all'alcolismo, alla sindrome polimetabolica e alle malattie infiammatorie; 2) il sovraccarico viscerale di ferro: il sovraccarico post-trasfusionale di ferro in caso di emopatie, come la talassemia major, la drepanocitosi, le sindromi mielodisplastiche e le anemie rare (si vedano questi termini).

La **trasmissione** è autosomica recessiva per l'HH tipo 2 e 3 e autosomica dominante per l'HH tipo 4. Alle famiglie affette viene proposta la consulenza genetica, per informale sul rischio di ereditare la mutazione-malattia.

Terapia. I pazienti sono trattati mediante ripetute flebotomie, inizialmente su base settimanale, e successivamente ogni 1-3 mesi. La **prognosi** dei tipi 3 e 4 è buona e i pazienti hanno un'aspettativa di vita normale se trattati precocemente, prima dello sviluppo di complicazioni viscerali gravi (in particolare, la cirrosi). L'HH tipo 2 ha un rischio di mortalità più alto, in particolare a causa dell'insufficienza cardiaca.

NEL DETTAGLIO:

➤ **L'emocromatosi tipo 2 (giovanile)**

è la forma a esordio precoce più grave dell'emocromatosi ereditari. È una malattia rara (meno di 100 casi descritti) con un'ampia distribuzione geografica. Entrambi i sessi sono coinvolti in egual misura.

Quadro clinico. L'esordio si verifica di solito prima dei 30 anni. La forma giovanile dell'emocromatosi presenta i segni tipici dell'HH, ma è anche caratterizzata da grave cardiomiopatia e ipogonadismo. Sono frequenti le artropatie, la fibrosi epatica, l'intolleranza al glucosio e la melanodermia.

I difetti biochimici comprendono l'aumento del ferro sierico, del coefficiente di saturazione della transferrina e dei livelli di ferritina.

Sono state descritte due forme dell'HH giovanile, entrambe a trasmissione autosomica recessiva. Il tipo 2A, la forma più frequente, è dovuta alle mutazioni del gene dell'emogiuvina (HFE2) sul cromosoma 1 e il tipo 2B dalle mutazioni del gene dell'epcidina (HAMP) sul cromosoma 19. Queste mutazioni causano il deficit completo o significativo dell'epcidina, che causa un aumento drastico dell'assorbimento di ferro a livello del duodeno e il rilascio di ferro dalla milza.

La **diagnosi** si basa sui test biochimici che rivelano la saturazione della transferrina sierica (>90%), una concentrazione di ferritina nel siero (spesso > 2000 microg/L) e sull'imaging con la risonanza magnetica, che permette di diagnosticare il sovraccarico di ferro negli organi interni (in particolare, nel fegato e nel cuore). L'analisi molecolare del sangue consente, in molti casi, di confermare la diagnosi in maniera non invasiva (senza ricorrere alla biopsia epatica).

Le diagnosi differenziali si pongono con l'emocromatosi tipo 3 (si veda questo termine) e il sovraccarico post-trasfusionale di ferro in caso di emopatie, come la talassemia major, la drepanocitosi e le altre anemie rare (si vedano questi termini).

La consulenza genetica deve essere offerta alle famiglie affette, per informare sul rischio di trasmettere la mutazione-malattia con modalità autosomica recessiva.

Il **trattamento** si basa su flebotomie ripetute, eventualmente associate alla terapia chelante del ferro. L'insufficienza cardiaca può essere fatale. Il trattamento depletivo del ferro, avviato precocemente e in maniera intensiva, migliora in modo significativo la prognosi di una condizione che altrimenti sarebbe fatale.

➤ **L'emocromatosi tipo 4** (nota anche come **malattia della ferroportina**)

è una forma di emocromatosi ereditaria più comune delle altre forme rare di HH, l'emocromatosi tipo 2 o tipo 3. Sono stati descritti meno di 200 casi. È diffusa a livello mondiale.

Quadri clinici. La malattia ha un fenotipo eterogeneo e si differenzia in due sottotipi.

La forma A è più comune ed è generalmente asintomatica, in assenza di danno tissutale e di ulteriori complicazioni. Con l'età, in alcuni casi, si presenta un deterioramento dei tessuti epatici che può esitare in fibrosi.

La forma B è più rara ed è simile all'emocromatosi tipo 1, ma può presentarsi nell'infanzia.

Trasmissione. La malattia della ferroportina è dovuta alle mutazioni del gene SLC40A1, localizzato sul cromosoma 2, che codifica per la ferroportina (FPN), proteina di esportazione del ferro, regolata negativamente dall'ormone epcidina.

- Nella forma A, i mutanti della ferroportina non sono in grado di esportare il ferro dalle cellule, causando un accumulo di ferro (in particolare nei macrofagi) e una disponibilità di ferro limitata per la transferrina circolante, che si riflette in un basso coefficiente di saturazione della transferrina nel siero.
- Nella forma B, le mutazioni della ferroportina causano un guadagno di funzione e non impediscono l'esportazione del ferro, ma rendono la ferroportina insensibile alla regolazione negativa da parte dell'epcidina (resistenza all'epcidina). Per questa ragione, la forma B presenta un fenotipo simile a quello delle HH associate al deficit di epcidina (tipi 1, 2 e 3).

La trasmissione è autosomica dominante.

Diagnosi.

- La forma A presenta livelli sierici di ferritina elevati associati a livelli normali o bassi di coefficiente di saturazione della transferrina e a un accumulo di ferro nei macrofagi della milza e del fegato (cellule di Kupffer). L'imaging mediante risonanza magnetica mostra un accumulo di ferro, soprattutto a livello della milza e, in minor misura, del fegato.

- La forma B presenta un aumento del coefficiente di saturazione della transferrina, associato a un accumulo di ferro nei tessuti, in particolare negli epatociti.

Dato che la malattia è trasmessa come carattere autosomico dominante, questa caratteristica facilita l'individuazione dei soggetti affetti da analoghi quadri di iperferritinemia nella famiglia. L'analisi molecolare del sangue permette, in molti casi, di effettuare la diagnosi in maniera non invasiva (ad esempio, senza biopsia epatica).

La diagnosi differenziale della forma A si pone con altre cause di iperferritinemia, in presenza di una diminuzione del coefficiente di saturazione della transferrina (infiammazioni, sindrome metabolica, aceruloplasminemia, mutazioni dell'L-ferritina).

La diagnosi differenziale della forma B si pone con le emocromatosi tipo 1 e 3, ma anche con il tipo 2, in quanto la forma B può colpire anche i bambini.

Alle famiglie affette deve essere offerta la consulenza genetica per informarle sul rischio del 50% di ereditare la mutazione-malattia.

Trattamento. A differenza dei pazienti affetti dalla forma B, quelli affetti dalla forma A possono presentare una scarsa tolleranza alle flebotomie, che si associa al rischio di sviluppare un'anemia. La forma A ha un decorso benigno. La forma B ha una buona prognosi se i pazienti sono trattati precocemente, prima di sviluppare le complicazioni viscerali.

MALATTIE GENETICHE DELL'OCCHIO

RETINITE PIGMENTOSA

La retinite pigmentosa (RP) è una distrofia retinica ereditaria, causata dalla perdita dei fotorecettori e caratterizzata da depositi retinici di pigmento visibili all'esame del fondo dell'occhio. La prevalenza della RP non sindromica è circa 1/4.000.

Quadro clinico. La forma più comune è la distrofia tipo bastoncelli-coni, che insorge con cecità notturna, seguita dalla perdita progressiva della vista diurna, del campo visivo periferico, che può portare a cecità dopo diverse decadi. Alcuni casi estremi possono avere una rapida evoluzione in due decadi o una lenta progressione che non porta mai a cecità. In alcuni casi, la presentazione clinica è una distrofia tipo conibastoncelli, nella quale la riduzione dell'acuità visiva predomina sulla perdita del campo visivo.

Generalmente, la RP non è sindromica anche se sono note diverse forme associate a sindromi, la più frequente delle quali è la sindrome di Usher (si veda questo termine).

Trasmissione. Sono stati identificati circa 50 geni/loci responsabili della RP non sindromica. Sono possibili varie modalità di trasmissione: autosomica dominante (un genitore malato ha il 50% di probabilità di trasmettere la malattia a ciascuno dei figli); autosomica recessiva (i genitori sono entrambi portatori sani e hanno il 25% di probabilità di trasmettere la malattia a ciascuno dei figli); eredità legata all'X (in genere solo i maschi presentano i sintomi, mentre le femmine sono portatrici sane). In alcuni casi la malattia si trasmette in modo sporadico, senza che siano presenti alterazioni genetiche in altri membri della famiglia.

La **diagnosiclinica** si basa sulla presenza di cecità notturna e sui difetti del campo visivo periferico, sulle lesioni nel fondo dell'occhio, sul tracciato elettroretinografico ipovoltato e sul progressivo peggioramento di questi segni. La **diagnosi molecolare** è possibile per alcuni geni, ma, di regola, non viene eseguita a causa dell'estrema eterogeneità genetica della malattia. La consulenza genetica è sempre indicata.

Terapia. Al momento, non è disponibile una terapia in grado di arrestare la progressione della malattia o di restituire la vista; pertanto, la prognosi è infausta. L'approccio terapeutico permette di rallentare il processo degenerativo e consiste nella protezione dalla luce solare e nella terapia vitaminica, nel trattamento delle complicanze (cataratta e edema maculare) e nell'aiutare i pazienti a fare fronte ai

problemi sociali e psicologici correlati alla cecità. Tuttavia, stanno emergendo nuove strategie terapeutiche dalla ricerca (terapia genica, neuroprotezione, protesi retiniche).

RETINOBLASTOMA

Il retinoblastoma è un tumore maligno primitivo endoculare, che interessa la retina. È il più diffuso fra i tumori maligni endoculari dell'età pediatrica con un'incidenza compresa fra 1/15.000 e 20.000 nati vivi.

Quadro clinico. I due principali sintomi rivelatori di retinoblastoma sono la leucocoria e lo strabismo. Altri segni sono la rubeosis iridea, l'ipopion, l'ifema, la buftalmia, la cellulite orbitale e la esoftalmia.

Il 60% dei retinoblastomi è monolaterale e la maggior parte di questi non è ereditaria (età media di diagnosi 2 anni); nel 40% dei casi è bilaterale (età media di diagnosi 1 anno). Tutte le forme bilaterali e multifocali unilaterali sono ereditarie. Il retinoblastoma ereditario costituisce una sindrome predisponente al cancro: un soggetto portatore della mutazione del gene RB1 è esposto ad un rischio superiore al 90% di sviluppare il retinoblastoma, come anche altri tumori.

La **diagnosi** si effettua tramite fundoscopia. Anche l'ecografia, la risonanza magnetica (RM) e la tomografia computerizzata sono utili per la diagnosi.

Terapia. La presa in carico dei pazienti con retinoblastoma deve tener conto dei vari aspetti della malattia: il rischio visivo, la possibile natura ereditaria della malattia, il rischio di vita. Nelle forme monolaterali è spesso necessaria l'enucleazione; i trattamenti complementari vengono stabiliti in base ai fattori di rischio istologici. Nella maggior parte delle forme bilaterali è possibile il trattamento conservativo per almeno un occhio tramite la sola tecnica laser oppure in combinazione con la chemioterapia, la crioterapia e la brachiterapia. Il ricorso alla radioterapia esterna deve essere applicata solo per i tumori oculari vasti e le metastasi diffuse a causa dei possibili effetti collaterali, come il sarcoma secondario.

La **prognosi** relativa al solo retinoblastoma è eccellente sia nelle forme monolaterali che in quelle bilaterali. Il follow-up a lungo termine deve essere garantito ai pazienti con retinoblastoma insieme a un consulto precoce sul rischio di ulteriori tumori primitivi e sulla trasmissione.

MALATTIE GENETICHE DEL RENE

RENE POLICISTICO

Il rene policistico è una malattia ereditaria che colpisce il sistema escretore.

La **diagnosi** viene formulata a partire dalle manifestazioni cliniche e confermata da indagini strumentali (in particolare l'ecografia o, più raramente, la risonanza magnetica). La diagnosi molecolare è possibile, ma a causa della complessità è riservata solo a casi particolari. Talvolta si può effettuare anche la diagnosi molecolare prenatale.

Terapia. Non esiste una terapia risolutiva. Con la progressione dell'insufficienza renale diventa inevitabile la dialisi e, se possibile, il trapianto di rene. Al momento sono in fase di sperimentazione in tutto il mondo diversi farmaci volti a rallentare la progressione della malattia, specie per quanto riguarda la forma dominante. Tra le sostanze più promettenti si possono citare gli antagonisti del recettore della vasopressina.

Ne esistono **due forme**.

- La **forma autosomica dominante** è una delle patologie genetiche più frequenti, con una prevalenza di 1/1.000 quindi non si tratta di una malattia rara.

Quadro clinico. Si manifesta con l'accumulo di cisti su entrambi i reni, che arrivano a pesare fino a 6-7 volte più del normale. Con il tempo le cisti aumentano in numero e dimensioni, comprimendo il tessuto renale fino a comprometterne la funzione di filtro del sangue dalle impurità. Si manifesta in genere a partire dai 20 anni, ma con grande variabilità tra i pazienti) con forti dolori all'addome e alla schiena, ipertensione e infine insufficienza renale. La malattia è sistemica, in quanto oltre al rene, colpisce anche altri organi come per esempio il fegato e il sistema cardiovascolare: alcuni pazienti possono infatti presentare aneurismi intracranici, che costituiscono la complicazione più grave della malattia.

Trasmissione. La forma autosomica dominante del rene policistico dipende da mutazioni del gene PKD1 (85% dei casi) o del gene PKD2 (15% dei casi): un genitore con una mutazione (e quindi malato) ha il 50% di probabilità di trasmettere la malattia a ciascuno dei figli. Potrebbe essere coinvolto anche un terzo gene, non ancora identificato.

L'ecografia prenatale mostra reni iperecogeni, di volume aumentato o grosse cisti. L'infezione delle cisti renali rappresenta un problema di difficile gestione e necessita di un trattamento antibiotico aggressivo.

- La forma recessiva del rene policistico è caratterizzata dallo sviluppo di cisti nei dotti collettori. Spesso si associa a un coinvolgimento epatico. ARPKD è una malattia rara, che colpisce 1/40.000 bambini. La prevalenza nella popolazione generale è 1/85.000.

Quadro clinico. Dopo la nascita, oltre alla nefromegalia, sono comuni e spesso gravi l'ipertensione arteriosa e le infezioni delle vie urinarie. Il coinvolgimento epatico può decorrere in maniera asintomatica o può manifestarsi con ipertensione portale e infezioni del dotto biliare e la presenza di colangiti. La funzione epatica si mantiene normale. Può portare al decesso in età perinatale.

Trasmissione. La malattia si trasmette con modalità autosomica recessiva e il gene-malattia, PKHD1, mappa sul braccio corto del cromosoma 6. Questo gene contiene più di 80 esoni e codifica per una proteina, la fibrocistina o poliduttina.

Diagnosi. L'ecografia evidenzia reni iperecogeni, volume aumentato, occasionalmente con piccole cisti. La visualizzazione del mezzo di contrasto all'urografia intravenosa è prolungata (>24 ore).

Alla biopsia renale, si osserva una distribuzione radiale delle dilatazioni cistiche dei dotti collettori. L'ecografia epatica mostra ectasia dei dotti biliari, con parenchima eterogeneo e possibili segni di ipertensione portale.

La biopsia evidenzia disgenesia biliare con dotti biliari multipli, dilatati e fibrosi nelle regioni periportal. L'interessamento del fegato configura la fibrosi epatica congenita.

L'ecografia prenatale evidenzia reni iperecogeni, dilatati e, nei casi più gravi, oligoidramnios.

Il **trattamento** dell'insufficienza renale terminale consiste nella dialisi e nel trapianto renale. L'insufficienza renale costituisce la maggiore complicazione, ma lo stadio terminale raramente si manifesta prima dei 15 anni.

SINDROME NEFROSICA STEROIDO-RESISTENTE(io l'ho appesa)

La sindrome nefrosica steroido-resistente (SNSR) è una rara causa di patologia renale cronica caratterizzata dall'assenza di risposta ai corticosteroidi, farmaci immunosoppressori utilizzati come terapia per la sindrome nefrosica (SN). La SNSR colpisce 3-4 bambini su 100.000 sotto i 16 anni di età e rappresenta circa il 30% delle forme primarie di problemi renali nei giovani adulti.

Quadro clinico. La SN è una patologia causata da disturbi nel funzionamento dei reni: l'aumento di permeabilità alle macromolecole causa la filtrazione non selettiva di proteine, che di conseguenza sono perse nelle urine (proteinuria). I pazienti con SN sono a forte rischio di infezioni, hanno elevata concentrazione di grassi nel sangue e, spesso, sono affetti da osteoporosi. In circa la metà dei casi questa patologia evolve in insufficienza renale terminale con necessità di dialisi entro dieci anni dalla diagnosi.

Trasmissione. Tra i casi di SNSR ereditaria sono state descritte sia forme a trasmissione autosomica dominante sia forme a trasmissione autosomica recessiva. La forma autosomica dominante, per cui il genitore malato ha il 50% di possibilità di trasmettere il difetto ai propri figli, è generalmente meno grave e si manifesta solitamente in età adulta.

Recentemente sono state identificate diverse **mutazioni patogenetiche**. Tra di esse, le mutazioni del gene NPHS2 (localizzato sul cromosoma 1q25-q31, codificante la podocina) sono responsabili delle forme autosomiche recessive della malattia. Nelle forme a esordio più tardivo e nelle forme apparentemente sporadiche (10-30% dei casi) sono state identificate mutazioni nel gene della podocina. Gli altri geni responsabili delle forme autosomiche recessive della malattia non sono stati ancora identificati.

Nelle forme autosomiche dominanti, sono state identificate mutazioni nel gene ACTN4, che codifica per l'alfa-actinina-4. Le mutazioni sono soprattutto localizzate nell'esone 8. È stata descritta una forma autosomica dominante in pazienti portatori di mutazioni nel gene TRPC6, localizzato sul cromosoma 11 e codificante per un canale del calcio.

La **diagnosi** di SNSR viene posta quando un paziente con SN non risponde alla terapia con corticosteroidi.

Terapia. Le forme familiari della sindrome nefrosica steroido-resistente non rispondono al trattamento con steroidi o con farmaci immunosoppressori; pertanto la malattia progredisce verso l'insufficienza renale terminale. Non esiste una cura specifica per la SNSR. In alcuni casi i pazienti affetti beneficiano del trattamento con altri farmaci immunosoppressori, quali agenti alchilanti, inibitori della calcineurina o Rituximab. Tuttavia molti di questi farmaci hanno un'elevata tossicità.

La ricorrenza della malattia dopo trapianto renale è rara.

SINDROME DI ALPORT.

La sindrome di Alport è una frequente malattia congenita delle membrane basali, soprattutto di quelle glomerulari, che coinvolge il collagene tipo IV.

Quadro clinico. La progressione del danno renale è più grave nei pazienti *maschi*, che presentano ematuria nella prima infanzia, molto spesso sviluppano una sordità neurosensoriale progressiva durante l'età scolastica e, di solito, un'insufficienza renale allo stadio terminale nei primi vent'anni, con o senza anomalie oculari. Le *femmine* hanno un decorso clinico variabile e solo una minima parte di loro sono affette in modo grave, in quanto la sindrome di Alport ha una trasmissione legata all'X. L'allele normale sul cromosoma X non mutato nelle femmine le compensa parzialmente a livello genetico.

Trasmissione. Il difetto della *classica sindrome di Alport legata all'X* interessa la catena alfa-5 del gene del collagene tipo IV (COL4A5), che mappa sul cromosoma Xq22, mentre le mutazioni trasmesse con le catene alfa-3 e alfa-4 del collagene tipo IV (COL4A3 e COL4A4), che mappa sul cromosoma 2, sono responsabili della *forma meno frequente recessiva* della sindrome. La sindrome di Alport è la causa di circa il 2,5% delle insufficienze renali terminali nei maschi negli USA, l'1,1% in India e lo 0,64% in Europa. La razza, l'etnia e l'area geografica di provenienza non sono probabilmente fattori predittivi nella sindrome di Alport; è estremamente complicato stabilire la reale eziologia del danno renale nei pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale e ciò probabilmente spiega le frequenze sopra riportate.

La **diagnosi** si basa sulla storia clinica e sulla storia familiare del paziente e viene confermata dall'analisi immunoistochimica dell'espressione del collagene di tipo IV in campioni di biopsia renale o cutanea o dall'analisi al microscopio elettronico di biopsie renali. È inoltre disponibile l'analisi genetica, con ricerca di mutazioni nei geni COL4A3, COL4A4, COL4A5.

Terapia. Non esiste una terapia specifica. I pazienti affetti vanno sottoposti a frequenti controlli per valutare la funzionalità renale e la pressione del sangue. In caso di insufficienza renale gli unici interventi possibili sono la dialisi e il trapianto di rene.

TUMORE DI WILMS

Il nefroblastoma è il più comune tumore maligno del rene del bambino e si associa a un'anomala proliferazione di cellule simili a quelle embrionali del rene (metanefroma). Ciò giustifica il termine di "tumore embrionale". L'incidenza annuale è circa 1/10.000 nati e la malattia colpisce in maniera analoga i due sessi.

Clinica. Il nefroblastoma interessa soprattutto i bambini di 1-5 anni, ma il 15% di questi tumori viene diagnosticato nei bambini di età inferiore a un anno e nel 2% in quelli con più di 8 anni. I pazienti adulti sono molto rari.

Spesso è presente una massa nell'addome (monolaterale nella maggior parte dei casi). I pazienti lamentano frequentemente un dolore addominale (nel 10% dei casi), ipertensione, febbre (nel 20% dei casi), ematuria e anemia.

L'evoluzione della malattia è molto rapida, con disseminazione nello spazio retroperitoneale, ai linfonodi, ai vasi (vena renale e vena cava inferiore) e nella cavità peritoneale, con possibilità di metastasi al polmone e al fegato. Il nefroblastoma è sporadico nel 99% dei casi e il 10% di essi si associa a difetti congeniti (aniridia, emi-ipertrofia, anomalie urogenitali) o a sindromi specifiche (Beckwith-Wiedemann, Denys-Drash, WAGR, Perlman, si vedano questi termini).

Geni. Nei tumori sono state descritte varie anomalie a carico di diverse regioni cromosomiche: 11p13 (contenente il gene WT1), 11p15 (contenente il gene H19), 16q, 1p, 1q e 17p. Le forme familiari sono molto rare (1% dei casi) e si trasmettono con il modello autosomico dominante. La diagnosi si basa sulle immagini, in particolare la TAC e la risonanza magnetica.

Diagnosi. La concentrazione urinaria dei metaboliti delle catecolamine è normale. La diffusione del tumore viene studiata con indagini strumentali (ecografie e TAC addominale, analizzando in particolare il fegato e il rene controlaterale), che sono anche utili per orientare il protocollo della chemioterapia post-operatoria. La diagnosi differenziale si pone con gli altri tumori del rene, compreso il nefroma meroblastico (soprattutto nella prima infanzia), il sarcoma a cellule chiare, il neuroblastoma (estremamente raro nel rene, ma che può invaderlo per contiguità), i rhabdomiomi (si vedano questi termini) e i tumori stromali metanefrici. La radioterapia viene riservata ai casi che presentano dimensioni più ampie e a quelli che mostrano un'istologia meno favorevole.

Terapia. La gestione della malattia è multidisciplinare e può richiedere la chemioterapia e la chirurgia, con o senza la radioterapia. La chemioterapia consente di ridurre la massa tumorale prima dell'intervento e di eliminare le metastasi. La chirurgia è raccomandata prima della disseminazione del tumore e, di solito, consiste nella nefrectomia totale. La diagnosi di nefroblastoma viene posta con la microscopia, che permette di effettuare la stadiazione del tumore e di orientare la scelta della chemioterapia post-operatoria.

Nella maggior parte dei casi la **prognosi** è favorevole, con un tasso di sopravvivenza superiore al 90%. Le forme dell'adulto hanno la stessa prognosi e dovrebbero essere trattate con gli stessi protocolli, anche quando il paziente adulto tollera la chemioterapia meno bene rispetto ai bambini (situazione che può comportare una riduzione del trattamento e, di conseguenza, una prognosi peggiore).