

Atassia-telangectasia

Caterina Cancrini, Paola Ariganello

L'Atassia-telangectasia (AT) è una rara sindrome a trasmissione autosomica-recessiva, con un fenotipo clinico variabile, ma essenzialmente caratterizzato da progressiva atassia cerebellare, telangectasie oculocutanee, infezioni ricorrenti e un variabile grado di immunodeficienza.

Questi pazienti presentano inoltre, un'aumentata radiosensibilità e suscettibilità a sviluppare neoplasie. Infatti l'AT rientra nel gruppo delle sindromi da "rottura cromosomica", è causata da mutazioni del gene ATM (*ataxia-teleangiectasia mutated*) localizzato nel cromosoma 11q22.3, che codifica per una proteina-chinasi coinvolta nella regolazione del ciclo cellulare e nel riparo delle rotture del DNA a doppio filamento. L'incidenza, forse sottostimata a causa della difficoltà di diagnosi per l'ampia eterogeneità clinica, è riportata tra 1:40.000 e 1:300.000 nati vivi. Recenti studi hanno evidenziato una correlazione tra i diversi genotipi e il fenotipo clinico. Infatti, mutazioni che comportano una totale assenza di attività chinasi di ATM si associano ad un fenotipo clinico più grave, mentre mutazioni associate ad una attività residua di ATM determinano quadri clinici più sfumati.

Quadro clinico :

L'atassia cerebellare si manifesta intorno ai 16 – 18 mesi, in coincidenza dell'inizio della deambulazione quando il bambino comincia a presentare oscillazioni del tronco e frequenti cadute, che allarmano solitamente i genitori. È di solito progressiva e causa una perdita della deambulazione autonoma entro i 10 – 12 anni. Altri sintomi neurologici possono manifestarsi nel tempo come l'aprassia oculomotoria, distonia, disartria e coreoatetosi. Non sono descritte alterazioni delle funzioni cognitive e questi pazienti presentano un QI nei range della norma.

Altro segno suggestivo dell'AT è la comparsa di telangectasie che possono manifestarsi entro i primi mesi o più tardivamente. Si evidenziano principalmente a livello delle congiuntive, ma anche delle regioni flessorie degli arti e del collo, della regione retroauricolare, delle palpebre e più raramente in altre regioni del corpo. I pazienti con AT, nella maggior parte dei casi, presentano infezioni ricorrenti delle alte e basse vie respiratorie, quali otiti, sinusiti e polmoniti, causate prevalentemente da batteri capsulati, soprattutto *H. Influenzae* (Hib), *S. Pneumoniae* ma tardivamente anche da altri germi quali *P. Aeruginosa*.

La frequenza e la gravità delle infezioni respiratorie sono influenzate inizialmente dai difetti del sistema immunitario, descritti nel 60% dei pazienti. Successivamente anche il progressivo deficit neurologico (alterato riflesso della tosse e disturbi della deglutizione) contribuisce al peggioramento delle infezioni respiratorie, favorendo fenomeni *ab ingestis* e la stagnazione delle secrezioni nell'albero bronchiale.

Le alterazioni del compartimento umorale comprendono ipogammaglobulinemia con riduzione di IgA, IgE, a volte associati a deficit delle sottoclassi IgG2 e IgG4 e marcata riduzione della risposta anticorpale specifica agli antigeni polisaccaridici. Nel 10% dei casi il fenotipo immunologico è compatibile con un quadro di Iper-IgM (IgM normali o aumentate con deficit di IgG e IgA). È frequente una linfopenia, con riduzione dei CD3+ e CD4+ con valori di CD8+ normali o lievemente aumentati, riduzione dei linfociti T naïve (CD4+45+RA+), ridotta risposta ai mitogeni ed alterata produzione di citochine. Per prevenire le infezioni più comuni sono consigliate le vaccinazioni anti-pneumococco, anti-Hib ed il vaccino anti-influenzale.

Nei pazienti con deficit umorale e infezioni respiratorie ricorrenti può essere necessario effettuare oltre all'antibiotico-profilassi la terapia sostitutiva con Immunoglobuline ev. Va sottolineato comunque che questi pazienti, a causa del difetto del frequente difetto di IgA, possono manifestare reazioni alle infusioni di Ig.

La diagnosi :

Una volta posto il sospetto di AT sulla base del quadro clinico (**tab. 1**), è indicato e di semplice esecuzione il dosaggio dell'alfa-fetoproteina; il riscontro di valori elevati suggerisce ulteriori approfondimenti diagnostici in centri specialistici come l'analisi dell'espressione della proteina ATM tramite *western-blot* , il test di radiosensibilità e l'analisi molecolare della mutazione sul gene ATM (**tab.2**).

Manifestazioni cliniche
Atassia cerebellare
Altre manifestazioni neurologiche (ex. aprassia oculomotoria, disartria)
Telangiectasie cutanee
Deficit immunitario
Altre manifestazioni (ex. ritardo di crescita, diabete mellito)

tab. 1 Principali manifestazioni cliniche

Test diagnostico	Risultato
Cariotipo	rottture cromatidiniche spontanee
Test di radiosensibilità	↑ n° aberrazioni cromosomiche indotte dai raggi X
Alfa-fetoproteina	↑ livelli rispetto ai valori per età
Western-blot	Assente/ridotta produzione della proteina ATM
Analisi molecolare	Mutazioni del gene ATM

tab. 2 Test diagnostici

In considerazione dell'eterogeneità del quadro clinico, è necessaria una gestione terapeutica multidisciplinare e adeguata al singolo paziente. Infine, non bisogna sottovalutare l'aumentata radiosensibilità e la conseguente suscettibilità allo sviluppo di neoplasie, limitando l'esposizione a radiazioni ionizzanti (radiografie, TAC, scintigrafie e radioterapia) e a farmaci radiomimetici.

In conclusione la diagnosi di AT va considerata in tutti quei pazienti che presentano manifestazioni isolate neurologiche, cutanee o deficit immunitari; infatti una diagnosi tempestiva non solo permette una corretta gestione clinico-terapeutica ma è essenziale per evitare test diagnostici superflui e dannosi per il paziente, come alcune indagini radiologiche, riducendo il rischio di complicanze a medio-lungo termine.

Riferimenti bibliografia

- ATASSIA TELANGIECTASIA. *Raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche*. AIEOP, Giugno 2007.
- *Recommandations concernano les patients atteints d'Ataxie Téléangiectasie*. CEREDIH, 2006.
- Verhagen MM et al. *Presence of ATM protein and residual kinase activity correlates with the phenotype in ataxia-telangiectasia: a genotype-phenotype study*. Hum Mutat. 2012 Mar;33(3):561-71.
- Soresina A et al. *Different clinical and immunological presentation of ataxia-telangiectasia within the same family*. Neuropediatrics. 2008 Feb;39(1):43-5.
- Claret Teruel G et al. *Variability of immunodeficiency associated with ataxia telangiectasia and clinical evolution in 12 affected patients*. Pediatr Allergy Immunol. 2005 Nov;16(7):615-8.