

DIAGNOSI

Praticamente in tutti i pazienti è stata riscontrata l'assenza o la diminuzione di diverse immunoglobuline: IgA, IgE ed isotipi, IgG2, IgG4. Queste alterazioni sono dovute, come hanno evidenziato McFarlin e colleghi, da una diminuita sintesi e sono associate ad ipoplasia del timo, perdita dei follicoli nei linfonodi, mancanza della reazione ritardata di ipersensibilità, linfopenia e lenta formazione degli anticorpi circolanti. Sono presenti rotture a livello del cromosoma 14 ed ora è stato identificato il gene anomalo. Dopo un'esposizione a radiazioni vi è una difettosa riparazione del DNA. Probabilmente questo stato di immunodeficienza spiega l'evidente suscettibilità di questi pazienti ad infezioni polmonari ricorrenti e alle bronchiectasie. (Adams et al. Principles of Neurology. 2001) La diagnosi di atassia teleangiectasia si basa essenzialmente sull'esame clinico e sul riscontro di atassia cerebellare progressiva con esordio tra il primo ed il terzo anno d'età. L'aprassia oculare è un criterio diagnostico affidabile dopo i 3 anni d'età. La teleangiectasia si manifesta spesso diversi anni dopo l'esordio dell'atassia; il grado di teleangiectasia varia di molto da famiglia a famiglia. L'alfa-fetoproteina risulta elevata nei 95% dei pazienti. La risonanza magnetica evidenzia il cervelletto distrofico. La cariotipizzazione, qualora possibile, rivela traslocazioni caratteristiche che coinvolgono i cromosomi 14q11-12, 14q32, 7q35, e 7p14. L'immunodeficienza e le neoplasie, di solito linfomi, sono osservati in molti pazienti. La maggior parte dei soggetti non presenta livelli apprezzabili di proteina ATM (mutata) nei lisati cellulari; alcuni pazienti tuttavia possiedono piccole quantità di questa proteina. L'approccio diagnostico più difficile riguarda i pazienti molto giovani. L'errore diagnostico più frequente è rappresentato dalla paralisi cerebrale, soprattutto quando vi è una componente spastica nei movimenti del bambino. Con il tempo, comunque, la diagnosi di atassia teleangiectasia diventa evidente quando l'atassia è progressiva in modo importante, i movimenti oculari tendono a seguire meno un oggetto con lo sguardo e quando il linguaggio diventa impacciato. L'assenza di teleangiectasia a questo stadio non dovrebbe influenzare la diagnosi di atassia teleangiectasia. La storia familiare può essere di aiuto se vi è già la presenza di un bambino con segni e sintomi simili e se i genitori sono imparentati.

Entrambi i fattori dovrebbero far nascere il sospetto di una malattia genetica, e l'atassia teleangiectasia e l'atassia ad esordio precoce ereditaria più frequente. La presenza o l'assenza di neoplasia nella famiglia di solito non è di aiuto, dal momento che può essere interpretata in modi diversi. Le analisi di laboratorio dovrebbero includere l'AFP, la ricerca citogenetica per le traslocazioni t(7;14), la radiosensibilità in vitro, la valutazione immunologica. Riscontri recenti evidenziano che la proteina ATM misurata semi-quantitativamente

tramite il Western blotting, e assente o presenta livelli molto bassi nei lisati cellulari. Nei pazienti che la possiedono (meno del 20%), la sua funzione risulta compromessa. Anche se alcuni di questi test non dovessero risultare informativi, la diagnosi di atassia teleangiectasia dovrebbe ancora essere ritenuta valida per le seguenti ragioni: (a) l'AFP rimane normale per tutta la vita nei 5% dei pazienti. L'AFP serica viene riscontrata saltuariamente elevata nei bambini normali sotto i 2 anni d'età, non risultando quindi un test affidabile se non in un'età successiva. (b) La ricerca citogenetica per le traslocazioni t(7;14) o per cloni spesso non ha successo poiché la scarsa risposta mitogenica rende difficile trovare sufficienti metafasi di buona qualità per le analisi. Anche se vi sono sufficienti metafasi, spesso mancano le traslocazioni. Studi sulle rotture indotte dalle radiazioni e dalla bleomicina possono essere di aiuto, ma contribuiscono raramente alla diagnosi per la sovrapposizione tra il range normale e quello dei pazienti con atassia teleangiectasia. (c) La valutazione immunologica è normale in alcuni pazienti; non è chiaro se essa diventi anomala con il passare del tempo. La risonanza magnetica del cervelletto evidenzia generalmente una distrofia marcata nei bambini sopra i 4 anni d'età. Sono state valutate anche tecniche diagnostiche più recenti quali la risonanza magnetica funzionale e la tomografia ad emissione di positroni, ma entrambe dipendono molto dalla collaborazione del paziente e non possono essere eseguite nei bambini molto piccoli. Inoltre la PET utilizza marcanti radioattivi e sebbene le dosi d'esposizione siano molto basse, esse possono contribuire teoricamente al rischio di neoplasia soprattutto della vescica dove il radioisotopo si accumula rapidamente durante l'esame. Devono essere sottoposte ad attenta valutazione tramite rapporto rischio-beneficio, tutte le procedure che utilizzano radiazioni ionizzanti. La situazione diagnostica più pericolosa per i giovani pazienti con atassia teleangiectasia, capita quando il sintomo di presentazione è una neoplasia. Fortunatamente questo non capita molto spesso. Un esempio aneddotico è rappresentato da un bambino a cui è stato asportato un astrocitoma cerebellare a 27 mesi di vita, con peggioramento dell'andatura dopo l'intervento. La causa della persistente atassia è stata spiegata diversi anni dopo quando la sorella più giovane del paziente incominciò ad avere anch'essa un'andatura barcollante e fu posta diagnosi di atassia teleangiectasia ad entrambe. Poiché l'astrocitoma era totalmente resecabile, non fu preso in considerazione una ulteriore terapia con chemioterapici o radiazioni. Il paziente morì più di 20 anni dopo senza sequele dovute al cancro o alla chirurgia. Altri bambini non sono stati così fortunati, poiché si sono presentati con una neoplasia e hanno ricevuto dosi convenzionali di radiazioni ionizzanti non essendo stato rilevato che erano affetti da atassia teleangiectasia. Anche i pazienti più giovani presentano almeno alcuni segni neurologici sospetti ad un'età molto precoce. Madri di pazienti affetti hanno notato inclinazioni ed

ondeggiamenti del capo nei loro figli infanti. Per questo motivo gli oncologi pediatrici e gli oncologi radioterapisti dovrebbero escludere la diagnosi di atassia teleangiectasia prima di trattare qualsiasi bambino con neoplasia, ottenendo una completa storia familiare e eseguendo un attento esame neurologico ed una consulenza neurologica.

Mentre la presenza di ipersensibilità alle radiazioni ionizzanti e una caratteristica della malattia rilevabile in laboratorio, non è ancora disponibile un test clinico. Il laboratorio di Huo e colleghi ha istituito il CSA, un metodo clonogenico che valuta la frazione di sopravvivenza della colonia di LCL ottenute da pazienti dopo che le cellule hanno ricevuto 1 Gy di radiazioni ionizzanti. Recentemente, a due pazienti con test CSA ripetutamente normali, è stata riscontrata la tipica espansione (GAA)_N dell'atassia di Friedreich nei cromosoma 9q13. Sebbene la diagnosi differenziale tra l'atassia di Friedreich e l'atassia teleangiectasia non sia difficoltosa - l'atassia di Friedreich ha un esordio più tardivo (di solito intorno alla pubertà) e la maggior parte dei soggetti presenta all'ECG una cardiomiopatia ipertrofica a differenza dei pazienti con atassia teleangiectasia che non hanno problemi cardiaci - questa esperienza è servita per sottolineare il valore dell'utilizzo delle tecniche che valutano la radiosensibilità per confermare una diagnosi precoce di atassia teleangiectasia.

I pazienti con l'atassia di Friedreich presentano risultati CSA normali. Un ritardo mentale grave e l'incapacità di parlare ad un'età adeguata non sono caratteristiche tipiche dell'atassia teleangiectasia. L'assenza di aprassia oculomotora entro i 5 anni è una grossa evidenza contro la diagnosi di atassia teleangiectasia. Sapere se l'atassia di un nuovo paziente sia stata ereditata come carattere dominante o recessivo può essere di aiuto nel distinguere l'atassia teleangiectasia dall'atrofia olivopontocerebellare e nelle altre atassie spinocerebellari dal momento che queste sono ereditate come caratteri dominanti. Anche l'età d'esordio familiare dell'atassia è di aiuto poiché poche altre atassie familiari si presentano precocemente nell'infanzia a differenza dell'atassia teleangiectasia. Se, in base a questo, ad un caso di atassia di Friedreich ad esordio precoce potrebbe essere posta una erronea diagnosi di atassia teleangiectasia, una valutazione neurologica rivelerebbe facilmente una atassia del midollo spinale con segno di Romberg positivo e omozigosi per l'espansione (GAA)_N nel primo introne del gene dell'atassia di Friedreich; inoltre i pazienti con atassia di Friedreich non presentano radiosensibilità. Il modo più sicuro per stabilire la diagnosi di atassia teleangiectasia e determinare se esistono due mutazioni all'interno del gene ATM. Questo tipo di indagine comincia ad essere fattibile solo ora. Nelle famiglie appartenenti a certe etnie può essere eseguita una rapida valutazione del DNA per quelle mutazioni che sono frequenti in quella popolazione. Tuttavia, a meno che il paziente non sia omozigote per una mutazione (evento

molto improbabile se i genitori non sono consanguinei), dovrebbe essere ricercata una seconda mutazione. Questo richiede un grande sforzo tramite tecniche basate su mRNA, cDNA, RT-PCR o tramite ricerca genomica sistematica sui 66 esoni del gene ATM. Anche questo approccio non è efficace al 100% nel trovare tutte le mutazioni, poiché alcune si trovano negli introni e altre richiedono analisi sia del DNA genomico che dell'mRNA. Attraverso la determinazione delle mutazioni e degli aplotipi affetti della maggior parte delle famiglie, sarà possibile rendere più agevole sia la diagnosi di atassia teleangiectasia che la diagnosi prenatale. (C. Scriver et al., The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, Eighth Edition)