

SEGN E SINTOMI

Questa malattia, talvolta chiamata sindrome di Louis-Bar, e' stata descritta per la prima volta da Sylaba e Henner nel 1926, assai prima della descrizione di Louis-Bar nel 1941. A livello del sistema nervoso centrale sono presenti gravi degenerazioni nella corteccia cerebellare; perdita delle fibre mielinizzate nelle colonne posteriori, nei tratti spinocerebellari e nei nervi periferici; alterazioni degenerative nelle radici posteriori e nelle cellule dei gangli del sistema simpatico; perdita di cellule a livello delle corna anteriori del midollo spinale. In alcuni casi sono state riscontrate anomalie vascolari, simili alle anomalie mucocutanee, disseminate diffusamente nella sostanza bianca del cervello e del midollo spinale; tuttavia esse rivestono un ruolo marginale. Vi può essere anche una perdita di cellule pigmentate nella substantia nigra e nel locus ceruleus ed inclusioni citoplasmatiche (corpi di Lewy) nelle altre cellule (Agamanolis e Greenstein).

Inclusioni intranucleari e strane formazioni nucleari sono state registrate nelle cellule satellite (amfociti) dei neuroni gangliari delle radici dorsali (Strich). (Adams et al. Principles of Neurology. 2001) L'ataxia teleangiectasia tende a differenziarsi leggermente da famiglia a famiglia negli ultimi stadi. Le caratteristiche principali includono:

(a) atassia progressiva del tronco e dell'andatura con esordio dal primo fino al terzo anno di età;

(b) alterazioni progressive del linguaggio;

(c) aprassia oculomotora, ovvero l'incapacità di seguire un oggetto attraverso i campi visivi;

(d) teleangiectasia oculocutanea, di solito entro i 6 anni d'età;

(e) aumento dell'alfa fetoproteina serica;

(f) infezioni frequenti, accompagnate da immunodeficienza umorale e cellulare;

(g) predisposizione alle neoplasie, generalmente leucemia o linfoma;

(h) ipersensibilità alle radiazioni ionizzanti (sono quindi controindicate le dosi convenzionali di radioterapia per la cura del cancro);

(i) traslocazioni reciproche che coinvolgono quasi esclusivamente i cromosomi 7 e 14.

Altre caratteristiche includono l'invecchiamento precoce e anomalie endocrine. Neurologia e Neuropatologia La caratteristica principale e maggiormente disabilitante dell'ataxia teleangiectasia e l'ataxia

progressiva cerebellare. Poco dopo che il bambino ha iniziato a camminare, comincia a muoversi barcollando. Entro i 10 anni d'età, essi sono generalmente costretti all'uso della sedia a rotelle. L'atassia comincia a livello del tronco, ma nel giro di alcuni anni coinvolge la coordinazione periferica. I riflessi tendinei profondi sono diminuiti o assenti nei pazienti meno giovani, mentre i riflessi plantari sono aumentati o assenti. Il linguaggio impacciato e l'aprassia oculomotoria vengono notate precocemente; risultano coinvolti sia i movimenti saccadici orizzontali che i verticali. La scrittura viene interessata entro i 7-8 anni d'età. La coreoatetosi viene registrata in quasi tutti i pazienti. Gli spasmi mioclonici ed i tremori intenzionali sono presenti in circa il 25% dei casi. Spesso viene lamentata ipersecrezione salivare. Tutti i pazienti in età adolescenziale necessitano di aiuto nel vestirsi, nel mangiare, nel lavarsi e nell'uso del bagno. Lo stato neurologico di alcuni pazienti sembra migliorare tra i 3 ed i 7 anni di età e successivamente comincia a progredire di nuovo; ciò è dovuto probabilmente alla rapida curva di apprendimento neurologico dei giovani individui. La potenza muscolare è normale all'inizio, ma diminuisce con il non utilizzo, soprattutto a livello delle gambe. La forza delle braccia rimane generalmente inalterata. Le contratture delle dita delle mani e dei piedi sono comuni nei pazienti più anziani, ma possono essere evitate tramite precisi esercizi.

I pazienti con atassia teleangiectasia possiedono normali capacità intellettive, sebbene la lentezza delle risposte renda difficile la valutazione tramite il test del QI rispetto al tempo. Molti pazienti americani e inglesi hanno completato le scuole superiori con ottime valutazioni; alcuni hanno completato il college o l'università. Certi pazienti sembrano avere un ritardo mentale minimo; la maggior parte possiede buone capacità mnemoniche.

Teleangiectasia La presenza di teleangiectasia aiuta nella diagnosi. Essa può essere osservata nella congiuntiva, sulle orecchie, sopra il ponte del naso, nelle fosse antecubitali e dietro le ginocchia. Talvolta può essere osservata su tutto il corpo. Generalmente la teleangiectasia non compare prima dei 4-6 anni di vita e sebbene sia una caratteristica dell'atassia teleangiectasia, può non evidenziarsi se non molti anni dopo l'esordio dell'atassia. I soggetti anziani non affetti da atassia teleangiectasia, occasionalmente possono presentare teleangiectasie simili in diverse parti del corpo. Boder suppose che le teleangiectasie comparissero in seguito all'esposizione ai raggi ultravioletti, tuttavia ciò non spiegherebbe la loro comparsa nelle zone dietro le ginocchia di alcuni pazienti.

Circa il 5% dei pazienti con atassia teleangiectasia non sviluppano mai importanti teleangiectasie e risultano essere i pazienti con sintomi più lievi. Quasi in tutti i soggetti affetti vengono riscontrate chiazze caffelatte pur non essendo queste patognomiche dell'atassia

teleangiectasia. (C. Scriver et al., *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, Eighth Edition) Radiosensibilità Le cellule dei pazienti e dei portatori eterozigoti, presentano una aumentata sensibilità alle radiazioni ionizzanti, una deficitaria riparazione del DNA e frequenti anomalie cromosomiche. (Nelson, *Textbook of Pediatrics*, XVI Edition) Negli ultimi 30 anni, i radioterapisti hanno osservato che quando i pazienti affetti da atassia teleangiectasia e cancro sono sottoposti a dosi convenzionali di radiazioni ionizzanti, sviluppano sequele pericolose per la vita, di solito osservate dopo la somministrazione di dosi molto maggiori. Questa radiosensibilità può anche essere dimostrata in vitro usando fibroblasti o linfoblasti dagli omozigoti con atassia teleangiectasia, sensibili alle radiazioni ionizzanti e ad una serie di agenti radiomimentici e agenti che producono radicali liberi. Predisposizione allo sviluppo di neoplasie Nei corso della loro vita, il 38% dei pazienti omozigoti con atassia teleangiectasia sviluppa una neoplasia. Circa l'85% di queste neoplasie sono leucemie o linfomi. Nei pazienti più giovani, la leucemia linfocitica acuta e di origine T-cellulare, sebbene sia stata osservata anche quella di origine pre-B. Se la leucemia si sviluppa in pazienti meno giovani, di solito è una leucemia aggressiva T-cellulare con morfologia simile a quella della leucemia linfoblastica cronica chiamata T-CLL, che corrisponde, secondo la moderna nomenclatura, alla leucemia prolinfocitica T-cellulare. Le cellule leucemiche spesso contengono una traslocazione e/o una inversione che coinvolge il complesso per il gene della catena alfa del recettore delle cellule T, localizzato nei cromosoma 14q 11-12.

La leucemia mieloide è assai rara nei pazienti con atassia teleangiectasia. I linfomi sono frequenti e sono di solito di tipo B-cellulare, sebbene siano stati registrati anche linfomi T-cellulari. Poiché i pazienti con atassia teleangiectasia tendono oggi a vivere più a lungo, vengono osservate anche neoplasie non linfoidi. Diversi pazienti hanno sviluppato cancro mammario e melanoma, alcuni il cancro gastrico e ovarico. Quando vengono osservati fibromi o leiomiomi in donne con atassia teleangiectasia, dovrebbero essere quantificati dai patologi i campi ad alto potere per le figure mitotiche, poiché sono stati registrati leiomiosarcomi ad esordio precoce. Anche nei soggetti eterozigoti per atassia teleangiectasia sembra esistere una predisposizione allo sviluppo di neoplasie. Clinicamente essi non sono distinguibili dai soggetti normali. È stata riportata una incidenza maggiore di cancro mammario nelle donne eterozigoti per atassia teleangiectasia degli Stati Uniti, Regno Unito e Norvegia. In uno studio negli Stati Uniti, il rischio di cancro mammario è stato trovato 5 volte più alto tra le madri di pazienti omozigoti con atassia teleangiectasia rispetto ad una popolazione di controllo. In base a questa osservazione, Swift et al. stimarono che tra l'8 e il 18% di tutti i pazienti con cancro mammario potrebbero essere eterozigoti per atassia teleangiectasia. Questo potrebbe voler dire che il gene ATM è il più

frequente gene di suscettibilità alle neoplasie nella popolazione generale. Le neoplasie più frequentemente riscontrate negli eterozigoti americani per l'atassia teleangiectasia sono: il cancro mammario, tracheobronchiale/polmonare, gastrico, prostatico, il melanoma ed il cancro della cistifellea. In Italia ed in Costa Rica, il cancro gastrico richiede particolare attenzione. In Costa Rica, tra 64 genitori e nonni di pazienti con atassia teleangiectasia, la metà delle 12 neoplasie registrate erano gastriche. (Tali osservazioni sono difficili da interpretare poiché il Costa Rica è tra le tre Nazioni del mondo con più alta incidenza di cancro gastrico nella popolazione generale) Nelle famiglie italiane, 7 di 20 neoplasie nei nonni dei pazienti sono risultate gastriche. Il cancro gastrico è stato osservato anche negli omozigoti, tra cui due famiglie nelle quali entrambi i fratelli hanno sviluppato cancro gastrico. Nonostante queste osservazioni, Morrell et al. non notarono alcun aumento di neoplasie gastriche nei pazienti omozigoti con atassia teleangiectasia.

Immunodeficienza AH'esame autoptico, praticamente tutti i pazienti con atassia teleangiectasia presentano un piccolo timo di tipo embrionale. Alla fine degli anni '60 e nei primi anni '80 furono fatti molti tentativi per classificare le immunodeficienze dei pazienti con atassia teleangiectasia. Non poté essere identificata una sola, costante anomalia riscontrata in tutti i soggetti; i fratelli affetti spesso differivano nei gradi e nei profili delle loro immunodeficienze. In una review di pazienti inglesi, Woods e Taylor notarono che vi era un normale funzionamento delle capacità immunologiche in 27 di 70 pazienti. Solamente il 10% presentava gravi immunodeficienze. Iper-IgM nei pazienti con atassia teleangiectasia vengono frequentemente riscontrati elevati livelli sierici di IgM, dovuti forse ad un meccanismo di compenso per i bassi livelli di IgA, IgE e IgG2.

Tuttavia, alcuni pazienti con sintomatologia classica, presentano una sindrome che può includere livelli molto alti di IgM, splenomegalia, linfoadenopatia, neutropenia, trombocitopenia, ipertensione, anomalie renali e scompenso cardiaco congestizio causato dall'alta viscosità del sangue. Alfa fetoproteina Sebbene elevati livelli sierici di alfa fetoproteina possano risultare molto utili nei confermare una diagnosi di atassia teleangiectasia, un 5-10% di pazienti affetti presenta livelli normali di alfa fetoproteina, indipendentemente da razza, sesso, gruppo di complementazione; questo riscontro viene generalmente trovato concordante tra fratelli affetti. Difetti endocrini È stata condotta poca ricerca relativamente alle malattie endocrine in pazienti con atassia teleangiectasia. AH'esame autoptico sono state riscontrate: deficit gonadici, ovaie assenti o ipoplasiche, disgerminomi e tube di Falloppio non sviluppate. Test di laboratorio sulla funzione ipofisaria non hanno evidenziato importanti anomalie. Alcuni pazienti sviluppano diabete insulino resistente, di solito nella tarda adolescenza, con ipoglicemia senza glicosuria o chetosi. Fra i familiari dei pazienti

affetti sono state frequentemente riscontrate altre forme di diabete, come il diabete mellito giovanile e il diabete ad esordio tardivo. Invecchiamento precoce Molte sindromi caratterizzate da instabilità dei cromosomi, come l'ataxia teleangiectasia, l'anemia di Fanconi, lo xeroderma pigmentoso e la sindrome di Bloom, provocano invecchiamento precoce. I giovani pazienti con ataxia teleangiectasia spesso presentano capelli grigi e sviluppano cheratosi; sono stati registrati carcinomi a cellule basali precoci. La distrofia timica e la deplezione linfatica sono anch'esse caratteristiche dell'invecchiamento e possono essere secondarie a difetti di ricombinazione durante la maturazione T-cellulare o all'accorciamento telomerico. L'esame autoptico dei pazienti più anziani ha evidenziato alterazioni da invecchiamento precoce come intrecci neurofibrillari nei neuroni della corteccia cerebrale, nell'ippocampo, nei gangli basali e nel midollo spinale simili a quelle osservabili nella malattia di Alzheimer. In molti neuroni, nelle cellule satellite dei gangli dorsali e nelle cellule di Schwann sono stati trovati granuli di lipofusina. Anche i corpuscoli di Marinesco osservati nei neuroni pigmentati della substantia nigra sono considerati segni di invecchiamento precoce. (C. Scriver et al., The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, Eighth Edition)