

# Introduzione sugli aspetti genetici delle neuropatie

V. Planté-Bordeneuve, H. Salhi

*Le neuropatie ereditarie sono delle patologie degenerative dei nervi periferici geneticamente trasmesse in modalità autosomica dominante, recessiva o legata all'X. Si distinguono le patologie che interessano primitivamente il nervo periferico, dove la neuropatia è l'unica espressione clinica, dalle malattie ereditarie multisistemiche, dove la neuropatia si integra in un quadro più polimorfo. La prognosi dipende dall'età di insorgenza, dalla gravità dei sintomi e dalle lesioni sistemiche associate. La caratterizzazione dei geni mutati permette di classificare meglio queste patologie. I test genetici sono divenuti degli strumenti spesso indispensabili per la diagnosi. Essi permettono anche un approccio più pragmatico ai problemi familiari, con la possibilità di test predittivi nelle neuropatie gravi, dove è in forse la prognosi vitale. Tuttavia, man mano che la lista di geni si allunga, l'approccio del medico diviene più complesso, poiché occorre individuare il gene e la mutazione causale. Più recentemente, degli approcci terapeutici consentono di stabilizzare alcune di queste neuropatie gravi. Questa rassegna introduce gli aspetti clinici, di diagnosi e di genetica molecolare delle neuropatie ereditarie più frequenti tipo Charcot-Marie-Tooth (CMT), delle neuropatie motorie ereditarie, delle neuropatie ereditarie sensitive e autonome e di patologie genetiche più rare che comportano una neuropatia fra altre lesioni sistemiche, come l'amiloidosi, le neuropatie focali ereditarie e le neuropatie associate alle porfirie acute o alla malattia di Fabry.*

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

**Parole chiave:** Neuropatia; Genetica; Charcot-Marie-Tooth; Neuropatia sensitiva ereditaria; Malattia mitocondriale; Neuropatia delle porfirie; Malattia di Fabry

## Struttura dell'articolo

■ <b>Introduzione</b>	1
Neuropatie tipo Charcot-Marie-Tooth	2
Neuropatie ereditarie distali motorie	5
Neuropatie ereditarie focali, recidivanti	5
Neuropatie ereditarie sensitive e autonome	6
■ <b>Neuropatie delle piccole fibre</b>	7
■ <b>Neuropatie nell'ambito di patologie ereditarie sistemiche</b>	7
Neuropatie amiloidi familiari	7
Neuropatie associate alle porfirie	7
Malattia di Fabry	8
Neuropatie nel quadro delle patologie mitocondriali	8
■ <b>Conclusioni</b>	9

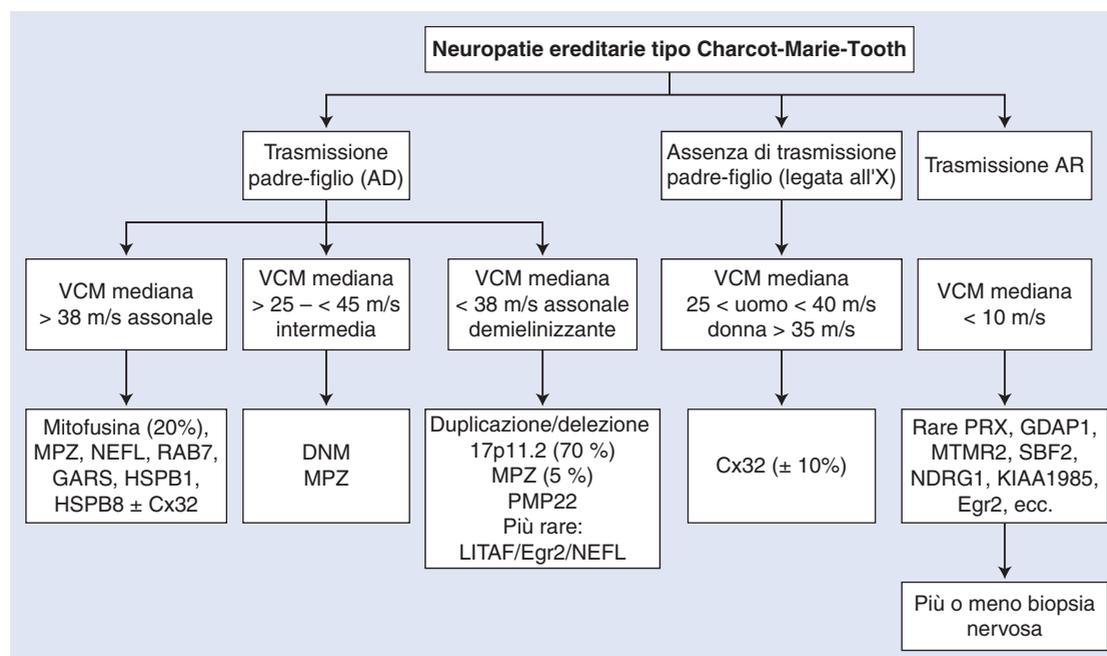
## ■ Introduzione

Le neuropatie ereditarie sono delle patologie degenerative dei nervi periferici trasmesse geneticamente. Si distinguono le patologie che colpiscono primitivamente il nervo, dove la neuropatia è la principale se non la sola espressione, e le patologie dove la

neuropatia si integra in un quadro clinico più polimorfo. Essa è, allora, più o meno preminente, talvolta solo infraclinica. La loro prognosi è estremamente variabile, dipendendo dall'età di insorgenza, dal tipo assonale o demielinizzante del processo patogeno e dalle lesioni sistemiche associate.

Le mutazioni dei geni nucleari con trasmissione autosomica, dominante, recessiva o legata all'X sono prevalenti. Le anomalie del genoma mitocondriale, più rare, sono a trasmissione materna. Le prime descrizioni storiche cliniche, elettrofisiologiche e di morfologia del nervo hanno lasciato il posto alle classificazioni che integrano i dati genetici molecolari, la cui complessità non cessa di aumentare. Nel gruppo delle neuropatie tipo Charcot-Marie-Tooth (CMT), diviene difficile per il neurologo «non specialista» tenere a mente l'insieme dei dati genetici e i loro legami con i quadri clinici. Altre neuropatie come quella della malattia di Fabry o delle amiloidosi familiari derivano da un'anomalia di un singolo gene, il che semplifica l'iter diagnostico. Per una stessa mutazione, le variazioni fenotipiche inter- o, anche, intrafamiliari possono essere importanti. L'approccio ai fattori modificatori, genetici o epigenetici resta difficile.

Al di fuori dell'aiuto alla diagnosi e degli aspetti nosologici e fisiopatologici, l'identificazione delle anomalie molecolari offre alle famiglie l'accesso ai test genetici presintomatici, addirittura prenatali, per le neuropatie gravi. Una gestione multidisciplinare



**Figura 1.** Algoritmo decisionale. Neuropatie ereditarie tipo Charcot-Marie-Tooth: strategia della diagnosi secondo la modalità di trasmissione. AD: autosomica dominante; AR: *autosomal recessive*; VCM: velocità di conduzione motoria; DNM: *dynamine*; MPZ: proteina mielinica zero; PRX: periaxina; Cx32: connessina 32.

clinica, genetica e psicologica conforme alle leggi di bioetica è indispensabile per il loro corretto svolgimento.

Infine, l'era terapeutica si apre progressivamente con dei trattamenti enzimatici sostitutivi nella malattia di Fabry, dei trattamenti stabilizzatori della proteina o il trapianto epatico (equivalenti di terapia cellulare) nelle amiloidosi a transtiretina che rallenta o, anche, stabilizza la progressione della neuropatia. Sono in corso di sviluppo altri approcci farmacologici o terapie geniche.

## Neuropatie tipo Charcot-Marie-Tooth

### Generalità

Le neuropatie tipo CMT sono le patologie ereditarie neuromuscolari più frequenti. La loro incidenza è stimata da 17 a 40 per 100 000 [1]. Si tratta di un gruppo molto eterogeneo sul piano genetico, che condivide lo stesso fenotipo. Quest'ultimo è caratterizzato da un deficit motorio e da un'atrofia distale degli arti che predomina sulle logge anteroesterne delle gambe con deformità scheletriche tipo piede cavo, atrofia tibioperoneale o atrofia delle mani tipo Aran-Duchenne, con ipo- o areflessia. La lesione sensitiva è in secondo piano o inesistente. I sintomi iniziano generalmente tra i 10 e i 30 anni. La progressione della lesione motrice lunghezza-dipendente è molto lentamente progressiva su diversi decenni. La gravità clinica inter- o, anche, intrafamiliarmente è estremamente variabile. Essa è raramente molto invalidante [2]. La classificazione delle CMT tiene conto della modalità di trasmissione genetica e del tipo assonale o demielinizante della neuropatia. In pratica, la distinzione in forma demielinizante o assonale si basa sullo studio delle velocità di conduzione nervosa (VCN). Di un interesse innegabile nell'approccio a queste patologie, esse sono in errore in alcuni casi a causa della sovrapposizione dei valori di VCN tra diversi gruppi.

L'approccio diagnostico al tipo di CMT è stereotipato, comprendendo le seguenti tappe: identificazione della modalità di trasmissione genetica, esame elettrofisiologico e studio genetico molecolare. La realizzazione di una biopsia nervosa è divenuta eccezionale in queste patologie.

### Modalità di trasmissione

Le neuropatie di CMT si trasmettono, il più delle volte, secondo una modalità autosomica dominante (AD) comprendendo le

CMT1 e le CMT2. Le forme dominanti legate all'X (CMTX) rappresentano circa il 10% delle CMT. In queste famiglie, l'espressione clinica nelle donne portatrici dà un quadro meno grave e più tardivo che negli uomini colpiti [3]. Le forme autosomiche recessive demielinizanti di CMT, raggruppate sotto il termine CMT4, hanno un esordio molto precoce, infantile o neonatale, e una presentazione clinica molto più grave delle forme dominanti [3,4]. Sono anche state descritte delle forme recessive assonali di CMT [5,6]. Infine, i casi isolati detti «sporadici» possono rappresentare fino al 10% delle CMT e sollevano dei problemi di strategia diagnostica. Essi possono essere la conseguenza di mutazioni ex novo. Più spesso, sono legati alla variabilità di espressione clinica intrafamiliarmente, con genitori oligosintomatici che sfuggono alla diagnosi, o, ancora, a una penetranza ridotta. In queste situazioni, l'esame clinico e neurofisiologico dei parenti è utile per determinare la modalità di trasmissione genetica. La strategia diagnostica delle neuropatie di CMT è presentata nella Figura 1.

### Esame elettrofisiologico

La ricerca di un rallentamento delle VCN, omogeneo o meno, di intensità variabile, permette generalmente di distinguere le forme assonali e demielinizanti della patologia. Sono, di solito, utilizzati i valori di VCN motorie agli arti superiori e, in particolare, del nervo mediano. Il valore «soglia» per distinguere i tipi di CMT non è univoco, andando dai 35 ai 40 m/s, a seconda degli studi. Nella maggior parte dei lavori fondamentali, questo valore è di 38 m/s [7]. Nelle forme demielinizanti, le VCN sono uniformemente rallentate e, per definizione, la VCN motoria del nervo mediano è inferiore ai 38 m/s. Al contrario, nelle forme assonali, le velocità di conduzione motoria sono subnormali o moderatamente rallentate, ma restano superiori ai 38 m/s agli arti superiori, con denervazione e riduzione significativa dei potenziali motori corrispondenti. Analogamente, in queste forme, le velocità di conduzione sensitiva sono normali o moderatamente ridotte, con alterazioni dei potenziali sensitivi più marcate agli arti inferiori [8]. Sono state individuate delle famiglie con trasmissione AD a causa di VCN intermedie (velocità di conduzione motoria tra i 25 e i 45 m/s sul nervo mediano) tra le CMT1 e le CMT2. Questo gruppo distinto è stato designato sotto il termine CMT dominante intermedia (DI-CMT) [8]. Le neuropatie tipo CMT legate all'X hanno un profilo particolare, poiché il rallentamento delle VCN è più importante negli uomini che nelle donne. Benché le VCN varino tra i 18 e i 60 m/s, esse hanno spesso un valore intermedio tra la CMT1 e la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3049318>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3049318>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)