

# SINDROMI CON DISTONIA E PARKINSONISMO INFANTILI A CARATTERE IDIOPATICO

*Infantile idiopathic syndromes with dystonia and parkinsonism*

V. Leuzzi  
A. Craus

*Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile,  
Sapienza Università di Roma*

## RIASSUNTO

Negli ultimi anni un interesse crescente è stato focalizzato sui disturbi del movimento in età pediatrica, in particolare per quanto concerne le sindromi con distonia e parkinsonismo infantili. Queste sindromi hanno frequentemente una base genetica. I dati derivati dall'osservazione clinica e soprattutto dagli studi di genetica molecolare hanno permesso di identificare un numero significativo di sindromi a carattere idiopatico. Queste possono essere classificate in tre sottogruppi: sindromi con prevalente distonia, sindromi con prevalente parkinsonismo e disturbi del metabolismo delle amine biogene. Questa review riassume le caratteristiche cliniche e genetiche di queste condizioni cercando di fornire al clinico un possibile algoritmo diagnostico.

## SUMMARY

*In recent years, a growing interest has been focused on early onset movement disorders manifesting with idiopathic dystonia and parkinsonism during childhood and adolescence. Based on the clinical presentation, these conditions have been classified into three subgroups: syndromes with dystonia as a prevalent feature, syndromes with parkinsonism as a prevalent feature, and disorders of biogenic amine metabolism. In this last subgroup the phenotype is extremely variable according to the type of enzymatic defect and age of onset of the disease. Even if individually rare, these diseases are in the whole a relatively frequent cause of movement disorder in childhood. Moreover, for some of these an etiologic treatment is available and an early diagnosis mandatory. This review summarizes clinical and genetic features of these conditions and proposes a diagnostic algorithm aimed to help the clinician facing a children suffering from an idiopathic disorder of movement.*

## INTRODUZIONE

I disturbi del movimento in età pediatrica sono un gruppo eterogeneo di condizioni patologiche ad insorgenza precoce caratterizzato da alterazioni della postura e del movimento, focali o generalizzate, che spesso si inscrivono in un più complesso quadro sindromico in funzione della loro eziologia<sup>1-2</sup>. Vengono classificati in primari (o idiopatici) e secondari (o sintomatici) sulla base dell'eziologia e, lungo un asse sintomatologico, in funzione del pattern prevalente di disturbo del movimento, sono suddivisi in: parkinsonismo, distonia/atetosi, corea/ballismo, tremore, mioclono, tics e stereotipie. In particolare, quelli caratterizzati da distonia e parkinsonismo hanno spesso una base genetica<sup>3-7</sup>. I recenti progressi in questo campo hanno permesso di identificare e classificare un numero crescente di quadri sindromici idiopatici in cui distonia e parkinsonismo sono talora associati ad altri disturbi del movimento e/o sintomi e segni neurologici. Tre sottogruppi possono essere identificati: sindromi con prevalente distonia, sindromi con prevalente parkinsonismo e, per il loro pleomorfismo clinico, disturbi del metabolismo delle amine biogene. Questa review ha l'obiettivo di focalizzare queste condizioni, in particolare per ciò che concerne le forme primarie o idiopatiche.

### PAROLE CHIAVE

Disturbi del movimento infantili - Sindromi con distonia e parkinsonismo infantili idiopatiche - Basi genetiche - Osservazione clinica

### KEY WORDS

*Pediatric movement disorders - Pediatric and idiopathic syndromes with dystonia and parkinsonisms - Genetic basis - Clinical observation*

## DEFINIZIONE DI DISTONIA E PARKINSONISMO

### Distonia

La distonia è un disturbo del movimento caratterizzato da contrazioni muscolari involontarie prolungate o intermittenti che causano movimenti di torsione e/o posture anormali<sup>6</sup>.

### Parkinsonismo

Il parkinsonismo<sup>3</sup> è caratterizzato da bradicinesia (lentezza nei movimenti esecutivi e/o ritardo nell'inizio dei movimenti); ipomimia (riduzione della mimica facciale); tremore a riposo; rigidità di tipo extrapiramidale; instabilità posturale con difficoltà a mantenere l'equilibrio.

### Sindromi con distonia e parkinsonismo

Ai fini della presente trattazione, distinguiamo sindromi con prevalente distonia, sindromi con prevalente parkinsonismo e quadri clinici associati a deficit del metabolismo delle amine biogene. Nella maggior parte delle condizioni ad esordio infantile la sintomatologia è complessa per la coesistenza di diversi deficit neurologici, quali segni piramidali, compromissione dello sviluppo mentale, talora con deterioramento, retinopatia, atrofia ottica, neuropatie periferiche. Le sindromi con distonia e parkinsonismo ad esordio infantile

possono essere ereditate con trasmissione autosomica dominante, recessiva, o X-linked. Numerosi geni e corrispondenti fenotipi sono stati sinora descritti.

Le Tabelle I, II, e III mostrano una possibile classificazione clinica e genetica delle sindromi con distonia e parkinsonismo ad esordio nell'infanzia.

## CONDIZIONI CON PREVALENTE DISTONIA AD ESORDIO PRECOCE (TAB. I)

### Sindrome con distonia e parkinsonismo a carattere X-linked (*X-linked dystonia-parkinsonism*) (DYT3)

La sindrome con distonia e parkinsonismo associata al cromosoma X (malattia di Lubag) ha una tipica espressione geografica (Filippine) e presenta un'età d'esordio molto variabile (12-56 anni)<sup>7,8</sup>. Clinicamente si caratterizza con una distonia focale craniocervicale che si manifesta con torcicollo, blefarospasmo, distonia oromandibolare, linguale e faringea. In alcuni casi può coinvolgere anche le estremità distali degli arti. Successivamente vi è una diffusione multifocale con comparsa di almeno uno dei seguenti sintomi: bradicinesia, tremore a riposo, rigidità ed instabilità posturale, che negli stadi più avanzati diventano nettamente predominanti. Il fenotipo può anche includere mioclono e corea. Il trattamento con farmaci anticolin-

**TAB. I.** Sindromi con prevalente distonia ad esordio precoce.

Locus	Sindrome clinica	Cromosoma	Gene
DYT1	Distonia idiopatica di torsione ad esordio precoce autosomica dominante	9q34	TOR1A
DYT2	Distonia idiopatica di torsione autosomica recessiva	-	-
DYT3	Distonia e parkinsonismo associati al cromosoma X	Xq12-13.1	-
DYT4	Distonia idiopatica torsionale e laringea	-	-
DYT5/14	Distonia responsiva alla L-dopa	14q22.1-22.2	GTP-CH1 (Tab. III.)
DYT6	Distonia idiopatica di torsione di tipo misto	8p21-p22	THAP1
DYT8	Coreoatetosi parossistica non chinesigenica	2q33-35	PNKD1
DYT9	Coreoatetosi episodica con spasticità	1p21-23.3	-
DYT10	Discinesia parossistica chinesigenica	16p11.2-q12.1	-
DYT11	Distonia mioclonica responsiva all'alcol	7q21	SGCE
DYT12	Distonia e parkinsonismo ad esordio acuto	9q13	ATP1A3
DYT13	Distonia ad esordio precoce con coinvolgimento cranio-cervicale e degli arti superiori	1p36.13-36.32	-
DYT15	Distonia mioclonica	18p11	-
DYT16	Distonia e parkinsonismo ad esordio giovanile	2q31.2	PRKRA

nergici, antiparkinsoniani ed antipsicotici non ha sicuri effetti benefici. Recenti studi di sequenziamento genomico del locus DYT3, sul cromosoma X (Xq12-13.1), hanno permesso di identificare delle specifiche alterazioni e solo parzialmente note del gene TAF1 (*TATA box-binding protein-associated factor 1*) che codifica il maggiore componente del complesso trascrizionale TFIID (*Transcription factor IID*), suggerendo che nella patogenesi di questa sindrome ci possa essere una disregolazione trascrizionale di geni neuronali adiacenti.

### **Distonia responsiva alla L-dopa (*dopa-responsive dystonia*) (DYT5/DYT14)**

La distonia responsiva alla L-dopa (DYT5/DYT14) nella Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-10) viene inclusa nel capitolo delle distonie, ma in questa review si è preferito inserirla nel capitolo dei disturbi del metabolismo delle amine biogene, sotto trattato.

### **Sindrome con distonia e parkinsonismo ad esordio acuto (*rapid-onset dystonia-parkinsonism*) (DYT12)**

La sindrome con distonia e parkinsonismo ad esordio acuto insorge di solito nel secondo-terzo decennio di vita, spesso in seguito ad un evento stressante come un episodio febbrile, un trauma cranico o una caduta<sup>7-9-10</sup>. L'esordio può durare da minuti a giorni con una successiva stabilizzazione del decorso clinico (in 30-60 giorni). È raro un secondo episodio acuto a distanza di 1-10 anni. Numerosi pazienti riferiscono anamnesticamente sintomi distonici occasionali precedenti l'esordio, che si localizzano di solito alle mani o alle braccia. La malattia nella sua fase conclamata si manifesta con distonia generalizzata o segmentale (oro facciale o agli arti), coinvolgimento bulbare importante (disartria, disfonia, disfagia), spasmi distonici agli arti superiori, bradicinesia, instabilità posturale (non tremore) e disturbi psichiatrici (depressione e fobia sociale). Non vi è risposta ai farmaci dopaminergici. La malattia è trasmessa con eredità autosomica dominante, penetranza ridotta, espressività variabile e, forse, anticipazione. Il gene ATP1A3 è stato mappato sul cromosoma 19q13, e codifica per una *ATPasi Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> dipendente*, costituita da tre subunità. A livello del gene sono state identificate poche mutazioni missense, alcune delle quali ricorrenti, ma sono state anche ripor-

tate mutazioni de novo, cosa che suggerisce di testare geneticamente anche i casi sporadici.

### **Sindrome con distonia e parkinsonismo ad esordio giovanile (*young-onset dystonia-parkinsonism*) (DYT16)**

La sindrome con distonia e parkinsonismo ad esordio giovanile insorge nel primo-secondo decennio di vita (2-18 anni), e nella metà circa dei casi è caratterizzata da un ritardo nelle tappe evolutive, soprattutto del linguaggio e della deambulazione<sup>7-11</sup>. Presenta una progressione lenta, anche se negli anni può diventare molto invalidante. Clinicamente si manifesta all'esordio con dolore e distonia agli arti superiori o inferiori o con una distonia laringea spasmodica. Successivamente la sindrome evolve in una forma generalizzata, orofacciale, bulbare (disartria, smorfie facciali, riso sardonico), del collo, del tronco con opistotono, degli arti, e compare bradicinesia. Possono associarsi segni piramidali (nella metà dei casi è presente iperriflessia osteo-tendinea) ed inoltre non risponde alla somministrazione di farmaci dopaminergici. Questo la differenzia da altre forme distonico-parkinsoniane (DYT5, DYT11, DYT12, PARK9). La malattia è trasmessa con eredità autosomica recessiva. Il gene PRKRA è stato mappato sul cromosoma 2q31.2, e nell'esone 7 è stata identificata una mutazione missense in due famiglie imparentate. Il gene PRKRA codifica per una *stress-response protein*, che gioca un ruolo come mediatrice degli effetti dell'interferone.

## **CONDIZIONI CON PREVALENTE PARKINSONISMO AD ESORDIO PRECOCE (TAB. II)**

### **Sindromi neurodegenerative associate al gene PLA2G6 (PLA2G6/PARK14)**

Alle mutazioni del gene PLA2G6 si associano diversi fenotipi, in particolare due forme cliniche, una ad esordio molto precoce e l'altra ad esordio più tardivo, che si presenta con un fenotipo caratterizzato da distonia e parkinsonismo<sup>12-13</sup>. La forma ad esordio precoce insorge a 12-24 mesi, ha una progressione rapida con morte entro i 6-15 anni, ed è caratterizzata da una regressione cognitiva e motoria, ipotonia assiale, spasticità agli arti, disfunzione bulbare, strabismo, atassia cerebellare, distonia, atrofia ottica e neuropatia

**TAB. II.** Sindromi con prevalente parkinsonismo ad esordio precoce.

Locus	Sindrome clinica	Cromosoma	Gene
PLAN/PARK14	Sindromi neurodegenerative associate al gene PLA2G6	22q12.3-13.1	PLA2G6
PARK2	Parkinsonismo autosomico recessivo ad esordio precoce	6q25-q27	PARKINA
PARK6	Parkinsonismo autosomico recessivo ad esordio precoce	1p35-p36	PINK1
PARK7	Parkinsonismo autosomico recessivo ad esordio precoce	1p36	DJ-1
PARK9	Sindrome di Kufor-Rakeb	1p36	ATP13A2
PARK15	Sindrome parkinsoniana piramidale ad esordio precoce	22q12-q13	FBXO7
JHD	Malattia di Huntington giovanile (variante di Westphal)	4p16	IT15

sensitivo-motoria. Alla Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) cerebrale mostra un'atrofia corticale cerebellare con depositi di ferro. Il fenotipo con distonia e parkinsonismo è invece caratterizzato da un esordio più tardivo, di solito nel secondo-terzo decennio di vita (10-26 anni), da una progressione relativamente rapida (1-5 anni) e da esiti gravi ed invalidanti. Clinicamente si manifesta con un esordio subacuto, in particolare con una distonia assiale e degli arti, segni piramidali, un rapido declino cognitivo, disturbi psichiatrici (depressione e aggressività), paralisi sopranucleare verticale dello sguardo e movimenti saccadici ipometrici. Questa forma presenta una risposta al trattamento dopaminergico, che tuttavia è causa di discinesie. La RMN cerebrale non mostra depositi di ferro. La malattia è trasmessa con eredità autosomica recessiva. Il gene PLA2G6 è stato mappato sul cromosoma 22q12.3-13.1. Poiché non tutte le sindromi neurodegenerative associate al gene PLA2G6 presentano depositi di ferro, tutti i pazienti con distonia e parkinsonismo dovrebbero essere testati per questa forma.

### **Parkinsonismi a trasmissione autosomica recessiva (PARK2, PARK6, PARK7)**

I soggetti che presentano una malattia di Parkinson con esordio al di sotto dei 18 anni sono eccezionali, anche se il range di esordio di questa malattia viene abitualmente considerato nel 1°- 5° decennio di vita<sup>14</sup>. Fra le forme geneticamente caratterizzate, la più comune è quella dovuta alle mutazioni nel gene della *parkina*<sup>15</sup>. Clinicamente la malattia si presen-

ta con un decorso relativamente benigno, a lenta progressione ed un'ottima risposta a basse dosi di L-dopa, anche se con discinesie e fluttuazioni legate a questa terapia. All'esordio è comune una distonia, soprattutto dei piedi, ma che può coinvolgere anche le palpebre (blefarospasmo) ed il collo. Altre caratteristiche sono una disfunzione autonoma, iperriflessia osteo-tendinea e disturbi psichiatrici (ansia, psicosi, disturbo ossessivo-compulsivo e turbe comportamentali); è raro un decadimento cognitivo. Inoltre i pazienti traggono beneficio dal sonno. Le mutazioni nel gene PINK1 sono associate ad un fenotipo molto simile a quello del gene *parkina*, anche se la distonia focale e l'effetto benefico del sonno sono meno comuni, ed alcuni pazienti sviluppano demenza<sup>16</sup>. Infine, le condizioni determinate da mutazioni nel gene DJ-1 sono meno frequenti, con un fenotipo sovrapponibile alle altre due condizioni, ma con una maggiore frequenza dei disturbi psichiatrici e della distonia<sup>17</sup>. Un recente studio sulla prevalenza di queste tre forme come causa di parkinsonismo autosomico recessivo in soggetti con distonia e parkinsonismo dopa-reponsivi, ha trovato mutazioni della *parkina* nel 50% dei pazienti, di PINK1 nel 4.5% e di DJ-1 in non più dell'1-2%. Quindi, dopo la valutazione clinica, lo screening genetico, sulla base delle frequenze riportate, dovrebbe seguire il seguente ordine: *parkina*, PINK1, DJ-1<sup>18</sup>. Inoltre, la principale diagnosi differenziale deve essere fatta con la distonia responsiva alla L-dopa (DYT5/DYT14) e con la malattia di Wilson.

### **Sindrome di Kufor-Rakeb (PARK9)**

La sindrome di Kufor-Rakeb è una rara forma di parkinsonismo atipico autosomico recessivo, caratterizzato da una degenerazione pallido-piramidale, che presenta un esordio nel secondo decennio di vita (12-15 anni)<sup>19 20</sup>. Si manifesta clinicamente con un parkinsonismo rigido-acinetico, crisi oculogire, paralisi dello sguardo verso l'alto, mini-mioclonie facciali e delle dita, spasticità, segni di disfunzione del tratto piramidale, demenza e allucinazioni visive. È stata riscontrata una buona risposta alla L-dopa, anche se nella maggior parte dei casi identificati la malattia esita in una grave invalidità. La malattia è trasmessa con eredità autosomica recessiva. Il gene *ATP13A2*, che codifica per una proteina lisosomiale del gruppo 5 *P-type ATPase*, è stato mappato sul cromosoma 1p36.

### **Sindrome parkinsoniana-piramidale ad esordio precoce (PARK15)**

La combinazione di esordio precoce, parkinsonismo progressivo e disfunzione del tratto piramidale è stata identificata in tre famiglie ed è conosciuta come sindrome parkinsoniano-piramidale ad esordio precoce o malattia di Davison<sup>21</sup>. Esordisce nell'infanzia e clinicamente si manifesta con un'associazione variabile di segni piramidali (spasticità, iperriflessia osteo-tendinea e segno di Babinski), parkinsonismo rigido-acinetico, segni bulbari (disartria e disfagia), paralisi verticale di sguardo (verso l'alto), movimenti saccadici lenti e distonia. Presenta una risposta variabile alla L-dopa, e la RMN cerebrale risulta normale. La malattia è trasmessa con eredità autosomica recessiva. Il gene *FBXO7* è stato mappato sul cromosoma 22q12-q13, a livello del quale sono state identificate delle mutazioni patogenetiche. Il gene codifica per una *F-box protein*, implicata nella degradazione proteica con il complesso ubiquitina-proteosoma.

### **Malattia di Huntington giovanile (JHD)**

La malattia di Huntington giovanile (variante di Westphal) presenta un esordio precoce nel primo-secondo decennio di vita e si manifesta clinicamente con rigidità e bradicinesia, a cui si associa distonia ed epilessia<sup>22 23</sup>. Alcuni bambini sviluppano un fine tremore posturale degli arti e del tronco ed atassia. Inoltre, è stato riportato come unico sintomo iniziale un eccessivo ammiccamento palpebrale. Segue un rapido

declino cognitivo con demenza e disturbi comportamentali ed un coinvolgimento bulbare. Vi è una scarsa o nessuna risposta alla terapia con L-dopa. La malattia è trasmessa con eredità autosomica dominante a penetranza completa, di tipo paterno per la maggiore instabilità delle meiosi maschili. È stata individuata una espansione ripetuta della tripletta CAG nel gene *IT15*, localizzato sul cromosoma 14p16; la tripletta CAG nella forma giovanile della malattia supera le 60 ripetizioni (range 60-100). Neuropatologicamente la malattia di Huntington giovanile è caratterizzata da una totale perdita delle proiezioni striatali al globo pallido ed alla substantia nigra.

## **DISTURBI DEL METABOLISMO DELLE AMINE BIOGENE (TAB. III)**

### **Disturbi del metabolismo delle amine biogene responsivi ai precursori delle amine biogene**

#### **Distonia responsiva alla L-dopa (*dopa-responsive dystonia*) (DYT5/DYT14)**

La distonia responsiva alla L-dopa (malattia di Segawa) esordisce nell'infanzia (1-12 anni), con una prevalenza femmina-maschio di 4.3:1<sup>7 24 25</sup>. Si manifesta clinicamente con una distonia che spesso all'inizio si localizza ai piedi (piede equino varo) e con tendenza a generalizzare a tutti e quattro gli arti. Successivamente compare rigidità e tremore. I sintomi presentano fluttuazioni diurne e beneficiano del sonno. Molti pazienti inoltre presentano disturbi del sonno, come eccessiva sonnolenza e incubi. È stato riscontrato un marcato miglioramento con basse dosi di L-dopa e ciò rende importante la diagnosi precoce. La malattia di Segawa deve essere differenziata da altri disturbi degenerativi, soprattutto da alcuni tipi di paralisi cerebrale infantile ed da altre forme di distonia. La conferma diagnostica si ottiene tramite il dosaggio dei livelli delle amine biogene e delle pterine sul liquido cerebrospinale (LCS) (Tab. IV) e con l'analisi genetica. La malattia è trasmessa con eredità autosomica dominante, presenta una penetranza ridotta ed una espressività variabile. Il gene *GTPCH-1* è stato mappato sul cromosoma 14q22.1-22.2 e presenta un'alta eterogeneità genetica. Questo gene

**TAB. III.** Disturbi del metabolismo delle amine biogene

<b>Disturbi del metabolismo responsivi ai precursori delle amine biogene</b>		
<b>Designazione</b>	<b>Cromosoma</b>	<b>Gene</b>
Deficit di guanoin trifosfato cicloidrolasi I (GTP-CH1) autosomico dominante	14q22.1-22.2	GTP-CH1 (v. Tab. 1.)
Deficit di guanoin trifosfato cicloidrolasi I (GTP-CH1) autosomico recessivo con e senza iperfenilalaninemia	14q22.1-22.2	GTP-CH1
Deficit di 6-piruvil-tetraidropterina-sintetasi con iperfenilalaninemia (PTPS)	11q22.3-q23.3	PTS
Deficit di sepiapterina reductasi (SR)	2p14-p12	SPR
Deficit di diidropteridina reductasi con iperfenilalaninemia (DHPR)	4p15.31	QDPR
Deficit di tirosina idrossilasi (TH)	11p15.5	TH
<b>Disturbi del metabolismo non responsivi ai precursori delle amine biogene</b>		
<b>Designazione</b>	<b>Cromosoma</b>	<b>Gene</b>
Deficit di decarbossilasi degli aminoacidi aromatici (AADC)	7p11	DDC
<b>Disturbi del metabolismo delle amine biogene di incerta classificazione</b>		
<b>Designazione</b>	<b>Cromosoma</b>	<b>Gene</b>
Deficit del trasportatore della dopamina (DAT1)	5p15.3	SLC6A3

codifica per l'enzima guanoin trifosfato cicloidrolasi I che catalizza il primo step della biosintesi della tetraidrobiopterina (BH<sub>4</sub>), un cofattore indispensabile per la tirosina, la fenilalanina (Phe) e la triptofano idrossilasi. Il deficit di GTPCH-1 è trasmesso anche con modalità autosomica recessiva ed è caratterizzato da iperfenilalaninemia (HPA) e disfunzioni neurologiche complesse, ma sono stati descritti alcuni casi clinici senza HPA<sup>26</sup>.

### **Deficit di 6-piruvil-tetraidropterina-sintetasi con iperPhe (PTPS)**

Il deficit di PTPS è la causa più frequente di sindrome con distonia e parkinsonismo autosomica recessiva ad esordio precoce ed è in assoluto il più frequente disturbo del metabolismo delle amine biogene<sup>5,27</sup>. Sono stati raccolti più di 500 casi nel database internazionale ([www.BH4.org](http://www.BH4.org)). Fenotipicamente sono riconosciute due forme cliniche: la forma generalizzata o tipica, che presenta un esordio intorno ai 4-5 mesi di vita, e i cui sintomi principali comprendono: ritardo psicomotorio, discinesie, disturbi del tono muscolare, convulsioni, disturbi del linguaggio, parkinsonismo o sindrome rigido-ipocinetica, sonnolenza, irritabilità, disturbo ossessivo-compulsivo, attacchi di panico, ipertermia, ipersalivazione e difficoltà nella deglutizione; e la forma periferica o atipica che presenta invece uno sviluppo neurologico e mentale

normale, un livello altrettanto normale dei neurotrasmettitori e delle biopterine nel LCS ed una HPA moderata o transitoria. Il deficit di PTPS non soltanto causa HPA per carenza di BH<sub>4</sub> ma anche un difetto so malfunzionamento della tirosina e triptofano idrossilasi, entrambi BH<sub>4</sub>-dipendenti. La carenza di PTPS dovrebbe essere sospettata in tutti i neonati con un test di screening neonatale positivo per la fenilchetonuria (PKU), soprattutto quando il livello di HPA è moderato. In modo non invasivo la malattia può essere sospettata sulla base della risposta al carico orale di Phe/BH<sub>4</sub>. La conferma diagnostica tuttavia si ottiene tramite il dosaggio dei livelli delle amine biogene e delle pterine nel LCS (Tab. IV). Il trattamento si basa sulla somministrazione del cofattore BH<sub>4</sub> e, nelle forme centrali, sulla somministrazione dei precursori dei neurotrasmettitori quali L-dopa/carbidopa e 5-HTP (5-idrossitriptofano). In alcuni casi è necessaria una restrizione dell'apporto dietetico di Phe. La malattia è trasmessa con eredità autosomica recessiva. Il gene PTS è stato mappato sul cromosoma 11q22.3-q23.3 e presenta un'alta eterogeneità allelica.

### **Deficit di sepiapterina reductasi (SR)**

Il deficit di SR è un disturbo del metabolismo delle amine biogene caratterizzato da assenza di HPA<sup>5,28-30</sup>. In letteratura sono stati descritti meno di 25 casi. L'esordio in genere avviene durante l'infanzia ed è

**TAB. IV.** Valori dei metaboliti nel LCS nei diversi disturbi del metabolismo delle amine biogene

Deficit	Concentrazioni dei metaboliti nel LCS					
	Bio	BH2	Neo	Sep	HVA	5-HIAA
GTP-CH1 AD	↓	N	↓	N	±↓	±↓
GTP-CH1 AR	↓↓	N	↓↓	N	↓	↓
PTPS	↓	N	↑	N	↓	↓
SR	↑	↑	N	↑	↓	↓↓
DHPR	↓	↑↑	N	N	↓↓	↓↓
TH	N	N	N	N	↓↓	N
AADC	N	N	N	N	↓↓	↓↓

LCS: liquido cerebrospinale; GTP-CH1: guanosina trifosfato cicloidrolasi 1; AD: autosomico dominante; AR: autosomico recessivo; PTPS: 6-piruvil-tetraidropterina-sintasi; SR: sepiapterina reductasi; DHPR: diidropteridina reductasi; TH: tirosina idrossilasi; AADC: decarbossilasi degli aminoacidi aromatici; Bio: Biopterina; BH2: diidrobiopterina; Neo: neopterin; Sep: sepiapterina; HVA: acido omovanillico; 5-HIAA: acido 5-idrossiindoloacetico

caratterizzato principalmente da un progressivo ritardo psicomotorio, distonia, spasticità, crisi oculogire, tremore di tipo parkinsoniano, corea, atassia ed un coinvolgimento bulbare. Possono essere presenti anche disturbi comportamentali (aggressività) e depressione. I sintomi presentano fluttuazioni diurne e beneficiano del sonno. Inoltre è stato riscontrato un marcato miglioramento con basse dosi di L-dopa e ciò rende importante la diagnosi precoce. Il deficit di SR deve essere differenziato dagli altri disturbi del metabolismo delle amine biogene, soprattutto dalla malattia di Segawa (DYT5/DYT14) e da alcuni tipi di paralisi cerebrale infantile. Essendo il deficit di SR un disturbo privo di iperPhe non è possibile eseguire lo screening neonatale. La conferma diagnostica si ottiene tramite il dosaggio dei livelli delle amine biogene e delle pterine nel LCS (Tab. IV) e tramite l'analisi enzimatica nei fibroblasti o negli eritrociti e dall'analisi genetica. La malattia è trasmessa con eredità autosomica recessiva. Il gene SPR è stato mappato sul cromosoma 2p14-p12 e sono state identificate sette diverse mutazioni (missense, delezioni e sostituzioni nucleotidiche). Il gene SPR codifica per un enzima appartenente alla famiglia delle aldo-cheto-reduttasi, che catalizza la tappa finale della biosintesi del BH<sub>4</sub>.

#### Deficit di tirosina idrossilasi (TH)

Il deficit di TH può essere considerato un modello di carenza pura di catecolamine, infatti l'enzima tirosina idrossilasi converte la tirosina in diidrossifenilalanina,

che è la tappa limitante la biosintesi della dopamina, norepinefrina ed epinefrina<sup>5 31-33</sup>. Ad oggi sono stati descritti poco più di 40 casi. Sulla base delle caratteristiche cliniche il deficit di TH può essere suddiviso in due fenotipi: una sindrome rigido-ipocinetica ad esordio infantile (tipo A), ed una encefalopatia complessa ad esordio neonatale (tipo B). È stato riportato anche un fenotipo intermedio, le cui manifestazioni cliniche variano sulla base del tasso di attività residua dell'enzima TH. La diagnosi è confermata dalla notevole diminuzione dei livelli di acido omovanillico (HVA) e di 3-metossi-4-idrossifenilglicole (MHPG) nel LCS con normali livelli di 5-acido idrossiindoloacetico (5-HIAA) (Tab. IV). La maggior parte dei pazienti con deficit di TH può essere trattata con successo con L-dopa. La malattia è trasmessa con eredità autosomica recessiva. Il gene TH è stato mappato sul cromosoma 11p15.5, e a livello del promoter sono state identificate quasi esclusivamente mutazioni missense, suggerendo che mutazioni con effetti più deleteri sull'enzima sarebbero incompatibili con la vita.

### DISTURBI DEL METABOLISMO DELLE AMINE BIOGENE NON RESPONSIVI AI PRECURSORI

#### Deficit di decarbossilasi degli aminoacidi aromatici (AADC)

Il deficit di AADC è un raro disturbo del metabolismo delle amine biogene, associato ad una carenza generalizzata e combinata della serotonina e delle cate-

colamine (dopamina, norepinefrina ed epinefrina)<sup>34</sup>. Infatti l'enzima AADC catalizza la tappa finale di conversione della L-dopa e della 5-HTP in dopamina e serotonina. Presenta un esordio nell'infanzia o nella fanciullezza e clinicamente è caratterizzato da un grave ritardo nelle tappe evolutive, ritardo mentale, ritardo motorio con ipotonia e miopatia, arresto della crescita, crisi oculogire, disfunzione autonoma (iperidrosi), ptosi, distonia e parkinsonismo, movimenti parossistici, tremore e sintomi extraneurologici. La diagnosi è confermata dai valori estremamente bassi di HVA e di 5-HIAA nel LCS (Tab. IV), e dall'analisi dell'attività enzimatica nel plasma o dall'analisi genetica. Il trattamento con agonisti della dopamina e inibitori delle mono-amino-ossidasi (MAO-inibitori) è limitato e non sempre utile, e la prognosi a lungo termine incerta. La malattia è trasmessa con eredità autosomica recessiva. Il gene DDC è stato mappato sul cromosoma 7p11, e sono state identificate diverse mutazioni.

## **DISTURBI DEL METABOLISMO DELLE AMINE BIOGENE DI INCERTA CLASSIFICAZIONE**

### **Deficit del trasportatore della dopamina (DAT1)**

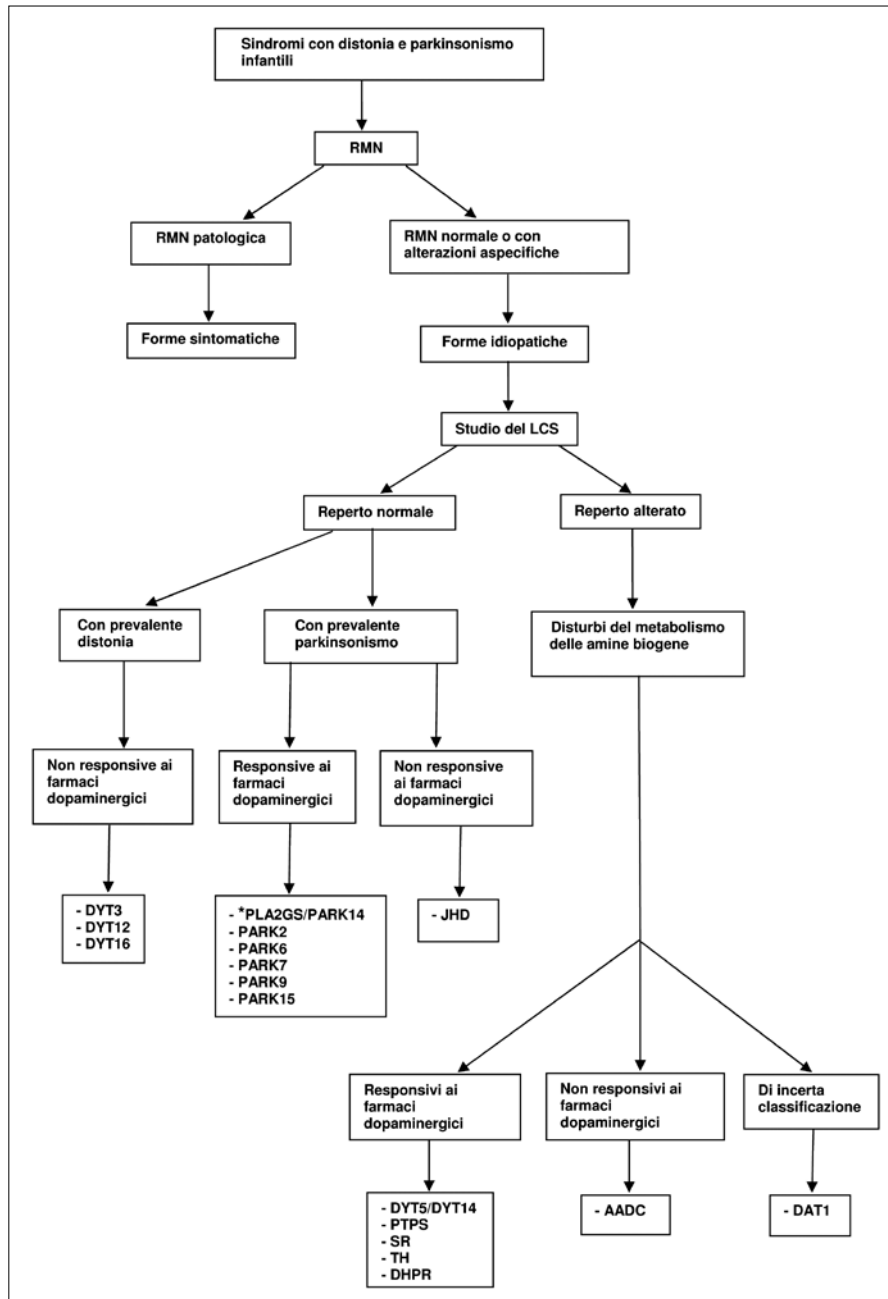
DAT1, che è codificato dal gene SLC6A3, media la ricaptazione della dopamina a livello sinaptico ed è uno dei principali regolatori della neurotrasmissione dopaminergica. Recentemente è stata descritta una sindrome con distonia e parkinsonismo ad esordio infantile in tre pazienti di due famiglie indipendenti con genitori consanguinei, l'una di origine pakistana

e l'altra europea<sup>35</sup>. Inizialmente due pazienti furono diagnosticati come affetti da paralisi cerebrale. All'esame clinico effettuato tra i 6 e i 12 mesi tutti e tre i pazienti hanno manifestato la seguente sintomatologia: parkinsonismo progressivo, distonia, segni piramidali, ipertonicità ed un ritardo globale dello sviluppo, senza evidenza di disturbi psichiatrici o comportamentali. Lo studio dei neurotrasmettitori nel LCS ha evidenziato livelli marcatamente aumentati di HVA ed un livello normale di 5-HIAA. La RMN cerebrale era normale in tutti i pazienti. Inoltre nessun approccio terapeutico è risultato efficace. La malattia è trasmessa con eredità autosomica recessiva. Tramite analisi di linkage e sequenziamento del gene candidato sono state individuate due mutazioni missense a livello del gene SLC6A3, che mappa sul cromosoma 5p15.3. Diversi studi hanno dimostrato che entrambe le mutazioni portano ad una perdita di funzione di DAT1.

## **CONCLUSIONI**

Sono stati identificati vari geni che possono causare distonie e parkinsonismi infantili idiopatici, e sebbene ci possano essere delle sovrapposizioni tra le diverse sindromi, alcune caratteristiche cliniche possono essere utili per guidare il test genetico di conferma per la diagnosi molecolare. Lo scopo di questa review è quello di permettere al clinico, nell'atto diagnostico e avendo come riferimento un dato radiologico aspecifico, di prendere in considerazione le sindromi con distonia e parkinsonismo qui elencate (Fig. 1).





**Fig. 1.** Algoritmo diagnostico nelle sindromi con distonia e parkinsonismo infantili. RMN: risonanza magnetica nucleare; JHD: Juvenile Huntingtonís disease; PTPS: 6-piruvil-tetraidropterina-sintetasi; SR: sepiapterina sintetasi; TH: tirosina idrossilasi; DHPR: diidropteridina reductasi; AADC: decarbossilasi degli aminoacidi aromatici; DAT1: trasportatore della dopamina.

\* Alcuni pazienti alla RMN presentano depositi di ferro <sup>12</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Fernández-Alvarez E, Aicardi J. *Movement disorders in children*. London: Mac Keith Press 2001.
- 2 Fernández-Alvarez E. *Movement disorders in children: recent advances in management*. Indian J Pediatr 2009;76:531-6.
- 3 Jankovic J, Tintner R. *Dystonia and parkinsonism*. Parkinsonism Relat Disord 2001;8:109-21.
- 4 Schneider SA, Bhatia KP, Hardy J. *Complicated recessive dystonia parkinsonism syndromes*. Mov Disord 2009;24:490-9.
- 5 Longo N. *Disorders of bipterin metabolism*. J Inherit Metab Dis 2009;32:333-42.
- 6 Marsden CD, Quinn NP. *The dystonias*. BMJ. 1990;300:139-44.
- 7 Müller U. *The monogenic primary dystonias*. Brain 2009;132(Pt 8):2005-25.
- 8 Kupke KG, Lee LV, Muller U. *Assignment of the X-linked torsion dystonia gene to Xq21 by linkage analysis*. Neurology. 1990;40:1438-42.
- 9 de Carvalho Aguiar P, Sweadner KJ, Penniston JT, et al. *Mutations in the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase alpha3 gene ATP1A3 are associated with rapid-onset dystonia parkinsonism*. Neuron 2004;43:169-75.
- 10 Brashear A, Dobyns WB, de Carvalho Aguiar P, et al. *The phenotypic spectrum of rapid-onset dystonia-parkinsonism (RDP) and mutations in the ATP1A3 gene*. Brain 2007;130(Pt 3):828-35.
- 11 Camargos S, Scholz S, Simón-Sánchez J, et al. *DYT16, a novel young-onset dystonia-parkinsonism disorder: identification of a segregating mutation in the stress-response protein PRKRA*. Lancet Neurol 2008;7:207-15.
- 12 Kurian MA, Morgan NV, MacPherson L, et al. *Phenotypic spectrum of neurodegeneration associated with mutations in the PLA2G6 gene (PLAN)*. Neurology 2008;70:1623-9.

- <sup>13</sup> Paisan-Ruiz C, Bhatia KP, Li A, et al. Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism. *Ann Neurol* 2009;65:19-23.
- <sup>14</sup> Schrag A, Schott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurol* 2006;5:355-63.
- <sup>15</sup> Lucking CB, Durr A, Bonifati V, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *New Eng J Med* 2000;342:1560-7.
- <sup>16</sup> Hatano Y, Sato K, Elibol B, et al. PARK6-linked autosomal recessive early-onset parkinsonism in Asian populations. *Neurology* 2004;63:1482-5.
- <sup>17</sup> van Duijn CM, Dekker MCJ, Bonifati V, et al. PARK7, a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, on chromosome 1p36. *Am J Hum Genet* 2001;69:629-34.
- <sup>18</sup> Tomiyama H, Li Y, Yoshino H, et al. Mutation analysis for Dj-1 in sporadic and familial parkinsonism: screening strategy in parkinsonism. *Neurosci Lett* 2009;455:159-61.
- <sup>19</sup> Najim Al-Din AS, Wriekat A, Mubaidin A, et al. Pallido-pyramidal degeneration, supranuclear upgaze paresis and dementia: Kufor-Rakeb syndrome. *Acta Neurol Scand* 1994;89:347-52.
- <sup>20</sup> Di Fonzo A, Chien HF, Socal M, et al. ATP13A2 missense mutations in juvenile parkinsonism and young onset Parkinson disease. *Neurology* 2007;68:1557-62.
- <sup>21</sup> Di Fonzo A, Dekker MC, Montagna P, et al. FBXO7 mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome. *Neurology* 2009;72:240-5.
- <sup>22</sup> Vargas AP, Carod-Artal FJ, Bomfim D, et al. Unusual early-onset Huntingtons disease. *J Child Neurol* 2003;18:429-32.
- <sup>23</sup> Xing S, Chen L, Chen X, et al. Excessive blinking as an initial manifestation of juvenile Huntington's disease. *Neurol Sci* 2008;29:275-7.
- <sup>24</sup> Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol* 2003;54(Suppl 6):S32-45.
- <sup>25</sup> Gordon N. Segawa's disease: dopa-responsive dystonia. *Int J Clin Pract* 2008;62:943-6.
- <sup>26</sup> Opladen T, Hoffmann G, Hörster F, et al. Clinical and biochemical characterization of patients with early infantile onset of autosomal recessive GTP cyclohydrolase I deficiency without hyperphenylalaninemia. *Mov Disord* 2011;26:157-61.
- <sup>27</sup> Roze E, Vidailhet M, Blau N, et al. Long-term follow-up and adult outcome of 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. *Mov Disord* 2006;21:263-6.
- <sup>28</sup> Bonafé L, Thöny B, Penzien JM, et al. Mutations in the sepiapterin reductase gene cause a novel tetrahydrobiopterin-dependent monoamine neurotransmitter deficiency without hyperphenylalaninemia. *Am J Hum Genet* 2001;69:269-77.
- <sup>29</sup> Neville BG, Parascandolo R, Farrugia R, et al. Sepiapterin reductase deficiency: a congenital dopa-responsive motor and cognitive disorder. *Brain* 2005;128(Pt 10):2291-6.
- <sup>30</sup> Verbeek MM, Willemsen MA, Wevers RA, et al. Two Greek sibs with sepiapterin reductase deficiency. *Mol Genet Metab* 2008;94:403-9.
- <sup>31</sup> Dionisi-Vici C, Hoffmann GF, Leuzzi V, et al. Tyrosine hydroxylase deficiency with severe clinical course: clinical and biochemical investigations and optimization of therapy. *J Pediatr* 2000;136:560-2.
- <sup>32</sup> Grattan-Smith PJ, Wevers RA, Steenberg-Spanjers GC, et al. Tyrosine hydroxylase deficiency: clinical manifestations of catecholamine insufficiency in infancy. *Mov Disord* 2002;17:354-9.
- <sup>33</sup> Willemsen MA, Verbeek MM, Kamsteeg EJ, et al. Tyrosine hydroxylase deficiency: a treatable disorder of brain catecholamine biosynthesis. *Brain* 2010;133(Pt 6):1810-22.
- <sup>34</sup> Brun L, Ngu LH, Keng WT, et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology* 2010;75:64-71.
- <sup>35</sup> Kurian MA, Zhen J, Cheng SY, et al. Homozygous loss-of-function mutations in the gene encoding the dopamine transporter are associated with infantile parkinsonism-dystonia. *J Clin Invest* 2009;119:1595-603.

**Corrispondenza:** Vincenzo Leuzzi Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Sapienza Università di Roma, via dei Sabelli 108, 00185 Roma - Tel. +39 06 44712282 - E-mail: vincenzo.leuzzi@uniroma1.it