

# MALATTIE NEUROMETABOLICHE A ESORDIO INFANTILE ASSOCIATE A NEUROPATIA OTTICA

*Infantile neurometabolic diseases with optic neuropathies*

M. Mastrangelo, S. Bertino, C. Caputi, A.M. De Negri\*, F. Sadun\*\*, V. Leuzzi

*Divisione di Neurologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Sapienza, Università di Roma; \* U.O.C. Oculistica, Dipartimento Neuroscienze Testa Collo, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanin, Roma; \*\* Dipartimento di Oftalmologia-Ospedale San Giovanni Evangelista. Tivoli*

## RIASSUNTO

Le neuropatie ottiche a esordio infantile, in soggetti affetti da malattie neurometaboliche, sono spesso conseguenza di un processo neurodegenerativo che può essere espressione di una lesione primaria del nervo ottico o secondario a degenerazione retinica. Visto che una neuropatia ottica può essere la manifestazione di un ampio gruppo di patologie, il suo riscontro rende indispensabile un work-up diagnostico completo e multidisciplinare che orienti il clinico tra i differenti disordini neurometabolici. Le principali malattie neurometaboliche in cui può essere presente una neuropatia ottica possono essere classificate in tre gruppi in base all'età in cui si rende clinicamente evidente il coinvolgimento del nervo ottico: a) forme a esordio nei primi 3 anni di vita; b) forme a esordio tra i 3 e i 10 anni di vita; c) forme a esordio tra i 10 e 16 anni di vita. In questa revisione focalizzeremo l'attenzione sulle caratteristiche cliniche di ciascuna di queste patologie e sui termini di coinvolgimento del nervo ottico e di altre manifestazioni oculari.

## INTRODUZIONE

Diverse malattie neurometaboliche possono contemplare, spesso all'interno di una presentazione clinica complessa ed eterogenea, una neuropatia ottica che può essere l'espressione di un coinvolgimento primario del nervo ottico oppure secondaria ad una degenerazione retinica<sup>1-3</sup>.

Le neuropatie ottiche su base neurometabolica si distinguono in forme monosintomatiche, in cui vi sono esclusivamente sintomi indicativi di un coinvolgimento oculare, che può essere sia mono che

## SUMMARY

*Neurometabolic optic neuropathies with onset in infancy are often a part of a neurodegenerative process, that can be a primary lesion or a process secondary to a retinal degeneration. A complete and multidisciplinary diagnostic work-up for different neurologic disorders is required for their management. Neurometabolic diseases can be divided into three main groups, according to the age at the onset of optic nerve involvement: a) forms with onset before 3 years of life; b) forms with onset between 3 and 10 years of life; c) forms with onset between 10 and 16 years of life. In this review we aimed to offer a brief overview on the main infantile neurometabolic optic neuropathies in order to describe their clinical features, their ocular manifestations and the terms of optic nerve involvement.*

bilaterale, e forme pluri-sintomatiche, in cui i sintomi oculari si inseriscono in un quadro clinico caratterizzato da sintomi suggestivi di un interessamento multisistemico.

Lo scopo di questa review è quello di descrivere le principali caratteristiche delle malattie neurometaboliche associate a neuropatia ottica, suddivise in base all'età di esordio del deficit visivo, al fine di orientare il clinico in un corretto iter diagnostico.

La Tabella I riassume le caratteristiche genetiche, i markers biochimici e i trattamenti specifici delle cause neurometaboliche di neuropatia ottica.

## PAROLE CHIAVE

Malattie neurometaboliche - Neuropatie ottiche - Atrofia ottica - Malattia di Leber - Bambini

## KEY WORDS

Neurometabolic diseases - Optic neuropathies - Optic atrophy - Leber disease - Children

## NEUROPATIE OTTICHE SU BASE NEUROMETABOLICA A ESORDIO NEI PRIMI 3 ANNI DI VITA

### Leucodistrofie

La malattia di Krabbe esordisce tra i 3 e i 6 mesi di vita con un ridotto accrescimento, un'eccessiva irritabilità, ipertonìa, ritardo delle acquisizioni psicomotorie, neuropatia periferica, convulsioni e atrofia del nervo ottico con conseguente cecità<sup>1,4</sup>. La neuropatia ottica si osserva negli stadi più avanzati della malattia. Recentemente è stato descritto il caso di una bambina di 18 settimane che presentava un ispessimento del tratto prossimale pre-chiasmatico dei nervi ottici, probabilmente riconducibile all'accumulo delle tipiche cellule globoidi<sup>4</sup>. Tale reperto è stato individuato anche in un precedente studio autoptico effettuato su una bambina di 10 mesi<sup>5</sup>. Questa anomalia potrebbe rappresentare un marker precoce di malattia<sup>4,5</sup>. Circa la metà dei pazienti con malattia di Krabbe presenta un'alterazione a carico dei potenziali evocati visivi, mentre l'elettroretinogramma in genere è normale<sup>4,5</sup>.

La leucodistrofia metacromatica è caratterizzata da regressione motoria, difficoltà nella deambulazione, atassia, quadriplegia spastica e atrofia ottica<sup>1,6</sup>. Anche in questo caso, l'atrofia ottica è una caratteristica delle fasi avanzate della patologia. Numerosi studi hanno evidenziato un coinvolgimento pre-sintomatico della retina e del nervo ottico con accumulo di materiale metacromatico all'interno delle cellule gangliari e con risparmio delle altre cellule retiniche<sup>7</sup>.

La malattia di Canavan esordisce tra i 3 e i 5 mesi di vita con ritardo delle acquisizioni, ipotonia e macrocefalia<sup>1</sup>. Successivamente al quadro clinico iniziale si associano spasticità, epilessia e atrofia ottica con conseguente perdita del visus.

L'atrofia ottica sembra dovuta, oltre che al processo degenerativo, anche alla disfunzione del trasportatore coinvolto nell'uptake dell'N-acetilasparginato a livello di nervo ottico, retina, corpo ciliare, iride e cristallino<sup>1,8</sup>. La malattia di Pelizaeus-Merzbacher è una grave leucoencefalopatia ipomielinizzante ad insorgenza precoce<sup>1</sup>. Si distinguono una forma congenita (con nistagmo pendolare, ipotonia, stridore laringeo e distress respiratorio, ritardo psicomotorio, tetraparesi,

convulsioni ed exitus molto precoce) e una forma classica (che esordisce nei primi 2 mesi di vita con nistagmo e ipotonia, e presenta successivamente movimenti coreoatetoidi, spasticità, convulsioni, atrofia ottica e ritardo psicomotorio con exitus dopo l'adolescenza)<sup>1</sup>. Il coinvolgimento dell'occhio è definito dall'insorgenza precoce di movimenti oculari anormali, lenti, erratici e irregolari, intervallati da movimenti rotatori occasionali, con quadro simile allo spasmus nutans. L'atrofia ottica può essere primaria (dovuta a demielinizzazione e perdita assonale) o secondaria ad una retinopatia ad andamento ingravescente, in cui la perdita delle cellule gangliari della retina e la gliosi configurano il caratteristico aspetto "sale e pepe"<sup>9</sup>.

### Malattie lisosomiali

Le ceroidolipofuscinosi neuronali sono un gruppo di patologie neurodegenerative caratterizzate dall'accumulo lisosomiale di ceroidi e lipofuscine. In base all'esordio clinico e ai sintomi prevalenti si distinguono una forma infantile, una tardo infantile, una giovanile e una forma dell'adulto (Tab. II)<sup>1</sup>. I sintomi oculari sono molto simili in tutte le forme e la cecità è lo stadio finale (anche se la maggior parte dei casi a esordio in età adulta non presentano una perdita del visus). L'atrofia ottica è il reperto più comune e può presentarsi anche a due anni di vita nelle forme infantili. La cecità notturna è un sintomo caratteristico delle forme tardive. Possono essere presenti alterazioni della pigmentazione in tutta la retina, opacità del cristallino e degenerazione maculare<sup>10</sup>.

Le mucopolisaccaridosi sono un gruppo di malattie lisosomiali determinate da un'alterazione del catabolismo dei glicosaminoglicani (GAGs)<sup>1</sup>. Il quadro clinico include un deterioramento cognitivo associato a segni di compromissione multiorgano e un fenotipo suggestivo caratterizzato da faccia piatta, macroglossia, bocca costantemente aperta e tratti del viso grossolani<sup>1</sup>. Nei pazienti affetti da mucopolisaccaridosi, le manifestazioni oculari sono molto comuni e solitamente compaiono nei primi anni di vita (Tab. III). L'atrofia ottica può essere causata da un deposito anormale dei GAGs all'interno delle fibre nervose, ma può essere dovuta anche a glaucoma, degenerazione retinica, idrocefalo o compressione ab estrinseco

**TAB. I.** Basi genetiche, markers biochimici e trattamenti specifici delle malattie neurometaboliche a esordio infantile associate a neuropatie ottiche.

<b>NEUROPATIE OTTICHE SU BASE NEUROMETABOLICA A ESORDIO NEI PRIMI 3 ANNI DI VITA</b>	
<b>PATOLOGIA</b>	<b>GENI/ EREDITARIETÀ</b>
Malattia di Krabbe	Gene <i>GALC</i> che codifica per la $\beta$ -galattocerebrosidasi Ereditarietà autosomica recessiva
Leucodistrofia metacromatica	Gene <i>ARSA</i> che codifica per l'arilsulfatasi A o raramente gene <i>PSAP</i> che codifica per la saposina B Ereditarietà autosomica recessiva
Malattia di Canavan	Gene <i>ASPA</i> che codifica per l'aspartoacilasi Ereditarietà autosomica recessiva
Malattia di Pelizaeus-Merzbacher	Gene <i>PLP1</i> che codifica per la proteina proteolipidica 1 Ereditarietà X-linked recessiva
Ceroidolipofuscinosineuronali	Geni che codificano per enzimi coinvolti nel catabolismo lisosomiale Ereditarietà autosomica recessiva
Mucopolisaccaridosi	Geni che codificano per enzimi coinvolti nel catabolismo glucidico Ereditarietà autosomica recessiva Ereditarietà X-linked recessive (tipo II)
Malattia di Tay-Sachs	Gene <i>HEXA</i> che codifica per la $\beta$ -esosaminidasi Ereditarietà autosomica recessiva
Malattia di Gaucher	Gene <i>GBA</i> che codifica per la $\beta$ -glucocerebrosidasi Ereditarietà autosomica recessiva
Sindrome di Leigh	Geni che codificano per proteine della catena respiratoria Ereditarietà autosomica recessiva (trasmissione nucleare)
Sindrome P.E.H.O.	Possibile ereditarietà autosomica recessiva
Malattia di Menkes	Gene <i>ATP7A</i> che codifica per una proteina di trasporto del rame Ereditarietà X-linked recessiva
<b>NEUROPATIE OTTICHE SU BASE NEUROMETABOLICA A ESORDIO TRA I 3 E I 10 ANNI</b>	
Adrenoleucodistrofia X-linked	Gene <i>ABCD1</i> che codifica per una proteina di membrana lisosomiale Ereditarietà X-linked recessiva
Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers (MERFF)	Geni che codificano per proteine della catena respiratoria Ereditarietà materna (trasmissione mitocondriale)
Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke (MELAS)	Geni che codificano per proteine della catena respiratoria Ereditarietà materna (trasmissione mitocondriale)
Atrofia ottica di Costeff (aciduria 3-metilglutaconica, tipo III)	Gene <i>OPA3</i> che codifica per una proteina della membrana mitocondriale interna Ereditarietà autosomica recessiva

MARKERS BIOCHIMICI	TRATTAMENTO
↑ galattocerebroside ↓ attività dell'enzima $\beta$ -galattocerebrosidasi (leucociti, fibroblasti)	Trattamento sintomatico e di supporto, trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Terapie sperimentali: terapia genica, terapia enzimatica sostitutiva, terapia chaperone
↑ sulfatidi (urine) ↓ attività dell'enzima arilsulfatasi A (leucociti)	Trattamento sintomatico e di supporto, trapianto di cellule staminali ematopoietiche di midollo osseo. Terapie sperimentali: terapia genica, terapia enzimatica sostitutiva
↑ NAA (urine, spettroscopia)	Trattamento sintomatico e di supporto.
Nessuno	Trattamento sintomatico e di supporto
↑ SAP ↓ attività dell'enzima PPT1, TPP1 o CTSD (leucociti, fibroblasti)	Trattamento sintomatico e di supporto. In corso di studio: terapia genica
↑ GAG (urine) ↓ attività enzimatica (plasma, leucociti, colture cellulari)	Trattamento sintomatico e di supporto, terapia enzimatica sostitutiva e trapianto di cellule staminali ematopoietiche. In corso di studio: terapia genica
↓ attività dell'enzima $\alpha$ -esosaminidasi (leucociti)	Trattamento sintomatico e di supporto, terapia enzimatica sostitutiva, terapia genica, terapia <i>chaperone</i>
↑ chitotriosidasi ↓ attività dell'enzima $\beta$ -glucocerebrosidasi (leucociti)	Trattamento sintomatico e di supporto, terapia enzimatica sostitutiva, terapia genica, terapia chaperone
↑ lattato, ↑ lattato/piruvato ↓ attività enzimatica (tessuto muscolare)	Trattamento sintomatico e di supporto. Terapie sperimentali: antiossidanti, terapia genica
↓ IGF1 (liquor), ↑ nitrito, nitrito, ossido nitrico (liquor)	Trattamento sintomatico e di supporto
↓ rame (plasma) ↓ ceruloplasmina (plasma) ↑ DOPA/DHPG (liquor)	Trattamento sintomatico e di supporto, rame istidinato
↑ VLCFA (plasma, fibroblasti)	Trattamento sintomatico e di supporto, olio di Lorenzo
↑ lattato ↑ piruvato	Trattamento sintomatico e di supporto
↑ lattato	Trattamento sintomatico e di supporto
↑ acido 3-metilglutaconico (3-MGC) (urine) ↑ acido 3-metilglutarico (3-MGA) (urine)	Trattamento sintomatico e di supporto

Segue Tab. I

Continua Tab. I

<b>NEUROPATIE OTTICHE SU BASE NEUROMETABOLICA A ESORDIO TRA I 3 E I 10 ANNI</b>	
<b>PATOLOGIA</b>	<b>GENI/EREDITARIETÀ</b>
Acidemia metilmalonica	Geni che codificano per enzimi del catabolismo aminoacidico Ereditarietà autosomica recessiva
Acidemia propionica	Gene <i>PCCA</i> e gene <i>PCCB</i> che codificano per l'enzima propionil-CoA carbossilasi Ereditarietà autosomica recessiva
Sindrome di Behr	Gene <i>OPA1</i> che codifica per una proteina coinvolta nella struttura del mitocondrio, nella fosforilazione ossidativa e nell'apoptosi Gene <i>OPA3</i> (?) che codifica per una proteina della membrana mitocondriale interna dalla funzione sconosciuta Ereditarietà autosomica recessiva
Atrofia ottica autosomica dominante	Gene <i>OPA1</i> (coinvolto in circa il 60% dei casi) che codifica per una proteina coinvolta nella struttura del mitocondrio, nella fosforilazione ossidativa e nell'apoptosi Ereditarietà autosomica dominante
Malattia di Fabry	Gene <i>GLA</i> che codifica per l' $\alpha$ -galattosidasi A Ereditarietà X-linked recessiva
<b>NEUROPATIE OTTICHE SU BASE NEUROMETABOLICA A ESORDIO TRA I 10 E I 16 ANNI</b>	
Neuropatia ottica ereditaria di Leber	Geni che codificano per diverse proteine della catena respiratoria Ereditarietà materna (trasmissione mitocondriale)
Atassia di Friedreich	Gene <i>FXN</i> che codifica per la frataxina Ereditarietà autosomica recessiva

*Legenda: GALC = galactosylceramidase, ARSA = arylsulfatase A, PSAP = prosaposin, ASPA = aspartoacylase, NAA = N-acetylaspartate, PLP1 = proteolipid protein 1, SAP = sphingolipidactivatorproteins, PPT1 = palmitoyl-protein thioesterase 1, TPP1 = tripeptidylpeptidase 1, CTSD = cathepsin D, GAG = glycosaminoglycans, HEXA = hexosaminidase A (alpha polypeptide), GBA = glucosidase beta acid, IGF1 = insulin-like growth factor 1, ATP7A = ATPase, Cu<sup>++</sup> transporting, alphapolypeptide, DOPA = dihydroxyphenylalanine, DHPG = dihydroxyphenylglycine, ABCD1 = ATP-binding cassette, sub-family D (ALD), member 1, VLCFA = very long chain fatty acids, OPA3 = optic atrophy 3, PCCA = propionyl CoA carboxylase alpha polipeptide, PCCB = propionyl CoA carboxylase beta polipeptide, OPA1 = optic atrophy 1, GLA = galactosidase alpha, FXN = frataxin.*

causata da un ispessimento osseo a livello del canale ottico <sup>11</sup>.

La malattia di Tay-Sachs è caratterizzata dall'accumulo lisosomiale di gangliosidi G2 e può esordire in età infantile (nei primi 3-6 mesi di vita) con *startle response*, arresto dello sviluppo psicomotorio, ipotonia, macrocrania, seguiti da tetraparesi spastica, convulsioni, perdita del visus e dell'udito ed exitus entro i 3 anni <sup>1</sup>. Nelle fasi più avanzate di malattia, si osserva la comparsa a livello maculare della tipica macchia "rosso-ciliegia", dovuta all'assenza delle cellule gangliari retiniche in corrispondenza della fovea. Il coinvolgimento assonale e la perdita delle cellule

gangliari per accumulo di gangliosidi portano ad atrofia ottica e cecità <sup>12</sup>.

La malattia di Gaucher è una malattia lisosomiale, caratterizzata dall'accumulo di glucocerebrosidi. Si distinguono tre varianti cliniche: a) tipo I (forma non neuronopatica); b) tipo II (forma neuronopatica), con rapido deterioramento neurologico nella prima infanzia; c) tipo III (forma neuronopatica subacuta) con coinvolgimento neurologico più lento a esordio tardivo (generalmente durante l'adolescenza) <sup>1</sup>. L'atrofia maculare, le alterazioni vascolari a livello retinico, l'opacità corneale e la presenza di *white spots* a livello dell'endotelio corneale, del margine pupillare,

	MARKERS BIOCHIMICI	TRATTAMENTO
	↑ acido metilmalonico (urine) ↑ omocisteina, glicina, propionilcarnitina (plasma)	Trattamento sintomatico e di supporto, dietoterapia, iniezioni di idrossicobalamina, carnitina, antiossidanti. Terapie sperimentali: terapia genica
	↑ acido propionico e suoi metaboliti (urine) ↑ glicina, alanina, propionilcarnitina (plasma)	Trattamento sintomatico e di supporto. Dietoterapia, carnitina, antiossidanti. Terapie sperimentali: terapia genica
	Nessuno	Trattamento sintomatico e di supporto
	Nessuno	Ausili per l'ipovisione
	↑ globotriaosilceramide ↓ attività dell'enzima $\alpha$ -galattosidasi A	Trattamento sintomatico e di supporto, terapia enzimatica sostitutiva. Terapie sperimentali: terapia genica, terapia chaperone
	Nessuno	Trattamento sintomatico e di supporto, idebenone e/o vitamina B <sub>12</sub> e C, terapia genica
	Nessuno	Trattamento sintomatico e di supporto. Terapie sperimentali: coenzima Q <sub>10</sub> e vitamina E, idebenone, chelanti del ferro, terapia genica

della regione perimaculare della retina e del corpo ciliare sono state riscontrate prevalentemente nel tipo I. L'atrofia ottica nella malattia di Gaucher è il risultato di una degenerazione retinica, determinata dall'infiltrazione delle cellule reticolo-endoteliali contenenti depositi di glucocerebrosidi, le cosiddette "cellule di Gaucher" <sup>1 13</sup>.

### Malattie mitocondriali

La sindrome di Leigh si manifesta tra i 3 e 12 mesi di vita con un quadro clinico caratterizzato da ritardo psicomotorio, crisi epilettiche, astenia, ipotonia, atassia truncata, tremore intenzionale, tratti dismorfici, disfagia,

distonia, sordità, insufficienza respiratoria <sup>1</sup>. Le più comuni manifestazioni oculari sono la retinite pigmentosa, il nistagmo, l'oftalmoparesi e l'atrofia ottica che in genere esordiscono nei primi due anni di vita <sup>14</sup>.

### Altre malattie

La sindrome P.E.H.O (encefalopatia progressiva con edema, ipsaritmia e atrofia ottica) ha un esordio clinico tra la seconda settimana e il terzo mese di vita con ipotonia, spasmi infantili con ipsaritmia all'EEG e grave ritardo psicomotorio. Nella maggior parte dei casi, i pazienti presentano un edema subcutaneo facciale e periferico, microcefalia e dismorfismi (viso

“a forma di pera”, fronte stretta, guance piene, mento arretrato, epicanico, bocca aperta con labbro superiore ricurvo, lobi delle orecchie prominenti e naso corto con narici anteverse). Il coinvolgimento oculare si manifesta con movimenti oculari anomali e scarsa o assente fissità di sguardo già dai primi mesi di vita a causa dell'atrofia del disco ottico. L'elettroretinogramma è di solito nella norma mentre i potenziali evocati visivi risultano fortemente alterati <sup>15</sup>.

La malattia di Menkes è caratterizzata da una compromissione dell'assorbimento intestinale di rame <sup>1</sup>. Nel periodo neonatale i pazienti affetti dalla malattia di Menkes possono presentare ittero prolungato, ipotermia, ipoglicemia, difficoltà nell'alimentazione, ernie inguinali e ombelicali, petto excavatum <sup>1</sup>. Il pallore cutaneo, le bozze frontali e occipitali, la micrognatia, le guance paffute definiscono un fenotipo suggestivo della malattia <sup>1</sup>. Altre manifestazioni cliniche includono il ritardo di sviluppo, le crisi epilettiche, l'ipotonia muscolare, con successivo quadro di spasticità, alterazioni a carico dei capelli (che appaiono crespi, aggrovigliati, depigmentati e fragili), ridotto accrescimento, diarrea, vomito, diverticoli vescicali, infezioni urinarie, osteoporosi, lassità cutanea e articolare ed alterazioni del tessuto connettivo <sup>1</sup>.

Le alterazioni oculari sono una caratteristica importante della malattia e si manifestano piuttosto precocemente, come testimonia la descrizione di due casi di 6 e 8 mesi di vita <sup>16</sup>. Lo strabismo, la presenza di microcisti a livello dell'epitelio dell'iride, l'atrofia del

nervo ottico, la presenza di vasi retinici tortuosi e il pallore osservati all'esame del fondo sono tra le caratteristiche principali <sup>16</sup>. Negli stadi più avanzati della malattia i pazienti presentano difficoltà nell'inseguimento degli stimoli visivi e possono diventare ciechi. Il deficit di rame causa una progressiva degenerazione delle cellule gangliari della retina, perdita delle fibre nervose e atrofia ottica <sup>17</sup>.

## NEUROPATIE OTTICHE A ESORDIO TRA I 3 E I 10 ANNI DI VITA

### Leucodistrofie

L'Adrenoleucodistrofia X-linked è determinata dall'accumulo tessutale di acidi grassi a catena molto lunga. La patologia esordisce di solito tra i 5 e i 12 anni con difficoltà di apprendimento e deficit di attenzione, prevalentemente legati a deficit visivi e/o uditivi, cui fanno seguito insufficienza surrenalica, atassia, emiplegia, convulsioni e demenza, che esitano in uno stato neurodegenerativo e portano all'exitus entro pochi anni <sup>1</sup>. Il coinvolgimento oculare è riconducibile al processo di demielinizzazione che colpisce il nervo ottico e alla degenerazione delle cellule gangliari della retina. La progressiva perdita del visus si manifesta mesi o anni dopo la diagnosi clinica e biochimica. Sono presenti esotropia, exotropia, alterazioni di campo visivo, fissazione instabile dovuta ad aprassia oculomotoria e pallore del disco ottico <sup>18</sup>.

**TAB. II.** Forme cliniche, esordio e sintomatologia delle ceroidolipofuscinosi neuronali.

CEROIDOLIPOFUSCINOSI NEURONALI		
FORME	ESORDIO	SINTOMATOLOGIA
INFANTILE (CLN1, CLN14)	1 anno	Microcefalia, ipotonia, deficit visivo, ritardo psicomotorio, disturbi del movimento, convulsioni e spasticità.
TARDO-INFANTILE (CLN1, CLN2, CLN5, CLN6, CLN7, CLN8, CLN10)	2-3 anni	Convulsioni, disabilità intellettiva, atassia, deficit visivo.
GIOVANILE (CLN1, CLN2, CLN3, CLN5, CLN7, CLN9, CLN12)	4-8 anni	Deficit visivo che porta alla cecità nella seconda decade di vita, epilessia farmacoresistente, deterioramento cognitivo, disturbi del movimento.
ADULTA (CLN1, CLN4, CLN5, CLN6, CLN7, CLN10, CLN11, CLN13)	40-50 anni	Epilessia mioclonica progressiva, deterioramento cognitivo, segni piramidali ed extrapiramidali.

Legenda: CLN = ceroid-lipofuscinosis, neuronal.

**TAB. III.** Segni e sintomi oculari nelle mucopolisaccaridosi.

MUCOPOLISACCARIDOSI	
Tipo	Segni e sintomi oculari
IH (Hurler)	Opacità corneale, degenerazione retinica, ispessimento e atrofia del nervo ottico, glaucoma ad angolo aperto
IS (Scheie)	Lieve opacità corneale, degenerazione retinica, glaucoma ad angolo chiuso, ispessimento e atrofia del nervo ottico(rari), alterazioni simil-edema a livello maculare
IH/S (Hurler/Scheie)	Opacità corneale diffusa e retinopatia, atrofia e ispessimento del nervo ottico, glaucoma ad angolo aperto e angolo chiuso
II (Hunter)	Atrofia ottica, retinopatia, ispessimento del nervo ottico, esoftalmo, ipertelorismo
III	Retinopatia di grado variabile, atrofia e ispessimento del nervo ottico, opacità corneale, Elettroretinogramma alterato
IV	Opacità corneale di grado lieve, retinopatia, pseudo-esoftalmo, atrofia ottica (rara), cataratta
VI (Maroteaux-Lamy)	Opacità corneale significativa, glaucoma ad angolo chiuso e angolo aperto, atrofia e ispessimento del nervo ottico, papilledema secondario all'idrocefalo, ptosi
VII (Sly)	Opacità corneale, atrofia del nervo ottico
IX	Nessuno

### Malattie mitocondriali

La *Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers* (MERFF) è una patologia multisistemica che si manifesta durante l'infanzia, dopo un normale sviluppo psicomotorio. Il sintomo iniziale è in genere rappresentato da crisi miocloniche, alle quali fa seguito un quadro clinico suggestivo caratterizzato da epilessia generalizzata, atassia, debolezza e deterioramento cognitivo. Tali sintomi clinici si associano a un pattern tipico osservato alla biopsia muscolare, che evidenzia le caratteristiche "ragged red fibers" <sup>1</sup>. La perdita dell'udito, la bassa statura, il coinvolgimento cardiaco, che spesso si manifesta con una sindrome di Wolff-Parkinson-White, sono altre caratteristiche cliniche della malattia. L'atrofia ottica è il segno del coinvolgimento oculare più comune, meno frequenti sono, invece, la retinopatia pigmentaria e l'oftalmoparesi <sup>14 19</sup>.

La *Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke* (MELAS) è una patologia multisistemica a esordio infantile. I suoi sintomi iniziali includono debolezza e dolore muscolare, mal di testa ricorrenti, perdita dell'appetito, vomito, crisi tonico-cloniche generalizzate <sup>1</sup>. Il verificarsi di episodi stroke-like, compromette ulteriormente il quadro clinico, che nelle fasi più avanzate della malattia può caratterizzarsi per la presenza di disturbi del movimento, dete-

rioramento cognitivo e perdita del visus <sup>1</sup>. La perdita del visus non sembra essere secondaria al coinvolgimento del nervo ottico o della retina, ma legata all'interessamento della regione retro-chiasmatica, responsabile di un quadro di emianopsia omonima o cecità corticale <sup>19</sup>.

La sindrome di Behr è un'atrofia ottica eredo-familiare associata ad alterazioni a carico del sistema piramidale, atassia, ritardo mentale, incontinenza urinaria e piede cavo. Può essere presente nistagmo. Nella primo decennio di vita l'acuità visiva varia tra 20/70 e 20/100 con un lieve peggioramento riscontrato nei pazienti di età più avanzata. L'atrofia ottica insorge precocemente durante l'infanzia (prima dei 10 anni) con pallore papillare ingravescente. Di norma l'elettroretinogramma risulta normale mentre i PEV sono discretamente alterati <sup>20</sup>.

L'atrofia ottica dominante (DOA), insieme alla Neuropatia Ottica di Leber (LHON), appartiene alla categoria delle otticopatie ereditarie. Queste forme sono accomunate dal peculiare coinvolgimento degli assoni di piccolo calibro che costituiscono le fibre retiniche del fascio papillo-maculare. Entrambe le forme sono caratterizzate clinicamente da perdita visiva mono o bilaterale, difetto del campo visivo tipicamente con scotoma centrale o centro-cecale, e atrofia ottica temporale all'esame del fondo oculare <sup>21</sup>. L'atrofia ottica



autosomica dominante è considerata la forma più comune di otticopatia ereditaria con una prevalenza di 1 su 50.000 soggetti. È una malattia degenerativa, caratterizzata da una lenta e progressiva perdita visiva bilaterale con esordio in età infantile (tra i 4 e i 6 anni) che evolve verso l'atrofia ottica in età adulta <sup>21</sup>. Il coinvolgimento oculare è determinato dall'interessamento selettivo delle cellule ganglionari retiniche che si traduce clinicamente nella progressiva riduzione dell'acuità visiva associata allo scotoma tipicamente centrale o centro-cecale e al riscontro all'esame del fondo oculare di pallore temporale o diffuso del disco ottico <sup>21</sup>.

### Acidemie organiche

L'atrofia ottica di Costeff (aciduria 3-metilglutaconica, tipo III) **si** manifesta con un deficit visivo entro i primi 10 anni di vita, determinato da una progressiva atrofia ottica bilaterale con movimenti coreoatetosi associati.

All'esame del fondo dell'occhio si osserva pallore del disco ottico associato ad una ridotta vascolarizzazione papillare. L'atrofia ottica può essere associata a nistagmo orizzontale, strabismo e aprassia oculomotoria. Altri importanti segni clinici, che insorgono più tardivamente, sono rappresentati da spasticità, atassia e, in alcuni casi, deterioramento cognitivo <sup>22</sup>. L'aciduria metilmalonica si presenta con vomito, ipotonia, ritardo di sviluppo, letargia, epatomegalia, difficoltà di accrescimento e può essere associata a maculopatia infantile <sup>1</sup>. Le complicazioni a lungo termine includono difficoltà nell'alimentazione, disabilità intellettiva, insufficienza renale cronica e pancreatite <sup>1</sup>.

Nei soggetti con maculopatia la distruzione dei fotorecettori è legata a bassi livelli di metionina con conseguente degenerazione dell'epitelio pigmentato retinico <sup>23</sup>. Recentemente sono stati descritti tre bambini affetti da aciduria metilmalonica associata ad atrofia ottica con comparsa di disturbi visivi tra i 6 e i 10 anni <sup>23</sup>. Da un punto di vista patogenetico, il danno a livello del nervo ottico può essere riconducibile ad alterazione del metabolismo bioenergetico mitocondriale secondario all'accumulo di acido metilmalonico <sup>23</sup>.

L'aciduria propionica si manifesta con vomito, letar-

gia, difficoltà alimentari, ipotonia e convulsioni <sup>1</sup>. Le complicazioni neurologiche a lungo termine includono disabilità intellettiva, quadriplegia spastica, atetosi e atrofia ottica <sup>24</sup>. L'interessamento del nervo ottico, che è stato riscontrato in bambini di età compresa tra 2 e 10 anni, è probabilmente legato a diversi meccanismi patogenetici: tossicità diretta dell'acido propionico, disturbo del metabolismo energetico, alterazioni del citoscheletro, disfunzione dell'acetilazione degli istoni <sup>23</sup>.

### Malattie lisosomiali

La malattia di Fabry si caratterizza per l'accumulo di glicosfingolipidi nel sistema nervoso centrale e periferico, cute, occhi, cuore e rene <sup>1 25</sup>. I sintomi più comuni all'esordio sono dolore intenso alle estremità, disordini gastrointestinali e ipo/anidrosi. Successivamente il quadro clinico si arricchisce di segni e sintomi secondari al coinvolgimento uditivo, renale e cardiaco. Manifestazioni caratteristiche sono l'angiocheratoma e le alterazioni oftalmologiche. Queste ultime includono il tipico quadro della cornea verticillata, che esordisce precocemente, come suggerisce la descrizione di tale reperto in bambini di 3 e 6 mesi di vita, la presenza di vasi tortuosi a livello retinico e della congiuntiva, l'opacità corneale, la presenza di un pattern *spoke-like* a livello della capsula posteriore, che viene normalmente definito come "cataratta di Fabry" <sup>26</sup>. L'atrofia ottica, quando presente, è dovuta a degenerazione retinica o a eventi ischemici e l'incidenza sembra aumentare con l'età e con la compromissione del quadro clinico <sup>27</sup>.

### NEUROPATIE OTTICHE A ESORDIO TRA I 10 E I 16 ANNI DI VITA

#### Malattie mitocondriali

La neuropatia ottica ereditaria di Leber colpisce prevalentemente soggetti di sesso maschile (85% dei casi) con età di esordio più frequentemente compresa tra 15 e 35 anni e con una età media di 20-22 anni. In uno studio italiano effettuato su 157 affetti provenienti da 56 famiglie, l'esordio della malattia è risultato inferiore ai 10 anni di età nell'11,5% dei casi <sup>28</sup>. La neuropatia ottica ereditaria di Leber si manifesta tipicamente con una riduzione acuta o subacuta dell'acuità visiva, inizialmente monolaterale, con

interessamento dell'occhio controlaterale entro pochi giorni o, meno frequentemente, entro mesi o anni. I primi sintomi sono rappresentati da deficit della visione dei colori e scotoma centrale o centro-cecale, con cecità completa entro un anno. L'esame del fondo oculare evidenzia teleangectasie peripapillari, rigonfiamento delle fibre nervose che circondano il nervo ottico (pseudooedema), iperemia del disco ottico e successivo pallore. Nelle fasi più avanzate la neuropatia ottica di Leber evolve verso l'atrofia ottica con perdita della visione centrale e caratteristico risparmio della risposta pupillare alla luce<sup>29</sup>. L'OCT (*optical coherence tomography*) e studi biotici effettuati su campioni del nervo ottico hanno evidenziato un pattern peculiare, rappresentato da rigonfiamento e degenerazione assonale a partenza dal settore infero-temporale del fascio papillo-maculare con successivo interessamento dei quadranti superiore e nasale<sup>29</sup>.

Il 95% dei pazienti affetti è portatore di una delle tre mutazioni che riguardano le posizioni nucleotidiche 11778, 3460e 14484 dei geni che codificano rispettivamente per le subunità ND4, ND1 e ND6 del complesso I<sup>29</sup>.

Il disturbo è in genere permanente, ma in pochi casi si assiste a un recupero parziale del visus che sembra essere correlato al genotipo; un'alta probabilità di miglioramento è stata descritta nei pazienti portatori della mutazione m.14484T > C<sup>29</sup>.

L'atassia di Friedreich è la più comune tra le atassie spino-cerebellari a carattere ereditario. Le caratteristiche cliniche includono un'atassia progressiva degli

arti e del tronco, perdita dei riflessi tendinei profondi, disartria, scoliosi, piede cavo, disturbi della deglutizione e degli sfinteri, deficit uditivi, cardiomiopatia e diabete<sup>30</sup>.

Il nistagmo, l'instabilità di fissazione e l'atrofia ottica rappresentano le manifestazioni oculari più frequenti e possono comparire durante la pubertà. Sia il nervo ottico che le radiazioni ottiche sono colpite da un lento e progressivo processo degenerativo. Sono comuni i deficit di campo visivo e sono stati descritti alcuni casi di perdita improvvisa della visione centrale durante il secondo decennio di vita<sup>31</sup>.

## CONCLUSIONI

Nelle malattie neurometaboliche il coinvolgimento del nervo ottico costituisce raramente l'unico segno clinico, mentre nella maggior parte dei casi le disfunzioni visive si associano ad altri sintomi neurologici e/o sistemici. Se a questo si aggiunge che l'atrofia ottica si rende manifesta nei primi stadi delle malattie neurometaboliche solo in pochi casi, ne deriva che queste ultime devono essere prese in considerazione nell'iter diagnostico differenziale in tutti quei bambini in cui compare un deficit progressivo del visus associato ad altri sintomi neurologici. Un approccio multidisciplinare, che si avvalga della stretta collaborazione con l'oculista, risulta quindi necessario per un'adeguata gestione di questi disordini e per migliorare la qualità di vita di questi pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Valle D, Beaudet A, Vogelstein B, et al. *Scriver's Online Metabolic and molecular bases of inherited diseases*. <http://www.ommbid.com>
- 2 Poll-The BT, Mailette de Buy Wenniger-Prick CJ. *The eye in metabolic diseases: clues to diagnosis*. *Eur J Pediatr Neurol* 2011;15:197-204.
- 3 Rajappa M, Goyal A, Kaur J. *Inherited metabolic disorders involving the eye: a clinic-biochemical perspective*. *Eye* 2010;25:507-18.
- 4 Hussain SA, Zimmerman HH, Abdul-Rahman OA, et al. *Optic nerve enlargement in Krabbe disease: a pathophysiological and clinical perspective*. *J Child Neurol* 2011;26:642-4.
- 5 Jones BV, Barron TF, Towfighi J. *Optic nerve enlargement in Krabbe's disease*. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:1228-31.
- 6 Biffi A, Lucchini G, Rovelli A, et al. *Metachromatic leukodystrophy: an overview of current and prospective treatments*. *Bone Marrow Transplant* 2008;42(Suppl. 2):S2-6.
- 7 Goebel HH, Busch-Hettwer H, Bohl J. *Ultrastructural study of the retina in late infantile metachromatic leukodystrophy*. *Ophthalmic Res* 1992;24:103-9.
- 8 George RL, Huang W, Naggar HA, et al. *Transport of N-acetylaspartate via murine sodium/dicarboxylate co-transporter NaDC3 and expression of this transporter and aspartoacylase II in ocular tissues in mouse*. *Biochim Biophys Acta* 2004;1690:63-9.

- <sup>9</sup> Hobson GM, Garbern JY. *Pelizaeus-Merzbacher disease, Pelizaeus-Merzbacher-like disease 1, and related hypomyelinating disorders*. *Semin Neurol* 2012;32:62-7.
- <sup>10</sup> Jalanko A, Brulke T. *Neuronal ceroid lipofuscinoses*. *Biochim Biophys Acta* 2009;1793:697-709.
- <sup>11</sup> Fahnehjelm KT, Ashworth JL, Pitz S, et al. *Clinical guidelines for diagnosing and managing ocular manifestations in children with mucopolysaccharidosis*. *Acta Ophthalmol* 2012;90:595-602.
- <sup>12</sup> Fernandes Filho JA, Shapiro BE. *Tay-Sachs disease*. *Arch Neurol* 2004;61:1466-8.
- <sup>13</sup> Petrohelos M, Tricoulis D, Kotsiras I, et al. *Ocular manifestations of Gaucher's disease*. *Am J Ophthalmol* 1975;80:1006-10.
- <sup>14</sup> Grönlund MA, Honarvar AK, Andersson S, et al. *Ophthalmological findings in children and young adults with genetically verified mitochondrial disease*. *Br J Ophthalmol* 2010;94:121-7.
- <sup>15</sup> Riihonen R. *The PEHO syndrome*. *Brain Dev* 2001;23:765-9.
- <sup>16</sup> Ferreira RC, Heckenlively JR, Menkes JH, et al. *Menkes disease. New ocular and electroretinographic findings*. *Ophthalmology* 1998;105:1076-8.
- <sup>17</sup> Krajacic P, Qian Y, Hahn P, et al. *Retinal localization and copper-dependent relocation of the Wilson and Menkes disease proteins*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3129-34.
- <sup>18</sup> Traboulsi EI, Maumenee IH. *Ophthalmologic manifestations of X-linked childhood adrenoleukodystrophy*. *Ophthalmology* 1987;94:47-52.
- <sup>19</sup> Al-Enezi M, Al-Saleh H, Nasser M. *Mitochondrial disorders with significant ophthalmic manifestations*. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2008;15:81-6.
- <sup>20</sup> Marelli C, Amati-Bonneau P, Reynier P, et al. *Heterozygous OPA1 mutations in Behr syndrome*. *Brain* 2011;134:e169.
- <sup>21</sup> Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Chinnery PF. *Mitochondrial optic neuropathies - disease mechanisms and therapeutic strategies*. *Prog Retin Eye Res* 2011;30:81-114.
- <sup>22</sup> Ho G, Walter JH, Christodoulou J. *Costeff optic atrophy syndrome: new clinical case and novel molecular findings*. *J Inher Metab Dis* 2008;31(Suppl. 2):S419-23.
- <sup>23</sup> Jameson E, Chan WH, Tolhurst-Cleaver M, et al. *Optic atrophy as a complication of methylmalonic and propionic acidemia: a case series of four patients*. *J Inher Metab Dis* 2012;35(S1):S58-P112.
- <sup>24</sup> Ianchulev T, Kolin T, Moseley K, et al. *Optic nerve atrophy in propionic acidemia*. *Ophthalmology* 2003;110:1850-4.
- <sup>25</sup> Bersano A, Lanfranconi S, Valcarengi C, et al. *Neurological features of Fabry disease: clinical, pathophysiological aspects and therapy*. *Acta Neurol Scand* 2012;126:77-97.
- <sup>26</sup> Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, et al. *Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey*. *Br J Ophthalmol* 2007;91:210-4.
- <sup>27</sup> Pitz S, Grube-Einwald K, Renieri G, et al. *Subclinical optic neuropathy in Fabry disease*. *Ophthalmic Genet* 2009;30:165-71.
- <sup>28</sup> Barboni P, Savini G, Valentino ML, et al. *Leber's hereditary optic neuropathy with childhood onset*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:5303-9.
- <sup>29</sup> Maresca A, la Morgia C, Caporali L, et al. *The optic nerve: A "mito-window" on mitochondrial neurodegeneration*. *Mol Cell Neurosci* 2013;55:62-76.
- <sup>30</sup> Delatycki MB, Corben LA. *Clinical features of Friedreich ataxia*. *J Child Neurol* 2012;27:1133-7.
- <sup>31</sup> Fortuna F, Barboni P, Liguori R, et al. *Visual system involvement in patients with Friedreich's ataxia*. *Brain* 2009;132 (Pt 1):116-23.

## CORRISPONDENZA

Vincenzo Leuzzi, via dei Sabelli 108, 00185 Roma - Tel. +39 06 44712282 - E-mail: vincenzo.leuzzi@uniroma1.it