



PHARMASTAR*

Deficit di AADC

OMAR
OSSERVATORIO MALATTIERARE

Deficit di AADC

**una malattia rara per cui
si aprono nuove prospettive**

Introduzione

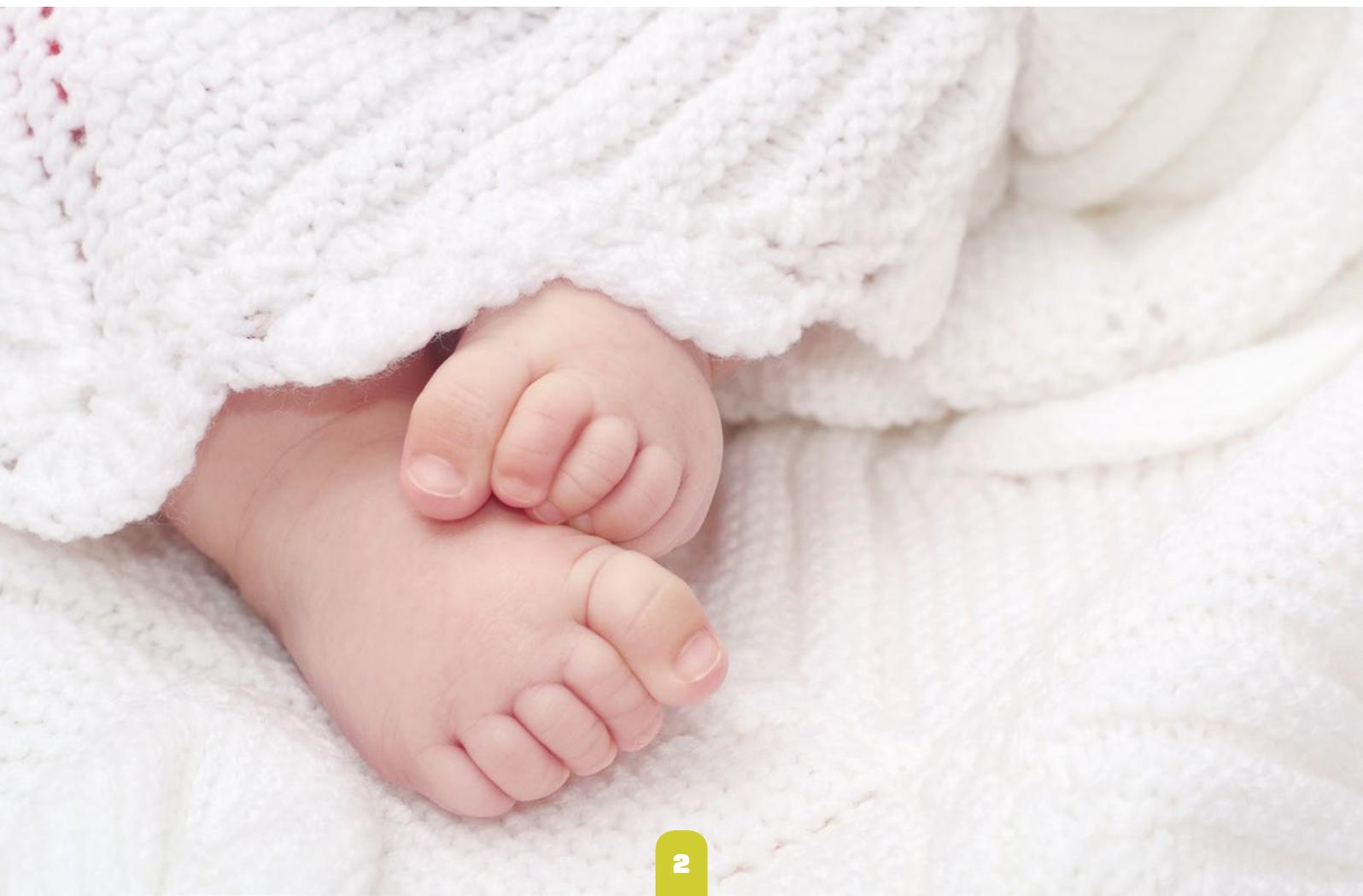
Il deficit di decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici (deficit di AADC) è una malattia genetica neurometabolica rara e grave che colpisce il sistema nervoso e causa delle interferenze nei processi di comunicazione tra le cellule del cervello. Una ridotta quantità di neurotrasmettitori si traduce in un ventaglio di sintomi che includono scarso tono muscolare, difficoltà di movimento, crisi oculogire, ipersalivazione, iperidrosi, palpebre cadenti, disturbi del sonno e problemi comportamentali.

La malattia è difficile da diagnosticare in quanto i sintomi sono spesso aspecifici e in letteratura sono stati descritti solo 150 casi a livello globale.

Oggi si aprono nuove prospettive per questi pazienti, sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico.

Con questa Audioguida di PharmaStar, realizzata in collaborazione con OMAR (Osservatorio Malattie Rare), vogliamo farvi conoscere la malattia e le ultime novità dal punto di vista della diagnosi e della terapia, anche attraverso la voce di tre esperti:

- **Prof.ssa Roberta Battini**, docente di Neuropsichiatria Infantile presso l'Università di Pisa, IRCCS Stella Maris di Calambrone (Pisa)
- **Prof. Alberto Burlina**, Direttore dell'Unità Operativa Complessa Malattie Metaboliche Ereditarie presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova
- **Prof. Vincenzo Leuzzi**, Ordinario di Neuropsichiatria Infantile all'Università La Sapienza di Roma



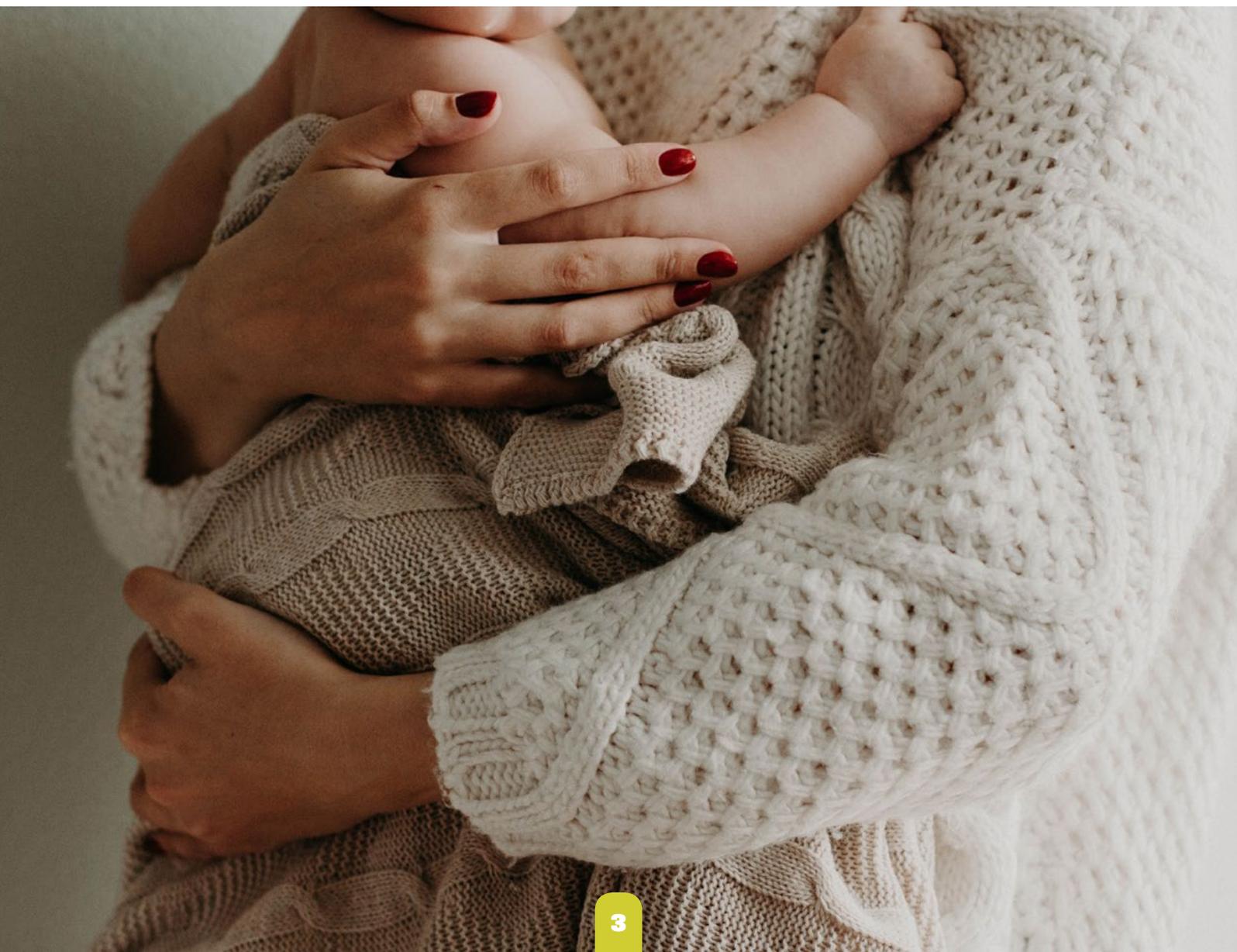
Descrizione della patologia e della sua natura

Il deficit di decarbossilasi degli aminoacidi aromatici (deficit di AADC) è una malattia genetica neurometabolica rara a trasmissione autosomica recessiva che colpisce il sistema nervoso e causa delle interferenze nei processi di comunicazione tra i neuroni nel cervello.

La malattia si inserisce nel capitolo delle patologie dei neurotrasmettitori. La patologia è infatti causata da mutazioni nel gene *DDC* che codifica per la proteina AADC responsabile delle reazioni che portano alla produzione di queste molecole. Il difetto genetico determina una carenza

di questo enzima e quindi una diminuzione della quantità di neurotrasmettitori nell'organismo, in primo luogo dopamina e serotonina, ma anche noradrenalina ed epinefrina. La carenza di queste molecole è responsabile delle manifestazioni cliniche della malattia.

Il deficit di AADC è un disordine estremamente raro; meno di 150 pazienti sono stati riportati in letteratura. La metà di questi casi sono di razza asiatica, e un quinto sono di etnia taiwanese. Maschi e femmine sembrano essere ugualmente colpiti.



Che cos'è una malattia autosomica recessiva

Due alleli mutati

L'ereditarietà (o trasmissione) autosomica recessiva è caratteristica delle malattie genetiche che si manifestano quando entrambe le copie di un gene (sia quella paterna sia quella materna) sono mutate. Nell'ereditarietà autosomica recessiva i genitori sono tipicamente portatori sani di una mutazione-malattia. Le mutazioni *de novo*, benchè teoricamente possibili, non sono tipiche delle malattie genetiche a trasmissione autosomica recessiva.

Rischio del 25%

Ogni coppia di portatori sani ha un rischio del 25% ad ogni gravidanza ed indipendentemente dal sesso del nascituro di concepire un figlio affetto. Similmente, la stessa coppia avrà il 50% di probabilità di concepire figli portatori sani e il 25% di probabilità di concepire figli sani non portatori.

Che cosa sono i neurotrasmettitori

I neurotrasmettitori sono messaggeri chimici endogeni, di cui si avvalgono le cellule del sistema nervoso (i cosiddetti neuroni) per comunicare tra loro o per stimolare cellule di tipo muscolare o ghiandolare.

Per quanto concerne il loro funzionamento, i neurotrasmettitori agiscono a livello delle sinapsi chimiche.

Le sinapsi chimiche sono siti di contatto funzionale tra due neuroni o tra un neurone e un altro genere di cellula.

I neurotrasmettitori coinvolti nel deficit di AADC sono:

- dopamina
- serotonina
- noradrenalina
- epinefrina

Sintomatologia

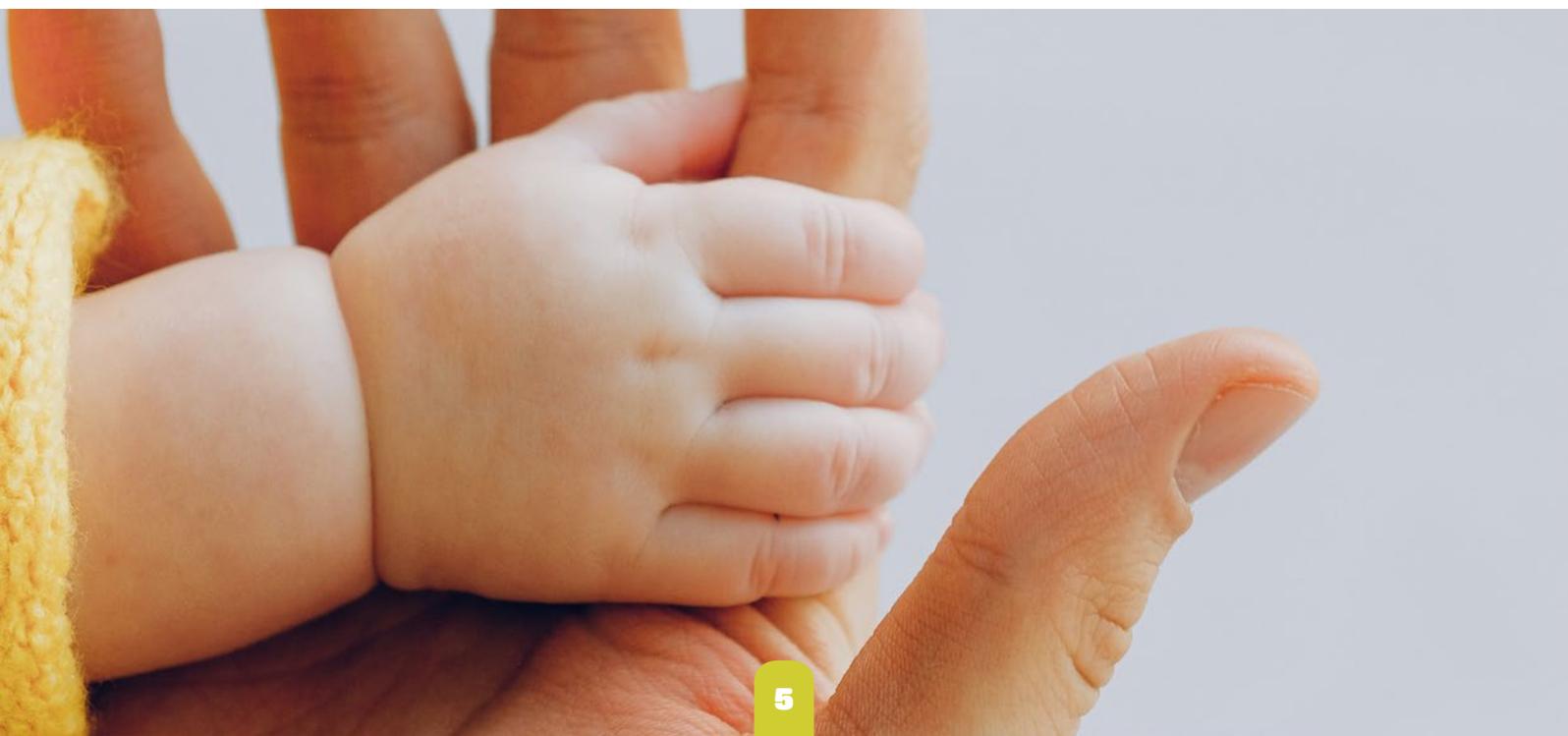
La carenza di AADC è un disturbo che si manifesta nei primi mesi di vita. I sintomi possono iniziare durante il periodo neonatale o quando il bambino ha pochi mesi. C'è una vasta gamma di sintomi possibili e la gravità della malattia varia tra gli individui affetti. I primi due sintomi più comuni, ma aspecifici, sono l'ipotonia (basso tono muscolare) e l'ipocinesia (riduzione o assenza di movimenti volontari).

Successivamente subentrano sintomi più specifici come le crisi oculogire, caratterizzate da rotazione anomala dei bulbi oculari e deviazione dello sguardo e una disfunzione del sistema nervoso autonomo. Questi bambini, infatti, sudano molto, hanno una salivazione eccessiva, possono avere crisi febbrili, palpebre cadenti, bassa pressione sanguigna (ipotensione) e bassa glicemia (ipoglicemia). Una caratteristica importante che può far pensare a questa patologia è la fluttuazione dei sintomi. La sintomatologia può variare nell'arco della giornata come per esempio nel caso dell'ipotonia che può essere peggiore alla sera piuttosto che nell'arco della giornata. Il bambino sembra infatti presentare un'affaticabilità maggiore alla sera, rispetto al resto della giornata.

Altri sintomi che possono comparire precocemente sono la presenza di vomito frequente post prandiale, rigurgito, congestione nasale e infezioni ricorrenti delle prime vie respiratorie. I sintomi meno comuni includono convulsioni, problemi comportamentali come irritabilità e pianto eccessivo, sonno diminuito o aumentato (insonnia e ipersonnia, rispettivamente), e riflessi diminuiti o aumentati (iporefflessia e iperreflessia, rispettivamente).

Sintomi più comuni

- ipotonia
- ipocinesia,
- crisi oculogire
- disfunzione del sistema nervoso autonomo
- fluttuazione dei sintomi durante la giornata



Un nuovo test per lo screening neonatale semplice e a basso costo

Qualche anno fa è stato identificato un biomarcatore chiave per l'individuazione della malattia, la 3-O-metildopa (3-OMD). La presenza di livelli plasmatici elevati di questa molecola viene effettuato per lo screening neonatale di deficit di AADC, ma il dosaggio di questo enzima non viene effettuato di routine in tutti i laboratori.

Un gruppo di ricercatori tedeschi ha sviluppato un metodo in grado di rilevare la 3-OMD negli spot di sangue raccolti su cartoncino assorbente e utilizzati per lo screening neonatale. Il test, pur essendo valido, utilizza tecniche di analisi più complesse rispetto a quelle applicate allo screening neonatale standard, complicando la procedura con reagenti e passaggi aggiuntivi.

Successivamente, i ricercatori dell'Unità Operativa Complessa di Malattie Metaboliche Ereditarie dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova hanno avuto l'intuizione di scoprire che la 3-O-metildopa si avvicina, dal punto di vista molecolare, alla tirosina, biomarcatore già inserito nei pannelli di screening neona-

tale per la diagnosi di tirosinemia. Gli esperti hanno quindi 'insegnato' alla strumentazione a leggere il composto rilevato nei campioni di sangue secco sia come tirosina che come 3-OMD. In caso di risultato positivo è possibile poi procedere con analisi più specifiche per la conferma della diagnosi di deficit di AADC. Lo studio dell'AOU di Padova è stato pubblicato su *Molecular Genetics and Metabolism*.

Il metodo è semplice, rapido e poco costoso, dato che non richiede ulteriori sostanze o procedure rispetto a quelle che già vengono impiegate per lo screening neonatale standard. Dal punto di vista pratico è già applicabile a tutti i laboratori che già fanno questo tipo di analisi: non serve comprare altri kit, reagenti o utilizzare altre tecniche di analisi.

La scoperta è recente, ma la speranza è quella di vedere al più presto la sua applicazione pratica e la conseguente aggiunta del deficit di AADC nel pannello di malattie da sottoporre a screening neonatale.

Conferma diagnostica

Se il test per lo screening neonatale risulta positivo, si dà avvio al workup diagnostico per la conferma di malattia, che prevede l'esecuzione e la positività di due su tre dei seguenti test:

- test genetico per la ricerca di mutazioni nel gene *DDC*.
- Valutazione dell'attività enzimatica di AADC
- Dosaggio dei neurotrasmettitori nel liquido cerebrospinale.

Inoltre, il riscontro di valori ridotti di glucosio in un paziente che presenta quadri distonici e una sintomatologia oculogira può evocare il sospetto di deficit di AADC. Il dosaggio della glicemia è un approccio semplice, ma è necessario riconoscere il quadro clinico della malattia a cui associare l'esame.

Le possibilità diagnostiche quindi ci sono, ma sono complesse e non sempre praticabili da tutti i centri italiani.

Terapia

Numerosi farmaci possono aiutare a gestire i sintomi del deficit di AADC. Il regime farmacologico ottimale varia notevolmente tra i soggetti affetti e ogni paziente necessita di un approccio personalizzato. Inoltre, questi bambini dovrebbero essere seguiti da un team multidisciplinare per determinare la migliore combinazione caso per caso.

Alcuni dei trattamenti più comunemente usati per gestire i sintomi di questa patologia includono farmaci per aumentare la concentrazione di dopamina nel sistema nervoso (agonisti della dopamina) o per diminuire la sua degrada-

zione (inibitori della monoammina ossidasi B [MAO-B]). La vitamina B6 (piridossina) o la sua forma attiva, il fosfato piridossale (PLP) sono spesso utilizzati per questi pazienti, poiché il PLP è un cofattore dell'AADC e potrebbe quindi aumentare l'attività residua dell'enzima.

Altri farmaci potrebbero essere considerati a seconda del paziente. Per esempio, la melatonina può essere utilizzata per i disturbi del sonno e le benzodiazepine o gli anticolinergici potrebbero aiutare i soggetti con crisi oculogire e altri sintomi motori.

Terapia genica

Negli ultimi anni, l'attenzione per il deficit di AADC è aumentata e questo ha portato a diversi studi anche nel campo delle terapie avanzate. La domanda di approvazione in Europa di eladocagene exuparvovec (PTC-AADC), terapia genica sviluppata da PTC Therapeutics per il trattamento di questa patologia, è attualmente in fase di valutazione da parte dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), il cui parere dovrebbe giungere nel corso di quest'anno.

Eladocagene exuparvovec è una terapia genica a vettore sperimentale che utilizza vetto-

ri adenovirali per introdurre nel corpo del paziente il gene *DDC* sano, permettendo quindi la produzione dei neurotrasmettitori. I dati di follow-up ad oggi disponibili confermano la sicurezza del trattamento e la sua efficacia: i pazienti a cui è stato somministrato, con iniezione effettuata nel putamen, una specifica zona del cervello, hanno aumentato il peso corporeo, diminuito le crisi oculogire e recuperato il ritmo sonno/veglia e le funzioni motorie volontarie; in alcuni casi, inoltre, hanno ottenuto benefici nella deambulazione e nelle capacità di linguaggio.

Il percorso del paziente e l'importanza della presa in carico

Ci sono due fasi importanti nella storia clinica di questi pazienti: una fase pre-diagnosi e una fase successiva al riconoscimento della malattia. Nella prima fase i pazienti vengono spesso identificati come affetti da altre malattie, come per esempio la paralisi cerebrale infantile, una patologia che rappresenta l'esito di una condizione avversa che si verifica durante la gravidanza, non progressiva, che viene gestita con una terapia riabilitativa. Spesso però accade che il neurologo che segue il bambino, o il pediatra, non siano del tutto convinti di questa diagnosi e decidano di inviare a un centro specialistico il paziente per una conferma diagnostica. In Italia, ci sono alcuni centri che si occupano di questo gruppo di malattie neurometaboliche rare o ultra-rare e che hanno tutte

le competenze per effettuare le indagini specifiche, indispensabili per confermare la diagnosi di deficit di AADC, così come di tutte le altre condizioni che fanno parte di questa famiglia di malattie che rientrano nei disturbi dei neurotrasmettitori. A questo punto il paziente ha accesso a un centro di terzo livello che ha specifica esperienza per questo tipo di malattie, laboratori che consentano di confermare in modo definitivo la diagnosi e strutture che possano attivare un trattamento specifico. È importante quindi che, per la sua complessità clinica, il paziente sia seguito da un centro di riferimento che abbia tutte le competenze per diagnosi, trattamento e monitoraggio del follow up, che in questo caso dura per tutta la vita del paziente.





Durata
05'01"

Prof. Vincenzo Leuzzi

Deficit di AADC: quali sono le cause e le manifestazioni cliniche della malattia

Quanti pazienti con deficit di AADC sono stati identificati ad oggi come affetti da questa condizione, quali sono le cause e le principali manifestazioni cliniche della malattia? Ce ne parla in questa intervista il Prof. Vincenzo Leuzzi, Ordinario di Neuropsichiatria Infantile all'Università La Sapienza di Roma.



Durata
13'42"

Prof. Alberto Burlina

Deficit di AADC: sviluppato a Padova un test utile per lo screening neonatale

Un nuovo studio ha dimostrato l'efficacia di un metodo per identificare il deficit di AADC alla nascita sfruttando le tecniche già in uso nei programmi di screening neonatale esteso. La metodica è stata sviluppata presso l'Università di Padova e ce la spiega in questa intervista il Prof. Alberto Burlina, Direttore dell'Unità Operativa Complessa Malattie Metaboliche Ereditarie presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova.



Durata
09'46"

Prof.ssa Roberta Battini

Deficit di AADC, la diagnosi precoce è possibile. A Pisa identificato bambino di 6 mesi

Grazie a un'attenta valutazione clinica e a una profonda esperienza nel campo delle malattie dei neurotrasmettitori, il gruppo guidato dalla Prof.ssa Roberta Battini dell'IRCCS Fondazione Stella Maris di Pisa è riuscito a identificare il paziente probabilmente più giovane descritto in letteratura con deficit di AADC, in cui i sintomi sono comparsi all'età di 6 mesi. In questa intervista la Prof.ssa Roberta Battini, docente di neuropsichiatria infantile presso l'Università degli Studi di Pisa, ci racconta la sua esperienza di diagnosi precoce.

Riferimenti bibliografici

T. Wassenberg et al., Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency, Orphanet Journal of Rare Diseases, (2017) 12:12, DOI 10.1186/s13023-016-0522-z

N. Himmelreich, et al., Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: Molecular and metabolic basis and therapeutic outlook, Molecular Genetics and Metabolism

Paul Wuh-Liang Hwu, et al., Gene therapy in the putamen for curing AADC deficiency and Parkinson's disease, EMBO Molecular Medicine (2021) 13: e14712

A. Burlina et al., Detection of 3-o-methyldopa in dried blood spots for neonatal diagnosis of aromatic L-amino-acid decarboxylase deficiency: the North-eastern Italian experience, Molecular Genetics and Metabolism



PHARMASTAR

www.pharmastar.it

Registrazione al Tribunale di Milano

n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE

MedicalStar

Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

info@medicalstar.it - www.medicalstar.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano

PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan - www.franbe.it

HA REALIZZATO LO SPECIALE



Elisa Spelta

Progetto editoriale realizzato con il contributo non condizionante di PTC Therapeutics

PHARMASTAR★

il Giornale online sui Farmaci

WWW.PHARMASTAR.IT