



LEUCODISTROFIA CORRELATA ALLA POLR3 (SINDROME 4H)

ALTRI NOMI DELLA MALATTIA

Sindrome 4H (ipomielinizzazione, ipogonadismo ipogonadotropo, ipodontia); Atassia Ritardo della dentizione e ipomielinizzazione (ADDH); Sindrome tremore-atassia con ipomielinizzazione centrale (TACH); Leucodistrofia con oligodontia (LO); Ipomielinizzazione con atrofia cerebellare e ipoplasia del corpo calloso (HCACH)

GENI RESPONSABILI

POLR3A, POLR3B, POLR1C, POLR3K

COME SI TRASMETTE?

Autosomica recessiva

MECCANISMO DELLA MALATTIA IN PAROLE SEMPLICI

I geni *POLR3A, POLR3B, POLR1C* e *POLR3K* forniscono istruzioni per costruire alcune delle subunità di un enzima chiamato "Polimerasi III", il gene *POLR1C* è inoltre importante per l'assemblaggio e la corretta localizzazione cellulare di questo enzima. La Polimerasi III ha la funzione di sintetizzare alcune delle molecole che si chiamano RNA che svolgono funzioni regolatorie nei processi di formazione delle proteine. Quando i geni menzionati sono mutati, la Polimerasi III non funziona in maniera corretta. Si pensa che questo alteri lo sviluppo e il funzionamento di diversi organi, tra cui il sistema nervoso, la produzione degli ormoni dell'ipofisi, gli occhi, i denti.

COME SI MANIFESTA?

I segni neurologici della malattia si manifestano durante il primo anno di vita con lieve disabilità intellettiva, disturbo dell'equilibrio, incoordinazione motoria, tremore durante lo svolgimento delle azioni, movimenti oculari anomali. In alcuni pazienti nel corso del tempo si può sovrapporre una progressiva rigidità degli arti. Raramente si possono osservare anche movimenti involontari. Un transitorio peggioramento clinico viene spesso evidenziato nel corso di episodi infettivi.

Accanto alla sintomatologia neurologica sono quasi sempre presenti anche segni dovuti ad un coinvolgimento extraneurologico, i più comuni e caratteristici sono anomalie nello sviluppo dei denti, alterazione degli ormoni sessuali (ipogonadismo ipogonadotropo) e grave miopia. Più raramente sono stati osservati la cataratta congenita, i deficit di prolattina e ormone della crescita, problemi alla vescica, anomalie ossee.

Va detto che i geni della leucodistrofia correlata alla POLR3 possono anche essere causa di quadri clinici molto lievi, in alcuni casi con coinvolgimento molto modesto o addirittura assente della sostanza bianca cerebrale

organi che possono essere colpiti

- Sistema nervoso centrale
- Occhi
- Denti
- Ipofisi
- Vescica
- Apparato scheletrico



COME SI FA LA DIAGNOSI?

Analisi molecolare dei geni *POLR3A*, *POLR3B*, *POLR1C*, *POLR3K*

QUAL E' LA TERAPIA?

La terapia attuale è sintomatica e di supporto, oltre che riabilitativa

RISORSE ONLINE

www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99167/

- ❖ *Arimbasseri AG, Maraia RJ. RNA Polymerase III Advances: Structural and tRNA Functional Views. Trends Biochem Sci. 2016;41(6):546-559.*
- ❖ *Bernard G, Chouery E, Putorti ML, et al. Mutations of POLR3A Encoding a Catalytic Subunit of RNA Polymerase Pol III Cause a Recessive Hypomyelinating Leukodystrophy. Am J Hum Genet. 2011;89(3):415-423.*
- ❖ *Tétreault M, Choquet K, Orcesi S, et al. Recessive mutations in POLR3B, encoding the second largest subunit of Pol III, cause a rare hypomyelinating leukodystrophy. Am J Hum Genet. 2011;89(5):652-655.*
- ❖ *Thiffault I, Wolf NI, Forget D, et al. Recessive mutations in POLR1C cause a leukodystrophy by impairing biogenesis of RNA polymerase III. Nat Commun. 2015;6:7623.*
- ❖ *Jurkiewicz E, Dunin-Wąsowicz D, Gieruszczak-Białek D, et al. Recessive Mutations in POLR3B Encoding RNA Polymerase III Subunit Causing Diffuse Hypomyelination in Patients with 4H Leukodystrophy with Polymicrogyria and Cataracts. Clin Neuroradiol. 2017;27(2):213-220.*
- ❖ *Potic A, Brais B, Choquet K, Schiffmann R, Bernard G. 4H syndrome with late-onset growth hormone deficiency caused by POLR3A mutations. Arch Neurol. 2012;69(7):920-923.*
- ❖ *Potic A, Popovic V, Ostojic J, et al. Neurogenic bladder and neuroendocrine abnormalities in Pol III-related leukodystrophy. BMC Neurol. 2015;15:22.*
- ❖ *Wolf NI, Vanderver A, van Spaendonk RM, et al. Clinical spectrum of 4H leukodystrophy caused by POLR3A and POLR3B mutations. Neurology. 2014;83(21):1898-1905.*