



## DEFICIT DI TRASPORTO CEREBRALE DI FOLATI (*FOLR1*)

### ALTRI NOMI DELLA MALATTIA

-

### GENI RESPONSABILI

*FOLR1*

### COME SI TRASMETTE?

Autosomica recessiva

### MECCANISMO DELLA MALATTIA IN PAROLE SEMPLICI

Il gene *FOLR1* fornisce istruzioni per produrre una proteina, il recettore alfa dei folati. Esso si trova nella membrana cellulare dove si lega ai folati (forme attive dell'acido folico o vitamina B9) permettendogli di entrare nella cellula. Il recettore alfa dei folati viene prodotto in grandi quantità nel cervello, in particolare in un'area del cervello detta plesso corioideo. Quest'area è ricca di vasi sanguigni ed è la sede dove viene prodotto il liquido cefalorachidiano (liquor), che sta attorno e in mezzo al cervello e al midollo spinale. Il recettore alfa dei folati svolge un ruolo importante nel portare i folati dal circolo sanguigno all'interno del sistema nervoso centrale attraverso il plesso corioideo. Nel cervello i folati sono necessari per produrre la mielina e i messaggeri chimici detti neurotrasmettitori: entrambe queste sostanze svolgono un ruolo essenziale nella trasmissione dei segnali all'interno del sistema nervoso. I folati, inoltre, sono coinvolti nella produzione e nella riparazione del DNA, nella regolazione dell'attività dei geni e nella produzione delle proteine.

### COME SI MANIFESTA?

Le prime manifestazioni cliniche del deficit di trasporto cerebrale dei folati per mutazione del gene *FOLR1* sono di solito nella tarda infanzia. I bambini affetti hanno uno sviluppo normale durante la prima infanzia, ma intorno ai 2-3 anni cominciano ad avere difficoltà sia sul piano motorio che cognitivo spesso configurando una regressione psicomotoria: si rendono infatti evidenti disabilità intellettive, problemi di linguaggio, crisi epilettiche, rigidità agli arti, tremore, difficoltà nel coordinare i movimenti, difficoltà di equilibrio.

### organi che possono essere colpiti

- Sistema nervoso centrale

### COME SI FA LA DIAGNOSI?

- Rachicentesi per dosaggio dei folati su liquor
- analisi molecolare del gene *FOLR1*

### QUAL E' LA TERAPIA?

Il trattamento con acido folinico sembra determinare un miglioramento clinico che radiologico, la reale efficacia di questo trattamento deve però ancora essere definita in modo chiaro.

Altri trattamenti attualmente disponibili sono sintomatici e di supporto, oltre che riabilitativi.



## RISORSE ONLINE

- ❖ *Cario H, Bode H, Debatin KM, Opladen T, Schwarz K. Congenital null mutations of the FOLR1 gene: a progressive neurologic disease and its treatment. Neurology. 2009;73(24):2127-2129.*
- ❖ *Steinfeld R, Grapp M, Kraetzner R, et al. Folate receptor alpha defect causes cerebral folate transport deficiency: a treatable neurodegenerative disorder associated with disturbed myelin metabolism. Am J Hum Genet. 2009;85(3):354-363.*
- ❖ *Pérez-Dueñas B, Ormazábal A, Toma C, et al. Cerebral folate deficiency syndromes in childhood: clinical, analytical, and etiologic aspects. Arch Neurol. 2011;68(5):615-621.*
- ❖ *Grapp M, Just IA, Linnankivi T, et al. Molecular characterization of folate receptor 1 mutations delineates cerebral folate transport deficiency. Brain. 2012;135(Pt 7):2022-2031.*
- ❖ *Nicolai J, van Kempen MJ, Postma AA. Teaching NeuroImages: White matter hypomyelination and progressive calcifications in cerebral folate deficiency. Neurology. 2016;87(1):e4-5.*
- ❖ *Delmelle F, Thöny B, Clapuyt P, Blau N, Nassogne MC. Neurological improvement following intravenous high-dose folinic acid for cerebral folate transporter deficiency caused by FOLR-1 mutation. Eur J Paediatr Neurol. 2016;20(5):709-713.*