



IPOMIELINIZZAZIONE CON ATROFIA DEI GANGLI DELLA BASE E DEL CERVELLETTO (H-ABC)

ALTRI NOMI DELLA MALATTIA

H-ABC; Leucodistrofia correlata al gene *TUBB4A*; Leucodistrofia correlata al gene *UFM1*

GENI RESPONSABILI

TUBB4A e *UFM1*

COME SI TRASMETTE?

Autosomica dominante (gene *TUBB4A*)

Autosomica recessiva (gene *UFM1*)

MECCANISMO DELLA MALATTIA IN PAROLE SEMPLICI

Il gene *TUBB4A* codifica per una proteina, detta "tubulina beta 4", che forma, insieme ad altre proteine, lo scheletro interno degli assoni. Se il gene è mutato, questa struttura diventa instabile e porta ad una compromissione delle normali interazioni tra assoni e oligodendrociti da cui deriva un'anomalo sviluppo della mielina e una particolare suscettibilità dei neuroni dei gangli della base e del cervelletto che vanno incontro ad un processo di "eliminazione programmata"

Si sa ancora molto poco invece sulla funzione del gene *UFM1*

COME SI MANIFESTA?

La malattia esordisce nei primi mesi di vita con movimenti anomali degli occhi, ritardo dello sviluppo psicomotorio, movimenti involontari, lentezza nei movimenti, progressiva rigidità degli arti. Nei casi in cui la rigidità e i movimenti involontari non sono così gravi da compromettere il controllo posturale si può rendere evidente anche un disturbo dell'equilibrio ed una incoordinazione motoria

Sono noti anche quadri più lievi in cui i sintomi clinici si manifestano più tardivamente, talvolta anche in età adulta.

Recentemente è stata descritta nella popolazione di etnia Rom una variante della malattia correlata al gene *UFM1*, a trasmissione autosomica recessiva: il quadro clinico è più grave di quello correlato al gene *TUBB4A*, di solito si manifesta alla nascita o nei primi mesi di vita con grave ritardo dello sviluppo, lentezza nei movimenti con rigidità muscolare e tremore, movimenti involontari, rigidità agli arti, crisi epilettiche, importante difficoltà di alimentazione per cui sono necessari presidi specifici (sondino nasogastrico, PEG) e difficoltà di respirazione che possono determinare la necessità di effettuare una tracheostomia.

organi che possono essere colpiti

- Sistema nervoso centrale



COME SI FA LA DIAGNOSI?

Analisi molecolare del gene *TUBB4A*

Analisi molecolare del gene *UFM1*

QUAL E' LA TERAPIA?

Il trattamento attuale è sintomatico e riabilitativo

RISORSE ONLINE

www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395611/

- ❖ *van der Knaap MS, Naidu S, Pouwels PJ, et al. New syndrome characterized by hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum. AJNR Am J Neuroradiol. 2002;23(9):1466-1474.*
- ❖ *Simons C, Wolf NI, McNeil N, et al. A De Novo Mutation in the beta-Tubulin Gene TUBB4A Results in the Leukoencephalopathy Hypomyelination with Atrophy of the Basal Ganglia and Cerebellum. American Journal of Human Genetics. 2013;92(5):767-773.*
- ❖ *Hamilton EMC, Bertini E, Kalaydjieva L, et al. founder mutation in the Roma population causes recessive variant of H-ABC. Neurology. 2017;89(17):1821-1828.*
- ❖ *Hamilton EM, Polder E, Vanderver A, et al. Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum: further delineation of the phenotype and genotype-phenotype correlation. Brain. 2014;137(Pt 7):1921-1930.*
- ❖ *Tonduti D, Aiello C, Renaldo F, et al. TUBB4A-related hypomyelinating leukodystrophy: New insights from a series of 12 patients. Eur J Paediatr Neurol. 2015.*
- ❖ *Curiel J, Rodríguez Bey G, Takanohashi A, et al. TUBB4A mutations result in specific neuronal and oligodendrocytic defects that closely match clinically distinct phenotypes. Hum Mol Genet. 2017;26(22):4506-4518.*