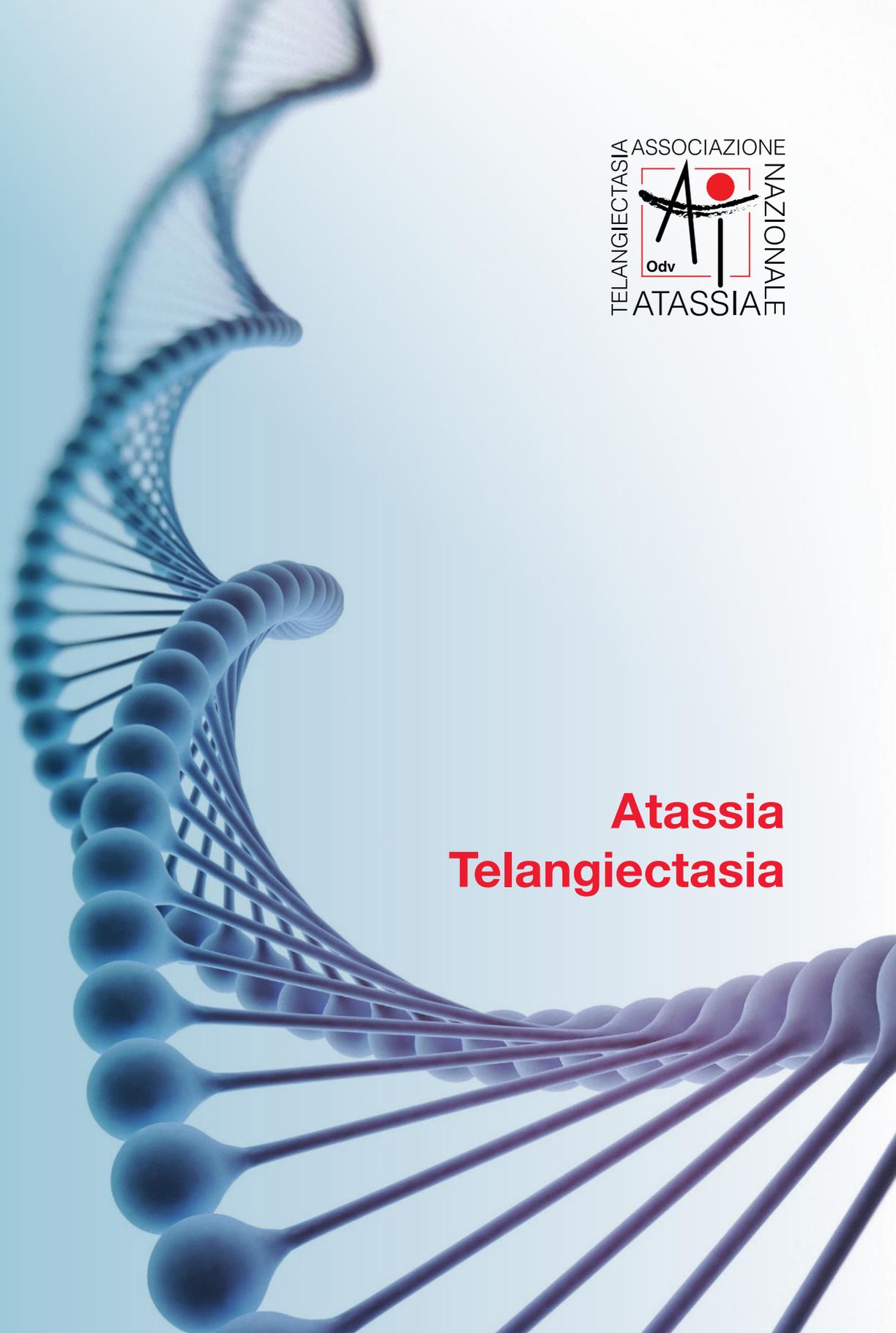


TELANGIECTASIA ASSOCIAZIONE
NAZIONALE
ATASSIA



Atassia Telangiectasia



In collaborazione con
IPINet

Luciana Chessa

Fondazione Università La Sapienza, Roma

Agata Polizzi

Università di Catania

Atassia Telangiectasia

Coordinatore

Claudio Pignata

Università Federico II, Napoli

Contributi

Emilia Cirillo

Università Federico II Napoli

Vincenzo Leuzzi

Università La Sapienza, Roma

Annarosa Soresina

Università di Brescia

Claudio Pignata

Università Federico II, Napoli

Prima edizione maggio 2021

È vietata la riproduzione totale o parziale dell'opera senza l'autorizzazione dell'Associazione Nazionale Atassia Telangiectasia.

Finito di stampare nel mese di maggio 2021 presso Color Art, Rodengo Saiano (Bs).

Immagine di copertina: © Jezper - Fotolia.com

INDICE

1. Definizione della malattia	p. 5
2. Epidemiologia	p. 6
3. Genetica e fisiopatologia dell'AT	p. 7
4. Quadro clinico	p. 8
4.1 Manifestazioni neurologiche	p. 8
4.1.1 Segni clinici precoci	p. 9
4.1.2 Deambulazione e postura	p. 9
4.1.3 Segni extra piramidali	p. 10
4.1.4 Funzioni bulbari e mimica facciale	p. 10
4.1.5 Deficit oculomotori	p. 11
4.1.6 Neuropatia periferica e mielopatia	p. 11
4.1.7 Sviluppo cognitivo	p. 12
4.2 Manifestazioni respiratorie	p. 12
4.3 Manifestazioni immunologiche	p. 13
4.4 Manifestazioni cutanee e mucose	p. 14
4.5 Altre manifestazioni cliniche	p. 15
5. Rischio di cancro e radiosensibilità	p. 17
6. Marcatori biologici	p. 18
7. Diagnosi differenziale	p. 19
8. Raccomandazioni di gestione e terapia	p. 20
8.1 Gestione degli aspetti immunologici ed infettivi	p. 20
8.1.1 Vaccinazioni	p. 21
8.1.2 Antibiotico profilassi	p. 21
8.1.3 Terapia sostitutiva con immunoglobuline	p. 21
8.1.4 Trapianto di midollo osseo	p. 21
8.2 Gestione degli aspetti neurologici e riabilitazione	p.22
8.3 Gestione degli aspetti respiratori	p. 23
8.4 Gestione degli aspetti multisistemici (alimentazione/gastroenterologici, ORL, etc.)	p. 24
9. Radioprotezione e chemioterapia	p. 25
10. Trials farmacologici	p. 25
11. Terapia genica	p. 26
12. Transizione	p. 27
Bibliografia	p. 29



1 Definizione

L'Atassia Telangiectasia (AT) è una rara malattia genetica multisistemica, che coinvolge cioè diversi organi e apparati; è ereditata con modalità autosomica recessiva, ovvero da due genitori portatori sani del gene-malattia. L'AT è caratterizzata da atassia cerebellare, telangiectasie oculocutanee, immunodeficienza, radiosensibilità e predisposizione ai tumori sia negli affetti che nei loro familiari.

Le cellule AT sono ipersensibili all'effetto delle radiazioni ionizzanti e delle sostanze radio-mimetiche (Boder, 1985; Chessa et al., 2008). Tale ipersensibilità è stata evidenziata per la prima volta in un paziente AT esposto a dosi convenzionali di radioterapia risultate fatali (Taylor et al., 1975). Il gene responsabile della malattia, indicato con l'acronimo *ATM* (**M**utato in **AT**), appartiene ad una famiglia di geni ben conservati nella scala evolutiva e che regolano i punti di controllo del ciclo cellulare e la morte cellulare programmata (Savitsky et al., 1995).

L'**atassia cerebellare** si evidenzia intorno al primo anno di vita con l'inizio della deambulazione ed è caratterizzata da un'andatura instabile con base allargata e frequenti cadute; già intorno al sesto mese è spesso presente una tipica atassia truncale, con oscillazioni antero-posteriori e laterali del tronco. L'atassia è progressiva e porta generalmente il paziente alla perdita della deambulazione autonoma entro la seconda decade di vita; la causa risiede in una degenerazione delle cellule di Purkinje, presenti nel cervelletto, che sono diminuite di numero e degenerate. Rari pazienti non sviluppano atassia fino alla pubertà oppure esordiscono con tremori o con riduzione del tono muscolare.

Altra manifestazione neurologica caratteristica della patologia è l'**aprassia oculomotoria**, ossia l'incapacità di coordinare automaticamente il movimento degli occhi con quello della testa; questo segno è presente nella quasi totalità dei pazienti già dopo i due anni di vita. Altri segni neurologici riscontrati frequentemente nei pazienti AT sono lo strabismo, il nistagmo (movimenti oscillatori dello sguardo, verticali e/o orizzontali), la disartria (che peggiora progressivamente fino al punto che il paziente non è più in grado di parlare correttamente, dando così l'impressione di un ritardo mentale, che invece in questi soggetti è molto raro), l'ipotonia e talora l'epilessia.

Le **teleangiectasie** sono il secondo segno patognomonico della malattia, presente nella maggioranza dei pazienti AT; consistono nella dilatazione dei piccoli vasi della congiuntiva, dell'orecchio e del cavo popliteo ed appaiono tra i 2 e gli 8 anni.

L'**immunodeficienza**, di gravità variabile, è presente in circa il 60% dei pazienti AT; il deficit

di immunoglobuline A (IgA) è il disturbo più comune. Circa il 30% dei pazienti non hanno immunodeficienza, pertanto l'assenza di anomalie immunologiche non contraddice la diagnosi di AT. In un certo numero di pazienti vi può essere anche una compromissione dei linfociti T con un grado variabile di gravità.

La diagnosi clinica di AT può essere dubbia prima che siano evidenti le caratteristiche teleangiectasie oculocutanee e in assenza di un quadro clinico completo. La scoperta del gene *ATM*, le cui mutazioni causano la malattia, ha aperto la strada ad una più accurata diagnosi di laboratorio. Il fenotipo AT classico è causato da mutazioni in entrambi gli alleli del gene, che troncano o destabilizzano il prodotto proteico. Il gene *ATM* è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 11 e codifica per una proteina che ha un ruolo chiave nella regolazione del ciclo cellulare e nel riparo delle rotture del DNA a doppio filamento. Con l'ausilio dei test molecolari, il fenotipo clinico AT può essere facilmente distinto da quello di altre atassie cerebellari ad eredità recessiva, come l'Atassia di Friedreich, l'Ataxia Telangiectasia-Like Disorder (ATLD), le Aprassie oculomotorie di tipo 1 e 2, e dalla sindrome Nijmegen Breakage. D'altro canto, alcuni pazienti atipici con segni lievi o minimi della malattia (atassia lieve ad esordio tardivo e progressione lenta, o atrofia muscolare spinale ad esordio tardivo) possono adesso essere diagnosticati come AT sulla base dell'assenza della proteina ATM o in presenza di mutazioni nel gene codificante (Chessa et al, 2019).

2 Epidemiologia

La malattia è presente in tutte le popolazioni e la sua frequenza varia da un paese all'altro, a causa del differente tasso di consanguineità e della capacità clinica di differenziarla da malattie simili. L'incidenza nella popolazione USA è stata stimata di 1 a 40.000 nati vivi. La frequenza stimata dei portatori sani è di 0.5–2.0% nella popolazione generale. Uno studio epidemiologico condotto su 72 famiglie AT italiane afferenti al Registro Italiano per l'Atassia Telangiectasia (RIAT) ha indicato, sulla base del coefficiente di consanguineità, una frequenza teorica della malattia di 1 affetto su 7090 concepimenti ed una frequenza di portatori sani tra 1.69% a 3.43% nella popolazione (Chessa et al.,1994). La sopravvivenza media dei pazienti AT è di 19 – 25 anni, con una ampia variabilità; l'aspettativa di vita è indipendente dalla gravità delle manifestazioni neurologiche.

Le cause di morte sono attribuite ad infezioni broncopulmonari ricorrenti associate ad uno stato di cachessia o, nel 10-15% dei casi, per tumore. Negli ultimi venti anni l'aspettativa di vita dei soggetti AT è notevolmente aumentata, da un lato per il miglioramento generale delle



condizioni di vita e delle terapie e dall'altro per l'identificazione di pazienti con forme "varianti", cioè più lievi, della malattia. Oggi molti pazienti raggiungono i 30 anni ed alcuni sopravvivono fino a 40 e 50 anni. In letteratura sono riportati rari casi di pazienti con forma lieve della malattia che hanno avuto una vita pressoché regolare, con normale capacità riproduttiva. Nei pazienti lungo-sopravvissuti l'insufficienza respiratoria, con o senza infezioni identificabili, è la causa maggiore di morbilità.

3 Genetica e fisiopatologia della AT

Il gene mutato nei pazienti con AT è stato mappato nel 1988 sul braccio lungo del cromosoma 11 nella regione 11q22-23, ma solo nel 1995, grazie alla partecipazione di numerosi gruppi di ricerca riuniti in un Consorzio Internazionale e dopo la restrizione della regione genica, il gene è stato identificato per clonaggio posizionale e chiamato *ATM* (Mutato in Atassia Telangiectasia) (Savitsky et al., 1995). Si tratta di un gene molto grande, che si estende per più di 150 chilobasi di DNA genomico e comprende 66 esoni, 62 dei quali codificanti. Il trascritto consta di 9168 nucleotidi e codifica per la proteina ATM, che contiene 3056 aminoacidi ed appartiene alla famiglia delle fosfatidilinositol 3-chinasi (PI3-K). La proteina ATM ha un ruolo chiave nel controllo del ciclo cellulare e nel riparo delle rotture del DNA a doppio filamento (*double strand breaks* - DSBs) (Lavin et al., 2006).

Che cos'è e a che cosa serve il meccanismo di riparo del DNA? Ogni volta che le nostre cellule si dividono, da una cellula se ne formano due, da due quattro e così via di seguito e in ogni cellula nuova deve essere presente la stessa quantità di DNA della cellula originaria. Pertanto ad ogni divisione cellulare il DNA si duplica, così da trasmettere di cellula in cellula le informazioni che sono scritte nel DNA e che tradotte le consentono di funzionare in modo corretto. Tuttavia durante il complesso processo di duplicazione del DNA possono verificarsi degli errori fatali per il destino della cellula; la correttezza del processo deve quindi essere accuratamente controllata. Durante la duplicazione del DNA al posto di una base (base è per il DNA l'analogo delle lettere per la scrittura), per errore ne può venire inserita un'altra. Questo può significare la sintesi di una proteina anomala con conseguenze che possono essere negative e dannose per le funzioni della cellula stessa. Da qui la necessità di un sistema di controllo che consenta di identificare l'errore e di correggerlo. Il sistema che provvede alla correzione degli errori è formato da un complesso di diverse proteine, loro stesse codificate da geni localizzati nel DNA; una di queste proteine è ATM. Non avvertiamo le conseguenze degli errori del DNA perché, in condizioni normali, sono subito corretti dalle proteine di riparo. Al contrario quando uno di questi

geni è alterato produce una proteina anomala che non consente il normale riparo degli errori; di conseguenza, la cellula riceve informazioni sbagliate, che alterano il suo funzionamento e quello dei vari organi e sistemi: da qui la malattia. Oltre alle funzioni svolte dalla proteina ATM nel nucleo cellulare (es: classiche funzioni di riparo del DNA) vi sono altrettante importanti funzioni svolte nel citoplasma cellulare, come ad esempio i processi di ossido-riduzione e di clearance cellulare, ovvero di degradazione del materiale di risulta che si accumula nel citoplasma e nei meccanismi di traffico intracellulare che permettono alle vescicole di muoversi tra le varie componenti del citoplasma (D'Assante et al., 2016) .

Dal punto di vista genetico-molecolare, i pazienti sono generalmente eterozigoti composti per due distinte mutazioni ereditate dai loro genitori, ma non sono infrequenti pazienti omozigoti per la stessa mutazione, specialmente in popolazioni ad alto tasso di consanguineità come quella italiana. Ad oggi sono state identificate più di 900 diverse mutazioni, sparse lungo tutto il gene *ATM* senza evidenza di hot spots mutazionali (regioni geniche dove le mutazioni ricorrono con una particolare frequenza). In molti paesi, ed anche in Italia, sono state identificate mutazioni ricorrenti, ad indicare l'esistenza di consanguineità o di un effetto del fondatore. La maggioranza delle mutazioni danno origine ad una proteina troncata che è altamente instabile e quindi non presente in circa il 90% dei casi esaminati. In Italia sono state identificate mutazioni in oltre il 90% dei pazienti; la maggioranza sono troncanti, come dimostrato dall'assenza di proteina ATM nelle cellule. Sono state inoltre identificate alcune mutazioni ricorrenti; di queste la mutazione c.7517del(4) nell'esone 53 è la più frequente ed è stata identificata sia in pazienti con AT classica che varianti (Chessa et al., 2009).

4 Quadro clinico

4.1 Manifestazioni neurologiche

L'AT è una malattia neurodegenerativa il cui esordio è caratterizzato dall'insorgenza e dalla lenta progressione di diversi deficit neurologici. La variabilità clinica è soprattutto conseguenza del tempo d'insorgenza dei diversi sintomi e segni e della rapidità di progressione della malattia, dal momento che nei pazienti adulti le manifestazioni chiave della malattia sono spesso tutte espresse. L'atassia cerebellare rappresenta la più precoce e importante manifestazione neurologica ed è quasi sempre causa della prima consultazione specialistica.

4.1.1 Segni clinici precoci

La maggior parte dei bambini affetti da AT è apparentemente sana alla nascita e presenta uno sviluppo psicomotorio simile a quello dei coetanei sino all'epoca dell'acquisizione della deambulazione autonoma. Questa si presenta con una protratta fase d'incertezza posturale, frequenti oscillazioni del tronco e cadute spesso rilevate dai genitori come primo segno di allarme nello sviluppo di un bambino per il resto nella norma. Quando attentamente interrogati, i genitori riconducono a tale epoca il riscontro di un rallentamento dello sviluppo motorio posturale, descritto come goffaggine, ipotonia o instabilità nel mantenimento della postura seduta. A volte tali manifestazioni, pur non risolvendosi, tendono ad essere meno evidenti fra i 3 ed i 7 anni, procrastinando la prima consultazione specialistica. Altre volte, persistendo, inducono i genitori o il pediatra a richiedere una consulenza neurologica, che non raramente in questa fase si dimostra inconclusiva o fuorviante sul piano diagnostico. Almeno in alcuni casi i primi disturbi atassici, nella forma di atassia truncale, sono già evidenti nel primo anno di vita come eccessiva instabilità del tronco e del capo in postura seduta ed eretta, ipotonia e lentezza esecutiva nell'uso degli arti superiori e nella manipolazione degli oggetti; questi segni possono essere estremamente sfumati e in alcuni casi non presenti così precocemente. Rimane tuttavia discussa tra gli esperti la considerazione che l'AT sia da considerare un disturbo dello neurosviluppo e quindi come tale le manifestazioni del coinvolgimento neurologico, seppur minime, vadano ricercate attentamente a partire sin dalle prime settimane di vita.

4.1.2 Deambulazione e postura

Una franca atassia cerebellare è abitualmente rilevata fra i 16 ed i 18 mesi con l'acquisizione della deambulazione autonoma; pur nella grande variabilità di espressione interindividuale essa manifesta alcune caratteristiche fortemente suggestive di AT. La marcia è incerta ed ha un carattere precipitoso e discontinuo: le oscillazioni lente del tronco richiedono un continuo adattamento della base di appoggio o attivano altri meccanismi di compenso con aggiustamenti frequenti della posizione del capo. Nonostante queste difficoltà il bambino è a lungo in grado di trovare una strategia di compenso e correzione dell'incertezza dei suoi passi; l'aumento della velocità è uno di questi compensi. Con il passare del tempo l'imprevedibilità dell'ampiezza del passo si somma alle irregolarità del suo ritmo; in alcuni casi emergono posture distoniche del piede (equino-varo-supinato) con appoggio sull'avampiede in fase portante. A partire dai 2 anni di vita si manifestano altri segni di disfunzione cerebellare, quali disartria, riduzione della mimica facciale con ipotonia della muscolatura mimica e scialorrea, ipotonia

muscolare generalizzata.

L'atassia progredisce lentamente ma inesorabilmente ed abitualmente il bambino perde la deambulazione autonoma tra la prima e la seconda decade di vita, con una certa variabilità interindividuale. Nel contempo l'accentuarsi progressivo del disturbo di coordinazione motoria appare evidente sin dai primi anni di vita. L'atassia degli arti superiori, il tremore intenzionale ed il mioclono segmentale si manifestano più tardivamente, rendendo sempre più difficile, già a partire dai 10 anni, la scrittura ed il disegno. La RMN dell'encefalo, spesso normale prima dei due anni di vita, mostrerà in seguito frequentemente (ma non invariabilmente) immagini relative all'atrofia cerebellare.

4.1.3 Segni extrapiramidali

I movimenti involontari sono di frequente riscontro, essendo presenti in circa il 90% dei casi e talora prevalenti sull'atassia. (Levy and Lang, 2018) Sin dai primi anni di vita si presentano movimenti rapidi coreiformi delle mani e dei piedi, evidenti nell'esecuzione di atti intenzionali. In seguito, come risultato della dismetria cerebellare, i movimenti finalistici degli arti superiori diventano imprecisi ed incoordinati e compare atassia anche nei movimenti balistici, con instabilità posturale e tremore di azione.

Anche la distonia (nella forma di un'atetosi progressiva delle dita) è di frequente riscontro nel bambino come nell'adolescente, mentre una distonia di torsione con coinvolgimento di capo ed arti è stata descritta precocemente in alcuni casi. Con l'aggravarsi della distonia vi può essere un interessamento dei muscoli prossimali con postura tendenzialmente flessa del tronco. A partire dalla seconda decade di vita i disturbi del movimento quali corea e distonia abitualmente si aggravano, e non è insolito osservare tremore posturale e intenzionale, dismetria e mioclono (Telve et al., 2018).

Alcune mutazioni del gene *ATM* che causano una riduzione parziale dell'attività chinasica svolta dalla proteina ATM si associano a manifestazioni neurologiche quasi esclusivamente caratterizzate da disturbi extrapiramidali, in assenza di teleangiectasie cutanee e di complicanze immunologiche e infettive. Mutazioni troncanti della proteina ATM sono associate a disturbi del movimento più gravi (Levy and Lang, 2018) e ad una maggiore suscettibilità alle neoplasie (Schon et al., 2019).

4.1.4 Funzioni bulbari e mimica facciale

Difficoltà nel linguaggio espressivo sono presenti in tutti i pazienti. La maggior parte dei



bambini AT è disartrica e disprosodica. Dopo i 5 anni di vita si assiste abitualmente ad un aggravarsi della disartria: l'eloquio diventa lento e scandito con un' enfasi tipica delle disartria cerebellare che coinvolge le motilità labiale, linguale e palatale. Più tardive ma costanti sono le difficoltà nella masticazione e nella deglutizione, responsabili di infezioni broncopulmonari "ab ingestis". Il tempo richiesto per alimentarsi aumenta marcatamente in funzione dell'aggravarsi della malattia e l'aspirazione subdola del cibo diventa notevolmente più rilevante nel secondo decennio di vita. Con l'incremento delle difficoltà ad alimentarsi, si assiste ad un calo ponderale ed a un rallentamento dell'accrescimento staturale.

Dopo i primi anni di vita, la mimica facciale dei bambini AT si impoverisce e nel corso dell'età scolare l'aspetto "tipo maschera" può dare l'errata impressione di disabilità intellettiva, di solito smentita dal sorriso ampio e piacevole o da un vivace ammiccamento palpebrale: anche questi tuttavia nel corso del secondo decennio di vita diventano meno espressivi.

4.1.5 Deficit oculomotori

I deficit oculomotori hanno un esordio precoce e riflettono il coinvolgimento di funzioni cerebellari ed extrapiramidali; sono la conseguenza del deficit funzionale del flocculo cerebellare. Tali deficit sono virtualmente presenti in tutti i pazienti AT e spesso precedono l'insorgenza della teleangiectasia, costituendo quindi un importante segno diagnostico. A testa fissa, i movimenti oculomotori intenzionali iniziano dopo una protratta latenza, sono discontinui e sono portati a termine in un tempo sufficientemente protratto. Quando la testa è rapidamente orientata verso uno stimolo periferico gli occhi inizialmente deviano tonicamente nella direzione opposta, quindi lentamente seguono la direzione del capo (aprassia oculomotoria). I movimenti oculari sono fluidi e di ampiezza normale quando il capo è mobilitato passivamente. Lo strabismo, spesso evidente nei primi anni di vita, in seguito scompare. Il disturbo oculomotorio compromette i meccanismi neurali responsabili della stabilizzazione dell'immagine sulla retina e quelli implicati nel mantenimento della fissazione e nella sua inibizione, presupposto quest'ultima per mettere in atto un possibile cambiamento di sguardo. La progressione di questi deficit contribuisce a rendere sempre più difficoltosa e quindi non più possibile la lettura e la scrittura.

4.1.6 Neuropatia periferica e mielopatia

Mentre nei primi anni di vita la forza muscolare e i riflessi osteo-tendinei sono normali a partire dall'età di circa 10 anni iniziano a manifestarsi i segni di una neuropatia periferica (ridu-

zione e scomparsa dei riflessi osteo-tendinei, perdita della sensibilità vibratoria e del senso di posizione dell'arto). Il piede cavo o equino che si osserva nel bambino AT ha una origine spesso distonica e non sembra essere in relazione alla neuropatia periferica; la deformità del piede si accentua con la deambulazione e non è associata ad un arco plantare rigido né ad atrofia dell'avampiede o ad alluce a martello; è in genere rilevata precocemente quando ancora sono evocabili i riflessi osteo-tendinei.

Una quota significativa di pazienti adulti sviluppa una amiotrofia neurogena, conseguenza della atrofia dei motoneuroni delle corna anteriori e dei gangli delle radici dorsali del midollo spinale. I segni atrofici colpiscono prevalentemente mani e piedi (Rothblum Oviatt et al., 2016).

4.1.7 Sviluppo cognitivo

Le funzioni cognitive sono preservate anche in età adulta, anche se spesso difficilmente valutabili a causa della grave disartria e della compromissione delle funzioni motorie. In generale il QI verbale nei soggetti adulti con AT è più basso che nei soggetti controllo. In pochi pazienti di età più avanzata (terzo decennio di vita) è stato riscontrato un deficit della memoria a breve termine. Nel complesso, i deficit cognitivi quando presenti sono lievi e limitati nella prima infanzia alle funzioni visuo-spaziali. Con il progredire dell'età le difficoltà cognitive riguardano aree più estese, comprendendo le funzioni esecutive, spaziali, affettive e sociali caratteristiche della **sindrome cognitivo-affettiva** o sindrome di Schmahmann (Hoche et al., 2014, 2018). L'individuazione di tali deficit può facilitare specifici interventi terapeutici tali da migliorare la qualità di vita dei pazienti.

4.2 Manifestazioni respiratorie

I problemi respiratori sono principalmente legati alle infezioni croniche e/o ricorrenti delle alte e basse vie respiratorie, alle bronchiectasie, alla malattia interstiziale polmonare, alle conseguenze dell'immunodeficienza e alla sindrome da aspirazione per mancata coordinazione degli atti della deglutizione. In particolare le infezioni respiratorie ricorrenti comprendono l'otite, la sinusite, le bronchiti e le polmoniti. Le bronchiectasie (caratterizzate da una dilatazione progressiva delle pareti dei bronchi) sono causate da processi infiammatori cronici e dalle continue infezioni opportunistiche, cioè dovute alla compromissione del sistema immunitario, sostenute da diversi microrganismi (batteri, virus, funghi, protozoi). Esiste anche l'evenienza di una malattia respiratoria di tipo "restrittivo", legata cioè ad insufficiente ed ina-



deguata espansione dei campi polmonari durante la respirazione, a causa della progressiva deformità della gabbia toracica (per scoliosi o deficit neuromuscolare) o della fibrosi polmonare specie nelle ultime fasi della malattia.

Uno studio condotto su alcuni adolescenti con AT ha dimostrato un'alterazione del sonno, dovuta probabilmente ai problemi respiratori di natura neurologica, come evidenziato dalla polisonnografia (McGrath-Morrow et al., 2008).

4.3 Manifestazioni immunologiche

Circa il 70% dei pazienti con AT presenta un'immunodeficienza di grado variabile, che riguarda sia il compartimento anticorpale che quello cellulo-mediato. Il 30% dei soggetti non presenta significativi deficit immunitari, dunque l'eventuale assenza di deficit immunitario non preclude la diagnosi di AT.

Per quanto concerne l'immunità umorale le alterazioni più comuni sono rappresentate dalla riduzione di uno o più classi di immunoglobuline (IgG, IgA, IgM) e/o delle sottoclassi di IgG. Sono possibili inoltre riduzione della risposta anticorpale specifica agli antigeni polisaccaridici e riduzione dei linfociti B. Nel 10% dei pazienti sono presenti elevati livelli di IgM (IgM normali o aumentate con deficit di IgG e IgA), tanto che spesso all'esordio la malattia può essere confusa con una sindrome da Iper-IgM. Questi pazienti possono presentare un fenotipo clinico caratterizzato da infezioni gravi e rischio maggiore di manifestazioni tumorali (Ghiasy et al., 2017; van Os et al., 2017; Krauthammer et al., 2018). Contrariamente al deficit di IgA idiopatico, nell'AT sono rare le reazioni allergiche alle IgA contenute nelle preparazioni di gammaglobuline umane per uso endovena; probabilmente ciò è dovuto alla frequente concomitanza di deficit di IgE.

Le anomalie dei linfociti T sono invece diverse ed includono linfopenia, ridotta risposta ai mitogeni ed alterata produzione di T-citochine. È possibile che il difetto dei T-linfociti dipenda da una ridotta timopoiesi, risultante in un limitato repertorio T-cellulare. La valutazione delle sottopopolazioni linfocitarie permette di identificare spesso una marcata diminuzione delle sottopopolazioni CD3+ e CD4+ con valori di CD8+ normali o lievemente aumentati e con rapporto CD4+/CD8+ spesso invertito. Anche i linfociti CD45RA+, i cosiddetti linfociti T "naive", preferenzialmente localizzati ai linfonodi, risultano diminuiti (Giovannetti et al., 2002; van Os et al., 2017). Le manifestazioni cliniche correlate al deficit immunitario consistono in infezioni ricorrenti delle alte e basse vie aeree quali otiti, sinusiti, polmoniti (spesso causa di bronchiectasie, fibrosi polmonare e anomalie pleuriche) e infezioni del tratto digerente.

I virus sono i principali patogeni responsabili di infezioni nei primi due anni di vita; successivamente la maggior parte delle infezioni sono causate da batteri capsulati come *Haemophilus influenzae*, lo *Streptococcus pneumoniae* e lo *Pseudomonas aeruginosa*. Le infezioni opportunistiche fungine, da *Pneumocystis Jiroveci* e da batteri intracellulari sono invece molto rare, nonostante la presenza in molti pazienti di un deficit dell'immunità cellulo-mediata.

All'insorgenza delle infezioni respiratorie ricorrenti contribuisce tuttavia anche il progressivo deficit neurologico che a causa della riduzione dell'attività dei muscoli respiratori provoca stasi delle secrezioni nell'albero bronchiale e fenomeni *ab ingestis* (inalazione involontaria nelle vie aeree di alimenti solidi o liquidi provenienti dalla bocca, dall'esofago o dallo stomaco). Altre cause responsabili di danno polmonare sono: l'invecchiamento precoce, l'infiammazione e lo stress ossidativo.

Le infezioni restano una delle principali cause di morte, nonostante trattamenti precoci ed aggressivi.

4.4 Manifestazioni cutanee e mucose

Le teleangectasie sono la seconda manifestazione caratteristica della malattia, presente nella maggior parte dei pazienti, ma non in tutti (*A-T, ataxia sine telangectasia*); consistono nella dilatazioni dei piccoli vasi sanguigni e possono manifestarsi precocemente (entro i primi mesi) o tardivamente (10°-12° anno). Tipicamente le teleangectasie esordiscono a livello del fornice congiuntivale per poi procedere a ricoprire l'intera congiuntiva bilateralmente.

Altre zone tipicamente interessate dalle teleangectasie sono le regioni flessorie degli arti e del collo, la regione retroauricolare, le palpebre, e più raramente altre regioni del corpo. Alcuni studi segnalano la presenza delle angiectasie a livello della parete vescicale o nei polmoni (dopo trattamento radiante o agenti chemioterapici come la vincristina), nel fegato e nel sistema nervoso centrale, soprattutto nei pazienti di età più avanzata (Lin et al., 2014).

Un'altra caratteristica cutanea dell'AT sono le alterazioni derivanti dall'invecchiamento precoce, che includono incanutimento precoce, riduzione dell'elasticità della pelle, poichilodermia, macchie caffelatte, ipertricosi, cheratosi senile; possono inoltre manifestarsi acanthosis nigricans, eczema e vitiligine (Cohen, 1984). Tutte queste manifestazioni aumentano progressivamente con l'età. Sono anche descritti quadri cutanei di verrucosi di difficile trattamento.

Possono inoltre manifestarsi (raramente nei pazienti italiani) granulomi cutanei simili a quelli che più frequentemente si manifestano nella immunodeficienza comune variabile (Folgori et al., 2010; Chiam et al., 2011; Woelke et al., 2018). Lo sviluppo di granulomi è una evenienza



ben nota nella AT e sta recentemente richiamando molta attenzione tra gli specialisti vista l'importanza di un suo precoce riconoscimento ai fini di un idoneo trattamento farmacologico (SzczaWińska-Popłonyk et al., 2020a). Causati da un'abnorme risposta immunitaria, i granulomi possono essere cutanei o viscerali. I primi si presentano come noduli cutanei che possono ulcerarsi, sono localizzati sul viso o sulle aree esposte a traumi come le estremità superiori e inferiori. I granulomi viscerali hanno un quadro clinico più grave e possono interessare i polmoni, la milza, il fegato, la laringe, le ossa e le articolazioni. Alcune casistiche riportano una correlazione tra deficit di IgA, elevate concentrazioni di IgM e presenza di granulomi (Woelke et al., 2018; SzczaWińska-Popłonyk et al., 2020b; Amirifar P et al., 2020). Il trattamento dei granulomi con inibitori del TNF ha risposta variabile, come evidenziato da Woelke et al. nel 2018.

4.5 Altre manifestazioni cliniche

Nelle sezioni che seguono sono trattate altre manifestazioni cliniche dell'AT, distinte in relazione all'apparato e/o all'organo di riferimento. Sebbene esse siano da attribuire alle alterazioni cellulari causate da una proteina ATM quantitativamente e qualitativamente anomala, va considerato che manifestazioni quali soprattutto l'accrescimento, la nutrizione e le complicanze scheletriche possono essere secondarie alla compromissione respiratoria cronica e alla degenerazione neurologica progressiva. La gestione pratica di tali manifestazioni inclusi il loro monitoraggio e l'approccio terapeutico prescindono tuttavia da questa distinzione causale.

Disturbi endocrini e crescita

Un numero sempre maggiore di evidenze scientifiche sottolineano la presenza di disturbi endocrini, crescita e nutrizione e la loro interrelazione in soggetti con AT (Chessa et al., 2019). Tra i disturbi endocrini, oltre il 50% dei pazienti manifestano intolleranza al glucosio, resistenza all'insulina ed iperglicemia; seguono l'ipotiroidismo e l'ipogonadismo e in alcuni casi l'insufficienza surrenalica. Il deficit di crescita staturale-ponderale è presente nella maggior parte dei soggetti: specie a partire dall'adolescenza, altezza, peso e indice di massa corporea (IMC) sono abitualmente ben al di sotto dei valori della media della popolazione generale rispetto al sesso e all'età di riferimento (con valori al di sotto del 3° percentile secondo le relative curve di crescita), soprattutto nei pazienti con infezioni croniche. In un buon numero di pazienti si rileva un deficit dell'ormone della crescita (GH) e del suo effettore periferico IGF1 (asse GH/IGF-1) (Voss et al., 2014), tale da motivare la scelta di una terapia con GH (Krauthammer et al., 2018).

L'assenza o il ritardo dei cambiamenti somatici tipici della pubertà possono essere associati in età adulta a diverse disfunzioni ormonali. Le pazienti hanno spesso un ritardo del menarca e dello sviluppo dei caratteri sessuali secondari. Le ovaie sono talvolta assenti o di dimensioni più piccole e mal funzionanti; ciò comporta sterilità. Al contrario, nei pochi pazienti di sesso maschile esaminati la spermatogenesi e l'eiaculazione sono nella norma (Nissenkorn et al., 2016). Pochissimi adulti con AT hanno regolare attività riproduttiva con possibilità di avere figli. La riduzione dei livelli di vitamina D si aggiunge ai deficit endocrini rilevati ed influenza la struttura e la mineralizzazione delle ossa.

Apparato gastrointestinale e nutrizione

Particolare attenzione merita la possibilità che soggetti AT nel tempo sviluppino una progressiva degenerazione della funzione del fegato con quadri clinici, di laboratorio e strumentali propri della steatosi epatica e della cirrosi non-alcolica (Paulino et al., 2017). Quest'ultime vanno quindi ricercate tra le principali cause di disfunzione epatica, raccomandandone un periodico monitoraggio sin dall'età pediatrica (Weiss et al., 2016).

A tale scopo si consiglia che i pazienti eseguano periodicamente il dosaggio delle transaminasi insieme agli altri indici di funzionalità epatica, l'esame ecografico e/o la RMN elastografica del fegato, quest'ultima in relazione alle condizioni cliniche e secondo il parere dello specialista (Chessa et al., 2019).

All'eventuale disfunzione epatica si aggiunge un progressivo deficit nutrizionale in parte attribuibile a scelte alimentari non adeguate e alle condizioni di progressivo peggioramento clinico generale (Stewart et al., 2017). D'altro canto i disturbi della deglutizione, il reflusso gastro-esofageo e le difficoltà nell'alimentazione, complicati dalla tosse cronica e dalle possibili polmoniti da aspirazione impropria di cibo, diventano progressivamente più frequenti ed evidenti nel corso del tempo, sommandosi ai deficit nutrizionali già esistenti. Una crescita stentata dovrebbe sollecitare familiari ad una maggiore attenzione verso un possibile deficit nutrizionale e verso una precoce e costante valutazione dell'intake calorico quotidiano con specialisti della disciplina (Chessa et al., 2019).

Apparato cardiovascolare

L'AT è caratterizzata da un maggiore rischio di malattie cardiovascolari sia in soggetti omozigoti che in portatori eterozigoti (Paulino et al., 2017). Una sindrome metabolica con ipertensione arteriosa, alterata glicemia a digiuno o insulino-resistenza e dislipidemia si aggiunge



spesso al quadro clinico della malattia a partire dall'età adolescenziale. A causa delle funzioni della proteina ATM correlate allo stress ossidativo cellulare la malattia comporta un'accelerazione dei processi degenerativi di aterosclerosi vascolare. Tra i parametri di laboratorio e strumentali da monitorare periodicamente vi è quindi il profilo lipidico (colesterolo e frazioni), il rapporto tra vitamina E e lipidi e la valutazione delle pareti vascolari con specifico esame eco-doppler. Il rischio cardiovascolare rende ancor più utile che le famiglie seguano delle raccomandazioni in merito agli aspetti nutrizionali e al ricorso nella loro alimentazione di nutrienti con capacità anti-ossidanti naturali.

Alcune malformazioni cardiache, specie valvolari, possono osservarsi con una certa frequenza in soggetti AT; per tale motivo è consigliabile che siano ecograficamente ricercate sin dalla diagnosi di malattia.

Inflammation e autoimmunità

Crescenti evidenze scientifiche sottolineano il ruolo dell'infiammazione nel determinare e mantenere alcuni processi patologici tipici della malattia come la neurodegenerazione, l'invecchiamento precoce, la resistenza all'insulina e le **malattie autoimmuni**, come ad esempio la piastrinopenia, l'artrite reumatoide e la tiroidite, che fanno spesso parte delle manifestazioni della AT (Zaki-Dizaji et al., 2018).

Apparato scheletrico

Altre importanti manifestazioni da considerare nello spettro clinico della malattia sono: *I*) l'osteoporosi e *II*) le complicanze ortopediche come scoliosi e contratture delle articolazioni, secondarie al quadro neurologico (Rothblum-Oviatt et al., 2016). Il loro riscontro rende fondamentale la prevenzione terziaria, mediante un monitoraggio clinico e strumentale e il loro costante trattamento fisico-riabilitativo (vedi paragrafo 8.2) opportunamente valutato (Chessa et al., 2019; Shenhod et al., 2020).

5 Rischio di cancro e radiosensibilità

I tumori si manifestano con una frequenza del 10-30% nei pazienti AT, costituendo la seconda causa di morte. Un paziente su tre svilupperà nel corso della sua vita un tumore, che può presentarsi occasionalmente ancor prima che sia sospettata la diagnosi di AT. Nell'85% dei casi in cui il tumore insorge prima dei 20 anni si tratta di una leucemia o un linfoma. In particolare la leucemia acuta a cellule linfocitarie T e i linfomi T sono più frequenti nell'infanzia. I tumori

dei linfociti B, osservabili nei pazienti più grandi, sono leucemie e linfomi che non presentano nessuna delle specificità citogenetiche o cliniche presenti negli stessi tumori nella popolazione generale. Dopo i 20 anni i tumori solidi (principalmente epiteliali) sono più frequenti ed includono disgerminomi, tumori cerebrali (astrocitomi, medulloblastomi e gliomi), tumori della mammella, carcinomi gastrici, pancreatici ed epatici; sono stati inoltre segnalati casi di carcinoma rinofaringeo. La frequenza dei tumori solidi ginecologici è significativamente più elevata nelle pazienti con AT che nelle donne sane di pari età. Tutti questi tumori richiedono protocolli terapeutici attenuati.

In un certo numero di soggetti AT affetti da tumore e sottoposti a radioterapia è stata descritta una reazione acuta o cronica dei tessuti sani irradiati, con eritema, desquamazione cutanea e fibrosi. Anche tale radiosensibilità, così come la resistenza alla radioterapia, sono una conseguenza dell'alterazione del gene *ATM*. Nonostante test di laboratorio abbiamo evidenziato che le cellule dei pazienti sono sensibili ad un danno tossico dei geni indotto anche da altri agenti (compresi i raggi UV), i soggetti con AT non mostrano un aumento dei tumori cutanei. Maggiore incidenza di tumori, specie della mammella e gastrico, si osserva anche nei portatori eterozigoti di mutazioni del gene *ATM*, i quali mostrano anche caratteristiche intermedie di radiosensibilità tra controlli sani e pazienti con AT (Swift et al., 1987; Chessa et al., 1994; van Os et al., 2016).

Non esiste la possibilità di predire quale individuo affetto da AT svilupperà un determinato tumore (Walsh et al., 2017). Infatti una certa variabilità nello sviluppo di tumori è stata descritta all'interno della stessa famiglia; alcuni soggetti AT possono sviluppare tumori primitivi multipli, altri non ne sviluppano alcuno. La relazione tra AT ed aumento della frequenza di neoplasie linfoidi e non-linfoidi è attribuibile al ruolo della proteina ATM nei meccanismi di riparazione delle rotture a doppio filamento del DNA. Il difetto di ATM determina, infatti, la perdita di arresto del ciclo cellulare conseguente alla rottura del doppio filamento di DNA con progressione inappropriata del ciclo ed accumulo di una serie di alterazioni cellulari fino alla morte della cellula stessa.

6 Marcatori biologici

Tra gli analiti esaminati correntemente in laboratorio per la diagnosi della malattia l'alfa-fetoproteina serica (AFP) risulta il marcatore biochimico più affidabile, essendo aumentata in circa il 90-95% dei pazienti AT. Tuttavia, anche se pazienti clinicamente AT ma con livelli di AFP nella norma sono risultati all'analisi molecolare mutati nel gene *ATM* o mutati nel gene *APTX*



(molti affetti da Atassia con aprassia oculo motoria tipo 1), si ritiene obbligatorio il dosaggio dell'AFP serica in un paziente con sospetto diagnostico di AT.

Il cariotipo risulta alterato per l'aumento del tasso di rotture cromatidiche spontanee e per la presenza di riarrangiamenti clonali coinvolgenti i cromosomi 7 e 14 nei loci per le catene pesanti delle immunoglobuline e dei recettori T-cellulari.

I test di radiosensibilità, che in epoca pre-molecolare erano utilizzati come diagnostici, hanno perso importanza in seguito all'osservazione che alcuni pazienti AT mostrano livelli di radiosensibilità ridotti o quasi normali e individui non AT mostrano invece livelli sovrapponibili a quelli dei pazienti. Inoltre questi test richiedono una grande esperienza per la loro esecuzione. L'analisi biochimica più affidabile per la diagnosi di AT è universalmente considerata la determinazione della quantità di proteina ATM nelle linee cellulari linfoblastoidi stabilizzate e ottenute da pazienti con (sospetta) diagnosi clinica di AT. Si ritiene che circa il 95-99% dei pazienti con mutazioni del gene *ATM* abbia una riduzione della quantità di proteina ATM (meno del 20%) o assenza totale di proteina (0%); i restanti, con livelli residui di proteina (fino al 50%) presentano però una proteina ATM inattiva. La determinazione della quantità di proteina richiede 4-6 settimane per la stabilizzazione della linea linfoblastoide ed una settimana circa per l'analisi mediante western blotting. All'analisi di espressione della proteina solitamente segue l'analisi della mutazione del gene *ATM* (Becker-Catania et al., 2000).

7 Diagnosi differenziale

Le Atassie autosomiche recessive sono un gruppo eterogeneo di malattie genetiche rare che possono condividere con AT diverse caratteristiche neurologiche, cliniche e di imaging. È attualmente disponibile un pannello di anticorpi per dosare le proteine prodotte dai geni difettivi in patologie simili all'AT, come l'Ataxia Telangiectasia Like Disorder (ATLD), la Nijmegen Breakage syndrome (NBS), l'Atassia con Aprassia Oculomotoria di tipo 1 e 2 (AOA1 e AOA2); tale pannello rende possibile un primo livello di diagnosi differenziale tra le varie forme mediante il dosaggio della quantità di proteina coinvolta in ogni singola malattia. Più recentemente tuttavia il ricorso ad una analisi complessiva di un pannello di geni responsabili di diverse patologie cerebellari progressive, mediante tecniche molecolari di nuova generazione (NGS, WES), facilita l'approccio diagnostico e al contempo la diagnosi differenziale della AT con altre malattie per certi aspetti simili.

8 Raccomandazioni di gestione e terapia

Il trattamento dell'AT è basato sulla gestione multidisciplinare dei diversi problemi clinici quali la disfunzione neurologica, le infezioni, il deficit immunitario, nonché il coinvolgimento dei vari apparati (respiratorio, gastroenterico, endocrino, cardiovascolare, cutaneo, osteoarticolare) che la malattia comporta se pur con frequenza e gravità variabile da caso a caso (Van Os et al., 2017). Data la complessità della malattia e l'eterogeneità delle manifestazioni cliniche, che variano significativamente da paziente a paziente per quel che riguarda la progressione e le complicanze, è importante che i pazienti con AT siano affidati a centri specialistici di terzo livello con esperienza nella diagnosi, follow-up e trattamento della malattia.

8.1 Gestione degli aspetti immunologici ed infettivi

Tutti i pazienti con AT dovrebbero essere sottoposti ad una valutazione immunologica estesa al momento della diagnosi e periodicamente al follow-up.

Molti pazienti AT presentano riduzione dei linfociti, frequente causa di verrucosi e di mollusco contagioso. Molto rara è l'infezione da *Pneumocystis jirovecii*, tuttavia la profilassi con cotrimossazolo va presa in considerazione nel caso in cui vi sia un difetto significativo dei linfociti CD4+, facendo riferimento alle raccomandazioni generali suggerite per il bambino immunodepresso.

8.1.1 Vaccinazioni

La somministrazione di vaccini costituiti da proteine purificate e polisaccaridi (vaccino per: tetano, difterite, pertosse, epatite B, *Haemophilus influenzae*, anti-influenza, anti-pneumococco) sono raccomandate in tutti i soggetti, non risultano essere dannose e producono una risposta anticorpale che dipende dal tipo e dalla gravità del difetto immunologico di base. In particolare, si consiglia l'utilizzo sistematico dell'immunoprofilassi attiva con vaccini di tipo coniugato: anti-pneumococco coniugato; anti-meningococco; anti-*Haemophilus Infuenzae*. Si raccomanda di seguire la schedula vaccinale indicata in base all'età del paziente e alle caratteristiche del vaccino.

La vaccinazione anti-influenzale è inoltre consigliata anche ai familiari per ridurre il rischio di trasmissione del virus al paziente.

Non esistono a nostra conoscenza preclusioni alla vaccinazione anti-Covid19 nei soggetti AT di età superiore ai 16 anni; si consiglia comunque di effettuare una titolazione anticorpale venti giorni dopo l'inoculazione della seconda dose.

È possibile somministrare vaccini vivi attenuati (morbillo, parotite, rosolia, varicella) se la risposta proliferativa dei linfociti del sangue ai mitogeni è nella norma, i linfociti CD4+ sono in numero assoluto $>500/\text{mm}^3$ e i CD8+ $>300/\text{mm}^3$. Nel caso in cui questi parametri non fossero soddisfatti è preferibile non effettuare tale tipo di vaccinazioni. Si sottolinea, tuttavia, che pazienti sottoposti alla vaccinazione con virus vivi attenuati prima della diagnosi di AT non hanno manifestato alcuna complicazione (Martire et al., 2018).

8.1.2 Antibiotico profilassi

I soggetti con AT possono presentare una aumentata suscettibilità alle infezioni dovuta in gran parte al difetto immunitario ma anche a problemi di tipo “meccanico” (polmoniti ab ingestis da mancata coordinazione della deglutizione; diminuzione della espansione della gabbia toracica per insufficienza dei muscoli respiratori e difficoltà nella mobilizzazione dovuti al progressivo deterioramento neurologico).

Si raccomanda una tempestiva ed aggressiva terapia antibiotica per controllare gli episodi acuti. Nel caso di recidive, infezioni frequenti, presenza di basse concentrazioni di IgG e scarsa risposta anticorpale agli antigeni polisaccaridici potrà essere presa in considerazione l’attuazione di una profilassi antibiotica la cui durata andrà valutata caso per caso dal medico curante e dallo specialista. Gli antibiotici maggiormente utilizzati per la profilassi sono l’amoxicillina, l’azitromicina, il trimethoprim-sulfametossazolo. L’azitromicina è da preferirsi nei pazienti con bronchiectasie.

8.1.3 Terapia sostitutiva con Immunoglobuline

Il difetto dell’immunità umorale è in genere modesto, tale da non richiedere di frequente un trattamento sostitutivo con immunoglobuline; questo va però effettuato in pazienti clinicamente sintomatici, in particolare con un numero elevato di episodi di infezioni delle vie respiratorie, ipogammaglobulinemia grave, deficit della risposta anticorpale anche dopo richiamo e nei pazienti con un quadro di grave deficit dei linfociti T, simile a quello osservato nelle SCID o in fenotipi simili a quello delle Iper-IgM.

8.1.4 Trapianto di midollo osseo

Il trapianto di midollo osseo, soprattutto se eseguito mediante l’utilizzo di regimi di condizionamento attenuati, può correggere le anomalie immunologiche e teoricamente prevenire lo sviluppo dei tumori ematologici. Tuttavia al momento non esistono raccomandazioni te-

rapeutiche definitive in relazione all'elevato rischio di complicanze e di mortalità, ed in considerazione dello stato generale dei pazienti AT, soprattutto in caso di utilizzo di terapie non attenuate (Slack et al., 2018).

8.2 Gestione degli aspetti neurologici e neuroriabilitazione

L'AT è una malattia neurodegenerativa a lenta progressione che nell'arco di alcuni anni determina la perdita di importanti funzioni adattive, in particolare quelle neuromotorie, come conseguenza della perdita di molteplici meccanismi neurologici implicati nel controllo posturale, nella coordinazione fine e nell'esplorazione visiva dell'ambiente. Come per altre malattie neurologiche, la progressiva riduzione dell'autonomia motoria ed infine la perdita della deambulazione autonoma segnano un'accelerazione della progressione della malattia, per gli effetti a cascata che da essi derivano sia per quanto riguarda le residue capacità neurologiche che le condizioni generali del paziente.

In ambito clinico, il neurologo e/o il neurologo pediatra si avvalgono di idonee scale di valutazione che consentono di valutare obiettivamente il paziente all'esordio della malattia, durante la progressione della condizione e facilitare, inoltre, l'analisi dei risultati di un nuovo trattamento. Per far sì che la consultazione di tali scale durante l'esame clinico sia rapida si preferisce far ricorso a scale più sintetiche e quindi di utilizzo più semplice come la scala SARA (Assessment and Rating of Ataxia) o BARS (Brief Ataxia Rating Scale) (Burk and Sival, 2018). Alcuni ricercatori hanno anche proposto uno strumento di valutazione globale specifico per l'AT e l'adattamento di una specifica scala (ICARS) già esistente ed impiegata per altre malattie cerebellari (Nissenkorn et al., 2016).

Come per tutte le affezioni degenerative, in assenza di un trattamento causale l'obiettivo della terapia sintomatica (riabilitativa e farmacologica) è quello di rallentare al massimo la perdita delle capacità neuro-motorie basilari e ove possibile di creare le condizioni perché il paziente possa mantenere la funzionalità o trovare compensi che ne migliorino l'adattamento e l'autonomia. Ogni funzione neurologica è sostenuta da un insieme di competenze ed automatismi reciprocamente armonizzati. Una perdita funzionale si manifesta quando il deteriorarsi di questi elementi costitutivi supera ogni possibilità di aggiustamento interno del sistema. A volte è possibile procrastinare l'estinguersi della funzione tramite ausili che sostituiscono in forma semplificata componenti dell'organizzazione funzionale. Altre volte questi stessi ausili possono consentire un ri-apprendimento attraverso un percorso alternativo ed originale. Per il bambino AT è necessario valutare precocemente un percorso riabilitativo dedicato che colga

e contrasti i momenti critici nell'evoluzione della malattia. Obiettivo principale del trattamento fisioterapico è il mantenimento/miglioramento dell'equilibrio, delle condizioni fisiche generali e della mobilità (Fonteyn et al., 2013; van OS et al., 2017).

Alcune fasi critiche segnano l'evoluzione della malattia e costituiscono momenti intorno ai quali costruire un intervento riabilitativo specifico, queste riguardano soprattutto:

- l'esordio dell'atassia del tronco come elemento limitante lo sviluppo neuromotorio (1°-2° anno di vita);
- il sovrapporsi dell'aprassia oculomotoria (3°- 4° anno di vita) che opera un effetto moltiplicatore sulle precedenti difficoltà, minando stabilità posturale, stabilità dei riferimenti visivi nell'ambiente, qualità dell'esplorazione visiva e della rappresentazione implicita dell'ambiente;
- il progressivo rallentamento motorio (bradicinesia/ipocinesia) che rende sempre più tardivi ed inefficaci gli aggiustamenti che il paziente mette in atto per adattarsi al variare delle condizioni ambientali (5°- 6° anno di vita) sino all'impossibilità del mantenimento della postura eretta e della deambulazione autonoma (dai 10 anni);
- le difficoltà di comunicazione ed interazione sociale legate alla perdita di intelligibilità del linguaggio e della scrittura (6°- 9° anno di vita).

Per ognuna di queste fasi e di questi sintomi è necessario programmare un intervento multidisciplinare costruito tenendo conto delle peculiarità del singolo caso e che abbia per obiettivo:

- a) l'uso in un contesto significativo delle funzioni motorie colpite dalla malattia ed il potenziamento di singole competenze antigravitarie e di coordinazione che ne costituiscono elementi essenziali;
- b) la ricerca individuale di meccanismi o di strategie di compenso;
- c) lo sviluppo e l'adattamento di ausili vicarianti ove singole competenze o moduli funzionali non siano più recuperabili.

Molti pazienti AT presentano infine manifestazioni neurologiche che possono trarre giovamento da un trattamento farmacologico specifico (tremore posturale; segni parkinsoniani, ipocinesia/bradicinesia, discinesie di tipo coreico o coreo-atetotico, mioclonico, etc), che va prescritto modulando la posologia in funzione delle caratteristiche del singolo paziente e del sintomo/segno bersaglio del trattamento. Tra questi si ricordano gli agonisti dopaminergici e la L-DOPA per i parkinsonismi e il leviracetam per il trattamento del mioclono.

8.3 Gestione degli aspetti respiratori

Le manifestazioni respiratorie nei soggetti AT sono complesse e richiedono un approccio spe-

cialistico multidisciplinare (Bhatt et al., 2015).

Considerando soprattutto la possibilità di problemi di tipo “meccanico” (polmoniti ab ingestis da mancata coordinazione nella deglutizione; diminuzione dell’espansione della gabbia toracica e difficoltà nella mobilizzazione a causa dei problemi neurologici), è importante valutare caso per caso la necessità di impostare un programma individualizzato di fisiochinesiterapia respiratoria per ottimizzare la clearance muco-ciliare.

Il monitoraggio della funzione respiratoria adattata alle difficoltà dovute alla compromissione neurologica (es: mediante stabilizzazione del capo e sostegno delle guance durante l’esecuzione delle prove), rende fattibile e utile per molti esperti l’esecuzione di una spirometria standard in adolescenti con AT.

Nei pazienti con tosse cronica e sintomi respiratori persistenti è utile una valutazione per immagini del polmone, preferendo l’utilizzo di metodiche di risonanza magnetica al fine di evitare l’esposizione alle radiazioni ionizzanti (Montella et al., 2013). Si consiglia di prendere in considerazione, l’opportunità di una polisonnografia, in particolare negli adolescenti in cui vi è il riscontro di disturbi del sonno di natura respiratoria che possono contribuire alla morbilità respiratoria, oltre che nei pazienti con malattia più avanzata e in quelli con scoliosi (McGrath-Morrow et al., 2008). Bisogna inoltre considerare la possibilità di un quadro di malattia polmonare interstiziale in pazienti con malattia progressiva che rispondono poco all’antibioticoterapia, alla fisioterapia e alla terapia sostitutiva con immunoglobuline. Tale condizione richiede generalmente una gestione terapeutica diversa, basata sull’utilizzo degli steroidi (Bhatt et al., 2015).

8.4 Gestione degli aspetti multisistemici (alimentazione/gastroenterologici, otorinolaringoiatria, etc.)

Per la gestione di problemi specifici di tipo gastroenterologico, otorinolaringoiatrico, ortopedico, logopedico, è utile una valutazione di tipo multidisciplinare che comprenda anche il ricorso a consulenze nutrizionali e psicologiche con l’obiettivo di migliorare la qualità della vita dei pazienti anche mediante la prevenzione delle complicanze (van Os NJH et al. 2017). Nei precedenti paragrafi sono stati indicati l’oggetto e la modalità del monitoraggio relativamente alla singola patologia d’organo. A quanto già detto si aggiunge l’opportunità di valutare con lo specialista il ricorso all’alimentazione enterale mediante Gastrostomia Endoscopica Percutanea in relazione al deficit nutrizionali e alle condizioni cliniche generali. A differenza del sondino naso-gastrico questa risulta maggiormente tollerata e di più facile gestione domiciliare (Krauthammer et al., 2018).

9 Radioprotezione e chemioterapia

La radiosensibilità dei pazienti AT è stata per la prima volta drammaticamente evidenziata nel 1968 da una reazione fatale alla radioterapia antineoplastica. La terapia con radiazioni ionizzanti e con farmaci radiomimetici è pertanto assolutamente controindicata nei pazienti AT; in caso di neoplasie i pazienti devono essere trattati con protocolli chemioterapici attenuati. Sebbene non siano attualmente disponibili dati epidemiologici accurati sul rischio di sviluppo di neoplasie in rapporto alla esposizione dei pazienti AT a procedure radiodiagnostiche, l'utilizzo diagnostico delle radiazioni ionizzanti (radiografie standard, TC, scintigrafie) deve essere limitato alle condizioni di assoluta indispensabilità e ove possibile si deve sostituire la radiodiagnostica con indagini ultrasonografiche o di risonanza magnetica (Bhatt et al., 2015). Leucemia e linfomi possono essere trattati e sono disponibili chemioterapici efficaci che possono essere usati nei soggetti con AT. La radiosensibilità dei pazienti AT controindica assolutamente la terapia con radiazioni ionizzanti e con farmaci radiomimetici; in caso di neoplasia sono quindi necessari protocolli chemioterapici attenuati. Le strategie terapeutiche dovranno inoltre tenere conto di altri fattori associati, comprese la compromissione neurologica, il grado di immunodeficienza e l'interessamento respiratorio, evitando se possibile l'utilizzo di farmaci neurotossici.

Nuove prospettive sono aperte dall'utilizzo del trapianto allogenico di cellule staminali utilizzando i protocolli per l'anemia di Fanconi (Ussowicz et al., 2018).

10 Trials farmacologici

In assenza di uno specifico trattamento che possa far guarire dalle diverse manifestazioni cliniche che caratterizzano l'AT l'impegno dei ricercatori è attualmente orientato verso lo studio di soluzioni terapeutiche che possano modificare in maniera significativa la storia naturale della malattia.

Per il trattamento del progressivo deterioramento neurologico, elemento più invalidante della malattia, attualmente basato sull'impiego di farmaci di supporto e sintomatici, esiste un'importante e promettente possibilità terapeutica basata sull'impiego degli steroidi.

Nel corso degli ultimi anni l'utilizzo degli steroidi ha assunto progressivamente un sempre maggiore rilievo ed interesse scientifico, a partire dall'osservazione del sorprendente miglioramento neurologico presentato da un bambino asmatico con AT quando trattato con beta-metasone (Buoni et al., 2006). Più recentemente, sono stati condotti e pubblicati i risultati di alcuni trials italiani con cortisonici assunti per via orale (Zannolli et al., 2012; Broccoletti et

al., 2008; Russo et al., 2009; Cirillo et., 2018) che si sono rivelati efficaci nel migliorare alcuni aspetti del quadro neurologico della AT. La maggior parte dei pazienti trattati ha risposto positivamente al betametasonone; tuttavia l'effetto del farmaco è scomparso rapidamente dopo la cessazione della somministrazione e ha comportato i classici effetti indesiderati della somministrazione dei cortisonici per os. Sono state quindi condotte in Italia delle sperimentazioni con nuove metodiche di somministrazione del desametasonone, analogo del betametasonone, mediante metodo EryDex. Questo particolare strumento permette, mediante una particolare pompa, il lento rilascio del farmaco nel globulo rosso che scorrendo all'interno della circolazione sistemica lo rilascia a sua volta direttamente a livello degli organi periferici, senza causare effetti indesiderati (Chessa et al., 2014; Leuzzi et al., 2015; Chessa et al. 2016).

Vista la risposta positiva a questa nuova possibilità di somministrazione del farmaco nel migliorare soprattutto l'atassia dei pazienti con AT inclusi nella sperimentazione è stata avviata ed è in fase di conclusione una nuova sperimentazione che prevede il reclutamento di pazienti AT provenienti da diverse parti del mondo sottoposti a trattamento con EryDex.

11 Terapia genica

Molte malattie genetiche neurologiche sono causate, come nel caso dell'AT, dall'alterato funzionamento di una proteina prodotta dal gene mutato (nella AT, la produzione della proteina ATM alterata è causata da mutazioni del gene ATM, v. capitolo precedente). La terapia genica mira quindi a correggere la produzione della proteina alterata mediante opportuni cambiamenti del tratto di DNA o dell'RNA responsabili della produzione o dell'espressione di quella data proteina. Utilizzata di recente con successo nella terapia di alcune malattie neuromuscolari rare quali la distrofia muscolare di Duchenne e l'Atrofia muscolare spinale, presso il laboratorio del Prof Yu dell'Università di Harvard (USA) è in corso una sperimentazione per lo studio della terapia genica nell'AT che consentirebbe una guarigione definitiva dalla malattia. La metodologia impiegata è quella dell'antisense oligonucleotide (ASOs) therapy, cioè dell'utilizzo di sequenze si basi che si legano in maniera complementare a sequenze selettive e specifiche dell'RNA di cellule AT. La terapia ASOs interferisce con l'attività di determinate sequenze di RNA che vengono rese "silenti" regolando in tal modo l'espressione di geni responsabili della malattia. Poiché l'effetto della terapia ASOs è mediato da diversi meccanismi dipendenti dalle proprietà chimiche e dai loro bersagli (la sequenza delle basi nucleotidiche), primo passo verso la realizzazione di tale terapia è l'identificazione delle mutazioni del gene ATM più idonee a tale approccio terapeutico.



Dopo uno studio condotto sull'analisi di differenti campioni cellulari (cute, linfociti, cellule staminali) isolati da tre bambini con AT è stata selezionata una bambina di tre anni da cui partire per la sperimentazione e per la quale sono stati identificate diverse sequenze oligonucleotidiche in grado di silenziare la sua mutazione facendo sì che la proteina ATM funzioni correttamente, ma anche che si integri perfettamente nelle vie metaboliche in cui è coinvolta. La fase successiva di tale importantissima scoperta è valutare l'efficacia e la sicurezza del farmaco che contiene le sequenze oligonucleotidiche nei pazienti con AT al fine di ottenere l'approvazione della FDA. (Brad Margus, AT Children Project – comunicazione personale). Non resta quindi che attendere l'esito sugli effetti clinici, di laboratorio e strumentali di tale terapia e conoscere i risultati di una valutazione che indichi quale popolazione AT possa realmente beneficiare della terapia ASOs.

12 Transizione

Il passaggio dall'età pediatrica all'età adulta rappresenta sempre un momento di estrema criticità per il ragazzo con malattia cronica ad elevata complessità. La gestione di tipo multidisciplinare della malattia, raccomandata per patologie multisistemiche rare come la AT, trova spesso difficoltà nella sua piena realizzazione nel giovane adulto. Ciò è causa di maggiori complicanze della malattia o della perdita del paziente al follow-up, non più motivato ad essere seguito da specialisti dell'età pediatrica. Il principale ostacolo consiste innanzitutto nell'identificazione dello specialista che deve assumere il ruolo di *case manager*, cioè di colui che in primis orienta e segue il paziente programmando il monitoraggio della malattia, interagendo con gli esperti delle altre specialità coinvolte, discutendo criticamente con il paziente e con la sua famiglia i risultati e le decisioni da intraprendere. Tale ruolo richiede una conoscenza approfondita della malattia che consenta di realizzare una gestione ottimale del paziente nella sua complessità globale, considerando anche gli aspetti psicologici, sociali e educativi/lavorativi legati alla malattia, guardando quindi alle risorse disponibili e al contesto familiare e associativo che circonda la persona con AT e la sua famiglia. La scelta del case manager dovrebbe ricadere nell'ambito delle specialità che hanno un peso maggiore nel quadro clinico della malattia, per cui nel caso della AT, l'interlocutore privilegiato dovrebbe essere il neurologo, l'immunologo o lo pneumologo.

Il passaggio assistenziale da uno specialista del bambino ad uno specialista dell'adulto richiede, oltre all'identificazione del *case manager*, anche un idoneo e opportuno trasferimento della documentazione clinica e strumentale pregressa e del piano terapeutico del paziente al fine di

facilitarne la presa in carico ed evitare inutili ripetizioni di indagini al follow-up. È auspicabile che almeno nella prima fase della transizione specialisti dell'età pediatrica e dell'età adulta lavorino insieme per una migliore efficacia assistenziale. Non esiste un'età ottimale per avviare la transizione: in media il passaggio avviene intorno ai 18 anni, con variazioni dai 16 ai 20 anni a seconda dei vari programmi e a giudizio dell'equipe pediatrica curante (Cirillo et al., 2020). La presenza di cartelle elettroniche all'interno delle aziende ospedaliere, o il ricorso ad alcune piattaforme che consentano l'uso di messaggistica per seconde opinioni, nonché la raccolta di referti, cartelle cliniche e dati di neuroimaging sono preziose strutture di supporto che favoriscono la gestione dei pazienti che si avviano verso l'età adulta.

Si tratta per molte realtà di un modello ancora teorico che auspichiamo possa riguardare quante più persone con AT in un prossimo futuro.

BIBLIOGRAFIA

- Amirifar P, Yazdani R, Moeini Shad T, Ghanadan A, Abolhasani H, Lavin M, Sotoudeh S, Aghamohammadi A. *Cutaneous Granulomatosis and Class Switching Defect as a Presenting Sign in Ataxia-Telangiectasia: First Case from the National Iranian Registry and Review of the Literature*. *Immunol Invest*; 2020;49:597-610
- Bhatt JM, Bush A, van Gerven M, Nissenkorn A, Renke M, Yarlett L, Taylor M, Thomy Tonia T, Warris A, Zielen S, Zinna S, Merkus P.J.F.M. *ERS statement on the multidisciplinary respiratory management of Ataxia Telangiectasia*. *Eur Respir Rev* 2015;24:565-581
- Becker-Catania SG, Chen G, Hwang MJ, Wang Z, Sun X, Sanal O, Bernatowska-Matuszkiewicz E, Chessa L, Lee EY, Gatti RA. *Ataxia Telangiectasia: phenotype/genotype studies of ATM protein expression, mutations, and radiosensitivity*. *Mol Genet Metab* 2000;70:122-133
- Boder E. *Ataxia-telangiectasia: Genetics, Neuropathology and Immunology of a Degenerative Disease of Childhood*. Gatti and Swift New York: Alan R. Liss (pub.) 1985
- Buoni S, Zannolli R, Sorrentino L, Fois A. *Betamethasone and improvement of neurological symptoms in Ataxia Telangiectasia*. *Arch Neurol* 2006;63:1469-1482
- Burk K and Sival DA. *Scales for the clinical evaluation of cerebellar disorders*. *Handb Clin Neurol* 2018;154:329-339
- Broccoletti T, Del Giudice E, Amorosi S, Cirillo E, Aloj G, Fusco A, Costanzo V, Pignata C. *Steroid-induced improvement of neurological signs in Ataxia Telangiectasia patients*. *Eur J Neurol* 2008;15:223-228
- Chessa L and Fiorilli M. *Ataxia-Telangiectasia*. NATO ASI Series, vol. H77, Gatti and Painter, 1993
- Chessa L, Lisa A, Fiorani O, Zei G. *Ataxia Telangiectasia in Italy: genetic analysis*. *Int J Radiat Biol* 1994;66:S31-S33
- Chessa L, Polizzi A, Ruggieri M. *Ataxia-telangiectasia in: Neurocutaneous Diseases. Phakomatosis and Hamartoneoplastic syndromes*. Ruggieri M, Pascual-Castroviejo I, Di Rocco C eds, Springer-Verlag, 2008;pp731-758
- Chessa L, Piane M, Magliozzi M, Torrente I, Savio C, Lulli P, De Luca A, Dallapiccola B. *Founder effects for ATM gene mutations in Italian Ataxia Telangiectasia families*. *Ann Hum Genet* 2009;73:532-539
- Chessa L, Ruggieri M, Polizzi A. *Progress and Prospects for treating Ataxia Telangiectasia*. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2019;7:233-251
- Chessa L, Micheli R, Molinari A. *Focusing new Ataxia Telangiectasia therapeutic approaches*. *J Rare Dis: Diagnosis & Therapy* 2016;2:12
- Chiam LY, Verhagen MM, Haraldsson A, Wulffraat N, Driesen GJ, Netea MG, Weemaes CM, Seyger MM, van Deuren M. *Cutaneous granulomas in Ataxia Telangiectasia and other primary immunodeficiencies: reflection of inappropriate immune regulation?* *Dermatology* 2011;223:13-19
- Cirillo E, Giardino G, Ricci S, Moschese V, Lougaris V, Conti F, Azzari C, Barzaghi F, Canessa C, Martire B, Badolato R, Dotta L, Soresina A, Cancrini C, Finocchi A, Montin D, Romano R, Amodio D, Ferrua F, Tommasini A, Baselli LA, Dellepiane RM, Polizzi A, Chessa L, Marzollo A, Cicalese MP, Putti MC, Pession A, Aiuti A, Locatelli F, Plebani A, Pignata C. *Consensus of the Italian Primary Immunodeficiency Network on transition management from pediatric to adult care in patients affected with childhood-onset inborn errors of immunity*. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:967-983
- Cohen LE, Tanner DJ, Schaefer HG, Levis WR. *Common and uncommon cutaneous findings in patients with Ataxia Telangiectasia*. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:431-438
- D'Assante R, Fusco A, Palamaro L, Polishchuk E, Polishchuk R, Bianchino G, Grieco V, Prencipe MR, Ballabio A, Pignata C. *Abnormal cell-clearance and accumulation of autophagic vesicles in lymphocytes from patients affected with Ataxia-Telangiectasia*. *Clin Immunol* 2017;175:16-25
- Fonteyn EM, Keus SH, Verstappen CC, van der Wannerburg BP. *Physiotherapy in degenerative cerebellar ataxias: utilisation, patient satisfaction and professional expertise*. *Cerebellum* 2013;12:841-847
- Folgori L, Scarselli A, Angelino G, Ferrari F, Antoccia A, Chessa L, Finocchi A. *Cutaneous granulomatosis and combined immunodeficiency revealing Ataxia Telangiectasia: a case report*. *Ital J Pediatr* 2010;36:29-34
- Giovanetti A, Mazzetta F, Caprini E, Aiuti A, Marziali M, Pierdominici M, Cossarizza A, Chessa L, Quinti I, Russo G, Fiorilli M. *The T cell receptor V β repertoire is restricted in Ataxia Telangiectasia by skewed usage of variable genes, decreased thymic output and peripheral T cell expansion*. *Blood* 2002;100:4082-4089
- Ghiasi S, Parvaneh L, Azizi G, Sadri G, Zaki Dizaji M, Abolhasani H, Aghamohammadi A. *The clinical significance of complete class switching defect in Ataxia Telangiectasia patients*. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13:499-505

- Hoche F, Frankenberg E, Rambow J, Theis M, Harding JA, Qirshi M, Seidel K, Barbarosa-Sicard E, Porto L, Schmahmann JD, Kieslich M. *Cognitive phenotype in Ataxia Telangiectasia*. *Pediatr Neurol* 2014;51:297-310
- Hoche F, Daly MP, Chutake YK, Valera E, Sherman JC, Schmahmann JD
The Cerebellar Cognitive Affective Syndrome in Ataxia Telangiectasia. *Cerebellum* 2018; Oct 18
- Krauthammer A, Lahad A, Sarouk Y, Somech R, Nissenkorn A, Modan-Moses D, Levi-Kidron H, Sadeh-Kon T, Weiss B. *Long-term nutritional and gastrointestinal aspects in patients with Ataxia Telangiectasia*. *Nutrition* 2018;46:48-52
- Krauthammer A, Lahad A, Goldberg L, Sarouk I, Weiss B, Somech R, Soudack M, Pessach IM. *Elevated IgM levels as a marker for a unique phenotype in patients with Ataxia Telangiectasia*. *BMC Pediatr* 2018;18:185
- Lavin MF, Delia D, Chessa L. *ATM and DNA damage response*. *EMBO Reports* 2006;7:154-160
- Levy A and Lang AE. *Ataxia Telangiectasia: a review of movement disorders, clinical features, and genotype correlations*. *Mov Disord* 2018;33:1238-1247
- Lin DD, Barker PB, Lederman HM, Crawford TO. *Cerebral abnormalities in adults with Ataxia Telangiectasia*. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35:119-123
- Martire B, Azzari C, Badolato R, Canessa C, Cirillo E, Gallo V, Graziani S, Lorenzini T, Milito C, Panza R, Moschese V; with Italian Network for Primary Immunodeficiencies (IPINET). *Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET)*. *Vaccine* 2018;36:3541-3554
- McGrath-Morrow SA, Sterni L, McGinley B, Lefton-Greif MA, Rosquist K, Lederman H.
Polysomnographic values in an adolescents with Ataxia-Telangiectasia. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:674-679
- Montella S, Mollica C, Finocchi A, Pession A, Pietrogrande MC, Trizzino A, Ranucci G, Maglione M, Giardino G, Salvatore M, Santamaria F, Pignata C. *Non invasive assessment of lung disease in Ataxia Telangiectasia by high-field magnetic imaging*. *J Clin Immunol* 2013;33:1185-1191
- Nissenkorn A, Levy-Shraga Y, Banet-Levi Y, Lahad A, Sarouk I, Modan-Moses D. *Endocrine abnormalities in Ataxia Telangiectasia: findings from a national cohort*. *Pediatr Res* 2016;79:889-894
- Nissenkorn A, Borgohain R, Micheli R, Leuzzi V, Hegde AU, Mridula KR, Molinaro A, D'Agnano D, Yareeda S, Be-Zeev B. *Development of global rating instruments for pediatric patients with Ataxia Telangiectasia* *Eur J Pediatr Neurol* 2016;20:140-146
- Paulino TL, Rafael MN, Hix S, Shigueoka DC, Ajzen SA, Kochi C, Suano-Souza FI, da Silva R, Costa-Carvalho BT, Sarni ROS. *Is age a risk factor for liver disease and metabolic alterations in Ataxia Telangiectasia patients?* *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:136-143
- Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. *Ataxia Telangiectasia: a review*. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:159-180.
- Russo I, Cosentino C, Del Giudice E, Broccoletti T, Amorusi S, Cirillo E, Aloj G, Fusco A, Costanzo V, Pignata C. *In Ataxia Telangiectasia betamethasone response is inversely correlated to cerebellar atrophy and directly to antioxidative capacity*. *Eur J Neurol* 2009;16:755-759
- Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G, Ziv Y, Vanaigaitte L, Tagle DA, Smith S, Uziel T, Sfez S, Ashkenazi M, Pecker I, Fridman M, Harnik R, Patanjali SR, Simmons A, Clines GA, Sartiel A, Gatti RA, Chessa L, Sanal O, Lavin MF, Jaspers NGJ, Taylor AMR, Arlett CF, Miki T, Weissman SM, Lovett M, Collins FS, Shiloh Y. *A single Ataxia Telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase*. *Science* 1995;268:1749-1753
- Schon K, van Os NJH, Ocroft N, Baxendale H, Scoffings D, Ray J, Suri M, Whitehouse WP, Mehta PR, Everett N, Bottolo L, van de Warrenburg BP, Byrd PJ, Weemaes C, Willemsen MA, Tischkowitz M, Taylor AM, Hensiek AE. *Genotype, extrapyramidal features, and severity of variant Ataxia Telangiectasia*. *Ann Neurol* 2019;85:170-180
- Shenhod E, Benzeev B, Sarouk I, Heimer G, Nissenkorn A. *Functional parameter measurements in children with ataxia telangiectasia*. *Dev Med Child Neurol* 2020;62:207-213
- Slack J, Albert MH, Balashov D, Belohradsky BH, Bertaina A, Bleesing J, Booth C, Buechner J, Buckley RH, Ouachée-Charadin M, Deripapa E, Drabko K, Eapen M, Feuchtinger T, Finocchi A, Gaspar HB, Ghosh S, Gillio A, Gonzalez-Granado LI, Grunebaum E, Güngör T, Heilmann C, Helminen M, Higuchi K, Imai K, Kalwak K, Kanazawa N, Karasu G, Kucuk ZY, Laberko A, Lange A, Mahlaoui N, Meisel R, Moshous D, Muramatsu H, Parikh S, Pasic S, Schmid I, Schuetz C, Schulz A, Schultz KR, Shaw PJ, Slatte MA, Sykora KW, Tamura S, Taskinen M, Wawer A, Wolska-Kuśnierz B, Cowan MJ, Fischer A, Gennery AR; Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the European Society for Immunodeficiencies; Stem Cell Transplant for Immunodeficiencies in Europe (SCETIDE); Center for International Blood and Marrow Transplant Research; Primary Immunodeficiency Treatment Consortium. *Outcome of hematopoietic cell transplantation for DNA double-strand*

break repair disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:322-328

Stewart E, Prayle AP, Tooke A, pasalodos S, Suri M, Bush A, Bhatt JM. *Growth and nutrition in children with Ataxia Telangiectasia*. *Growth Factors* 2017;35:125-130

Swift M, Reitnauer PJ, Morrell D, Chase CL. *Breast and other cancers in families with Ataxia Telangiectasia*. *N Engl J Med* 1987;316:1289-1294

Szczawińska-Popłonyk A, Olejniczak K, Tapolska-Jóźwiak K, Boruczkowski M, Jończyk-Potoczna K, Małydyk J, Bręborowicz A. *Cutaneous and systemic granulomatosis in ataxia-telangiectasia: a clinico-pathological study*. *Postepy Dermatol Allergol* 2020a;37:760-765

Szczawińska-Popłonyk A, Ossowska L, Jończyk-Potoczna K. *Granulomatous liver disease in ataxia-telangiectasia with hyper-IgM phenotype: a case report*. *Front Pediatr* 2020b;8:570330

Taylor AM, Harnden DG, Arlett CF, Harcourt SA, Lehmann AR, Stevens S, Bridges BA. *Ataxia Telangiectasia: a human mutation with abnormal radiation sensitivity*. *Nature* 1975;258:427- 429

Telve AHG, Camargo CHF, Munhoz RP. *More than ataxia – Movement disorders in Ataxia Telangiectasia*. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;46:3-8

van Os NJH, Jansen AFM, van Deuren M, Haraldsson A, van Driel NTM, Etzioni A, van der Flier M, Haaxma CA, Morio T, Rawat A, Schoenaker MHD, Soresina A, Taylor AMR, van de Warrenburg BPC, Weemaes CMR, Roeleveld N, Willemsen MAAP. *Ataxia Telangiectasia: Immunodeficiency and survival*. *Clin Immunol* 2017;178:45-55

van Os NJ, Roeleveld N, Weemaes CM, Jongmans MC, Janssens GO, Taylor AM, Hoogerbrugge N, Willemsen MA. *Health risks for Ataxia Telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline*. *Clin Genet* 2016;90:105–117

van Os NJH, Haaxma CA, van del Flier M, Merkus PJFM, van Deuren M, de Groot IJM, Loeffen J, ven de Warrenburg BPC, Willemsen MAAP, *A-T study group* *Ataxia Telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment*. *Dev Med Child Neurol* 2017;59:680-689

Voss S, Pietzner J, Hoche F, Taylor AM, Last JI, Schubert R, Zielen S. *Growth retardation and growth hormone deficiency in patients with Ataxia Telangiectasia*. *Growth Factors* 2014;32:123-129

Walsh MF, Chang VY, Kohlmann WK, Scott HS, Cunniff C, Bourdeaut F, Molenaar JJ, Porter CC, Sandlund JT, Plon

SE, Wang LL, Savage SA. *Recommendations for Childhood Cancer Screening and Surveillance in DNA Repair Disorders*. 2017;23:e23-e31

Weiss B, Krauthammer A, Soudack M, Lahad A, Sarouk I, Somech R, Heimer G, Ben-Zeev B, Nissenkorn A. *Liver disease in pediatric patients with Ataxia Telangiectasia: A novel report*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:550-555

Waelke S, Valessky E, Bakhtiar S, Pommerening H, Pfeffermann LM, Schubert R, Zielen S. *Treatment of Granulomas in patients with Ataxia Telangiectasia*. *Front Immunol* 2018;18 Sept

Zaki-Dizaji M, Akrami SM, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. *Inflammation, a significant player of Ataxia Telangiectasia pathogenesis?* *Inflamm Res* 2018;67:559-570

Chi siamo

L'Associazione Nazionale Atassia Telangiectasia (ANAT) si è costituita per la Ricerca, la Prevenzione e la Terapia dell'Atassia Telangiectasia (A-T), una malattia genetica rara dell'infanzia che causa progressiva disabilità e deficit immunitari che mettono a rischio la vita dei ragazzi.

L'associazione, inizialmente intitolata "Davide De Marini", è stata fondata nel 1994 a Fano dal papà di Davide, Alfredo, che ad oggi ne è il presidente onorario.

Nel 2016 ha intrapreso una stretta e concreta collaborazione con le altre associazioni presenti in Italia, «Gli Amici di Valentina» di Torino e «Noi per Lorenzo» di Verona, per creare una rete nazionale tra famiglie, medici e centri di ricerca ed unire così gli sforzi a sostegno della ricerca sull'A-T.

L'opera di riorganizzazione e rinnovamento iniziata al termine del 2016 ha portato a fine 2017 all'adozione della nuova denominazione sociale, alla modifica dello Statuto ed al rinnovo del rinnovo del Consiglio Direttivo, di cui fanno parte ben undici rappresentanti di famiglie sparse sul territorio nazionale. ANAT vanta tra i membri del Comitato Scientifico gli studiosi più prestigiosi del campo.

Cosa facciamo

L'Associazione Nazionale AT è impegnata su più fronti per combattere l'AT:

Ricerca scientifica per trovare una cura per questa malattia genetica rara che causa una severa disabilità e morte precoce;

Prevenzione per promuovere una diagnosi precoce e attendibile;

Terapia per individuare strutture che concorrano fattivamente al miglioramento della qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie sia dal punto di vista sociale che sanitario;

Informazione per diffondere notizie e aggiornamenti alle famiglie con persone affette, sensibilizzare l'opinione pubblica sull'esistenza di questa malattia e dei problemi ad essa connessi.

Come puoi aiutarci

• **Associandoti:** la quota annuale di adesione è di **€ 15** come **socio ordinario**, di € 50 come socio sostenitore o di **€ 100** come **socio benefattore**.

Compila il modulo direttamente on line aprendo questo link:

<https://www.associazione-at.it/atassia-telangiectasia/come-puoi-aiutarci/>

• **Destinando il 5 x mille:** indicando nella dichiarazione dei redditi il codice fiscale dell'associazione **96268980586**. La donazione non ti costa nulla.

• **Sostegno diretto:** effettuando erogazioni liberali con un versamento tramite:

Bonifico su conto corrente bancario: **IBAN IT81M052162431000000011734**

Bollettino postale al **C/c postale n° 10448611**

Tramite **PayPal** all'indirizzo donazioni@associazione-at.it

Contatti

Via Rinalducci, 30 – 61032 – Fano – PU – Italy

Mobile Phone: +39 338 999 4730



www.associazione-at.it