

MORBO DI CANAVAN

DESCRIZIONE DELLA PATOLOGIA

La malattia e' stata chiamata cosi' da Myrtille Canavan, il ricercatore che per primo l'ha descritta nel 1931.

DEFINIZIONE:

Malattia neurodegenerativa caratterizzata da degenerazione della sostanza bianca del sistema nervoso centrale (CNS) e dall'osservazione di condizioni patologiche del CNS.

EPIDEMIOLOGIA:

Incidenza: rara

eta' di inizio: da neonatale a infanzia (a seconda della forma)

fattori di rischio: familiare - autosomica recessiva (Tipo I)

cromosoma numero:

gene: aspartocilase

frequente nelle popolazioni ebreo Ashkenazi (Tipo I)

PATOGENESI:

1. Background

un difetto genetico riguardante l'aspartociclase (che normalmente separa l'acido N-acetilaspatico dal gruppo N-acetil) cio' implica l'accumulo di acido N-Acetilaspatico in tutta la materia bianca (specificamente negli astrociti).

PATOLOGIA:

1. Vacuolizzazione Spugnosa/Degenerazione.

L'accumulo di acido N-acetilaspatico porta alla vacuolizzazione della materia bianca con rigonfiamento degli astrociti il che implica una degenerazione spugnosa delle fibre mieliche necessaria per determinare una diagnosi. Questo tipo di degenerazione non e' tipica di questa malattia come invece lo e', ad esempio, nella FENILCHETONURIA (in cui il deficit riguarda l'enzima fenilalanina idrossilasi).

TIPI:

Tipo I: FORMA NEONATALE
Tipo II: FORMA INFANTILE
Tipo III: FORMA GIOVANILE

CARATTERISTICHE CLINICHE:

1. TIPO I - Forma Neonatale

La malattia si presenta alla nascita.
La morte avviene entro le prime settimane di vita.

MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE

ipotono, letargia, e diminuzione dei movimenti spontanei, difficoltà nella suzione, deglutizione e alimentazione, irritabilità e respiro Cheyne-Stokes.

2. TIPO II - Forma Infantile

La malattia si manifesta nei primi mesi di vita.
E' la forma più comune.
La morte avviene entro i primi 10 anni.

MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE

Inizialmente: appiattimento e ritardo dello sviluppo psicomotorio
ipotonia infantile, letargia, scarso controllo di testa e collo.
Più tardi: Disturbi del movimento, ipotonia quindi spasticità con decorticazione e postura decrebrata e COREOATETOSI.

ALTRI

megaencefalia con aumento della circonferenza cranica, nistagmo, atrofia ottica, e cecità mancato accrescimento con reflusso gastroesofageo.

3. TIPO III - Forma Giovanile

La malattia sopraggiunge dopo i 5 anni di eta', la morte avviene in adolescenza.

MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE

Inizialmente: atassia, tremore, deterioramento mentale, PTOSI.
Piu' tardi: demenza, DISARTRIA, SINDROME CEREBELLARE PROGRESSIVA, spasticita' atrofia ottica, pigmentazione anormale della retina.

INDAGINI DIAGNOSTICHE:

DIAGNOSI

Quantita' anormali di acido N-acetilaspatico nell'urina (300 x normale), nel sangue, e nel FLUIDO CEREBROSPINALE (CFS) (urina e siero per amino acidi).

Deficienza di aspartociclase (meno 40% del normale) nella coltura dei FIBROBLASTI della pelle.

STUDI RADIOGRAFICI

1. CT/MRI

leucodistrofia progressiva con degenerazione diffusa della materia bianca, attenuazione diffusa di materia bianca, piu' tardi atrofia cerebrale con dilatazione ventricolare.

GESTIONE:

TERAPIE DI SUPPORTO

Nessuna terapia disponibile, trattamento della spasticita' del movimento, CRISI EPILETTICHE, e dei problemi dell'alimentazione.

DESCRIZIONE E STORIA CLINICA

caratteristiche cliniche importanti si presentano nella prima infanzia, atonia dei muscoli del collo, iperestensione di gambe e flessione di braccia, cecita', gravi difetti mentali, megaloencefalia, e morte in media verso 18 mesi.

In Matalon e altri (1989) troviamo la classificazione delle tre forme della malattia di Canavan quella congenita, infantile, e giovanile. Studi patologici mostrano degenerazione spugnosa della

materia bianca.

Questa degenerazione spugnosa e' una mutazione morfologica non-specificata, che avviene in varie zone del cervello. Una degenerazione piuttosto simile a quella della malattia di Canavan-Van e nella malattia di Bogaert-Bertrand e' stata osservata in un caso di OMOCISTINURIA (Chou e Waisman, 1965).

Feigelman e altri (1991) descrivono la malattia di Canavan in una donna di 33 anni con discendenza ebraica Ashkenazi.

All'eta' di 2 anni, le era stato diagnosticato un ritardo mentale e una paralisi celebrale extrapiramidale.

A 5 anni di eta', era cieca, ma ambedue le pupille reagivano alla luce, mostrava atteggiamenti decerebrati che provocano acute estensioni del collo. So osservava anche una IPERREFLESSIA con una risposta di estensione plantare.

Le prime crisi generalizzate avvennero a 8 anni di eta'.

Dai 20 anni, ha mostrato atrofia bilaterale ottica. Al momento del rapporto a 33 anni e 6 mesi, era ormai in un "persistente stato vegetativo".

Una sorella piu' giovane era anche ritardata sia a livello mentale che di sviluppo ed e' morta dopo un'aspirazione all'eta' di 9 anni.

Negli Stati Uniti la malattia di Canavan e' stata osservata in bambini di razza ebraica i cui antenati hanno vissuto in Vilna (Banker e altri, 1964).

In una famiglia Iraniana con genitori cugini in primo grado, Mahloudji e altri (1970), hanno descritto il caso di 4 fratellini colpiti su 9.

Matalon (1990) afferma che tra piu' di 70 ammalati studiati biochimicamente, solo circa 5 e' non-ebreo.

I casi ebrei possono essere rintracciati in una particolare area dell'Europa Orientale. Egli aveva informazioni su circa 35 casi che furono identificati in Arabia Saudita. Anormalita' morfologiche dei mitocondri degli astrociti e' stata evidenziata da Adornato e altri (1972).

Hagenfeldt e altri (1967) e Kvittingen e altri (1986) riportano casi di ACIDURIA di N-acetilasparginico, e Divry e altri. (1988) riportano di un fratello e una sorella malati. Nel caso di Kvittingen e altri (1986), aspartociclase era normale, mentre nel caso di Hagenfeldt e altri (1967), l'aspartocilase era insufficiente.

Dati sull'enzima non erano disponibili invece nel caso di Dvry e altri (1988). In 3 pazienti di 2 famiglie con diagnosi di degenerazione cerebrale spongiforme, Matalon e altri (1988) hanno trovato una maggiore quantita' di acido N-acetilasparginico (NAA) nell'urina e nel plasma.

L'aspartocilase e' stata misurata in una coltura dei fibroblasti dell'epidermide di un paziente di ciascuna famiglia, ed e' stata trovata una completa deficienza dell'enzima.

Benche' la funzione dell'acido N-acetilaspatico non e' ben conosciuta, e' noto che esiste in alta concentrazione nel cervello umano. Inoltre Matalon e altri (1988) riportano di una deficienza dell'aspartocilase trovata in un caso di malattia di Canavan in una terza famiglia in Australia.

Ozand e altri (1990) trovano attivita' insufficiente dell'aspartocilase nella coltura dei fibroblasti di 12 pazienti con malattia di Canavan in Arabia Saudita, dove la malattia e' apparentemente poco frequente.

(L'aspartocilase (EC 3.5.1.15) e' chiamato anche aminoacylase-2. Aminoacylase-1 (EC 3.5.1.14) suddivide acylated L-amino acidi, meno che L-aspartate, in L-amino acidi e un gruppo di acil; vedere ACY1, 104620).

Matalon e altri (1989) riportano studi su 21 pazienti con malattia di Canavan la cui diagnosi di degenerazione spugnosa e' stata confermata dalla biopsia del cervello in 14 di questi. Tutti questi pazienti presentavano una eccessiva escrezione di NAA nell'urina quasi 200 volte maggiore rispetto alle quantita' trovate in individui della stessa eta' o portatori sani.

Un campione di liquido cerebrospinale di un paziente con malattia di Canavan contiene 232 micromoli/litro di NAA, mentre in un campione di controllo l'NAA non era determinabile.

Deficienza di aspartocilase e' stata trovata in tutti i 21 pazienti. I livelli di aspartocilase nei portatori erano meno del 50% dei valori di controllo.

Matalon e altri (1989) hanno anche mostrato che quantita' non elevate di NAA sono state trovate nell'urina di pazienti con altre forme di leucodistrofia come la malattia di Alexander, in cui si osserva una megalencefalia simile a quella dei pazienti con CD, leucodistrofia metacromatica, malattia di Krabbe e Adrenoleucodistrofia.

Kaul e altri (1993) hanno clonato il cDNA dell'aspartocilase umano (e indicato poi con ASP) e misurato 1.435 coppie base; hanno mostrato inoltre che l'isolato cDNA esprime l'attivita' dell'aspartocilase in batteri.

Nell'85% dei 34 Canavan alleli esaminati, hanno trovato un A-to-C TRASVERSIONE nel NUCLEOTIDE 854 che ha come conseguenza la prevista MUTAZIONE DI SENSO glu 285-to-ala che e' parte del dominio del catalitico dell'aspartocilase.

La malattia di Canavan e' la sola malattia genetica nota provocata da un difetto nel metabolismo di un piccolo METABOLITA, l'acido N-acetyl-L-aspartic, sintetizzato esclusivamente nel cervello in una maniera cellulare-specifica.

Aspartocilase compie una catalizzazione idrolitica di questa molecola in aspartato ed acetato.

Kaul e altri (1993) dissero che la malattia di Canavan era meno rara di quanto si pensasse prima poiche' solo nel loro centro ne' avevano diagnosticati 145 casi.

Per la diagnosi prenatale sono consigliabili i metodi DNA poiche' una diagnosi enzimatica e' resa difficile dalla ridotta attivita' diretta o in coltura dei villi coriali, o degli AMNIOCITI.

Kaul e altri (1994) hanno clonato il gene ASPA umano e hanno trovato che misura 29 kb del genoma.

L'aspartocilase umano e' codificato da 6 ESONI intercorsi da 5 INTRONI. Gli esoni variano da 94 (esone 3) a 514 (esone 6) base.

L'esone/introne di raccordo della giunzione segue il gt/ag la regola della sequenza continua. Da analisi SOUTHERN BLOT delle linee genomiche del DNA della cellula somatica ibrida uomo/topo, Kaul e altri (1994) hanno localizzato IL GENE ASPA UMANO NEL CROMOSOMA 17.

La localizzazione e' stata raffinata a 17pter-p13 da fluorescenza in ibridazione della sua posizione originale o normale (in situ).

Kaul e altri (1994) hanno riportato analisi della mutazione del gene dell'ASPA in 64 casi con malattia di Canavan.

Dei 128 cromosomi analizzati Canavan non correlati, 88 provenivano da analisi di Ashkenazi di discendenza ebrea. Le mutazioni glu285-to-ala cromosomiche contate in questa popolazione per l'82.9%, seguono dalla tyr231-to-ter (14.8%) e le mutazioni 433,G-to-A,-2 (1.1%).

Le 3 mutazioni cromosomiche per un totale del 98,8% del Canavan hanno origine ebrae Ashkenazi. Una mutazione ala305-to-glu (271900.0003) e' stata trovata esclusivamente in esaminati di discendenza europea non-ebreo e costituisce il 60% delle mutazioni dei 40 cromosomi di questa popolazione.

L'evidenza piu' frequente di certe mutazioni ha suggerito una trasmissione genetica specifica.

E' curioso, comunque, che piu' di una mutazione sia relativamente comune nella popolazione semita Ashkenazi; infatti troviamo anche la mutazione relativa della malattia di Tay-Sachs e quella della malattia Gaucher.

Shaag e altri (1995) hanno trovato una varieta' di mutazioni nel gene ACY2 in pazienti non-ebrei con malattia di Canavan. In 19 pazienti non-ebrei hanno trovato mutazioni del punto 4, 4 mutazioni eliminate, e un esone saltato.

La mutazione ala305-to-glu che conta il 39,5% degli ALLELI mutati ed era pan-europeo (i.e., identificata in pazienti di origine greca, polacca, danese, francese, spagnola, italiana, ed britannica) e' probabilmente la mutazione piu' antica.

Al contrario la gly274-to-arg e la cancellazione dell'esone 4

(indicato come 527 del 108 da loro) e' stato trovato solo in pazienti di origine turca, e la mutazione cys218-to-ter e' stata identificata solo in pazienti di provenienza zingara.

La presenza della mutazione A305E e' stata identificata in pazienti affetti sia dalla forma piu' grave che da quella piu' mite della malattia di Canavan.

La mutazione e' stata identificata in 31 dei 38 alleli nei 19 pazienti non-ebrei, e rappresenta un tasso di 81.6% della scoperta complessiva. Tutte 9 mutazioni identificate in pazienti non-ebrei e trovato negli esoni 4-6 del gene ACY2.

MALATTIA DI CANAVAN (ASPA, GLU285ALA)

In 29 di 34 alleli prelevati da un campione di 17 discendenti (non correlate) di ebrei Ashkenazi, Kaul e altri (1993) hanno trovato la mancanza della mutazione glu 285-to-ala. Dei 17 esaminati, ne sono stati trovati 12 omozigoti per la mutazione e 5 eterozigoti composti, la mutazione sul secondo allele di Canavan rimane da determinare.

Elpeleg e altri (1994) trovarono che la transizione A-to-C dal nucleotide 854 del cDNA era presente in stato omozigote in tutti e 18 i pazienti con malattia di Canavan osservati in Israele. Tutti erano ebrei Ashkenazi israeliani. Tra 879 israeliani ebrei Ashkenazi sani, 15 eterozigoti sono risultati portatori, cio' rappresenta un tasso di 1:59 e suggerisce uno screening sicuro per la mutazione fra coppie provenienti da particolari etnie.

MALATTIA DI CANAVAN (ASPA, CYS152ARG)

In un bambino arabo con malattia di Canavan, Kaul e altri (1995) hanno riconosciuto una transizione T-to-C al nucleotide 454 che ha come conseguenza una sostituzione cys152-to-arg dell'amminoacido. Questa era la seconda mutazione di senso e la quinta mutazione di ogni tipo e' descritta per il gene ASPA.

MALATTIA DI CANAVAN (ASPA, ALA305GLU)

Shaag e altri (1995) hanno trovato la mutazione A305E dovuto a una GCA-to-GAA transversion in 15 fuori of 38 alleli mutanti in 19 pazienti non-ebrei. Questa distribuzione era pan-European, e suggerisce che questa e' la mutazione piu' antica.

MALATTIA DI CANAVAN (ASPA, CYS218TER)

In 3 pazienti della stirpe Zingara con malattia di Canavan, Shaag e altri (1995) hanno trovato una mutazione omozigote per C218X che ha causato da una trasversione TGC-to-TGA.

VEDERE ANCHE:

Aduchi and Aronson (1967); Banker and Victor (1979); Hogan and Richardson (1965); Kaul et al. (1994); Morcaldi et al. (1969); Schmidt et al. (1978); Ungar and Goodman (1983); van Bogaert (1963); ZURhein et al. (1960).

RIFERIMENTI

1. Adornato, B.T.; O'Brien, J.S.; lampert, P.W.; Roe, T.F.; Neustein, H.B.:
Cerebral spongy degeneration of infancy: a biochemical and ultrastructural study of affected twins.
Neurology 22: 202-210, 1972.
2. Aduchi, M.; Aronson, S.M.:
Studies on spongy degeneration of the central nervous system (van Bogaert-Bertrand type).
In: Aronson, S.M.; Volk, B.W.:
Inborn Disorders of Sphingolipid Metabolism. Oxford: Pergamon Press (pub.) 1967. Pp. 129-147.
3. Banker, B.O.; Robertson, J.T.; Victor, M.:
Spongy degeneration of the centrale nervous system in infancy.
Neurology 14: 981-1001, 1964.
4. Banker, B.Q.; Victor, M.:
Spongy degeneration of infancy.
In: Goodman, R.E.; Motulsky, A.G.:
Genetic Diseases Among Ashkenazi Jews, New York: Raven Press (pub.) 1979.
Pp. 201-216.
5. Chou S.M.; Waisman, H.A.:
Spongy degeneration of the central nervous system: case of homocystinuria.
Arch. Path. 79: 357-363, 1965.
6. Divry, P.; Vianey-Liaud, C.; Macabeo, V.; Rapin, F.; Echenne, B.:
N-acetulaspartic aciduria: report of three new cases in children with a neurological syndrome associating macrocephaly and leucodystrophy.
J. Inherit. Metab. Dis. 11: 307-308, 1988.
7. Elpeleg, O.N.; Amikster, Y.; Barash, V.; Branski, D.; Shaag, A.:
The frequency of the C854 mutation in the aspartoacylase gene in Ashkenazi Jews in Israel.
Am. J. Hum. Genet. 55: 287-288, 1994.
8. Feigelman, T.; Shih, V.E.; Buyse, M.L.:
Prolonged survival in Canavan disease.
Dysmorph. Clin. Genet. 5: 107-110, 1991.
9. Haegenfeldt, L.; Bollgren, I.; Venizelos, N.:

N-acetylaspartic aciduria due to aspartoacylase deficiency-a new etiology of childhood leukodystrophy.

J. Inherit. Metab. Dis. 10: 135-141, 1967.

10. Hogan, G.R.; Richardson, E.P., Jr.:

Spongy degeneration of the nervous system (Canavan's disease): report of a case in an Irish-American family.

Pediatrics 35: 284-294, 1965.

11. Kaul, R.; Balamurugan, K.; Gao, G.P.; Matalon, R.:

Canavan disease: genomic organization and localization of human ASPA to 17p13-ter and conservation of the ASPA gene during evolution.

Genomics 21: 364-370, 1994.

12. Kaul, R.; Gao, G.P.; Aloya, M.; Balamurugan, K.; Petrosky, A.; Michals, K.; Matalon, R.:

Canavan disease: mutations among Jewish and non-Jewish patients.

Am. J. Hum. Genet. 55: 34-41, 1994.

13. Kaul, R.; Gao, G.P.; Michals, K.; Whelan, D.T.; Levin, S.; Matalon, R.:

Novel (cys152-to-arg) missense mutation in an Arab patient with Canavan disease.

Hum. Mutat. 5: 269-271, 1995.

15. Kvittingen, E.A.; Guldal, G.; Borsting, S.; Skalpe, I.O.; Stokke, O.; Jellum, E.:

N-acetylaspartic aciduria in a child with a progressive cerebral atrophy. Clin. Chim. Acta 158: 217-227, 1986.

16. Mahloudji, M.; Daneshbod, K.; Karjoo, M.:

Familial spongy degeneration of the brain.

Arch. Neurol. 22: 294-298, 1970.

17. Matalon, R.: Personal Communication. Miami, Fla., 11/3/1990.

18. Matalon, R.; Kaul, R.; Casanova, J.; Michals, K.; Johnson, A.; Rapin, I.; Gashkoff, P.; Deanching, M.:

Aspartoacylase deficiency: the enzyme defect in Canavan disease. J. Inherit. Metab. Dis. 12 (suppl. 2): 329-331, 1989.

19. Matalon, R.; Michals, K.; Sebesta, D.; Deanching, M.; Gashkoff, P.; Casanova, J.:

Aspartoacylase deficiency and N-acetylaspartic aciduria in patients with Canavan disease.

Am. J. Med. Genet. 29: 463-471, 1988.

20. Morcaldi, L.; Salvati, G.; Giordano, G.G.; Guazzi, G.C.:

Congenital van Bogaert-Bertrand disease in a non-Jewish family.

Acta Genet. Med. Gemellol. 18: 142-157, 1969.

21. Ozand, P.T.; Gascon, G.G.; Dhalla, M.:

Aspartoacylase deficiency and Canavan disease in Saudi Arabia. Am. J. Hum. Genet. 35: 266-268, 1990.

22. Schmidt, H.; Rott, H.-D.; Neuhauser, G.; Neumann, W.:

Spongiose Hirndystrophie im fruhen Kindesalter (Typ Canavan-van

Bogaert-Bertrand): Erkrankung von 3 Geschwistern einer nichtjüdischen Familie aus Oberfranken.

Klin. Paediat. 190: 580-585. 1978.

23. Shaag, A.; Anikster, Y.; Christensen, E.; Glustein, J.Z.; Fois, A.; Michelakakis, H.; Nigro, F.; Pronicka, E.; Ribes, A.; Zobot, M.T.; Elpeleg, O.N.: The molecular basis of Canavan (aspartoacylase deficiency) disease in European non-Jewish patients. Am. J. Hum. Genet. 57: 572-580, 1995.

24. Ungar, M.; Goodman, R.M.: Spongy degeneration of the brain in Israel: a retrospective study. Clin. Genet. 23: 23-29, \983.

25. van Bogaert, L.:

Familial spongy degeneration of the brain. (Complementary study of the family R).

Acta Psychiat. Neurol. Scand. 39: 107-113, 1963.

26. Zurhein, G.M.; Eichman, P.L.; Puletti, F.:

Familial idiocy with spongy degeneration of the central nervous system of van Bogaert-Bertrand type. Neurology 10: 998-1006, 1960.

Fonte : <http://www.canavan.it>



Tutti i Diritti Riservati