

STROKE METABOLICO IN PAZIENTE CON DEFICIT DI DHPR: UNA NUOVA CARATTERISTICA FENOTIPICA LEGATA A DEFICIT CEREBRALE SECONDARIO DI FOLATI?

Mastrangelo M.¹, Bove R.¹, Ricciardi G.¹, Manti F.¹, De Leo S.², Leuzzi V.¹

¹ "Sapienza" Università di Roma, Neuroscienze e Salute mentale, Sezione di Neuropsichiatria Infantile, Roma

² "Sapienza" Università di Roma, Medicina interna e nutrizione clinica, Roma



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

SIMMESN
2021

Introduzione

Il deficit di Diidropteridina Reduttasi (DHPR) è un disturbo del metabolismo della Tetraidrobiopterina (BH4), cofattore essenziale di numerosi enzimi (Fenilalanina, Tirosina e Triptofano idrossilasi), coinvolti nella sintesi di dopamina, serotonina, epinefrina e norepinefrina (Fig.1). Si presenta generalmente con quadri di distonia/parkinsonismo ed altri disturbi del movimento, ritardo psicomotorio, epilessia ed iperfenilalaninemia perinatale. L'incidenza di episodi di stroke nei pazienti affetti da tale deficit non è nota, trattandosi di una condizione rara ed essendo stati descritti pochi ed isolati casi in letteratura.

Descrizione del caso

Si descrive il caso di una paziente di 18 anni affetta da deficit di Diidropteridina Reduttasi (DHPR), diagnosticato in epoca neonatale, a seguito del riscontro di iperfenilalaninemia allo screening neonatale. In particolare, a seguito del rilievo di elevati livelli di Fenilalanina, la bambina veniva sottoposta, nel primo trimestre di vita, ad approfondimenti diagnostici, mediante indagini metaboliche e genetiche, dalle quali emergevano elevati valori di 3-Orto-Metildopa (2278 nmol/L; valori normali <50) e 5-Idrossitriptofano (408 nmol/L; valori normali <10) su liquido cefalorachidiano (LCR) e di biopterina liquorale e urinaria (9,55 microg/L; valori normali 2,4-7,10) mentre l'analisi molecolare del gene QDPR confermava il sospetto diagnostico, mediante riscontro di una mutazione de novo c.41T>C in omozigosi.

Clinicamente la bambina presentava, sin dai primi mesi, un severo ritardo delle acquisizioni associato a rigidità diffusa prevalente agli arti inferiori. Veniva impostata terapia basata su restrizione proteica e tentativi con Tetrabiopterina, Levodopa, Tript-OH, Acido folico, Inibitori delle Monoamino Ossidasi (MAO-B).

All'età di 3 anni presentava un primo episodio convulsivo febbrile, di tipo focale e dai 9 anni episodi critici focali in apiressia, accompagnati da altri caratterizzati da mioclonie palpebrali, retroulsione dei globi oculari o di tipo assenza. Veniva effettuato neuroimaging, nella norma e impostata terapia con antiepilettici, modulata negli anni in relazione all'andamento clinico (Levetiracetam, Etosuccimide, Fenobarbital, Topiramato, Valproato di sodio, Acetazolamide, Lacosamide).

All'età di 11 anni la bambina presentava un episodio caratterizzato da cefalea, vomito, alterazione del visus a sinistra e dello stato di coscienza seguito da stato di male convulsivo e, all'obiettività neurologica, un' emiparesi spastico-distonica destra residuale. Alla RMN dell'encefalo veniva riscontrato un alterato segnale cortico-sottocorticale post-centrale a sinistra, con restrizione del segnale nelle sequenze di diffusione (Fig. 2 e 3).

Attualmente è raggiunto un buon compenso metabolico, mentre a livello clinico la paziente presenta un quadro di disabilità intellettiva di grado severo (QIT 40), aggressività eterodiretta, episodi critici polimorfi (focali con/senza secondaria generalizzazione, assenze atipiche) ricorrenti e pluriquotidiani. All'obiettività neurologica residua un pattern caratterizzato da emiparesi spastico-distonica a destra con prevalente compromissione dell'arto superiore, bradicinesia, deficit nell'inseguimento visivo (prevalentemente in direzione verticale di sguardo verso l'alto), lieve dismetria, movimenti discinetici, faticabilità alle prove di coordinazione e deficit della deambulazione, per cui richiede supporto bilaterale.

Discussione

Lo stroke metabolico costituisce una manifestazione inusuale del deficit di DHPR. E' stato documentato in pochi casi e, la cosa interessante, è che si è potuto osservare anche in pazienti con un buon controllo metabolico e un trattamento impostato ed avviato precocemente. La patogenesi degli episodi di stroke, nei pazienti con tale deficit enzimatico, è probabilmente correlata ad una ridotta disponibilità di 5MTHF liquorale (come testimoniato dal riscontro di bassi livelli dello stesso nel loro LCR), conseguente all'aumentato reclutamento dell'enzima diidrofolato reduttasi all'interno di un circuito vicariante per produrre BH4. La riduzione dei livelli di 5MTHF potrebbe spiegare l'insorgenza degli episodi di stroke e della convulsività in tali pazienti.

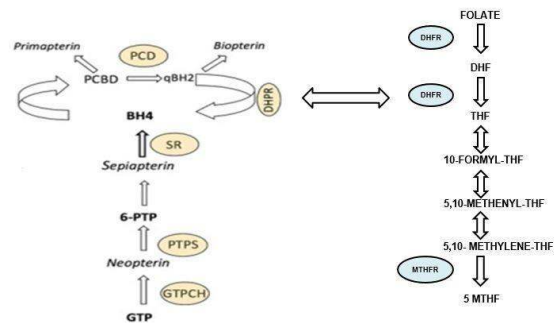


Fig.1

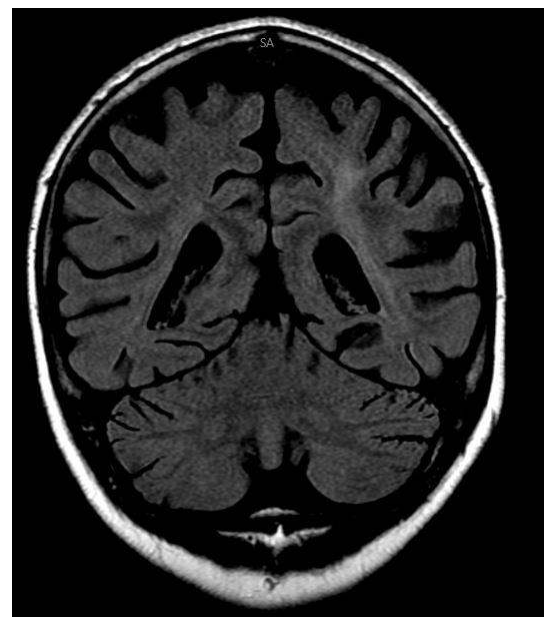


Fig.2

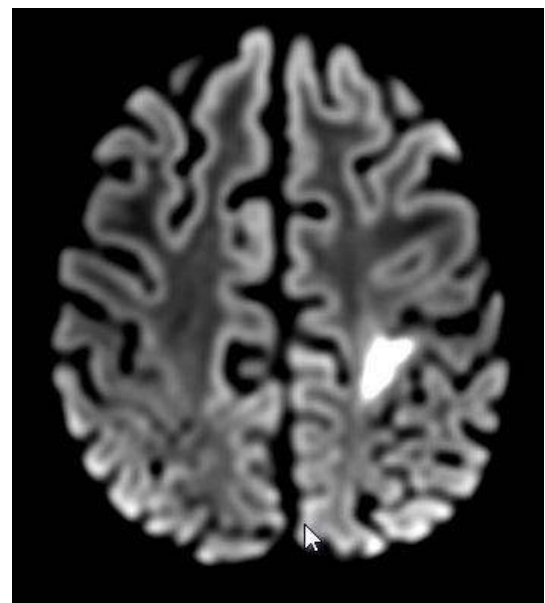


Fig.3

Immagini

Fig. 1 Pathway metabolico DHPR.

Galosi, S., Nardecchia, F., & Leuzzi, V. (2020). Treatable inherited movement disorders in children: spotlight on clinical and biochemical features. *Movement disorders clinical practice*, 7(2), 154-166.

Fig. 2 RMN encefalo della paziente (T2 Flair, trasversale) che mostra iperintensità del segnale della sostanza bianca.

Fig. 3: RMN encefalo della paziente (DWI, longitudinale) che mostra una riduzione della diffusione.