

ADRENOLEUCODISTROFIA

Il termine di **Adrenoleucodistrofia** è usato per descrivere due malattie legate a difetti enzimatici geneticamente determinati e caratterizzate dall'accumulo plasmatico e tissutale di acidi grassi a catena lunga e molto lunga ("Very Long Chain Fatty A"; VLCFA). La prima riconosce un modello di trasmissione di tipo autosomico recessivo, ed è chiamata adrenoleucodistrofia neonatale, la seconda è legata al cromosoma X. Malgrado il loro nome sia simile, l'adrenoleucodistrofia neonatale e quella legata all'X devono essere chiaramente distinte.

L'**Adrenoleucodistrofia neonatale** è stata collegata a più geni (almeno 5) associati alla biogenesi dei perossisomi, e fa parte del cosiddetto spettro della sindrome di Zellweger, un gruppo di malattie autosomiche recessive che interessano la formazione dei perossisomi funzionanti. I difetti del metabolismo producono così un accumulo di acidi grassi a catena molto lunga (VLCFA), che danneggia le cellule nervose in fase di sviluppo e determina quadri clinici caratterizzati da sordità neurosensoriale, retinite pigmentosa, disfunzioni multiorgano e ritardo di crescita psicomotoria con residue disabilità cognitive più o meno gravi.

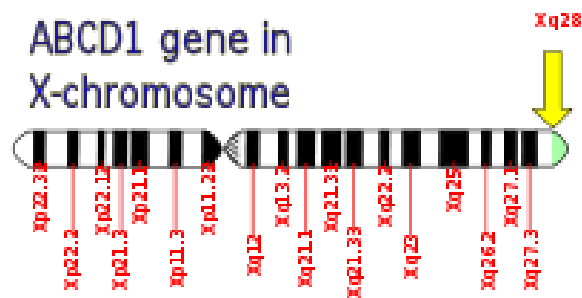
L'**Adrenoleucodistrofia X-legata** (nota anche come ALD, X-ALD, adrenomieloneuropatia, AMN, malattia di Siemerling-Creutzfeldt o malattia di Addison-Schilder) è un disturbo della beta ossidazione degli acidi grassi perossisomali che provoca l'accumulo dei VLCFA nei tessuti di tutto il corpo. I tessuti più gravemente colpiti sono la mielina nel Sistema Nervoso Centrale (SNC), la corteccia surrenale e le cellule di Leydig nei testicoli. Clinicamente l'ALD è un disturbo eterogeneo, che si presenta con diversi e distinti fenotipi, e un non chiaro modello di correlazione genotipo-fenotipo. È una malattia legata al cromosoma X, e quindi l'ALD si presenta più comunemente nei maschi, tuttavia circa il 50% delle femmine eterozigoti mostra alcuni sintomi, nel corso della vita. Circa due terzi dei pazienti ALD si presenterà con forma cerebrale infantile della malattia, che è la forma più grave. Essa è caratterizzata da normale sviluppo nella prima infanzia, seguita da rapida degenerazione dello stato di coscienza fino ad arrivare allo stato vegetativo. Le altre forme di ALD variano in termini di insorgenza e gravità clinica, che vanno da insufficienza surrenalica a progressiva paraparesi spastica nella prima età adulta (questa forma della malattia è tipicamente conosciuta come adrenomieloneuropatia o AMN).

ADRENOLEUCODISTROFIA E ADRENOMIELONEUROPATIA

CHE COSA SONO?

L'Adrenoleucodistrofia X-legata

L'adrenoleucodistrofia legata al cromosoma X (X-ALD) è una malattia neurodegenerativa metabolica ereditaria causata da mutazioni/delezioni nel gene *ABCD1* localizzato sul braccio lungo del cromosoma X (Xq28). Questo gene codifica per una proteina trasportatrice di membrana, l'ALDP-funzionale, il cui meccanismo di azione non è conosciuto del tutto. La sua attività permetterebbe alle catene molto lunghe di acidi grassi ("Very Long Chain Fatty Acids", VLFA; C24-C26) di entrare nei perossisomi - organelli cellulari che si comportano come un comparto metabolico specializzato - ed essere digeriti. Nei pazienti affetti da X-ALD il difetto genetico altera questa via metabolica, ne consegue una ridotta degradazione dei VLCFA in particolar modo degli acidi grassi C26:0 (acido esacosanoico) e C24:0 (acido tetracosanoico) che pertanto aumentano nel plasma e si accumulano nei tessuti, in particolare nel sangue, nel Sistema Nervoso Centrale (SNC; cervello e/o midollo spinale), nelle ghiandole surrenaliche e nelle gonadi.



A livello del SNC, l'accumulo di queste molecole determina processi di demielinizzazione, ossia distruzione della mielina, la sostanza lipoproteica che costituisce la guaina di rivestimento degli assoni. La degenerazione mielinica è causa, oltre che di disordine motorio di tipo piramidale che si esprime clinicamente come tetraparesi o paraparesi spastica, deficit cognitivi di varia entità, riduzione dell'acuità visiva e uditiva, perdita della coordinazione motoria con atassia cerebellare, episodi convulsivi. Nelle ghiandole surrenali, l'accumulo di VLCFA determina un danno a carico della corticale del surrene con conseguente deficit di cortisolo, in quanto nella corticale del surrene sono presenti le cellule che in risposta all'ACTH, ormone adrenocorticotropo sintetizzato dalle cellule dall'ipofisi anteriore, producono il cortisolo endogeno (equivalente del cortisone).

COME SI TRASMETTE?

L'adrenoleucodistrofia è una malattia ereditaria X-legata. Una patologia è considerata X-legata quando il gene coinvolto è localizzato sul cromosoma X, uno dei due cromosomi sessuali. Nei maschi, che hanno un unico cromosoma X, l'alterazione della copia del gene in ogni cellula è sufficiente a causare la malattia, in quanto il prodotto genico (nel caso dell'ALD la proteina coinvolta nel metabolismo degli acidi grassi a catena molto lunga) è totalmente assente nell'organismo. La trasmissione avviene da padre affetto alle figlie (XX), non ai figli maschi (XY) a cui il padre può trasmettere solo il cromosoma Y. Le femmine sono definite portatrici in quanto, essendo dotate di due cromosomi X, il prodotto genico è ridotto rispetto alla normale fisiologia ma non completamente assente come avviene nei maschi affetti. Per questo, le femmine portatrici potranno presentare una sintomatologia che può essere sfumata (AMN-simile), o nessuna sintomatologia. Inoltre, le femmine portatrici hanno il 50% di possibilità di trasmettere il gene mutato ai figli maschi e alle figlie femmine lo stato di portatrice

(Fig.1).

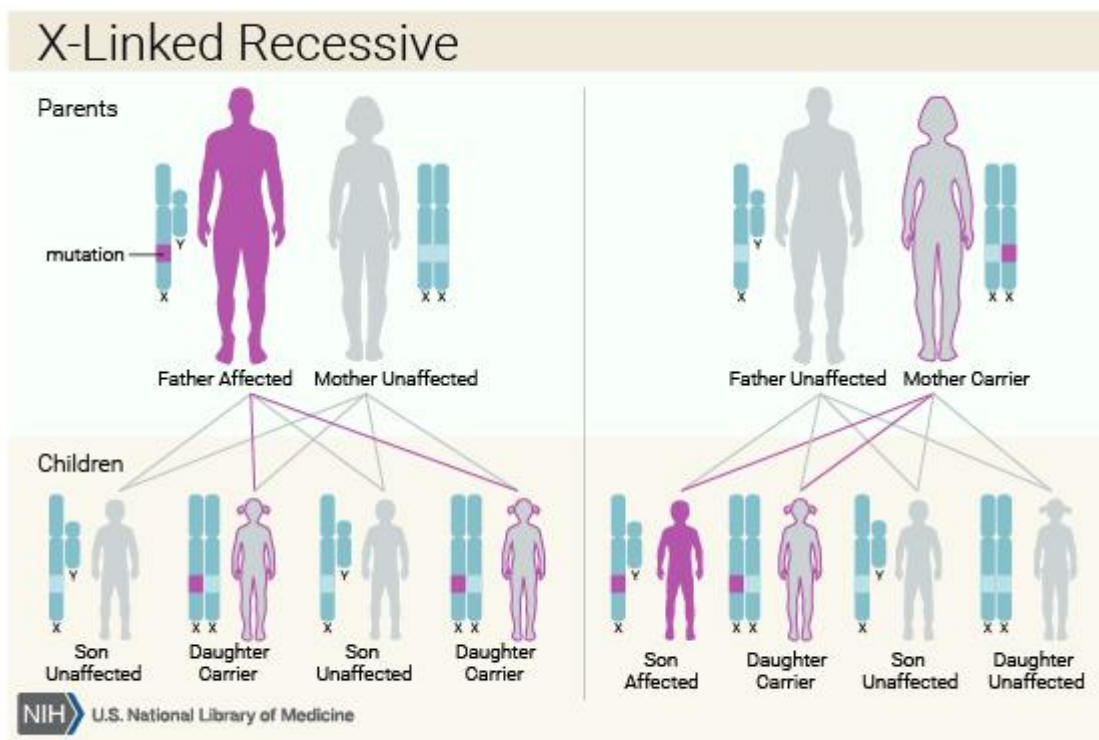


Figura 1: Modalità di trasmissione ALD/AMN. Parents: genitori; mutation: mutazione; Father affected: padre affetto; Mother unaffected: madre non affetta; Father unaffected: padre non affetto; mother Carrier: madre portatrice; Son unaffected: figlio non affetto; Daughter carrier: figlia portatrice; Son affected: figlio affetto; Daughter unaffected: figlia non affetta. Fonte: (<http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/illustrations>)

QUANTO È COMUNE L'ALD?

L'Adrenoleucodistrofia è il tipo di leucodistrofia più comune. Va differenziata, come abbiamo precedentemente detto, dall'Adrenoleucodistrofia neonatale, che è una variante della sindrome di Zellweger. Le indagini più recenti hanno permesso di stimare una frequenza di 1:42.000 maschi e di 1:17.000 (incluso sia le eterozigoti femmine che i maschi affetti). Attualmente in Italia ci sono meno di 200 pazienti diagnosticati rispetto agli oltre 1200 attesi.

COME SI MANIFESTA?

L'espressione clinica è variabile e non vi è correlazione genotipo-fenotipo. La malattia può manifestarsi fenotipicamente in modo molto variabile anche all'interno di una stessa famiglia.

Allo stato attuale sono state identificate *tre varianti principali*:

1. *Adrenoleucodistrofia - Forma cerebrale infantile* (~35% dei maschi affetti). È il fenotipo più rapidamente progressivo e devastante di ALD. L'età di esordio è compreso più frequentemente tra i quattro e gli otto anni di età, con un picco all'età di sette anni. È raro che esordisca prima dei tre anni di età. Ma nel complesso, per i pazienti ALD di sesso maschile il rischio di sviluppare la forma di ALD cerebrale, nel corso della vita sia durante l'infanzia o in età adulta, è di circa il 60%. I pazienti presentano gravi deficit

comportamentali e/o di apprendimento, spesso diagnosticati come disturbo da deficit di attenzione-iperattività. Questi comportamenti possono persistere per vari mesi. Successivamente compaiono sintomi quali deterioramento della capacità di scrittura, e diminuzione del rendimento scolastico; difficoltà nella comprensione del linguaggio verbale e nella lettura, disorientamento spaziale; “goffaggine” motoria; disturbi visivi, uditivi; crisi convulsive (talvolta la prima manifestazione). La progressione è spesso rapida, con invalidità totale in sei mesi, allettamento in stato vegetativo. In queste condizioni i pazienti richiedono assistenza infermieristica a tempo pieno e l'alimentazione viene assicurata per sondino nasogastrico o gastrostomia. Di solito il decesso si verifica da 2 a 4 anni dopo l'insorgenza dei sintomi iniziali, ovvero – se adeguatamente assistiti - i pazienti possono rimanere in un apparente stato vegetativo per diversi anni. Il declino neurologico rapido dei pazienti con ALD cerebrale è associato ad una reazione infiammatoria nella sostanza bianca cerebrale, che assomiglia ma può essere distinto da quello che si verifica nella sclerosi multipla. La maggior parte dei pazienti ha ridotta funzionalità surrenalica, sintomatologia che in genere precede il rilievo dei disturbi neurologici.

2. *Adrenomieloneuropatia dell'adulto* (~40% -45% dei pazienti). La presentazione tipica è nella II-III decade di vita ed è caratterizzata da rigidità progressiva e debolezza degli arti inferiori, disturbi del controllo sfinterico, e disfunzioni sessuali. Tutti i sintomi hanno una lenta progressione. Circa il 20% dei pazienti può mostrare un grado di coinvolgimento cerebrale caratterizzato da disturbi cognitivi e del comportamento, possibilmente evolutivi.
3. *Malattia di Addison* (~10% dei pazienti). I maschi presentano segni di insufficienza surrenalica in una fascia di età compresa tra i due anni e l'età adulta, più comunemente tra i 7 e gli 8 anni. L'insufficienza cortico-surrenalica può manifestarsi con vomito inspiegabile e debolezza o coma, aumento della pigmentazione cutanea con colorito bronzino della pelle, episodi febbrili ricorrenti. L'esame neurologico non evidenzia segni di patologia. Nel complesso, la funzione surrenale è anormale nel 90% dei pazienti con ALD infantile neurologicamente sintomatici e nel 70% degli uomini con adrenomieloneuropatia. Di solito la funzione è normale nelle femmine portatrici. Gli indicatori più sensibili di disfunzione surrenalica sono i livelli elevati di ACTH plasmatico e l'aumento del cortisolo plasmatico in risposta allo stimolo esogeno con ACTH. Gli anticorpi anti-surrene non sono presenti.

Altri fenotipi

In letteratura vengono descritte altre forme più rare che nel complesso rappresentano il 5% -10% delle presentazioni cliniche:

4. *Adrenoleucodistrofia dell'adolescente e dell'adulto*: si osserva dall'età di 10 anni e si presenta con cefalea, aumento della pressione intracranica, disturbi motori o difetti del visus, disturbi del linguaggio con afasia o altri segni neurologici da coinvolgimento del SNC.
5. *Demenza atipica*: si caratterizza per disturbi del comportamento e demenza ad esordio in età adulta, con decorso rapidamente progressivo.
6. *Sindrome cerebellare pura*: si caratterizza per atassia con disturbi della coordinazione motoria e dell'equilibrio.
7. *Sindrome disautonomica*: disturbi della minzione, dell'alvo, impotenza sessuale, ipotensione ortostatica.
8. *Forma asintomatica delle donne portatrici*: nessuna evidenza di disfunzione neurologica o endocrina. Nel 20% dei casi, la sintomatologia può manifestarsi con una paraparesi spastica dopo la 4° – 5° decade, mentre raramente si può rilevare una disfunzione cortico-surrenale.

È evidente si tratti di una patologia a fenotipo variabile, pertanto la prognosi varia dalle forme rapidamente ingravescenti (forma infantile e adolescenziale) a forme che rimangono stazionarie nel tempo e/o che presentano una evoluzione più lenta. Le forme infantili, quando hanno una compromissione cerebrale massiva, possono in uno o due anni peggiorare significativamente fino allo stato vegetativo con possibile *exitus* in pochi anni, per coinvolgimento delle strutture vitali del tronco encefalico.

COME SI FA LA DIAGNOSI?

Il dosaggio su plasma (ottenibile da semplice prelievo di sangue venoso) degli acidi grassi a catena lunga e molto lunga, permette di confermare la diagnosi di ALD/AMN X-legata, se questi risultano essere aumentati rispetto ai limiti fisiologici. Laddove la storia familiare non sia contributiva e il dosaggio dei VLCFA non sia conclusivo, si procede, previo consenso informato, all'analisi genetica-molecolare del gene ABCD1.

APPROFONDIMENTI

COS'È IL DNA?

Il DNA è il materiale ereditario presente in tutte le cellule degli organismi. Identificato per la prima volta nel 1953 da Watson e Crick, il DNA si presenta come un doppio filamento, la cui architettura può essere ricondotta ad una scala a chiocciola. Tutte le informazioni



contenute sono presenti sotto forma di un codice a quattro lettere: A (adenina), G (guanina), C (citosina) e T (timina), che rappresentano le basi azotate del DNA. Così come le lettere dell'alfabeto possono combinarsi in un certo ordine per formare una parola oppure una frase, l'ordine di queste basi descrive una precisa informazione necessaria all'organismo per il suo corretto funzionamento.

COS'È UN GENE?

Un gene è una porzione di DNA la cui specifica sequenza di basi (A,T,C,G) detiene le informazioni necessarie alla produzione di una specifica proteina. Così, il gene ABCD1 detiene le informazioni necessarie per la produzione della proteina ALDP (*Adrenoleukodystrophy protein*). Se la sequenza delle basi all'interno di un gene cambia, avremo una mutazione genetica. Tale mutazione, sarà a sua volta responsabile della produzione di una proteina con un difetto nella propria struttura, per il quale non sarà più capace di svolgere la propria funzione biologica, come avviene nell'ALD/AMN.

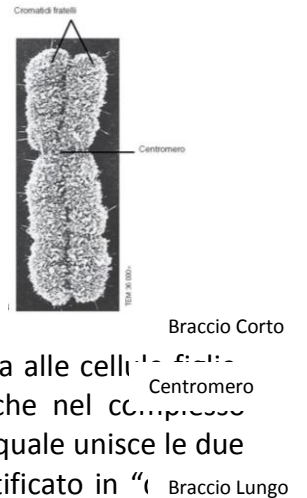
GENE ABCD1

Nel caso dell'ALD, mutazioni nel gene ABCD1 (ufficialmente identificato come *ATP-binding cassette, sub-family D, member 1*) sono causa della carenza di un trasportatore cellulare, localizzato sulla membrana dei perossisomi e conosciuto come ALDP (*Adrenoleukodystrophy protein*). Si pensa che questa proteina giochi un ruolo importante nella degradazione degli acidi grassi a lunghissima catena (VLCFA) all'interno dei perossisomi. Quando questi trasportatori mancano, il catabolismo dei VLCFA è compromesso, risultando in un accumulo anomalo di elevati livelli di questi grassi nell'organismo. Per maggiori informazioni si può consultare il sito Genetics

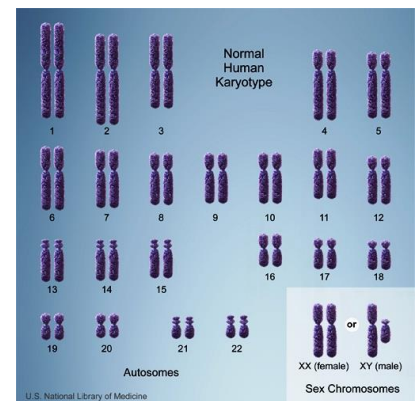
Home Reference della National Library of Medicine, al seguente indirizzo: **ABCD1** (<http://ghr.nlm.nih.gov/gene=abcd1>)

Cos'è un cromosoma?

Nel nucleo di ogni cella, la molecola di DNA è confezionata in strutture filiformi chiamati cromosomi (dal greco χρώμα colore e σώμα, corpo). Durante il processo riproduttivo della cellula, ciascuna unità funzionale di DNA, dopo essersi duplicata, si compatta associata a specifiche proteine e viene trasmessa alle cellule figlie. La molecola di DNA è superavvolta intorno a proteine chiamate "istoni", che nel complesso formano il cromosoma. Ogni cromosoma ha un punto chiamato centromero, il quale unisce le due sezioni definite cromatidi o "braccio del cromosoma". Il braccio lungo è identificato in "q" mentre il braccio corto in "p arm".



Ogni cellula somatica umana ha 22 coppie di cromosomi omologhi (chiamati anche autosomi), numerati da 1 a 22, e una coppia di cromosomi sessuali (chiamati anche eterocromosomi o cromosomi sessuali), per un totale di 23 coppie. Il sesso di un individuo è determinato dall'associazione dei cromosomi sessuali: le femmine hanno due cromosomi X (XX), mentre i maschi hanno un cromosoma X e un cromosoma Y (XY). I due cromosomi X sono omologhi alla donna, ma il cromosoma Y è omologo al cromosoma X solo per una piccola parte (regione pseudoautosomica). Per il gene ABCD1, Xq28 sta ad indicare che il gene è localizzato sul braccio lungo del cromosoma X nel locus 28.



PEROSSISOMI

I perossisomi sono dei piccoli organelli cellulari coinvolti nella degradazione di molte molecole biologiche. In particolare, i perossisomi esercitano molte azioni che vanno dall'ossidazione degli acidi grassi a lunga catena (detta beta-ossidazione), alla sintesi del colesterolo e degli acidi biliari nelle cellule epatiche. Intervengono altresì nel metabolismo degli amminoacidi e prendono parte al processo di smaltimento dei composti metabolici tossici.

NEURONI

Il **neurone**, o **cellula nervosa**, è una cellula eccitabile costituente l'unità funzionale di base del sistema nervoso. Concorre insieme alle cellule gliali, che forniscono diverse funzioni tra cui il supporto e la nutrizione dei neuroni e ai vasi alla formazione del tessuto nervoso. I neuroni sono dotati di due proprietà fisiologiche: l'eccitabilità, vale a dire la capacità di rispondere a stimoli e convertirli in impulsi nervosi, e la conducibilità, vale a dire la capacità di trasmettere impulsi. I neuroni di uno stesso individuo si differenziano cambiando il loro patrimonio genetico.

Grazie alle sue peculiari proprietà fisiologiche e chimiche è in grado di ricevere ed elaborare le informazioni provenienti dall'ambiente, ed inviare dalle risposte contestualmente appropriate. Il neurone è costituito da un corpo cellulare, il soma, nel quale avvengono tutti i processi metabolici necessari alla normale funzionalità cellulare. Dal corpo cellulare hanno origine due tipi di prolungamenti: i dendriti, deputati alla ricezione delle informazioni, e l'assone, tramite il quale vengono inviate le informazioni alle cellule bersaglio. Affinché queste informazioni non si disperdano ed arrivino integre alla cellula bersaglio, gli assoni sono rivestiti ad opera delle cellule gliali, di mielina, che per la propria natura lipidica ha un'azione isolante, garantendo la corretta conduzione dello stimolo, sia in termini di qualità che di intensità. Nell'adrenoleucodistrofia, una omeostasi disturbata dei VLCFA nelle cellule gliali può contribuire alla destabilizzazione della guaina mielinica con progressiva demielinizzazione del sistema nervoso centrale o periferico e deterioramento della funzione assonale.

Cos'è l'Adrenocorticotropina (ACTH)?

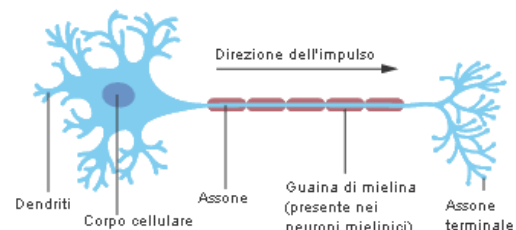
L'ormone adrenocorticotropo (Adreno Cortico Tropic Hormone - ACTH), conosciuto anche come corticotropina, è un ormone proteico prodotto dalle cellule dell'ipofisi anteriore (*adenipofisi*, una piccola ghiandola situata alla base del cranio secretoria). L'ACTH è importante per la secrezione di cortisolo da parte della corticale del surrene; esso è collegato alla zona cerebrale e alla ghiandola pineale dove regola i metabolismi, il riposo e la sonnolenza.

Cos'è il cortisolo?

Il cortisolo è un ormone prodotto dalle ghiandole surrenali, più precisamente dalla porzione corticale. È un ormone di tipo steroideo, derivante cioè dal colesterolo, ed in particolare appartiene alla categoria dei glucocorticoidi. Coerentemente con il proprio andamento circadiano, mobilita le risorse energetiche dell'individuo affinché esse siano correttamente disponibili per il fabbisogno giornaliero.

Cos'è l'Atassia?

L'atassia (dal greco α - [un prefisso negativo] + $\tau\acute{\alpha}\xi\varsigma$ [ordine] = "mancanza di ordine") è un segno neurologico sinonimo di movimento disorganizzato, mal coordinato o goffo. Può interessare i movimenti degli occhi, la parola (con conseguente disartria), i singoli arti, il tronco, la stazione eretta, la deambulazione. Il problema all'origine dei sintomi può situarsi a livello del sistema sensitivo propriocettivo per lesioni posteriori del midollo spinale oppure per danno ai nervi periferici **e determinare l'atassia locomotoria che si presenta durante la marcia (atassia da deficit di informazione o propriocettiva) o a livello della capacità di coordinare il movimento in cui la problematica coinvolge il cervelletto (atassia cerebellare) e si manifesta con incoordinazione motoria o disturbi dell'equilibrio. Può anche talvolta essere causata da un problema nell'orecchio interno (atassia vestibolare)**. Più raramente un quadro di instabilità e mancanza di equilibrio può essere determinato da lesioni di strutture corticali superiori, come il lobo frontale, il lobo temporale o il lobo parietale.



Tra queste, la più frequente è l'atassia del lobo frontale, che è caratterizzata da incapacità a mantenere il tronco e gli arti inferiori in asse, con marcata tendenza alla retropulsione.

Cos'è la Paraparesi Spastica?

Per paraparesi spastica si intende una sintomatologia caratterizzata da rigidità degli arti inferiori, aumento patologico del tono muscolare, riflessi osteotendinei vivaci, segni di disfunzione del sistema piramidale (segno di Babinski). Ne deriva un disturbo della deambulazione e della forza degli arti.

Cos'è la Mielopatia?

Per mielopatia si intende una patologia a carico del midollo spinale. In questa patologia il midollo spinale può essere coinvolto per degenerazione della sostanza bianca dei fasci che lo attraversano, ne consegue una riduzione del volume totale su base atrofica. Si manifesta con paraparesi spastica (vedi sopra), urgenza minzionale, deficit della sensibilità propriocettiva.

Cos'è la Neuropatia Periferica?

Il termine di Neuropatia periferica è usato per descrivere disturbi conseguenti a danno dei nervi periferici. Nei pazienti affetti da ALD si riscontra spesso una polineuropatia, ossia un danno bilaterale e simmetrico a carico di più di un nervo periferico. I sintomi dipendono dal tipo di fibra nervosa interessata (motoria, sensitiva, vegetativa) e dalla loro localizzazione, ma nella maggior parte dei casi la sintomatologia è caratterizzata da debolezza, parestesie (tipo formicolio e/o dolore). La debolezza muscolare e l'astenia sono sintomi dovuti a una compromissione dei nervi motori. Quando sono interessati gli arti inferiori, si possono manifestare faticabilità e senso di legnosità degli arti, con difficoltà nel salire le scale, nel camminare o correre. Se sono interessati gli arti superiori, si può provare fatica nel portare la borsa della spesa, nello svitare i coperchi dei barattoli, nell'aprire la porta, o nel pettinarsi. Una lesione dei nervi sensitivi può causare sintomi molto diversi, quali disturbi della sensibilità soggettiva (parestesie) con intorpidimento, formicolio, sensazione di "spilli" o aghi o pizzicotti, prurito, bruciori, freddo, fitte dolorose e profonde, scosse elettriche. Questi disturbi spesso peggiorano di notte. Si possono, inoltre, avere sensazioni spiacevoli scatenate dallo stimolo tattile (disestesie), oppure riduzione (ipoestesia) e scomparsa (anestesia) della sensibilità, che possono far sì che ci si tagli o scotti senza rendersene conto. Può esserci una atassia d'informazione (vedi atassia da deficit di informazione) in cui non si è sicuri di dove si trovino esattamente i piedi e può insorgere incoordinazione e insicurezza nel camminare. Oppure ci si può accorgere che il modo di camminare si è modificato, senza capire esattamente come o perché. È possibile che i piedi vengano "trascinati", oppure la base di appoggio per la marcia si allarga nel tentativo di mantenere l'equilibrio. Una lesione delle fibre autonome può causare, deficit vegetativi come ipotensione, anidrosi, secchezza delle fauci, disturbi dell'alvo, spasmi intestinali e turbe sfinteriche, disturbi sessuali, anomalie del ritmo cardiaco, processi deformativi a carico di ossa ed articolazioni di mani e piedi con dita ad artiglio, lesioni della cute per microtraumi e ulcere perforanti, per diminuzione della funzione trofica dei nervi sensitivi nel territorio di innervazione. E senso di instabilità e/o vertigini quando si è in piedi. Inoltre, costipazione, diarrea, disfunzioni sessuali, e assottigliamento della pelle, con facilità a sviluppare lividi e difficoltà nella guarigione delle ferite.

Demenza

La demenza è una sindrome, di solito cronica o progressiva, in cui è alterata la funzione cognitiva (capacità di eseguire operazioni mentali), che si distingue dal normale invecchiamento fisiologico. I domini coinvolti sono la memoria a breve e lungo termine, il pensiero astratto, l'orientamento spazio temporale, la comprensione, il calcolo, la capacità di apprendimento, il linguaggio, la capacità critica e il giudizio, la denominazione, il disegno. La coscienza non è interessata. Un peggioramento del controllo emotivo, del comportamento sociale o della motivazione accompagna spesso, e talora precede i disturbi della funzione cognitiva. Numerosi sono i test somministrabili al paziente, in grado di quantificare i deficit cognitivi (tra questi il più semplice è il Mini Mental State Examination).

Glossario

Acidi grassi: Una componente importante dei grassi che vengono utilizzati dal corpo per produrre energia.

Assoni: fibre nervose in grado di condurre rapidamente impulsi lontano dal corpo cellulare del neurone.

Cellula: La singola unità che compone ogni tessuto del corpo. Tutti gli esseri viventi sono costituiti da una o più cellule.

Corteccia surrenale: Lo strato esterno della ghiandola surrenale. Essa secreta mineralcorticoidi, androgeni e glucocorticoidi.

Cromosoma: Un cromosoma è un pacchetto organizzato di DNA che si trova nel nucleo della cellula. Gli esseri umani hanno 23 coppie di cromosomi - 22 coppie di cromosomi numerati, chiamati autosomi, e un paio di cromosomi sessuali X e Y. Ogni genitore contribuisce un cromosoma per ogni coppia in modo che i figli ottengano la metà dei loro cromosomi dalla madre e metà dal padre.

Ereditario: in biologia il termine si riferisce ai fattori che possono essere trasmessi attraverso i geni da una generazione all'altra.

Eredità: la trasmissione genetica di una particolare qualità o tratto dai genitori ai figli.

Espressione genica: manifestazione fenotipica delle informazioni contenute nei geni.

Fisiologico: riferito alle normali funzioni biologiche dell'organismo.

Fenotipo: Le caratteristiche fisiche e/o biochimiche osservabili dell'espressione di un gene. Caratteristiche osservabili di un individuo, sono per esempio l'altezza, il colore degli occhi, e i gruppi sanguigni. Od anche, la presentazione clinica di un individuo con un genotipo particolare. Alcuni tratti sono in gran parte determinati dal genotipo, mentre altri tratti sono in gran parte determinati dai fattori ambientali.

Gene: L'unità fisica e funzionale fondamentale dell'ereditarietà. Un gene è una sequenza ordinata di nucleotidi, situata in una posizione particolare su un particolare cromosoma e codifica per uno specifico prodotto funzionale (cioè una molecola di proteina o RNA).

Genotipo: Il contributo genetico al fenotipo.

Ghiandole surrenali: ghiandole situati nei tessuti retroperitoneali al polo superiore di ciascun rene.

Infiammazione: processo fisiopatologico caratterizzato da lesioni o distruzione dei tessuti

causata da una varietà di reazioni chimiche e citologiche. Si manifesta solitamente con i tipici segni di dolore, calore, rossore, gonfiore e perdita di funzione.

Insufficienza surrenalica: riduzione, a carattere permanente o transitorio, reversibile o irreversibile, della secrezione degli ormoni elaborati dal surrene.

Istoni: Piccole proteine (circa 12-20 kD) necessarie al corretto impacchettamento del DNA nelle sue forme superavvolte; sono importanti per la corretta espressione dei geni. Alcune varianti di istoni sono associate alla regolazione dell'espressione genica.

Manifestazioni neurologiche: segni e sintomi clinici causati da lesioni o disfunzioni del sistema nervoso.

Membrana cellulare: Uno strato molto sottile di tessuto lipidico, nel quale sono immerse proteine e carboidrati, che ricopre la superficie cellulare.

Membrane intracellulari: Membrane di strutture subcellulari.

Mutazione ereditaria: cambiamento all'interno della sequenza di geni presenti nelle cellule germinali (ovuli o spermatozoi) che sarà incorporato nel DNA di ogni cellula della prole.

Proteine di membrana: Proteine che si trovano nelle membrane cellulari ed intracellulari. Vengono distinte in enzimi associati alla membrana, proteine antigeniche, proteine di trasporto e recettori.

Sistema Nervoso Centrale: comprende cervello, midollo spinale, e meningi.

Referenze

Dubey P, Raymond GV, Moser AB, Kharkar S, Bezman L, Moser HW. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long chain fatty acid screening. *J Pediatr.* 2005 Apr;146(4):528-32.

Ghizzoni L, Cappa M, Chrousos G, Loche S, Maghnie M. Adrenoleukodystrophy. (eds): *Pediatric Adrenal Diseases.* Endocr Dev. Basel, Karger, 2011, vol 20, pp 149–160

Kemp S, Pujol A, Waterham HR, van Geel BM, Boehm CD, Raymond GV, Cutting GR, Wanders RJ, Moser HW ABCD1 mutations and the X-linked adrenoleukodystrophy mutation database: role in diagnosis and clinical correlations. *Hum Mutat.* 2001 Dec;18(6):499-515.

Lan F, Wang Z, Xie H, Huang L, Ke L, Yang B, Zhu Z. Molecular diagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy: experience from a clinical genetic laboratory in mainland China with report of 13 novel mutations. *Clin Chim Acta.* 2011 May 12; 412 (11-12): 970-4

Montagna G, Di Biase A, Cappa M, Melone MA, Piantadosi C, Colabianchi D, Patrono C, Attori L, Cannelli N, Cotrufo R, Salvati S, Santorelli FM.

Identification of seven novel mutations in ABCD1 by a DHPLC-based assay in Italian patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Hum Mutat.* 2005 Feb;25(2):222.

Moser H, Dubey P, Fatemi A. Progress in X-linked adrenoleukodystrophy. *Curr Opin Neurol.* 2004 Jun;17(3):263-9. Review.