

La sindrome di Segawa in 12 domande

1. Che cos'è la sindrome di Segawa?

È una malattia ereditaria caratterizzata dalla presenza di distonia, un disturbo del movimento che consiste in una contrazione sostenuta dei muscoli degli arti e /o del tronco in grado di determinare l'assunzione di posture anormali. La peculiarità della distonia nella sindrome di Segawa è la brillante risposta alla terapia con levo-dopa, un farmaco in grado di compensare la carenza di un neurotrasmettitore, la dopamina, implicata nella genesi della malattia. Per questo motivo viene anche chiamata distonia dopa responsiva.

2. Quanto è frequente?

La sindrome di Segawa è una malattia rara, con una frequenza nella popolazione europea di 1-5 casi per milione di abitanti. La malattia è più frequente nelle donne.

3. Da cosa è causata?

La malattia è causata da una mutazione in un gene denominato GCH1, localizzato sul cromosoma 14. La mutazione determina la riduzione di un enzima, la GTP cicloidrolasi 1 che partecipa alla sintesi di un cofattore (tetraidrobiopterina) indispensabile per la produzione di diversi neurotrasmettitori tra cui la dopamina, la cui carenza causa il disturbo motorio tipico della sindrome.

4. Come si manifesta?

La malattia si manifesta più frequentemente in età infantile, in media intorno ai 6 anni. Il primo sintomo è spesso una difficoltà nella marcia legata alla distonia di un arto inferiore, mentre più raramente si manifesta con una distonia di un braccio, del collo, o del tronco. In genere i sintomi sono scarsi al mattino e peggiorano nel corso della giornata. Con il tempo la distonia coinvolge più distretti corporei e spesso compare un tremore che si manifesta durante il mantenimento di una postura. Quando la malattia esordisce prima dell'adolescenza si verifica un rallentamento della crescita che è reversibile con un'adeguata terapia.

Talvolta la malattia si rende evidente in età giovanile o adulta, e in questi casi possono prevalere altri sintomi come tremore e rigidità.

Molto raramente la malattia può essere più grave presentandosi già alla nascita con ipotonia e severo ritardo motorio.

5. Come si diagnostica?

In presenza di un adeguato sospetto clinico è opportuno effettuare un tentativo terapeutico con levo-dopa in quanto la presenza di una risposta a questa terapia offre già una buona indicazione per la diagnosi.

I test diagnostici comprendono:

- dosaggio delle pterine (particolari proteine) nel liquor cefalorachidiano
- test da carico con fenilalanina che consiste nella misurazione del rapporto tra fenilalanina e il suo derivato tirosina nel sangue 4-6 ore dopo la somministrazione di fenilalanina, il cui aumento è considerato patologico.
- dosaggio dell'attività dell'enzima carente (GTP cicloidrolasi 1) in colture cellulari

La diagnosi di certezza viene tuttavia posta solo mediante ricerca di una mutazione nel gene responsabile della malattia, anche se questa viene identificata solo nell' 80%-90% dei casi.

Altri esami frequentemente eseguiti per escludere altre possibili diagnosi sono: risonanza magnetica del cervello e DATscan, un esame radiologico che consente di valutare il funzionamento di alcune aree cerebrali. Questi esami sono normali nei pazienti affetti da sindrome di Segawa.

6. Come si cura?

La sindrome di Segawa risponde brillantemente alla terapia con levo-dopa alla dose giornaliera di 300-400 mg associati ad un inibitore della decarbossilasi (IDC) o alla dose di 20-30 mg/kg/die senza IDC. All'inizio del trattamento possono comparire dei movimenti anormali che scompaiono con la riduzione del dosaggio. Generalmente la risposta alla terapia è immediata ma in alcuni casi può comparire dopo alcune settimane dall'inizio del trattamento, che pertanto deve essere continuato almeno per un mese prima di valutarne l'efficacia. La levo-dopa è generalmente ben tollerata e nei pazienti con sindrome di Segawa raramente si verificano effetti collaterali legati alla terapia a lungo termine.

Talvolta il controllo della distonia può essere incompleto e in questi casi è possibile ottenere un miglioramento con l'aggiunta di un farmaco anticolinergico.

7.A chi rivolgersi per la diagnosi?

La sindrome di Segawa è una malattia neurologica pertanto la diagnosi è generalmente posta da un neurologo o da un neuropsichiatra infantile, particolarmente esperti in disturbi del movimento. In Italia esistono numerosi centri accreditati per la diagnosi delle malattie rare ad esordio infantile. Le indagini biochimiche (dosaggio fenilalanina, tirosina, pterine urinarie, dosaggio pterine e amine biogeniche su liquor) vengono eseguite presso l' Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova. La diagnosi genetica viene eseguita presso Laboratorio di Genetica Molecolare 1 dell'Istituto di Scienze Neurologiche CNR di Mangone (CS) e presso l'Istituto Neurologico C. Besta di Milano.

8.Causa invalidità o riduzione dell'aspettativa di vita?

Nella maggior parte dei casi la malattia ha una buona prognosi e raramente è invalidante quando vi è una terapia adeguata, che tuttavia deve essere continuata per tutta la vita. La mortalità non è aumentata nei soggetti affetti.

9. Come si trasmette?

La malattia si trasmette generalmente in maniera autosomica dominante, molto raramente in maniera recessiva. La trasmissione autosomica dominante implica che un genitore affetto dalla malattia abbia, per ogni figlio, il 50% di possibilità di trasmettere il gene mutato.

10. Quante possibilità ci sono che un figlio di un genitore affetto manifesti la malattia?

Non tutti i portatori della mutazione sviluppano la malattia e anche all'interno della stessa famiglia i soggetti affetti possono presentare manifestazioni di diversa gravità. Il motivo di questa possibile diversità non è completamente chiaro. Tuttavia è noto che le donne manifestano la malattia più frequentemente ed in modo più grave. Pertanto è difficile stabilire, anche in presenza della mutazione, quale sarà il decorso della malattia nei discendenti affetti.

11. Una donna affetta può avere una gravidanza normale?

Uno dei problemi che una donna affetta da sindrome di Segawa deve fronteggiare è la scelta sulla continuazione o sospensione della terapia dopaminergica durante la gravidanza. Infatti, dato il riscontro, in studi su animali, di ritardo di crescita intrauterina o sviluppo di malformazioni fetali, la terapia con levo-dopa, associata o meno ad inibitori delle decarbossilasi, è controindicata in gravidanza. Sebbene non esistano numerosi dati sulla gravidanza nelle donne con sindrome di Segawa, i casi riportati indicano la possibilità di portare a termine la gravidanza in terapia, con parto cesareo o naturale, senza particolari problemi per la madre e per il nascituro. Tuttavia non esistono dati conclusivi in letteratura che consentano di stabilire delle precise linee guida, pertanto la scelta sulla continuazione o meno della terapia è affidata alla madre, con il sostegno del neurologo, del ginecologo e dell'ostetrica di riferimento.

L'allattamento è generalmente sconsigliato durante il trattamento.

12. E' possibile fare diagnosi prenatale?

La diagnosi prenatale è possibile solo nel caso in cui la mutazione del genitore affetto sia nota. L'analisi genetica può essere eseguita sulle cellule fetali ottenute mediante amniocentesi alla quindicesima - diciottesima settimana di gestazione o sui villi coriali prelevati alla dodicesima settimana. L'attuale legislazione italiana non consente di eseguire l'analisi preimpianto, possibile in altri Paesi.

Diagnosi genetica di mut GCH1 e TH

Laboratorio di Genetica Molecolare 1

Istituto di Scienze Neurologiche

CNR

Contrada Burga

87050 MANGONE (CS)

ITALIA

Direttore

del laboratorio

[Dr Grazia ANNESI](#)

Telefono 39 0984 9801248

Altro telefono 39 0984 9801233

Fax 39 0984 969306

[Sito web](#)

Dosaggio fenilalanina, tirosina, pterine urinarie, dosaggio pterine e amine biogeniche su liquor

Laboratorio Malattie Metaboliche Ereditarie

U.O.C. Malattie Metaboliche Ereditarie - Dipartimento di

Pediatria

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova

Via Giustiniani 2/3

35128 PADOVA

ITALIA

Direttore

del laboratorio

[Dr Alberto BURLINA](#)

Telefono 39 049
8213569

Altro telefono 39 049
8212536

Fax 39 049
8212536

Segreteria

[Piu informazioni](#)

Diagnosi molecolare delle distonie primarie

U.O. di Neurogenetica Molecolare

Dipartimento di Ricerca Sperimentale e Diagnostica

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta" - sede

Bicocca

Via Libero Temolo 4

20126 MILANO

ITALIA

Direttore

del laboratorio

[Dr Massimo ZEVIANI](#)

Telefono 39 02 23942618

Altro telefono -

Fax 39 02 23942619

[Sito web](#)

[Piu informazioni](#)