

Nome**MALATTIA DI LEIGH****Sinonimi della Malattia**

ENCEFALOMIOPATIA NECROTIZZANTE SUBACUTA (codici)

Malattie comprese e loro sinonimi

MALATTIA DI LEIGH CLASSICA (codici)

MALATTIA DI LEIGH CONNATALE (codici)

MALATTIA DI LEIGH CRONICA (codici)

MALATTIA DI LEIGH DELL'ADULTO (codici)

MALATTIA DI LEIGH GIOVANILE (codici)

MALATTIA DI LEIGH LEGATA AL GENE DELL'

ATPASI 6 (codici)

Definizione

La malattia di Leigh è un raro disturbo neurometabolico ereditario caratterizzato da degenerazione del sistema nervoso centrale, che può essere causato da mutazioni del DNA mitocondriale o da deficit di piruvato deidrogenasi (http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/disorders/leighsdisease_doc.htm). L'incidenza della malattia viene stimata all'incirca in 1/40000. L'età d'esordio per le manifestazioni della malattia è di solito durante l'infanzia o la prima fanciullezza (Scriver et al., 2001. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th Ed., pp.2384-85). Questa è una malattia mitocondriale familiare o sporadica con un'ampia serie di manifestazioni cliniche. Alcuni casi dimostrano una modalità di eredità di eredità. L'esordio in più di metà dei casi è nel primo anno di vita, soprattutto entro il sesto mese, ma si conoscono anche varietà ad esordio tardivo, con un'eterogeneità di presentazione addirittura superiore nell'età giovane adulta. Come con alcune delle altre malattie mitocondriali, l'esordio dei sintomi neurologici è di solito subacuto o improvviso, qualche volta precipitato da un episodio febbrile o un intervento chirurgico (Victor M., Ropper A.H., 2001. *Adams and Victor's Principles of Neurology*, 7th edition, McGraw-Hill, pp.1042-43). Questa malattia ha un distinto quadro neuropatologico, una presentazione clinica estremamente variabile, e difetti genetici biochimici e molecolari multipli. Esistono forme ad eredità autosomica recessiva ed altre ad eredità materna (mutazioni nel DNA mitocondriale). Le caratteristiche cliniche includono manifestazioni proteiformi dovute alle lesioni multifocali nel tronco cerebrale, nel talamo, e nel cervelletto; le più importanti di queste sono le seguenti: Oculomotorie - oftalmoplegia nucleare o supranucleare; nistagmo centrale con componenti rotatorie ed orizzontali; Decorso recidivante-remittente, raramente progressivamente fatale; Respiratorie - caratterizzato da iperventilazione inspiegata, apnea, e respiro irregolare (fame d'aria); Atassia truncale, incoordinazione, e tremore intenzionale, che si evidenziano quando il bambino comincia a camminare (Prasad A and Greenberg CR. 2001. *Ataxia with identified genetic and biochemical defects*. eMedicine).

Segni e Sintomi

Nei bimbi piccoli, perdita del controllo del capo e di altre recenti acquisizioni motorie, ipotonia, diminuzione della capacità di suzione, anoressia e vomito, irritabilità e pianto continuo, convulsioni generalizzate, e scatti mioclonici costituiscono il quadro clinico usuale. Se l'esordio è nel secondo anno, ci sono difficoltà nel camminare, atassia, disartria, regressione psicomotoria, spasmi tonici, disturbi respiratori caratteristici (iperventilazione episodica, specie in corso di infezioni, e periodi di apnea, gasping, e singulto calmo), oftalmoplegia esterna, nistagmo, e

disturbi dello sguardo fisso (come quelli della malattia di Wernicke), paralisi della deglutizione, e movimenti anomali degli arti (soprattutto distonia, ma anche movimenti coreiformi a scatti, ed atassia). Casi lievi, con ritardo dello sviluppo, sono stati confusi con una paralisi cerebrale. In qualche caso sono coinvolti i nervi periferici (areflessia, debolezza, atrofia, e velocità di conduzione rallentate); in pochi, l'insufficienza autonoma è la caratteristica prominente. In alcuni bambini la malattia è episodica; in altri è intermittenemente progressiva e piuttosto protratta, con esacerbazione dei sintomi neurologici associati ad infezioni aspecifiche. Il CSF è di solito normale, ma il contenuto proteico può essere aumentato (Victor M., Ropper A.H., 2001. Adams and Victor's Principles of Neurology, 7th edition, McGraw-Hill, pp.1042-43). Mentre la presentazione clinica della sindrome di Leigh è relativamente costante, nonostante il difetto molecolare, le manifestazioni cliniche di altri membri di famiglia possono essere grandemente influenzate dalla natura del difetto genetico. Generalmente, in famiglie nelle quali la malattia è il risultato della mutazione di un gene nucleare, la presentazione clinica dei membri familiari affetti è simile a quella del probando. Così, per la sindrome di Leigh legata all'X dovuta a mutazioni di piruvato deidrogenasi (PDH) E1a, sono colpiti soprattutto maschi che dovrebbero mostrare un fenotipo grave simile. Parimenti, i pazienti con Leigh con mutazioni recessive nei geni nucleari avranno fenotipi simili nei membri della famiglia affetti, più comuni in caso di matrimoni consanguinei. Di contro, una sindrome di Leigh che sia il risultato di una mutazione di mtDNA eteroplasmico sarà associata con presentazioni cliniche estremamente variabili fra i parenti del ramo materno, con sintomi che includono retinite pigmentosa, oftalmoplegia, atrofia ottica, atassia cerebellare, episodi simil-stroke, epilessia, bassa statura, disturbi del comportamento e del movimento e così via (Scriver et al., 2001. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th Ed., pp. 2477-80). Riassumendo, la presentazione clinica è la seguente: 1. Età: esordio generalmente pediatrico in bambini da 1 a 5 anni. 2. Segni clinici principali: possono comprendere ipotonia, debolezza, atassia, tremore, distress respiratorio (dispnea), apnea, respiro di Cheyne-Stokes. 3. Segni clinici occasionali: cardiomiopatia ipertrofica e coinvolgimento epatico. 4. Reperti neuro-oftalmologici: oftalmoplegia, pupille lente, atrofia ottica, retinite pigmentosa (RP). 5. Storia familiare: possibile (a) storia di Leigh, RP, atassia, ecc. nel ramo materno; (b) legata all'X con maschi affetti; (c) autosomica recessiva con possibile consanguineità (Scriver et al., 2001. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th Ed., pp. 2477-80).

Storia Naturale

L'età usuale d'esordio è entro il primo anno di vita, con morte di solito entro i 5 anni. Un bimbo precedentemente sano e normale manifesta un'encefalopatia progressiva, con una precoce caratteristica sindrome di ipoventilazione centrale. L'ipotonia centrale è importante da subito e può essere seguita più tardi da spasticità. Localizzazioni nel tronco cerebrale si evidenziano come scarsa capacità ad alimentarsi, a succhiare o a deglutire e come oftalmoplegia nucleare o sopranucleare. Ci può essere atrofia ottica, ma anche degenerazione pigmentaria della retina. Se l'esordio avviene dopo che il bambino ha acquisito anche parzialmente la postura diritta, diviene evidente l'atassia. Convulsioni si verificano nella forma ad esordio precoce, soprattutto se dovuta a deficit del complesso piruvato deidrogenasi (PDHC) o alla mutazione mt8993 della NARP (neuropatia, atassia, e retinite pigmentosa). Disturbi del movimento possono comparire anche più tardi nella storia e consistono spesso di mioclonie multifocali. I livelli di lattato e piruvato dosati serialmente nel CSF sono elevati. Il decorso a volte può mostrare della remissione spontanee, e le terapie possono dar l'impressione di arrestare la malattia per qualche tempo. La prognosi per la malattia di Leigh è infausta: la morte è inevitabile, di solito per insufficienza respiratoria o complicanze come una sepsi (Goetz CG. 2003. Textbook of Clinical Neurology. 2nd edition, Saunders, p. 651).

Eziologia

A livello molecolare, la malattia di Leigh può essere causata da difetti sia mendeliani (autosomici recessivi codificati dal DNA nucleare) sia dell'mtDNA. Le aree colpite sono soprattutto i nuclei della base, il tronco cerebrale, e il cervelletto. La corteccia cerebrale e il pigmento retinico sono meno colpiti. Dal punto di vista istologico c'è degenerazione spongiforme, demielinizzazione, gliosi, necrosi, relativo risparmio dei neuroni e proliferazione capillare. Diversi complessi enzimatici coinvolti nel metabolismo respiratorio mitocondriale presentano difetti, singolarmente o in combinazione. Ce ne sono nella citocromo-c ossidasi (COX; complesso IV), nella NADH deidrogenasi (complesso I), nel complesso piruvato deidrogenasi (PDHC), e piruvato carbossilasi. Il difetto più comunemente riportato è all'interno del gene dell'ATPasi 6 alla posizione mt8993 dell'mtDNA, una mutazione da T a G o da T a C, che dà luogo a gravi difetti della produzione di ATP. Questo è lo stesso difetto genico che causa la sindrome NARP (neuropatia, atassia, e retinite pigmentosa) negli adulti (Goetz CG. 2003. Textbook of Clinical Neurology. 2nd edition, Saunders, p. 651). I cambiamenti patologici si presentano come foci bilateralmente simmetrici di necrosi spongiforme con degenerazione mielinica, proliferazione vascolare, e gliosi di talamo, mesencefalo, ponte, bulbo e midollo spinale. I nuclei della base sono caratteristicamente, ma non invariabilmente, colpiti. Ci può essere anche una neuropatia periferica di tipo demielinizante. Nella loro distribuzione ed aspetto istologico, le lesioni del CNS assomigliano a quelle della malattia di Wemicke (la carenza di tiamina) tranne che le lesioni della SNE tendono ad essere più estese - talvolta coinvolgendo lo striato- e a risparmiare i corpi mammillari. Le lesioni, particolarmente quelle dei nuclei lenticolari e del tronco cerebrale possono essere viste alla TAC e sono straordinariamente evidenziate dalla MRI. L'aspetto istochimico del muscolo è normale, anche se al microscopio elettronico si può vedere un numero aumentato di mitocondri (Victor M., Ropper A.H., 2001. Adams and Victor's Principles of Neurology, 7th edition, McGraw-Hill, pp.1042-43).

Diagnosi

Nella malattia di Leigh, lo screening degli aminoacidi ematici può mostrare aminoaciduria nonspecifica. I livelli ematici e, più ancora, liquorali di lattato e piruvato sono elevati, con rapporti lattato/piruvato non sempre di 25:1. Ammoniemia e glicemia sono di solito normali, come pure i valori degli acidi organici urinari. Altri test utili includono la determinazione della biotinidasi sierica, il campionamento ematico per gli acidi grassi a catena molto lunga e la catalasi eritrocitaria, e la determinazione dell'acido pipercolico per escludere malattie dei perossisomi. Nelle sequenze T2-pesate dell'MRI cerebrale, si vedono aree simmetriche di intensità aumentata nel tronco cerebrale, nel cervelletto, e nei nuclei della base. Un EEG può mostrare solamente un rallentamento di fondo consistente con encefalopatia non focale. La spettrometria a MR nucleare, se disponibile, può mostrare un rapporto fosfocreatina/fosfato ridotto nelle aree di cervello affette. La causa specifica è studiata con analisi enzimatica per COX e attività PDHC in fibroblasti cutanei in coltura e/o su biopsia muscolare, e la biopsia muscolare viene effettuata per l'analisi dell'mtDNA. Nella diagnosi differenziale si devono includere tutte le encefalopatie progressive croniche o subacute ad esordio infantile, ma particolarmente le acidurie organiche che si presentano come encefalopatia progressiva: glutaricaciduria tipo 1, deficit di biotinidasi, e fenilchetonuria bipterina-dipendente. Dovrebbero essere prese in considerazione anche altre malattie mitocondriali - malattia mitocondriale infantile letale, malattia perossisomale atipica, e distrofia neurassonale infantile (Goetz CG. 2003. Textbook of Clinical Neurology. 2nd edition, Saunders, p. 651). Riassumendo, i test diagnostici sono i seguenti: 1. Metabolici: (a) possibile aumento del lattato e del piruvato urinario e/o sierico così come di altri intermedi del ciclo dei TCA (es. a-chetoglutarato, citrato, succinato, ecc.). (b) possibile aumento dell'alanina e di altri aminoacidi associati al ciclo dei TCA (es. glutamato). 2.

Neuroradiologici: possibile iperintensità di segnale alla MRI a livello dei nuclei della base bilateralmente; possibile atrofia corticale e cerebellare. 3. Biopsia muscolare: (a) analisi istochimica: possibili alterazioni delle dimensioni di un tipo di fibra, raramente fibre rosse raggruppate (RRFs), a volte ultrastruttura mitocondriale anormale. (b) enzimologia OXPHOS (fosforilazione ossidativa): spesso deficit estremamente significativi in uno o più complessi enzimatici. (c) enzimologia della cellula in coltura (linfociti e/o fibroblasti): spesso specifici difetti della piruvato deidrogenasi, della piruvato carbossilasi, dei complessi I, IV o V. 4 Genetici: mutazioni dell' mtDNA per i casi sporadici e ad eredità materna; mutazioni dell' nDNA nei geni del complesso I, II e IV, così come la subunità E1a del gene della piruvato deidrogenasi (Scriver et al., 2001. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th Ed., pp. 2477-80).

Diagnosi prenatale e prevenzione

La diagnosi prenatale dei difetti del DNA mitocondriale è sempre risultata problematica per la spiccata eteroplasmia dell' mtDNA e la specificità tissutale. Non vi sono, pertanto, chiare linee guida per la diagnosi prenatale di malattia di Leigh. Esistono in letteratura alcune segnalazioni che suggeriscono la possibile utilità della ricerca di mutazioni specifiche nell' mtDNA (T8993 G/C) sia con le tecniche più classiche di biologia molecolare sia con l'uso di microsatelliti di DNA. Entrambi necessitano di ulteriori validazioni per poter essere trasferite sistematicamente alla pratica clinica quotidiana.

Terapia

La gestione di supporto e sintomatica comprende sondino naso-gastrico o gastrostomia per i problemi nell'alimentazione al fine di prevenire l'ab ingestis, tracheostomia e supporto ventilatorio per l'insufficienza respiratoria, trattamento tempestivo delle infezioni, cambi frequenti di posizione in pazienti costretti a letto per prevenire le piaghe da decubito, e l'uso di farmaci antiepilettici ed antispastici, se richiesto. Un trattamento metabolico può essere tentato, anche fin che si aspetta una diagnosi definitiva, cominciando con terapia di supplementazione con cofattori ad ampio spettro. Questo presume che se il paziente ha una malattia mitocondriale curabile, risponderà a fattori che aumentano la produzione mitocondriale di ATP. La biotina (50 mg/die o più) e la tiamina (300 mg/die o più) possono essere date in dosi assai abbondanti, in combinazione con i multivitaminici. Si dovrebbe provare un ciclo di terapia di almeno 2 mesi per valutare l'efficacia terapeutica, anche se questo approccio è difficile da stimare per l'eterogeneità fenotipica e genetica di queste malattie. Il dicloroacetato è disponibile per abbassare i livelli di acido lattico in protocolli di ricerca, e si spera che venga approvato presto dall'FDA. Dosi da 15 a 200 mg/kg/die sono state usate in bambini e ragazzini, con una caduta di circa il 20% nei livelli di acido lattico. Si possono provare anche coenzima Q10, vitamina K, e vitamina C (Goetz CG. 2003. *Textbook of Clinical Neurology*. 2nd edition, Saunders, p. 651).

Bibliografia

Mitochondrial cytopathies
Schmiedel-J; Jackson-S; Schafer-J; Reichmann-H
JOURNAL-OF-NEUROLOGY 2003; 250(3): 267-77

Genotyping microsatellite DNA markers at putative disease loci in inbred/multiplex families with respiratory chain complex I deficiency allows rapid identification of a novel nonsense mutation (IVS1nt-1) in the NDUFS4 gene in Leigh syndrome
Benit-P; Steffan-J; Lebon-S; Chretien-D; Kadhom-N; de Lonlay-P; Goldenberg-A; Dumez-Y;

Dommergues-M; Rustin-P; Munnich-A; Rotig-A
HUMAN-GENETICS 2003; 112(5-6): 563-6

Prenatal exclusion of Leigh syndrome due to T8993C mutation in the mitochondrial DNA
Leshinsky-Silver-E; Perach-M; Basilevsky-E; Hershkovitz-E; Yanoov-Sharav-M; Lerman-Sagie-T;
Lev-D
PRENATAL-DIAGNOSIS 2003; 23(1): 31-3

Two cases of prenatal analysis for the pathogenic T to G substitution at nucleotide 8993 in
mitochondrial DNA
White-SL; Shanske-S; Biros-I; Warwick-L; Dahl-HM; Thorburn-DR; Di Mauro-S
PRENATAL-DIAGNOSIS 1999; 19(12): 1165-8

Gene therapy for mitochondrial disease by delivering restriction endonuclease SmaI into
mitochondria
Tanaka-M; Borgel-HJ; Zhang-J; Muramatsu-S; Gong-JS; Yoneda-M; Maruyama-W; Naoi-M; Ibi-
T; Sahashi-K; Shamoto-M; Fuku-N; Kurata-M; Yamada-Y; Nishizawa-K; Akao-Y; Ohishi-N;
Miyabayashi-S; Umemoto-H; Muramatsu-T; Furukawa-K; Kikuchi-A; Nakano-I; Ozawa-K; Yagi-
K
JOURNAL-OF-BIOMEDICAL-SCIENCE 2002; 9: 534-41

Coenzyme Q-responsive Leigh's encephalopathy in two sisters
Van Maldergem-L; Trijbels-F; Di Mauro-S; Sindelar-PJ; Musumeci-O; Janssen-A; Delberghe-X;
Martin-JJ; Gillerot-Y
ANNALS-OF-NEUROLOGY 2002; 52(6): 750-4

Dichloroacetate therapy in Leigh syndrome with a mitochondrial T8993C mutation
Fujii-T; Ito-M; Miyajima-T; Okuno-T
PEDIATRIC-NEUROLOGY 2002; 27: 58-61

Diagnosis and treatment of childhood mitochondrial diseases
Gropman-AL
CURRENT-NEUROLOGY-AND-NEUROSCIENCES-REPORT 2001; 1(2): 185-94

Gene therapy of mitochondrial DNA mutations: a brief, biased history of allotopic expression in
mammalian cells
Zullo-SJ
SEMINARS-IN-NEUROLOGY 2001; 21(3): 327-35

Cytochrome c oxidase partial deficiency-associated Leigh disease presenting as an
extrapyramidal syndrome
Cacic-M; Wilichovski-E; Mejaski-Bosnjak-V; Fumic-K; Lujic-L; Marusic Della Marina-B;

Hanefeld-F
 JOURNAL-OF-CHILD-NEUROLOGY 2001; 16(8): 616-9

Effect of various agents on adenosine triphosphate synthesis in mitochondrial complex I deficiency

Bar-Meir-M; Elpeleg-ON; Saada-A
 JOURNAL-OF-PEDIATRICS 2001; 139: 868-70

Leigh's disease in 3 sibs of a Kuwaiti family

Abdul-Rasoul-M; Al-Qatan-H; Habeeb-H; Al-Adwani-M; Al-Bouloshi-M; Habeeb-Y; Mousa-A
 MEDICAL-PRINCIPLES-AND-PRACTICE 2001; 11: 46-9

Outcome of thiamine treatment in a child with Leigh disease due to thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase deficiency

Di Rocco-M; Doria Lamba-L; Minnit-G; Caruso-U; Naito-E
 EUROPEAN-JOURNAL-OF-PEDIATRIC-NEUROLOGY 2000; 4: 115-7

Acute relapsing encephalopathy mimicking acute necrotizing encephalopathy in a 4-year-old boy

Suwa-K; Yamagata-T; Momoi-MY; Kawakami-A; Kikuchi-Y; Miyao-M; Hirokawa-H; Oikawa-T
 BRAIN-&-DEVELOPMENT 1999; 21: 554-8

Adult Leigh syndrome: treatment with intravenous soybean oil for acute central respiratory failure

Kumagai-R; Ichikawa-K; Yasui-T; Kageyama-Y; Miyabayashi-S
 EUROPEAN-JOURNAL-OF-NEUROLOGY 1999; 6: 613-5

3-Methylglutaconic aciduria and hypermethioninaemia in a child with clinical and neuroradiological findings of Leigh disease

Di Rocco-M; Caruso-U; Moroni-I; Lupino-S; Lamantea-E; Fantasia-AR; Borrone-C; Gibson-KM
 JOURNAL-OF-INHERITED-AND-METABOLIC-DISEASES 1999; 22: 593-8

Proton magnetic resonance spectroscopy to study the metabolic changes in the brain of a patient with Leigh syndrome

Takahashi-S; Oki-J; Miyamoto-A; Okuno-A
 BRAIN-&-DEVELOPMENT 1999; 21: 200-4

Inizio periodo consultato

Gennaio 1999

Ultimo aggiornamento

10/3/2004

Database

Medline Embase Current Contents

Codici

icd9: 330.8 - icd9cm: 330.8 - icd10: G31.8 - mim: #256000 - esenzione: RF0030

A cura di

Andrea Rossanese