



Complessità assistenziali in un nuovo caso di Sindrome di Leigh con mutazione NARP

Rossella Porto, Thomas Foiadelli, Giulia Rossetti, Salvatore Savasta

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Complessità assistenziali in un nuovo caso di S. di Leigh con mutazione NARP

La Sindrome di Leigh (LS), o encefalopatia necrotizzante subacuta, è una patologia neurodegenerativa con esordio precoce e prognosi grave. La sindrome è determinata da un difetto funzionale riguardante i complessi della catena respiratoria ed è geneticamente eterogenea. L'esordio clinico avviene solitamente con un quadro di: difficoltà ad alimentarsi, ipotonia, spasmi infantili o sindrome di West, regressione psicomotoria, atassia. La diagnosi è soprattutto clinica ed è fondata sul rilievo di acidosi lattica, lesioni caratteristiche del SNC alla RMN encefalo e difetto biochimico della catena respiratoria. Le difficoltà gestionali nei pazienti affetti sono molteplici: riportiamo qui il caso clinico di una paziente di 8 mesi ricoverata presso la nostra Clinica per grave ipotonia e spasmi infantili, focalizzando l'attenzione sull'aspetto assistenziale relativo ai problemi e alle complicanze cliniche tipici della sindrome di Leigh.

The complexity of medical assistance in a new case of Leigh syndrome due to NARP mutation

Leigh syndrome (LS), or subacute necrotizing encephalomyelopathy, is a neurodegenerative disease with an early onset and a severe prognosis. It is caused by a functional deficiency of the chain respiratory complexes and it is genetically heterogeneous. The symptoms at the onset are: failure to thrive, poor muscle tone, infantile spasms or West syndrome, psychomotor degeneration, ataxia. The diagnosis is based on clinical manifestations, the relief of lactic acidosis, typical MRI findings of the SNC and molecular analysis for the detection of the specific underlying mutation. The complexity of medical assistance for the patients affected are numerous: we reported the clinical case of an eight-months-old child hospitalized in our Clinic for severe poor muscle tone and infantile spasms, focusing on the helpful feature associated with the problems and the complication of Leigh syndrome.

Introduzione

La sindrome di Leigh (LS), o encefalomiopatia necrotizzante subacuta, è una malattia neurodegenerativa ereditaria con prognosi grave ed un'incidenza stimata pari a 1/40,000. La patologia, in più di metà dei pazienti segnalati in letteratura, si manifesta nel primo anno di vita, con prevalenza entro il sesto mese, ma si conoscono anche casi ad esordio tardivo. Come in 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 [1].

La LS è considerata innanzitutto un'entità neuropatologica-neuroradiologica: studi postmortem del sistema nervoso centrale condotti su soggetti affetti mostrano la presenza di lesioni necrotiche demielinizzanti con localizzazione focale e simmetrica, soprattutto a livello dei gangli della base, del tronco encefalico, del mesencefalo e della sostanza bianca subcorticale [2].

L'eziologia è da ricercare in un difetto funzionale, geneticamente determinato, che riguarda i complessi della catena respiratoria. La LS si caratterizza per la particolare eterogeneità clinica, biochimica e genetica; i deficit più frequentemente riscontrati sono a carico del complesso IV (citocromo c ossidasi, COX), ereditato con modalità autosomica recessiva, e del complesso V (ATP sintetasi), che determina l'insorgenza del fenotipo MILS/NARP e dipende da mutazioni del DNA mitocondriale.

La diagnosi, oltre che sugli aspetti clinici, è probabile dinanzi ad un quadro di acidosi lattica, alterazioni tipiche alla risonanza magnetica nucleare (RMN) e difetti molecolari della catena respiratoria.

Genetica molecolare

La LS è una patologia molto eterogenea dal punto di vista genetico. Le mutazioni responsabili si riscontrano sia nel DNA mitocondriale (mtDNA) che in quello nucleare (nDNA). Infatti, la catena respiratoria è costituita da 85 subunità proteiche, di cui 13 codificate dal mtDNA e le rimanenti 72 dal nDNA. Inoltre, nei tessuti normali tutte le molecole di mtDNA sono identiche (omoplasmia); tuttavia, l'insorgenza di una mutazione nel mtDNA può determinare una condizione definita eteroplasmia, caratterizzata dalla coesistenza nella stessa cellula di due popolazioni di mtDNA cioè una contenente DNA normale (wild-type) e una contenente DNA mutato. Solitamente i polimorfismi o le mutazioni silenti sono omoplasmiche, mentre le mutazioni patogenetiche sono eteroplasmiche.

I difetti della catena respiratoria più spesso riscontrati riguardano il complesso della citocromo c ossidasi (complesso IV), dell'ATP sintetasi (complesso V) e della piruvato deidrogenasi (PDH).

La citocromo c ossidasi catalizza il trasferimento di elettroni dal citocromo C ridotto all'ossigeno; è composto da 13 subunità, 10 delle quali sono codificate da geni nucleari e 3 dal DNA mitocondriale. Il deficit del complesso IV può essere causato da mutazioni a carico del gene nucleare SURF 1, localizzato sul cromosoma 9p34, con trasmissione autosomica recessiva. Ad oggi, sono state identificate ben 61 diverse mutazioni a carico di questo gene [3, 6].

L'enzima ATP sintetasi è costituito da due subcomplessi (F0 e F1) che si occupano della sintesi dell'ATP. Delle 17 subunità proteiche costituenti il complesso, 2 sono codificate dal DNA mitocondriale e 15 da quello nucleare. Le mutazioni patogenetiche note a carico del complesso risiedono nelle subunità codificate dai geni mitocondriali ATP6 e ATP8 e nessuna mutazione è stata individuata nelle subunità a codifica nucleare. Tali mutazioni sono ereditate per via materna e sono responsabili di un sottogruppo di quadri patologici molto gravi, spesso fatali (MILS/NARP). La LS è associata più spesso a mutazioni a carico del gene MTATP6, in particolare alle mutazioni puntiformi 8993T>C e 8993T>G, e a queste è possibile aggiungere la mutazione 8989G>C, recentemente individuata [4-5].

Una forma X-linked di LS è nota ed è causata da un deficit del complesso della piruvato deidrogenasi (PDH) [13]. Tale complesso enzimatico è costituito da 3 subunità, codificate dal DNA nucleare. Il deficit di PDH è associato a mutazioni del gene PDHA1, localizzato a livello del cromosoma Xp22, che codifica per la subunità E1 α della piruvato deidrogenasi.

Coinvolgimento neurologico

Il coinvolgimento neurologico è prevalente e tipico nella LS. Gli studi postmortem del SNC hanno dimostrato la presenza di lesioni necrotiche focali e simmetriche, caratterizzate da demielinizzazione, degenerazione spongiosa, proliferazione neovascolare e gliosi. Le aree più coinvolte sono le regioni periventricolari e periacqueduttali del tronco encefalico, le regioni diencefaliche attorno al terzo ventricolo, in particolare il talamo, i nuclei della base (specialmente il putamen) e la sostanza bianca sot-

tocorticale. La perdita dei neuroni nelle regioni coinvolte a livello troncoencefalico e della corteccia cerebellare è selettiva. Le caratteristiche lesioni vascolonecrotiche simmetriche determinano un'ipodensità che non subisce modifiche dopo somministrazione del mezzo di contrasto alla tomografia assiale computerizzata (TAC). Queste lesioni sono visibili alla RMN come aree di ipodensità nelle sequenze T1-pesate e di iperintensità in quelle T2-pesate (Figura 1) [2, 7]. Un recente studio [8] ha inoltre dimostrato come sia possibile individuare un pattern di interessamento neurologico differente a seconda che i pazienti siano portatori di una mutazione SURF-1 piuttosto che non-SURF-1: in particolare, il primo gruppo riporta lesioni a livello del tronco encefalico, del subtalamo e del cervelletto, mentre nel secondo gruppo le alterazioni si localizzano prevalentemente in corrispondenza dei nuclei della base. Tale distribuzione neuropatologica è correlata ad una prognosi peggiore nel caso dei pazienti con mutazione SURF-1.

Quadro clinico

I sintomi caratteristici della patologia sono correlati alla neurodegenerazione: all'esordio (generalmente tra i 4 mesi e i 2 anni d'età) si manifestano ipotonia, regressione psicomotoria, atassia, con difficoltà all'alimentazione e deglutizione e vomito ricorrente, associati alla persistente acidosi lattica. Inoltre, è frequente il riscontro di spasmi infantili o della sindrome di West. Nel corso del tempo, per il progressivo interessamento del tronco encefalico, insorgono alterazioni dei movimenti oculari, paralisi dei nervi cranici, atrofia ottica e anomalie cerebellari. Nei casi più gravi si assiste, nell'ultima fase della malattia, all'interessamento del sistema extrapiramidale, con distonia, ipocinesia o acinesia, tremori [4].

Mutazioni identiche del gene mitocondriale ATPasi 6 (8993T>C o 8993T>G) possono determinare l'insorgenza di quadri clinici variabili, appartenenti allo spettro NARP/MILS, a seconda del grado di eteroplasmia del DNA mitocondriale mutato: maggiore è la variabilità nel mtDNA, e più precoce è l'esordio con andamento clinico ingravescente. Nella sindrome NARP (Neurogenic weakness, ataxia and retinitis pigmentosa), caratterizzata da alterazioni neuromuscolari, atassia e retinite pigmentosa, l'eteroplasmia è del 50-60%. L'esordio di questa forma può verificarsi in età giovanile-adulta e la sua prognosi è meno grave rispetto a quella della MILS (Maternally inherited Leigh syndrome), caratterizzata da un'eteroplasmia >del 90% e da una manifestazione precoce dei sintomi [9].

Diagnosi e terapia

Il sospetto diagnostico della LS è posto sulla base dei sintomi d'esordio, correlati alla neurodegenerazione, e viene confermato dal riscontro di persistente acidosi lattica plasmatica (con ratio plasma/liquor alterato) e delle tipiche lesioni simmetriche iperintense nelle sequenze T2-pesate alla RMN. Fondamentale importanza riveste lo studio istologico e citochimico su biopsia muscolare per l'individuazione del deficit della catena respiratoria (Figura 2). Nel percorso diagnostico, importanti risultano gli studi neurofisiologici quali: i potenziali evocati visivi (PEV), uditivi (ABR) e somatosensoriali (PESS). In particolare, gli ABR possono risultare alterati precocemente rispetto all'esordio ed all'insorgenza dei tipici segni clinici [12]. Non esiste una terapia risolutiva per tale sindrome: il trattamento si basa solitamente su un cocktail vitaminico a dosaggio medio-elevato, costituito da tiamina, riboflavina, coenzima Q e carnitina. Nei casi associati a mutazioni della piruvato deidrogenasi si sono ottenuti miglioramenti clinici con la somministrazione di piruvato, in grado di ridurre gli effetti dell'acidosi lattica sul SNC [10].

Un recente trial [11] ha testato una nuova molecola, denominata EPI-743, che è stata somministrata a 10 bambini con LS geneticamente confermata per 6 mesi, tre volte al giorno. L'EPI-743 è un parabenzoquinone ad elevato potere antiossidante, in grado di rimpiazzare le scorte di glutazione ridotto che risultano essere deplete nei soggetti con LS. I risultati preliminari dello studio, che è stato condotto a braccio singolo in aperto, hanno dimostrato un miglioramento della sintomatologia neurologica e della qualità di vita dei pazienti trattati con la molecola.

L'approccio multidisciplinare è necessario per la gestione dei pazienti con LS. Le difficoltà alimentari impongono spesso una nutrizione tramite sondino naso-gastrico o gastrostomia percutanea (PEG). Inoltre, la scarsa motilità dei pazienti e l'alterazione del metabolismo alla base della patologia determinano l'importanza di rispettare schemi alimentari bilanciati dal punto di vista calorico-nutrizionale. In molti casi è necessario instaurare un supporto ventilatorio, soprattutto durante episodi intercorrenti quali le infezioni. L'ipotonia e la scarsa reattività necessitano di progetti riabilitativi neuromotori e di fisiokinesiterapia, volti a mantenere il trofismo muscolo-scheletrico.

Descriviamo il caso clinico di A.R., paziente di sesso femminile giunta alla nostra attenzione nel mese di Ottobre del 2012, all'età di 8 mesi, e ricoverata presso la Clinica Pediatrica per ipotonia generalizzata ed episodi di spasmi infantili.

Caso clinico

A.R. è nata a termine da gravidanza normodecorsa e da parto eutocico. Il suo peso alla nascita era di 2,510 g. Normale è stato l'adattamento neonatale alla vita extrauterina. La piccola ha presentato un regolare accrescimento staturo-ponderale. Lo sviluppo psicomotorio è riferito rallentato, con incapacità a mantenere la posizione seduta all'età di 6 mesi.

Nel Luglio 2012, per il riscontro da parte del pediatra curante di ipotonia generalizzata con tendenza a mantenere il capo ruotato a destra, è stata iniziata fisioterapia, con scarso beneficio. Nello stesso periodo la bambina ha iniziato a manifestare episodi caratterizzati da ipertono degli arti superiori in estensione ed episodi di retroversione dei globi oculari con sguardo fisso della durata di 2-3 secondi, a risoluzione spontanea, più frequenti al risveglio. Inoltre, la piccola appariva poco reattiva e pertanto veniva ricoverata per accertamenti. Nel corso del ricovero, A.R. ha eseguito: esami ematochimici, risultati nella norma ad eccezione di acidosi lattica e metabolica; l'EEG è risultato patologico per la presenza di grave destrutturazione dell'elettrogenesi con anomalie multifocali prevalenti a sinistra; la RMN encefalo mostrava un quadro di iperintensità in T2 a livello di nucleo caudato, putamen, talamo, mesencefalo e sostanza bianca sottocorticale parietale sinistra, quadro compatibile con sindrome di Leigh in fase subacuta (Figura 3); la biopsia cutanea e muscolare ha evidenziato la presenza di mutazioni NARP/MILS m.8993T>G.

Nel corso del ricovero, inoltre, la piccola ha manifestato iperpiressia associata a leucocitosi neutrofila, con peggioramento delle condizioni neurologiche, alterazioni dello stato di coscienza e ipotonia generalizzata. Per tale motivo, è stata trasferita presso il reparto di Terapia intensiva dove è stato intrapreso un ciclo di terapia antibiotica (prima ceftriaxone, poi piperacillina-tazobactam). Per l'insorgenza di alterazione della meccanica respiratoria, si è resa necessaria l'intubazione, per circa 20 giorni. L'acidosi metabolica è migliorata progressivamente.

Dopo il miglioramento clinico, A.R. è stata trasferita nuovamente in Pediatria, ove ha presentato ritenzione idrica con incremento ponderale, motivo per cui ha iniziato terapia con furosemide, e l'apporto nutrizionale è stato garantito per via enterale tramite gavage. La piccola è stata quindi dimessa con la seguente terapia: carnitina (2 ml per 3/die), riboflavina (25 mg per 2/die), tiamina (100 mg per 3/die), ubidecarenone (2 ml per 3/die) e furosemide (1 ml per 2/die).

Nel mese di Ottobre 2012 (età di 11 mesi), A.R. viene di nuovo ricoverata per la presenza di brevi fasi di veglia con limitata interazione alternati a prolungati periodi di sopore. La piccola ha quindi eseguito i seguenti accertamenti strumentali: ECG, con il riscontro di un intervallo QT ai limiti superiori; ABR, che hanno evidenziato un'ipoacusia severa bilaterale; PEV, patologici per la presenza di una conduzione da stimolo presente, ma ritardata. Durante la degenza è stato aumentato lo schema posologico delle vitamine assunte: carnitina 500 mg per 2/die, riboflavina 50 mg per 2/die, tiamina 500 mg per

3/die, ubidecarenone 3 ml per 3/die, con miglioramento dello stato di vigilanza: la piccola appariva più reattiva con buona risposta a stimoli tattili e visivi con movimenti degli arti e oculari. Inoltre, è stato intrapreso un programma di fisiokinesiterapia ed uno schema di nutrizione enterale con Nutrini, che è stato poi proseguito a domicilio. In concomitanza dell'incremento dei movimenti spontanei si è verificato invece un incremento degli spasmi, per cui si è deciso di intraprendere terapia anticomiziale con Sabril e la piccola è stata quindi dimessa in buone condizioni generali.

Nell'ultima settimana del mese di Ottobre 2012, A.R. viene nuovamente ricoverata per la persistenza degli episodi critici segnalati. Durante la degenza è stata pertanto iniziata terapia con Topiramato e Luminalette, con progressiva diminuzione della frequenza delle crisi. Nel corso del ricovero la piccola ha continuato il programma di fisiokinesiterapia e riabilitazione neuromotoria. Per la comparsa di rumori broncospastici all'auscultazione del torace, la piccola ha effettuato aerosolterapia con beclometasone dipropionato e salbutamolo. A questo punto è stata presa in considerazione la possibilità di posizionare una PEG come d'accordo con il chirurgo pediatra.

Nel mese di Novembre 2012 la paziente ritorna alla nostra osservazione per riferita sonnolenza, con riduzione marcata dei periodi di veglia e aumento del peso corporeo. Durante la degenza è stato progressivamente diminuito il dosaggio del Luminalette con miglioramento dello stato di veglia. Per quanto riguarda l'alimentazione, si è deciso di ridurre il dosaggio totale dei Nutrini; il peso della paziente si è mantenuto stabile durante il ricovero e il bilancio idrico adeguato. Pertanto la paziente è stata dimessa in buone condizioni generali e alla famiglia sono state fornite le indicazioni per rendere migliore l'assistenza domiciliare.

Discussione

Come si evince dal caso clinico trattato, la LS è una patologia che pone non poche problematiche dal punto di vista diagnostico, prognostico e assistenziale. Nel nostro caso, le complessità assistenziali sono state numerose. È stato necessario, infatti, incrementare progressivamente il dosaggio delle vitamine per ottenere un miglioramento dello stato di veglia della paziente. L'improvvisa insorgenza degli spasmi infantili ha richiesto un trattamento, prima con Vigabratin, associato al Topiramato e al Fenobarbital, terapia che è stata successivamente modificata per il manifestarsi di sopore.

Il problema dell'alimentazione è risultato un altro aspetto critico: da un lato, per la necessità di un'alimentazione enterale tramite sondino naso-gastrico, cui ha fatto seguito il posizionamento di una gastrostomia endoscopica percutanea (PEG), con le conseguenti difficoltà gestionali; dall'altro, per l'esigenza di rimodellare frequentemente lo schema nutrizionale-calorico a causa degli incrementi ponderali della piccola.

L'assistenza ventilatoria è risultata complessa, con necessità di intubazione in corso del primo ricovero, cicli di aerosol terapia successivi e la fornitura di un aspiratore tracheobronchiale per le secrezioni delle vie aeree.

Fondamentale è stato anche l'inizio dei programmi di riabilitazione neuromotoria con cicli di fisiokinesiterapia, necessari ed indifferibili nel corso della giornata a domicilio.

Infine ma non ultimo è l'aspetto riguardante il supporto psicologico per i genitori: si è ottenuto, infatti, un buon grado di accettazione dinanzi ad una patologia così invalidante e a prognosi infausta e si è assicurata un'assistenza continua alla piccola e ai genitori, cercando di rendere più semplice l'accesso a tutte le possibilità assistenziali necessarie ad evitare ulteriore peggioramento clinico e complicanze.

Tabelle e figure

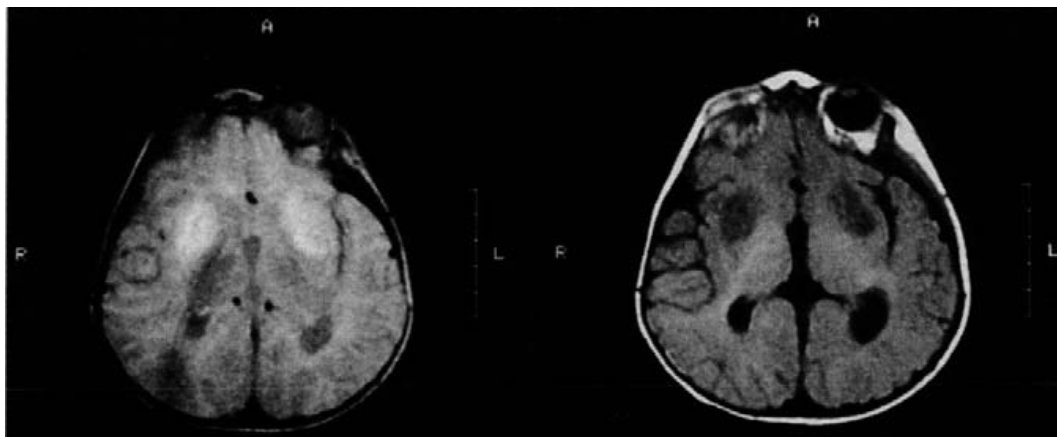


Figura 1. RMN in paziente affetta da LS: iperintensità caratteristica simmetrica nelle sequenze T2-pesate.

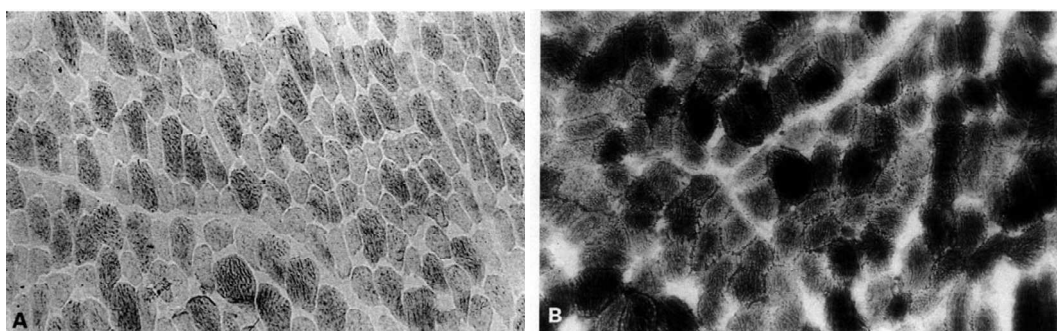


Figura 2. Biopsia muscolare. L'analisi istologica e citochimica mostra il difetto di COX (A), con incremento dell'attività della succinico-deidrogenasi in alcune fibre (B).

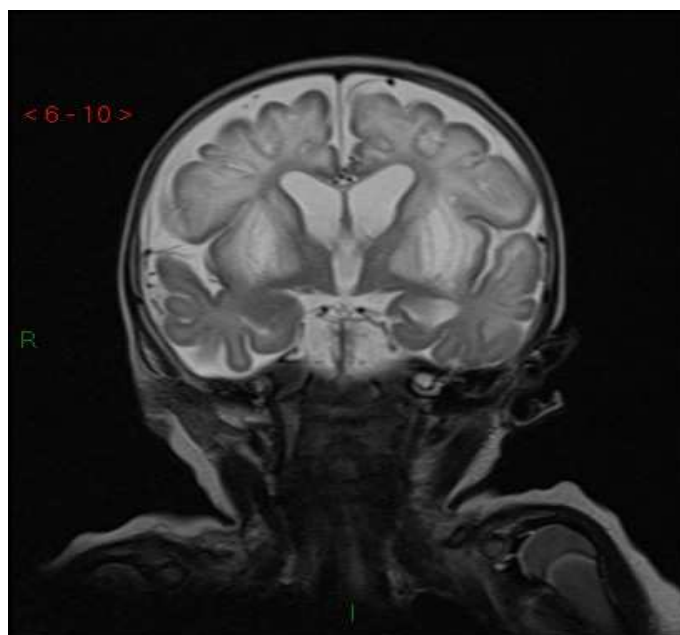


Figura 3. RMN encefalo della paziente A.R. (sequenze T2-pesate): lesioni iperintense simmetriche a livello di nucleo caudato, putamen, talamo, mesencefalo e sostanza bianca sottocorticale parietale sinistra.

Bibliografia

1. Scriver CR, Sly WS, Childs B et al. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th Ed. McGraw Hill, New York, USA, 2001.
2. Savasta S, Comi G, Perini MP et al. Leigh disease: clinical, neuroradiologic, and biochemical study of three new cases with cytochrome c oxidase deficiency. *J Child Neurol* 2001;16:608.
3. Lee IC, El-Hattab AW, Wang J et al. SURF1-Associated Leigh Syndrome: A Case Series and Novel Mutations. *Human Mutation* 2012;33(8):1192-1200.
4. Uziel G, Ghezzi D, Zeviani M et al. Infantile mitochondrial encephalopathy. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2011;16:205-215.
5. Duno M. A novel mitochondrial mutation m.8989G>C associated with neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa-The NARP syndrome. *Gene* 2013;in press.
6. Péquignot MO, Dey R, Zeviani M et al. Mutations in the SURF1 Gene Associated With Leigh Syndrome and Cytochrome Oxidase Deficiency. *Human Mutation* 2001;17:374-381.
7. Bekiesinska-Figatowska M. Basal ganglia lesions in children and adults. *Eur J Radiol* 2013;in press.
8. Farina L, Chiapparini L, Uziel G et al. MR Findings in Leigh Syndrome with COX Deficiency and SURF-1 Mutations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1095-1110.
9. Gelfand M., Duncan , Racine C et al. Heterogeneous patterns of tissue injury in NARP syndrome. *J Neurol* 2011;58:440-448.
10. Kog Y, Povalko N, Katayama K et al. Beneficial effect of pyruvate therapy on Leigh syndrome due to a novel mutation in PDH E1a gene. *Brain & Development* 2012;34,87-91.
11. Martinelli , Catteruccia M.,Piemonte F et al. EPI-743 reverses the progression of the pediatric mitochondrial disease—Genetically defined Leigh Syndrome. *Molecular Genetics and Metabolism* 2012;107:383-388.
12. Yoshinaga E, Ogino T, Endo F et al. Longitudinal Study of Auditory Brainstem Response in Leigh Syndrome. *Neuropediatrics* 2003;34:81-86.
13. Caruso U, Adami A, Savasta S et al. Respiratory-chain and pyruvate metabolism defects: Italian collaborative survey on 72 patients. *J Inherit Metab dis* 1996;19(2):143-148.