



## LEUCOENCEFALOPATIA CORRELATA AL GENE KARS

### ALTRI NOMI DELLA MALATTIA

LBSC (acronimo per “Leucoencefalopatia con calcificazioni con coinvolgimento del tronco encefalico, del midollo spinale”)

### GENI RESPONSABILI

*KARS*

### COME SI TRASMETTE?

Autosomica recessiva

### MECCANISMO DELLA MALATTIA IN PAROLE SEMPLICI

La natura per produrre proteine lega tra loro dei mattoncini che si chiamano aminoacidi. Gli aminoacidi vengono trasportati al punto in cui vengono assemblati grazie ad una molecola che si chiama tRNA. Ogni aminoacido ha un suo tRNA. Nelle cellule esistono delle proteine che attaccano gli aminoacidi ai loro tRNA. Il gene *KARS* fornisce il codice di istruzioni per produrre una di queste proteine, la “lisil-tRNA sintetasi”. Essa si trova sia nel citoplasma che nei mitocondri, che sono la centrale energetica delle cellule, e permette di attaccare l’aminoacido Lisina al suo tRNA. Quando il gene *KARS* è mutato questo meccanismo è compromesso. Ancora non è chiaro come mai il cervello e la sostanza bianca soffrano in maniera particolare in questi casi.

### COME SI MANIFESTA?

Il gene causa non solo la LBSC ma anche altre presentazioni cliniche che comprendono miopatia, cardiomiopatia, sordità congenita, encefalopatia ad esordio precoce.

La LBSC è una leucodistrofia che ha la peculiarità di presentarsi con delle calcificazioni non solo a livello del cervello ma anche a livello del midollo spinale. Il quadro clinico è caratterizzato di solito da esordio nei primi mesi di vita con sordità bilaterale a cui può associarsi una lieve anemia senza causa apparente. Segue la comparsa di una progressiva rigidità delle gambe, microcefalia, marcato ritardo dello sviluppo psicomotorio, degenerazione della retina. Nel corso dell’evoluzione può comparire anche l’epilessia. In alcuni pazienti è stato riscontrato un lieve coinvolgimento anche del fegato.

Sono stati descritti nella letteratura scientifica anche alcuni pazienti con quadro clinico lieve. In queste varianti infatti il primo sintomo è stato un deficit uditivo che è rimasto per l’unico sintomo fino all’età adulta quando si sono poi associate difficoltà motorie e cognitive e gli esami neuroradiologici hanno iniziato a documentare la comparsa di alterazione della sostanza bianca, meno grave rispetto a quelle di LBSC. Il midollo spinale era risparmiato e non c’erano calcificazioni cerebrali

### organi che possono essere colpiti

- Sistema nervoso centrale
- Cellule del sangue
- Retina
- Sistema uditivo
- Fegato

Centro COALA



## COME SI FA LA DIAGNOSI?

Analisi molecolare del gene *KARS*

## QUAL È LA TERAPIA?

La terapia attuale è sintomatica e riabilitativa

## RISORSE ONLINE

- ❖ Orcesi S, La Piana R, Uggetti C, et al. Spinal cord calcification in an early-onset progressive leukoencephalopathy. *J Child Neurol.* 2011;26(7):876-880
- ❖ Ardisson A, Tonduti D, Legati A, et al. *KARS*-related diseases: progressive leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord calcifications as new phenotype and a review of literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):45
- ❖ Zhou XL, He LX, Yu LJ, et al. Mutations in *KARS* cause early-onset hearing loss and leukoencephalopathy: Potential pathogenic mechanism. *Hum Mutat.* 2017;38(12):1740-1750.
- ❖ van der Knaap MS, Bugiani M, Mendes MI, et al. Biallelic variants in *LARS2* and *KARS* cause deafness and (ovario)leukodystrophy. *Neurology.* 2019.