



LEUCOENCEFALOPATIE MITOCONDRIALI CAVITANTI (MCLs)

ALTRI NOMI DELLA MALATTIA

A seconda del gene coinvolto e dalle specifiche alterazioni biochimiche si parla anche di Leucoencefalopatie mitocondriali da deficit di uno o da deficit multiplo della OXPHOS; sindromi da disfunzione mitocondriale multipla; disturbi del metabolismo dei cluster ferro-zolfo, disturbi del metabolismo dell'acido lipico

GENI RESPONSABILI

Numerosi, a titolo esemplificativo citiamo *NDUFS1, NDUFV1, NDUF2, NDUF3, NUPBL, SDHA, SDHB, SDHAF1, LYRM7, APOPT1, LRPPRC, MPV17, LIPT1, LIPT2, LIAS, NFU1, BOLA3, IBA57, ISCA1, ISCA2, GLRX, mtDNA*

COME SI TRASMETTE?

Di solito autosomiche recessive, raramente ci sono forme a trasmissione matrilineare

MECCANISMO DELLA MALATTIA IN PAROLE SEMPLICI

I mitocondri sono le centrali di produzione energetica delle cellule umane. La produzione di energia avviene grazie all'attività in sequenza di 5 complessi proteici, ciascuno composto da diverse subunità, e di una serie di cofattori. Questo meccanismo viene chiamato fosforilazione ossidativa (OXPHOS). Quando, a causa di mutazioni genetiche, questi complessi o i loro cofattori non funzionano correttamente si crea un deficit energetico che porta ad una degenerazione delle cellule. Questo deficit è ancora più marcato nelle situazioni in cui aumenta la richiesta energetica cellulare come ad esempio quando l'organismo deve combattere un'infezione. Alcuni organi sono più sensibili di altri, questo dipende in parte dalle caratteristiche dell'organo stesso, in parte dalle caratteristiche dell'individuo malato, in parte dalle caratteristiche della mutazione genetica

COME SI MANIFESTA?

Molte leucoencefalopatie mitocondriali dovute a deficit della funzionalità della OXPHOS condividono caratteristiche cliniche e neuroradiologiche simili e vengono raggruppate sotto il termine generico di "Leucoencefalopatie mitocondriali cavitanti".

Il più delle volte un singolo difetto genetico può essere associato ad un ampio spettro di presentazioni cliniche, da presentazioni neonatali severe a forme ad insorgenza più tardiva con decorso più lento. Il quadro clinico di solito associa la presenza di difficoltà motorie, rigidità degli arti, movimenti involontari, declino cognitivo, movimenti oculari anomali, nei casi più gravi anche epilessia. Possono associarsi problemi uditivi, difficoltà visive, debolezza alle gambe e difetti di sensibilità per la presenza di un coinvolgimento dei nervi periferici e in qualche caso dei muscoli. Il decorso della malattia è tipicamente caratterizzato da episodi acuti o subacuti di peggioramento clinico spesso concomitanti ad eventi infettivi intercorrenti. Durante questi episodi spesso si osserva una regressione neuromotoria, i segni neurologici possono comparire o peggiorare. E' possibile in alcuni casi anche un coinvolgimento extraneurologico, in particolare del cuore, dei reni, del fegato,



organi che possono essere colpiti

- Sistema nervoso centrale
- Sistema nervoso periferico
- Muscoli
- Sistema visivo
- Cuore
- Reni
- Fegato
- Sistema endocrino

COME SI FA LA DIAGNOSI?

Biopsia muscolo-cutanea con dosaggio dell'attività dell'OXPPOS

Analisi genetiche

QUAL È LA TERAPIA?

La terapia è principalmente sintomatica e riabilitativa. La terapia farmacologica prevede la somministrazione di alcune vitamine che cercano di forzare i mitocondri a funzionare di più

RISORSE ONLINE

Associazione famiglie: <https://www.mitocon.it>

- ❖ Helman G, Caldovic L, Whitehead MT, et al. Magnetic resonance imaging spectrum of succinate dehydrogenase-related infantile leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2016;79(3):379-386.
- ❖ Baker PR, Friederich MW, Swanson MA, et al. Variant non ketotic hyperglycinemia is caused by mutations in LIAS, BOLA3 and the novel gene GLRX5. *Brain.* 2014;137(Pt 2):366-379.
- ❖ Fassone E, Rahman S. Complex I deficiency: clinical features, biochemistry and molecular genetics. *J Med Genet.* 2012;49(9):578-590.
- ❖ Hempel M, Kremer LS, Tsiakas K, et al. LYRM7 - associated complex III deficiency: A clinical, molecular genetic, MR tomographic, and biochemical study. *Mitochondrion.* 2017;37:55-61.
- ❖ Melchionda L, Haack TB, Hardy S, et al. Mutations in APOPT1, encoding a mitochondrial protein, cause cavitating leukoencephalopathy with cytochrome c oxidase deficiency. *Am J Hum Genet.* 2014;95(3):315-325.
- ❖ Tort F, Ferrer-Cortes X, Ribes A. Differential diagnosis of lipoic acid synthesis defects. *J Inherit Metab Dis.* 2016;39(6):781-793.
- ❖ Debray FG, Stümpfig C, Vanlander AV, et al. Mutation of the iron-sulfur cluster assembly gene IBA57 causes fatal infantile leukodystrophy. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(6):1147-1153.
- ❖ Tonduti D, Dorboz I, Imbard A, et al. New spastic paraplegia phenotype associated to mutation of NFU1. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:13.