



## “VANISHING WHITE MATTER” (VWM)

### ALTRI NOMI DELLA MALATTIA

Leucodistrofia con sostanza bianca evanescente, Sindrome CACH (acronimo per “Atassia Infantile con Ipmielinizzazione del Sistema Nervoso Centrale”); CACH/VWM

### GENI RESPONSABILI

*EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4, EIF2B5*

### COME SI TRASMETTE?

Autosomica recessiva

### MECCANISMO DELLA MALATTIA IN PAROLE SEMPLICI

La malattia è causata da un alterato funzionamento del cosiddetto “fattore di iniziazione eucariotica 2B (eIF2B)”, una proteina formata da 5 componenti, ciascuna delle quali è codificata da uno dei geni sopraelencati. Si tratta di un complesso necessario per la costruzione delle proteine che mantengono l’equilibrio cellulare nelle situazioni di stress, come traumi cranici o episodi infettivi. Se il gene è mutato, questo fattore di iniziazione non funziona correttamente, nelle situazioni di stress il cervello non ha a disposizione questo sistema regolatorio di difesa e si produce un danno cellulare a livello della sostanza bianca cerebrale

### COME SI MANIFESTA?

Nella presentazione più comune, l’insorgenza dei sintomi avviene tra i 2 e i 4 anni. Lo sviluppo psicomotorio inizialmente è normale. Le prime manifestazioni cliniche della malattia sono spesso innescate da traumi cranici minori o infezioni, che sono anche responsabili del peggioramento del quadro clinico; la malattia altrimenti ha decorso progressivo. I pazienti affetti presentano disturbo dell’equilibrio, difficoltà di linguaggio, rigidità degli arti, disturbi della deambulazione, mentre le abilità cognitive di solito sono solo lievemente compromesse. Possono essere presenti anche micro o macrocefalia. Durante le fasi successive della malattia si possono sviluppare difficoltà visive, epilessia di grado lieve, insufficienza ovarica.

È descritta anche una forma molto severa che si manifesta già durante la vita fetale, in gravidanza, con scarso liquido amniotico e ridotti movimenti fetali; alla nascita si possono osservare alterazioni oculari (cataratta), al fegato, alla milza, ai reni e alle ovaie. Sono presenti anche irritabilità marcata, difficoltà ad alimentarsi, crisi epilettiche.

Esiste infine un’altra forma, ad esordio tardivo e con decorso più lento; nelle forme ad esordio in età adulta spesso la malattia si manifesta con declino cognitivo e sintomi psichiatrici

### organi che possono essere colpiti

- Sistema nervoso centrale
- Occhio
- Ovaie



- Fegato, milza, reni nelle forme ad esordio precoce

### COME SI FA LA DIAGNOSI?

Analisi molecolare dei geni *EIF2B1*, *EIF2B2*, *EIF2B3*, *EIF2B4*, *EIF2B5*

### QUAL È LA TERAPIA?

La terapia attuale è sintomatica e di supporto, oltre che riabilitativa

### RISORSE ONLINE

[www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1258](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1258)

- ❖ Bugiani M, Vuong C, Breur M, van der Knaap MS. Vanishing white matter: a leukodystrophy due to astrocytic dysfunction. *Brain Pathol.* 2018;28(3):408-421.
- ❖ Hamilton EMC, van der Lei HDW, Vermeulen G, et al. Natural History of Vanishing White Matter. *Ann Neurol.* 2018;84(2):274-288.
- ❖ van der Knaap MS, van Berkel CG, Herms J, et al. eIF2B-related disorders: antenatal onset and involvement of multiple organs. *Am J Hum Genet.* 2003;73(5):1199-1207