

MALATTIA DI LEIGH

Descrizione

La malattia di Leigh è una malattia metabolica ereditaria, caratterizzata da alterazioni a carico dell'encefalo, del midollo spinale e del nervo ottico. I livelli sierici di acido lattico, piruvico e alanina sono elevati. Alcuni casi sono stati associati a un difetto dell'enzima piruvico deidrogenasi, dell'enzima piruvico carbossilasi o di altri enzimi della catena respiratoria mitocondriale, in particolare la citocromo C-ossidasi (complesso IV) e il complesso I.

Sinonimi

- Atassia con acidosi lattica
- Encefalomielopatia
- Encefalopatia necrotizzante di Leigh
- Encefalomielopatia necrotizzante subacuta
- Piruvato deidrogenasi

Segni e sintomi

La diagnosi viene generalmente eseguita nella prima infanzia (tra i 3 e i 2 anni). Le caratteristiche cliniche principali comprendono scarso accrescimento, ridotto peso corporeo e convulsioni. Se l'esordio è molto precoce i primi sintomi osservabili sono la persistenza del controllo dei movimenti del capo , e difficoltà di suzione. Questi sintomi possono essere accompagnati da grave inappetenza, vomito, irritabilità con pianto inconsolabile. Se l'esordio avviene più tardivamente, verso i 2 anni, i bambini possono manifestare disartria, atassia, e perdita delle capacità psicomotore già acquisite; si possono verificare anche episodi di acidosi lattica e ipercapnia, cui segue un progressivo peggioramento delle condizioni neurologiche con ritardo mentale, fino al decesso. I sintomi in alcune forme della malattia di Leigh sono simili a quelli della encefalopatia di Wernicke, una malattia dovuta ad un deficit di tiamina. In alcuni casi si manifestano problemi respiratori (come apnee, dispnea, iperventilazione), visivi (atrofia ottica, nistagmo, strabismo) e cardiaci (cardiomiopatia ipertrofica, ipertrofia asimmetrica del setto). La forma a esordio nell'età adulta (encefalomielopatia necrotizzante subacuta) compare molto raramente, e inizia in genere durante l'adolescenza o all'inizio dell'età adulta. I sintomi iniziali sono per lo più di tipo visivo, (scotoma centrale, cecità per i colori, atrofia ottica bilaterale). Il deterioramento neurologico è lentamente progressivo; intorno ai 50 anni di età gli individui affetti presentano atassia, tetraparesi spastica, mioclonie, crisi epilettiche e vari gradi di demenza. La diagnosi può essere confermata mediante RMN o TAC dell'encefalo e dosaggio dell'acido lattico, piruvico e dell'alanina.

Eziologia

Nella maggior parte dei casi la malattia di Leigh viene ereditata come carattere autosomico recessivo, ed è stata correlata con un difetto genetico di uno dei due enzimi piruvico deidrogenasi e piruvico carbossilasi. Altri deficit enzimatici geneticamente determinati sono stati indicati come

responsabili di alcuni casi della malattia di Leigh, tra cui il deficit del complesso I o del complesso IV. Molto recentemente è stato identificato sul cromosoma 9 un gene implicato in alcuni casi di malattia di Leigh, tra cui il deficit del complesso IV. Inoltre ci sono evidenze che la malattia possa essere dovuta anche a mutazioni del DNA mitocondriale.

Epidemiologia

Nell'80% dei casi noti, la malattia si sviluppa nell'infanzia e colpisce entrambi i sessi in uguale misura.

Malattie correlate

L'encefalopatia di Wernicke è una patologia degenerativa dell'encefalo associata a deficit di tiamina, ed è caratterizzata da atassia, apatia, stato confusionale, disorientamento o delirio; possono manifestarsi anche diversi disturbi visivi. La malattia compare spesso in associazione con la sindrome di Korsakoff, che coinvolge un deficit di tiamina causato di solito dall'alcolismo. Se non viene riconosciuta e trattata precocemente l'encefalopatia di Wernicke può essere gravemente disabilitante e mettere a rischio la vita stessa. Vedi: malattia di Tay-Sachs; malattia di Sandhoff; malattia di Kufs; malattia di Batten ; malattia di Niemann-Pick; malattia di Alpers; MELAS; MERRF.

Terapia

La somministrazione di tiamina e dei derivati della tiamina può dare un miglioramento temporaneo e rallentare la progressione della malattia. Nei pazienti che presentano un deficit dell'enzima piruvico deidrogenasi è consigliata una dieta ad alto contenuto di grassi e basso apporto di carboidrati. Il bicarbonato di sodio, per via orale o endovenosa, viene impiegato per correggere l'acidosi. Anche l'infusione endovenosa di tris-idrossimetilaminometano (THAM) può contribuire a controllare gli episodi acuti di acidosi, senza provocare un'eccessiva ipersodiemia che può derivare dalla somministrazione del bicarbonato di sodio. Per lo più la terapia è sintomatica e di supporto. Per le famiglie dei pazienti affetti è indispensabile la consulenza genetica. Il dicloroacetato sodico è stato utilizzato da vari gruppi ed è dimostrato che migliora alcuni parametri metabolici. La sua utilizzazione cronica è in studio per la possibile presenza di effetti collaterali.