



Università degli Studi di Messina  
Dipartimento di Scienze Pediatriche, Ginecologiche,  
Microbiologiche e Biomediche  
Scuola di Specializzazione in Pediatria  
Direttore: prof. Carmelo Salpietro



# CASO CLINICO

Dott.ssa Claudia Barone

# Anamnesi

- Secondogenita di genitori non consanguinei
- Nata alla 38<sup>a</sup> s.g. da parto cesareo da gravidanza complicata da distacco di placenta
- Peso 2.850 kg , lunghezza 48 cm
- Fenomeni neonatali nella norma



- Allattamento artificiale
- Svezzamento al V mese
- Regolare l'acquisizione delle tappe dello sviluppo psicomotorio fino all'età di 3 anni

# Clinica

4 anni

Improvvisa rigidità

Tremore arto superiore

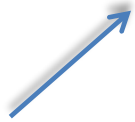
Andatura base allargata

Astenia



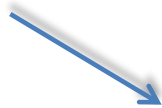
# Decorso clinico

**4 anni**



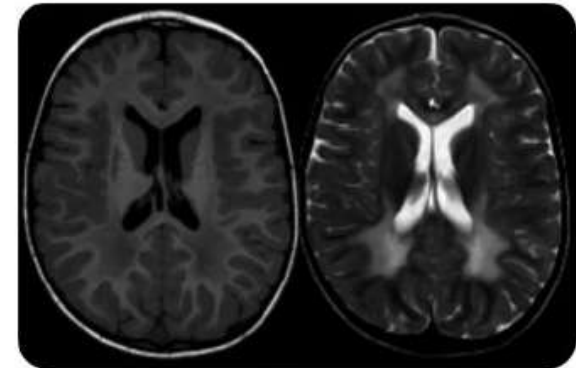
## **Quadro clinico**

Alterazione del tono muscolare e della postura



## **RMN cerebrale**

Assottigliamento sostanza bianca



# Sospetto diagnostico...

**LEUCODISTROFIA DI NDD**

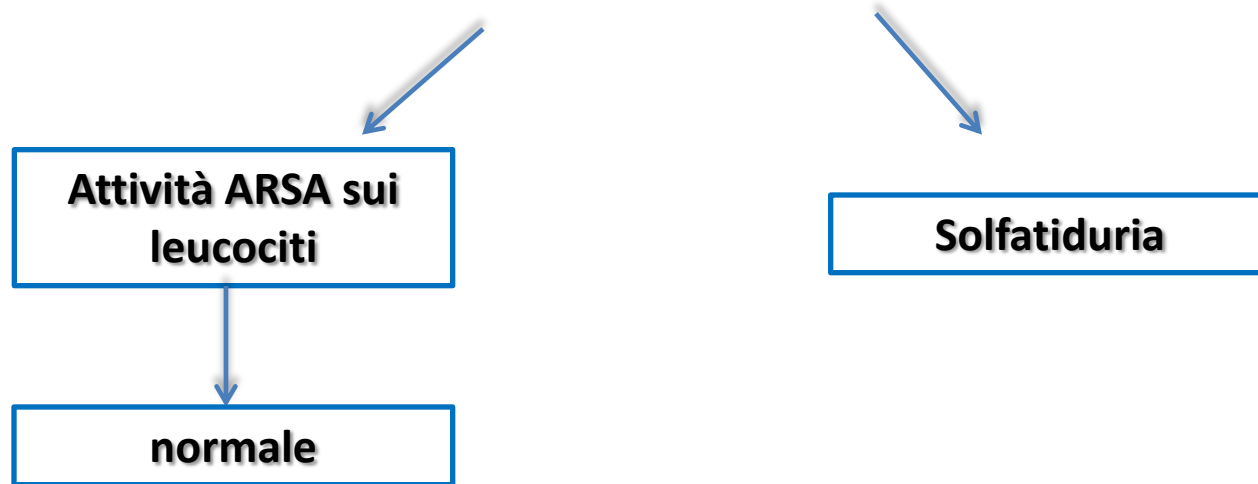
```
graph TD; A([LEUCODISTROFIA DI NDD]) --> B[MALATTIA DI KRABBE]; A --> C[ADRENOLEUCODISTROFIA]; B --- X1[X]; C --- X2[X];
```

**MALATTIA DI KRABBE**

**ADRENOLEUCODISTROFIA**

# Diagnosi

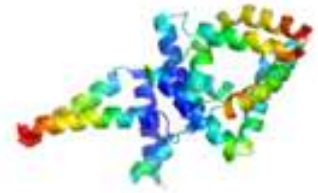
5 anni



LEUCODISTROFIA  
METACROMATICA



# Diagnosi



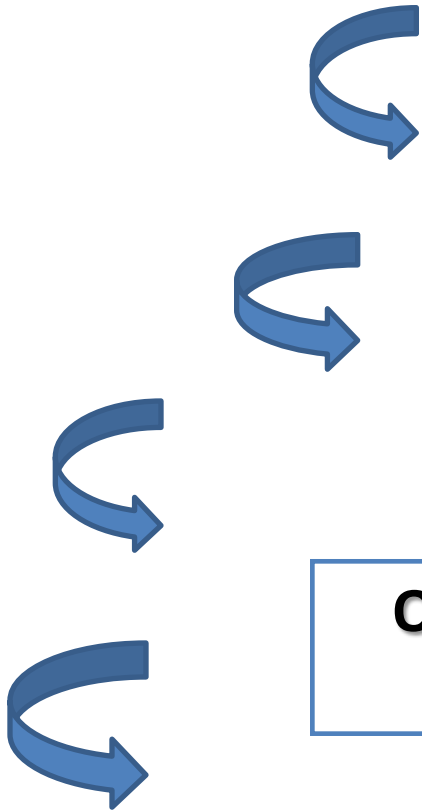
**BIOPSIA CUTANEA**

**Fibroblasti in coltura**

**Studio regione codificante  
saposina B**

**Omozigosi per mutazione del gene  
codificante la saposina B**

**LEUCODISTROFIA  
METACROMATICA  
da deficit di saposina B**



# Decorso clinico

- Ritardo del linguaggio
- Decubito supino obbligato
- Tetraparesi spastica
- Perdita controllo sfinteriale
- Episodi critici
- Perdita di vista e udito



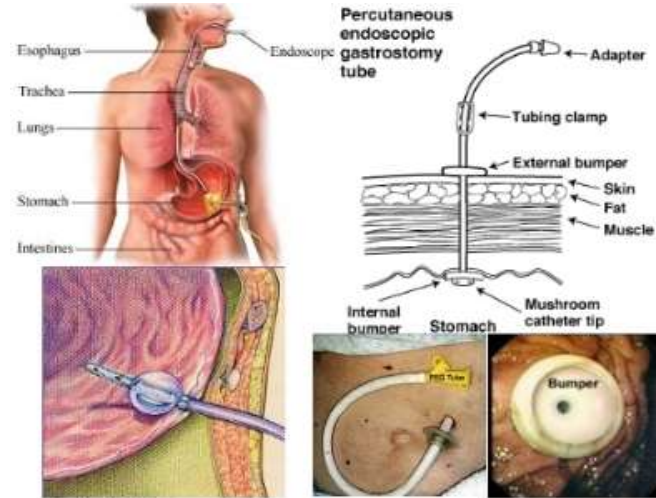


# Decorso clinico

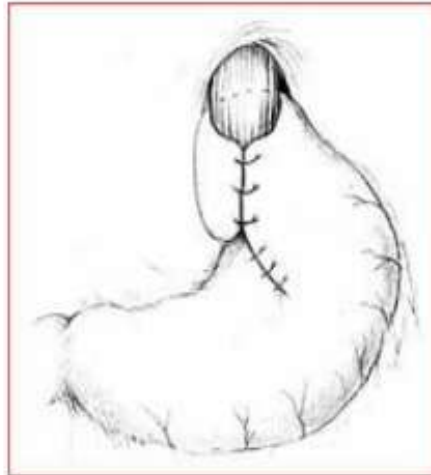
6 anni



## Posizionamento PEG



## Funduplicatio sec.Nissen



10 anni

# Consulenze



Spasticità

Apnee ostruttive grado moderato



Velo ipotonico e stenosi nasale sinistra

Contrattura bilaterale ginocchia  
Spasmo adduttori  
Limitazioni coxo-femorali  
Ipotrofia muscolare  
Tetraparesi spastica grave  
Controllo capo e collo insufficiente



Lussazione testa femorale destra  
Sublussazione testa femorale sinistra  
Osteopenia diffusa

# Terapia

- **Levetiracetam:** episodi critici
- **Baclofene ed infiltrazioni tossina botulinica:** spasticità
- **Nutrizione enterale con PEG**



# Oggi...

**Seguita presso l'UOC di Genetica e  
Immunologia Pediatrica del Policlinico  
di Messina**



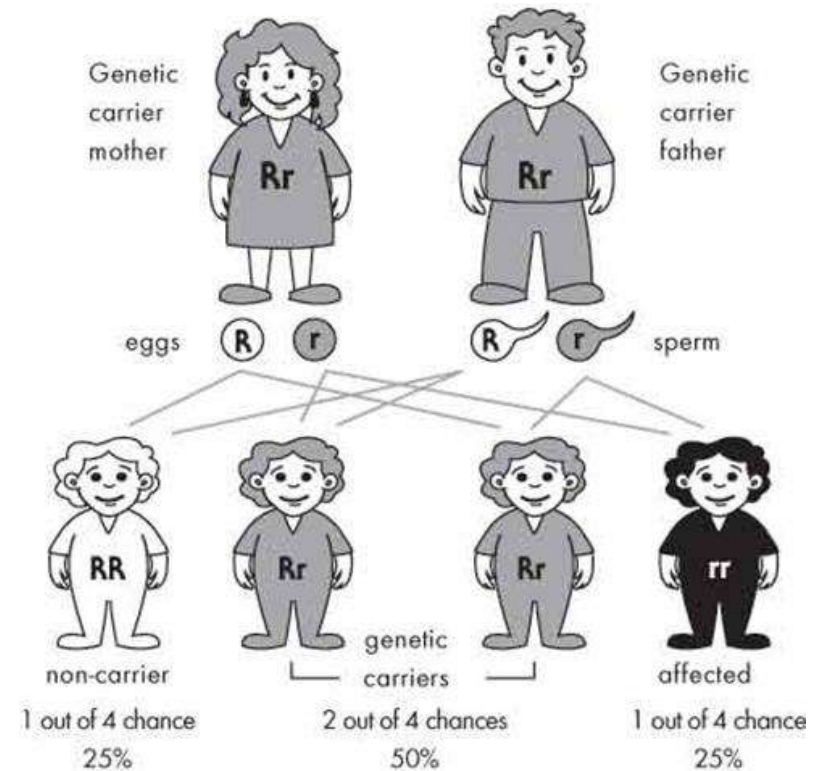
# Leucodistrofia metacromatica



➤ Malattia lisosomiale neurodegenerativa

➤ Prevalenza:  
1:40000 - 1:160000

➤ Frequenza eterozigoti:  
1:100 - 1:200



# Leukodystrophies

- Globoid cell leukodystrophy
- Pelizaeus–Merzbacher disease
- Canavan disease
- Vanishing white matter disease
- Megalencephalic leukodystrophy with cysts
- Aicardi–Goutières syndrome
- Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum
- Metachromatic leukodystrophy
- Alexander disease
- Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and elevated lactate
- Giant axonal neuropathy type I
- Juvenile X-linked adrenoleukodystrophy

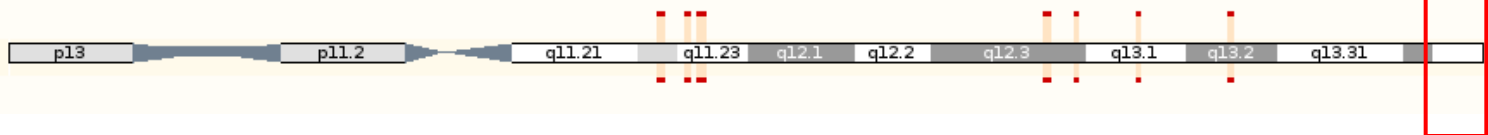
# Leucodistrofia metacromatica



## Gene ARSA

### *Deficit arisulfatasi A*

Assembly exceptions  
Chr. 22  
Assembly exceptions



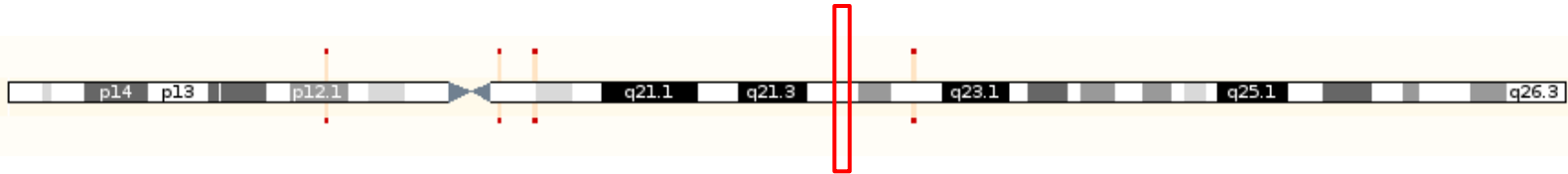
**Tre classi di alleli ARSA possono determinare una alterata attività enzimatica:**

- **Alleli ARSA con mutazione che causa MLD (alleli ARSA-MLD)** in omozigosi o eterozigosi composta; causa di MLD poiché attività enzimatica insufficiente a prevenire l'accumulo di sulfatidi
- **Alleli con varianti di sequenza ARSA che determinano pseudodeficienza (ARSA-PD):** non causa di MLD poiché polimorfismi che determinano una minore attività dell'enzima, ma ancora sufficiente a prevenire l'accumulo di sulfatidi
- **Alleli con due varianti di sequenza ARSA nello stesso cromosoma (configurazione cis -ARSA-MLD-PD):** allele ARSA-MLD in cis con allele ARSA-PD: portatori di leucodistrofia metacromatica

# Leucodistrofia metacromatica



Assembly exceptions  
Chr. 10  
Assembly exceptions



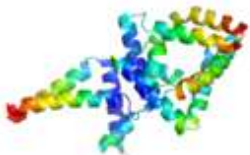
***Deficit saposina B(SAP1)***



***Proteina coinvolta nel metabolismo dei solfatidi***



***Lega il solfatide e lo rende degradabile dall'ARSA***

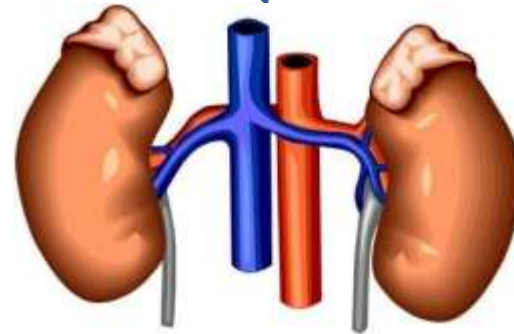




# Leucodistrofia metacromatica



*Accumulo di solfatidi*



# Forme cliniche



**Decesso  
intorno a 3.5  
anni**

**Tarda infanzia  
(50-60%)**

**Ipotonia  
Difficoltà deambulazione  
Cadute frequenti  
Deambulazione punte  
Debolezza  
Goffaggine  
Disartria**

**Atrofia ottica  
Aumento tono  
Dolore arti  
Neuropatia periferica  
Regressione mentale  
Spasmi  
Decerebrazione**



**Decesso  
intorno a 20  
anni**

**Giovanile  
(20-30%)**

**Rendimento scolastico  
Problemi comportamentali  
Goffaggine  
Deambulazione**

**Incontinenza  
Crisi epilettiche  
Atassia**



**Decorso  
variabile**

**Adulti  
(15-20%)**

**Rendimento scolastico  
Rendimento lavorativo  
Personalità  
Abuso alcol/droghe**

**Debolezza  
Spasticità  
Incontinenza  
Neuropatia periferica**

# Diagnosi



Disfunzione  
neurologica  
progressiva

Leucodistrofia  
alla RMN

*Attività ARSA in leucociti < 10%*



Escrezione urinaria sulfatidi  
Test genetico  
Depositi lipidi metacromatici SNC o SNP

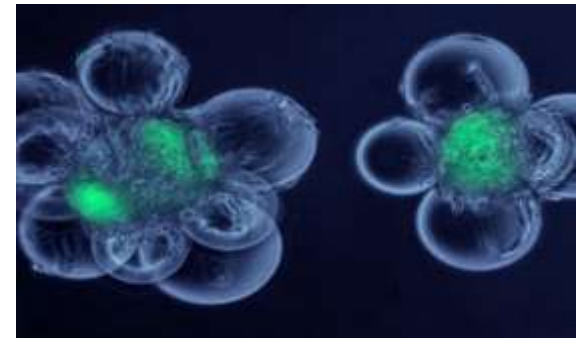
# Terapia sintomatica

- *Farmaci antiepilettici*
- *Rilassanti muscolari*
- *Fisioterapia*



# Terapia

- *Trapianto cellule staminali ematopoietiche*
- *Terapia enzimatica sostitutiva*

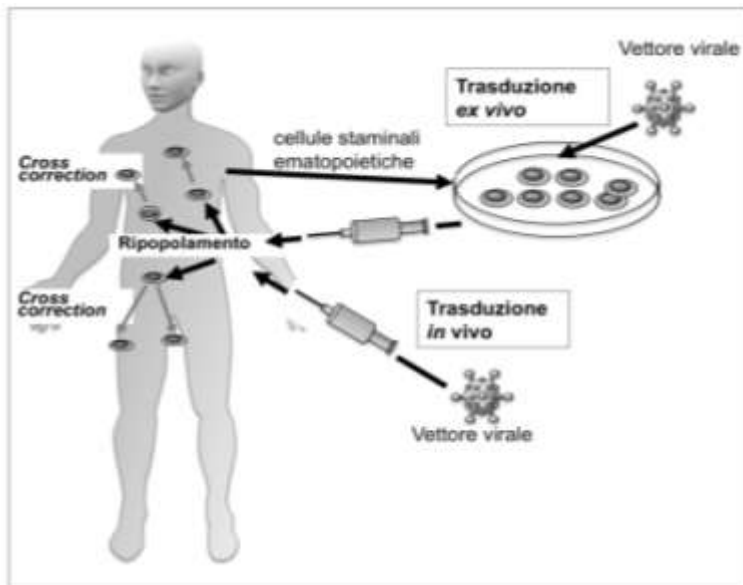


# Test prenatali



# Nuove prospettive

## Terapia genica



# Terapia genica

*Istituto San Raffaele - Telethon*



***Affetti da MLD ma asintomatici***

**Terapia genica con vettori  
derivati dal virus HIV**



***Possibile arresto di comparsa e progressione  
della sintomatologia***

# Conclusioni

**Counseling genetico**



**Terapia genica**



**Diagnosi pre-natale**

