

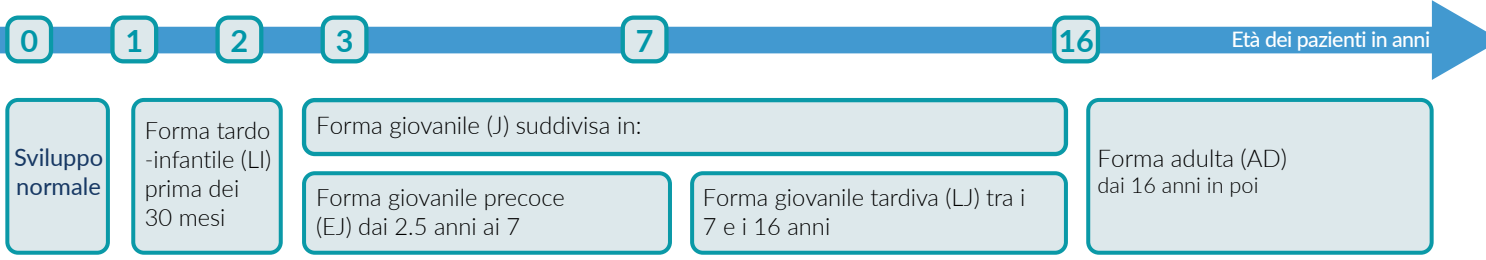
# CONOSCERE LA LEUCODISTROFIA METACROMATICA

## segni e sintomi *trigger*

La MLD (MLD-OMIM 250100) è una malattia lisosomiale, autosomica recessiva, causata principalmente da mutazioni nel gene ARSA, che codifica per l'enzima arilsulfatasi A (ARSA).

### Si distinguono tre principali forme cliniche di MLD

- **Forma tardo-infantile (LI)**, età di esordio prima di 30 mesi.
- **Forma giovanile (J)**, età di esordio tra 2,5-16 anni suddivisa in
  - **forma giovanile precoce (EJ)** che si manifesta tra i 2,5 e i 7 anni
  - **forma giovanile tardiva (LJ)** che si manifesta tra i 7 e i 16 anni.
- **Forma adulta (AD)**, età di esordio dopo 16 anni.



### SEGNI E SINTOMI DELLA FORMA TARDO-INFANTILE (LI)

L'età di esordio è prima dei 30 mesi, dopo un periodo di sviluppo normale:

#### Sintomi di esordio

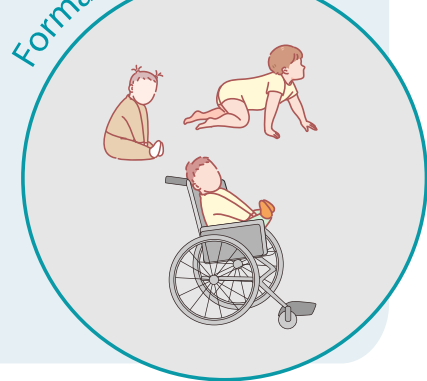
- debolezza
- ipotonia
- riflessi tendinei profondi depressi
- goffaggine
- cadute frequenti
- anomalie della deambulazione
- disartria
- aumentata escrezione di sulfatidi nelle urine.

Con il progredire della malattia il linguaggio, lo sviluppo cognitivo e le capacità motorie grossolane e fini regrediscono. I pazienti con la forma tardo-infantile perdono la capacità di sedersi senza supporto e di muoversi all'età di circa tre anni, e tutti perdono il controllo del tronco e della testa immediatamente dopo. I bambini non acquisiscono mai la capacità di deambulare autonomamente oppure la perdono progressivamente. Dopo una fase di stagnazione dello sviluppo subentra precocemente una fase di rapida progressione della malattia.

#### Sintomi di progressione

- neuropatia periferica (ridotta velocità di conduzione nervosa (NCV))
- danni all'udito e alla vista (riscontrabili allo studio dei potenziali evocati uditivi e visivi)
- disfunzione vescicale
- rapida perdita del controllo del tronco e della testa
- convulsioni
- disfagia.

#### Forma tardo-infantile (LI)



### SEGNI E SINTOMI DELLA FORMA GIOVANILE (J)

Si suddivide in forma giovanile precoce (EJ) e forma giovanile tardiva (LJ).

**Forma giovanile precoce (EJ)**  
dai 2.5 ai 7 anni:

#### Sintomi di esordio

- difficoltà di deambulazione
- tremore o atassia
- aumentata escrezione di sulfatidi nelle urine.

#### Sintomi di progressione

- neuropatia variabile
- convulsioni
- perdita del controllo del tronco
- disfagia.

**Forma giovanile tardiva (LJ)**  
dai 7 ai 16 anni:

#### Sintomi di esordio

- calo del rendimento scolastico
- comportamenti anormali
- sintomi psichiatrici
- convulsioni
- aumentata escrezione di sulfatidi nelle urine.

#### Sintomi di progressione

- la progressione è simile più lenta rispetto alla forma giovanile precoce

#### Forma giovanile (J):



### SEGNI E SINTOMI DELLA FORMA DELL'ADULTO (AD)

L'età di esordio è dopo i 16 anni:

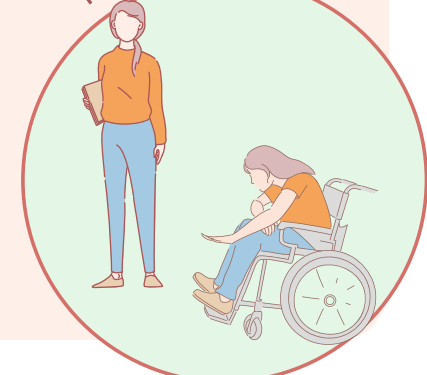
#### Sintomi di esordio

- problemi di rendimento scolastico o lavorativo
- incapacità di gestire il denaro
- labilità emotiva
- reazioni emotive non coerenti con la situazione che le ha generate
- psicosi (che spesso porta a una valutazione psichiatrica e una diagnosi iniziale di demenza, schizofrenia o depressione)
- aumentata escrezione di sulfatidi nelle urine.

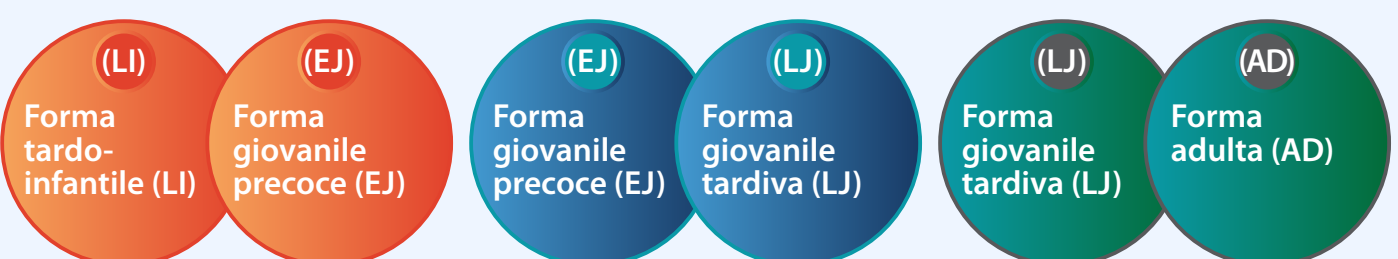
#### Sintomi di progressione

- debolezza e perdita di coordinazione che progredisce verso la spasticità e l'incontinenza
- convulsioni
- neuropatia periferica (molto rara)
- aumentata escrezione di sulfatidi nelle urine.

#### Forma adulta (AD)



### NON SEMPRE È TUTTO BIANCO O NERO... ANALIZZIAMO LE SFUMATURE



#### SIMILITUDINI:

- tempo che intercorre dall'insorgenza dei primi sintomi alla perdita dell'abilità di camminare autonomamente;
- potenziali evocati acustici del tronco encefalico (BAER) anormali;
- alterazioni della sostanza bianca cerebrale o diminuzione del volume cerebrale entro tre anni dall'esordio della malattia;
- valori medi di plateau per i punteggi di uno score di gravità applicato alla risonanza magnetica (RM) cerebrale;
- rapido deterioramento della funzione motoria e cognitiva;
- la maggior parte dei pazienti sviluppa l'epilessia circa 2 anni dopo l'esordio della malattia e manifesta una grave disfagia che richiede il posizionamento di una PEG.

#### SIMILITUDINI:

- tempo di sopravvivenza globale;
- tempo che intercorre dall'insorgenza dei primi sintomi e la perdita di controllo del tronco e la disfagia;
- neuropatia periferica variabile (lieve o assente);
- sintomi che si presentano nel corso dell'evoluzione della malattia: ad esempio convulsioni, difficoltà nella deambulazione, perdita di controllo del tronco... fino ad arrivare allo stato vegetativo.

#### SIMILITUDINI:

- valori medi di plateau per i punteggi di uno score di gravità applicato alla risonanza magnetica (RM) cerebrale;
- presentano neuropatia periferica lieve o assente.

A fronte delle suddette similitudini, a differenziare le varie forme può talvolta essere utile la conoscenza delle mutazioni causative o, più spesso, la storia di un fratello affetto precedentemente diagnosticato.

#### BIBLIOGRAFIA

F. Fumagalli et al. *Metachromatic leukodystrophy: A single-center longitudinal study of 45 patients.* *J Inherit Metab Dis.* 2021 Sep;44(5):1151-1164. doi: 10.1002/jimd.12388. Epub 2021 May 4.

N. Gomez-Ospina. *Arylsulfatase A Deficiency Synonyms: ARSA Deficiency, Metachromatic Leukodystrophy.* (2020) *GeneReviews.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>