

**Istituto Virtuale Nazionale
Malattie Neurologiche Rare**

**Documento condiviso Progetto 2021 - WP5, Task 1 –
SCHEMA PDTA LEUCODISTROFIA METACROMATICA**

PATOLOGIA	LEUCODISTROFIA METACROMATICA	
FENOTIPI	<p>Classificazione basata sull'età d'esordio dei sintomi:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Forma Tardo Infantile (Late Infantile) esordio < 30 mesi -Forma Giovanile Precoce (Early Juvenile) esordio fra 30 mesi e 6 anni -Forma Giovanile Tardiva (Late Juvenile) esordio fra 7 e 16 anni -Forma Adulta (Adult) esordio >17 anni 	<p>La forma LI si associa tipicamente a genotipo 0/0</p> <p>Le forme giovanili (EJ e LJ) e la forma adulto sono caratterizzate da genotipi 0/R o R/R</p>
FLOW CHART DIAGNOSTICA	<ul style="list-style-type: none"> -RM encefalo (può non essere dirimente nelle fasi precoci della forma Late Infantile) -EMG molto importante per definire il coinvolgimento del sistema nervoso periferico -Dosaggio dell'attività dell'enzima Arilsulfatasi A (ARSA) su leucociti (importante associare dosaggio di un'altra sulfatasi per escludere deficit multiplo di sulfatasi) -Dosaggio sulfatidi urinari utile per escludere la malattia in caso di valori di attività enzimatica borderline (stato di eterozigosi o riduzione dell'attività dovuta ad allele della pseudodeficienza), fondamentale per confermare la diagnosi in caso di riscontro di VUS ai test genetici 	<p>Malattia autosomica recessiva → identificazione di mutazioni bialleliche a carico del gene ARSA</p> <p>Test genetici possibili:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sequenziamento gene ARSA (il test più rapido in caso di forte sospetto) - Oppure pannelli NGS per leucodistrofie <p>Le mutazioni vengono comunemente distinte in</p> <ul style="list-style-type: none"> -alleli 0 (con attività enzimatica nulla) -alleli R (con attività enzimatica residua) <p>Importante ricordare</p> <ul style="list-style-type: none"> -Deficit il deficit multiplo di sulfatasi (mutazioni a carico del gene) SUMF1 -MLD causata da mutazioni a carico del gene della prosaposina (attivatore di ARSA)

<p>TRATTAMENTI DISPONIBILI Eleggibilità / Procedura</p>	<p>Terapia genica con cellule staminali ematopoietiche autologhe corrette con vettore lentivirale codificante per il gene ARSA (Atidarsa-autotemcel) approvata in Europa con il nome commerciale Libmeldy e attualmente rimborsata dal SSN Italiano con le seguenti indicazioni: -Forme LI ed EJ in fase presintomatica -Forma EJ in fase sintomatica precoce (cammino autonomo mantenuto e assenza di declino cognitivo)</p>	<p>Altre opzioni: -Trapianto di cellule staminali ematopoietiche da donatore: non è considerato terapia standard per le forme LI ed EJ, alcune pubblicazioni indicano che possa rallentare l'evoluzione della malattia nelle forme tardive in fase presintomatica e sintomatica precoce ma non esiste un consensus sui criteri di eleggibilità al trapianto da donatore. -E' in corso una sperimentazione clinica per la forma LI basata sull'infusione intratecale una volta alla settimana di enzima ricombinante. Dimostrata la sicurezza e la tollerabilità del trattamento. Non ancora disponibili dati di efficacia. Arruolamento attualmente chiuso.</p>
<p>MISURE OUTCOME Scale standardizzate specifiche</p>	<p>GMFC-MLD ELFC-MLD</p>	<p>Altre scale non validate specificamente per MLD ma ritenute utili per la valutazione del paziente affetto da MLD sono: GMFM-88, MACS, EDACS, SARA Test cognitivi (scala Bayley e scale Wechsler, MMSEE) Scale di qualità della vita</p>
<p>PROTOCOLLO MONITORAGGIO</p>	<p>Valutazione clinica generale Valutazione neurologica Valutazione fisioterapica (con scale di valutazione motoria) Valutazione cognitiva/supporto psicologico RM encefalo EMG, PEA, PEV, EEG Eco addome (coinvolgimento della colecisti) Valutazione emogas venoso in condizioni di stress per possibile acidosi tubulare renale Valutazione multidisciplinare in relazione alle possibili complicanze di malattia (gastroenterologo, logopedista, nutrizionista, chirurgo, ortopedico, fisiatra, pneumologo, team cure palliative...)</p>	<p>Sia i pazienti eleggibili al trattamento che quelli non eleggibili dovrebbero essere seguiti secondo protocolli standardizzati. Recendemente un gruppo di lavoro internazionale (MLDinitiative) ha definito quali dovrebbero essere gli item di minima e quelli addizionali importanti nel seguire un paziente MLD sia durante la storia naturale che in caso riceva un trattamento</p>

SCREENING NEONATALE	<p>Lo screening neonatale non è ancora disponibile in Italia</p> <p>Due progetti pilota sono in corso di sviluppo in regione Toscana e in regione Lombardia</p> <p>Il test proposto si basa sul dosaggio dei sulfatidi su Dry blood spot</p> <p>Il second tier test può essere effettuato o con dosaggio ARSA o con test genetico sempre su DBS</p>	<p>Progetti pilota sono in corso nello stato di New York e in Germania</p> <p>Altri progetti pilota sono in corso di sviluppo in altri paesi europei</p> <p>Importante sviluppare algoritmi che definiscano il percorso di monitoraggio e trattamento dei pz identificati tramite screening neonatale</p>
---------------------	---	---