

SINDROME DI LEIGH (RF0030)

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

1. Inquadramento della malattia
2. Strumenti per la diagnosi
3. Terapia
4. Controlli di salute
5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti
6. Collaborazioni del Centro con altri Centri nazionali e internazionali.....
7. Rapporti con le Associazioni.....

1. Inquadramento della malattia- definizione

La sindrome di Leigh (LS) è l'encefalopatia mitocondriale più frequente nell'infanzia, definita dal pattern radiologico di lesioni focali bilaterali e simmetriche in una o più aree della sostanza grigia profonda cerebrale. L'esordio è precoce con evoluzione progressiva, con sintomi prevalentemente neurologici. Possono associarsi sintomi extraneurologici in forma primaria o in termini di complicanze.

La LS può essere causata da mutazioni nel DNA nucleare o nel DNA mitocondriale, con modalità di trasmissione AR, X-linked, matrilineare o sporadica rispettivamente. Si associano difetti della catena respiratoria (più spesso del complesso I o IV) o del complesso della PDH, ma anche profili biochimici nella norma. Al momento non esiste terapia curativa; l'approccio terapeutico prevede terapia cofattoriale di supporto ai difetti biochimici associati e antiossidante e trattamenti sintomatici.

2. Strumenti per la diagnosi

Popolazione a cui rivolgersi (criteri d'ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi.

La diagnosi di LS dovrebbe essere presa in considerazione nei seguenti casi:

- Esordio in età pediatrica di sintomi neurologici ad evoluzione progressiva
- Quadro RM caratterizzato da alterazioni focali bilaterali e simmetriche della sostanza grigia profonda

Criteri aggiuntivi (possibili, ma non necessari):

- Aumento di lattato plasmatico e/o liquorale
- Profilo specifici degli aminoacidi plasmatici e/o liquorali
- Profili specifici degli Acidi organici

INTRODUZIONE

La sindrome di Leigh (LS) è l'encefalopatia mitocondriale più frequente nell'infanzia. Essa è primariamente un'entità neuropatologica-neuroradiologica, caratterizzata da lesioni focali bilaterali in una o più aree della sostanza grigia profonda a livello dei nuclei della base, del tronco encefalo, dei talami e del cervelletto.

Altra caratteristica frequentemente associata è la presenza di acidosi lattica.

L'esordio è più frequente nei primi anni, con modalità acuta spesso associata a un fattore trigger (es infezione, digiuno) ma anche subacuta e/o cronica, in assenza di apparenti fattori scatenanti. L'evoluzione clinica è progressiva per la comparsa di sintomi aggiuntivi o l'aumento di severità di quelli preesistenti. I sintomi e segni più frequenti sono ritardo/regressione psicomotoria, ritardo cognitivo, epilessia, atassia, segni extrapiramidali e piramidali, sordità neurosensoriale, retinopatia, neuropatia ottica, neuropatia periferica. Si possono associare sintomi sistemici quali disfagia, difficoltà respiratorie, iposviluppo staturoponderale e, più raramente, coinvolgimento viscerale (cardiopatia, epatopatia, tubulopatia). Il sospetto clinico è confermato dall'aumento di lattato e piruvato plasmatico e/o liquorale, sebbene in un numero di casi crescente questi valori possono risultare nella norma.

La LS può essere causata da mutazioni nel DNA nucleare o nel DNA mitocondriale, con modalità di trasmissione AR, X-linked o matrilineare, sporadica rispettivamente. Si associano difetti della catena respiratoria (più spesso del complesso I o IV) o del complesso della PDH, ma anche profili biochimici nella norma.

Al momento non esiste terapia curativa.

La terapia al momento disponibile è di tipo sintomatico per i sintomi e complicanze associate e cofattoriale di supporto ai difetti biochimici associati e antiossidante.

ELEMENTI CLINICI

Il sospetto clinico è fondamentale per orientare il corretto iter diagnostico e può essere posto dal neuropsichiatra infantile/neurologo/pediatra esperto sulla base della valutazione della storia familiare, età d'esordio, sede e tipologia dei primi sintomi, esame obiettivo.

DATI LABORATORISTICI

L'utilità degli esami di laboratorio è di diversi tipi:

- supportare il sospetto clinico, sebbene possono anche risultare nella norma;
- orientare verso forme gene-specifiche (in una percentuale minore di casi)
- ampliare la diagnosi differenziale

I principali sono:

- Emogasanalisi
- Lattato e piruvato plasmatici e/o liquorali
- Aminoacidi plasmatici e/o liquorali
- Acidi organici urinari

ELEMENTI STRUMENTALI

Visita oculistica e neurooftalmologica

Esame audiometrico

PEV ERG BAEPs

EEG polisonnogramma

ENG EMG

RM encefalo/midollo spinale

Rachicentesi

Valutazione deglutizione (RX con pasto baritato, videofluoroscopia)

Biopsia muscolo-cutanea:

ECG, ECG holter

Ecocardiogramma

Eco addome superiore e inferiore

DEXA

ELEMENTI BIOCHIMICI (studio su tessuti)

dosaggio dell'attività della CR, PDH su muscolo e nei fibroblasti in colture

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

- Analisi di un gene specifico (sia nDNA che mtDNA) in presenza di forte sospetto clinico e profilo bioumorale o biochimico gene-specifico
- Sequenza del mtDNA e ricerca delezioni o deplezioni mtDNA
- NGS geni associati a malattie mitocondriali
- Sequenziamento esoma

3. Terapia

TERAPIE MEDICHE

Non sono disponibili terapie curative per la LS. La terapia attualmente disponibile si basa sull'utilizzo di cofattori e vitamine a supporto del difetto biochimico e antiossidanti, con indicazione e posologia standard in tutti i casi (cfr tabella). A questo, si associa l'approccio terapeutico sintomatico e delle complicanze, variabile per ciascun paziente e che può richiedere la prescrizione di farmaci diversi ad opera dei vari specialisti coinvolti (fisiatri, pneumologi, cardiologi, gastroenterologi...)

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Riboflavina	50–300 mg/die	Sospetto clinico e radiologico	Diagnosi molecolare in altro contesto
Tiamina	10 mg/kg/die-300 mg/die	Sospetto clinico e radiologico	Diagnosi molecolare in altro contesto
Coenzima Q (Ubiquinone/ubiquinolo)	10-30 mg/kg/die	Sospetto clinico e radiologico	Diagnosi molecolare in altro contesto
Bicarbonato di sodio 8.4%	In base allo stato metabolico e peso del pz	Terapia dell' acidosi metabolica grave	
Carnitina		Secondo necessità clinica	
Biotina		Nel sospetto di una forma "biotina-responsive"	
Altre integrazioni vitaminiche		Secondo necessità clinica	

TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

I trattamenti non farmacologici possono essere necessari per il trattamento e prevenzione delle complicanze e vanno personalizzati per ciascun paziente.

Possono prevedere:

- Integratori alimentari
- Addensanti, acqua gel
- Prodotti per la nutrizione da somministrare per SNG/PEG/via parenterale
- Macchina della tosse, altri ausili per la respirazione autonoma o assistita
- Fisioterapia respiratoria, secondo indicazione, dopo rilievo debolezza respiratoria
- Ortesi (tutori AFO notturni, KAFO, ortesi splint personalizzati) secondo indicazione
- Ortesi per scoliosi Secondo indicazione
- Logopedia se ritardo/problematiche nell'acquisizione del linguaggio o disfagia
- Ausili per le autonomie
- Deambulatore, carrozzina manuale, carrozzina elettrica con sistemi di postura, possibilità di basculamento e di verticalizzazione
- Ausili informatici (Legge 104/1992) per comunicazione verbale e scritta
- Presidi per l'assistenza: ausili per l'igiene, sollevatore, presidi per i trasporti

INTERVENTI CHIRURGICI

Possono essere necessari interventi chirurgici di diverse specialità (ortopedici, audiologici, cardiaci, gastroenterologici per posizionamento PEG etc...). Non vi sono controindicazioni all'anestesia generale necessaria; si raccomanda – in tal caso- di evitare il digiuno prolungato, monitoraggio stretto dei parametri vitali, dello stato glucidico e metabolico

PIANO RIABILITATIVO

Il trattamento riabilitativo è fondamentale per la prevenzione e il trattamento delle complicanze, con lo scopo di migliorare la qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie. La programmazione dello stesso va personalizzato per ciascun paziente, in base alle condizioni cliniche.

Tipo Intervento	Indicazioni
FKT e ausili Fisioterapia motoria (trattamento attivo, impostazione attività motoria, prevenzione e gestione	Ipertono, deficit motori, retrazioni tendinee

cadute e fratture, gestione dei disturbi del neurosviluppo, prevenzione e gestione del dolore) Stretching, fornitura ausili e ortesi, prevenzione complicanze da immobilità,	
Psicomotricità	Ritardo psicomotorio
Logopedia	Ritardo/disturbo del linguaggio e della coordinazione oro-buccale
CAA (comunicazione aumentativa e alternativa)	Ritardo/disturbo del linguaggio espressivo verbale
FKT respiratoria	Insufficienza respiratoria
Riabilitazione visiva e ausili	Deficit visivo

GESTIONE DELL'EMERGENZA-URGENZA

1. Acidosi metabolica/crisi metaboliche spontanee o secondarie a trigger:
 - bicarbonato di sodio ev, con posologia da stabilire sulla base della clinica e dello stato metabolico –
 - integrazione idroelettrolitica e glucosata

2. Altre urgenze possono variare in base alla clinica di ciascun paziente e sono comuni ad altre patologie neurologiche e neuromuscolari gravi e vanno gestite nella stessa maniera. Si riportano alcune delle più frequenti:
 - stato di male epilettico
 - Insufficienza respiratoria
 - Ileo paralitico
 - Stroke-like (vedi PDTA MELAS)

4. Controlli di salute e aspetti Socio-Sanitari

Il follow-up dei pazienti affetti da malattie mitocondriali è complesso e necessita dell'integrazione di più specialisti, sotto il coordinamento del neurologo e/o del neuropsichiatra infantile. Inoltre, spesso nel monitoraggio di queste patologie è necessario guidare il paziente nel processo di transizione dall'età infantile all'età adulta per cui devono essere previste visite con la contemporanea presenza degli specialisti sia dell'età pediatrica che dell'età adulta

NOTE SULLA TRANSIZIONE DI CURE DALL'ETÀ PEDIATRICA ALL'ETÀ ADULTA DELL'ETÀ PEDIATRICA

La transizione è processo di passaggio dall'età pediatrica a quella adulta, che coinvolge i pazienti, i care giver e gli operatori sanitari. Negli anni passati, per la tipologia di patologia e la sua severità, si applicava raramente alla malattia di Leigh. Tuttavia, il miglioramento della presa in carico e dell'assistenza di questi pazienti, vede in un numero crescente di casi la necessità di passaggio ai Colleghi dell'età adulta.

Per garantire continuità nell'assistenza il pediatra di libera scelta concorda con il medico di medicina generale un incontro per una trasmissione completa della documentazione clinica e la condivisione delle strategie terapeutiche. Al raggiungimento dell'età adulta il neuropsichiatra infantile del centro di riferimento affida il paziente e trasmette la documentazione clinica al Neurologo del centro di riferimento, che si occuperà dei successivi follow-up.

La medesima condivisione di tutte le informazioni, la trasmissione completa della documentazione clinica e la condivisione delle strategie terapeutiche deve essere effettuata anche presso le strutture più prossime al domicilio del paziente, ad opera dei professionisti di riferimento

In caso vi fosse un sospetto diagnostico di LS sulla base dei criteri menzionati nel presente documento, le indagini diagnostiche potranno essere effettuate utilizzando il codice di esenzione R99, che corrisponde al codice di sospetta malattia rara. Esenzione dopo l'accertamento della diagnosi: utilizzare il codice RF0030 per il certificato di diagnosi di

malattia rara e per il piano terapeutico annuale. Tale codice serve al malato per avere gratuitamente esami utili nel follow-up clinico, biochimico e strumentale e per i farmaci relativi alla patologia di base elencati nel piano terapeutico di ogni paziente.

Il percorso assistenziale deve prevedere la gestione dell'iter diagnostico, del follow up, della terapia sintomatica, delle complicanze e delle acuzie.

Richiede la gestione integrata del Centro di riferimento per la patologia, dell'ospedale prossimo al domicilio del paziente e delle strutture territoriali e il coinvolgimento di diverse figure professionali mediche e non: NPI, neurologo, fisiatra, pneumologo, cardiologo, gastroenterologo, otorino, pediatra, dietologo nutrizionista, ortopedico, oculista, anestesista, logopedista, fisioterapista, educatore, psicomotricista.

L'operatività delle strutture più prossime al domicilio del paziente è fondamentale per la corretta e puntuale assistenza e per la qualità di vita dei pazienti.

Questa patologia, seppur connotata sempre da notevole gravità, può tuttavia comportare sintomatologie e livelli di disabilità differenziati. Nei casi più gravi si rendono necessari tracheotomia e installazione di PEG; molti pazienti devono poi utilizzare dispositivi per l'aspirazione delle secrezioni e altri ausili di carattere respiratorio; per alcuni sono anche necessarie apparecchiature per il monitoraggio almeno nelle ore notturne; pertanto spesso è necessario inserire questi pazienti nel programma ADI e fornire loro adeguato supporto infermieristico domiciliare. È comunque indispensabile fornire ai familiari o al caregiver che presta assistenza un training per l'utilizzo della strumentazione summenzionata; è anche opportuno utilizzare quanto più possibile le piattaforme di telemonitoraggio o televisita per minimizzare gli spostamenti e gli accessi ai centri di riferimento e ai reparti di emergenza.

Anche i casi connotati da minore necessità di utilizzo di dispositivi medicali, tuttavia richiedono un monitoraggio del paziente h24 da parte dei familiari e/o del caregiver perché in qualsiasi momento possono verificarsi acidosi, crisi respiratorie, fenomeni epilettici o gravi distonie; pertanto è indispensabile che i distretti delle ASL e/o i servizi sociali del municipio di competenza offrano una adeguata copertura oraria di personale opportunamente addestrato per consentire una qualità della vita accettabile alle famiglie di appartenenza del paziente.

Il Medico di medicina Generale o il Pediatra di Libera Scelta procedono con le certificazioni necessarie per le pratiche assistenziali; attivano l'ADI quando indicata

I neuropsichiatri infantili o i neurologi procedono con le certificazioni specialistiche (per la scuola, per lo sport, per la patente, per eventuali pratiche assicurative, ecc). Quando richiesto, provvedono a elaborare relazioni cliniche dettagliate e ad attivare servizi ultraspecialistici.

Dovranno essere attivati i provvedimenti previsti dalla Legge 104/1992 in caso di richiesta da parte dei familiari/caregiver.

Dovranno essere previste le indennità di accompagnamento/ frequenza in età pediatrica o la pensione di invalidità civile (età adulta)

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

Il follow up clinico e i trattamenti sintomatici e le prevenzioni delle complicanze richiedono valutazioni plurispecialistiche, prescrizioni farmacologiche e non ad opera dei diversi specialisti coinvolti nel caso.

Esame/Procedura	Indicazioni
Visita cardiologica, ECG, ev ECG holter, ecocardiogramma	Complicanze cardiologiche
Visita pneumologica, polisonnogramma e altre indagini ritenute indicate dallo specialista nel caso singolo	Complicanze respiratorie
Val Audiologica- audiometria	Sordità
Nutrizionale, gastroenterologica con assessment dello stato nutrizionale, ev. indicazione a nutrizione artificiale	Disfagia, difficoltà all'alimentazione per os
Nefrologica	Complicanze renali
Ortopedica	Complicanze ortopediche
ORL, studio della deglutizione	Disfagia
Val. oculistica, neuroftalmologica	Deficit visivo

Visita fisiatrica, FKT	Monitorare approccio riabilitativo ed appropriatezza degli ausili
------------------------	---

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

Visita specialistica	Indicazioni
Neurologo-pediatra	
cardiologo	
Pneumologo	
ortopedico	
fisiatra	
gastroenterologo	
Diabetologo nutrizionista	
oculista	
ORL, audiologo	
Nefrologo	
Anestesista, terapista del dolore, palliativista	

5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti

Il percorso assistenziale deve prevedere la gestione dell'iter diagnostico, del follow up, della terapia sintomatica, delle complicanze e delle acuzie.

Richiede la gestione integrata del Centro di riferimento per la patologia, dell'ospedale prossimo al domicilio del paziente e delle strutture territoriali e il coinvolgimento di diverse figure professionali mediche e non: neurologo, neuropsichiatra infantile, pediatra, fisiatra, pneumologo, cardiologo, gastroenterologo, otorino, dietologo nutrizionista, ortopedico, oculista, anestesista, logopedista, fisioterapista, educatore, psicomotricista.

L'operatività delle strutture più prossime al domicilio del paziente è fondamentale per la corretta e puntuale assistenza e per la qualità di vita dei pazienti.

6. Collaborazioni dei Centri con la rete mitocondriale nazionale ed internazionale

LAZIO

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Roma

-Malattie Muscolari e Neurodegenerative

Responsabile: Adele D'Amico adele2.damico@opbg.net;
centromalattieneuromuscolari@opbg.net; tel 0668592105

Enrico Silvio Bertini enricosilvio.bertini@opbg.net Tel. 06 68592104/2105/2458 (martedì mattina)

Daria Diodato daria.diodato@opbg.net

Michela Catteruccia michela.catteruccia@opbg.net

Fiorella Piemonte fiorella.piemonte@opbg.net

-Unità di Patologia Metabolica ed Epatologia

Responsabile: Carlo Dionisi Vici carlo.dionisivici@opbg.net Tel. 06 6859 2275/2225; Diego Martinelli
diego.martinelli@opbg.net

-Unità di Biologia Cellulare e Diagnostica Malattie Mitocondriali; Laboratorio di Genetica Medica

Responsabile: Rosalba Carrozzo rosalba.carrozzo@opbg.net; Alessandra Torracco alessandra.torraco@opbg.net; Teresa Rizza teresa.rizza@opbg.net

Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli – Roma

-Neurofisiopatologia

ambulatorio.malattieneurologiche@policlinicogemelli.it Tel 06 3015 4279/6530

Responsabile: Serenella Servidei serenella.servidei@policlinicogemelli.it

Collaboratore: Guido Primiano

EMILIA ROMAGNA

IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna – Ospedale Bellaria/Università di Bologna *-Centro di Riferimento per l'Atrofia Ottica di Leber; Clinica Neurologica e Programma di Neurogenetica

Responsabile: Valerio Carelli valerio.carelli@unibo.it Tel. 051 4966747

Referente clinico: Chiara La Morgia, chiara.lamorgia@unibo.it

LIGURIA

Ospedale Pediatrico Giannina Gaslini – Genova *

-Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari

Responsabile: Carlo Minetti, minettic@unige.it Tel. 010 56362912

-Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale

Claudio Bruno, claudiobruno@gaslini.org Tel. 010 56362 756/620

LOMBARDIA

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta Milano *

-Neuropsichiatria Infantile

Isabella Moroni isabella.moroni@istituto-besta.it Tel. 02 23942346

Anna Ardissonne anna.ardissonne@istituto-besta.it Tel. 02 23943043

-Genetica Medica – Neurogenetica

Responsabile: Franco Taroni : franco.taroni@istituto-besta.it

Costanza Lamperti costanza.lamperti@istituto-besta.it Tel. 02 239422614;

Alessia Catania: Alessia.catania@istituto-besta.it;

Eleonora Lamantea Tel. 02 23942662. Eleonora.lamantea@istituto-besta.it;

Daniele Ghezzi daniele.ghezzi@istituto-besta.it

Fondazione IRCCS Ca' Granda – Ospedale Maggiore Policlinico Milano

-UO Malattie Neuromuscolari e Rare

malattieneuromuscolari@policlinico.mi.it

Responsabile: Giacomo Comi, Tel 02 55033817/3843

Monica Sciacco monica.sciacco@policlinico.mi.it 02 55033803

Centro Clinico NeMO-Brescia per le malattie Neuromuscolari; Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia

Responsabile Massimiliano Filosto massimiliano.filosto@unibs.it 030 6729100

PIEMONTE

AOU Città della Salute e della Scienza di Torino – Ospedale Molinette

- Neurologia SS Malattie Neuromuscolari

Responsabile Tiziana Mongini tmongini@cittadellasalute.to.it 011 6709178 011 6336085

SICILIA

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico “G. Martino”/Università di Messina *

- Neurologia e Malattie Neuromuscolari
Antonio Toscano, atoscano@unime.it, Tel. 090 2213500
Olimpia Musumeci, omusumeci@unime.it, Tel. 090 2217178

TOSCANA

Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

- Neurologia
Michelangelo Mancuso michelangelo.mancuso@unipi.it, Tel. 050 992 440
Gabriele Siciliano, g.siciliano@med.unipi.it

IRCCS Fondazione Stella Maris – Pisa

Responsabile: Filippo M. Santorelli, f.santorelli@fsm.unipi.it, Tel. 050 886 275/238 [Medicina Molecolare, Neurogenetica e Malattie Neuromuscolari]
Guja Astrea, gastrea@fsm.unipi.it [Neuropsichiatria Infantile]
Anna Rubegni, anna.rubegni@fsm.unipi.it [Neurologia Adulti]
Claudia Nesti, claudia.nesti@fsm.unipi.it [Genetica – Biologia Molecolare]
Denise Cassandrini, dcassandrini@fsm.unipi.it [Genetica – Biochimica]

Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer – Firenze

- Malattie Metaboliche
Elena Procopio, e.procopio@meyer.it, Tel. 055 5662409

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

- Clinica Neurologica e Malattie Neuro-metaboliche
Tel 0577 585760
Alessandro Malandrini alessandro.malandrini@unisi.it,
Andrea Mignarri andrea.mignarri@ao-siena.toscana.it

VENETO

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona *

- Neurologia B
Responsabile: Paola Tonin, paola.tonin@aovr.veneto.it
Gaetano Vattemi, gaetano.vattemi@univr.it
Elia Pancheri, elia.pancheri@univr.it

Università di Padova/Azienda Ospedaliera di Padova

- Neurologia Centro Malattie Neuromuscolari
Responsabile: Elena Pegoraro, elena.pegoraro@unipd.it
Collaboratore Luca Bello
- U.O.C. Genetica ed Epidemiologia Clinica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino
Responsabile: Leonardo Salviati

Collaborazioni internazionali nell'ambito delle reti ERN (European Reference Networks for Rare Diseases) sia la Fondazione Policlinico Gemelli che l'ospedale Bambino Gesù fanno parte delle ERN, ed in particolare Euro-NMD e MetabERN.

7. Rapporti con le Associazioni

MITOCON, insieme per lo studio e la cura delle malattie mitocondriali Onlus, info@mitocon.it; web site <https://www.mitocon.it>

UILDM (Unione Italiana alla Distrofia Muscolare ONLUS)
UILDM (Unione Italiana alla Distrofia Muscolare ONLUS) Sezione laziale
UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare ONLUS

AMDF Mito Foundation
IMP International Mito Foundation
UMDF The United Mitochondrial Disease Foundation