



**Istituto Virtuale Nazionale  
Malattie Neurologiche Rare**

**Documento condiviso Progetto 2021 - WP5, Task 1 –  
PDTA Sindrome di Leigh**

## SINDROME DI LEIGH – RF0030

### 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 o 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 staturponderale 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 neuroftalmologica

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

Ecoaddome 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 biomorale 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...)

<b>Terapia</b>	<b>Dosaggio da utilizzare</b>	<b>Criteri per iniziare la terapia</b>	<b>Criteri per terminare la terapia</b>
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	
carnitina		Secondo necessità clinica	
biotina		Nel sospetto di una forma "biotine-responsive"	

**Commentato [DD1]:** Forse metterei anche qui 10-20 mg/kg

#### 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

#### 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.

<b>Tipo Intervento</b>	<b>Indicazioni</b>
FKT e ausili	Iper tono, retrazioni tendinee
psicomotricità	Ritardo psicomotorio
Logopedia	Ritardo/disturbo del linguaggio e della coordinazione orobuccale
CAA (comunicazione aumentativa e alternativa)	Ritardo/disturbo del linguaggio espressivo verbale
FKT respiratoria	Insufficienza respiratoria

**Commentato [DD2]:** Sempre nell'ottica di rimanere quanto più "ampi" possibili per non avere problemi con le ASL, potremmo mettere "altre integrazioni vitaminiche" spesso i bimbi prendono Vit C, folati, Vit D

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

#### 4. Controlli di salute

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 caregiver 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

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

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

<b>Esame/Procedura</b>	<b>Indicazioni</b>
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

<b>Visita specialistica</b>	<b>Indicazioni</b>
Neurologo-pediatra	
cardiologo	
Pneumologo	
ortopedico	
fisiatra	
gastroenterologo	
Diabetologo nutrizionista	
oculista	
ORL, audiologo	
Nefrologo	
Anestesista, terapeuta 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: 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.

#### Da finalizzare a livello regionale

## 6. Collaborazioni del Centro con altri centri nazionali ed internazionali

### 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](mailto:valerio.carelli@unibo.it) Tel. 051 4966747  
Referente clinico: Chiara La Morgia, [chiara.lamorgia@unibo.it](mailto:chiara.lamorgia@unibo.it)

### LAZIO

#### Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Roma

##### -Malattie Muscolari e Neurodegenerative

Responsabile: Enrico Silvio Bertini [enricosilvio.bertini@opbg.net](mailto:enricosilvio.bertini@opbg.net) Tel. 06 6859 2104/2105

##### -Patologia Metabolica

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

##### -Malattie Muscolari e Neurodegenerative

Daria Diodato [daria.diodato@opbg.net](mailto:daria.diodato@opbg.net)

Rosalba Carrozzo [rosalba.carrozzo@opbg.net](mailto:rosalba.carrozzo@opbg.net)

Fiorella Piemonte [fiorella.piemonte@opbg.net](mailto:fiorella.piemonte@opbg.net)

#### Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli – Roma

##### -Neurofisiopatologia

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

Responsabile: Serenella Servidei [serenella.servidei@policlinicogemelli.it](mailto:serenella.servidei@policlinicogemelli.it)

Collaboratore: Guido Primiano

### LIGURIA

#### Ospedale Pediatrico Giannina Gaslini – Genova \*

##### -Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari

Responsabile: Carlo Minetti, [minettic@unige.it](mailto:minettic@unige.it) Tel. 010 56362912

##### -Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale

Claudio Bruno, [claudiobruno@gaslini.org](mailto: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](mailto:isabella.moroni@istituto-besta.it) Tel. 02 23942346

Anna Ardissonne [anna.ardissonne@istituto-besta.it](mailto:anna.ardissonne@istituto-besta.it) Tel. 02 23943043

##### -Genetica Medica – Neurogenetica

Responsabile: Franco Taroni : [franco.taroni@istituto-besta.it](mailto:franco.taroni@istituto-besta.it)

Costanza Lamperti [costanza.lamperti@istituto-besta.it](mailto:costanza.lamperti@istituto-besta.it) Tel. 02 239422614;

Alessia Catania: [Alessia.catania@istituto-besta.it](mailto:Alessia.catania@istituto-besta.it);

Eleonora Lamantea Tel. 02 23942662. [Eleonora.lamantea@istituto-besta.it](mailto:Eleonora.lamantea@istituto-besta.it);

Daniele Ghezzi [daniele.ghezzi@istituto-besta.it](mailto:daniele.ghezzi@istituto-besta.it)

#### Fondazione IRCCS Ca' Granda – Ospedale Maggiore Policlinico Milano

##### -UO Malattie Neuromuscolari e Rare

[malattieneuromuscolari@policlinico.mi.it](mailto:malattieneuromuscolari@policlinico.mi.it)

Responsabile: Giacomo Comi, Tel 02 55033817/3843

Monica Sciacco [monica.sciacco@policlinico.mi.it](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto:atoscano@unime.it), Tel. 090 2213500

Olimpia Musumeci, [omusumeci@unime.it](mailto:omusumeci@unime.it), Tel. 090 2217178

**TOSCANA**

**Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana**

- Neurologia

Michelangelo Mancuso [michelangelo.mancuso@unipi.it](mailto:michelangelo.mancuso@unipi.it), Tel. 050 992 440

Gabriele Siciliano, [g.siciliano@med.unipi.it](mailto:g.siciliano@med.unipi.it)

**IRCCS Fondazione Stella Maris – Pisa**

Responsabile: Filippo M. Santorelli, [f.santorelli@fsm.unipi.it](mailto:f.santorelli@fsm.unipi.it), Tel. 050 886 275/238 [Medicina Molecolare, Neurogenetica e Malattie Neuromuscolari]

Guja Astrea, [gastrea@fsm.unipi.it](mailto:gastrea@fsm.unipi.it) [Neuropsichiatria Infantile]

Anna Rubegni, [anna.rubegni@fsm.unipi.it](mailto:anna.rubegni@fsm.unipi.it) [Neurologia Adulti]

Claudia Nesti, [claudia.nesti@fsm.unipi.it](mailto:claudia.nesti@fsm.unipi.it) [Genetica – Biologia Molecolare]

Denise Cassandrini, [dcassandrini@fsm.unipi.it](mailto:dcassandrini@fsm.unipi.it) [Genetica – Biochimica]

**Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer – Firenze**

- Malattie Metaboliche

Elena Procopio, [e.procopio@meyer.it](mailto:e.procopio@meyer.it), Tel. 055 5662409

**Azienda Ospedaliero Universitaria Senese**

- Clinica Neurologica e Malattie Neuro-metaboliche

Tel 0577 585760

Alessandro Malandrini [alessandro.malandrini@unisi.it](mailto:alessandro.malandrini@unisi.it),

Andrea Mignarri [andrea.mignarri@ao-siena.toscana.it](mailto:andrea.mignarri@ao-siena.toscana.it)

**VENETO**

**Azienda Ospedaliero Universitaria Integrata Verona \***

- Neurologia B

Responsabile: Paola Tonin, [paola.tonin@aovr.veneto.it](mailto:paola.tonin@aovr.veneto.it)

Gaetano Vattemi, [gaetano.vattemi@univr.it](mailto:gaetano.vattemi@univr.it)

Elia Pancheri, [elia.pancheri@univr.it](mailto:elia.pancheri@univr.it)

**Università di Padova/Azienda Ospedaliero di Padova**

- Neurologia Centro Malattie Neuromuscolari

Responsabile: Elena Pegoraro, [elena.pegoraro@unipd.it](mailto: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

## 7. Rapporti con le Associazioni

MITOCON, insieme per lo studio e la cura delle malattie mitocondriali Onlus, [info@mitocon.it](mailto:info@mitocon.it); [web site https://www.mitocon.it](http://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