

# Leucodistrofie dell'adulto

P. Labauge, X. Ayrignac, C. Carra-Dallière, N. Menjot de Champfleury

*Le leucodistrofie dell'adulto costituiscono un vasto campo diagnostico. La questione principale è sapere se il medico si trova in presenza di una leucodistrofia di origine vascolare o meno. A favore di un'origine vascolare, si ricorda l'interessamento dei nuclei grigi, della parte mediana del ponte e di microsangiamenti in eco di gradiente. In una tale situazione, la patologia più frequente è rappresentata dalla CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), il cui gene mutato è Notch3. Una mutazione del gene COL4A1 è riscontrata sempre più spesso. Nuove leucodistrofie vascolari sono state identificate recentemente, anche se la loro frequenza è molto rara. L'evidenza di cavitazioni, definite dalla presenza di vaste zone di iposegnale sulle sequenze fluid attenuated inversion recovery all'interno della demielinizzazione, è un importante segno neuroradiologico, perché orienta fin dall'inizio verso la sindrome CACH/VWM (childhood ataxia with central nervous system hypomyelination [CACH] o vanishing white matter disease [VWM]), descritta inizialmente nei bambini. In presenza di una leucodistrofia non vascolare e non cavitaria, deve essere realizzato un bilancio enzimatico, e l'evidenza di un deficit enzimatico deve, allora, essere confermata dalla presenza di una mutazione causale. Anche se la patologia è, il più delle volte, recessiva, sono sempre più spesso descritte delle leucodistrofie a trasmissione dominante, la cui analisi molecolare diretta permette di stabilirne la diagnosi.*

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

**Parole chiave:** Leucodistrofie vascolari; Leucodistrofie metaboliche; Leucodistrofie cavitarie

## Struttura dell'articolo

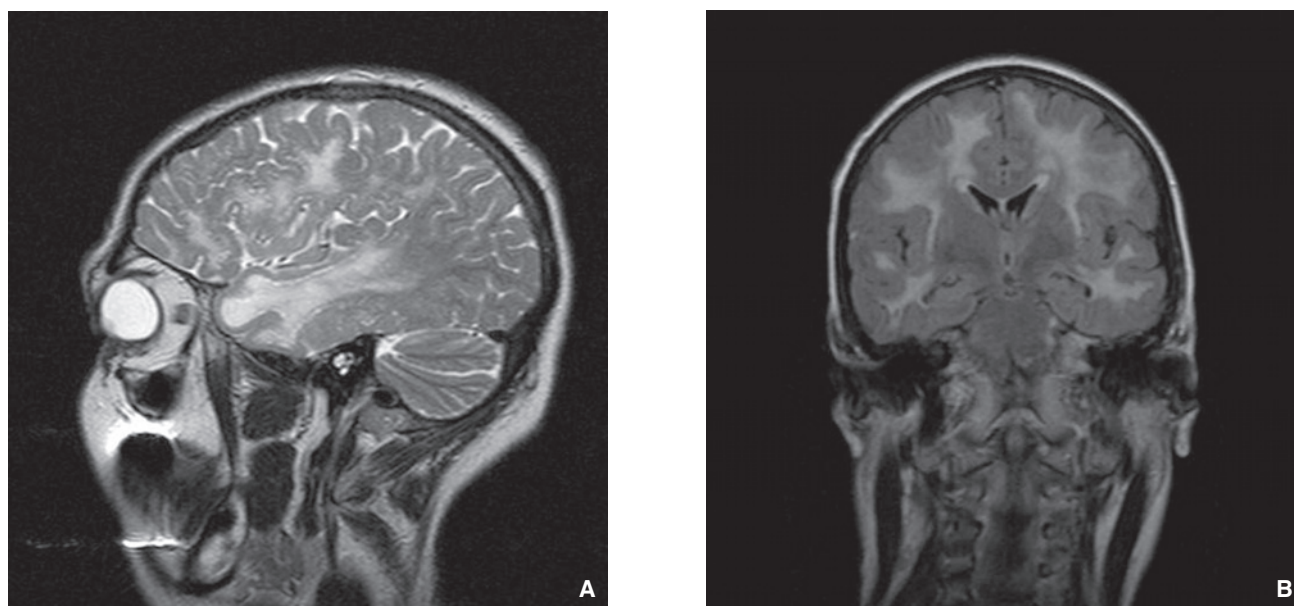
■ <b>Introduzione</b>	1
■ <b>Leucodistrofie vascolari</b>	1
CADASIL	2
Leucodistrofia vascolare e mutazione del gene COL4A1	2
Altre leucodistrofie vascolari	2
■ <b>Leucodistrofie cavitarie</b>	3
Sindrome CACH/VWM	3
■ <b>Leucodistrofie metaboliche</b>	4
■ <b>Altre leucodistrofie</b>	4
Leucoencefalopatia megalencefalica con cisti sottocorticali ("megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts" [MLC])	4
Leucoencefalopatia con lesione del tronco cerebrale e del midollo con aumento del lattato (sindrome LBSL)	4
Sindrome Nasu-Hakola (NHD)	5
■ <b>Leucodistrofie dell'adulto a trasmissione dominante</b>	5
Leucodistrofia dell'adulto autosomica dominante (ADLD)	5
Malattia di Alexander	6
Nuove leucodistrofie a trasmissione autosomica dominante	6
■ <b>Conclusioni</b>	6

## ■ Introduzione

Le malattie della sostanza bianca di origine genetica sono molteplici. Si contrappongono due grandi gruppi: le malattie vascolari e le malattie demielinizzanti. L'obiettivo di questo approfondimento è di definirne le cause principali e di elaborare un algoritmo diagnostico.

## ■ Leucodistrofie vascolari

Gli argomenti che devono far sospettare al medico una malattia della sostanza bianca di origine vascolare e genetica sono: giovane età, sotto i 50 anni, assenza di fattori di rischio vascolare (ipertensione arteriosa, diabete, ipercolesterolemia, tabagismo attivo) e assenza di cardiopatia emboligena. In caso di dubbio, i risultati dell'ecografia dei vasi del collo e la presenza di una retinopatia ipertensiva orienteranno l'iter eziologico verso una malattia aterosclerotica, piuttosto acquisita che genetica. Viceversa, una giovane età e l'assenza di fattori di rischio vascolare devono portare a sospettare una malattia genetica, anche in assenza di precedenti familiari. La malattia più conosciuta è la CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)<sup>[1]</sup>.



**Figura 1.** Malattia CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy).

**A.** Risonanza magnetica pesata in T2 seconda eco.

**B.** Sequenza *fluid attenuated inversion recovery*. Leucoencefalopatia che interessa le regioni periventricolari, le capsule esterne e la parte anteriore del lobo temporale.

## CADASIL

Si tratta di una malattia autosomica dominante, che ha come sintomi clinici degli accidenti lacunari a ripetizione e una demenza di tipo sottocorticale, associati a delle emicranie con aura e a degli stati psichiatrici, depressione o, anche, malinconia o stato maniaco. Il gene mutato all'origine di questa patologia è *Notch3*<sup>[2]</sup>, situato sul braccio lungo del cromosoma 19. L'aspetto neuroradiologico associa degli infarti di tipo lacunare, che interessano la capsula interna, il corpo calloso, il talamo, i nuclei caudati e la parte centrale del ponte. Si associa una leucoaraiosi, costituita da vaste zone di demielinizzazione, a predominanza periventricolare e che rispetta, il più delle volte, le fibre a U (Fig. 1). Questi aspetti neuroradiologici possono, a volte, quando i nuclei grigi sono rispettati, farla scambiare per una sclerosi multipla. Quando sono realizzate delle sequenze in eco di gradiente, si evidenziano degli iposegnali, che rientrano nel quadro dei *microbleeds*<sup>[3,4]</sup>. La loro presenza è molto importante, perché non si trovano mai nelle leucodistrofie non vascolari. Un segno neuroradiologico molto utile in questo contesto è l'evidenziazione nella fase precoce di ipersegnali dell'apice dei lobi temporali<sup>[5]</sup>. Lo stesso vale per il coinvolgimento simmetrico delle capsule esterne, che realizza delle immagini dette a "mezzaluna", e per il coinvolgimento del corpo calloso<sup>[5]</sup>.

La causa di questa patologia è una fragilità delle pareti dei vasi secondaria a una rarefazione di cellule muscolari lisce, appese ai vasi arteriosi, che siano neurologici o all'esterno del sistema nervoso centrale. La mutazione del gene *Notch3* porta a un accumulo del recettore *Notch3* sulla membrana di questi vasi. Un aspetto caratteristico sul piano istologico è l'evidenza di depositi, denominati *granular osmiophilic material* (GOM), visibili solo al microscopio elettronico, sulle membrane basali di questi vasi.

Il gene *Notch3* comprende 33 esoni e le mutazioni patogene sono raggruppate in quattro esoni principali (3,4,11,18).

È stata descritta una forma recessiva che simula una malattia CADASIL (*cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy* [CARASIL]). Si tratta di una patologia essenzialmente riscontrata nella popolazione asiatica, associata a sintomi extraneurologici, alopecia e lesione articolare. Il gene mutato, *HTRA1*, è stato identificato recentemente<sup>[6]</sup>.

Occorre, tuttavia, notare che un certo numero di leucodistrofie vascolari, che soddisfano l'insieme dei criteri clinici e neuroradiologici di CADASIL, non ha una mutazione riscontrata nel gene *Notch3*. Esse sono denominate *CADASIL-like* e corrispondono a malattie ereditarie dei piccoli vasi intracranici. Occorre

sottolineare che, quando sono eseguite delle biopsie cutanee, si evidenziano dei depositi lungo i vasi, ma che non hanno le caratteristiche dei depositi osservati nella malattia CADASIL. È stata, così, evidenziata una forma dominante senza mutazione del gene *Notch3*, che condivide alcune caratteristiche neuroradiologiche di CADASIL, ma senza infarto lacunare né emorragia e con un coinvolgimento costante del ponte, il cui gene è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 20 (20q13)<sup>[7]</sup>.

## Leucodistrofia vascolare e mutazione del gene *COL4A1*

Il gene *COL4A1* fa parte di una grande famiglia di collagene, proteina di sostegno dei vasi.

Il quadro iniziale descritto è stato quello di soggetti che presentano un'emiplegia infantile, associata a una leucodistrofia con le caratteristiche vascolari, potenzialmente associate a vaste cavità poroencefaliche, tortuosità retiniche, cataratta congenita e altre malformazioni della camera anteriore dell'occhio<sup>[1]</sup>. Il quadro si è, in seguito, arricchito con la descrizione di pazienti affetti da crampi muscolari, aneurismi intracranici e insufficienza renale, quadro denominato sindrome HANAC (*hereditary angiopathy with nephropathy, aneurysms and muscle cramps*). Essi sono in rapporto con diverse mutazioni nello stesso gene, e, recentemente, è stata segnalata tale affezione in una dozzina di famiglie.

Fenotipi confinanti sono stati descritti in rapporto con mutazioni del gene *COL4A2*, che associano emorragie cerebrali e cavità poroencefaliche.

## Altre leucodistrofie vascolari

Esse sono estremamente rare.

### «Cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts» (CRMCC)

Questa malattia associa una demielinizzazione, delle calcificazioni e delle cisti intracraniche (*leukoencephalopathy with calcifications and cysts* [LCC]). L'associazione con segni extraneurologici (teleangiectasie retiniche, osteoporosi) la collega con la sindrome di Coats plus (MIM 612199). Uno dei geni mutati (*CTC1*) è stato recentemente identificato nelle forme pediatriche di CRMCC.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3049304>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3049304>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)