

MeB - Pagine Elettroniche

Volume XXVII

Maggio 2024

numero 5

I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI

SE HA CRISI E MaNGIE MALE PENSA A MITOCONDRIOPATIA

Maria Cristina Gauci, Alessandra Di Nora, Concetta Meli

Università di Catania

Indirizzo per corrispondenza: mcrigauci@gmail.com

CASO CLINICO

Sara (nome di fantasia) è una bambina di origini marocchine di 4 anni approdata da qualche giorno nel nostro Paese, che giungeva alla nostra osservazione per approfondimenti diagnostici dopo trasferimento dall'unità di Terapia Intensiva per stato di male epilettico.

La bambina è nata a termine da genitori non consanguinei; l'anamnesi patologica remota è muta, eccetto che per ritardo nell'acquisizione della deambulazione avvenuta al 20esimo mese.

All'ingresso in reparto presentava condizioni cliniche generali scadenti: peso < 3 percentile, altezza < 25 percentile e in nutrizione enterale; nulla da segnalare al cuore e al torace, addome trattabile, organi ipocondriaci nei limiti, alvo e diuresi regolari. Il sensorio era torpido, risvegliabile alla stimolazione verbale seppure con eloquio scarsamente strutturato; pupille normoreagenti allo stimolo luminoso, nistagmo orizzontale bilaterale, esotropia occhio destro, ptosi palpebrale bilaterale; riflessi osteotendinei assenti, masse muscolari ipotoniche e ipotrofiche, piede cavo bilaterale. Presentava instabilità posturale, con difficoltà a mantenere la stazione seduta e la deambulazione autonoma non era possibile. Comparsa di episodi critici tonico-clonici generalizzati.

La visita oculistica ha evidenziato la presenza di cataratta nucleare e distrofia corioretinica, entrambe a coinvolgimento bilaterale per cui eseguiva potenziali visivi evocati (PEV), che evidenziavano marcatissima alterazione funzionale delle vie ottiche di entrambi gli occhi con tempo di conduzione aumentato. Ha effettuato numerosi EEG che hanno registrato in generale dei tracciati scarsamente strutturati in relazione all'età della paziente.

Data la marcata ipotrofia e ipotonia muscolare e l'impossibilità a deambulare, eseguivamo anche elettromiografia, che mostrava un quadro di neuropatia periferica sensitivo-motoria prevalentemente assonale. Inoltre, dato il quadro di disfagia (probabilmente già presente prima dell'insorgenza di stato di male epilettico) e lo scarso accrescimento ponderale, è stata avviata nutrizione parentale e successivamente è stato necessario eseguire intervento chirurgico per posizionamento di PEG.

Per il quadro multisistemico e ingravescente, è stato eseguito dosaggio degli acidi organici urinari con effettivo riscontro di aumento dell'escrezione urinaria di acido lattico, elemento che ci ha orientati ancor più verso una patologia dal coinvolgimento mitocondriale.

Dato il persistere degli episodi critici e dei tracciati EEG francamente patogeni, la piccola ha eseguito RM encefalo e midollo che hanno mostrato aree di alterato segnale (iperintense in FLAIR e ipointense in T1) della sostanza bianca peri-sopraventricolare e ventricoli laterali ampliati; il midollo risultava senza alterazioni. Inoltre, l'esame spettroscopico ha evidenziato una sostanza bianca alterata e a livello dei nuclei della base un marcato aumento dei lattati, quale indice di glicolisi anaerobica.

Tali reperti, seppur non patognomonicamente, indirizzano per una malattia metabolica con *pattern* dismielinizzante, a verosimile coinvolgimento mitocondriale.

Alla luce del quadro clinico con coinvolgimento neurologico (progressivo peggioramento di encefalopatia epilettica, distrofia corioretinica e neuropatia periferica assonale) e gastrointestinale (disturbi della motilità caratterizzati prevalentemente da disfagia, diarrea e dolore addominale, interessamento epatico) e in virtù del quadro radiologico, è stato posto il sospetto di **malattia mitocondriale**, in particolare la **sindrome da encefalomiopatia mioneuromiastrogastrointestinale mitocondriale (MNGIE)**.

Per tale motivo è stato richiesto pannello genetico NGS (*next generation sequencing*) su campione salivare per geni associati a encefalopatia, che ha evidenziato lo stato di omozigosi per la variante patogenetica c.2391G>T a carico del gene *POLG*, compatibile con il nostro sospetto clinico. La piccola veniva dimessa al domicilio con terapia metabolica (carnitene, ubidecarenone e tiamina), anticonvulsivo (clonazepam, lamotrigina e levetiracetam), oltre che nutrizionale, fisioterapia e riabilitazione neuromotoria e logopedica.

DISCUSSIONE

La MNGIE è una rara malattia a ereditarietà autosomica recessiva caratterizzata dall'associazione tra alterata

motilità gastrointestinale, neuropatia periferica, oftalmoplegia esterna progressiva cronica e leucoencefalopatia. È dovuta a mutazione a carico del gene *TYMP* che codifica per timidine fosforilasi che catabolizzano la timidina e la deossiuridina nelle loro rispettive basi: il difetto genetico porta alla produzione di fosforilasi deficitarie con conseguente accumulo di errori a carico del DNA mitocondriale¹⁻³.

MESSAGGI CHIAVE

Se la condizione clinica del nostro paziente dovesse presentare:

- coinvolgimento neurologico con ptosi palpebrale, distrofia retinica, leucoencefalopatia, polineuropatia;
- coinvolgimento gastrointestinale con dolore addominale, reflusso gastroesofageo, diarrea, steatosi epatica;
- aumento dei lattati;
- quadro evolutivo

pensa a malattia mitocondriale fino a prova contraria e, in particolare, a MNGIE perché se la conosci la riconosci!

BIBLIOGRAFIA

- [1] Hirano M, Carelli V, De Giorgio R, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): Position paper on diagnosis, prognosis, and treatment by the MNGIE International Network. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(2):376-87. DOI: 10.1002/jimd.12300.
- [2] Hammans SR MD. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy disease (MNGIE). *Pract Neurol*. 2020;practneurol-2020-002558. DOI: 10.1136/practneurol-2020-002558.
- [3] Filosto M, Cotti Piccinelli S, Caria F, et al. Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy (MNGIE-MTDPS1). *J Clin Med*. 2018;7(11):389. DOI: 10.3390/jcm7110389.