

## VARIANTI OMOZIGOTI DOPPIE DI *ABCD1* E *AARS1* IN UNA PAZIENTE DI SESSO FEMMINILE CON LEUCODISTROFIA GRAVE

Mun A.<sup>1,2,3</sup>, Kobiljonova D.<sup>1</sup>, Ibragimova L.<sup>1</sup>, Mirsalikhova D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tashkent State Medical University, <sup>2</sup>National Children's Medical Center, <sup>3</sup>Central Asian University  
Tashkent, Uzbekistan

**Parole chiave** Genetica, cute, capelli, unghie.

**Abbreviazioni** **VLCFA** = acidi grassi a catena molto lunga; **X-ALD** = adrenoleucodistrofia X-linked.

**Caso clinico.** Una ragazza di 17 anni si è presentata per un progressivo deterioramento neurologico e per capelli corti e fragili fin dalla nascita. I parametri antropometrici erano nei limiti della norma (peso 56,4 kg, altezza 156 cm, BMI 23,2 kg/m<sup>2</sup>).

L'esame dermatologico ha rivelato marcate anomalie ectodermiche, tra cui capelli fragili e radi, compatibili con tricoschisi, ipotricosi delle sopracciglia e delle ciglia e onicodistrofia generalizzata (Fig. 1, 2, 3). La cute appariva pallida e assottigliata, con ridotto turgore. Non sono stati riscontrati eritema perifollicolare, desquamazione o alterazioni infiammatorie.

L'esame dermoscopico, eseguito con un dermoscopio polarizzato (DermLite DL5, ×20), ha evidenziato caratteristiche anomalie del fusto del capello. Numerosi capelli presentavano un pattern alternato regolare di nodi ellittici e internodi ristretti, che conferivano loro un aspetto moniliforme (Fig. 4). I nodi erano uniformemente distanziati, ispessiti e più pigmentati, mentre gli internodi apparivano assottigliati, ipopigmentati e strutturalmente fragili. Fratture del fusto del capello sono state costantemente osservate a livello degli internodi (Fig. 4): inoltre, diversi capelli presentavano sfilacciamento distale e biforcazione longitudinale, insieme a numerosi fusti corti e spezzati di lunghezza variabile, compatibili con una maggiore fragilità.

Oltre alle anomalie del fusto del capello, la dermoscopia ha identificato aree focali di ipercheratosi follicolare. Queste apparivano come aggregati cheratosici giallastri e lobulati con una morfologia papillomatosa o cavolfiore-simile. Le masse di cheratina erano compatte e aderenti, avvolgendo parzialmente i fusti piliferi adiacenti. La cute circostante presentava un lieve eritema e una fine desquamazione, senza evidenti artefatti vascolari (Fig. 5).



Fig. 1



Fig. 2

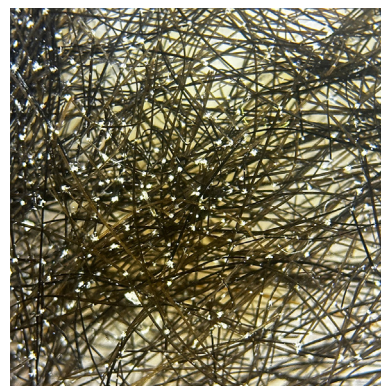


Fig. 3

Fig. 1, 2, 3: Adrenoleucodistrofia: capelli corti, con tricoschisi, ipotricosi di sopracciglia e onicodistrofia.

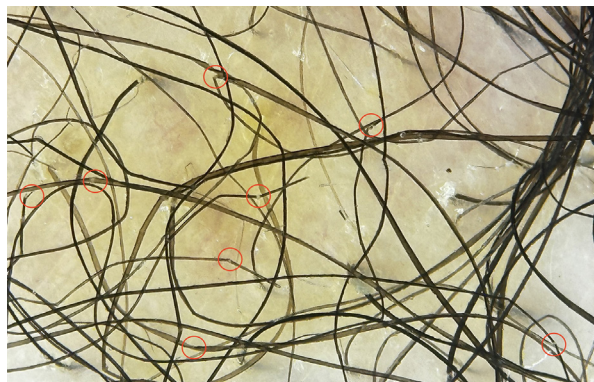


Fig. 4

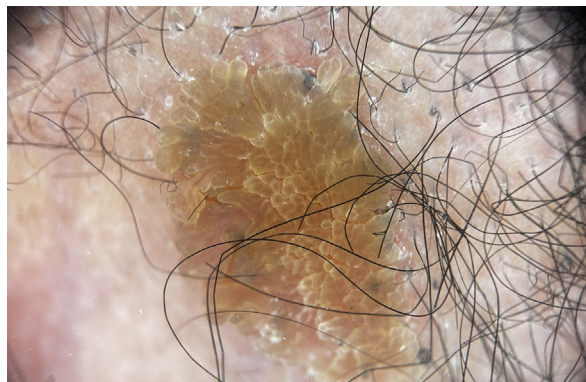


Fig. 5

Fig. 4, 5: La dermoscopia mostra alcuni capelli con aspetto moniliforme (Fig. 4, cerchio rosso) e cheratosi follicolare (Fig. 5).

L'esame neurologico ha evidenziato un progressivo declino motorio e cognitivo, andatura atassica, instabilità posturale e perdita di abilità precedentemente acquisite. La valutazione dei nervi cranici ha rivelato atrofia bilaterale del disco ottico. I riflessi tendinei profondi erano aumentati, reperto compatibile con un coinvolgimento del motoneurone superiore. La risonanza magnetica cerebrale ha mostrato un'estesa leucoencefalopatia con coinvolgimento diffuso della sostanza bianca che interessava le regioni parieto-temporo-occipitali e il tronco encefalico, reperti compatibili con un quadro di leucodistrofia.

Gli esami biochimici hanno rivelato livelli significativamente elevati di acidi grassi a catena molto lunga (VLCFA), tra cui un aumento della concentrazione di C26:0 e un aumento dei rapporti C24:0/C22:0 e C26:0/C22:0, a supporto della diagnosi di X-ALD.

Il sequenziamento dell'intero esoma (WES) ha identificato una variante patogena omozigote nel gene *ABCD1* (c.824G>A; p.Arg275Gln), classificata come patogena e una variante omozigote di significato incerto (VUS) nel gene *AARS1* (p.Asn604Thr). L'interpretazione della variante è stata eseguita secondo le linee guida ACMG e la variante *ABCD1* è stata classificata come patogena sulla base di casi precedentemente descritti e della rilevanza funzionale. La presenza di una variante omozigote *ABCD1* in una paziente di sesso femminile rappresenta uno scenario genetico insolito. Possibili spiegazioni includono consanguineità, disomia uniparentale o inattivazione asimmetrica del cromosoma X; tuttavia, non erano disponibili test genetici sui genitori, il che limita ulteriori interpretazioni.

La diagnosi finale è stata adrenoleucodistrofia atipica grave legata al cromosoma X (ICD-10: E71.3), associata a fenotipo simil-tricotiodistrofia potenzialmente associato alla variante *AARS1* (ICD-10: L67.8).

La paziente è stata sottoposta a terapia sostitutiva a lungo termine con idrocortisone per insufficienza surrenalica primaria. È stata ottenuta la stabilizzazione endocrina; tuttavia, non è stato osservato alcun effetto modificante la progressione neurologica della malattia. La gestione è rimasta di supporto e multidisciplinare, coinvolgendo neurologia, endocrinologia, genetica medica, riabilitazione e cure palliative.

**Discussione.** Questo caso descrive una rara e grave presentazione di adrenoleucodistrofia legata al cromosoma X in una paziente di sesso femminile con una variante omozigote del gene *ABCD1*. Tali presentazioni sono estremamente rare e potrebbero riflettere meccanismi genetici insoliti, tra cui la consanguineità o l'inattivazione non casuale del cromosoma X. Il fenotipo clinico, che include leucodistrofia progressiva, livelli elevati di VLCFA e reperti neuroradiologici caratteristici, parla fortemente a favore dell'ipotesi di X-ALD come diagnosi primaria.

I reperti dermoscopici di nodi ellittici regolarmente distanziati con costrizioni interposte e rottura preferenziale a livello degli internodi ricordano il moniletrix. In tal senso parlano anche l'uniformità del pattern a perline, combinata con una marcata fragilità del fusto, e la presenza di capelli corti e spezzati.

Queste caratteristiche riflettono il difetto strutturale di base del fusto del capello, dove il restringimento periodico determina una debolezza meccanica, che porta alla frattura a livello degli internodi. Questo spiega il quadro clinico caratterizzato da capelli corti e fragili fin dalla nascita, una caratteristica distintiva della condizione. La presenza di ipercheratosi follicolare associata ad anomalie caratteristiche del fusto del capello ricorda ulteriormente la diagnosi di moniletrix, in cui si osservano frequentemente disturbi della cheratinizzazione perifollicolare. Questo riscontro riflette un'anomala cheratinizzazione follicolare, che può contribuire ad alterare il fusto del capello ed esacerbare la fragilità clinica dei capelli.

Tuttavia, la presenza di marcate anomalie ectodermiche, tra cui capelli fragili e onicodistrofia generalizzata, è atipica per l'X-ALD e ha spinto a ulteriori indagini genetiche. L'identificazione di una variante omozigote concomitante del gene *AARS1*, riscontrato in alcune forme di tricodistrofia, è coerente con un possibile fenotipo misto. Sebbene non sia possibile stabilire un nesso causale per la variante *AARS1*, la sua rilevanza fenotipica rimane plausibile date le manifestazioni ectodermiche osservate. È importante sottolineare che la variante *AARS1* è attualmente classificata come variante di significato incerto e il suo contributo patogeno non può essere definitivamente stabilito. Pertanto, il suo ruolo deve essere interpretato con cautela e nel contesto della correlazione clinica.

La diagnosi differenziale includeva altre leucodistrofie ereditarie, malattie mitocondriali e displasie ectodermiche. In particolare, sono state prese in considerazione le encefalopatie mitocondriali e altre malattie perossisomiali a causa delle caratteristiche neuroradiologiche sovrapponibili. Tuttavia, la combinazione di livelli marcatamente elevati di VLCFA, reperti caratteristici alla risonanza magnetica e l'identificazione di una variante patogena di *ABCD1* parlano fortemente a favore della diagnosi di X-ALD.

Nel complesso, questo lavoro sottolinea il concetto emergente secondo cui i fenotipi complessi possono derivare da molteplici condizioni genetiche piuttosto che da un'unica diagnosi unificante.

**Conclusioni.** Questo caso dimostra una presentazione rara e diagnosticamente complessa di X-ALD grave in una paziente di sesso femminile con una variante *AARS1* concomitante. Mentre la X-ALD spiega il fenotipo neurologico primario, le anomalie ectodermiche suggeriscono un ulteriore contributo genetico. Questo rapporto rafforza la necessità di considerare fenotipi misti nei disturbi multisistemici complessi e sottolinea il valore clinico di un'analisi genomica completa.

#### **Conflitti d'interesse**

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti d'interesse.

#### **Corrispondenza a:**

Dr. Andrey Mun

email: andrey\_mun@yahoo.com

**Bibliografia**

- 1) Tanaka H, Amano N, Tanaka K, et al. A 29-year-old patient with adrenoleukodystrophy presenting with Addison's disease. *Endocr J*. 2020;67(6):655-8.
- 2) Alsaleem M, Haq N. Adrenoleukodystrophy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan – Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562328/>
- 3) Zhu J, Eichler F, Biffi A, et al. The changing face of adrenoleukodystrophy. *Endocr Rev*. 2020;41(4):577-93.
- 4) Moser HW, Mahmood A, Raymond GV. X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(3):140-51.
- 5) Engelen M, Kemp S, de Visser M, et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:51.
- 6) Botta E, Theil AF, Raams A, et al. Protein instability associated with *AARS1* and *MARS1* mutations causes trichothiodystrophy. *Hum Mol Genet*. 2021;30(18):1711-1720.
- 7) King MD, Gummer CL, Stephenson JB. Trichothiodystrophy-neurotrichocutaneous syndrome of Pollitt: a report of two unrelated cases. *J Med Genet*. 1984;21(4):286-9.
- 8) Orphanet. Trichothiodystrophy. Paris: Orphanet; [updated 2023 Feb; cited 2026 Mar 25]. Available from: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/3336>
- 9) Kuo ME, Antonellis A. Ubiquitously expressed proteins and restricted phenotypes: exploring cell-specific sensitivities to impaired tRNA charging. *Trends Genet*. 2020;36(2):105-17.
- 10) Duncan CN, Bledsoe JR, Grzywacz B, et al Hematologic cancer after gene therapy for cerebral adrenoleukodystrophy. *New Eng J Med*. 2024;391(14):1287-301.
- 11) Parasar P, Kaur N, Singh J. Pathophysiology of X-linked adrenoleukodystrophy: updates on molecular mechanisms. *J Biotechnol Biomed*. 2024;7(2):277-88.
- 12) Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, et al. The geneCards suite: from gene data mining to disease genome analysis. *Current Protocols in Bioinformatics*. 2016;54(1):1.30.1-1.30.33.