

Intervista a:



Nicola Specchio

Dipartimento Nueroscienze Bambino Gesù,
Ospedale Pediatrico IRCCS Roma

a cura di Franco Marchetti

Medico giornalista

Ceroidolipofusinosi neuronale tipo 2 (CLN2)

CLN2, come possiamo descrivere in breve la malattia?

La ceroidolipofusinosi neuronale tipo 2 (CLN2) è una malattia lisosomiale degenerativa del sistema nervoso centrale che colpisce bambini apparentemente sani intorno ai 2 anni di età. La malattia è causata da una mutazione del gene NCL2 che codifica per un enzima, tripeptidil-peptidasi 1, che risulta significativamente ridotto. Ciò determina un accumulo di materiale all'interno dei lisosomi e di conseguenza morte neuronale. La malattia esordisce intorno ai 2-3 anni e i primi sintomi sono rappresentati dalle crisi epilettiche. All'esordio le crisi epilettiche sono abbastanza sporadiche, ma tendono progressivamente ad aumentare di frequenza e intensità; nello stesso tempo i bambini iniziano a presentare difficoltà nella deambulazione, che esordisce con un disturbo dell'equilibrio per poi divenire una franca atassia, nonché altri sintomi cerebellari. Durante il terzo anno di vita le crisi epilettiche incrementano in numero, e diventano polimorfe (crisi tonico-cloniche generalizzate, crisi toniche, crisi focali, crisi atoniche, mioclonie), la necessità di supporto medico è sempre più significativa per via delle crisi e dei problemi motori che tendono a peggiorare. Il linguaggio tende a regredire fino alla

completa perdita delle abilità comunicative. Nel corso del quarto e del quinto anno di vita l'andatura è francamente atassica e la maggior parte dei pazienti risulta obbligata alla sedia a rotelle. Possono essere frequenti stati di male epilettico. Nell'arco del quinto anno compaiono inoltre altri sintomi quali la rigidità, la spasticità, i disturbi del sonno e il dolore. Nella stessa epoca compare anche un disturbo della vista che tende a progredire abbastanza rapidamente, fino a portare alla cecità completa intorno al sesto-settimo anno di vita. Dall'età di sette anni i bambini mantengono solo un parziale contatto con l'ambiente e non sono più in grado di camminare e di nutrirsi per cui devono essere alimentati con sondino naso-gastrico o attraverso gastrostomia. Il decesso avviene intorno al decimo anno di vita.

In età pediatrica qual è l'impatto epidemiologico?

Fortunatamente si tratta di una malattia molto rara: in Italia si diagnosticano uno o due casi all'anno di CLN2, considerando che le ceroidolipofusinosi sono un gruppo di malattie con numerose varianti. In particolare, esistono 14 varianti, con 13 geni noti. L'ereditarietà è di tipo autosomico recessivo: purtroppo in alcune famiglie vi è più di un bambino affetto.

Esiste una particolare fascia d'età d'insorgenza?

Come detto, la prima crisi epilettica si verifica intorno al secondo-terzo anno di vita. Di fatto, rivedendo a ritroso la storia di questi bambini, emerge che sono quasi sempre affetti da un ritardo del linguaggio e di fatto non acquisiscono mai un linguaggio completo e articolato; tuttavia il ritardo nel linguaggio è un fenomeno relativamente comune per cui non aiuta a fare una diagnosi precoce.

Quale sarebbe l'evoluzione naturale della malattia?

Si tratta di una malattia rapidamente progressiva: dall'esordio alla perdita completa della deambulazione trascorrono circa 2 anni, talvolta anche meno. Il decadimento è rapidissimo: il disturbo motorio è caratterizzato dalla presenza di segni piramidali ed extra-piramidali. Intorno ai cinque anni i pazienti non sono più in grado di deambulare autonomamente, inoltre hanno difficoltà ad alimentarsi per via di un deficit della deglutizione. La vista inizia a essere colpita intorno ai 4-5 anni e nell'arco di due o tre anni la vista è completamente persa.

Come dovrebbe essere valutata dal pediatra di famiglia la crisi epilettica (non febbrile)?

In generale tutte le crisi epilettiche non provocate, quali le crisi epilettiche non febbrili o non indotte da altre condizioni acute, come per esempio una patologia infettiva, devono essere valutate e devono essere diagnosticate con l'ausilio di un elettroencefalogramma (EEG). Nel caso di una crisi epilettica non provocata che si verifichi fra il secondo e il terzo anno di vita il pediatra di base dovrebbe anche indagare sulla possibile coesistenza di un ritardo del linguaggio e valutare la presenza di minimi problemi motori. Si tratta di un'indagine molto semplice che il pediatra può effettuare prima di inviare il bambino a eseguire l'elettroencefalogramma (EEG). Un aspetto da considerare è che questi bambini hanno una spiccata fotosensibilità. Ciò significa che, quando, durante l'EEG, viene effettuata la stimolazione luminosa intermittente, la maggior parte di questi bambini risponde con una scarica di anomalie epilettiche, qualche volta anche con delle scosse agli arti. Questo dato potrebbe rappresentare un biomarker di

questo gruppo di malattie, soprattutto quando la risposta fotoparossistica epilettiforme si verifica alle basse frequenze di stimolazione. A tale proposito è importante che la stimolazione venga effettuata partendo dalla frequenza di 1 Hz, quindi di un flash al secondo, fino alla frequenza di 60 Hz; purtroppo, non tutti i laboratori iniziano con la stimolazione alle basse frequenze (1 Hz), ma spesso si tende ad iniziare con 5 o 10 Hz. Questo espone al rischio di perdere un'informazione iniziale perché qualche volta la risposta fotoparossistica si osserva solo alle basse frequenze di stimolazione. A parte questo aspetto, che va al di là della competenza del pediatra di base, il pediatra deve accertarsi che il bambino faccia l'EEG, deve verificare la presenza di un eventuale disturbo del linguaggio precedente l'esordio delle crisi epilettiche e mantenere sotto controllo la situazione, monitorando attentamente il bambino.

Esistono peculiarità dell'attacco epilettico da CLN2?

In genere, le crisi all'esordio sono tonico-cloniche generalizzate, qualche bambino presenta anche delle crisi un po' più discrete. Talvolta si possono manifestare mioclonie, tanto è vero che alcuni genitori portano i figli all'osservazione medica perché i bambini tendono a cadere frequentemente. Le cadute sono riconducibili alla perdita del tono muscolare successiva alla mioclonia. In generale comunque la crisi epilettica tipica della CLN2 è quella tonico-clonica generalizzata.

Se il pediatra di famiglia ha il sospetto di CLN2, qual è il percorso assistenziale da seguire?

Deve identificare un centro di riferimento cui inviare il bambino; se è convinto di procedere, almeno nella prima fase, deve identificare un laboratorio presso il quale inviare un campione di sangue per misurare l'enzima tripeptidil-peptidasi 1 (TPP-1) che risulta ridotto in questa sindrome. Si tratta di un esame molto semplice che si può fare anche inviando semplicemente una cartina con una goccia di sangue essiccato. In alternativa il pediatra può identificare un centro di riferimento e inviare il bambino con il sospetto diagnostico specifico.

Esistono Centri specializzati?

Certamente, in Italia esistono centri specializzati o,

meglio, centri in cui vi è una maggiore esperienza di questa malattia. Accanto al Bambin Gesù di Roma, ci sono l'Istituto Neurologico Besta di Milano, il Policlinico Borgo Roma di Verona, l'Ospedale Meyer di Firenze e l'Ospedale Gaslini di Genova.

Quali sono oggi le possibili terapie?

Fortunatamente oggi esiste la possibilità di curare questi bambini, soprattutto se la diagnosi viene posta precocemente. Il trattamento è basato su tecniche di terapia enzimatica sostitutiva: si tratta di somministrare direttamente per via intracerebroventricolare, l'enzima ricombinante umano TPP1. Ogni due settimane i bambini ricevono in regime di ricovero una dose di 300 mg di cerliponase alpha, questo il nome del farmaco, con un'infusione che dura circa 4 ore attraverso un catetere intracerebrale impiantato chirurgicamente. Questa terapia, che peraltro è già stata approvata dall'Agenzia Europea per il Farmaco (EMA) e dalla *Food and Drug Administration* (FDA) – ente regolatorio statunitense per l'approvazione dei farmaci –, determina un significativo rallentamento della malattia, se non un completo arresto della progressione dei sintomi nell'87-90% dei casi trattati. Quindi è sostanziale la diagnosi precoce perché la terapia è in grado di cristallizzare la situazione al momento dell'inizio della terapia stessa.

Quali sono gli obiettivi del trattamento e quali risultati si possono raggiungere?

Gli obiettivi del trattamento sono quelli di prevenire il decadimento neurologico e quindi di preservare il bambino dalla progressione della malattia, sia per quanto riguarda la sintomatologia neurologica in senso stretto, sia il disturbo del linguaggio e le crisi epilettiche. L'efficacia del trattamento è stata documentata in un trial clinico giunto ormai al suo quarto anno che dimostra come l'effetto si mantiene nel tempo. I pazienti

che sono stati trattati precocemente non hanno avuto alcun peggioramento dei sintomi nel corso dei 4 anni di terapia. Sono bambini che all'età di 8-9 anni continuano a correre, a giocare, ad andare a scuola, una condizione ben diversa rispetto a quella dei bambini non trattati che alla stessa età sono nella fase terminale della malattia.

Cosa deve conoscere il pediatra che ha in carico un paziente in trattamento per CLN2?

Deve sapere che si tratta di una terapia sicura e che non vi sono significativi effetti collaterali. L'unico vero rischio, che comunque è sempre molto basso, è quello di una infezione del catetere intracerebrale. Di conseguenza il pediatra deve monitorare questi bambini in maniera un po' più stretta rispetto a bambini che non hanno patologie di questo genere; inoltre, è auspicabile che il pediatra abbia un contatto diretto con il neurologo che si occupa della terapia in modo tale da comunicare ogni minima variazione delle condizioni cliniche del bambino. Infine il pediatra deve monitorare l'alimentazione di questi bambini e l'eventuale utilizzo di farmaci concomitanti, ponendo particolare attenzione alla presenza di eventuali effetti collaterali relativi alla concomitante assunzione di altri farmaci.

Che suggerimento per comunicare e rispondere ai quesiti dei genitori?

Ovviamente parliamo di malattie gravi, e progressive. In questi casi è sempre molto difficile comunicare la diagnosi, è molto difficile confrontarsi con i genitori, soprattutto nel caso dei bambini non trattati che hanno bisogno di cure continue e nei quali vi è una rapida progressione dei sintomi. Nel caso dei bambini in terapia, che fanno una vita sostanzialmente normale, la gestione e l'interazione con i genitori è sicuramente più semplice.