

I cinque sensi + uno del Pediatra: la sfida della leucodistrofia metacromatica

Francesca Fumagalli¹, Giancarlo Parenti², Stefano Bruni³

¹ UO Immunoematologia Pediatrica e Unità di Neurologia e Neurofisiologia, IRCCS Ospedale San Raffaele; San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget), Milano; ² Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II, Napoli; ³ Orchard Therapeutics, già Ricercatore Clinica Pediatrica, Università Politecnica delle Marche

Una diagnosi tempestiva

Nicola (nome di fantasia) ha tre anni e mezzo. È il primo e unico figlio di una coppia giovane e sana senza alcun precedente familiare noto di patologia genetica di alcun tipo. Nato a termine da parto naturale, eutocico, dopo una gravidanza normodecorsa, Nicola presenta un normale iter auxologico, un fisiologico sviluppo neuromotorio e un ottimo stato di salute fino a circa tre anni. A questa età comincia a frequentare la scuola materna e a presentare dolore addominale, inizialmente interpretato come sintomo di natura funzionale alla luce di una completa negatività dell'obiettività generale e addominale. Il bimbo, d'altra parte, aveva sofferto di coliche gassose nel primo trimestre di vita. Insospettito dal fatto che Nicola indica con una certa costanza la sede del dolore nel quadrante superiore destro, e non genericamente nella zona periumbelicale, come più tipico dei classici dolori addominali ricorrenti nei bambini di questa fascia d'età, il Pediatra di famiglia fa eseguire un'ecografia addominale che rivela la presenza di una poliposi della colecisti.

Più o meno nello stesso periodo, i genitori di Nicola segnalano al Pediatra dei movimenti oculari anomali che mai in precedenza avevano notato e che il medico identifica come nistagmo orizzontale. Per quest'ultimo sintomo Nicola viene inviato presso un Centro di Neuropsichiatria infantile per una consulenza. Qui, nel sospetto di malattia neuro-metabolica, viene eseguita una Risonanza Magnetica (RM) cerebrale che effettivamente conferma la presenza di alcune aree di iniziale demielinizzazione nelle zone periventricolari parieto-occipitali. Un dosaggio dei solfatidi urinari (positivo) e dell'attività dell'enzima aril-solfatasi A (ARSA, valore molto basso rispetto ai valori normali) permette al Neuropsichiatra infantile di porre diagnosi di leucodistrofia metacromatica (MLD), successivamente confermata dall'analisi delle mutazioni del gene ARSA. Al momento della diagnosi, il bimbo, affetto dalla forma giovanile precoce della malattia, non presenta altri sintomi neurologici.

Corrispondenza:

Stefano Bruni

stefano.bruni@orchard-tx.com

How to cite this article: Fumagalli F, Parenti G, Bruni S. I cinque sensi + uno del Pediatra: la sfida della leucodistrofia metacromatica. Il Medico Pediatra 2021;30(3 Suppl 1):1-18

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Perché parlare di leucodistrofia metacromatica

La MLD è una malattia neurometabolica genetica rarissima. Si calcola che in Italia nascano ogni anno non più di 6 bambini affetti da questa malattia estremamente grave (non più di 3 bimbi affetti dalle forme più gravi e a esordio nei primi anni di vita).

Facendo un banale calcolo statistico (Fig. 1), tenendo conto dei dati di incidenza della malattia riportati in letteratura, del numero di neonati/anno in Italia e del numero di anni di attività di ciascun Pediatra di famiglia, si evince che mediamente ciascun Pediatra di libera scelta si prende cura, nel corso della sua intera attività professionale, di molto meno di un bambino affetto da MLD.

Naturalmente la media non considera che, a fronte di una stragrande maggioranza di Pediatri che non si imbattono mai in tutta la loro vita professionale in un bambino con MLD, ce ne sono altri, in numero largamente inferiore, che potrebbero vedere più di un bimbo con questa malattia.

Perché dunque parlare ai Pediatri di libera scelta di una malattia così rara? Perché oggi una terapia per questa terribile malattia è disponibile e altre sono in sperimentazione. Alla fine del 2020, infatti, la Commissione Europea ha approvato la commercializzazione in Europa della prima innovativa terapia genica per la MLD.

Il prodotto medicinale approvato dalle autorità regolatorie (Agenzia europea per i medicinali, EMA) consiste in una popolazione arricchita di cellule staminali e progenitrici ematopoietiche (HSPC) trasdote ex vivo con un vettore lentivirale che codifica per il gene umano dell'arilsolfatasi A (ARSA). Questo farmaco, frutto di una ricerca italiana effettuata presso l'Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (SR-Tiget) di Milano, è indicato per il trattamento della MLD caratterizzata da mutazioni bialleliche del gene ARSA che comportano una riduzione dell'attività enzimatica di ARSA:

- nei bambini con forme infantili tardive o giovanili precoci, senza manifestazioni cliniche della malattia;
- nei bambini con la forma giovanile precoce, con manifestazioni cliniche precoci della malattia, che conservano la capacità di camminare autonomamente e prima dell'inizio del declino cognitivo.

È del tutto evidente, quindi, come oggi sia assolutamente necessario che il Pediatra di famiglia conosca la patologia per essere in grado di sospettarla il prima possibile, avviare i casi sospetti presso un centro di riferimento esperto in questo tipo di malattie e sperare di arrivare alla diagnosi in tempo utile per offrire a questi bimbi un'alternativa a una morte certa, e in condizioni terribili, nei primi anni di vita. Questa è la sfida ancora aperta, oggi, relativamente alla MLD: la diagnosi precoce.

FIGURA 1.

Incidenza della MLD nella popolazione pediatrica italiana.

Italia (2019): MLD tardo infantile (LI) e giovanile (J) (80%)

• Prevalenza MLD:	1:40.000-1:160.000	
• Incidenza MLD:	1,4-1,8:100.000 → 1,6:100.000	
• Popolazione totale:	60.245.000 ¹	Pazienti prevalenti LI/J: 300-1200
• Neonati:	435.000 ¹	Pazienti incidenti LI/J: 6
• Popolazione 0-14 anni:	7.819.000 ¹	Pazienti prevalenti LI/J: 40-160 (di cui 6 incidenti)
• Pediatri di libera scelta (PIs):	~ 7.000 ² PIs	x ~ 1.100 bambini 0-14 aa
Assumendo:	79 pz/anno di età	→ 79 pz out e 79 pz in/anno
	~ 40 aa attività	→ 79 "nuovi" pz x (40-1) = 3.080 "nuovi" pz/PIs in 40 aa
		→ 1.100 + 3.080 = 4.180 diversi pz/PIs

Conclusione: in 40 aa di attività (4.180 pz diversi) ciascun Pediatra di libera scelta italiano ha la probabilità di incappare in meno di **0,02-0,1 pz** con MLD (LI + J)

Quando Nicola è stato diagnosticato era ancora in una fase di malattia paucisintomatica, ma in quel periodo il trial clinico di terapia genica non era ancora stato aperto e dunque è stato trapiantato; il trapianto di cellule staminali emopoietiche in quel momento era infatti l'unica possibilità di trattamento, ancorché solo parzialmente efficace. Ma se Nicola nascesse oggi e fosse diagnosticato, come allora, prima dell'inizio della fase di rapida progressione della malattia, avrebbe una prospettiva di trattamento in più, probabilmente più efficace e gravata da minori rischi a breve, medio e lungo termine rispetto a quelli che tutti conosciamo essere i rischi del trapianto allogenico.

La leucodistrofia metacromatica in breve

La MLD è una malattia neurometabolica che appartiene al gruppo delle leucodistrofie (Fig. 2), rare malattie genetiche che colpiscono prevalentemente la sostanza bianca cerebrale.

È una malattia da accumulo lisosomiale a eredità autosomica recessiva, a carattere neurodegenerativo progressivo, causata nella maggior parte dei casi dal deficit dell'enzima ARSA. L'ARSA metabolizza il 3-solfato cerebroside (solfatide), un componente importante della guaina mielinica degli oligodendrociti nel sistema nervoso centrale e delle cellule di Schwann nel sistema nervoso periferico. Le implicazioni di tale deficit enzimatico sono:

- l'accumulo di solfatidi (la categoria di sfingolipidi maggiormente rappresentati nella mielina) nei lisosomi di oligodendrociti, cellule di Schwann e neuroni, visibili al microscopio sotto forma per l'appunto di granuli metacromatici nelle cellule affette;
- l'accumulo di solfatidi anche a livello di colecisti, fegato e reni;

FIGURA 2.

Più "comuni" leucodistrofie in età pediatrica.

- Leucodistrofia metacromatica
- Adrenoleucodistrofia correlata al cromosoma X
- Malattia di Alexander
- Malattia di Canavan
- Malattia di Krabbe
- Malattia di Pelizaeus-Merzbacher
- Sindrome CACH o atassia infantile con ipomielinizzazione del SNC
- Sindrome di Aicardi-Goutières
- Xantomatosi cerebrotendinea

- la conseguente demielinizzazione progressiva del sistema nervoso centrale e periferico, a seguito dell'accumulo dei solfatidi e dei loro metaboliti nella mielina;
- il deterioramento progressivo e per lo più rapido delle funzioni neurocognitive e motorie.

In rapporto all'età di insorgenza (Fig. 3), che condiziona la gravità del quadro clinico, si identificano:

- una forma tardo-infantile (a insorgenza tra i 6 e i 30 mesi), più grave e frequente (50-60% dei casi);
- una forma giovanile (20-30% dei casi), distinta a sua volta in precoce (esordio dopo i 30 mesi e prima di 7 anni) e tardiva (esordio dai 7 ed entro i 16 anni);
- una forma adulta (esordio dai 17 anni), che riguarda circa il 15-20% dei pazienti con MLD.

Si rimanda alla Figura 4 per l'elenco dei sintomi d'esordio caratterizzanti ciascuna forma della malattia.

Occorre ricordare che prima dell'exitus l'evoluzione della malattia comporta una serie di complicanze (Fig. 5), alcune molto severe, che hanno un impatto molto serio sia sul bimbo malato che sulla sua famiglia, ma anche sul medico che di questo bimbo e di questa famiglia si prende cura. Con il progredire della malattia, infatti, regrediscono le abilità linguistiche, cognitive e motorie (grossolane e fini); il bimbo sviluppa spasticità, dolore, convulsioni e compromissione di vista (fino alla cecità) e udito. Compare disfagia, cui consegue la necessità di un supporto all'alimentazione (in genere effettuata nelle fasi finali per via enterale tramite gastrostomia). Nelle fasi terminali i bambini presentano spasmi tonici, postura decerebrata e inconsapevolezza generale di ciò che li circonda e hanno bisogno di un supporto alla respirazione.

La diagnosi dev'essere sospettata sulla base dei sintomi clinici, aspecifici e comuni a molte malattie neurometaboliche e neurodegenerative (in particolare con coinvolgimento della sostanza bianca; Fig. 6) o neuromuscolari, e possibilmente prima del progressivo deterioramento neuromotorio, cognitivo e comportamentale, irreversibile. La MLD, infatti, si caratterizza per un'esordio a età anche molto variabile, seguito da una fase a rapida progressione dei sintomi che rende la "finestra" per un eventuale intervento terapeutico molto stretta.

Sono molte le patologie dell'età pediatrica che entrano in diagnosi differenziale con la MLD. Si tratta di malattie neurodegenerative e neurometaboliche che possono manifestarsi con sintomi molto simili a quelli della MLD. A scopo esclusivamente esemplificativo e senza alcuna pretesa di completezza si veda la Figura 7.

FIGURA 3.
Classificazione della MLD (da Wang et al., 2011; Gieselmann et al., 2010; Mahmood et al., 2010; Ferreira et al., 2017; Cesani et al., 2016).

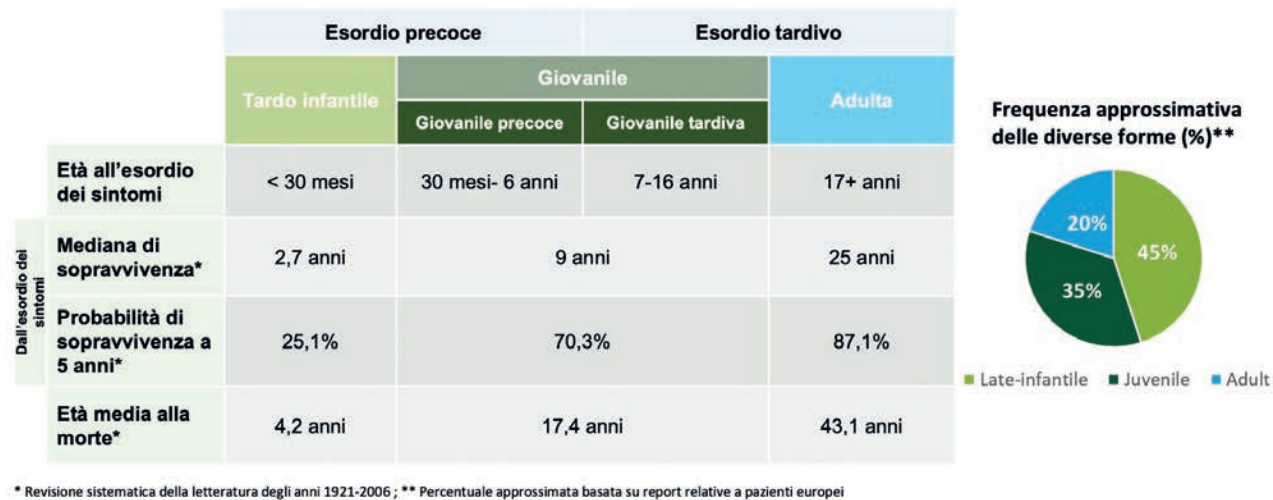


FIGURA 4.
Sintomi che caratterizzano l'esordio delle diverse forme della MLD.

	Forma tardo-infantile	Forma giovanile	Forma adulta
Età di esordio	< 30 mesi	30 mesi-16 anni	Oltre i 17 anni
Manifestazioni cliniche principali	• Ritardo dello sviluppo motorio • Cadute frequenti • Ipotonia • Atassia • Riduzione o assenza dei riflessi tendinei profondi • Nistagmo • Convulsioni • Ritardo del linguaggio	• Facile affaticabilità • Alterazioni comportamentali (regressione alla fase orale, difficoltà controllo impulsi) • Difficoltà di apprendimento (deficit attenzione) • Atassia e cadute frequenti • Tremori • Difficoltà a disegnare o scrivere • Strabismo • Convulsioni • Dolori addominali (poliposi colecisti)	• Alterazioni comportamentali (depressione, ansia) • Demenza progressiva • Atassia • Convulsioni

Il sospetto clinico deve essere successivamente confermato da parte di centri con competenza specifica mediante esami di laboratorio e strumentali, tra cui:

- l'identificazione di un'elevata escrezione urinaria di solfatidi;
- il dosaggio dell'attività dell'enzima ARSA;
- la RM cerebrale;
- l'identificazione di varianti patogene ARSA bialleliche su test genetici molecolari;

- alcuni specifici esami elettrofisiologici; in particolare l'elettromiografia (EMG) è un esame fondamentale per valutare il coinvolgimento del sistema nervoso periferico. È importante sottolineare l'importanza di indirizzare immediatamente il bambino su cui grava il sospetto diagnostico di una patologia neurometabolica verso un centro con comprovata esperienza nella diagnosi e nella gestione delle malattie neurometaboliche. Questo allo scopo non solo di non perdere tempo nell'esecuzione di esami inutili, in quanto non

FIGURA 5.**Complicanze della MLD e rispettivo approccio (da Adang et al., 2017, mod.).**

Sistema	Problematiche connesse con MLD		Valutazione e gestione
Apparato genito-urinario	- Ritenzione/incontinenza urinaria - Enuresi notturna		- Valutazione urologica - Gestione della ritenzione urinaria mediante training vescicale, cateterizzazione e/o farmaci - Valutazione di routine per le infezioni del tratto urinario
Apparato gastro-intestinale	- Difficoltà alimentari - Disfagia - Dismotilità esofagea - Svuotamento gastrico ritardato - Dismotilità intestinale	- Dolore addominale ricorrente - Incontinenza o costipazione - Calcolosi della colecisti e colecistite	- Logopedia/valutazione dell'alimentazione - Valutazione dello stato nutrizionale - Valutazione del rischio di aspirazione - Gestione della dieta: ottimizzazione idratazione e apporto fibre per la stitichezza - Gestione medica (ad es. emollienti delle feci e lassativi) per la stitichezza - Nutrizione enterale e valutazione di eventuale intervento di gastrostomia (con relativa gestione domiciliare) - Valutazione colecistectomia
Apparato cardiaco e vascolare	- Aritmie - Iperensione - Acrocianosi	- Tachicardia - Ipotensione posturale	- Valutazione cardiologica - Ottimizzazione fattori ambientali per ridurre l'acrocianosi - Ottimizzazione idratazione e assunzione di sale per l'ipotensione posturale
Termoregolazione	Regolazione della temperatura (ipertermia e ipotermia)	- Flushing - Problemi di sudorazione	Ottimizzazione fattori ambientali (temperatura, umidità, ...)
Apparato muscolo-scheletrico	Scoliosi	Retrazioni tendinee	Tutori, eventuali interventi chirurgici correttivi e fisioterapia
Apparato respiratorio	Disordini della respirazione	- Insufficienza respiratoria - Apnee	- Valutazione pneumologica - Polisonnografia
Sistema nervoso	- Dolore - Spasticità - Disturbi del sonno	- Distonia - Irritabilità - Convulsioni	- Gestione farmacologica del dolore, della spasticità e delle crisi epilettiche - Interventi per la gestione del sonno

FIGURA 6.**Segni e sintomi (aspecifici) delle malattie demielinizzanti.**

- Visione doppia offuscata - Atassia - Clono - Disartria - Facile stancabilità - Goffaggine - Paralisi della mano - Emiparesi	- Anestesia genitale - Incoordinazione - Parestesie - Paralisi oculare (paralisi del nervo cranico) - Coordinazione muscolare compromessa - Debolezza muscolare	- Perdita di sensibilità - Visione alterata - Andatura instabile - Incontinenza - Problemi di udito - Problemi di linguaggio - Iperono/spasticità - Tremori e alterazioni motricità fine
--	--	---

FIGURA 7.

Diagnosi differenziale: altre cause di ritardo di sviluppo neuromotorio e cognitivo.

- **Carenza di arilsulfatasi A**

- Deficit multiplo di sulfatasi (insorgenza a 1-4 anni; quadro clinico simile a MLD/caratteristiche simili a MPS, attività enzimatica ARSA molto bassa)
- Deficit di saposina B (insorgenza variabile; quadro clinico MLD-like; attività enzimatica ARSA nel range di normalità)

- **Disturbi degenerativi progressivi che si manifestano dopo un periodo di normale sviluppo**

- | | | |
|-------------------------------------|-------------------------|------------------------|
| • Malattia di Krabbe | • Malattia di Alexander | • Gangliosidosi |
| • Adrenoleucodistrofia legata all'X | • Fucosidosi | • Mucopolisaccaridosi |
| • Malattia di Pelizeus-Merzbacher | • Malattia di Canavan | • Ceroidolipofuscinosi |

- **Altre malattie genetiche per le quali i ritardi neuromotori possono essere una caratteristica di presentazione**

- | | | |
|---------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| • Sindrome di Angelman | • Sindrome dell'X fragile | • Sindrome di Noonan |
| • Distrofia muscolare di Becker | • Miopatie mitocondriali | • Atrofia muscolare spinale |

mirati, e costosi, effettuati come generici test di screening e orientamento diagnostico, ma anche per una più rapida presa in carico del bambino con patologia del neurosviluppo, da parte del team di esperti del centro.

Rispetto alla RM (generalmente richiesta dal medico che lavora in una struttura ospedaliera e assai di rado direttamente dal Pediatra di famiglia), vale la pena puntualizzare che, paradossalmente, l'effettuazione di questo esame può costituire un ostacolo alla diagnosi precoce di MLD. In effetti la RM può risultare in una prima fase, e anche per molti mesi, negativa, pure in presenza di sintomi di esordio della malattia. Inoltre, c'è il rischio che un quesito generico posto da un medico non esperto al radiologo, possa non permettere a quest'ultimo l'individuazione di iniziali segni riferibili a demielinizzazione della sostanza bianca. Un risultato falso negativo determina inevitabilmente una perdita di tempo e la necessità di ripetere l'esame nel caso il sospetto diagnostico persista. A questo punto, la presenza di chiari segni di leucodistrofia può essere indicativa di uno stadio della malattia in cui è già troppo tardi per intervenire con le terapie disponibili.

Nelle gravidanze a rischio può essere effettuata la diagnosi prenatale tramite villocentesi o amniocentesi. Non è invece ancora disponibile a livello nazionale uno screening neonatale per la MLD, che chiaramente risolverebbe il problema della diagnosi precoce e in epoca pre-sintomatica; tuttavia sono in corso alcuni progetti pilota miranti a verificarne la fattibilità. Inoltre, la disponibilità di un test di rapida effettua-

zione su *dried blood spot* può già ora permettere un rapido orientamento diagnostico (in termini di conferma o esclusione della MLD oltre che di un pannello di altre malattie metaboliche) in caso di sospetto di malattia neurometabolica. Come già affermato in precedenza, la disponibilità di un trattamento autorizzato da EMA, la cui efficacia è strettamente dipendente dalla precocità della diagnosi, come pure la contemporanea apertura di trial clinici miranti alla messa a punto di altri trattamenti per la MLD, giustificano e impongono ogni sforzo per diagnosticare la MLD il più rapidamente possibile. Ma a prescindere dalla disponibilità di un trattamento curativo per il bambino stesso, la diagnosi precoce di un caso di MLD in una famiglia permette comunque di offrire:

- una consulenza genetica ai genitori e una consapevole pianificazione di eventuali future gravidanze;
- la possibilità di accelerare un percorso diagnostico in fase pre-sintomatica per fratelli più piccoli, già nati ma che ancora non presentano sintomi, così che questi possano essere avviati a un trattamento tempestivo;
- l'opportunità di sottoporre tempestivamente i bimbi malati e già sintomatici ai trattamenti palliativi più appropriati per migliorarne quanto più possibile la qualità di vita, laddove non siano più eleggibili per un trattamento eventualmente disponibile, approvato o sperimentale;
- la possibilità di essere indirizzati verso uno specifico percorso di presa in carico presso un centro specializzato.

Alla luce di quanto illustrato, il Pediatra di famiglia, il primo

a vedere il bimbo e dunque il primo a poter sospettare un decorso anomalo del suo sviluppo neuromotorio e cognitivo, è la figura essenziale non soltanto del processo diagnostico, ma anche della gestione della famiglia e della quotidianità del proprio paziente affetto da MLD, anche dopo la diagnosi e un eventuale trattamento.

Per questa ragione è fondamentale che egli sia in grado di rilevare e seguire nel tempo i primi segni sospetti in modo da non lasciarsi sfuggire elementi che, per quanto spesso generici e non immediatamente riconducibili alla MLD, possono costituire indizi importanti per giungere precocemente alla formulazione di una prima ipotesi diagnostica da sottoporre allo specialista.

La sfida diagnostica

Come accennato, i primi segni della MLD possono essere aspecifici e presentarsi subdolamente sotto forma di un lieve ritardo (spesso considerato "ai limiti della norma" e dunque "fisiologico") dello sviluppo neuromotorio. Prima di estrinsecarsi in una conclamata regressione o nell'arresto dello sviluppo neuromotorio o cognitivo, o con un quadro di franca patologia neurodegenerativa (soprattutto in assenza di familiarità), questi sintomi si prestano a essere facilmente confusi con manifestazioni comuni in età evolutiva. Anche nel momento in cui il Pediatra di famiglia, o il genitore direttamente, ha individuato un elemento di preoccupazione, il carattere insidioso della sintomatologia può portare al consulto di specialisti non sempre adeguati alla situazione, e alla prescrizione di esami inappropriati, con perdita di tempo prezioso e conseguente ulteriore ritardo diagnostico. Non accade di rado, in effetti, ad esempio, che un bimbo che abbia cominciato a manifestare nel corso del secondo o terzo anno di vita un impaccio motorio o un'andatura incerta sia in prima istanza inviato da un Ortopedico. Allo stesso modo, il riscontro di un improvviso strabismo o di un nistagmo, non rilevati in precedenza, possono indurre al consulto di un Oculista, mentre un bimbo con un deficit di attenzione o problemi neurocomportamentali può essere inizialmente sottoposto alla valutazione di uno Psicologo. A causa di dolori addominali ricorrenti un Pediatra gastroenterologo può essere consultato per chiarire il quadro, peraltro dopo un'attesa talvolta significativa, in relazione all'elevata prevalenza in età pediatrica di dolori addominali. E per un bimbo con un deficit del linguaggio può essere richiesta la visita da parte di un Otorino molti mesi prima di vedere un Neuropsichiatra infantile o un Neuropediatra o un Pediatra metabolista.

Di fronte a segni di regressione dello sviluppo neuromotorio

o cognitivo di un bimbo, nessun Pediatra tergiverserebbe nell'inviare il suo piccolo paziente a un Neuropediatra o a un Neuropsichiatra infantile per un approfondimento della situazione. Molto più comune è invece la situazione per cui di fronte a un lieve ritardo dello sviluppo psicomotorio o ad esempio del linguaggio, il Pediatra prenda tempo per evitare da un lato di ingenerare preoccupazione, magari ingiustificata, nella famiglia, e dall'altro di intasare i reparti di Neuropsichiatria infantile di bambini sani e magari soltanto un po' "pigri". Eppure quel lasso di tempo può fare una grande differenza in termini di possibilità per il bimbo di risultare eleggibile per un trattamento, approvato o sperimentale, e dunque per la sua prognosi.

Quanto sin qui descritto dà un'idea di come oggi la diagnosi precoce di MLD rappresenti una sfida molto complessa. Una sfida che però il Pediatra di famiglia può certamente collaborare a rendere meno ardua.

Pensare fuori dagli schemi

Tutti noi Pediatri conosciamo bene come seguire lo sviluppo neuromotorio e cognitivo di un bambino. Lo facciamo, correttamente, riferendoci a criteri di normalità stabiliti sulla base di decenni di studi condotti su milioni di bambini. Questi studi ci indicano entro quali limiti di età considerare normale un comportamento e oltre quale range di età sospettare che un comportamento non ancora acquisito o piuttosto regredito, rappresenti un segnale di allarme da approfondire perché potrebbe essere la spia di una malattia potenzialmente molto grave e talvolta passibile di un intervento terapeutico efficace, se avviato tempestivamente.

Le Società scientifiche pediatriche (vedere ad esempio <https://www.sipps.it/pdf/hydra2009/davidson.pdf>), ma anche l'Organizzazione Mondiale della Sanità (Fig. 8), ci hanno insegnato ciò che è normale e ciò che non lo è. Un test molto usato dai Pediatri quando si confrontano con lo sviluppo neuromotorio, cognitivo e comportamentale dei propri pazienti è il *Denver Developmental Screening Tests* (versione II).

Lo abbiamo studiato nei corsi di Pediatria all'Università e durante la nostra specializzazione. A questi criteri ci atteniamo, oltre che, ovviamente, alla nostra esperienza, quando valutiamo un bimbo nel nostro ambulatorio, magari in occasione di un bilancio di salute (anche questi previsti con una cadenza predefinita). Ormai anche in rete è possibile accedere facilmente a grafici relativi all'andamento dello sviluppo neuromotorio cui gli stessi genitori possono fare riferimento.

Eppure dobbiamo ricordare che non tutto ciò che avviene

nel range temporale indicato come normale, o fisiologico, per l'acquisizione di una determinata tappa dello sviluppo neuromotorio e cognitivo, è effettivamente normale: quanto più ci avviciniamo alle deviazioni standard della normalità, quanto più una determinata tappa dello sviluppo di un bambino si realizza in prossimità dei limiti estremi del range, tanto maggiore è la possibilità che tra i soggetti apparentemente normali secondo i range di normalità se ne nascondano alcuni di fatto patologici. Ed è proprio in questa fase dello sviluppo dei bambini che individuare un eventuale ritardo e approfondirne la possibile causa può fare la differenza per un bimbo affetto da una rara patologia neurometabolica a esordio precoce, MLD inclusa.

Per questo motivo occorre ripensare all'approccio dei Pediatri ai bilanci di salute e all'esame neurologico del bambino. Soprattutto laddove esiste un trattamento efficace se somministrato tempestivamente in un bambino asintomatico o pauci-sintomatico, il Pediatra deve ragionare oltre gli

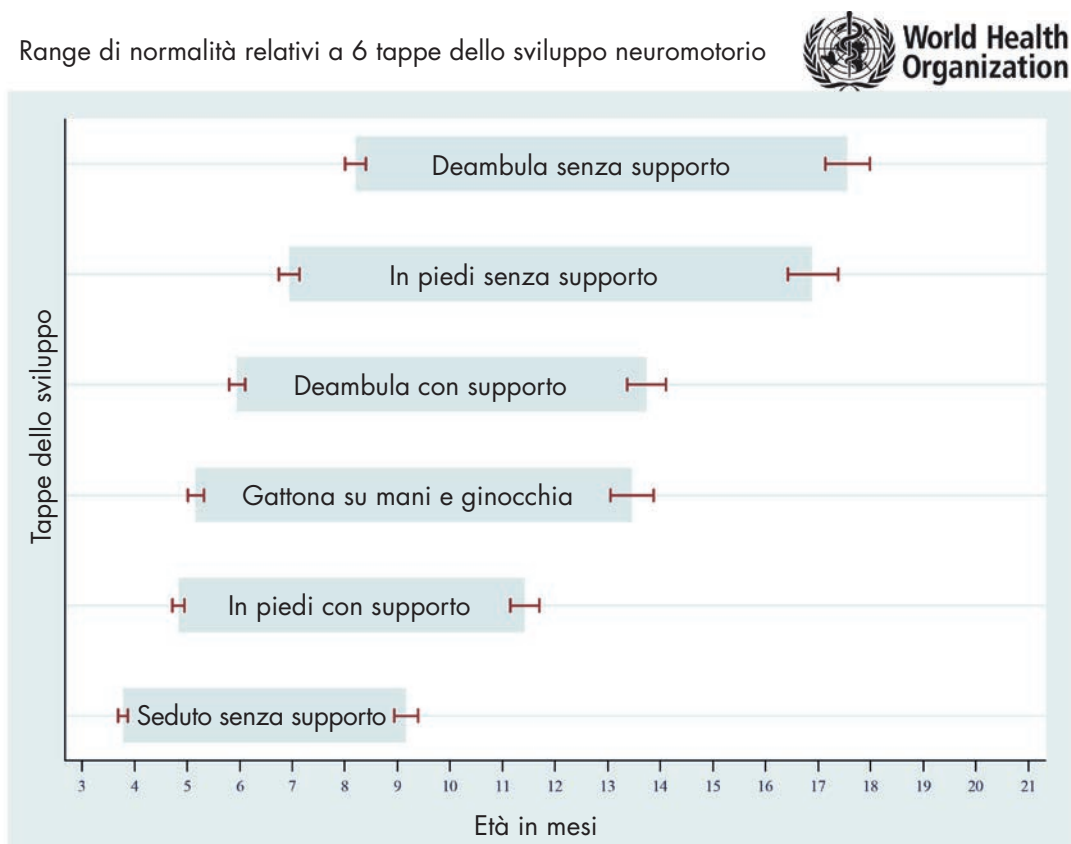
schemi. Sensibilizzato sulla necessità di porre precocemente un sospetto diagnostico, egli deve far leva sulle proprie competenze e sulla propria sensibilità clinica per identificare il prima possibile gli individui con ritardo di sviluppo o sintomi di malattia neurometabolica, anche quando i criteri normalmente utilizzati in Pediatria non sembrano sollevare perplessità.

In questo percorso di ragionamento fuori dagli schemi, il Pediatra è supportato dai propri cinque sensi tradizionali (udito, vista, tatto, olfatto, gusto) a cui si aggiunge un sesto senso. Nei prossimi paragrafi cercheremo di descriverne le potenzialità in termini di supporto a una diagnosi precoce di MLD. Gli stessi concetti possono essere applicati ovviamente a molte altre malattie rare genetiche a esordio in età pediatrica.

Questo articolo, pertanto, non intende proporsi come una trattazione scientificamente completa della MLD, né della relativa semeiotica, per le quali si rimanda alla bibliografia ci-

FIGURA 8.

Tappe dello sviluppo motorio del bambino (WHO Multicentre Growth Reference Study Group) (da WHO, 2006, mod.).



tata e, più in generale, alla letteratura scientifica disponibile sul tema. Suo obiettivo è piuttosto quello di ricordare come e con quali strumenti il Pediatra di famiglia, cui certo non può essere richiesto di fare diagnosi di MLD o di altra specifica malattia neurometabolica, può comunque svolgere un ruolo fondamentale nel porre precocemente il sospetto diagnostico di MLD e avviare tempestivamente gli accertamenti del caso, consapevole di poter davvero fare la differenza per i pochi bimbi affetti da questa terribile malattia.

La differenza tra la progressione inesorabile di questa malattia neurodegenerativa e la possibilità di iniziare una terapia efficace (approvata o sperimentale) e trasformativa per la vita dei bimbi che ne soffrono e delle loro famiglie, sta essenzialmente nella precocità con cui il Pediatra di famiglia sospetta di trovarsi di fronte a una possibile malattia neurometabolica.

Quando l'aiuto viene da un fratello maggiore

Francesco e Riccardo (anche questi nomi di fantasia) sono due fratellini accomunati alla nascita dallo stesso destino che tuttavia nel corso della loro vita si separa e segue due evoluzioni diverse.

Francesco è il figlio primogenito di una coppia di genitori non consanguinei, dalla cui anamnesi non emerge alcuna patologia di rilievo. Nato a termine da parto naturale eutocico dopo gravidanza normodecorsa, crescita e sviluppo neuromotorio del bimbo si mantengono normali fino all'età di 9 mesi.

La visita pediatrica in corrispondenza dell'anno di età evidenzia unicamente che il bimbo ancora non deambula, né con appoggio né senza, ma riesce a mantenere la posizione eretta con appoggio. Il Pediatra informa la mamma che può essere del tutto normale che un bimbo non cammini fino a 18 mesi di vita. Viene programmato un bilancio di salute a 18 mesi, con l'indicazione alla mamma di contattare il Pediatra in anticipo qualora emergessero altri sintomi neurologici o di altra natura.

Al bilancio di salute dei 18 mesi, Francesco ancora non deambula come dovrebbe un bimbo della sua età: per lo più si sposta appoggiandosi dove può o con il sostegno dei genitori. Muove pochi passi in autonomia e senza supporto, ma l'andatura appare instabile ed è presente un fine tremore alle estremità. Poiché però il bimbo ha iniziato da poco a camminare, il Pediatra di libera scelta decide di concedersi un po' di tempo supplementare per rivalutare la situazione, non volendo allarmare la mamma e non trovando altri sintomi nel bimbo suggestivi di una patologia specifica. Decide

così di rivedere il piccolo paziente a distanza di un mese. A 19 mesi l'andatura di Francesco non è migliorata: è sempre incerta e, anche se ora non usa più l'appoggio, cade molto spesso. Vista la situazione, il Pediatra invia Francesco a consulenza da un Neuropsichiatra infantile, che prende in carico il bimbo due mesi dopo. A 21 mesi l'andatura di Francesco, anziché migliorare, è ulteriormente peggiorata. Il bimbo rifiuta di alzarsi in piedi e se cammina lo fa in maniera molto incerta, cercando un appoggio e comunque per pochi metri prima di lasciarsi cadere sul sedere. Viene eseguita la RM cerebrale, che mostra un quadro di grave iperintensità di segnale della sostanza bianca periventricolare e centrale, a livello parieto-occipitale. Nella sostanza bianca frontale solo le parti centrali sono leggermente coinvolte. A livello del corpo calloso, sia ginocchio che splenio mostrano iperintensità di segnale, con lo splenio più gravemente colpito. Il pattern sopra descritto è evocativo di MLD. La malattia è confermata dal dosaggio dei solfatidi urinari, dal dosaggio dell'attività dell'enzima ARSA e dall'analisi delle mutazioni causative del gene ARSA.

Al momento della diagnosi (forma tardo infantile) Francesco è entrato nella fase di rapida progressione della malattia e nell'arco dei due anni successivi le sue condizioni cliniche peggiorano drammaticamente. La mamma ora è in attesa di un secondo figlio. Quando nasce il fratellino, Francesco ha quattro anni e mezzo: non cammina, non si regge in piedi e non riesce nemmeno a stare seduto autonomamente. Non parla, il suo quoziente intellettivo è in progressivo declino. È alimentato per via enterale attraverso una gastrostomia e a breve avrà bisogno di un supporto ventilatorio.

I genitori, sebbene siano stati resi edotti circa i rischi di ricorrenza della malattia, durante la seconda gravidanza hanno deciso liberamente di non sottoporsi alla diagnosi prenatale, seppure questa sia tecnicamente possibile. Quando nasce, Riccardo è un bimbo apparentemente sano. Tuttavia il Pediatra di famiglia, che conosce le condizioni del fratello maggiore, a 3 mesi di vita invia il bimbo, completamente asintomatico, in Ospedale per accertamenti. Sfortunatamente anche Riccardo risulta essere affetto da MLD, evidentemente anche lui nella forma tardo infantile: le mutazioni causative identificate in Riccardo e Francesco sono infatti le stesse.

Riccardo, a questo punto, viene inviato presso l'Ospedale San Raffaele a Milano, dov'è in corso la sperimentazione della terapia genica ex vivo. Sperimentazione nella quale può essere incluso.

I cinque sensi “tradizionali” del Pediatra

Le storie descritte in precedenza ci forniscono alcuni importanti spunti di riflessione relativamente alle modalità e alle tempistiche che hanno portato alla diagnosi di MLD in Nicola, Francesco e Riccardo. Possiamo provare a concentrarci su cosa è stato fatto molto bene e su ciò che avrebbe forse potuto essere fatto meglio, sulle opportunità colte e su quelle perse.

Nel caso di Nicola (forma giovanile precoce della malattia) il Pediatra di famiglia è stato molto attento e soprattutto capace di identificare come anomalo e sospetto un sintomo, il dolore addominale, molto aspecifico e comune nei bambini in età pre scolare e scolare. È riuscito a pensare fuori dagli schemi, quegli schemi che ci inducono a ritenere che le cause più frequenti di dolore addominale in un bambino che non abbia altri segni o sintomi sono per lo più di modesta importanza e di approccio non urgente e rispetto alle quali dunque è possibile applicare il criterio del “wait and see”. E quando dalle indagini effettuate è emersa una causa non comune per questo dolore e al contempo ha notato un altro segno, questa volta di tipo neurologico (il nistagmo), ha immediatamente sospettato che l’associazione non fosse casuale e ha prontamente attivato una consulenza neuropediatrica che ha portato alla diagnosi di MLD in una fase ancora paucisintomatica. In questo caso è difficile dire cosa il Pediatra di Nicola avrebbe potuto fare di più o meglio: probabilmente nulla.

Diversa è la storia di Francesco e Riccardo, entrambi affetti dalla forma tardo infantile di MLD. La diagnosi di Francesco è chiaramente avvenuta con un certo ritardo. Un ritardo che ha penalizzato Francesco in termini di accesso a uno dei trattamenti sperimentali disponibili al momento della sua diagnosi. È vero che è esperienza comune che un bambino non cammini ancora all’età “canonica” di 12 mesi. Tuttavia il Pediatra di famiglia avrebbe potuto programmare una visita di controllo per rivalutare la situazione molto prima che a 18 mesi. E quando a 18 mesi il bambino, pur avendo iniziato a camminare, presentava ancora un’andatura estremamente incerta, il suo Pediatra avrebbe potuto attivarsi subito per una consulenza neuropediatrica. Cosa che ha fatto (ma senza un carattere di urgenza, altro elemento discutibile, nella situazione descritta) solo a distanza di un ulteriore mese.

Sappiamo che un bambino con MLD tardo-infantile che a 19 mesi cammina ancora in maniera incerta, goffa, atassica, a base larga, con frequenti cadute, nei mesi precedenti ha certamente mostrato ipotonia o la presenza di riflessi tendinei profondi scarsamente evocabili e magari anche un atteggiamento anomalo dei piedi (piede extrarotato-supina-

to oppure cadente o equino varo: per questo motivo molti bambini vengono inviati in prima istanza a un Ortopedico, il che determina ulteriori ritardi nella diagnosi, anche se non è stato il caso di Francesco): tutti elementi che, evidentemente, il Pediatra non ha notato o non ha valutato con la necessaria attenzione. In altre parole, in questo caso il Pediatra di famiglia si è adagiato sul criterio di “range di normalità” e ha fatto riferimento alla cadenza standard dei bilanci di salute previsti per i bambini nei primi anni di vita senza pensare di superare questo schema.

Più fortunato è stato il fratellino di Francesco, Riccardo. In questo caso il suo Pediatra, alla luce della diagnosi da poco effettuata nel fratello maggiore e della possibilità di ricorrenza (25%) della patologia (autosomica recessiva) non ha aspettato l’esordio di alcun sintomo per studiare il secondogenito, il quale, completamente asintomatico al momento della diagnosi, ha potuto sfruttare l’opportunità di un trattamento sperimentale.

Si penserà che l’effettuazione di uno screening familiare è il “minimo sindacale” nell’evenienza di un caso indice per una malattia ereditaria in una famiglia. Eppure la realtà dei fatti è diversa e in molti casi, nonostante la presenza di un fratello già diagnosticato (tardivamente) in una famiglia, i successivi fratelli sono studiati solo nel momento in cui si palesano i primi sintomi, talvolta poco prima che anche questi bambini entrino nella fase di rapida progressione della malattia. Nel caso di Riccardo, il Pediatra di famiglia ha fatto la cosa giusta nei tempi giusti.

Come si è detto in precedenza, oggi fare una diagnosi di MLD in maniera tempestiva è un imperativo morale per il Pediatra, il Neuropediatra o il Neuropsichiatra infantile. La disponibilità di una terapia approvata dall’autorità regolatoria europea e di altri trattamenti sperimentali che potrebbero cambiare l’evoluzione della malattia in questi bimbi lo impone. Certamente al Pediatra di famiglia non può essere chiesto di effettuare una diagnosi di MLD (diagnosi che è competenza del Neuropediatra o del Neuropsichiatra infantile o del Pediatra esperto di malattie metaboliche operanti in centri ospedalieri di riferimento per queste patologie). Al Pediatra di libera scelta viene chiesto di identificare precocemente, il più precocemente possibile, i segni e i sintomi clinici che possono indicare un’anomalia nello sviluppo motorio e cognitivo del bambino e di attivarsi per ottenere, il più rapidamente possibile, una consulenza da parte di uno specialista della patologia neurologica in età pediatrica. Quest’ultimo, probabilmente in collaborazione con un team di esperti, in Ospedale, potrà effettuare esami e test specifici per giungere altrettanto rapidamente a una diagnosi definitiva.

Gli strumenti che il Pediatra di famiglia, come qualsiasi altro medico, ha a disposizione in questa sua attività "investigativa" (e il concetto ovviamente vale per tutta l'attività diagnostica del medico, non soltanto per quella relativa alla MLD) sono identificabili nei suoi cinque sensi tradizionali (vista, udito, tatto, olfatto e gusto: di seguito ne spiegheremo l'estensione del significato e l'applicazione) con l'aggiunta di un sesto senso: l'*intelligenza visiva*.

L'udito: saper ascoltare, saper chiedere

L'udito potrebbe essere indicato come il senso cui fa riferimento l'anamnesi, cioè la capacità di ascoltare il paziente e, soprattutto, i suoi genitori, cogliendo gli elementi davvero importanti del loro racconto, ma anche l'abilità di fare le domande giuste. Ogni medico dovrebbe essere in grado di orientare l'anamnesi ponendo le domande chiave, alla ricerca di indizi importanti, essendo predisposto all'ascolto dei genitori ma non in loro balia.

Ovviamente, in questo paragrafo e nei successivi proporrò alcuni suggerimenti generici e non specifici per l'MLD (si veda a questo proposito la Figura 9). Dobbiamo infatti ricordare che di fronte a un bambino con un qualsiasi sintomo anche solo potenzialmente evocativo di patologia del neurosviluppo, il Pediatra non avrà in mente esclusivamente l'ipotesi MLD ma cercherà, più in generale, di capire se è di fronte a una possibile malattia neurologica, genetica o acquisita.

I ritardi dello sviluppo sono un problema di salute non raro in età pediatrica. Sebbene il monitoraggio del fisiologico sviluppo neuromotorio e cognitivo del bambino sia abbastanza standardizzato e raccomandato dalle società professionali pediatriche, talvolta sono le preoccupazioni dei genitori a

richiamare l'attenzione del Pediatra su una particolare situazione. Può capitare dunque che il Pediatra di libera scelta identifichi spontaneamente una problematica nel corso dei bilanci di salute del proprio assistito oppure che sia spinto a un approfondimento in seguito alla segnalazione di un genitore o di terze parti, come gli insegnanti o gli operatori dell'asilo nido o della scuola materna.

Se pensiamo alla MLD in particolare (ma questo è vero anche per altre patologie ereditarie di tipo autosomico recessivo) forse l'unico dato dell'anamnesi familiare veramente utile e importante per il Pediatra è l'evenienza di un altro fratello affetto e sintomatico (potenzialmente, ma non necessariamente, già diagnosticato). Tuttavia, come già affermato, il Pediatra che debba indagare un sintomo neurologico non sa a priori di quale tipo di patologia si tratti e dunque dovrà condurre un'anamnesi ad ampio raggio.

Sarebbe opportuno indagare almeno tre generazioni della famiglia del bambino e accertarsi che i singoli membri non abbiano presentato sintomi riferibili a patologie neurologiche (convulsioni, spasticità, ...) o neuromuscolari (ipotonia, facile affaticabilità, ...) o problemi di sviluppo neuromotorio e/o cognitivo (ritardo mentale, ritardo del linguaggio, problemi comportamentali o francamente psichiatrici).

L'eventuale consanguineità dei genitori e la provenienza della famiglia da aree geografiche dove sono presenti cluster di specifiche malattie genetiche devono essere verificati. Questo dato è rilevante anche nel caso della MLD e dunque vale la pena sottolinearne l'importanza.

Un elemento che forse più di altri deve attirare l'attenzione del Pediatra e indurre successivi approfondimenti, è l'evenienza, dedotta dalla visita o dal racconto dei genitori, di un arresto o di una perdita di qualche abilità prece-

FIGURA 9.

Sintesi degli elementi anamnestici da valutare con particolare attenzione.

Anamnesi familiare	Anamnesi personale
- Indagare almeno tre generazioni - Consanguineità genitori o provenienza da aree geografiche dove sono presenti cluster di malattie genetiche - Presenza di un caso indice in famiglia - Abortività o decessi neonatali o infantili precoci - Anamnesi gravidica (patologie intercorrenti, uso farmaci o altre sostanze, ... qualità ed epoca movimenti attivi fetali) - Contesto socio-economico della famiglia	- Periodo neonatale: eccessivo o scarso peso alla nascita, basso indice di Apgar, eventuale necessità di rianimazione neonatale o ricoveri TIN, interventi chirurgici e assunzione di farmaci per condizioni particolari, difficoltà di alimentazione - Cronologia e caratteristiche delle tappe dello sviluppo neuromotorio (arresto o perdita di qualche abilità precedentemente acquisita, sia a livello motorio che cognitivo e del linguaggio) - Disturbi dello spettro autistico o altri disturbi del comportamento - Patologia d'organo associata (dolori addominali e poliposi della colecisti, epato-splenomegalia, cardiopatia, ...) - Convulsioni

dentemente acquisita dal bambino (sia a livello motorio che cognitivo, come, per esempio, del linguaggio; questo aspetto è particolarmente rilevante nel caso di malattie neurometaboliche e neurodegenerative come la MLD), nonché la presenza di qualche disturbo del comportamento (nelle forme giovanili di MLD spesso i primi sintomi sono disturbi del comportamento o una ridotta performance scolastica, ad esempio da deficit dell'attenzione, oltre che da deterioramento cognitivo). Una caratteristica abbastanza particolare della MLD che dovrebbe insospettire il Pediatra, è l'evenienza di un bambino che inizialmente raggiunge le tappe nei range di normalità, esattamente nella media, e poi alle tappe successive si sposta su percentili più alti (ritarda nel raggiungere le tappe dello sviluppo) e fatica a raggiungere le tappe successive.

Vale la pena ricordare un altro elemento abbastanza caratteristico della MLD, apparentemente del tutto avulso dalla problematica neurologica oggetto dell'attenzione del Pediatra, che tuttavia può fornire informazioni importanti al medico e dunque dev'essere sempre indagato. I bambini affetti da MLD presentano con una certa frequenza, e spesso in anticipo rispetto all'esordio di sintomi neurologici, una patologia della colecisti, in particolare sotto forma di poliposi della colecisti. Ciò è dovuto all'accumulo dei solfatidi non metabolizzati nella colecisti (oltre che in altri organi come ad esempio il rene). Tale patologia è per lo più un riscontro casuale a seguito di esami ecografici dell'addome effettuati per altri motivi, più spesso per chiarire un quadro di dolori addominali ricorrenti in un bambino senza sintomi neurologici (o la conseguenza degli approfondimenti effettuati in un bambino con MLD già diagno-

sticata). Trattandosi di patologia rara in età pediatrica e di tipo chirurgico, è facile che il genitore sottolinei spontaneamente questa situazione nel suo racconto. Tuttavia è bene ricordare che in molte malattie neurometaboliche a sintomi di tipo neurologico si associano spessissimo altri danni d'organo, dunque è bene che il Pediatra estenda la sua anamnesi anche a questo aspetto.

La vista: cosa cercare, l'obiettività

È chiaro, e a tutti noto, che l'esame clinico di un bambino si avvale non solo dell'ispezione (attività più direttamente connessa con il senso della vista) ma anche di una serie di altre attività che utilizzano le mani (palpazione e percussione), le orecchie (ascoltazione) e persino l'apparato olfattivo, afferendo dunque ad altri tipi di sensazioni. Potremmo tuttavia dire che l'insieme delle sensazioni che raccogliamo durante la visita ci fa "vedere" quale sia la situazione clinica del nostro paziente. Nel caso delle malattie neurometaboliche e neurodegenerative, ci sono elementi che è opportuno imparare a osservare (o comunque che è bene ricordarsi sempre di cercare).

Un attento esame obiettivo (Fig. 10), insieme a un'accurata anamnesi, può condurre a confermare un sospetto di patologia e quindi indurre il Pediatra di libera scelta ad attivare degli accertamenti o delle consulenze specialistiche. In altri casi può verificare l'assoluta normalità del quadro clinico escludendo quindi qualsiasi sospetto diagnostico. Più spesso può non essere immediatamente dirimente e dunque suggerire al Pediatra di controllare la situazione a breve scadenza per valutare l'evoluzione del quadro clinico. In quest'ultimo caso è assolutamente necessario che tale rivalutazione, nel sospetto di patologia del neurosviluppo, sia programmata

FIGURA 10.

Sintesi degli elementi dell'obiettività da valutare con particolare attenzione.

L'esame obiettivo di un bambino con arresto, ritardo o regressione dello sviluppo neuromotorio
• Circonferenza cranica
• Presenza di un sintomo o segno riferibile a una patologia neurologica (facile stancabilità, atassia, disartria, nistagmo ...)
• Valutazione dei nervi cranici per documentare eventuali risposte pupillari aberranti, difetti del campo visivo, nistagmo, paresi facciale, scialorrea eccessiva, inclinazione della testa, disfagia o disartria
• Valutazione della funzione uditiva per quanto possibile in ambulatorio
• Motricità, eventuali asimmetrie/lateralizzazioni dei movimenti o discinesie (distonia, atetosi, corea e tremore)
• Valutazione del tono muscolare e della postura
• Analisi della motilità fine (manipolazione oggetti)
• Analisi del discorso spontaneo ed esecuzione comandi semplici (area cognitiva)
• Valutazione riflessi tendinei profondi
• Fenotipo del bambino, misure antropometriche, eventuali dismorfismi o organomegalie

a breve distanza di tempo. Non solo la MLD, infatti, ha la tendenza a progredire e aggravarsi velocemente; sono molte le patologie neurologiche e neurometaboliche che dopo una prima fase asintomatica o paucisintomatica tendono a evolvere rapidamente e causare danni neurologici non più passibili di alcun tipo di trattamento o comunque non più completamente reversibili nonostante il trattamento eventualmente disponibile.

Di fronte all'evidenza di un ritardo/arresto nell'acquisizione delle fisiologiche tappe dello sviluppo psicomotorio o della perdita di abilità precedentemente acquisite, o alla presenza di un sintomo o segno riferibile a una patologia neurologica (ipotonia, facile stancabilità, atassia, disartria, nistagmo ...), l'esame neurologico del bambino dev'essere condotto con particolare attenzione, senza tuttavia dimenticare mai che anche l'obiettività generale può fornirci indicazioni preziose.

Ancorché si tratti di una valutazione comunemente effettuata nel corso di ogni visita pediatrica, vale la pena soffermarsi un attimo sull'evocazione dei riflessi tendinei profondi. Nel caso della MLD infatti (ma anche di altre patologie neurologiche, ovviamente) riveste un'importanza particolare, perché uno dei primi sintomi che i bimbi affetti da MLD possono presentare è l'assenza o una particolare debolezza dei riflessi tendinei profondi o, viceversa, riflessi patologici vivaci e Babinski positivo (segni del coinvolgimento del sistema nervoso centrale).

Si rimanda alle Figure 4 e 6 per una sintesi dei principali segni e sintomi evocativi di leucodistrofia e di MLD in particolare, a cui il Pediatra di famiglia dovrebbe fare attenzione nell'osservazione dei suoi assistiti. Solo un esame obiettivo approfondito può far "vedere" al Pediatra l'inizio di un possibile problema. Qualche minuto in più del tempo del Pediatra di famiglia durante la visita ambulatoriale può significare un'intera vita in buone condizioni di salute per alcuni bambini affetti da severe malattie neurometaboliche e neurodegenerative per le quali sia oggi disponibile un trattamento.

Il tatto: il saper fare che deriva dalle competenze

Se è vero che anamnesi ed esame obiettivo sono fondamentali per individuare un problema di natura neurologica in un bambino, è d'altra parte necessario che il Pediatra abbia almeno qualche competenza specifica nel settore delle malattie rare e delle patologie del neurosviluppo perché possa essere in grado di condurre queste attività nel modo precedentemente descritto. Non stiamo parlando di una cul-

tura approfondita (difficile, se non impossibile, da trovare in qualunque medico, anche il più esperto), bensì di un minimo bagaglio di conoscenze che gli permetta di orientarsi in un settore così complesso della patologia pediatrica.

Di fatto, si cerca quello che si conosce. Si potrebbe dire che il Pediatra deve avere almeno un po' *le mani in pasta*. Deve sapere per saper fare. In altre parole deve necessariamente documentarsi e studiare almeno un po' queste malattie.

Non stupisce che in occasione dei congressi scientifici le sessioni che in genere sono più disertate siano quelle relative alle malattie rare. E che nella classifica degli articoli scientifici letti, quelli sulle malattie rare occupino gli ultimi posti, collocandosi forse appena prima degli articoli relativi ai meccanismi fisiopatologici di malattie anche comuni. L'attività del Pediatra di famiglia ruota infatti in gran parte intorno alle straordinariamente più comuni e frequenti (e certo non per questo meno importanti) malattie dell'apparato respiratorio, gastrointestinale e urinario o alla patologia endocrinologica, autoimmune, persino oncologica. E questo non solo, come si è detto, per la maggiore incidenza di queste malattie nella popolazione in età pediatrica, ma anche per la possibilità che ha il Pediatra di diagnosticarle rapidamente sulla base di segni e sintomi chiari e per la disponibilità di trattamenti efficaci e curativi.

Non si può dire lo stesso per la stragrande maggioranza delle malattie rare, incluse quelle neurometaboliche, solo per pochissime delle quali oggi sono disponibili strumenti diagnostici efficaci e terapie utili a modificarne la storia naturale. Eppure, la disponibilità crescente di nuovi trattamenti per un numero incrementale di malattie rare deve oggi imporre a tutti una maggiore attenzione nei loro confronti.

È il caso, tra gli altri, della MLD, una malattia rarissima e gravissima per la quale però oggi sono disponibili alcune possibilità di trattamento (in alcuni casi sperimentale) in grado di cambiare il destino dei bimbi che ne sono affetti. Oggi, per questi bimbi, ricevere una diagnosi tempestiva o ritardata fa un'enorme differenza.

Il Pediatra dunque, che per primo vede questi bambini quando ancora non presentano sintomi troppo severi, non può più lasciarsi sfuggire questi casi. Studiare queste malattie, almeno quelle per le quali una diagnosi precoce può permettere un trattamento tempestivo, che a sua volta può determinare un'evoluzione positiva del quadro clinico, è diventato fondamentale per il Pediatra, il quale oggi è chiamato a conoscere i principali sintomi, se non di ciascuna malattia almeno di gruppi di malattie (nel caso della MLD, le malattie neurometaboliche e in particolare le leucodistrofie), per cercarli ed essere in grado di evidenziarli se presenti, e

successivamente per verificare, insieme ad altri specialisti, il suo sospetto.

Solo disponendo di alcune conoscenze di base il Pediatra sarà in grado inoltre di pianificare il percorso diagnostico corretto. Dalla letteratura scientifica sull'argomento risulta chiaro come troppo spesso, infatti, i bambini vengano inviati allo specialista sbagliato (nel caso dei bambini con MLD, ad esempio l'Ortopedico oppure il Fisioterapista, o l'Oculista, lo Psicologo, l'Otorino, nel caso di presentazione della malattia con una deambulazione incerta o un nistagmo o un disturbo comportamentale o un deficit cognitivo). Ciò ritarda di mesi la diagnosi e abbiamo visto come per la MLD, e per altre malattie rare, ogni giorno in più o in meno possa fare una grande differenza in negativo o in positivo.

Oltre che dalle competenze, il saper fare deriva anche dall'esperienza. In questo senso vale la pena ricordare quanto sia importante confrontarsi con i colleghi che nella propria attività professionale hanno effettivamente incontrato questi bambini e li hanno gestiti. Discutere insieme di casi clinici reali, analizzare gli errori e le cose fatte correttamente non può che essere di aiuto reciproco a identificare il migliore approccio possibile alla diagnosi di MLD e di altre malattie neurologiche rare.

Il gusto: qualcuno di cui prendersi cura

Come in ogni altra attività umana, anche nel caso della Medicina, e quindi della Pediatria, la differenza nell'approccio ai vari problemi la fa la passione dell'operatore, il gusto che si prova nella soluzione di una sfida, inclusa quella diagnostica.

Non si tratta solo del gusto per l'investigazione o per la ricerca o per la conoscenza. A dispetto della loro rarità, o forse proprio a motivo di questa loro caratteristica, malattie come la MLD rappresentano per il Pediatra una rara opportunità: l'opportunità, almeno in alcuni casi, di fare davvero la differenza per i bambini malati e per le loro famiglie.

Una diagnosi precoce, conseguenza di un precoce sospetto clinico, può condizionare molteplici risultati positivi. Certamente quello di permettere un trattamento efficace, talvolta salvavita, quando disponibile, è il più rilevante. Ma non meno importante è la riduzione dell'impatto psicologico e anche economico sulla famiglia, legato ai tempi talvolta lunghissimi per ottenere una diagnosi di un problema che nel frattempo si aggrava e al crescente senso di impotenza dei genitori di questi bambini. Così come la possibilità, a seguito della diagnosi di una malattia genetica in un bambino, di informare la famiglia circa il rischio di ricorrenza della stessa malattia in altri fratelli, nonché la

possibilità di effettuare uno screening familiare per identificare ancora più precocemente eventuali altri fratelli affetti già presenti. E non può nemmeno essere sottovalutata la possibilità che una diagnosi precoce permetta a un bambino di poter essere inserito in un trial clinico per un nuovo trattamento, dove non sia ancora disponibile una terapia approvata o efficace.

Ma soprattutto si pensi al gusto di prendersi cura di qualcuno di raro, e quindi di speciale, fino dal primissimo esordio della sua malattia. Una possibilità, anzi un'opportunità, che il Pediatra può condividere in maniera esclusiva con la famiglia del bambino malato.

Il gusto, la passione, sono per il Pediatra un efficace antidoto all'abitudine, all'assuefazione nei confronti della patologia comune, che tante energie assorbe a discapito della necessaria attenzione che deve essere dedicata anche a malattie molto più rare.

L'olfatto: il fiuto clinico

Conoscenze ed esperienza sono in grado di affinare il "fiuto clinico". Ma indubbiamente ciò che aiuta a identificare un sintomo precoce e aspecifico, differenziarlo rispetto alla condizione di normalità e approfondirlo, dipende in gran parte dalla capacità di pensare fuori dagli schemi.

L'esordio della MLD (così come accade per molte altre malattie rare) si manifesta con sintomi comuni a molte altre patologie, spesso, in fase iniziale, alquanto sfumati e aspecifici. Non è difficile interpretare alcuni di questi sintomi come varianti rispetto alla norma, come abbiamo visto in precedenza. Eppure si tratta di sintomi trigger (si pensi ad esempio, nel caso della MLD, a un arresto o a una regressione dello sviluppo neuromotorio, difficoltà nel camminare, andatura goffa, cambiamenti della personalità o calo del rendimento scolastico nei bimbi più grandicelli; Fig. 11) dai quali dipende la possibilità di diagnosi precoce, con tutto ciò che ne consegue.

Il Pediatra che sia dotato di fiuto clinico (e che, come detto poco sopra, abbia affinato negli anni il proprio "olfatto" con lo studio e l'esperienza) non incapperà nell'insidia di attribuire in maniera definitiva una qualche anomalia nello sviluppo del bambino al rassicurante criterio dei range di normalità e li dimenticarla. Piuttosto, come un segugio, seguirà la pista, moltiplicando le visite e anticipando i bilanci di salute, chiedendo ai genitori di segnalargli ogni eventuale cambiamento del quadro clinico e nel frattempo approfondendo la situazione con lo studio. Più attento a non sottostimare una situazione potenzialmente seria che a sovrastimare una variante della normalità.

Certo, con i dovuti modi e senza allarmare inutilmente la famiglia, ma non dimenticando la vocazione principale del medico e del Pediatra in particolare: prevenire, dove possibile, l'evoluzione delle malattie e dare ai propri pazienti le migliori prospettive in termini di trattamenti disponibili e qualità della vita. Non pensando solo all'oggi del proprio paziente ma anche e soprattutto al suo futuro.

Il sesto senso: l'intelligenza visiva

L'*intelligenza visiva* è definita dal prof. Ian Robertson, psicologo clinico e neuroscienziato, Professore emerito del Trinity College di Dublino, attualmente co-Direttore del Global Brain Health Institute, come la capacità che l'essere umano ha di pensare per immagini, la capacità della nostra mente di elaborare immagini e usarle per espandere le nostre capacità.

I bambini pensano principalmente per immagini prima che la scuola, dominata dalle parole, tenda a offuscare la loro capacità di immaginazione. Il linguaggio verbale è lo strumento grazie al quale definiamo, categorizziamo, descriviamo, comprendiamo il mondo. È uno strumento raffinatissimo, ma proprio la sua efficienza ci ha fatto mettere in secondo

piano l'*intelligenza visiva*. Una conseguenza dell'offuscamento di quello che Ian Robertson definisce *l'occhio della mente*, il sesto senso che abbiamo dimenticato, è che vediamo solo una frazione di ciò che è davanti ai nostri occhi. La maggior parte delle volte vediamo, ascoltiamo, sentiamo, gustiamo e annusiamo ciò che il nostro cervello si aspetta, piuttosto che le sensazioni stesse.

Le Neuroscienze hanno confermato il funzionamento di questo *occhio della mente* e hanno precisato che esso affinisce a zone del cervello diverse rispetto a quelle che presiedono ad altre forme di pensiero e di ricordo. In particolare l'*intelligenza visiva* risiede nell'emisfero cerebrale destro, la cui abilità linguistica è limitata. Questa parte del nostro cervello può raggiungere una conoscenza sofisticata di molti aspetti della realtà, pur essendo incapace di "parlarne".

Quando la nostra mente fa riferimento esclusivamente e automaticamente alle categorie in cui ha archiviato le informazioni che si sono stratificate nel corso della nostra vita e dei nostri studi (includere, per noi medici, la classificazione delle malattie o i valori di riferimento "normali" e i "range di normalità") corriamo il rischio di vedere un

FIGURA 11.

Elementi trigger per il sospetto di MLD.



MLD tardo Infantile

Arresto e regressione dello sviluppo

- arresto dello sviluppo neuromotorio
- perdita di abilità precedentemente acquisite, come la capacità di stare in piedi o camminare

Problemi motori

- difficoltà aumentata e persistente a camminare o gattonare
- disturbi dell'andatura
- goffaggine/perdita di equilibrio e debolezza

Storia familiare

- fratello sintomatico con diagnosi di MLD



MLD giovanile

Cambiamenti comportamentali

- cambiamenti pronunciati e inspiegabili nella personalità come aggressività o irritabilità

Decadimento cognitivo/perdita di memoria

- problemi di memoria o attenzione e calo significativo del rendimento scolastico

Problemi motori

- anomalie inspiegabili dell'andatura (atassia) o goffaggine che influiscono sulle normali attività
- problemi motricità fine

Storia familiare

- fratello sintomatico con diagnosi di MLD

aspetto molto parziale della realtà e di perderci molti particolari significativi.

Un rischio che come medici spesso corriamo è quello di approcciarci a un sintomo facendo riferimento in anticipo ad associazioni convenzionali e preconcezioni, anziché aprendo la nostra mente per raccogliere con attenzione tutti gli aspetti di una nuova situazione, anche quelli in contraddizione con le categorie archiviate nella nostra mente. In altre parole, non è esperienza infrequente che vediamo ciò che vogliamo vedere, trascurando o persino rifiutando informazioni che contrastano con l'idea che la nostra mente, accedendo alle proprie consolidate categorie, memorizzate in anni di studio e di esperienza, si è fatta preventivamente. A tutti è capitato di pensare che se un certo sintomo non torna con l'ipotesi diagnostica che ci siamo fatti e con quelli descritti sui libri di testo, il problema non è che la nostra ipotesi diagnostica potrebbe essere sbagliata, ma che "non tutto è come si legge nei libri".

Un'importante implicazione di quanto poc'anzi affermato è il rischio che corriamo, ad esempio, quando raccogliamo un'anamnesi o effettuiamo un esame obiettivo, di indirizzarli esclusivamente verso un sospetto particolare che in quel momento riteniamo più probabile (preconcetto), anziché estendere la nostra ricerca il più possibile, per raccogliere "sensazioni" ed elementi utili nuovi. Questo atteggiamento, il fare aprioristicamente riferimento a un'idea che abbiamo già in mente, di fatto limita le conclusioni cui potremmo giungere.

Gli schematismi, le categorizzazioni sono utili, certamente, ma non dobbiamo rimanerne schiavi.

Occorre piuttosto ricominciare a utilizzare il nostro *occhio della mente*, fare riferimento alla nostra *intelligenza visiva*. Il che significa osservare la realtà con la massima attenzione e apertura e non superficialmente, facendo uso di tutti i nostri sensi, senza farci distrarre da particolari inutili, elaborando sotto forma di immagini, potremmo dire "visualizzando" o ancora meglio "immaginando" un possibile sospetto diagnostico come sintesi di tutte le sensazioni che le informazioni anamnestiche raccolte e l'esame clinico del nostro paziente ci hanno fornito.

Questo sesto senso è dunque complementare ai cinque sensi tradizionali e anzi ne amplifica le potenzialità.

L'immaginazione, la capacità di pensare fuori dai classici schemi, come detto, sono fondamentali per identificare tempestivamente un problema e successivamente approfondirlo. Ciò è particolarmente vero per l'ambito, molto complesso, delle malattie rare, dove le categorie mentali che ci siamo costruiti negli anni spesso non valgono.

Osservazioni conclusive

La MLD è una malattia rara. A causa della loro bassa incidenza e prevalenza nella popolazione generale, le malattie rare sono caratterizzate da un forte *unmet need*: sono infatti poco conosciute dai medici, orfane di un trattamento e in molti casi anche di strumenti diagnostici efficaci, e neglette, cioè per lo più trascurate, da medici e Istituzioni.

Come illustrato in precedenza, oggi per i bambini affetti da MLD sono disponibili trattamenti approvati dalle autorità regolatorie o in sperimentazione, e dunque questa malattia non è più orfana di un trattamento. Una sfida importante è stata vinta ma un'altra resta aperta. Ora la sfida che dobbiamo affrontare è quella della diagnosi precoce, senza la quale ogni approccio terapeutico sarebbe del tutto inefficace e gli sforzi fatti per metterlo a punto inutili. Come Pediatri siamo in prima linea in questa battaglia.

Alla stragrande maggioranza dei Pediatri che avranno letto questo articolo probabilmente non capiterà mai di incontrare nella propria attività professionale un bambino affetto da MLD. Nemmeno se e quando sarà disponibile (come lo è per molte altre malattie genetiche metaboliche) uno screening neonatale diffuso a tutta la popolazione nazionale. La MLD è una malattia ultra rara e tale resterà anche quando avremo affinato le nostre capacità di diagnosi precoce. D'altra parte, a pochi, pochissimi Pediatri, capiterà magari di vedere più d'un bambino con MLD, trattandosi di malattia ereditaria con rischio di ricorrenza in una famiglia del 25%.

Tuttavia, quanto descritto nelle pagine precedenti non vale unicamente per la MLD ma in gran parte può essere applicato e dunque può risultare utile nell'approccio a molte altre malattie genetiche neurometaboliche rare.

Come premesso fin dall'inizio, lo scopo di questo articolo non era presentare al Pediatra di famiglia una trattazione completa e scientificamente aggiornata sulla MLD.

Scopo di questo articolo era suscitare interesse nei confronti della MLD, una malattia per la quale oggi esiste una possibilità concreta di trattamento, l'eleggibilità al quale e la cui efficacia sono in grandissima parte dipendenti dalla tempestività della diagnosi. Una diagnosi precoce non facile, in assenza di uno screening neonatale che identifichi nei primissimi giorni di vita gli affetti. Una diagnosi precoce che fino alla disponibilità di uno screening esteso a tutti i nuovi nati è responsabilità prima di tutto del Pediatra, il primo a vedere il bambino e l'esordio della malattia, colui che può avere il primo sospetto e al quale è affidato il successivo coinvolgimento di altri esperti per l'approfondimento di questo sospetto.

FIGURA 12.**Sintesi delle informazioni da ricordare.**

Il Pediatra di famiglia e la leucodistrofia metacromatica	
•	Malattia genetica rara (autosomica recessiva, con rischio di ricorrenza del 25% nella stessa famiglia), neurometabolica e neurodegenerativa (leucodistrofia)
•	Nelle forme tardo infantile e giovanile l'esordio dei sintomi si verifica in età pediatrica
•	La diagnosi precoce, prima dell'esordio dei sintomi (screening familiare se caso indice presente) o nelle primissime fasi, paucisintomatiche, è indispensabile per poter accedere ai trattamenti (approvati o in sperimentazione) e poterne beneficiare in termini di risultati terapeutici
•	I primi sintomi della malattia sono sfumati e aspecifici, spesso comuni ad altre malattie neurometaboliche o neurodegenerative in generale: il Pediatra deve conoscere questi sintomi per riconoscerli tempestivamente
•	Un'anamnesi approfondita e un esame obiettivo accurato possono permettere al Pediatra di individuare precocemente un disturbo dello sviluppo neuromotorio e cognitivo del bambino; in caso di dubbio è opportuno che il Pediatra "tenga alta la guardia" e monitori attentamente il bambino a brevi intervalli di tempo
•	I classici schemi con cui i Pediatri valutano lo sviluppo neuromotorio del bambino (range di normalità, Denver II, ...) sono un valido aiuto, ma il Pediatra deve abituarsi ad andare oltre questi schemi se vuole individuare precocemente un difetto del neurosviluppo
•	In caso di conferma del sospetto diagnostico è bene indirizzare il bambino, con carattere di urgenza, presso un centro (Neuropsichiatria infantile o Pediatria) con esperienza comprovata in malattie neurometaboliche o neurodegenerative, per non perdere tempo in valutazioni ed esami non mirati
•	Il Pediatra di famiglia ha un ruolo centrale non solo nel porre il sospetto diagnostico iniziale, ma anche nell'accompagnamento della famiglia e del bambino dopo la diagnosi, nella gestione del follow-up e delle complicanze, del post trattamento (dove effettuato)

Ma era anche uno degli obiettivi di questo articolo provare a dimostrare come il Pediatra sia dotato di tutti gli strumenti che gli servono per navigare nel mare delle malattie rare neurometaboliche e per riconoscerne gli esordi: i suoi cinque sensi + uno. Sensi che certo vanno alimentati dalla passione e affinati con lo studio e l'esperienza. Ma sensi che sono già ora a sua disposizione.

Oggi per la MLD è disponibile un trattamento innovativo ed efficace se somministrato in epoca presintomatica o paucisintomatica. Come per la MLD anche per altre malattie neurometaboliche oggi la storia naturale può essere modificata in meglio. In altre parole oggi un futuro diverso è possibile per questi bambini che fino a qualche anno fa un futuro non avrebbero avuto. Ma gran parte di questo futuro dipende dalla nostra capacità, come Pediatri, di identificare in fretta queste malattie. Il futuro di questi bambini è anche una nostra responsabilità.

Bibliografia essenziale

Adang LA et al. Revised consensus statement on the preventive and symptomatic care of patients with leukodystrophies. *Mol Genet Metab* 2017;122:18-32.

Ammann-Schnell L et al. The impact of severe rare chronic neurological disease in childhood on the quality of life of families – a study on MLD and PCH2. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:211-226.

Ashrafi MR et al. An update on clinical, pathological, diagnostic, and therapeutic perspectives of childhood leukodystrophies. *Expert review of Neurotherapeutics* 2020;20:65-84.

Beerepoot S, et al. Peripheral neuropathy in metachromatic leukodystrophy: current status and future perspective. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:240-252.

Borges FM et al. Metachromatic leukodystrophy: pediatric presentation and the challenges of early diagnosis. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2020;66:1344-1350.

Cesani M et al. Mutation Update of ARSA and PSAP Genes Causing Metachromatic Leukodystrophy. *Hum Mutat* 2016;37:16-27.

Choo YY et al. Developmental delay: identification and management at primary care level. *Singapore Med J* 2019;60:119-123.

Davidson A et al. Guida alle attrezzature e alle attività indicate per lo sviluppo psicomotorio del lattante. Disponibile da: <https://www.sipps.it/pdf/hydra2009/davidson.pdf>.

Eichler FS et al. Metachromatic Leukodystrophy: an assessment of disease burden. *Journal of Child Neurology* 2016;31:1457-1463.

Ferreira CR, et al. Lysosomal storage diseases. *Transl Sci Rare Dis* 2017;2:1-71.

Frankenburg WK et al. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. *Pediatrics* 1992;89:91-97.

Fumagalli F et al. Metachromatic leukodystrophy: a single-center longitudinal study of 45 patients. *J Inherit Metab Dis* 2021;1-14.

Gieselmann V et al. Metachromatic leukodystrophy-an update. *Neuropediatrics* 2010;41:1-6.

Gomez-Ospina N. et al. Deficiency. In Adam MP et al, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>.

Kehrer C et al. Association of age at onset and first symptoms with disease progression in patients with metachromatic leukodystrophy. *Neurology* 2021;96:e255-e266.

Kehrer C et al. Language and cognition in children with metachromatic leukodystrophy: onset and natural course in a nationwide cohort. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:18-26.

Kehrer C et al. The natural course of gross motor deterioration in metachromatic leukodystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:850-855.

- Mahmood A et al. Metachromatic leukodystrophy: a case of triplets with the late infantile variant and a systematic review of the literature. *J Child Neurol* 2010;25:572-80.
- Poletti V et al. Gene-based approaches to inherited neurometabolic diseases. *Hum Gene Ther* 2019; 30:1222-1235.
- Robertson I. *Opening the mind's eye*. St Martin's Press ed. 2007.
- Robertson I. *The mind's eye*. Bantam ed. 2003.
- Ruzhnikov MRZ et al. Early signs and symptoms of Leukodystrophies: a case-based guide. *Pediatr Rev* 2021;42:133-146.
- Shevell M et al. Office evaluation of the child with developmental delay. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13:256-261.
- van der Knaap MS et al. Diagnosis, prognosis, and treatment of leukodystrophies. *Lancet Neurol* 2019;18:962-972.
- Wang RY et al. Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of pre-symptomatic individuals. *Genet Med* 2011;13:457-484.
- WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatrica Supplement* 2006;450:86-95.