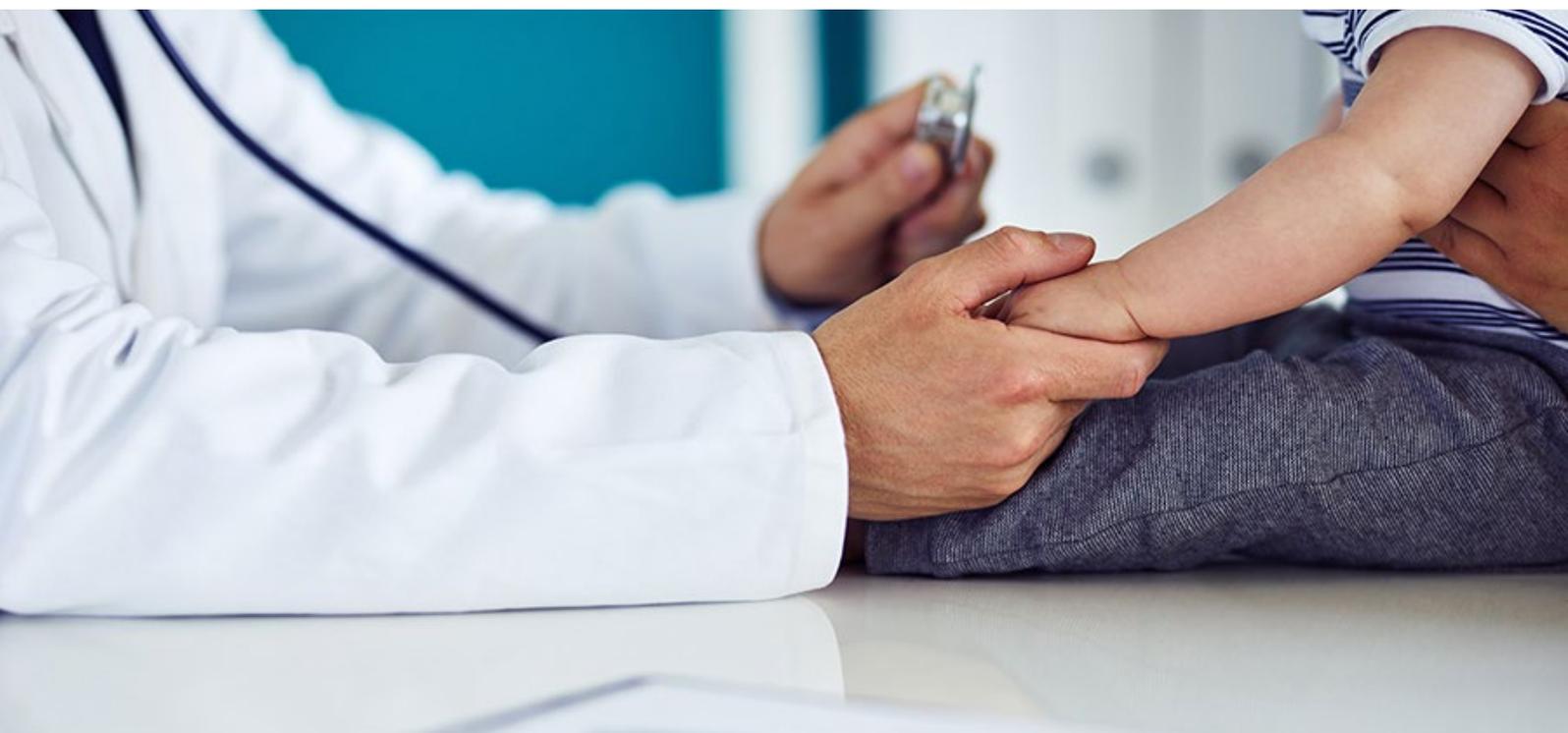


## UNA, NESSUNA O CENTOMILA? Tre casi clinici, tre storie differenti. Hai fatto la diagnosi?

Stefano Bruni

*Pediatra, Direttore Medico Orchard Therapeutics*



Tre bambini, tre storie differenti, un minimo comune denominatore: in tutti e tre, ad un certo punto della loro vita, più o meno precocemente, si manifesta un problema della motricità grossolana. Come anticipato in occasione della [presentazione dei tre casi clinici](#) lo scorso dicembre 2022, è giunto il momento di raccontare la seconda parte delle tre storie in precedenza condivise e svelarne le diagnosi sottese.

## Caso clinico 1<sup>1</sup>

La storia di questa bambina è una storia abbastanza simile a quella di molti altri bambini affetti da rare malattie neurometaboliche. Normali alla nascita, nel corso spesso dei primissimi anni di vita iniziano a manifestare un ritardo dello sviluppo neuromotorio, oppure, come in questo caso, dopo una fase che potremmo definire di “stagnazione”, una regressione delle abilità precedentemente raggiunte. L’aspecificità dei sintomi rallenta il processo diagnostico. Un ulteriore ritardo nel raggiungimento della diagnosi definitiva può derivare, come in questo caso, dalla presentazione di sintomi in apparenza completamente scollegati dalla patologia neuromotoria di base (in questo caso il reflusso gastroesofageo) e dalla negatività di esami spesso eseguiti più come “screening” che come conferma di un sospetto diagnostico preciso: in questa bambina, la negatività della prima RM cerebrale (elemento piuttosto comune in questa patologia<sup>2</sup>), pur in presenza di sintomi neuromotori, ha fatto inizialmente escludere ciò che solo a distanza di due anni, con una sintomatologia neuromotoria ormai molto severa, una seconda RM ha chiarito. Il quadro RM mostrato a 3 anni e 9 mesi, infatti, è fortemente suggestivo di una leucodistrofia ed in particolare di una leucodistrofia metacromatica (MLD). Patologia che, in effetti, la successiva esecuzione di specifici esami biochimici (dosaggio dei solfatidi urinari e dell’attività dell’enzima ARSA) e genetici (analisi molecolare del gene ARSA) ha confermato. Età di esordio dei sintomi e velocità di progressione fanno inquadrare la malattia di questa bimba in una forma tardo infantile.

## Caso clinico 2<sup>3</sup>

La storia clinica di questo bambino si caratterizza per l’esordio, apparentemente improvviso, a 3 anni e 9 mesi, di un disturbo dell’andatura (instabilità, frequenti cadute) e di un progressivo deterioramento del linguaggio. In questo caso la RM evidenzia subito alterazioni compatibili con una leucodistrofia. In effetti, la storia familiare (due fratellini più grandi con patologie del neurosviluppo non ancora diagnosticate) e le indagini biochimiche e genetiche effettuate alla luce del reperto radiologico confermano la diagnosi di MLD (forma giovanile precoce). Il caso, segnalato in letteratura, non specifica se i due ulteriori fratellini ancora “normali” al momento della diagnosi di questo bimbo siano stati prontamente studiati, per escludere che anche loro fossero affetti dalla stessa patologia; tuttavia speriamo e crediamo che ciò sia stato fatto, essendo la MLD una malattia ad eredità autosomica recessiva.

## Caso clinico 3<sup>4</sup>

Il bambino descritto nel terzo caso clinico ha una storia particolare (ma non troppo, se si considera la patologia poi identificata alla fine dell’iter diagnostico). In effetti si tratta di un bambino cui viene riscontrata casualmente, in seguito all’esecuzione di un esame ecografico eseguito per un politrauma occorso all’età di 2 anni, una poliposi della colecisti (concomitante RM cerebrale negativa). Solo all’età di 3 anni e 3 mesi, quando si rende evidente un’iniziale regressione delle competenze motorie precedentemente acquisite, in seguito all’esecuzione di una RM cerebrale emerge un quadro compatibile con una leucoencefalopatia diffusa, successivamente inquadrata in una forma di MLD giovanile precoce a seguito dell’esecuzione di un dosaggio dell’enzima lisosomiale ARSA, risultato carente.

## Discussione generale

Tutti e tre i casi clinici presentati sono dunque casi di MLD<sup>5</sup>.

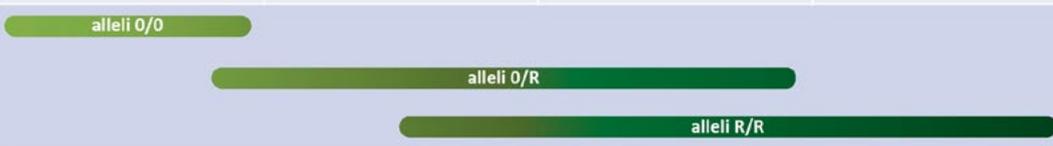
La **leucodistrofia metacromatica** (MLD) è una rara malattia neurometabolica ad ereditarietà autosomica recessiva. Fa parte della famiglia delle leucodistrofie (malattie della sostanza bianca cerebrale) e di quella delle malattie da accumulo lisosomiale ed è causata da mutazioni nel gene dell’arilsulfatasi A (ARSA). Questo difetto genetico provoca una carenza dell’enzima ARSA all’interno dei lisosomi, con conseguente accumulo di solfatidi nelle cellule che formano la mielina nel sistema

nervoso centrale e nel sistema nervoso periferico. Questo accumulo determina un danno microgliale, demielinizzazione progressiva, neurodegenerazione, successiva perdita delle funzioni motorie e cognitive e morte precoce, specialmente nei pazienti con esordio precoce dei sintomi.

Da un punto di vista clinico la MLD può essere classificata in diversi sottotipi, caratterizzati da epoche di esordio dei sintomi, gravità e velocità di progressione diverse. La classificazione corrente individua le forme tardo infantile (LI), giovanile precoce (EJ), giovanile tardiva (LJ) e adulta (A) in base all'età di insorgenza dei sintomi. La MLD a esordio precoce comprende i sottotipi LI ed EJ, mentre la MLD a esordio tardivo comprende i sottotipi LJ e A.

I pazienti affetti da questa malattia appaiono sani alla nascita e la diagnosi precoce è di fondamentale importanza per consentire un trattamento efficace.

Nella tabella che segue (Tab. 1) sono riportati i principali segni e sintomi di presentazione della MLD nelle sue varie forme.

	MLD ad esordio precoce		MLD ad esordio tardivo	
	Tardo infantile (LI)	Giovanile precoce (EJ)	Giovanile tardiva (LJ)	Adulta (A)
Età all'esordio dei sintomi	≤ 30 mesi	30 mesi - 7 anni	da 7 a < 17 anni	≥ 17 anni
Genotipo				
Attività ARSA				
Principali manifestazioni cliniche	Disturbi dell'andatura, cadute frequenti, riduzione o assenza dei riflessi tendinei profondi, ipotonìa, ritardo del linguaggio, regressione mentale, perdita di abilità precedentemente acquisite (come la capacità di stare in piedi e camminare), perdita della parola, atrofia ottica, nistagmo, atassia, quadriparesi spastica progressiva, ritardo dello sviluppo motorio grossolano e fine, convulsioni	Anomalie dell'andatura e posturali, disturbi emotivi e comportamentali (regressione alla fase orale, difficoltà controllo impulsi), atrofia ottica, quadriparesi spastica progressiva, difficoltà di apprendimento (deficit attenzione), atassia e cadute frequenti, tremori, difficoltà a disegnare o scrivere, strabismo, convulsioni, dolori addominali (poliposi colecisti)	Anomalie comportamentali (aggressività, irritabilità), scarso rendimento scolastico (deficit attenzione, problemi di memoria), regressione del linguaggio, disturbi dell'andatura, facile faticabilità, tetraparesi spastica lentamente progressiva, strabismo, convulsioni, dolori addominali (poliposi colecisti)	Regressione mentale, sintomi psichiatrici (depressione, ansia), incontinenza, tetraparesi spastica lentamente progressiva, demenza progressiva, atassia, convulsioni

**Tabella 1.** Classificazione MLD in base all'età di esordio dei sintomi e principali caratteristiche cliniche. (da Bruni S, et al., 2022)<sup>5</sup>.

Questi sintomi non sono evidentemente specifici e sono numerose le malattie che entrano in diagnosi differenziale (Tab. 2) di fronte a tali sintomi aspecifici. Il pediatra però ha tutti gli [strumenti, culturali ed esperienziali, per poter porre un sospetto precoce](#) di malattia del neurosviluppo e avviare senza indugio, direttamente o con la collaborazione di un centro specialistico di riferimento per malattie del neurosviluppo/neurometaboliche, una serie di indagini volte a definire una diagnosi finale<sup>6</sup>.

Disturbi degenerativi progressivi che si manifestano dopo un periodo di normale sviluppo + aumentata escrezione urinaria di solfatidi	Disturbi degenerativi progressivi che si manifestano dopo un periodo di normale sviluppo + quadro di leucodistrofia generalizzata alla RM	Bassa attività ARSA in pazienti con sintomi psichiatrici o neurologici	Altre patologie con sintomi neuromotori e neurocomportamentali simili alla MLD
Deficit multiplo di solfatasi	Adrenoleucodistrofia legata all'X	Pseudo deficit di ARSA	Schizofrenia ad esordio in età infantile
Deficit Saposina B	Malattia di Alexander		Sindrome di Angelman
	Malattia di Krabbe		Sindrome dell'X fragile
	Malattia di Pelizaeus-Merzbacher		Sindrome di Noonan
	Malattia di Canavan		Distrofia muscolare di Becker
	Malattia di Tay-Sachs		Miopatie mitocondriali
	Fucosidosi		Atrofia muscolare spinale
	Malattia di Zellweger		

**Tabella 2.** Principali patologie che a causa di sintomi di esordio (neurologici o comportamentali) simili, più o meno in associazione con un'aumentata escrezione urinaria di solfatidi, o con un quadro di leucodistrofia generalizzata alla RM, o con la contemporanea evidenza di una bassa attività di ARSA, possono entrare in diagnosi differenziale con la MLD (da Bruni S, et al., 2022)<sup>5</sup>.

Vale la pena soffermarsi un attimo su alcuni elementi caratteristici delle tre storie descritte e qui commentate. Infatti, pur non patognomonici, alcuni segni e sintomi presentati in fase precoce da alcuni bambini affetti da MLD possono, se presi in considerazione con attenzione, facilitare un precoce sospetto di malattia neurometabolica.

L'associazione di poliposi della colecisti e MLD è nota da tempo<sup>7</sup>. In letteratura è possibile trovare numerose segnalazioni. Una spiegazione del perché di questa associazione sembra essere legata al fatto che l'aumento dei livelli di solfatidi nella bile secreta sia in grado di provocare, in sede colecistica, una risposta epiteliale proliferativa e displastica, con ispessimento delle pareti, formazione di polipi singoli o multipli o ancora mutazioni colecistiche in senso fibrotico.

L'esatta prevalenza dei polipi della cistifellea nei bambini è sconosciuta, ma considerata estremamente rara. Negli adulti sani, indipendentemente dall'età, la prevalenza dei polipi della cistifellea varia tra il 3% e il 7% all'ecografia. I polipi della cistifellea sono di solito asintomatici e come tali un reperto incidentale; in altri casi possono manifestarsi con sintomi aspecifici come dolore addominale, nausea e vomito.

Vista la prevalenza molto bassa dei polipi della colecisti in età pediatrica e, per contro, il frequente riscontro di questa patologia nei bambini affetti da gravi malattie come la MLD, è certamente consigliabile effettuare sempre un approfondimento accurato a seguito di una diagnosi ecografica di poliposi della colecisti, anche in assenza di sintomi neurologici associati, per escludere un'associazione con gravi e rare malattie metaboliche.

Un discorso analogo vale per uno strabismo paralitico che si manifesti in un bambino di età inferiore ai 2 anni e mezzo, specialmente quando caratterizzato da un'esotropia ad esordio acuto o quando accompagnato da uno sviluppo motorio anormale o da altri disturbi del movimento oculare. È nota, infatti, l'associazione di questo sintomo con la MLD<sup>8</sup>, di cui potrebbe essere un segno clinico precoce, anche se le anomalie della sostanza bianca cerebrale sono ancora assenti alla risonanza magnetica. In conclusione, le storie di questi bimbi ci insegnano che, di fronte a sintomi riferibili ad un ritardo del neurosviluppo o ad una sua regressione, per giungere tempestivamente ad una diagnosi corretta occorre anticipare gli esami diagnostici biochimici e genetici:

- quando ci sono precedenti o concomitanti casi familiari di patologie del neurosviluppo all'anamnesi (la letteratura è piena di descrizioni di famiglie con più di un bambino affetto dalla stessa malattia), già diagnosticati o meno; in attesa che possa rendersi disponibile a livello nazionale uno screening neonatale della malattia, cercare immediatamente altri membri affetti

della famiglia di un probando è il modo più semplice per identificare ulteriori pazienti in fase pre-sintomatica;

- anche se una prima RM cerebrale risultasse negativa, in presenza di sintomi evocativi di un ritardo o una regressione neuromotori o cognitivi (semmai considerare una spettroRM o chiedere esplicitamente al neuro radiologo di cercare con attenzione eventuali difetti della sostanza bianca);
- alla luce della disponibilità di test di facile esecuzione in laboratori specialistici (dosaggio dei solfatidi urinari o altri metaboliti e valutazione dell'attività di diversi enzimi lisosomiali sono oggi disponibili e di non difficile accesso e possono permettere se non altro di escludere o identificare un certo numero di malattie neurometaboliche);
- in nome di un cambiamento di paradigma nell'approccio del pediatra ai disturbi del neurosviluppo, che preveda all'inizio del processo diagnostico (e non alla fine, come spesso accade ora) l'esclusione delle patologie più gravi e ad evoluzione più veloce, per le quali sia disponibile un trattamento efficace se somministrato prima dell'esordio dei sintomi o al massimo all'iniziale presentazione dei sintomi (com'è il caso della MLD e di alcune altre gravi malattie metaboliche).

## Bibliografia

1. Mendes Borges F, Gonzalez da Costa MJ, Carneiro ZA, et al. Metachromatic leukodystrophy: pediatric presentation and the challenges of early diagnosis. *Rev Assoc Med Bras* 2020;66:1344-1350. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.10.1344>
2. Spinner M, Burton J, Baker J, et al. A normal MRI leading to a delayed diagnosis of Metachromatic Leukodystrophy. *Mol Genet Metab* 2021;132:S10.
3. Karki S, Rai GK, Kafle R. Metachromatic Leucodystrophy: A Case Report. *J Nep Paediatr Soc* 2011;31:143-145.
4. Agarwal A, Shipman PJ. Gallbladder polyposis in metachromatic leukodystrophy. *Pediatr Radiol* 2013;43:631-633. <https://doi.org/10.1007/s00247-012-2523-y>
5. Bruni S, Calbi V, Baldoli C, et al. La leucodistrofia metacromatica: conoscere per diagnosticare. *Quaderni di Medicina e Chirurgia* 2022;2(Suppl 1):1-16. [https://www.pacinimedica.it/wp-content/uploads/QMC\\_Leuco.pdf](https://www.pacinimedica.it/wp-content/uploads/QMC_Leuco.pdf)
6. 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. [https://www.ilmedicopediatra-rivistafimp.it/wp-content/uploads/2021/10/49874\\_01\\_Bruni-1.pdf](https://www.ilmedicopediatra-rivistafimp.it/wp-content/uploads/2021/10/49874_01_Bruni-1.pdf)
7. Basile M, Narese D, Salerno S, et al. Leucodistrofia metacromatica e poliposi colecistica: una rara associazione. *Il giornale italiano di Radiologia Medica* 2016;3:525-526.
8. Beerepoot S, Wolf NI, Wehner K, et al. Acute-onset paralytic strabismus in toddlers is important to consider as a potential early sign of late-infantile Metachromatic Leukodystrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2022;37:87-93. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2022.01.020>

© Copyright by Pacini Editore Srl

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>