

Un paradigma da cambiare: da “aspetta e osserva” a “non c’è tempo da perdere”

Stefano Bruni¹, Alberto Zambon², Antonio D’Avino³, Giuseppe Di Mauro⁴, Francesca Fumagalli⁵

¹Pediatra, Direttore Medico Orchard Therapeutics; ²Neurologo, Neuromuscolar repair Unit, Ospedale San Raffaele, Milano; ³Pediatra, Presidente nazionale FIMP; ⁴Pediatra, Presidente SIPPS; ⁵Neurologa, San Raffaele Telethon Institute for Gene therapy, Unità di Immunoematologia Pediatrica e Unità di Neurologia e Neurofisiologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano



Ritardo (stagnazione) dello sviluppo motorio. Disturbo dell’andatura ad esordio improvviso. Cadute frequenti. Ipotonia. Atassia. Riflessi tendinei profondi degli arti inferiori ridotti o assenti. Strabismo. Disartria. Spasticità. Convulsioni. Progressivo deterioramento cognitivo. Tremori grossolani o movimenti anormali grossolani delle estremità. Posture anomale. Tetraparesi spastica progressiva. Disturbi emotivi e comportamentali (regressione alla fase orale, difficoltà nel controllo degli impulsi). Deficit di attenzione. Declino del rendimento scolastico. Ritardo o regressione del linguaggio. Facile faticabilità. Difficoltà a disegnare o a scrivere. Dolori addominali (poliposi colecisti)¹.

Questo lungo (e non completo) elenco di sintomi, ciascuno dei quali assolutamente aspecifico e ad esordio per lo più subdolo – nella realtà in genere sintomi subentranti e non sempre contemporaneamente presenti nello stesso bambino –, se considerato nella sua interezza, evoca immediatamente nel pediatra lo spettro di una malattia neurologica, neuropsichiatrica, neurometabolica/neurodegenerativa. Sembra dunque facile per qualunque pediatra, ovvero il professionista che segue il bambino fin dai suoi primi mesi di vita e per tutto il periodo dell'infanzia, porre il sospetto diagnostico di una malattia di questo tipo di fronte all'occorrenza dei suddetti segni e sintomi².

La realtà, come sappiamo bene, e come sanno bene in particolare le famiglie dei bambini affetti da gravi malattie neurologiche, è molto diversa. Possono infatti passare molti mesi, finanche molti anni, prima che la progressione e la successione dei sintomi subentranti inducano il pediatra ad effettuare specifici accertamenti e a identificare la malattia in causa. E in attesa della diagnosi definitiva, molte malattie progrediscono fino ad un livello in cui non è più possibile alcun intervento terapeutico, laddove un trattamento sia disponibile. Conseguenza altrettanto grave di un ritardo diagnostico è inoltre il fatto che, nel frattempo, in una famiglia possa nascere più di un bambino affetto dalla stessa malattia, quando tale malattia sia genetica e dunque ereditabile. Senza contare il peso, sia in termini psicologici-esistenziali sia in termini economici, che per una famiglia rappresenta la ricerca di una diagnosi per un figlio che nel frattempo progressivamente deteriora sotto il profilo motorio, cognitivo e comportamentale³.

Ebbene, i sintomi elencati all'inizio di questo articolo sono tutti sintomi con cui può presentarsi la leucodistrofia metacromatica (MLD), una rara (1:100.000) malattia neurometabolica ereditaria (autosomica recessiva) caratterizzata dalla progressiva demielinizzazione delle cellule nervose. Una malattia per la cui diagnosi sono disponibili e facilmente accessibili, in diversi laboratori in Italia, dei test specifici, nemmeno particolarmente costosi ([per saperne di più sulla MLD](#)).

Ma gli stessi sintomi (tutti o in parte) sono comuni a molte altre malattie neurometaboliche altrettanto rare e tutte caratterizzate da una progressione, più o meno veloce ma comunque inesorabile.

Cosa dunque si può e si deve chiedere ad un pediatra, di fronte a dei sintomi così aspecifici da essere, talvolta, in parte interpretabili come semplici varianti di situazioni normali, transitorie o di scarsa rilevanza clinica, ma che in alcuni casi rappresentano sintomi di malattie diverse tra loro e tanto gravi quanto rare, a volte potenzialmente trattabili se diagnosticate in fase precoce?

Al pediatra si può chiedere di provare a cambiare la mentalità e l'approccio alla diagnosi. Possiamo chiedergli di abbandonare un atteggiamento attendistico (aspettare e osservare), spesso dettato dal legittimo desiderio di prendere tempo – talvolta molto tempo – prima di allarmare inutilmente dei genitori o comunque prima di effettuare consulenze ed esami che potrebbero poi apparire impropri, e di procedere invece rapidamente, con l'esclusione almeno di alcune malattie gravi, compatibili coi sintomi osservati nel bambino, per le quali sia disponibile un trattamento efficace nel cambiare la storia naturale della malattia se posto tempestivamente in essere. In presenza di sintomi potenzialmente riferibili ad una malattia neurometabolica/neurodegenerativa, la consapevolezza della rapida progressione di queste malattie, della loro gravità e dell'urgenza della diagnosi in relazione ad eventuali interventi terapeutici dovrebbe indurre il pediatra ad escludere prima di tutto le possibili malattie per le quali è disponibile un trattamento efficace e a dedicarsi solo successivamente allo studio di altre potenziali cause di quello specifico disturbo del neurosviluppo (rispetto alle quali o non è disponibile una terapia o un ritardo di qualche mese nella diagnosi non avrebbe effetti così gravi come nel caso della MLD).

Un tipico esempio (non l'unico, per fortuna) di gravissima malattia neurometabolica per la quale oggi è disponibile un trattamento efficace "urgente" (e altri sono in fase di sperimentazione clinica o pre-clinica) è proprio la MLD. Per le forme tardo infantile e giovanile precoce asintomatiche e per la forma giovanile precoce paucisintomatica oggi è infatti approvata una terapia genica ex vivo (cioè basata su espanto, correzione ex vivo mediante vettore lentivirale e re-infusione delle cellule staminali del paziente stesso, corrette) in grado di modificare positivamente la storia naturale della malattia. Unico requisito: la diagnosi dev'essere fatta tempestivamente e il bambino deve essere avviato alla terapia prima dell'esordio dei sintomi o comunque, nelle forme giovanili precoci paucisintomatiche, prima che la malattia entri nella sua fase di rapida progressione⁴.

Ora, è del tutto evidente che nessuna malattia può essere nemmeno sospettata in assenza di sintomi, cioè prima del suo esordio clinico, a meno che tale malattia non sia compresa tra quelle che vengono sottoposte a screening neonatale (al momento sono in corso alcuni progetti pilota di screening neonatale della MLD, in Italia e nel mondo, e l'esame non è ancora disponibile per tutti i nuovi nati), o a meno che, a causa della presenza di un probando in famiglia, la malattia non venga ricercata prima o immediatamente dopo la nascita nei fratelli (**screening familiare**)⁵. Nell'ultima situazione descritta, il pediatra gioca evidentemente un ruolo fondamentale nella diagnosi precoce. In presenza di un precedente caso di MLD in una famiglia, il pediatra deve infatti chiedere di sottoporre ad immediata valutazione tutti i fratelli di quel bambino, già nati o che nasceranno (in questo senso sensibilizzando anche la famiglia), allo scopo di escludere prontamente, in fase pre-sintomatica o paucisintomatica, che altri fratelli siano affetti dalla stessa malattia. Omettere un tale intervento potrebbe avere delle conseguenze gravissime per gli altri bambini all'interno della famiglia. Fintanto dunque che uno screening neonatale per la MLD non sarà disponibile e obbligatorio per tutti i nuovi nati, il compito di identificare in fase pre-sintomatica almeno i fratelli dei bambini affetti già diagnosticati spetta al pediatra. Responsabilità che, anche in presenza di uno screening neonatale obbligatorio, continuerà a gravare sul pediatra relativamente a tutti i bambini nati in precedenza e ancora asintomatici.

Altrettanto fondamentale è il ruolo del pediatra nella diagnosi tempestiva delle forme giovanili precoci paucisintomatiche. Dalla tempestività della diagnosi dipende infatti la possibilità per il bambino di poter ricevere la terapia approvata o di essere incluso in un eventuale trial clinico per una nuova terapia sperimentale. In assenza di probandi nella stessa famiglia, la diagnosi di MLD dev'essere sospettata sulla base dei sintomi clinici. I più frequenti segni e sintomi di esordio della malattia sono elencati all'inizio di questo articolo; altri possono essere reperiti nella letteratura scientifica internazionale.

A prescindere dall'evidenza di specifici sintomi motori e comportamentali indicativi di una patologia del neurosviluppo, un elemento importante che caratterizza la MLD in fase precoce è l'evenienza, dopo una prima fase di normale acquisizione delle fisiologiche tappe dello sviluppo neuromotorio, di una fase di **stagnazione**, durante la quale il bambino sembra non progredire e anzi inizia a discostarsi dai percentili delle tappe precedentemente raggiunte⁶. In altre parole, ad esempio, un bambino che ha retto adeguatamente il capo a 3 mesi, ha raggiunto la posizione seduta a 6 mesi ed è stato in grado di alzarsi in piedi a 9 mesi (in linea quindi con un normale sviluppo neuromotorio) ritarda l'acquisizione della deambulazione, o non raggiunge questa tappa, oppure la raggiunge ma in maniera incerta, o dopo averla raggiunta perde progressivamente l'abilità acquisita. Anche questo solo elemento dovrebbe indurre il pediatra a un monitoraggio attento del bambino e a brevi intervalli di tempo, oltre a un suo invio tempestivo presso un centro di riferimento per malattie neurometaboliche.

Vale la pena ricordare che sintomi quali uno **strabismo** (che all'esordio viene identificato in molti bambini affetti da MLD) insorto improvvisamente⁷, magari dopo un'infezione, o un **disturbo dell'andatura** (elemento sostanzialmente sempre presente nelle forme precoci di MLD) non spiegabile con

traumatismi recenti o chiari segni di flogosi devono sempre essere interpretati come dei potenziali segni di una patologia neurologica. Come tali è importante che vengano valutati rapidamente da un neurologo pediatra o da un neuropsichiatra infantile, per escludere un interessamento del sistema nervoso o piuttosto confermarne il coinvolgimento. Solo una volta chiarita l'assenza di una malattia neurologica il bambino potrà essere affidato alle cure di un oculista o di un ortopedico, per completare il processo diagnostico e identificare il miglior intervento terapeutico possibile. Procedere in senso inverso (cioè indirizzare il bambino prima ad un oculista o ad un ortopedico) potrebbe far perdere anche molti mesi e ritardare la diagnosi corretta fino ad un'epoca in cui, per la progressione della malattia di base, un trattamento, ancorché disponibile, non è più effettuabile nel bambino.

Di fronte a **disturbi emotivi e comportamentali** o a un **deficit di attenzione** o a un **peggioramento del rendimento scolastico** di recente insorgenza⁸ è facile che si prenda tempo per valutarne l'evoluzione o che ci si concentri su delle presunte problematiche di tipo psicologico. Una valutazione in tempi brevi da parte di un neuropsichiatra infantile potrebbe invece evidenziare una causa organica di questi sintomi e far risparmiare al bambino mesi di valutazioni psicologiche o di attività di psicomotricità inutili e una contemporanea progressione della malattia di base.

Un elemento raro nel bambino normale ma piuttosto frequentemente associato alla MLD è il riscontro, casuale o a seguito di indagini effettuate per la presenza di un dolore addominale, di una **poliposi della colecisti**. Si tratta di un elemento che spesso precede di mesi o di anni l'emergenza dei sintomi neurologici in molti bambini affetti da MLD⁹. Occorre dunque che il pediatra sia a conoscenza di questa associazione e si premuri di verificarla o di escluderla in tempi molto rapidi.

Quanto sopra descritto dovrebbe insegnarci che, di fronte a dei sintomi chiaramente riferibili ad un ritardo del neurosviluppo o ad una sua regressione, o anche in presenza di segni o sintomi che, seppure meno direttamente, possono comunque riconoscere un'origine in una malattia del sistema nervoso o in una malattia metabolica con interessamento del sistema nervoso (strabismo, disturbo dell'andatura, poliposi della colecisti), per giungere tempestivamente ad una diagnosi corretta occorre che il pediatra:

- monitori i bambini in maniera molto attenta e con degli incontri a breve distanza di tempo;
- anticipi il più possibile il coinvolgimento degli specialisti del sistema nervoso (neuropediatrati o neuropsichiatri infantili) e, solo una volta esclusa l'origine neurologica del sintomo, consulti altri specialisti d'organo;
- direttamente o tramite questi specialisti, inizi a programmare e a effettuare gli esami diagnostici biochimici (nel caso della MLD il dosaggio dei solfatidi urinari o dell'attività dell'enzima ARSA), genetici (mutazioni del gene ARSA), radiologici (RM cerebrale o spettro RM) o elettrofisiologici (potenziali evocati ed elettroneuronografia)¹⁰; sarebbe certamente opportuno che tali esami diagnostici fossero eseguiti in parallelo piuttosto che in sequenza, perché ciò farebbe risparmiare anche molti mesi.

La MLD è un classico esempio di come, per i bambini che ne sono affetti, il tempo sia vita, nel senso che meno tempo viene utilizzato dal pediatra per sospettare che il bambino abbia un problema del neurosviluppo e per avviare di conseguenza tutte le consulenze specialistiche e gli esami diagnostici necessari per arrivare ad una diagnosi definitiva, più tempo resterà al bambino malato, o ai suoi fratellini ugualmente affetti ma ancora paucisintomatici, per vivere una vita migliore. Si tratta di una responsabilità importante, di cui dobbiamo, come pediatri, essere consapevoli. Se fino a qualche anno fa una diagnosi tardiva di MLD, in assenza di trattamenti efficaci, non cambiava di molto il destino dei piccoli malati, oggi identificare un bambino affetto da MLD tardivamente può decretarne l'impossibilità di ricevere un trattamento in grado di modificare completamente la storia naturale della malattia.

Bibliografia essenziale

1. Eichler F, Sevin C, Barth M, et al. Understanding caregiver descriptions of initial signs and symptoms to improve diagnosis of metachromatic leukodystrophy. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2022;17:370-389. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02518-z>
2. Choo YY, Agarwal A, How How C, et al. Developmental delay: identification and management at primary care level. *Singapore Med J* 2019;60:119-123. <https://doi.org/10.11622/smedj.2019025>
3. Modesti NB, Evans SH, Jaffe N, et al. Early recognition of patients with leukodystrophies. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2022;52:101311. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2022.101311>
4. Borges FM, Costa MJGD, 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>
5. Fumagalli F, Zambon AA, Rancoita PMV, et al. Metachromatic leukodystrophy: A single-center longitudinal study of 45 patients. *J Inher Metab Dis* 2021;44:1151-1164. <https://doi.org/10.1002/jimd.12388>
6. Fumagalli F, Parenti G, Bruni S. I cinque sensi + uno del Pediatra: la sfida della leucodistrofia metacromatica. *Ilmedicopediatra* 2021;30:1-18. <https://www.ilmedicopediatra-rivistafimp.it/article/i-cinque-sensi-uno-del-pediatra-la-sfida-della-leucodistrofia-metacromatica/>
7. Beerepoot S, Wolf NI, Wehner K, 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>
8. van Rappard DF, Boelens JJ, Wolf NI. Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:261-273. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.10.001>
9. van Rappard DF, Bugiani M, Boelens JJ, et al. Gallbladder and the risk of polyps and carcinoma in metachromatic leukodystrophy. *Neurology* 2016;87:103-111. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002811>
10. Beerepoot S, Nierkens S, Boelens JJ, et al. Peripheral neuropathy in metachromatic leukodystrophy: current status and future perspective. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:240-253. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1220-4>

© 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>