

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Un caso di leucodistrofia metacromatica tardo- infantile ad esordio simil-autistico

R. Festa¹, P. Pisano², M. Scalone¹, M.T. Serpico¹

¹U.O. Pediatria; ²Servizio di Neuropsichiatria infantile, A.O. "San Giuseppe Moscati", Avellino

Metachromatic leucodystrophy started as an autistic syndrome

Keywords: Autism, Metachromatic leucodystrophy

Summary Report of a case of metachromatic leucodystrophy of type I started as an autistic syndrome (behaviour disorders, muticism) which rapidly developed (few months) well-defined neurological symptoms. **Abstract** Description of a clinical case of Metachromatic Leucodystrophy (MLD) - Type I (Late Infantile Form), with shortly atypical onset (later onset, initial prevalence of the loss of contact with environment). It's analyzed the case, the syndrome, the diagnostic course of this case.

IL CASO

Un bambino di 3 aa. 9/12 viene condotto presso il P.S. Pediatrico per crisi convulsiva in iperpiressia. All'ingresso presenta obnubilamento del sensorio e ipertono all'emilato sinistro; iper-reflessia osteotendinea, simmetrica; non si apprezzano segni della serie meningeale. Nulla a carico degli altri organi e apparati. La crisi convulsiva ha la durata di circa trenta minuti. Gli esami di laboratorio sono nella norma.

Il piccolo é nato a termine da gravidanza normocondotta, peso alla nascita Kg 3,800. Sviluppo psicomotorio nella norma.

Anamnesi patologica remota: ipoglicemia in epoca neonatale; crisi di ipertono all'età di due mesi.

Anamnesi patologica prossima: da circa quattro mesi presenta disturbi comportamentali con regressione del linguaggio (da una iniziale fase disartrica sino a mutismo e/o poche parole strutturate a valore non comunicativo) interpretati come "atteggiamento autistico" probabilmente secondario alla nascita della sorellina.

Nelle ore successive l'esame neurologico evidenzia ulteriormente scarsa partecipazione all'ambiente, Babinski presente bilateralmente, andatura a base allargata con lateropulsione.

L'E.E.G. mostra segni di sofferenza cerebrale ad espressione diffusa, con prevalenza in ambito medio-posteriore bilateralmente (attività lenta ad aspetto pseudoritmico in regione P-T-O), reperto peraltro confermato successivamente.

T.C. cranio (senza m.d.c.): diffusa accentuazione della ipodensità della sostanza bianca emisferica bilaterale, senza rilievo di effetto massa (fig. 1).

L'episodio convulsivo in iperpiressia, la sofferenza cerebrale evidenziata all'EEG, l'ipodensità della sostanza bianca rilevata alla TAC imponevano la diagnosi differenziale tra una patologia degenerativa (ipotesi più probabile) o una patologia infiammatoria-infettiva del SNC, e di valutare ulteriormente l'ipotesi diagnostica d'ingresso.

Per questo motivo il piccolo veniva trasferito in ambiente specialistico dove, sulla base di adeguati esami strumentali (RMN, elettromiografia, potenziali evocati) e di laboratorio (dosaggio degli enzimi lisosomiali) è stata posta diagnosi di "Leucodistrofia metacromatica", variante tardo-infantile. Si tratta di una patologia degenerativa della sostanza bianca, geneticamente determinata, ad ereditarietà autosomica recessiva dovuta a deficit dell'enzima Arilsolfatasi A.

Lo studio genetico della famiglia ha rilevato lo stato di portatore dei genitori, mentre la sorellina è risultata sana.

Attualmente il piccolo segue un programma riabilitativo e una terapia sintomatica in attesa di trapianto di midollo.

Fig. 1.

T.C. del caso

Netta accentuazione dell'ipodensità della sostanza bianca

IL PROBLEMA

Di fronte a un paziente con regressione delle acquisizioni psicomotorie, si impone un'adeguata valutazione clinica primariamente "organocistica". Risulta fondamentale un'adeguata visione dei segni clinici obiettivi, cercando positività, anche minime, dell'esame neurologico e successivamente di tutti i reperti strumentali e di laboratorio a cui possiamo accedere. Infatti nel nostro caso contro l'ipotesi diagnostica di "autismo" deponevano fortemente l'esame neurologico specificamente positivo, oltre che i reperti strumentali e particolarmente la T.C., che mostrava i segni di sofferenza a carico della sostanza bianca; un'ulteriore ipotesi diagnostica possibile poteva essere una patologia infiammatoria sub-acuta, del tipo P.E.S.S., caratterizzata dall'esordio di tipo "caratteriale" e dalla progressività delle alterazioni: contro la stessa deponevano i reperti E.E.G. non specifici, l'assenza di infezione morbillosa pregressa, ed ancora l'età del piccolo.

Pertanto questi segni specifici, oltre che la storia clinica, indirizzavano fortemente l'ipotesi verso una patologia degenerativa progressiva a carico del S.N., e di qui l'indirizzo diagnostico seguito.

Le leucodistrofie sono disordini progressivi geneticamente determinati che colpiscono il cervello, il midollo spinale ed i nervi periferici. La guaina mielinica è costituita da varie

sostanze, prevalentemente lipidiche, a struttura chimica complessa. Ogni leucodistrofia colpisce una ed una sola di queste sostanze, da cui la variabilità clinica, strumentale e laboratoristica delle varie forme. Caratteristica simile a tutte è la guaina mielinica alterata strutturalmente, con successiva degenerazione della stessa, inquadrandosi come forme "dismielinizzanti" (in ciò la distinzione da forme demielinizzanti, ove c'è distruzione di mielina sana, a genesi prevalentemente disreattiva).

Caratteristica è la progressività di queste forme, con varianti sia cronologiche, sia sintomatiche.

Le Leucodistrofie Metacromatiche (MLD) si associano ad accumulo di solfatide (o cerebroside solfato). L'accumulo di questi lipidi determina una specifica, anomala, colorazione (metacromasia) delle strutture nervose. Le MLD sono a trasmissione geneticamente determinata causate dall'assenza dell'enzima Arilsolfatasi A, enzima lisosomiale che catalizza l'idrolisi del cerebroside-solfato (o solfatide) per formare galatto-cerebroside: la conseguenza è l'accumulo del solfatide primariamente nel SNC, ma anche nel SNP. Presentano complessivamente un'incidenza di 1/100.000.

La trasmissione della malattia avviene secondo la modalità autosomica recessiva, con diversi geni coinvolti. La localizzazione del gene dell'Arilsolfatasi A è in prossimità della fine del braccio lungo del cromosoma 22 (22q13.31-qter).

Si distinguono, sulla base dell'età d'esordio della malattia (ed anche della gravità e rapidità del decorso della medesima), tre varianti:

- a) forma tardo-infantile (tipo I), 12-18 mesi
- b) forma giovanile (tipo II), 4 - 12 anni
- c) forma adulta (tipo III), post-puberale

La prima, di nostro interesse, è caratterizzata dal progressivo deterioramento di abilità quali deambulazione e linguaggio, dopo un periodo di sviluppo apparentemente normale. Una volta apparsi i primi sintomi, c'è una rapida progressione nei mesi successivi, con alternanza di periodi di stabilizzazione e peggioramento. Si arriva progressivamente alla perdita dell'autonomia, del linguaggio, sino ad essere allettati. Possono comparire convulsioni, ed ancora contratture dolorose (da spasticità). Infine si verifica perdita della relazione e cecità, sino a difficoltà nell'alimentazione, tali da rendere necessarie l'alimentazione enterale. Il decesso sopravviene per infezioni intercorrenti. Oggi sono possibili sopravvivenze di alcuni anni.

DIAGNOSI

Difficoltà nell'andatura, declino intellettuale o alterazioni comportamentali suggeriscono una patologia della sostanza bianca, tale da condurre ad adeguati studi, sia per immagini sia biochimici e neurofisiologici.

Iperproteino-rachia, diminuzione della velocità di conduzione motoria ed alterazioni dei potenziali evocati, sono di aiuto alla diagnosi. Alterazioni diffuse ed omogenee a carico della Sostanza Bianca alla T.C. o meglio alla R.M. inducono

fortemente ad inquadrare la situazione nell'ambito delle LD. L'approccio biochimico risulta infine determinante per l'inquadrimento nosologico, in aggiunta e sulla guida del quadro clinico.

L'esame specifico delle MLD consiste nella dimostrazione del deficit di Arilsolfatasi A nei leucociti; la misurazione dell'escrezione urinaria di solfatidi (aumentata) oppure la dimostrazione di depositi metacromatici in biopsie del nervo surale sono di ausilio nelle forme incerte.

TERAPIA

Allo stato non esiste terapia specifica, se non quella sintomatica associata a quella riabilitativa. Sono stati tentati approcci sia sostitutivi sia di privazione di precursori, con scarsi risultati.

Attualmente viene tentato il trapianto di midollo osseo, che ha mostrato in diversi casi rallentamento o arresto della progressione della malattia; risulta più efficace quanto più precocemente utilizzato; non si possono ancora trarre conclusioni su una validazione definitiva. Sono peraltro sub judice ancora tutte le problematiche connesse ai donatori ed ai rischi del trapianto stesso.

Bibliografia

- K.F. Swaiman. Paediatric Neurology. Principles and practice. Mosby C. Baltimore, 1989
- R.D. Adams, M. Victor, A.H. Ropper. Principi di Neurologia. McGraw-Hill libri Italia 1998
- "Love and Science 2000" 19th Leucodystrophies National Conference. Illinois, July 2000, 20-23
- VV. AA. Leukodystrophies: evaluation of therapies 1999. U.L.F. News, vol. 17, n. 1