

Progetti innovativi per le malattie rare

Screening neonatale esteso e progetti pilota per nuove patologie rare

Il razionale per lo screening Neonatale nella Leucodistrofia Metacromatica (MLD)

Giancarlo La Marca*, Guido De Barros°

*Responsabile Laboratorio di screening neonatale, biochimica e farmacologia, AOU Meyer, Firenze

° Presidente FORUM delle Associazioni Toscane Malattie Rare

Abstract

La Leucodistrofia Metacromatica (MLD) è una rara malattia da accumulo lisosomiale ad esito invariabilmente infausto, più comunemente causata da mutazioni a carico del gene codificante per l'arilsulfatasi A (ARSA), caratterizzata da deficit del corrispettivo enzima che causa una grave e progressiva demielinizzazione a carico del sistema nervoso centrale e periferico. La prevalenza della malattia è stimata in 1:100.000, e lo stato di portatore 1:100 (Kolodny et al.2001; Lugowska et al.2011). Si riconoscono quattro varianti cliniche definite in base all'età di esordio dei sintomi: forma tardo-infantile (Late Infantile, LI); forma giovanile precoce (Early Juvenile, EJ) e giovanile tardiva (Late Juvenile, LJ); forma dell'adulto (Adult Disease, AD).

L'ospedale Meyer con il contributo della associazione Voa Voa! Onlus - Amici di sofia si propone di estendere lo screening neonatale per i neonati toscani alla Leucodistrofia Metacromatica (MLD) in quanto MLD soddisfa i criteri WHO per essere malattia candidata allo screening neonatale di popolazione (Wilson et al. 1968):

- esistono delle alterazioni di laboratorio bene evidenti alla nascita;
- esiste una terapia idonea, che è tanto più efficace quanto più precocemente viene iniziata;
- il bambino non trattato o trattato tardivamente ha esiti permanenti, disabilità gravi o elevata mortalità, mentre il bambino trattato con la terapia idonea e tempestiva non mostra o riduce significativamente le complicanze correlate alla patologia e migliora la sopravvivenza.

Inoltre patologie come la MLD sembrano essere candidate ideali alla introduzione nei pannelli di screening neonatale sulla base della legge 167 in base a cui sono candidabili patologie per le quali la letteratura riporta evidenze scientifiche che una diagnosi precoce, in età neonatale, comporta un vantaggio in termini di accesso a terapie in avanzato stato di sperimentazione.

Fino ad oggi, nonostante i recenti sviluppi sul fronte terapeutico, la maggior parte dei pazienti viene diagnosticata in fase sintomatica, il che riduce notevolmente le possibilità di trarre beneficio dalla terapia. Ad oggi infatti è solo con la diagnosi di un caso indice in famiglia, che è possibile diagnosticare bambini affetti, in fase pre-sintomatica, un evento poco frequente. L'efficacia terapeutica risulta essere maggiore quando il deficit enzimatico di ARSA viene corretto prima dell'instaurarsi dei danni da demielinizzazione centrale e periferica, così da sfruttare la plasticità neuronale infantile (Sessa et al.2016). Infatti è stato recentemente dimostrato che la terapia genica con cellule staminali ematopoietiche, che corregge il difetto enzimatico con un'espressione di ARSA con livelli superiori alla norma è in grado di bloccare la progressione della malattia nelle forme precoci di MLD. Il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche può ritardare la progressione della malattia in alcune forme ma i risultati non sono consistenti. La diagnosi precoce, in fase pre-sintomatica in età neonatale risulta quindi fondamentale per identificare i pazienti eleggibili per il trattamento, tuttavia mancano ancora dei programmi di screening neonatale per la MLD. Lo screening neonatale consentirebbe di riconoscere i bambini affetti e trattarli in epoca pre-sintomatica migliorando le aspettative di vita e di sviluppo neuromotorio e l'efficacia terapeutica. Un programma di screening neonatale consentirebbe secondariamente di identificare eventuali soggetti affetti non ancora diagnosticati anche nel nucleo familiare allargato del neonato in esame rendendo accessibili precocemente le cure anche per tali soggetti. Inoltre il programma consentirebbe la stima della reale incidenza della malattia, nonché adeguata consulenza genetica alle famiglie.