

# Da Sandifer a Canavan: quando la storia rivela la diagnosi

Paola Lorello<sup>1</sup>, Antonia Pascarella<sup>2</sup>, Margherita Rosa<sup>2</sup>, Daniele De Brasi<sup>2</sup>, Paolo Siani<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli;

<sup>2</sup> Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera Pediatrica di Rilievo Nazionale Santobono-Pausilipon, Napoli

G., 6 mesi, giunge alla nostra attenzione per sospetta sindrome di Sandifer presentando sin dalla nascita, pianto inconsolabile, tendenza a inarcarsi, sospetto reflusso e tendenza all'ipoalimentazione. L'analisi globale della situazione della piccola, con particolare riguardo alle traiettorie di sviluppo psicomotorio, alle curve di crescita e all'esame neurologico ha permesso di porre il sospetto di patologia neurometabolica e, a seguito degli esami appropriati, di porre la diagnosi di malattia di Canavan. Il caso descritto sottolinea come la valutazione globale di tutti gli aspetti di un caso clinico sia fondamentale per giungere a una diagnosi e che anche problemi in apparenza afferenti alla sfera gastroenterologica, se collocati nel giusto contesto, possano essere la spia di una patologia neurometabolica.

*G., 6 months old, came to our attention for suspected Sandifer syndrome presenting from birth, inconsolable crying, tendency to arch, suspected reflux and 'hypo-feeding'. Comprehensive analysis of the situation, with particular regard to psychomotor developmental trajectories, growth curves, and neurological examination allowed us to raise the suspicion of neurometabolic pathology and, following appropriate examinations, to make the diagnosis of Canavan Disease. The case described here underscores how the comprehensive evaluation of all aspects of a clinical case is essential to reach a diagnosis and that even problems apparently pertaining to the gastroenterological sphere, if placed in the right context, can be indicators of a neurometabolic disease.*

## La storia

G., nata a termine da gravidanza normocondotta e parto spontaneo, in famiglia con anamnesi positiva per reflusso gastroesofageo (RGE) nella madre e nel fratello maggiore, presenta sin dai primi giorni di vita minimi episodi di RGE, pianto inconsolabile e inarcamento del tronco. Per tali motivi inizia terapia con alginati, riepitelizzanti della mucosa esofagogastrica e addensanti senza risultato. In anamnesi presenta due ricoveri presso l'ospedale della città di residenza per rifiuto dell'alimentazione e lieve disidratazione e nel corso di tali ricoveri inizia un percorso di follow up in cui pratica rinoscopia per ricerca di segni indiretti di RGE che risulta negativa, ecografia transfontanellare, per ricerca di segni di ipertensione endocranica, che mostra ventricoli cerebrali ai limiti alti per età, una valutazione neuropsichiatrica infantile (NPI) per valutazione approfondita dei movimenti neonatali che evidenzia estrema irritabilità della piccola, lieve ipotono assiale e lieve ipertono periferico e indica la necessità di iniziare un percorso di fisioterapia, un elettroencefalogramma (EEG), risultato nella norma, e una

valutazione logopedica per la valutazione di suzione e deglutizione che mostra frequenti movimenti di protrusione linguale, scarsa reattività, scarsi movimenti e scarso controllo del capo, ma con suzione e deglutizione validi. A completamento diagnostico, alla luce dell'ipotono, viene consigliata una RMN encefalo, non praticata per indisponibilità di posti.

G. inizia quindi un percorso fisioterapico, continua la terapia con alginato e riepitelizzanti della mucosa gastrica, inizia terapia con esomeprazolo ed effettua una nuova visita gastroenterologica pediatrica che, considerata la storia di estrema irritabilità, pianto inconsolabile e tendenza all'inarcamento della piccola, pone il sospetto diagnostico di sindrome di Sandifer e indica la necessità di praticare ph-impedenziometria, esofagogastroduodenoscopia (EGDS) ed esofagogramma per la valutazione del reflusso gastroesofageo. La piccola viene riferita al nostro reparto per l'esecuzione degli esami.

## Il percorso diagnostico

All'ingresso nel nostro reparto la piccola G., 6 mesi, viene valutata nella sua globalità e in particolare viene ricostruita la storia clinica mediante l'esame di tutti i referti dei bilanci di salute, delle relazioni cliniche dei due ricoveri, dei singoli esami e delle singole visite effettuate e vengono costruite le curve di crescita. La storia clinica evidenziava:

- sin dai primi giorni di vita pianto inconsolabile e intolleranza agli stimoli esterni;
- arresto e successiva regressione dello sviluppo psicomotorio a partire, indicativamente, dai tre-quattro mesi di vita (es. a 2 mesi e 20 giorni discreto controllo del capo, a 4 mesi scarso controllo del capo ma aggancio visivo valido, a 5 mesi e mezzo aggancio visivo incostante e fugace);
- problemi nutrizionali con tendenza all'ipoalimentazione;
- mancata risposta alla terapia antireflusso.

L'esame delle curve di crescita mostrava:

- progressivo incremento della circonferenza cranica che "tagliava" i percentili [Figura 1];
- crescita ponderale regolare fino ai tre mesi e poi progressivamente insufficiente fino a portarsi al di sotto del 5° centile [Figura 2];
- crescita staturale normale fino ai quattro mesi di vita e poi pressoché stazionaria [Figura 2].

L'esame obiettivo neurologico a ricovero risulta patologico con riscontro di grave ipotonia assiale (assente il controllo del capo sia alla manovra di trazione che in sospensione ventrale e dorsale) e lieve ipertono in ambo i cingoli (arti superiori > arti inferiori e sx > dx), aggancio visivo non evocabile con sporadici movimenti erratici degli occhi, pupille isocicliche e isocriche. Riflessi osteo-tendinei normoevocabili. Riflessi palmare e plantare presenti. Riflesso cutaneo plantare in estensione. Moro presente, bilaterale e simmetrico nella sua componente estensoria, non valutabile in quella flessoria. Pianto non consolabile. Per quanto riguarda il work-out gastroenterologico G. effettua EGDS che esclude segni di RGE, non pratica ph-impedenziometria per intolleranza al sondino, né esofagogramma per mancata collaborazione all'assunzione del mezzo di contrasto. In considerazione del quadro neurologico, della storia clinica e del riscontro di progressivo incremento della circonferenza cranica che incrocia i percentili, pratica RM encefalo che evidenzia reperti morfo-funzionali sospetti per patologia genetico-metabolica [Figura 3]: edema intramielinico della sostanza bianca sia sotto che sopratentoriale, coinvolgimento dei nuclei pallidi, dei talami e dei nuclei dentati, con elevazione dell'NAA alla spettroscopia [Figura 4].

Viene quindi posto il sospetto di malattia di Canavan e avviata diagnostica biochimica con dosaggio di NAA su urine risultato al di sopra della norma e analisi genetica tramite next generation sequencing (NGS) per patologie metaboliche ed errori congeniti del metabolismo con evidenza di mutazione c.20\_205del in omo-

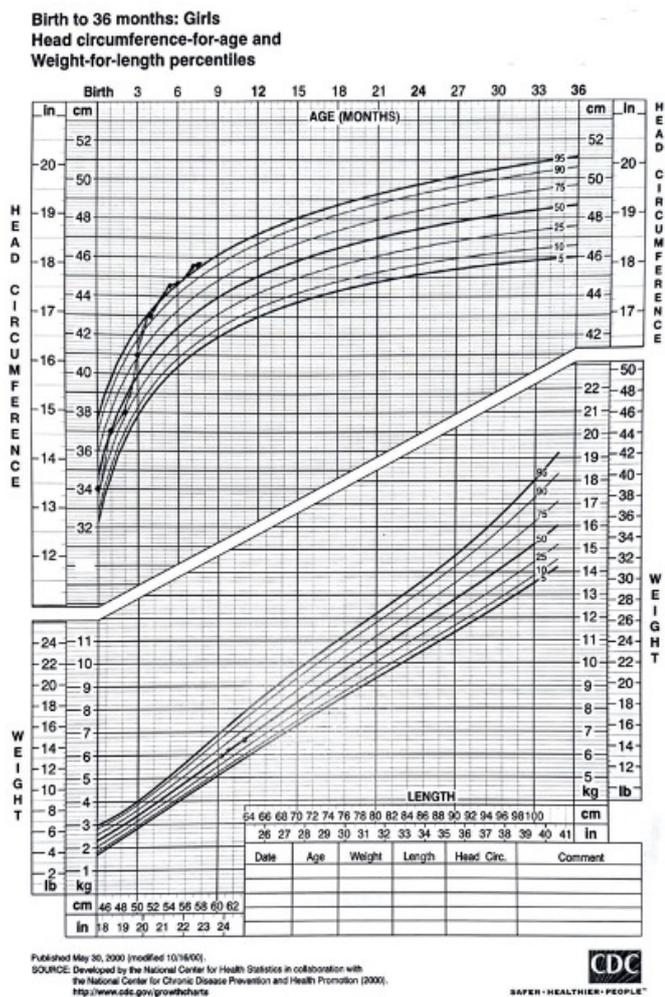


Figura 1. Curva della circonferenza cranica nel tempo su percentili CDC. Si osservi come l'incremento della circonferenza cranica nel tempo non canalizzi lungo un percentile ma li attraversi portandosi nel tempo al di sopra del 95° centile.

zigosi a livello del gene *ASPA* che confermava la diagnosi di malattia di Canavan. La piccola inizia quindi percorso di follow up multidisciplinare, integrazione nutrizionale ed è candidata, essendo ancora paucisintomatica, a un trial di terapia genica.

**La diagnosi**

La malattia di Canavan è una patologia rara (incidenza 1:100.000) [1], che fa parte di una classe di patologie note come leucodistrofie, causata da mutazioni nel gene *ASPA* (17p13.3), che codifica per l'aspartoacilasi, la cui ipofunzione determina l'accumulo eccessivo di acido N-acetil aspartico nelle cellule del sistema nervoso centrale, in particolare negli astrociti con danni strutturali e funzionali alla mielina con meccanismi vari e complessi [2]. La malattia di Canavan (OMIM #271900) esordisce nella prima infanzia. All'esordio i pazienti presentano ipotonia, scarso/assente controllo del capo e macrocefalia. Il quadro neurologico coesiste con difficoltà di alimentazione, RGE, irritabilità e disturbi del sonno. Il ritardo dello sviluppo di solito si evidenzia tra il 3° e il 5° mese di vita mentre la circonferenza cranica, di solito, supera il 90° percentile nel corso del primo anno. Con il tempo, l'ipotonia progredisce verso la spasticità e insorgono epilessia e atrofia ottica [3].

Il quadro neurologico, spesso associato al reflusso esofageo, comporta disturbi alimentari che richiedono nel tempo un'alimentazione nasogastrica o una gastrostomia permanente. Generalmente i pazienti affetti da malattia di Canavan non riescono a raggiungere la posizione seduta in maniera indipendente, a deambulare e a parlare.

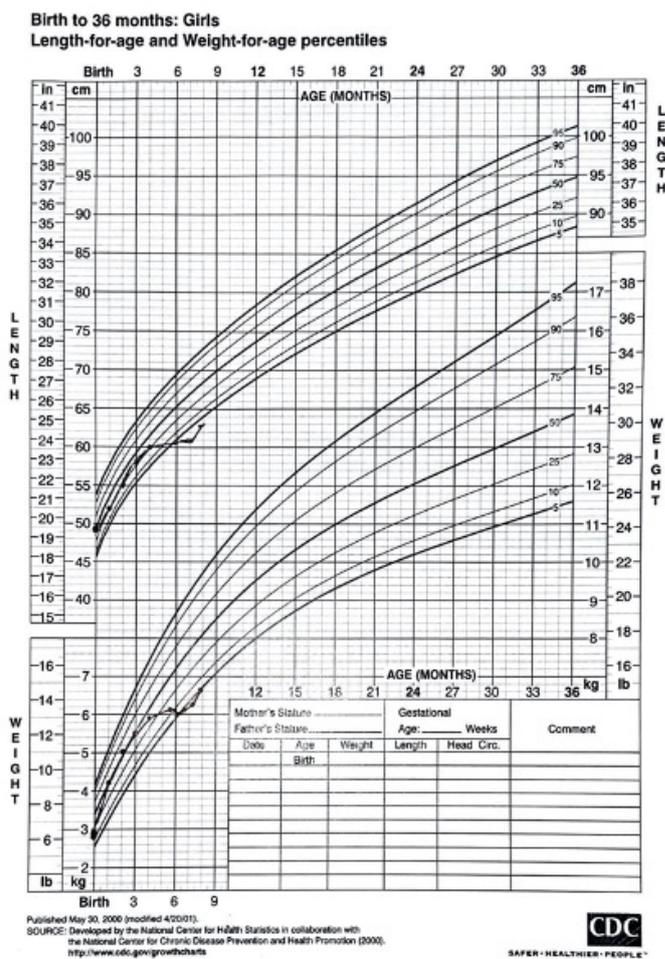


Figura 2. Curve di crescita staturponderali nel tempo su percentili CDC. Si notano la deflessione della curva del peso e la stazionarietà di quella della lunghezza. Entrambe le curve migliorano dopo integrazione nutrizionale.

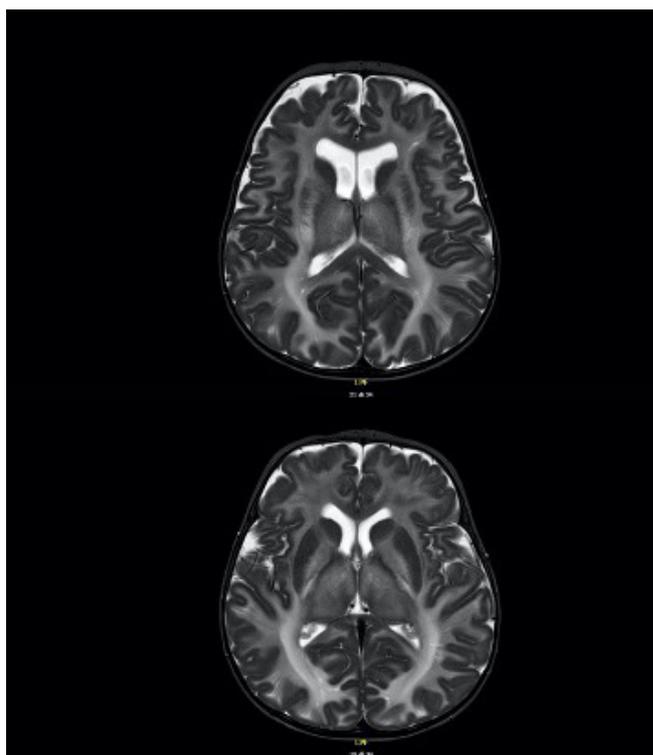


Figura 3. RM encefalo della paziente a circa 6 mesi di vita. Visibile edema intramielinico e coinvolgimento dei nuclei pallidi, dei talami e dei nuclei dentati.



Figura 4. RM encefalo della paziente a circa 6 mesi di vita. Si noti l'incremento dell'NAA alla spettroscopia.

Non è disponibile, al momento, una terapia risolutiva. La presa in carico è orientata alla gestione dei sintomi e si basa sul sostegno all'alimentazione, eventualmente con sondino o gastrostomia quando insufficiente o non più sicure l'alimentazione orale, sulla fisioterapia per migliorare il quadro muscolare e ridurre/evitare le contratture, sui farmaci anti-comiziali per la gestione dell'epilessia e sulle terapie rivolte al miglioramento delle capacità comunicative. Sono in corso trial di terapia genica e ricerche sulla terapia enzimatica sostitutiva [4].

La diagnosi differenziale si pone con altre condizioni neuro-metaboliche che condividono con la malattia di Canavan alcuni aspetti neurologici, clinici e/o del neuroimaging: La sindrome di Alexander, la malattia di Van der Knaap, la leucodistrofia metacromatica, la acidemia glutarica di tipo 1, la malattia di Krabbe, la malattia di Tay-Sachs, la gangliosidosi GM2 tipo 2 e mitocondriopatie come la sindrome di Leigh.

**Il commento**

Il caso di G. evidenzia come la valutazione globale del paziente senza tralasciare la storia clinica e in particolare le traiettorie di sviluppo e di crescita siano fondamentali per giungere a una diagnosi. Nel caso di G., infatti, l'esame delle sole curve di crescita staturponderali era compatibile con il sospetto diagnostico iniziale di malattia da reflusso esofageo/sindrome di Sandifer, mentre l'esame della curva di crescita della circonferenza cranica, unita a un attento esame della storia clinica e alla ricostruzione dell'andamento dello sviluppo psicomotorio della piccola, ha permesso di orientare l'attenzione sull'origine neurologica del problema consentendo di porre una corretta diagnosi in tempi rapidi e permettendo di avviare la piccola, ancora paucisintomatica, a trial di terapia genica. Altro aspetto meritevole di considerazione è come una sintomatologia gastroenterologica, nel giusto contesto, possa essere la spia di una patologia neurometabolica.

Il caso dimostra anche come il contributo dell'analisi genetica riesca, qualora eseguita in tempi brevi, a dare una conferma della diagnosi clinica e di laboratorio, permettendo l'inserimento in trial sperimentali, quando disponibili.

**Dal caso e dalla letteratura abbiamo imparato che...**

Una sintomatologia clinica seppur suggestiva di una condizione specifica va sempre valutata nel contesto generale clinico-anamnestico del paziente.

La misurazione della circonferenza cranica deve far parte dell'esame clinico di routine del bambino, in quanto parte integrante dell'esame neurologico e possibile spia di problematiche del neurosviluppo.

I test genetici, anche in aggiunta a test di laboratorio o strumentali, consentono sempre più il raggiungimento di una dia-

gnosi eziologica specifica consentendo, laddove disponibili, trattamenti o partecipazione a trial terapeutici che possono modificare la storia naturale della malattia nei pazienti. ■

*Gli autori dichiarano di non avere conflitto d' interesse. Gli autori dichiarano di non aver contemporaneamente inviato il lavoro ad altra rivista.*

**Bibliografia**

1. Matalon D, Matalon KM, Matalon R. Canavan disease. In: Rosenberg RN, Pascual JM, eds. Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (Sixth Edition). Academic Press, 2020:909-916.
2. Pleasure D, Guo F, Chechneva O, et al. Pathophysiology and Treatment of Canavan Disease. Neurochem Res. 2020 Mar;45(3):561-565.
3. Bley A, Denecke J, Kohlschütter A, et al. The natural history of Canavan disease: 23 new cases and comparison with patients from literature. Orphanet J Rare Dis. 2021 May 19;16(1):227.
4. Wei H, Moffett JR, Amanat M, et al. The pathogenesis of, and pharmacological treatment for, Canavan disease. Drug Discov Today. 2022 Sep;27(9):2467-2483.