

APPROCCIO AI DISTURBI DEL MOVIMENTO AD ESORDIO NEI PRIMI DUE ANNI DI VITA

Approach to movement disorders with onset before two years of life

G.M. Di Marzio, M. Scilipoti, V. Leuzzi

¹ Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Umberto I, Università Sapienza Roma

RIASSUNTO

La presentazione clinica dei disturbi del movimento varia in funzione dell'età di esordio dei sintomi e quindi del livello di maturazione del SNC. Se è vero che dopo i primi anni di vita, la semeiotica dei disturbi del movimento diventa progressivamente simile a quella dell'adulto, è particolarmente difficile orientarsi verso una diagnosi eziologia precisa nei bambini più piccoli. Tuttavia, per alcune di queste patologie un trattamento precoce può modificare la prognosi. Seguire quindi un iter diagnostico preciso, partendo dall'esame obiettivo per arrivare a indagini strumentali più invasive, potrebbe permettere di orientare la diagnosi, e, in particolare, di escludere patologie in cui una terapia specifica può consentire di modificare la prognosi. Ci proponiamo in questa *review* di riassumere una proposta di iter diagnostico per i bambini con queste caratteristiche cliniche.

INTRODUZIONE

Nel bambino i disturbi del movimento si manifestano sia con la presenza di alterazioni qualitative (corea, atetosi, distonia, tremore, mioclono, atassia) o quantitative (bradi- ipocinesia, ipercinesia) del movimento, sia con pattern posturali patologici che si esprimono con variabile compromissione funzionale, dall'assenza completa di controllo antigravitario (aposturalità) a sfumate difficoltà di adattamento motorio evidenti solo in condizioni particolarmente impegnative. Inoltre, accanto a disturbi riconducibili a lesioni tissutali e/o biochimiche del SNC, ne emergono altri a carattere non lesionale (nell'accezione comune di questo termine) fortemente pervasivi (ad esempio stereotipie) ^{1 2}.

SUMMARY

Clinical presentation of movement disorders changes with the age of onset and depends on the maturation of the central nervous system. After the first years of life, signs and symptoms become usually similar to adults but diagnosis may be difficult before that age. For some of those diseases, however, early treatment can dramatically improve the prognosis. Then, follow a precise flowchart, from neurological examination to more invasive procedures, could be the answer to rule out treatable conditions. We are going to present a possible flowchart for those children.

La semeiotica dei disturbi del movimento varia in funzione dell'età di esordio dei sintomi e quindi del livello di maturazione del SNC. Movimenti atetosici delle estremità, discinesie della muscolatura mimica del viso e della lingua, difficoltà nel controllo della saliva, movimenti sincinetici di apertura della bocca e posture distoniche di collo e arti si possono osservare nel primo anno di vita. Questi sintomi sono spesso associati o preceduti da ipotonia marcata che possono mimare una affezione neuromuscolare. Dopo i primi anni di vita, la semeiotica dei disturbi del movimento diventa progressivamente simile a quella dell'adulto ^{1 2}. Nei primi due anni di vita è particolarmente difficile orientarsi verso una diagnosi eziologia precisa,

PAROLE CHIAVE

Paralisi cerebrali infantili - Disturbi del movimento - Flowchart diagnostica

KEY WORDS

Cerebral palsy - Movement disorders - Diagnostic flowchart

poiché numerose patologie, siano esse progressive o meno, esordiscono in questo lasso temporale con quadri clinici spesso sovrapponibili. Una *flowchart* diagnostica, tuttavia, è di primaria importanza per isolare quelle forme in cui un trattamento precoce può modificare la prognosi.

I - FORME NON PROGRESSIVE

a - Paralisi cerebrali infantili (PCI) discinetiche

La PCI è il più frequente disturbo del movimento nel bambino. Deriva da una lesione precoce del SNC, a carattere non progressivo, esito di un processo patogeno avvenuto in epoca pre-peri-postnatale (< 12 mesi di vita). L'incidenza di questa condizione è di 2-3/1.000 nati vivi. Clinicamente è classificata in base alla sua topografia (monoparesi, emiparesi, diplegia/paraplegia, tetraparesi, sindrome da disequilibrio) e alla qualità del disturbo motorio (PCI spastica 88%, discinetica (7%), atassica (4%), mista (1%)³. Il disturbo posturale è di grande importanza e talora decisivo per la prognosi della malattia: il prevalere di una postura estensoria del capo e del tronco, una ridotta soglia per le reazioni di *startle*, una persistenza dei riflessi tonico asimmetrico e simmetrico del collo sono segni di significato prognostico negativo per quanto riguarda l'acquisizione di un valido controllo posturale. Questo grave pattern posturale è spesso associato a gravissima disartria e disfagia. Per definizione la PCI è un'encefalopatia fissa. Ciononostante alcuni pazienti, per ragioni non note, sviluppano anche dopo alcuni anni, discinesie/distonie tardive molto invalidanti, prevalentemente del tronco e degli arti. Talvolta interessano l'emisoma meno interessato dalla precedente paralisi³.

Le forme discinetiche sono caratterizzate dalla presenza di schemi patologici di postura e/o movimento oltre che da movimenti involontari, incontrollati, ricorrenti, occasionalmente stereotipati, in cui i riflessi primitivi predominano e il tono è fluttuante³. Da un punto di vista clinico, all'interno di questo gruppo possiamo distinguere le forme distoniche e le forme coreo-atetosiche. La SCPE (*Surveillance of Cerebral Palsy in Europe*)⁴ descrive la distonia nelle PCI come un disturbo del movimento involontario, in cui una

sostenuta o intermittente co-contrazione dei muscoli agonisti e antagonisti, causa torsioni e movimenti ripetitivi, posture anomale, o entrambi. Nella coreo-atetosi, invece, domina un'ipercinesia. La corea si riferisce a movimenti involontari, rapidi, che colpiscono qualunque parte del corpo. Spesso si attivano con un movimento volontario dando l'impressione di un movimento costante, a scatti e spesso frammentato. Non sono movimenti ritmici, ne stereotipati e migrano da un lato all'altro. Si parla invece di atetosi quando i movimenti sono lenti, associati a torsioni degli arti, in costante cambiamento e fluttuanti. Molti studi hanno dimostrato che la distonia e la coreoatetosi possono coesistere nelle PCI discinetiche. Tali movimenti involontari sono spesso scatenati dall'attivazione ed esacerbati da specifici movimenti o posture o stati emotivi particolari⁴. Lo sviluppo psicomotorio, è nella maggior parte dei casi compromesso, ciò nonostante questi bambini presentano di solito un buon funzionamento mentale³.

La diagnosi è prettamente clinica, e implica l'esclusione di altre cause, quali malattie genetico-metaboliche o altre condizioni acquisite. Sono rari gli studi sistematici di neuro-immagini (risonanza magnetica; RMN) nelle PCI discinetiche³. La lesione, se visibile e quando presente, può essere localizzata a livello dei nuclei della base, talamo, tronco encefalico, e cervello per ipossia-ischemia nel periodo pre/perinatale o nell'infanzia, ma spesso la risonanza magnetica dell'encefalo è nella norma. Yokochi *et al.* riportò una casistica di bambini con forma atetosica di PCI in cui il 68% presentava una RMN alterata, in particolare per lesioni corticali e dei nuclei della base (54% dei casi), nonché della sostanza bianca periventricolare (14% dei casi)³.

b - Disturbi transitori del movimento nell'anno di vita

Si tratta di disturbi del movimento idiopatici, non lesionali verosimilmente dovuti ad un primitivo disturbo del network neuronale implicato nell'organizzazione e/o nell'esecuzione del movimento. La tabella mostra alcuni disturbi del movimento a carattere transitorio nel corso del primo anno di vita. Fra questi vanno considerati la sindrome di Sandifer⁵ (torcicollo parossistico associato a reflusso gastro-esofageo), le crisi oculogire transitorie del lattante (deviazioni coniugate

dello sguardo verso l'alto a carattere accessuale), lo *spasmus nutans* (associazione di torcicollo, oscillazione del capo e nistagmo pendolare alternati) e la distonia idiopatica benigna (6) (Tab. I) ⁷⁻¹⁰.

II - FORME PROGRESSIVE

a - Disturbi del movimento a esordio precoce secondari a deficit trattabili del metabolismo

Escluse le condizioni acquisite responsabili di un'encefalopatia fissa (PCI di tipo discinetico) la diagnosi differenziale fra le affezioni metaboliche o degenerative compatibili con il quadro osservato è complessa. Un numero crescente di malattie metaboliche esordisce con disturbi del movimento e richiede una terapia specifica la cui efficacia è in funzione della precocità della diagnosi (ad esempio l'aciduria glutarica tipo I, l'aciduria metilmalonica, i deficit di sintesi delle amine biogene). Lo studio dell'encefalo tramite tecniche di neuro-immagine (TAC, RMN) è di grande rilevanza ai fini della diagnosi o della scelta delle ulteriori procedure diagnostiche ed è il primo esame a cui viene abitualmente sottoposto un bambino affetto da un disturbo del movimento o da un deterioramento neu-

rologico la cui causa sia sconosciuta. Le cause note di disturbo del movimento nel bambino richiedono indagini specifiche non-routine, sia sul versante neuroradiologico (SPECT, PET) che biochimico (dosaggio dei metaboliti delle amine biogene e delle pterine nel liquor) o genetico.

La Tabella II riporta alcune delle più frequenti affezioni metaboliche o degenerative che esordiscono nei primi due anni di vita con un prevalente interessamento motorio. Mentre, nella maggior parte dei casi, l'evoluzione del quadro clinico suggerisce una patologia progressiva e indirizza il successivo approccio diagnostico, una diagnosi precoce ha, invece, un'importanza rilevante per alcune condizioni di origine metabolica, ove la possibilità di una terapia eziologica assume un valore critico per la prognosi. Fra queste, i deficit del metabolismo e del trasporto delle amine biogene costituiscono un gruppo importante e in continua espansione. Sul piano pratico, possono essere classificati in forme in cui è presente un deficit secondario dell'enzima fenilalanina idrossilasi, pertanto associate a iperfenilalaninemia, (deficit di GTP-CH – forma autosomica recessiva, deficit di 6-PTPS, deficit di DHPR) ¹¹; tali condizioni sono identificate in fase presintomatica dallo screening neonatale per

TAB. I. Disturbi transitori del movimento nel I anno di vita.

Patologia	Caratteristiche cliniche	Evoluzione	Ref.
Crisi oculogire parossistiche	Deviazioni parossistiche dello sguardo verso l'alto di breve o lunga (sino a 3 ore) durata, nistagmo verso il basso nel tentativo di guardare in questa direzione, fluttuazione diurna dei sintomi, miglioramento con il sonno, esacerbazione con la febbre, atassia.	Risoluzione 1-4 anni dopo l'esordio	7
Distonia benigna idiopatica	Posture distoniche a distribuzione emisomica, segmentale o focale, occasionali o permanenti, che scompaiono con il gesto intenzionale.	Risoluzione spontanea nell'arco dei 18 mesi di vita	6
Distonia transitoria parossistica	Episodi (pochi minuti-due ore) di opistotono o posture distoniche simmetriche o asimmetriche degli arti.	Risoluzione tra 8-22 mesi	9
Mioclono benigno dell'infanzia	Mioclonia del capo, del collo o degli arti "brividi" (Shuddering) del capo e/o del collo e/o degli arti superiori, spasmi in flessione del capo e/o degli arti, atonia o mioclono negativo.	Risoluzione fra i 6 e i 30 mesi	8
Sindrome di Sandifer	Reflusso gastroesofageo, irritabilità, torcicollo spasmodico, distonia del tronco (anche a carattere parossistico)	In funzione del trattamento del reflusso	5
Spasmus nutans	Nistagmo, <i>head nodding</i> , torcicollo.	Risoluzione 3-6 anni	7
Torcicollo parossistico benigno	Attacchi di torcicollo della durata di giorni (5-10), associati a irritabilità, distonia degli arti superiori, vomito, pallore.	Risoluzione tra i 5 e i 14 mesi di età	9

Ref.: Referenze (vedi bibliografia).

TAB. II. Disturbi del movimento ad esordio precoce secondari a deficit trattabili del metabolismo (in ordine alfabetico).

Patologia	Clinica d'esordio	Evoluzione clinica	Indagini diagnostiche	Ref.
Aciduria glutarica di Tipo I	<ul style="list-style-type: none"> - Quadro pseudo-encefalitico con acidosi metabolica - Macrocefalia - Ipotonia - Irritabilità - Ritardo motorio - Scarso accrescimento - Rifiuto dell'alimentazione - Discinesie linguali e facciali 	<ul style="list-style-type: none"> - Regressione dello sviluppo, progressiva coreo-ateiosi e distonia 	<ul style="list-style-type: none"> - Urine, CSF e sangue - Acido glutarico ↑ - Acido 3-idrossiglutarico ↑ - Acido Gluconico ↑ - Glutarilcarnitina ↑ - Dosaggio attività enzimatica - RMN: atrofia cerebrale, ampliamento delle fessure intra-emisferiche, atrofia frontale, necrosi bilaterale degli striati 	15
Aciduria Metilmalonica	<ul style="list-style-type: none"> - Ritardo di crescita - Letargia - Vomito ricorrente - Disidratazione - Distress respiratorio - Ipotono - Leucopenia, trombocitopenia, anemia - Emorragia intracranica - Coreoateiosi 	<ul style="list-style-type: none"> - Acidosi frequenti con chetosi, iperammonemia e iperglicemia - Insufficienza renale o epato-pancreatica - Ritardo di crescita e disabilità intellettiva 	<ul style="list-style-type: none"> - Urine e plasma: MMA ↑ - Dosaggio dell'attività enzimatica - RMN: alterazioni bilaterali del pallido. 	13
Aciduria metilmalonica associata ad omocistinuria (Cblc)	<ul style="list-style-type: none"> - Scarso appetito - Disidratazione - Letargia - Vomito ricorrente - Ritardo dello sviluppo - Ipotonia - Sindrome emolitico-uremica - Idrocefalo - Cuore polmonare - Disattenzione visiva - Nistagmo - Maculopatia - Retinopatia pigmentaria - Atrofia ottica 	<ul style="list-style-type: none"> - Mancata crescita - Microcefalia - Anemia, trombocitopenia e/o neuropatia - Megaloblastosi 	<ul style="list-style-type: none"> - Dosaggio acidi organici urinari: MMA ↑ - Omocisteina e cistationina plasma e urine ↑ - Metionina plasma e urine ↓ - Livelli di Vitamina B12 nella norma - Indagine genetica: <i>MMACHC</i> 	14
Deficit della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici	<ul style="list-style-type: none"> - Ipotermia, difficoltà alla suzione, ptosi, ipotensione - Crisi oculogire - Distonia - Ipotonia - Segni extra-piramidali - Torcicollo - Blefarospasmo - Atetosi - Mioclonia 	<ul style="list-style-type: none"> - Ritardo dello sviluppo - Irritabilità - Disturbi del sonno - Instabilità della temperatura - Scialorrea - Sincopi ricorrenti - Arresto cardiorespiratorio 	<ul style="list-style-type: none"> - Dosaggio amine biogene nel CSF: HVA e 5-HT ↓ - L-Dopa e 5-HPT ↓ - 3-OMD ↑ - Dosaggio attività enzimatica - Indagine genetica 	18
Deficit del metabolismo del BH4 senza iper-Phe a) Deficit di GTP-CH (<i>CGH1</i>) b) Deficit di SR (<i>SPR</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Distonia arti inferiori (flesso-inversione del piede - postura equina) - Distonia arti superiori, tremore posturale della mani, ipocinesia - ROT ipereccitabili, pseudo Babinski distonico - Ritardo nella deambulazione autonoma 	<ul style="list-style-type: none"> - Generalizzazione della distonia con fluttuazione diurna - Possibile disabilità intellettiva (<i>AR GTP-CH, SR</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Pterine urinarie/CSF: Neoptertina ↓ Biopterina ↓ (<i>GTP-CGH</i>) - Neoptertina ↑ Biopterina ↓ (<i>SR</i>) - Dosaggio attività enzimatica - Indagini genetiche: <i>CGH1; SPR</i>; - Responsiva a basse dosi di somministrazione orale di L-dopa 	12

continua

TAB. II. (segue).

Patologia	Clinica d'esordio	Evoluzione clinica	Indagini diagnostiche	Ref.
Deficit del metabolismo del BH4 con iper-Phe a) Deficit di GTP-CH (CGH1), b) Deficit DHPR (DHPR), c) Deficit di PTPS (PTS)	<ul style="list-style-type: none"> - Ipotonia, opistotono o spasticità - Instabilità temperatura corporea - Crisi miocloniche o tonico-cloniche - Scialorrea - Letargia e irritabilità - Microcefalia (PTPS, DHPR) - Corea/atetosi (PTPS, DHPR) - Crisi oculogire (PTPS) 	<ul style="list-style-type: none"> - Progressivo ritardo mentale e motorio 	<ul style="list-style-type: none"> - Fenilalanina nel sangue ↑ - Pterine nelle urine/CSF: Neoptերina ↓ Biopterina ↓ (GTP-CH) Neoptերina ↑ Biopterina ↑↑ (DHPR) Neoptերina ↑↑ Biopterina ↓ (PTPS) - Dosaggio attività enzimatica - Indagini genetiche: CGH1; DHPR; PTS - RMN: presenza di calcificazioni intracraniche (incostante nel DHPR). 	11
Deficit di biotinidasi	<ul style="list-style-type: none"> - Convulsioni farmaco-resistenti - Letargia - Ipotonia - Difficoltà di alimentazione (vomito e conati di vomito) - Problemi respiratori (stridore, apnea e iperventilazione) - Rash cutanei - Alopecia 	<ul style="list-style-type: none"> - Ritardo dello sviluppo - Atassia - Deficit cognitivo - Atrofia ottica - Ipoacusia neurosensoriale bilaterale 	<ul style="list-style-type: none"> - CSF: lattato ↑ - 3-MGA ↑ - Acidi organici urinari ↑ - RMN: atrofia corticale, riduzione della sostanza bianca, dilatazione dei ventricoli - Dosaggio attività enzimatica 	20
Deficit di GAMT	<ul style="list-style-type: none"> - Ritardo psicomotorio - Discinesie - Ipotonia - Movimenti oculari irregolari - Convulsioni febbrili 	<ul style="list-style-type: none"> - Segni e sintomi extrapiramidali - Convulsioni - Mioclonie - Comportamento autistico e auto-aggressivo - Atassia cerebellare - Deterioramento mentale - Disartria 	<ul style="list-style-type: none"> - Plasma e urine: GAA ↑ - CSF, urine e plasma: creatina ↓ - RMN e RMN-S: iperintensità a carico dei gangli della base soprattutto del globo pallido, riduzione del picco della creatina - Indagini molecolari: GAMT 	21
Deficit di GLUT1	<ul style="list-style-type: none"> - Atassia fluttuante - Distonia parossistica - Emiplegia alternante - Ipotonia - Spasticità - Microcefalia 	<ul style="list-style-type: none"> - Disabilità intellettiva - Disartria - Disturbi del linguaggio 	<ul style="list-style-type: none"> - CSF: rapporto glicorachia/glicemia <0,42 - ↑ Lattato - Indagine genetica: SLC2A1 	19
Deficit di TH Tipo A	<ul style="list-style-type: none"> - Ipcinesia; - ipotonia - Distonia generalizzate - coinvolgimento progressivo degli arti, tronco, volto e muscolatura orofaringea - Fluttuazione diurna dei quadri distonici o ipocinetici (incostante) - Disturbi della postura, difficoltà alla deambulazione con cadute frequenti 	<ul style="list-style-type: none"> - Sindrome rigido-ipcinetica - Possibile quadro aposturale - Posture e movimenti distonici - Crisi oculogire - Disabilità intellettiva 	<ul style="list-style-type: none"> - Dosaggio amine biogene nel CSF: HVA e MHPG ↓ - HVA/5HIAA ↓ 	16
Deficit di TH Tipo B	<ul style="list-style-type: none"> - Distonia generalizzata - Tremore - Mioclono - Ptos bilaterale - Crisi oculogire 	<ul style="list-style-type: none"> - Ritardo mentale - Disfunzioni autonome - Crisi epilettiche 	<ul style="list-style-type: none"> - Dosaggio amine biogene nel CSF: HVA e MHPG ↓ - HVA/5HIAA ↓ - Trials con L-Dopa a basse dosi 	16

Ref.: Referenze (vedi bibliografia), **BH4:** tetraidrobiopterina, **iper-Phe:** iperfenilalaninemia, **GTP-CH:** guanosina trifosfato ciclodrolasi I, **SR:** deficit di sepiapterina, **DHPR:** diidropteridina reductasi, **PTPS:** 6-piruvil-tetraidropterina sintasi, **GAMT:** guanidinoacetato-N-metiltrasferasi, **GLUT1:** trasportatore del glucosio tipo I, **TH:** tirosina idrossilasi, **CSF:** liquido cerebrospinale, **RMN:** risonanza magnetica nucleare, **RMN-S:** risonanza magnetica nucleare con spettroscopia, ↑: aumento, ↓: riduzione, **MMA:** acido metilmalonico, **HVA:** acido omovanillico, **5-HT:** 5-idrossitriptamina, **5-HPT:** L-5-idrossitriptofano, **3-OMD:** 3-orto-metildopa, **3-MGA:** 3-idrossi-isovalerato, **GAA:** acido guanidinoacetico, **MHPG:** 3-metossi-4-idrossifenilglicole, **HVA/5HIAA:** rapporto acido omovanillico su acido 5-idrossitriptofano.

la fenilchetonuria; un secondo gruppo non comporta iperfenilalaninemia (deficit autosomico dominante di GTP-CH, alcune forme autosomica recessiva di deficit di GTP-CH, deficit di tirosina idrossilasi, deficit della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici). Per queste malattie solo la valutazione del pattern di pterine ed amine biogene sul liquor può consentire una corretta diagnosi (Tab. II). Dal punto di vista clinico questi due grandi gruppi si distinguono anche per la fluttuazione diurna del quadro distonico presente nei deficit non associati ad iperfenilalaninemia e non in quelli con aumento della Phe. Queste condizioni solitamente non diventano sintomatiche, poiché la dietoterapia, e la terapia sostitutiva con tetraidrobiopterina, e precursori e mimetici delle amine biogene, correggono in modo sostanziale il difetto enzimatico ¹².

Alcune patologie esordiscono in forma acuta in relazione ad uno scompenso metabolico. Neonati con aciduria metilmalonica ¹³ possono presentare nella prima settimana post-natale letargia, difficoltà nella suzione, vomito incoercibile, disidratazione e distress respiratorio. Un tale quadro clinico di acidosi metabolica, associato a chetosi, iperammonemia ed iperglicemia, deve indurre il clinico a far eseguire il dosaggio dell'acido metilmalonico sul plasma e sulle urine, che in questo caso risulterà aumentato. Importante è la distinzione della forma di aciduria metilmalonica associata ad omocistinuria (Cblc), clinicamente più grave ¹⁴. Nel caso dell'acidosi glutarica di tipo I, lo scompenso metabolico è nella maggior parte dei casi associato a un quadro pseudo-encefalitico dovuto ad una lesione selettiva del nucleo striato, che condiziona la prognosi anche una volta superato lo scompenso acuto (Tab. II) ¹⁵. Una caratteristica somatica di tale patologia è la macrocefalia presente nella quasi totalità dei bambini sin dalla nascita nonché le discinesie facciali e linguali che si ritrovano in maniera incostante solo nel deficit di tirosina idrossilasi di tipo A ¹⁶.

Nei primi mesi di vita esordisce anche la forma più grave di deficit della TH (tipo B) ad esordio precoce caratterizzata da ipotonia, bradicinesia e ipocinesia, associate a crisi distoniche e disfunzioni autonome. La disabilità intellettiva, anche una volta iniziata la terapia, è una costante in questi bambini ¹⁶. In entrambi i deficit di tirosina idrossilasi, sintomo costante sono le crisi oculogire, segno precoce di un deficit dopami-

nergico che si osserva anche nei deficit di PTPS ¹⁷ e di decarbossilasi degli aminoacidi aromatici. Al fine di distinguere quest'ultima condizione, si ricorda che il quadro clinico può essere complicato da disfunzioni autonome, torcicollo, atetosi e blefarospasmo ¹⁸.

La microcefalia secondaria si osserva nel deficit del trasportatore del glucosio GLUT1 ¹⁹, nel deficit del metabolismo del BH4 con iperfenilalaninemia dovuto al deficit di PTPS e DHPR.

Nel proseguire l'esame obiettivo, la presenza di disturbi cutanei, quali rash e/o alopecia, associati a epilessia farmaco-resistente, disturbi del pattern respiratorio, letargia, e difficoltà alimentari, può orientare verso il deficit di biotinidasi ²⁰.

Disturbi progressivi del movimento con ipotonia, crisi miocloniche, e/o tonico-cloniche generalizzate, e ritardo psicomotorio, tratti autistici ed autolesionismo, evocano il deficit di GAMT, in cui il marker diagnostico è l'incremento del guanidinoacetato ed una riduzione della creatina sul plasma e nelle urine ²¹.

Il primo esame strumentale nei bambini con disturbo del movimento è la RMN, indispensabile per escludere forme lesionali (su base metabolica e non) da forme idiopatiche. Nel caso per esempio dell'aciduria glutarica di tipo I ¹⁵, la necrosi bilaterale dello striato è il segno caratterizzante, mentre nell'aciduria metilmalonica le alterazioni del globo pallido ¹³.

Nel panorama ormai ampio dei disturbi delle amine biogene vanno considerati due deficit di trasportatore (rispettivamente del DAT e del VMAT2) ²². Mentre nel deficit di DAT il marker biochimico è l'incremento del HVA (acido omovanillico) nel liquor, nel deficit di VMAT2, non vi è alcun marker biochimico sinora noto. Può essere invece suggestiva la risposta terapeutica dal momento che in questo caso il trattamento con Levodopa causa un peggioramento del quadro clinico, mentre l'introduzione di agonisti della dopamina determina una remissione quasi completa del disturbo del movimento nei bambini con diagnosi precoce ²².

b - Principali disturbi del movimento non trattabili ad esordio nei primi due anni di vita

Da un punto di vista pratico, diagnostico e terapeutico, si possono distinguere i disturbi trattabili del movimento da quelli non trattabili. Nella Tabella III

TAB. III. Principali disturbi del movimento non trattabili ad esordio nei primi due anni di vita (in ordine alfabetico).

Patologia	Clinica d'esordio	Evoluzione clinica	Indagini diagnostiche	Ref.
Atassia teleangectasia	<ul style="list-style-type: none"> - Atassia cerebellare - Movimenti anormali del capo - Perdita dell'equilibrio - Goffaggine - Coreo-atetosi, distonia e mioclono possono precedere l'atassia - Aprassia oculomotoria 	<ul style="list-style-type: none"> - Progressiva atassia - Teleangectasie oculari - Infezioni ricorrenti - Perdita della deambulazione autonoma intorno ai 10 anni - Sviluppo di neoplasie prima dei 20 anni nel 35% dei casi 	<ul style="list-style-type: none"> - Alfa-feto proteina ↑ - Immunoglobuline plasmatiche ↓ - Dosaggio proteina ATM - Indagine genetica: ATM 	28
Aciduria 4-idrossibutirrica o Deficit di succinico semialdeide deidrogenasi (SSADH)	<ul style="list-style-type: none"> - Ritardo psicomotorio - Convulsioni - Ipotonia - Atassia non progressiva 	<ul style="list-style-type: none"> - Disturbo del linguaggio - Disabilità intellettiva - Auto ed etero aggressività - Allucinazioni - Stato ansioso 	<ul style="list-style-type: none"> - RMN: alterazione bilaterale del globo pallido 	34
Ceroidolipofuscinosi ad insorgenza infantile (INCL, CLN1)	<ul style="list-style-type: none"> - Deterioramento psicomotorio - Ipotonia muscolare - Microcefalia - Atassia - Coreo-atetosi - Stereotipie delle mani - Scosse miocloniche - Epilessia - Irritabilità 	<ul style="list-style-type: none"> - Deterioramento della vista - Demenza progressiva 	<ul style="list-style-type: none"> - RMN: atrofia della sostanza bianca soprattutto periventricolare. - Dosaggio dell'attività enzimatica di PPT-1 - Indagine genetica: CLN1 - Anatomopatologia: ricerca GRODs (depositi osmofilici granulari lisosomiali autoflorescenti) 	24
Deficit del trasportatore della dopamina (DAT)	<ul style="list-style-type: none"> - Ipersudorazione - Ipertermia - Scialorrea - Irritabilità - Difficoltà alla nutrizione - Importante acinesia-bradicinesia - Rigidità - Disfunzione bulbare - Crisi oculogire - Distonia - Coreoatetosi 	<ul style="list-style-type: none"> - Ritardo globale dello sviluppo - Ipotonia del tronco - Grave quadro aposturale 	<ul style="list-style-type: none"> - CSF: Dopamina ↑ - HVA ↑ - rapporto HVA/5HIAA ↑ - Indagine genetica: DAT 	32
NBIA1 (PKAN) (PANK2)	<ul style="list-style-type: none"> - Distonia - Protrusione della lingua - Segni piramidali - Corea - Disfunzioni bulbari - Mancato inseguimento dello sguardo - Movimenti saccadici ipometrici verticali - Retinite pigmentosa 	<ul style="list-style-type: none"> - Disturbi della postura e dell'andatura - Disprassia - Contratture spinali - Deformità - Parkinsonismo 	<ul style="list-style-type: none"> - RMN: accumuli di ferro a carico del globo pallido, sostanza nera, nuclei subtalamici. - Elettroretinogramma: retinite pigmentosa - Indagini genetica: PANK2 	30
NBIA2 (PLAN) (PLA2G6)	<ul style="list-style-type: none"> - Distonia - Coreo-atetosi - Ipotonia del tronco - Spasticità degli arti - Deformità - Contratture spinali - Atassia cerebellare - Nistagmo - Strabismo - Atrofia ottica - Disfunzione bulbare 	<ul style="list-style-type: none"> - Ritardo motorio e disabilità intellettiva - Convulsioni - Parkinsonismo 	<ul style="list-style-type: none"> - RMN: atrofia cerebellare e della sostanza bianca; gliosi cerebellare; accumuli di ferro nel globo pallido, sostanza nera, nuclei subtalamici; atrofia ottica; corpo calloso anormale. - EEG: ritmi rapidi, anomalie epilettiformi. - Elettromiografia: tracciato da denervazione - Studi della conduzione nervosa: neuropatia distale sensori-motoria - Biopsia del nervo: gonfiore assonale e corpi steroidali 	30

continua

TAB. III. (segue).

Patologia	Clinica d'esordio	Evoluzione clinica	Indagini diagnostiche	Ref.
Niemann-Pick tipo C	<ul style="list-style-type: none"> - Epatosplenomegalia - Idrope fetale - Ascite fetale - Colestasi - Insufficienza epatica e respiratoria 	<ul style="list-style-type: none"> - Ritardo nell'acquisizione delle tappe motorie - Ipotonia centrale - Perdita udito - Cadute frequenti - Goffaggine - Progressiva atassia - Distonia - Disfagia - Disartria - Anomali movimenti oculari saccadici - Paralisi verticale sopranucleare dello sguardo - Convulsioni - Cataplessia 	<ul style="list-style-type: none"> - Profilo lipidico alterato - ALT e AST elevate - Chitotriosidasi nel plasma - Test di Filipin - Indagine genetica: NPC1 e NPC2 	26
Sindrome di Leigh	<ul style="list-style-type: none"> - Difficoltà di alimentazione, vomito - Ipotonia - Debolezza - Strabismo, nistagmo - Difficoltà nella deglutizione - Atassia - Distonia - Segni piramidali - Convulsioni - Infezioni frequenti 	<ul style="list-style-type: none"> - Ritardo e regressione psicomotoria - Insufficienza respiratoria progressiva - Tachipnea - Acidosi metabolica - Perdita della vista 	<ul style="list-style-type: none"> - Lattato sangue ↑ - CSF: lattato ↑ - RMN: lesioni necrotiche focali, bilaterali e simmetriche a carico dei gangli della base (+Putamen) e/o tronco cerebrale - RMN-S: presenza di un picco dei lattati 	29
Sindrome di Lesh-Nyhan	<ul style="list-style-type: none"> - Lieve ipotonia - Ritardo motorio - Rigidità, torcicollo 	<ul style="list-style-type: none"> - Distonie faciali - Segni piramidali - Corea > atetosi - Autoaggressività - Disartria e disfagia - Ipoalimentazione e vomito - Ritardo mentale - Gotta, artrite, tofi, cristalluria dolorosa, ematuria, nefrolitiasi e infezioni vie urinarie 	<ul style="list-style-type: none"> - Acido urico nelle urine ↑ (5 - 10 mg/dl) e nel siero ↑ (4 - 5 mg/dl) - analisi attività dell'enzima HPRT - Indagine genetica: HPRT1 (X-linked) 	33
Sindrome di Menkes	<ul style="list-style-type: none"> - Capelli radi e crespi, ipopigmentati, a 'lana d'acciaio', deboli - Ittero prolungato, ipotermia, ipoglicemia e disturbi alimentari - Ritardo o regressione dello sviluppo psicomotorio acquisito - Epilessia - Tipica facies: fronte e occipite prominenti, micrognazia e guance paffute 	<ul style="list-style-type: none"> - Osteoporosi - Ricorrenti infezioni respiratorie o urinarie 	<ul style="list-style-type: none"> - Rame plasma e ceruloplasmina ↓ - Dosaggio delle catecolamine plasmatiche: deficit di dopamina beta-idrossilasi - RMN: atrofia della s. grigia cerebrale, assottigliamento della s. bianca, dilatazione dei ventricoli, e troficità dei vasi intra ed extra cranici - Indagine genetica: Mutazioni di ATP7A (Xq21.1) 	25
Sindrome di Rett	<ul style="list-style-type: none"> - Microcefalia (secondo semestre di vita) - Perdita dell'uso finalistico delle mani, con stereotipie automanipolative - Rapida regressione - Perdita di interesse per l'ambiente - Assenza del linguaggio - Epilessia - Irregolarità respiratoria con iperventilazione/apnee - Disprassia e perdita talora della deambulazione autonoma 	<ul style="list-style-type: none"> - Distonia - Atassia - Parkinsonismo - Ipcinesia marcata - Tremore - Segni piramidali 	<ul style="list-style-type: none"> - Quadro clinico - RMN-S: atrofia della sostanza bianca e grigia soprattutto a carico del lobo frontale, ipoperfusione e ipermetabolismo. - Indagine genetica: MECP2, CDKL5, FOXP2 	23

Ref.: Referenze (vedi bibliografia), **NBIA:** neurodegenerazione con accumulo di ferro a livello cerebrale, **PKAN:** pantotenato chinasi associato a neurodegenerazione, **PLAN:** PLA2G6 associato a neurodegenerazione, **CSF:** liquido cerebrospinale, **RMN:** risonanza magnetica nucleare, **RMN-S:** risonanza magnetica nucleare con spettroscopia, ↑: aumento, ↓: riduzione, **HVA:** acido omovanillico, **HVA/5HIAA:** rapporto acido omovanillico su acido 5-idrossitriptofano, **EEG:** elettroencefalogramma, **ALT:** alanina aminotransferasi, **AST:** aspartato aminotransferasi.

sono elencate le principali condizioni che determinano un disturbo del movimento con esordio nei primi due anni di vita e per le quali non esiste un trattamento eziologico. Alcune di queste presentano una progressività del quadro clinico che però non risulta essere ancora evidente nella fascia di età in esame. Inizialmente, molti quadri clinici possono essere sovrapponibili, caratterizzati da rigidità, ipocinesia, bradicinesia, distonia, coreo-ateosi, crisi oculogire, e comportano ritardo o regressione dello sviluppo psicomotorio. Tra queste, alcune hanno poi un decorso clinico che le rende identificabili, come ad esempio la Sindrome di Rett²³ (interessamento del sesso femminile, tratti autistici, stereotipie gestuali) o le Ceroidolipofuscinosi ad insorgenza infantile²⁴ (deterioramento psicomotorio, epilessia, retinopatia,

etc... con evoluzione verso uno stato vegetativo nel giro di alcuni mesi). A volte alcune caratteristiche somatiche possono indirizzare la diagnosi (es. tipica facies, capelli radi e crespi definiti a "fil di ferro" nella sindrome di Menkes)²⁵. I disturbi della motilità oculare hanno un particolare significato diagnostico: paralisi sovra-nucleare di sguardo nella malattia di Niemann Pick di tipo C^{26 27}, angiectasie congiuntivali e aprassia oculomotoria nella atassia-telagectasia²⁸. Un quadro distonico ad esordio precoce associato a nistagmo ed atassia, in cui la risonanza magnetica con spettroscopia mostra la presenza di un picco di lattato associato a lesioni necrotiche focali bilaterali e simmetriche soprattutto a carico del putamen, può permettere la diagnosi di sindrome di Leigh²⁹.

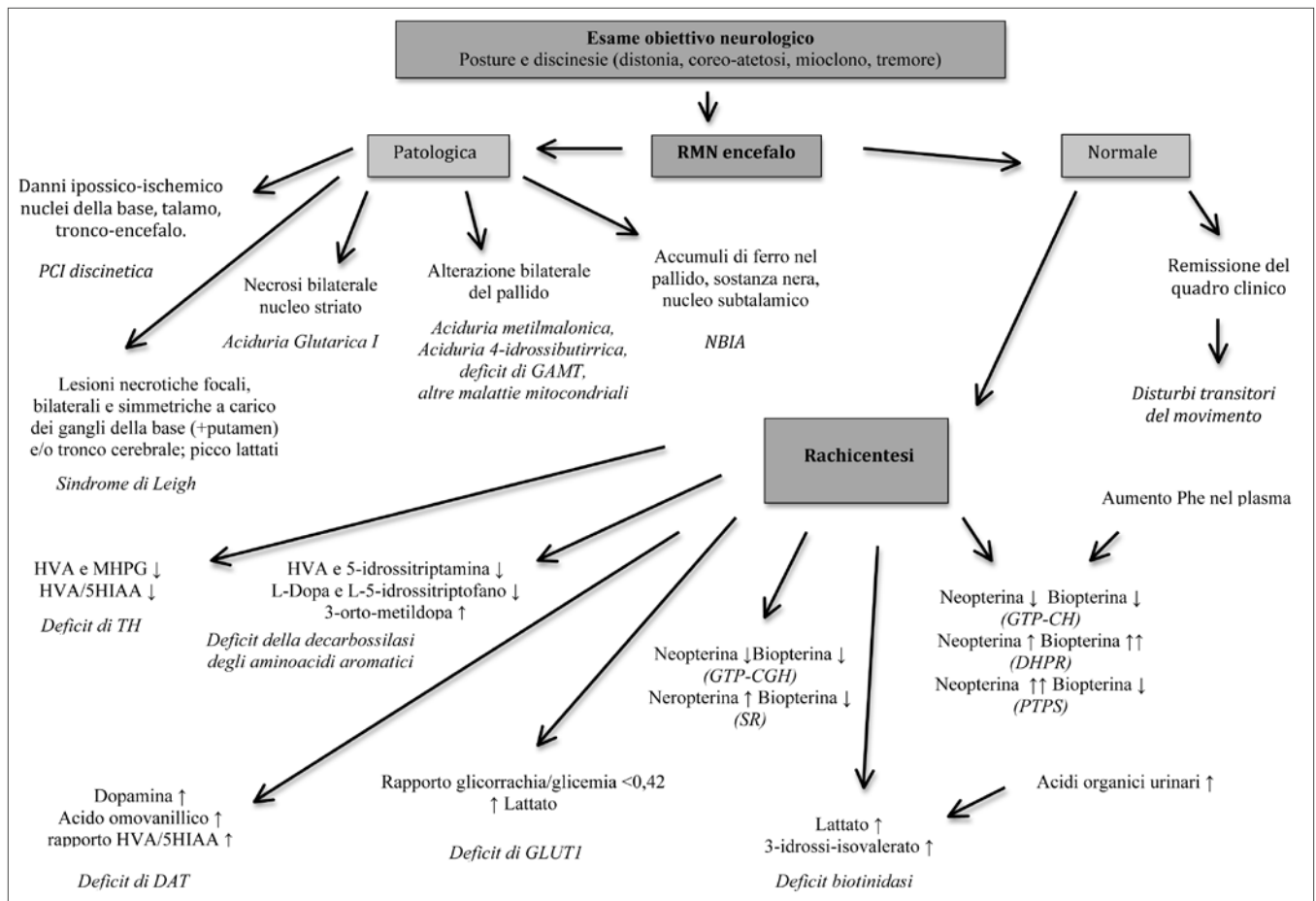


Fig. 1. Proposta di iter diagnostico per i principali disturbi del movimento ad esordio nei primi due anni di vita.

La risonanza magnetica gioca un ruolo importante nella diagnosi della NBIA^{30 31} (*neuro-degeneration with brain iron accumulation*) 1 (PKAN) (segno caratteristico "occhio di tigre" osservabile nella sezione trasversale, per l'accumulo di ferro a carico del globo pallido, sostanza nera, nuclei subtalami). Infine altri quadri possono essere riconosciuti per il caratteristico profilo biochimico come il deficit del trasportatore della dopamina³², unico disturbo del metabolismo della dopamina in cui si riscontra un valore assoluto elevato e un rapporto elevato tra HVA e 5-idrossindolacetico nel liquor.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Sanger TD, Chen D, Fehlings DL, et al. *Definition and classification of hyperkinetic movements in childhood*. *Mov Disord* 2010;15:1538-49.
- 2 Kirkham FJ, Haywood P, Kashyape P, et al. *Movement disorder emergencies in childhood*. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15:390-404.
- 3 Kraegeloh-Mann I, Cans C. *Cerebral palsy update*. *Brain Dev* 2009;31:537-44.
- 4 Shankaran S. *Prevention, Diagnosis, and treatment of cerebral palsy in near-term and term infants*. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51:829-39.
- 5 Becher T. *My child frequently twists his head...! Sandifer syndrome - not just a rare occurrence*. *Kinderkrankenschwester* 2011;30:153-6.
- 6 Calado R, Monteiro JP, Fonseca MJ. *Transient idiopathic dystonia in infancy*. *Acta Paediatr* 2011;100:624-7.
- 7 Cuvelier JC, Lépine A. *Childhood periodic syndromes*. *Rev Neurol* 2010;166:574-83.
- 8 Caraballo RH, Capovilla G, Vigevano F, et al. *The spectrum of benign myoclonus of early infancy: clinical and neurophysiologic features in 102 patients*. *Epilepsia* 2009;50:1176-83.
- 9 Ramelli GP, Weber P. *Non epileptic paroxysmal movements disorders in infant*. *Praxis (Bern 1994)* 2009;10;98:649-54.
- 10 Gras D, Jonard L, Roze E, et al. *Benign hereditary chorea: phenotype, prognosis, therapeutic outcome and long term follow-up in a large series with new mutations in the TITF1/NKX2-1 gene*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:956-62.
- 11 Blau N, Blaskovics M. *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. London: Chapman and Hall 1996, p. 65.

CONCLUSIONE

Numerose patologie causano disturbi del movimento ad insorgenza precoce, nei primi due anni di età, con presentazioni cliniche spesso non tipiche. Seguire un iter diagnostico, partendo dall'esame obiettivo per arrivare ad indagini strumentali più invasive, permette di orientare la diagnosi, in particolare per escludere patologie in cui una terapia specifica può consentire di modificare la prognosi. La *flowchart* mostrata nella Figura 1, riassume una proposta di iter diagnostico per i bambini con queste caratteristiche cliniche.

- 12 Blau N, Thöny B, Cotton RGH, et al. *Disorders of Tetrahydrobiopterin and related biogenic amines*. *OMMBD*; Chapter 78.
- 13 Frattini D, Fusco C, Uchino V, et al. *Early onset methylmalonic aciduria and homocystinuria cblC type with demyelinating neuropathy*. *Pediatr Neurol* 2010;43:135-8.
- 14 Carrillo-Carrasco N, Chandler RJ, Venditti CP. *Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. I. Clinical presentations, diagnosis and management*. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:91-102.
- 15 Kölker S, Christensen E, Leonard JV, et al. *Diagnosis and management of glutaric aciduria type I-revised recommendations*. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:677-94.
- 16 Willemsen MA, Verbeek MM, Kamsteeg EJ, et al. *Tyrosine hydroxylase deficiency: a treatable disorder of brain catecholamine biosynthesis*. *Brain* 2010;133:1810-22.
- 17 Al-Aqeel A, Ozand PT, Gascon G, et al. *Biopterin-dependent hyperphenylalaninemia due to deficiency of δ-pyruvoyl tetrahydropterin synthase*. *Neurology* 1991;41:730.
- 18 Montioli R, Cellini B, Voltattorni Borri C. *Molecular insights into the pathogenicity of variants associated with the aromatic amino acid decarboxylase deficiency*. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:1213-24.
- 19 Graham J M Jr. *GLUT1 deficiency syndrome as a cause of encephalopathy that includes cognitive disability, treatment-resistant infantile epilepsy and a complex movement disorder*. *Eur J Med Genet* 2012;55:332-4.
- 20 Wolf B. *The neurology of biotinidase deficiency*. *Mol Genet Metab* 2011;104:27-34.
- 21 Dhar SU, Scaglia F, Li FY, et al. *Expanded clinical and molecular spectrum of guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency*. *Mol Genet Metab* 2009;96:38-43.

- ²² Rilstone JJ, Alkhatir RA, Minassian BA, et al. *Brain dopamine-serotonin vesicular transport disease and its treatment*. *N Engl J Med* 2013;7;368:543-50.
- ²³ Horská A, Farage L, Bibat G, et al. *Brain metabolism in Rett syndrome: age, clinical, and genotype correlations*. *Ann Neurol* 2009;65:90-7.
- ²⁴ Kamate M, Prashanth GP, Hattiholi V. *Clinico-investigative profile of infantile and late-infantile neuronal ceroid lipofuscinoses*. *Neurol India* 2012;60:316-20.
- ²⁵ Sfaello I, Castelnau P, Blanc N, et al. *Infantile spasms and Menkes disease*. *Epileptic Disord* 2000;2:227-30.
- ²⁶ NPC Guidelines Working Group, Wraith JE, Baumgartner MR, et al. *Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C*. *Mol Genet Metab* 2009;98:152-65.
- ²⁷ Garver WS, Jelinek D, Meaney FJ, et al. *The National Niemann-Pick Type C1 Disease Database: correlation of lipid profiles, mutations, and biochemical phenotypes*. *J Lipid Res* 2010;51:406-15.
- ²⁸ Nissenkorn A, Levi YB, Vilozni D, et al. *Neurologic presentation in children with ataxia-telangiectasia: is small head circumference a hallmark of the disease?* *J Pediatr* 2011;159:466-71.
- ²⁹ Shrikhande DY, Kalakoti P, Syed MM, et al. *A rare mitochondrial disorder: Leigh syndrome—a case report*. *Ital J Pediatr* 2010;15;36:62.
- ³⁰ Schneider SA, Hardy J, Bhatia KP. *Syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA): an update on clinical presentations, histological and genetic underpinnings, and treatment considerations*. *Mov Disord* 2012;27:42-53.
- ³¹ Kurian MA, McNeill A, Lin JP, et al. *Childhood disorders of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA)*. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:394-404.
- ³² Kurian MA, Li Y, Zhen J, et al. *Clinical and molecular characterisation of hereditary dopamine transporter deficiency syndrome: an observational cohort and experimental study*. *Lancet Neurol* 2011;10:54-62.
- ³³ Sampat R, Fu R, Larovere LE, et al. *Mechanisms for phenotypic variation in Lesch-Nyhan disease and its variants*. *Hum Genet* 2011;129:71-8.
- ³⁴ Pearl PL, Gibson KM, Acosta MT, et al. *Clinical spectrum of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency*. *Neurology* 2003;60:1413.

CORRISPONDENZA

Vincenzo Leuzzi, Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile, via dei Sabelli 108, 00185 Roma - Tel. +39 06 44712228 - Fax: 06 4957857 - E-mail: vincenzo.leuzzi@uniroma1.it