



Università degli Studi
Mediterranea
di Reggio Calabria

*Corso di formazione per il conseguimento della specializzazione
per le attività di sostegno didattico agli alunni con disabilità
Anno Accademico 2021-2022*

Malattie infettive ed immuno mediate del sistema nervoso

Miopatie

Cefalee in età pediatrica

**Gaetano
Gorgone
MD, PhD**

Meningiti (purulente e lifocitarie)

Encefaliti di origine infettiva (acute e lente)

Malattie da prioni

Infezioni da parassiti

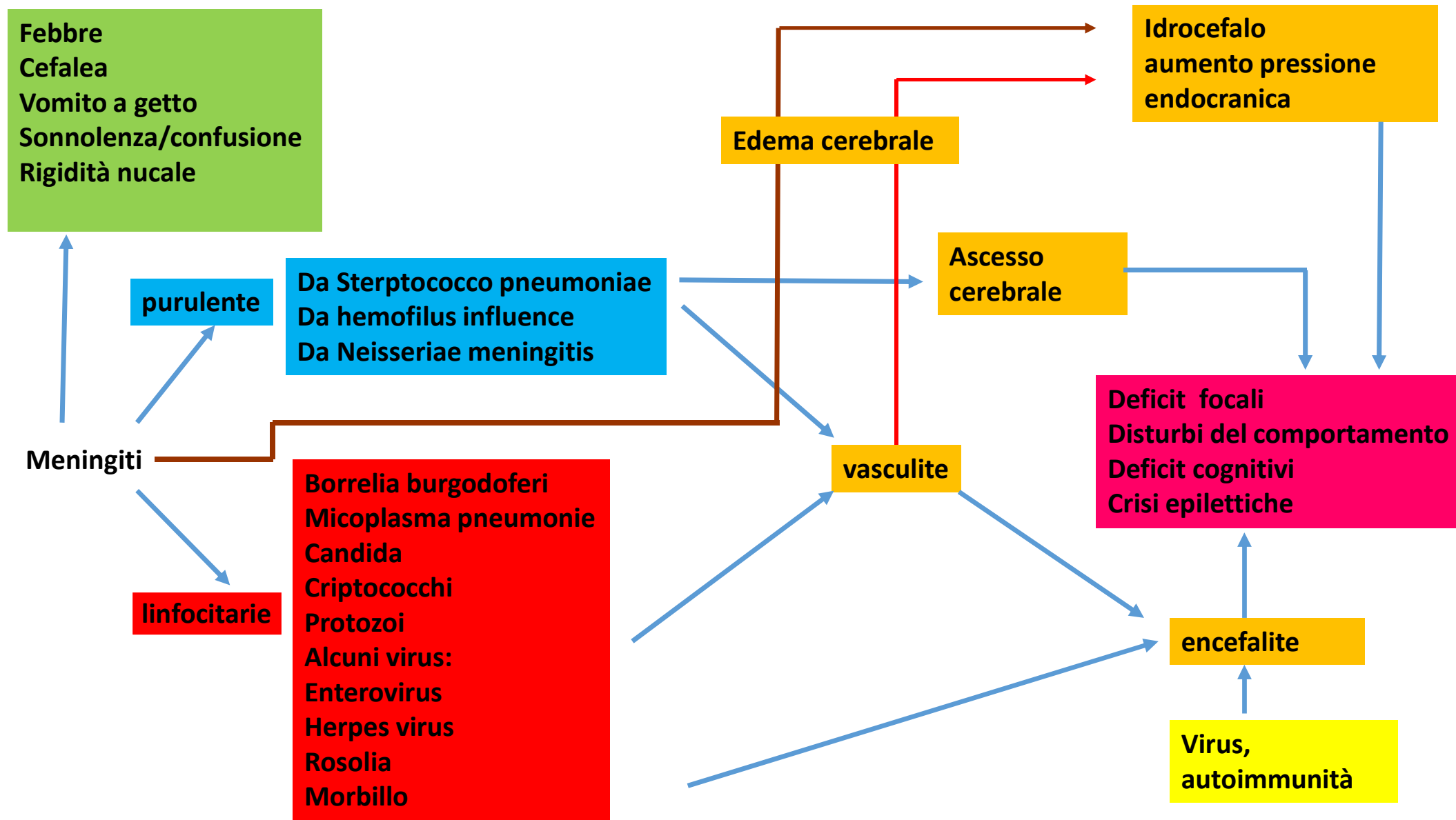
Encefaliti autoimmuni

Sclerosi multipla

Encefalomielite acuta disseminata

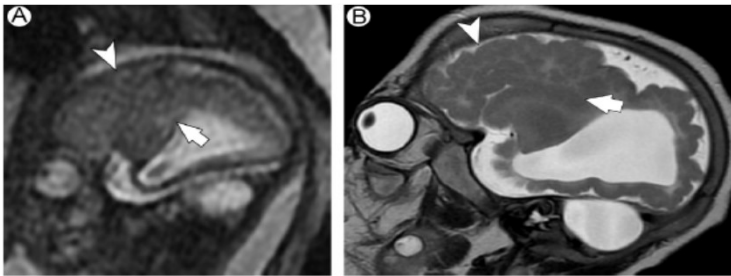
Neuromielite ottica

Malattie infettive/immuno-mediate del SNC



Il periodo della crescita in cui si contrae l'infezione è tra i fattori determinanti l'entità delle sequele conseguenti all'esposizione del bambino all'agente infettivo

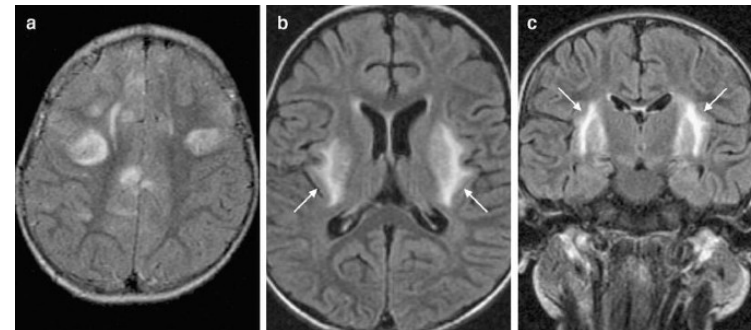
Laurel et al. 2015



Maggiore probabilità di grave disordine del neuro-sviluppo

INFEZIONE INTRAUTERINA

Baskin et al. 2007



Sequele di grado variabile

INFEZIONE POST-NATALE



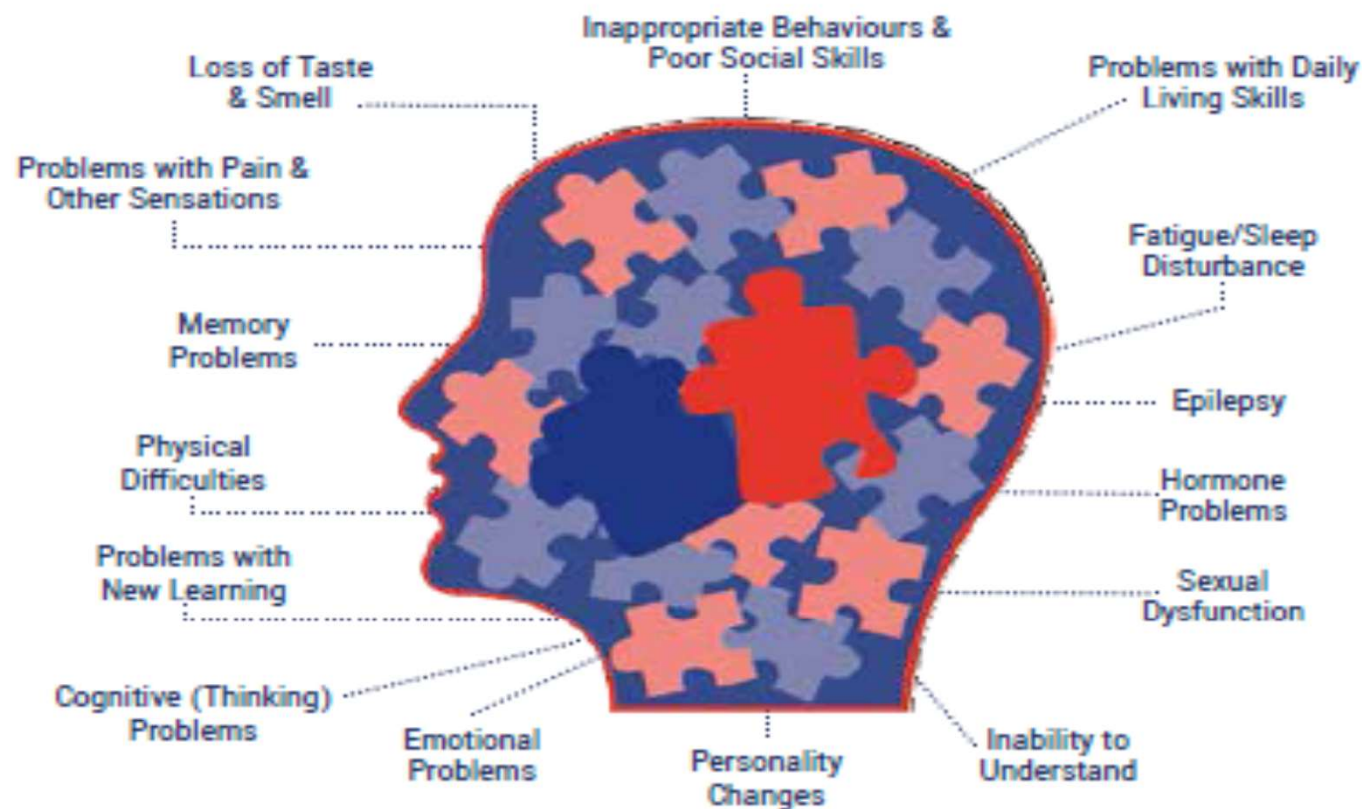
**ENCEPHALITIS
SOCIETY**

The brain inflammation charity

Returning to School

After Encephalitis

Guidance for School Staff. A Summary



© The Encephalitis Society 2017

The effects of encephalitis on learning and school life



CARATTERISTICHE DEGLI ESITI A LUNGO TERMINE DA MENINGO-ENCEFALITE

UNIQUE (Unici) : estrema variabilità dell'outcome da caso a caso

HIDDEN (nascosti) Il bambino può apparire esattamente come prima della malattia, con effetti cognitivi, comportamentali, emotivi e/o sociali piuttosto che fisici.

LIFE-LONG (permanenti) Gli effetti della malattia possono durare per sempre. Il bambino ha bisogno di imparare a convivere ed affrontarli

SLEEPER-EFFECT (dormienti) Gli effetti possono essere evidenti immediatamente dopo la malattia (quando la parte del cervello colpita è già sviluppata) o più tardi nella vita (quando la parte del cervello interessata non è ancora sviluppata al momento della malattia).

SUBTLE and INCONSISTENT (sfumati ed incoerenti) Il bambino può spesso essere come prima sotto molti aspetti, ma non in tutti, e meglio in alcuni giorni che in altri.

INDIVIDUAL (individuali) Un bambino dotato può ancora avere un rendimento scolastico migliore di altri bambini, ma sicuramente non così bene come faceva prima della malattia. Può raggiungere lo stesso livello di realizzazione di altri bambini, ma non il suo pieno potenziale.

Long-term motor and cognitive outcome of acute encephalitis

Orli Michaeli , Imad Kassis, Yael Shachor-Meyouhas, Eli Shahrar, Sarit Ravid

Pediatrics. 2014 133(3):e546-52.

OBIETTIVI: Esaminare l'esito motorio e neurocognitivo a lungo termine dei bambini con encefalite acuta e esaminare i possibili fattori prognostici.

I bambini con encefalite avevano una prevalenza significativamente più alta di disturbo da deficit di attenzione / iperattività (50%) e difficoltà di apprendimento (20%) rispetto al tasso riportato (5% -10%) nella popolazione generale di Israele ($P < 0,05$) e punteggi QI più bassi. Punteggi di intelligenza più bassi e un'attenzione e un apprendimento significativamente compromessi sono stati trovati anche nei bambini che sono stati considerati completamente recuperati al momento della dimissione.

«L'encefalite nei bambini può essere associata a significative sequele neurologiche a lungo termine. Un significativo deterioramento cognitivo, disturbo da deficit di attenzione / iperattività e difficoltà di apprendimento sono comuni e anche i bambini che sono stati considerati completamente recuperati alla dimissione possono essere significativamente colpiti. I test neuropsicologici dovrebbero essere raccomandati per i sopravvissuti all'encefalite infantile».

Pöyhönen H, et al. Neurological and Cognitive Performance After Childhood Encephalitis.
Front Pediatr. 2021 Apr 6;9:646684. doi: 10.3389/fped.2021.646684

	QI su larga scala		Valore P
	≥85, n = 33	<85, n = 5	
Età all'encefalite, mediana (range), anni	5.3 (0.3–15.7)	1.8 (0.4–3.8)	0.03
Età allo studio, mediana (intervallo), anni	11.5 (2.3–28.6)	9.8 (7.1–11.0)	0.4
Tempo di follow-up, mediana (intervallo), anni	5.1 (0.4–22.6)	6.7 (4.0–10.3)	0.2
L'esame di Touwen, disfunzione neurologica minore, n (%)	21/32 (65.6)	5 (100.0)	0.3
Difficoltà segnalate nelle capacità motorie, n (%)	3 (9.1)	1 (20.0)	0.4
Problemi segnalati nelle attività della vita quotidiana, n (%)	6 (18.2)	3 (60.0)	0.008
Attività sportiva, n (%)	16/31 (51.6)	4 (80.0)	0.4
Educazione			
All'asilo o alla scuola primaria, n (%)	21/32 (65.6)	5 (100.0)	
Scuola commerciale, n (%)	4/32 (12.5)	0 (0.0)	
Liceo, n (%)	4/32 (12.5)	0 (0.0)	
Università, n (%)	3/32 (9.4)	0 (0.0)	
Necessità di un sostegno speciale all'asilo e/o alla scuola primaria, n (%)	7/32 (21.9)	4 (80)	0.02

QI, quoziente di intelligenza.

problemi di concentrazione soprattutto in un'aula rumorosa

scarsa memoria

Fonofobia (intolleranza ai rumori)

Disfunzione esecutiva



**difficoltà a lavorare in velocità
difficoltà a seguire le istruzioni
difficoltà a cambiare attività
difficoltà a focalizzarsi su un nuovo problema**

difficoltà nell'orientamento temporo/spaziale

convulsioni

comportamento inappropriato e scarsa consapevolezza sociale

Scarsa consapevolezza delle proprie difficoltà

Irrequietezza motoria



NIH Public Access

Author Manuscript

J Neurol Neurosurg Psychiatry. Author manuscript; available in PMC 2013 July 22.

Published in final edited form as:

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012 February ; 83(2): 195–198. doi:10.1136/jnnp-2011-300411.

Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis

Carsten Finke¹, Ute A Kopp¹, Harald Prüss¹, Josep Dalmau², Klaus-Peter Wandinger^{3,4},
and Christoph J Ploner¹

The findings in our cohort demonstrate that most patients still show persistent cognitive deficits several years later, predominantly with impairments in executive functions and memory.

Most patients exhibited slight deficits in STM and/or executive functions

One patient showed no deficits and performed above average in most tests. This patient had received early immunotherapy and an ovarian teratoma was removed immediately after detection of anti-NMDAR antibodies.

SCLEROSI MULTIPLA

La sclerosi multipla (SM) è malattia infiammatoria e degenerativa del SNC a genesi autoimmune

La SM in età pediatrica rappresenta circa il 10% dei casi di sclerosi multipla, definendo come forma infantile quella ad esordio prima dei 10 anni d'età, e forma adolescenziale quella ad esordio tra 10 e 18 anni

Come per gli adulti, il fattore scatenante del processo infiammatorio a carico del SNC è in rapporto ad una alterazione immunologica alla cui base si ritiene che le cellule T svolgano un ruolo fondamentale, in particolare in rapporto a vari stimoli antigenici.

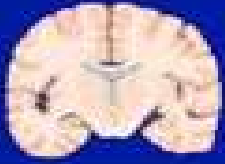
SCLEROSI MULTIPLA: FATTORI DI RISCHIO

Il sistema antigenico dei leucociti umani (human leukocyte antigen, HLA) (il complesso maggiore d'istocompatibilità dell'uomo) è una parte importante del sistema immunitario ed è codificato dai geni che sono localizzati sul cromosoma 6. È presente in diverse forme, alcune delle quali sono associate ad un aumento del rischio di varie malattie autoimmunitarie, tra cui SM

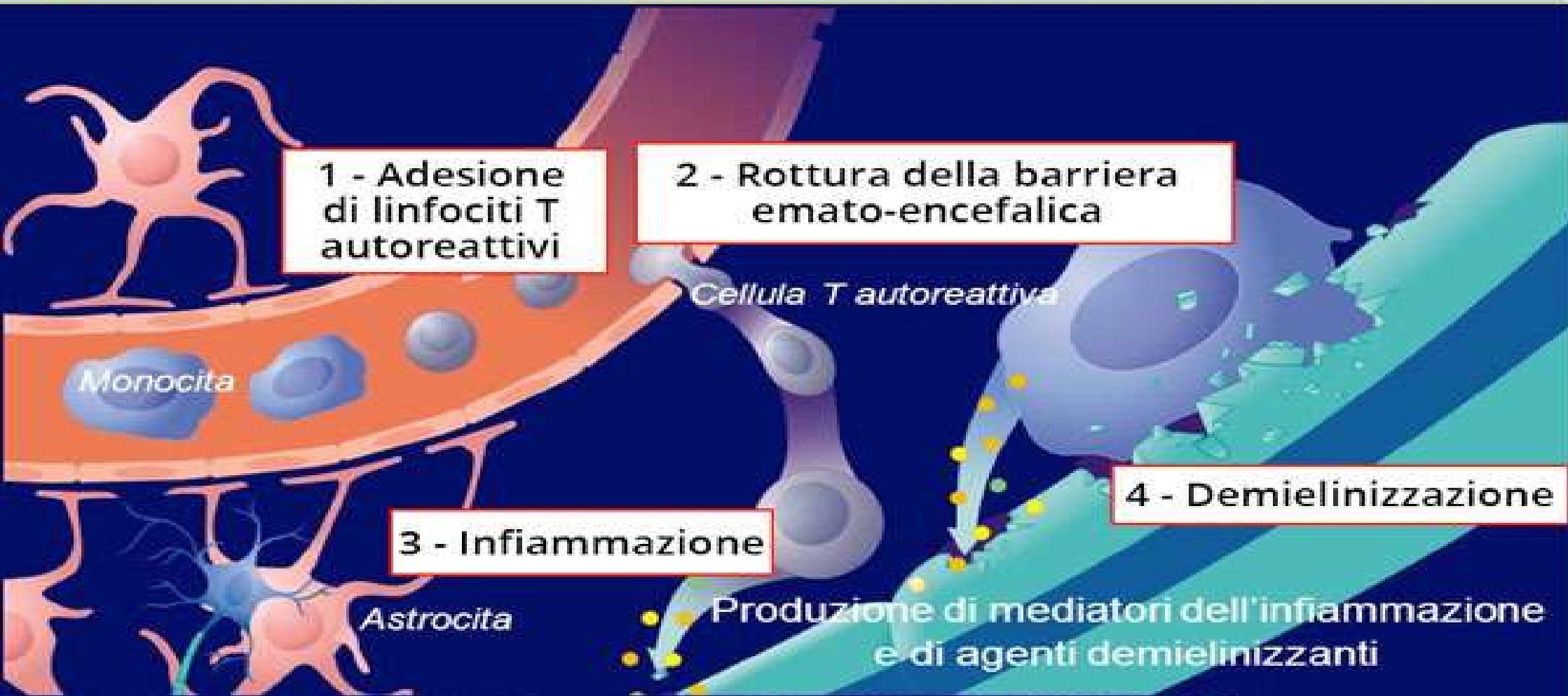
Diversi studi hanno evidenziato aumento della sieropositività dell'EBV nei pazienti affetti da SM (in maniera indipendente dallo stato HLA-DRB1).

Si è osservato invece che l'infezione a distanza di CMV e HSV-1 in individui HLA-DRB1 positivi riduce il rischio di SM di oltre il 70%, mentre tale rischio è aumentato di oltre 4 volte negli individui HLA-DRB1 negativi (4).

In riferimento alle vaccinazioni non è stata trovata alcuna correlazione fra il vaccino anti-epatite B e successivo sviluppo di SM, mentre l'esposizione al fumo passivo rappresenta un elemento di rischio rilevante per l'insorgenza della patologia (circa il doppio rispetto alla popolazione di controllo) (5, 6)



RUOLO DEL SISTEMA IMMUNITARIO NELLA SM



Adattata da Noseworthy J.H. et al. Medical Progress: Multiple Sclerosis N Engl J Med 2000; 343: 938-52.

SINTOMI PRINCIPALI DELLA SCLEROSI MULTIPLA

Cervello

- fatica
- depressione
- decadimento cognitivo
- sbalzi d'umore



Gola

- disfagia



Muscoli

- debolezza
- crampi
- spasmi
- mancanza di coordinazione



Sensi

- sensibilità elevata al dolore
- formicolii
- bruciori
- sensazione di punture

Vista

- nistagmo
- neurite ottica
- diplopia



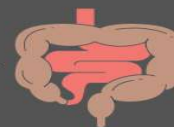
Bocca

- difficoltà nella masticazione
- improvvisa confusione
- balbettare



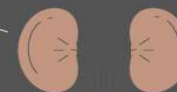
Sistema digestivo

- costipazione
- diarrea
- difficoltà a trattenere i bisogni



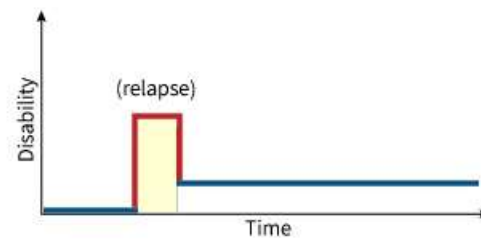
Vescica

- urgenza minzionale
- incontinenza



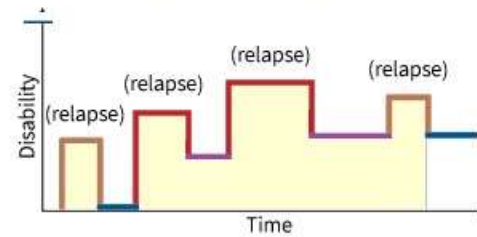
2013 Types of Multiple Sclerosis

Clinically Isolated Syndrome (CIS)



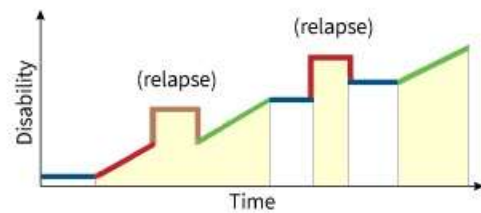
- Active with progression (active MRI)
- Not active without progression
- Active MRI (relapse or progression)

Relapsing Remitting MS (RRMS)



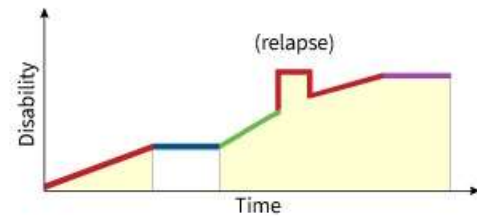
- Active worsening (active MRI)
- Active not worsening (active MRI)
- Not active worsening (active MRI)
- Not active not worsening
- Active MRI (relapse or progression)

Secondary Progressive MS (SPMS)



- Active with progression (active MRI)
- Active without progression (active MRI)
- Not active with progression (active MRI)
- Not active without progression
- Active MRI (relapse or progression)

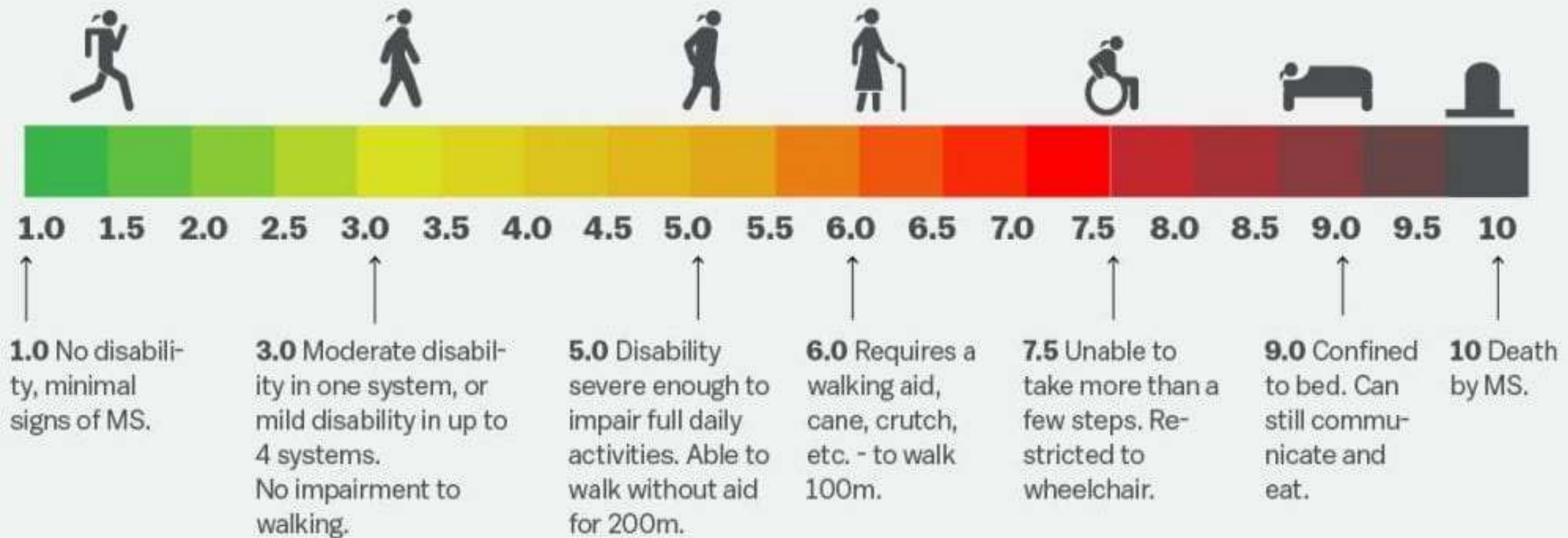
Primary Progressive MS (PPMS)



- Active with progression (active MRI)
- Active without progression (active MRI)
- Not active with progression (active MRI)
- Not active without progression
- Active MRI (relapse or progression)

How multiple sclerosis progresses

The Expanded Disability Status Scale (EDSS) is a method of quantifying disability in multiple sclerosis and monitoring changes over time. It is widely used in clinical trials and in the assessment of people with MS.



Vox

SOURCE: mstrust.org.uk

SCLEROSI MULTIPLA : CRITERI DIAGNOSTICI

CRITERI CLINICI

	NUMERO DI LESIONI CON EVIDENZA CLINICA OBIETTIVA	DATI ADDIZIONALI NECESSARI PER LA DIAGNOSI DI SM
≥ 2 attacchi clinici	≥ 2	Nessuno
≥ 2 attacchi clinici	1 (così come l'evidenza di un precedente attacco coinvolgente un sito anatomico distinto)	Nessuno
≥ 2 attacchi clinici	1	DIS (attacco clinico aggiuntivo in un sito anatomico distinto)
1 attacco clinico	≥ 2	DIT (attacco clinico aggiuntivo, RM o bande oligoclonali)
1 attacco clinico	1	DIS e DIT

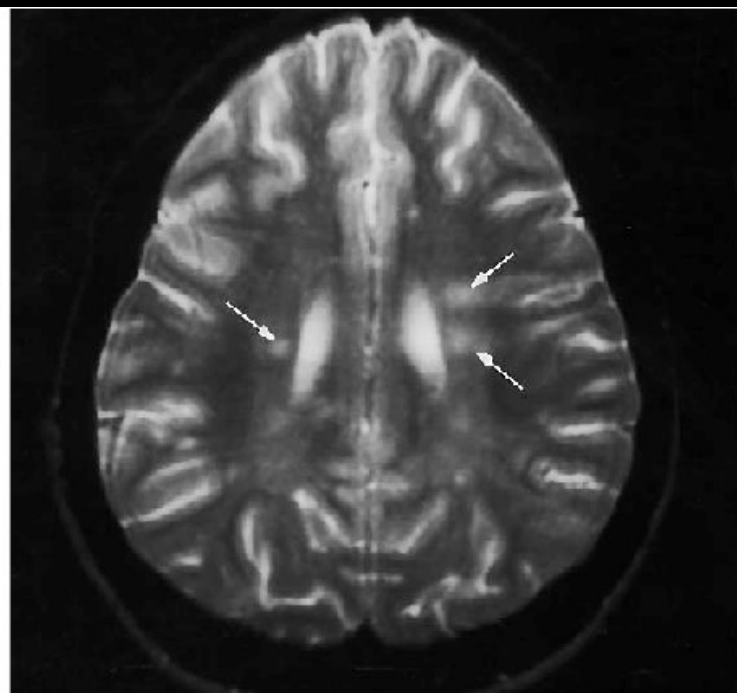
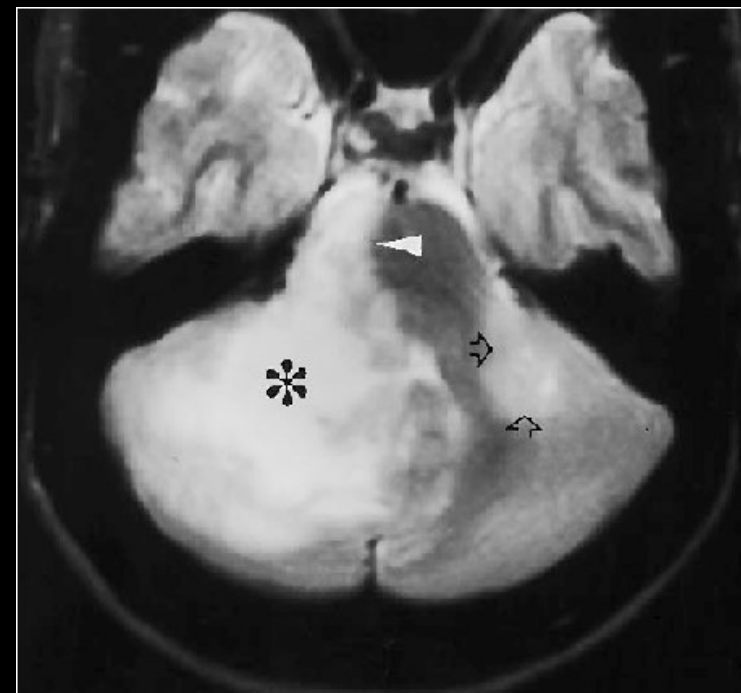
CRITERI RADIOLOGICI

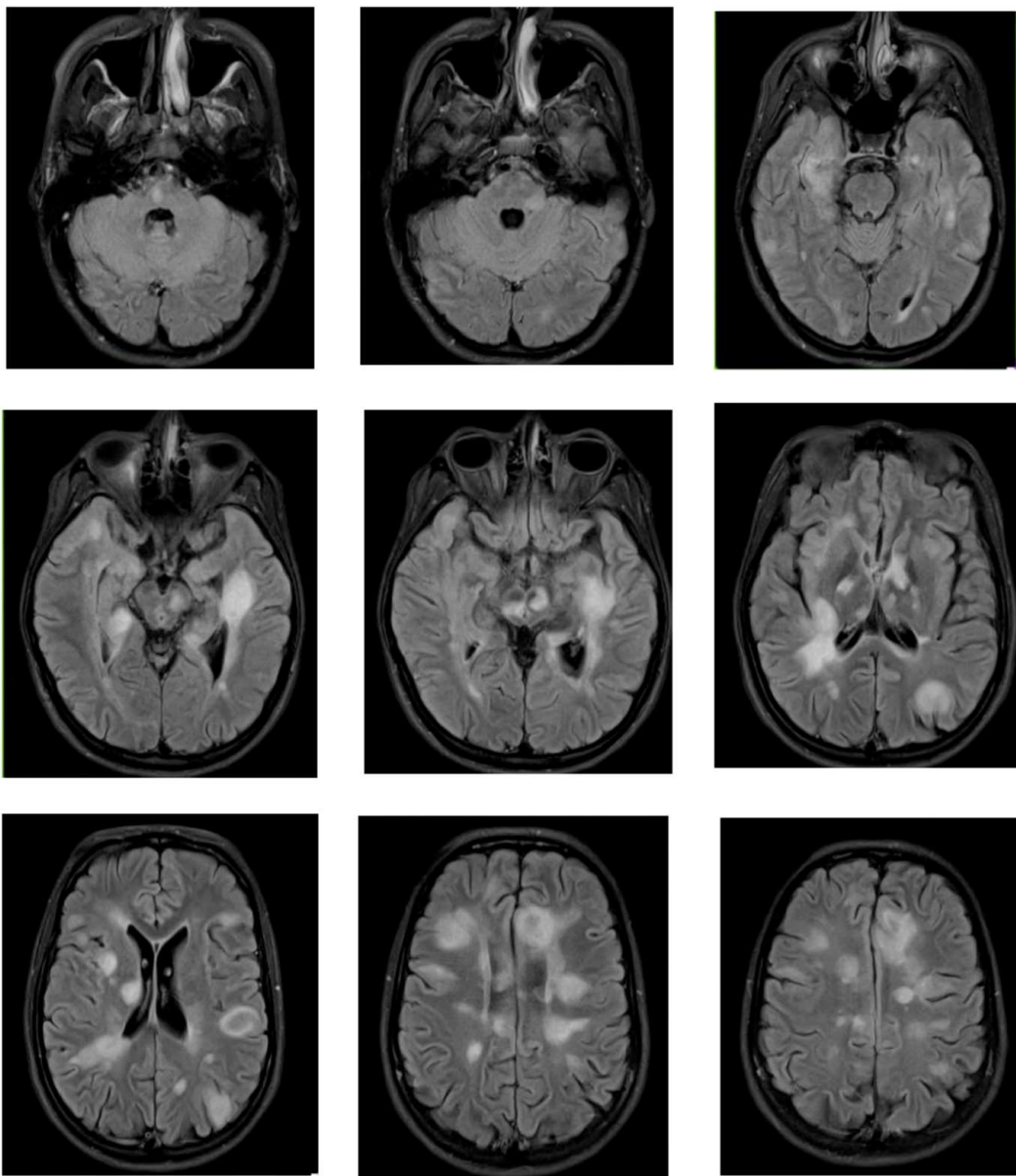
	McDONALD 2017
	≥ 1 lesione in ciascuna delle ≥ 2 localizzazioni caratteristiche
DIS (disseminazione nello spazio)	Periventricolare Juxtacorticale Infratentoriale Midollo spinale Tutte le lesioni sintomatiche sono incluse
DIT (disseminazione nel tempo)	Una nuova lesione in T2 in una RM di follow-up indipendentemente dalla RM di base La presenza contemporanea di lesioni sintomatiche e asintomatiche assumenti e non assumenti contrasto Le lesioni del nervo ottico rappresentano un'eccezione

NB: IL VALORE DELLE BANDE OLIGOCLONALI NELLA DIAGNOSI DI SM NELL'ULTIMA REVISIONE DEI CRITERI DIAGNOSTICI DI MC DONALD È STATO RIDIMENSIONATO

CARATTERISTICHE TIPICHE	ADEM	SM
Demografiche	Più frequentemente gruppi di età più giovane (<10 anni); nessuna predilezione di genere	Più frequentemente adolescenti; ragazze predisposte più dei ragazzi
Pregressa malattia simil-influenzale	Molto frequente	Variabile
Encefalopatia	Richiesta nella definizione	Rara all'inizio della patologia
Convulsioni	Variabili	Rare
Evento discreto	Un singolo evento può variare nel corso di 12 settimane	Eventi discreti separati da almeno 4 settimane
La RM mostra lesioni di grandi dimensioni che coinvolgono la sostanza grigia e la sostanza bianca	Frequente	Raro
La risonanza magnetica mostra enhancement	Frequente	Frequente
Reperti longitudinali alla RM	Le lesioni di solito o si risolvono o mostrano solo risultati residuali*	Tipicamente associati con lo sviluppo di nuove lesioni
Pleiocitosi del liquor	Variabile	Estremamente rara, con conta leucocitaria quasi sempre <50
Bande oligoclonali	Variabili	Frequenti
Risposta agli steroidi	Sembra favorevole	Favorevole
* Un sottogruppo di pazienti con ADEM non riesce ad avere un decorso di patologia auto-limitantesi e invece sperimenta ulteriori ricadute accumulando lesioni al neuroimaging. Successivamente, questi pazienti vengono riclassificati come pazienti SM.		

FORMA PSEUDOTUMORALE DI SM IN UNA BAMBINA DI 11 ANNI





**SM in una adolescente di 14 aa;
primo episodio di malattia;
forma simil-encefalopatia**

Galardi et al. Children 2019, 6(6), 75

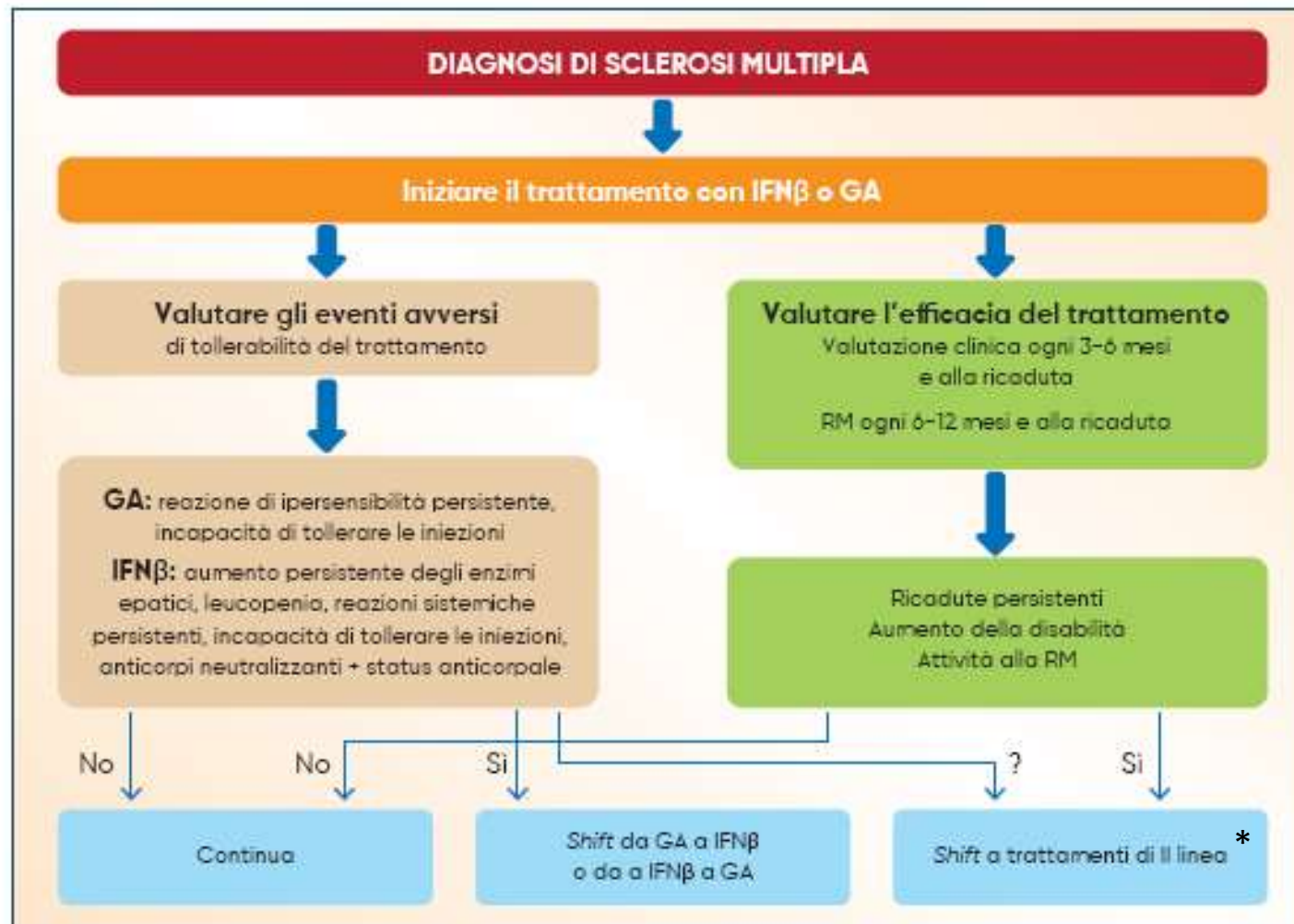
SCLEROSI MULTIPLA: TERAPIA DELLA FASE ACUTA

Per quanto concerne le riacutizzazioni di malattia, i dati clinici ci dimostrano che il trattamento preferenziale si è dimostrato il metilprednisolone (MP) endovena, di solito a una dose da 20 mg/kg/die a 30 mg/kg/die (massimo 1 g) per una durata variabile da 3 a 5 giorni, oppure il MP orale a una dose di 500 mg per 5 giorni.

Recenti studi hanno dimostrato che MP orale ha la stessa efficacia di MP ev ed è ben tollerato e sicuro

Pediatric multiple sclerosis: conventional first-line treatment and general management.

Ghezzi A, Amato MP, Makhani N, et al. Neurology. 2016;87(9 Suppl 2): S97-S102.



* Trattamento II linea

[Natalizumab](#),
Rituximab
[Teriflunomide](#),
Dimetil fumarato
Alemtuzumab,
Ocrelizumab
Fingolimod.

SCLEROSI MULTIPLA: NUOVI FARMACI DI PRIMA LINEA

Data l'alta percentuale di ricadute dopo trattamento con IFN-beta intramuscolo, si può pensare che il trattamento di prima linea nella sclerosi multipla pediatrica sia poco efficace e debba essere riconsiderato.

Nel 2018 la Food and Drug Administration ha approvato Gilenya (fingolimod) per il trattamento della sclerosi multipla recidivante (SM) nei bambini maggiori di 10 anni di età. Si tratta della prima approvazione da parte dell'FDA di un farmaco per il trattamento della SM nei pazienti pediatrici.

Nonostante questa novità i farmaci di prima linea quali interferoni-beta e glatiramer acetato dovranno sempre essere presi in considerazione nelle fasi iniziali, in quanto alcuni pazienti (circa 1 ogni 6) potranno avere un'ottima e prolungata risposta a tali terapie, senza incorrere in eventi avversi severi o inattesi.

I bambini e gli adolescenti con SM (CAMS) possono presentare una vasta gamma di deficit nei domini psicologici e cognitivi, sensoriali e fisici, il che può essere dovuto al fatto che l'insorgenza della malattia coincide con lo stadio di sviluppo del sistema nervoso centrale

In ambito fisico, la fatica è una delle maggiori sfide affrontate dal CAMS nello svolgimento delle attività di base della vita quotidiana

Amato, et al. per esempio hanno riportato un'alta prevalenza di esiti correlati alla fatica in quasi il 73% della loro coorte con SM, con sintomi legati alla fatica associati ad una maggiore assenza da scuola e attività co-curricolari

Carrol et al, in un altro studio hanno riportato che gli insegnanti hanno comunemente interpretato erroneamente i sintomi legati alla fatica dei bambini come "pigrizia"

Di conseguenza, l'aumento della pressione del lavoro scolastico e il rendimento scolastico più scarso potrebbero predisporre il CAMS verso una salute mentale più povera e possibilmente influenzare negativamente i risultati legati all'occupazione in seguito

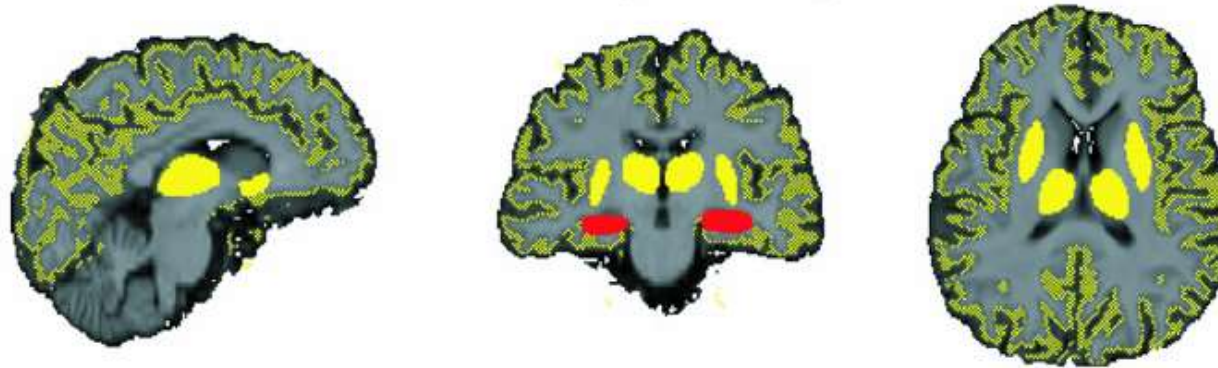
ACQUISITION OF EARLY DEVELOPMENTAL MILESTONES AND NEED FOR SPECIAL EDUCATION SERVICES IN PEDIATRIC MULTIPLE SCLEROSIS.

Aaen, G et al (2019). *Journal of child neurology*, 34(3), 148–152.

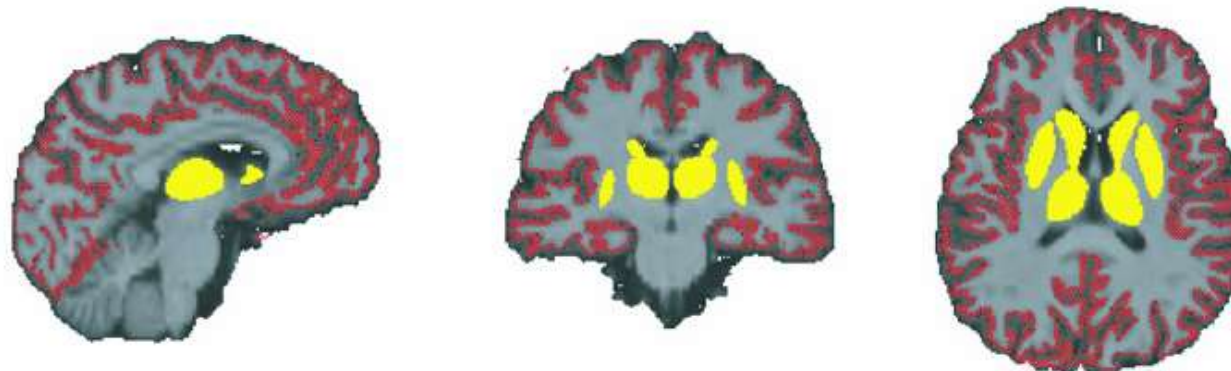
PARAMETRO	TOTALI	ESORDIO ≤ 11 aa	esordio ≥ 11 aa	p value
Cammina dopo 15 mesi	9/407	3/81 = 3,7%	6/326 = 1,8%	0.39
Frase di due parole dopo 24 mesi	9/368	3/76 = 4,0%	6/292 = 2,1%	0.39
Servizi speciali ricevuti prima della diagnosi di SM	44/430	8/87 = 9,2%	36/343 = 10,5%	0.84
Il bambino attualmente riceve servizi di educazione speciale	149/407	37/81 = 45,7%	112/326 = 34,4%	0.07
Piani educativi individualizzati (IEP)	66/414	23/82 = 28,1%	43/332 = 13,0%	0.002
Ergoterapia	20/414	9/82 = 11,0%	11/332 = 3,3%	0.007
Fisioterapia	39/414	11/82 = 13,4%	28/332 = 8,4%	0.20
Logopedia	5/414	1/82 = 1,2%	4/332 = 1,2%	1.00
Assistenza alla lettura	32/414	15/82 = 18,3%	17/332 = 5,1%	0.0003
Assistenza matematica	34/414	15/82 = 18,3%	19/332 = 5,7%	0.001

Identifying the Distinct Cognitive Phenotypes in Multiple Sclerosis De Meo et al, JAMA Neurology, 2021

Mild-verbal memory/semantic fluency



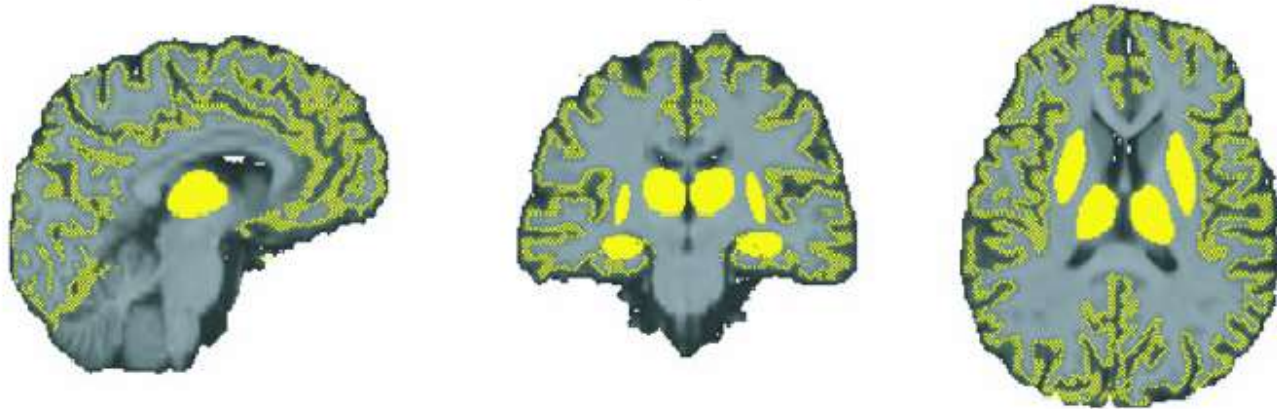
Mild-multidomain



 Differences between phenotype and healthy control patients	 Differences between phenotype and both healthy control and preserved cognition patients
--	---

Identifying the Distinct Cognitive Phenotypes in Multiple Sclerosis De Meo et al, JAMA Neurology, 2021

Severe-attention/executive



Severe-multidomain



 Differences between phenotype and healthy control patients	 Differences between phenotype and both healthy control and preserved cognition patients
--	---

MIOPATIE

La miopatia è, in senso generale, una condizione patologica a carico del tessuto muscolare scheletrico.

Le miopatie possono essere determinate da un disordine primitivo del muscolo o derivare da malattie sistemiche.

Destruenti

perdita dell'integrità della fibrocellula muscolare che subisce un danno necrotico segmentale associato a fenomeni di rigenerazione secondaria (→ distrofie muscolari)

Non destruenti

sono caratterizzate da difetti enzimatici (→ miopatie, Miopatie mitocondriali) o disfunzioni di organuli o membrane cellulari, che risultano in un'anomala funzione muscolare, ma non in una distruzione di fibrocellule

MIOPATIE: SINTOMI PRINCIPALI

Debolezza muscolare

Andatura miopatica
Positività alla manovra dell'arrampicata
Difficoltà a stare sulle punte o sui talloni
difficoltà a serrare le palpebre e le labbra
ptosi palpebrale, strabismo e diplopia, disfagia
Insufficienza respiratoria su base neuromuscolare

Esauribilità muscolare

I muscoli, soprattutto quando interessati da una patologia metabolica che altera la disponibilità di energia, presentano una ridotta resistenza allo sforzo.

Alterato trofismo muscolare

I pazienti con malattie muscolari presentano frequentemente una riduzione volumetrica delle masse muscolari, che può essere diffusa o, più frequentemente, interessare in modo selettivo alcuni muscoli piuttosto che altri

MIOPATIE: SINTOMI PRINCIPALI

Miotonia

È un particolare fenomeno, tipico delle malattie muscolari caratterizzato dalla difficoltà a decontrarre i muscoli dopo contrazione forzata

Episodi di pigmenturia

I pazienti con m. di diverso tipo possono avere, soprattutto dopo sforzo, emissione di urine di color scuro (tipo coca-cola), dovuta alla liberazione, da parte delle fibre muscolari danneggiate, di elevate quantità di mioglobina

Retrazioni, contratture muscolari e deformità articolari.

La sostituzione del tessuto muscolare degenerato da parte di tessuto connettivo, favorisce, la comparsa di retrazioni e contratture muscolari, con conseguenti subanchilosi e anchilosi articolari e di deformità a carico della colonna vertebrale

Alcune miopatie possono avere un coinvolgimento multisistemico: oltre a quello del tessuto muscolare, è frequente un coinvolgimento del cuore, del cervello, e di altri organi e apparati.

DISTROFIA DI DUCHENNE: CARATTERISTICHE PRINCIPALI

Patologia neuromuscolare a trasmissione recessiva legata al cromosoma X, caratterizzata da una degenerazione progressiva dei muscoli scheletrici, lisci e cardiaci, che genera debolezza muscolare diffusa. Colpisce prevalentemente i maschi mentre le femmine sono di solito asintomatiche (dette portatrici sane)

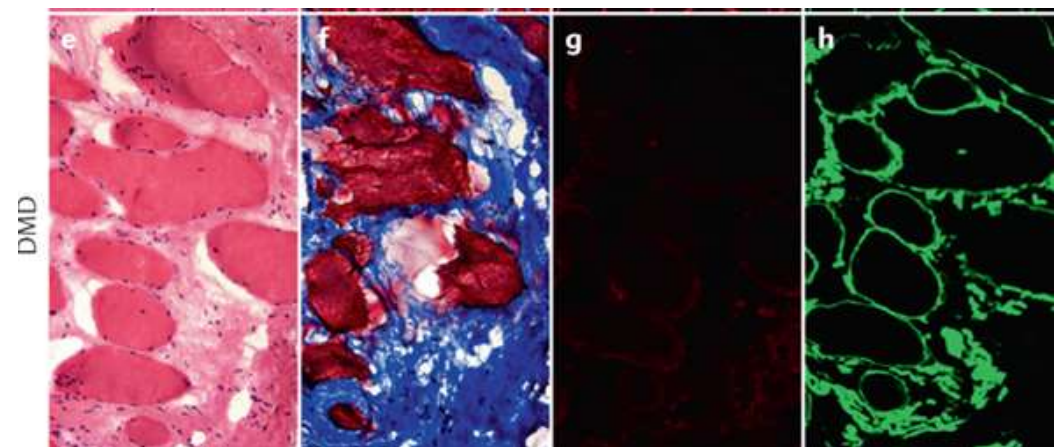
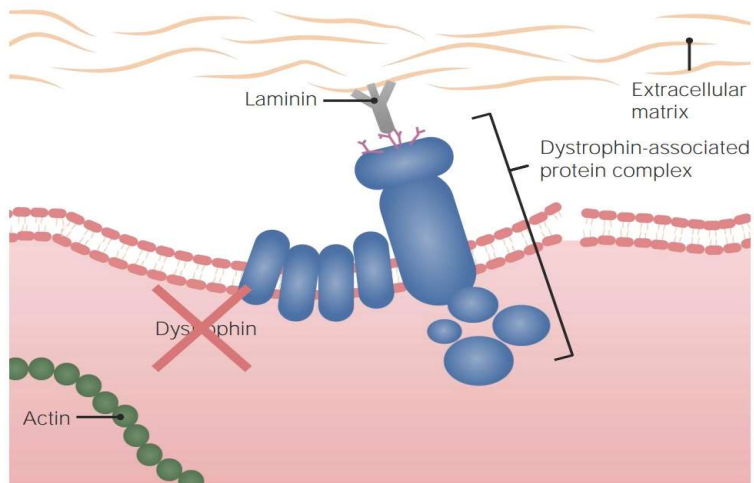
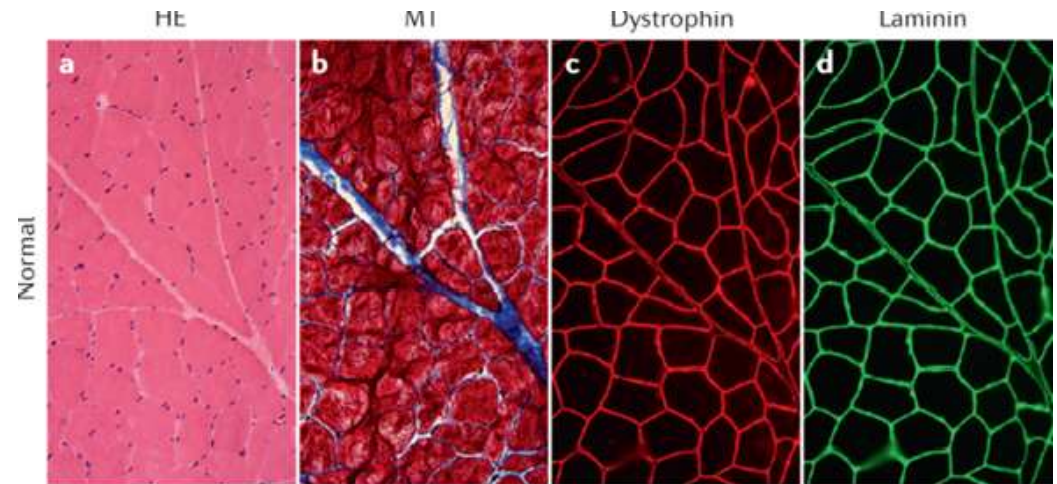
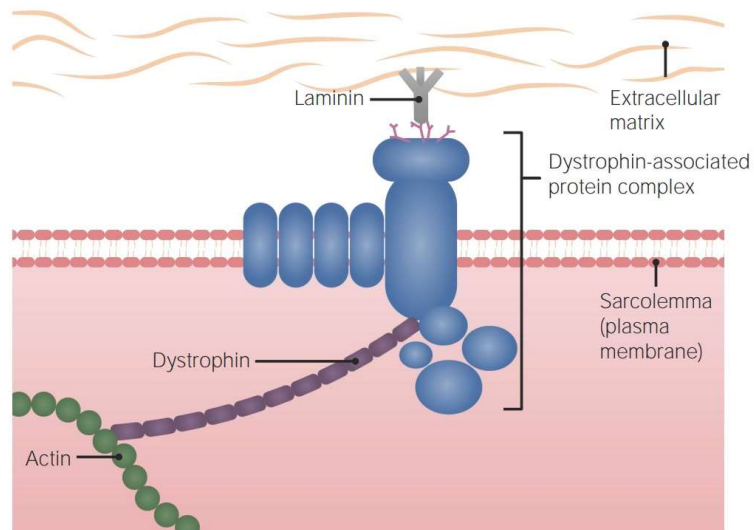
Il difetto genetico determina a livello cellulare la totale assenza di una proteina, detta distrofina

Esordio intorno ai 2-3 anni di età con difficoltà a salire le scale e frequenti cadute

La maggior parte dei pazienti diventa dipendente dalla sedia a rotelle intorno ai 10-12 anni di età e necessita di ventilazione assistita a circa 20 anni di età.

Con una cura ottimale, la maggior parte dei pazienti con DMD muore tra i 20 ei 40 anni di età per insufficienza cardiaca e / o respiratoria.

DISTROFIA DI DUCHENNE : ETIOLOGIA E PATOGENESI



DISTROFIA DI DUCHENNE: PROFILO COGNITIVO E COMPORTAMENTALE

I ragazzi con DMD mostrano profili cognitivi distinti e mostrano anche comorbidità neurocomportamentali, tra cui disturbo da deficit di attenzione / iperattività (ADHD), disturbi dello spettro autistico e disturbo ossessivo-compulsivo

Sono state segnalate anche prestazioni di lettura inferiori alla media

Il profilo neuropsicologico è caratterizzato da menomazioni nella risoluzione dei problemi, nell'inibizione e nella memoria di lavoro, necessarie per pianificare e dirigere comportamenti orientati agli obiettivi in compiti nuovi e complessi

DISTROFIA MIOTONICA: DEFINIZIONE E QUADRO CLINICO

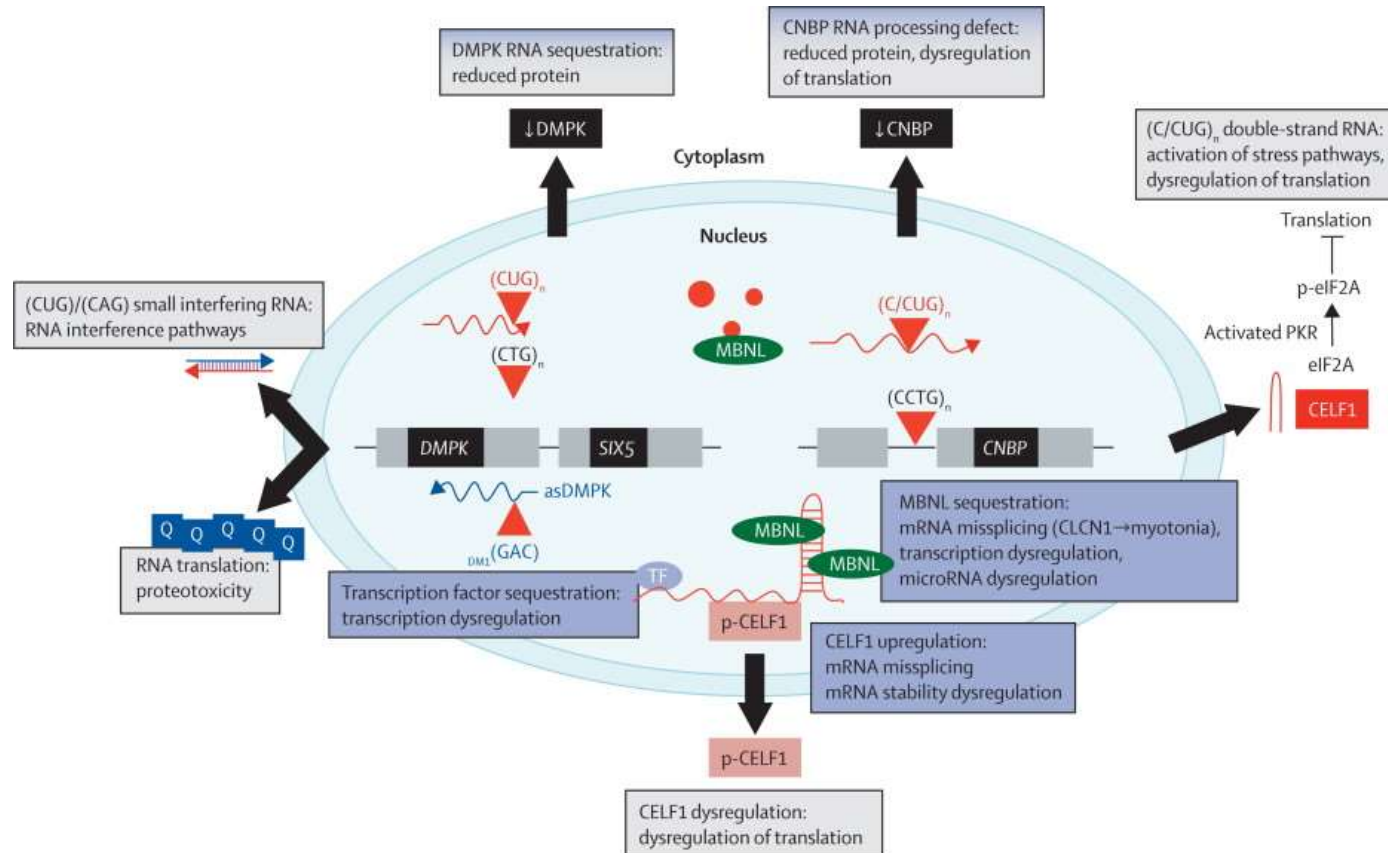
Una rara malattia genetica multisistemica caratterizzata da una vasta gamma di manifestazioni muscolari (debolezza muscolare, miotonia, e manifestazioni sistemiche (cerebrali, endocrine, cardiache, del tratto gastrointestinale, cutanee) che variano a seconda dell'età di esordio.

La malattia congenita (15% dei casi) è la forma più grave e comprende grave debolezza generalizzata alla nascita con difficoltà respiratorie, ipotonia e difficoltà di alimentazione. I pazienti sviluppano successivamente ritardo nello sviluppo motorio, disabilità intellettiva e disturbo dello spettro autistico. Il decorso può essere fatale nei 30-40% dei casi

Nei casi ad esordio infantile (con età di esordio compresa tra 1 e 10 anni di età), le principali manifestazioni cliniche coinvolgono debolezza muscolare (compresi i gruppi muscolari sia prossimali che distali, debolezza facciale, complicanze respiratorie e gastrointestinali come distress respiratorio, aspirazione, disfagia, stitichezza e disturbi del linguaggio), miotonia, disturbi respiratori del sonno, infezioni ricorrenti, deterioramento cognitivo, disturbi psichiatrici (fobia, depressione, ansia, deficit di attenzione-iperattività).

La forma giovanile con età di esordio tra gli 11 e i 20 anni di età, è caratterizzata da difficoltà nell'apprendimento e comportamentali ed è spesso poco riconosciuta.

DISTROFIA MIOTONICA : ETIOLOGIA E PATOGENESI



La malattia è dovuta all'espansione anormale del CTG in una regione del gene *DMPK*(19q13.3)

La gravità della malattia è generalmente correlata al numero di ripetizioni del DNA.

L'espansione è instabile, il che può spiegare la variabilità clinica.

I meccanismi molecolari alla base delle Manifestazioni cliniche della malattia sono complessi ed ancora non del tutto chiariti

DISTROFIA MIOTONICA (DM1): PROFILO COGNITIVO E COMPORTAMENTALE

Dal 10% al 24% degli individui DM1 mostra ritardo mentale, in particolare quelli affetti dalla forma congenita

i pazienti con la forma infantile di DM1 possono avere un punteggio QI simile a quelli della popolazione normale, ma mostrano difficoltà di apprendimento correlate a compromissione dell'EF, della percezione visiva, della capacità costruttiva e della memoria visiva

i bambini e gli adolescenti affetti dal tipo infantile di DM1 presentavano segni prominenti di psicopatologia, più frequentemente un deficit di attenzione con disturbo da iperattività e disturbo d'ansia (ADHD)

ATROFIA MUSCOLARE SPINALE: CARATTERISTICHE PRINCIPALI

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una malattia che colpisce le cellule nervose delle corna anteriori del midollo spinale da cui partono i nervi diretti ai muscoli e che trasmettono i segnali motori (dette neuroni motori o anche motoneuroni).

La causa della malattia è genetica: il gene responsabile è localizzato sul cromosoma 5 (5q12-13), il suo ruolo è quello di codificare la proteina di sopravvivenza dei motoneuroni, proteina SMN.

Ad oggi sono note più di 60 mutazioni del gene responsabile della SMA

ATROFIA MUSCOLARE SPINALE: VARIANTI CLINICHE

La SMA di tipo I è chiamata anche sindrome di Werdnig-Hoffman. La diagnosi nei bambini affetti da questo tipo viene fatta generalmente nei primi mesi di vita; può manifestarsi altresì una mancanza di movimenti fetali nei mesi finali di gravidanza (sma 0). La malattia è di tipo degenerativa, e di solito il malato non diventa mai in grado di reggere autonomamente la testa o di compiere i normali progressi fisici e motori.

La deglutizione e l'alimentazione possono essere difficoltose, il bambino può mostrare difficoltà a inghiottire persino la propria saliva. C'è una debolezza generale nei muscoli respiratori intercostali e accessori. Il petto può apparire rimpicciolito, incavato o deformato in seguito alla respirazione diaframmatica (addominale).

Se la diagnosi viene fatta entro i primi sei mesi di età, con un corretto supporto respiratorio e fisioterapico il decorso della malattia può differire significativamente a seconda del bambino.

ATROFIA MUSCOLARE SPINALE: VARIANTI CLINICHE

Tipo II: Cronico

La diagnosi del tipo II viene quasi sempre formulata prima dei due anni di età, con una netta maggioranza di casi diagnosticati entro i quindici mesi. I bambini affetti da questo tipo riescono a stare seduti senza bisogno di sostegno, sebbene normalmente non siano in grado di raggiungere la posizione eretta senza aiuto. Sono perciò generalmente in grado di spostarsi utilizzando con le proprie forze una carrozzina a spinta o conducendo tramite l'apposito joystick una carrozzina elettrica. A un certo punto potrebbero essere in grado di stare in piedi, seppur non in modo autonomo ma con l'aiuto di tutori o con supporti per posizione eretta.

Problemi di alimentazione e di deglutizione di solito non sono caratteristici del tipo II; tuttavia, in alcuni pazienti si possono verificare, e si può dunque rendere necessario l'uso di un sondino per l'alimentazione.

Anche i bambini affetti da questo tipo utilizzano la respirazione diaframmatica.

ATROFIA MUSCOLARE SPINALE: VARIANTI CLINICHE

Tipo III: Lieve

La diagnosi del tipo III della malattia, nota anche come malattia di Kugelberg-Welander, o atrofia muscolare spinale giovanile, viene effettuata in un arco di tempo che va da poco dopo i diciotto mesi di età all'adolescenza.

I pazienti affetti dal tipo III sono in grado di stare in piedi da soli e camminare, ma possono avere qualche difficoltà a camminare o ad alzarsi da una posizione seduta o piegata. È possibile riscontrare tremore alle dita e, raramente, fascicolazioni della lingua.

Tipo IV: età adulta

Di solito i sintomi iniziano a manifestarsi dopo i trentacinque anni. La SMA adulta si caratterizza per un inizio insidioso e una lenta progressione. Raramente vengono colpiti i muscoli respiratori e quelli della deglutizione

ATROFIA MUSCOLARE SPINALE : PROFILO COGNITIVO E COMPORTAMENTALE

I bambini con SMA sono universalmente considerati "normali nell'intelletto" o addirittura "più dotati della media" e questa è una chiara distinzione rispetto ai ragazzi DMD

Inoltre, le abilità richieste nelle componenti verbali dei test di intelligenza sono più sviluppate nei pazienti con SMA, suggerendo che questi bambini sviluppano strategie efficaci e utili per compensare il loro handicap fisico con l'acquisizione di abilità e conoscenze cognitive

ATROFIA MUSCOLARE SPINALE : PROFILO COGNITIVO E COMPORTAMENTALE

Scoto et al., hanno recentemente descritto un'ampia coorte di bambini e adulti affetti da una forma particolare di SMA, identificata come atrofia muscolare spinale congenita autosomica dominante o sporadica con predominanza degli arti inferiori (SMA-LED) in cui circa il 30% presentava un deterioramento cognitivo da lieve a moderato e /o comorbidità comportamentali coerenti con i tratti ADHD, che non sembrano essere correlati alla gravità della compromissione motoria

Anche nell'atrofia muscolare spinale e bulbare (SBMA), la malattia di Kennedy, un'altra forma di PMA, è stato recentemente riscontrato un disturbo cognitivo minore nella memoria di lavoro (digit span backward task), nella categoria di fluenza verbale (single letter fluency task) e nella capacità di archiviazione della memoria (digit span forward task)

CEFALEE IN ETÀ PEDIATRICA: EMICRANIA

EMICRANIA

Senz' aura



Mal di testa pulsante in sede fronto-temporale mono o bilaterale che peggiora con l'attività fisica o mentale
Nausea
Vomito
Dolore addominale
Fono e fotofobia (estrema sensibilità alla luce e al suono)



Con aura



Stesse caratteristiche precedenti con in più:

Cambiamenti nella visione
Deficit campimetrici visivi (emicrania retinica)
Parestesie ed acufeni
Difficoltà a parlare

CEFALEE IN ETÀ PEDIATRICA: CEFALIA TENSIVA

**Una tensione pressante nei muscoli della testa o del collo
Dolore da lieve a moderato, non punitivo su entrambi i lati della testa
Dolore che non è peggiorato dall'attività fisica
Mal di testa che non è accompagnato da nausea o vomito, come spesso accade con l'emicrania**

I bambini più piccoli possono ritirarsi dal gioco usuale e vogliono dormire di più. Il mal di testa di tipo tensivo può durare da 30 minuti a diversi giorni

LA CEFALEA A GRAPPOLO

È molto rara in età pediatrica

Si manifesta con episodi di dolore intenso, della durata di circa 30 minuti, a carico di una regione orbitaria.

Spesso si associa a nausea, vomito, fonofobia e fotofobia, lacrimazione intensa, arrossamento congiuntivale, abbassamento della palpebra (ptosi) e ostruzione nasale.

CEFALEE SECONDARIE IN ETÀ PEDIATRICA

Le cefalee secondarie sono determinate da una condizione organica cerebrale, extracerebrale o da una malattia sistemica e includono le cefalee primarie esacerbate da una causa organica e le forme iatrogene (Lewis DW, et al. 2010).

- ❖ **condizioni febbrili acute (es. influenza, infezioni delle alte vie respiratorie, sinusiti)**
- ❖ **cefalee post traumatiche (le cefalee acute post trauma si risolvono generalmente nell'arco di 7-10 giorni);**
- ❖ **terapie farmacologiche (la cefalea viene riportata essere un effetto indesiderato piuttosto comune in seguito all'utilizzo di molti farmaci);**
- ❖ **cefalee da eccessivo utilizzo di analgesici (l'utilizzo in eccesso di farmaci analgesici è una delle più comuni cause di cefalea cronica secondaria)**
- ❖ **grave ipertensione sistemica acuta (può causare cefalea o essere una risposta all'aumento della pressione endocranica);**
- ❖ **meningite acuta o cronica;**
- ❖ **neoplasia cerebrale;**
- ❖ **ipertensione endocranica idiopatica;**
- ❖ **idrocefalo**
- ❖ **emorragia intracranica.**

Importanti elementi della storia clinica del bambino e dell'adolescente con cefalea

Caratteristiche cliniche	Possibile significato
STORIA CLINICA DELLA CEFALEA	
Età d'esordio	<ul style="list-style-type: none"> - L'emicrania esordisce frequentemente nella prima decade di vita. - La cefalea cronica non progressiva esordisce generalmente in adolescenza.
Modalità di esordio	Un esordio improvviso di una cefalea molto intensa (es. cefalea "a rombo di tuono" o "peggiore episodio di cefalea della mia vita") può essere indicativo di emorragia intracranica.
Qual è il pattern temporale della cefalea: acuto, acuto ricorrente, cronico progressivo, quotidiano non progressivo o misto?	Aiuta a determinare la causa della cefalea. Le cefalee intermittenti separate da periodi di benessere sono frequentemente delle forme emicraniche. Le forme di cefalea caratterizzate da fastidio intenso e andamento progressivo pongono il sospetto diagnostico di cefalea secondaria. Le forme di cefalea di tipo tensivo hanno generalmente un andamento cronico non progressivo.
Quanto spesso si verifica la cefalea?	<p>L'emicrania tipicamente ha frequenza settimanale o inferiore. La cefalea di tipo tensivo può verificarsi quotidianamente o per molti giorni alla settimana. Alcune specifiche sindromi cefalalgiche come la cefalea a grappolo si caratterizzano per periodi con attacchi frequenti raccolti in clusters della durata di settimane/pochi mesi cui fanno seguito lunghi periodi di benessere.</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'emicrania si verifica tipicamente 2-4 volte al mese; quasi mai tutti i giorni. - La cefalea cronica non progressiva può verificarsi dai 5 ai 7 giorni alla settimana. - La cefalea a grappolo tipicamente si verifica 2-3 volte al giorno per diversi mesi con successivi lunghi periodi liberi.
Quanto dura un episodio di cefalea?	<ul style="list-style-type: none"> - Gli episodi di emicrania durano tipicamente dalle 2-3 ore nel bambino piccolo e possono durare più a lungo (48-72 ore) nell'adolescente. - La durata degli episodi di cefalea di tipo tensivo è variabile; gli episodi possono durare tutto il giorno. - Gli episodi di cefalea a grappolo in genere durano 5-15 minuti ma possono durare anche 60 minuti.
C'è un'aura come sintomo prodromico?	L'aura o altri sintomi prodromici sono suggestivi di emicrania; se i sintomi prodromici sono focali e ripetutamente localizzati a livello della stessa regione corporea, una crisi epilettica o anomalie vascolari o strutturali devono essere sospettate.
Quando si verifica la cefalea?	<ul style="list-style-type: none"> - Una cefalea che causa risveglio dal sonno o che frequentemente si verifica al risveglio può essere indicativa di un aumento della pressione intracranica/lesione occupante spazio. - Gli episodi di cefalea di tipo tensivo si verificano tipicamente alla fine della giornata.