

CASO CONTRIBUTIVO

Una neonata con ipotonia ed un viso particolare

Augusto Biasini¹, Luca Rocchetti², Lucia Marvulli¹, Maria Rosa Pizzitola³

¹UO terapia Intensiva Pediatrica e Neonatale Osp. M.bufoalini
Cesena

²UO Genetica Medica Area Vasta Romagna

³Pediatra di Famiglia

Indirizzo per corrispondenza: abiasini@ausl-cesena.emr.it

An hypotonic newborn with a special look

Key words

Abstract

The cure and care of the children with congenital chronic disabilities is the real challenge for the hospital-territorial network cooperative model. This organizational strategy will achieve success only if all the caregivers work strictly together to obtain the best assistance of the children and their families. A case report of a newborn with global muscles weakness and a particular face, is described outlining this way of caring. The reader is driven to the correct diagnosis by following a logical approach. Adequate communication of the disease is of crucial importance and was made during the joint-meeting between the healthcare team and the family. This is the appropriate method to maintain a good relationship, giving parents hope despite the awareness of the uncertainty of outcomes.

se non una lieve prominenza frontale che simula la presenza di bozze e una micrognatia. I piedi sono entrambi torti tipo equino varo supinato, è presente un edema cutaneo diffuso, i genitali esterni sono nella norma, l'ipotonia senza movimenti spontanei ("general movements") è più evidente al collo, la postura è "a rana" con gli arti inferiori flessi sul tronco, la suzione è scarsa o assente, i riflessi arcaici sono evocabili, presenti quelli osteotendinei (ROT), l'obiettività cardiaca è nella norma.

Cosa diciamo ai genitori? Cerchiamo di non far male parlando di possibile malattia già presente alla nascita che si dovrà precisare con esami e tempo, osservando la capacità della piccola di respirare bene in modo autonomo e di nutrirsi da sola; i genitori faticano a capire ma non chiedono di più concentrandosi sull'assistenza alla bambina.

Nelle prime 48 ore di vita R.R. ha richiesto solo un minimo fabbisogno di ossigeno, l'ipotonia iniziale è progressivamente diminuita con comparsa di deboli movimenti agli arti superiori e collo, mentre quelli inferiori sono rimasti fermi, mantenendo l'iniziale postura a rana, la bocca, per gran parte del tempo aperta, ha continuato a mostrare la particolare forma delle labbra "a tenda"; l'edema diffuso si è progressivamente riassorbito. La suzione compare e migliora progressivamente sensibile alla intensa stimolazione della madre e degli operatori (fisioterapisti/infermiere), con buona coordinazione suzione/deglutizione/respirazione. La madre è sempre stata positivamente impegnata verso la sua bimba col canto di filastrocche e la lettura del libro in reparto. Nessuna anomalia alle indagini laboratoristiche e strumentali (ecografia cerebrale, addominale, cardiaca, Elettrocardiogramma (ECG), radiografia del torace, Fundus Oculi, Otoemissioni Acustiche).

ABSTRACT

R.R. è una bimba nata a termine (38 sett + 1 gg) da parto indotto per polidramnios (circa 7 l di liquido amniotico allagano la sala parto al momento della rottura delle membrane), che esita in taglio cesareo urgente per decelerazioni al tracciato cardiocografico. Alla nascita la neonata si presenta ipotonica con una respirazione insufficiente, la frequenza cardiaca (FC) è > 100 battiti per minuto (bpm); viene assistita con ventilazione non invasiva in maschera e ossigeno (FiO₂ max 0.9) fino alla comparsa di respiri superficiali ma efficaci. Si assiste al miglioramento della ossigenazione che alla pulsossimetria (SaO₂) non supera l'86-90%. Viene quindi trasferita alla nostra struttura con ossigeno (FiO₂ 0.30) in culla (APGAR 5 a 1', 8 a 5'; peso 3110 (>50°), lunghezza 52 cm (50°), circonferenza cranica 35,8 cm (<97°). All'esame obiettivo la facies appare sui generis con ipotonia marcata e amimia: la bocca è mantenuta aperta e le labbra hanno una caratteristica disposizione "a tenda"; non vi sono altre note dismorfiche

LA DIAGNOSI

Il percorso diagnostico si profila nel capitolo delle **ipotonia neonatali** ricercando l'obiettività più specifica di ogni patologia. Micrognazia, piede torto, edema diffuso sono segni secondari alla scarsa motilità fetale del terzo trimestre e quindi non utili a inquadrare le cause del difetto. Ancora una volta è la storia familiare, raccolta in corso di consulenza genetica, che guida alla diagnosi corretta. Sono infatti emersi tre casi di familiari consanguinei per linea materna che hanno sviluppato cataratta giovanile. Questo elemento, in relazione alla sintomatologia presentata è già patognomonico. Inoltre la madre della piccola presenta lievissimi, ma inequivocabili segni della malattia: pur non presentando i segni della miotonia alle mani, la facies si presenta amimica con il labbro inferiore leggermente protruso, il viso ha un ovale tipicamente allungato con il mento appuntito; in aggiunta, pur essendo assente la ptosi palpebrale, riferisce però un certo grado di affaticabilità dopo sforzo serale comparso relativamente di recente.

Questa ricorrenza è molto specifica della Distrofia miotonica di Steinert (DMS) e il sospetto diagnostico è coerente con l'aspetto clinico della bimba¹. La DMS è confermata dall'indagine genetica (analisi molecolare che ha mostrato amplificazione delle triplette CTG nella regione 3' UTR non tradotta del gene DMPK in un range >150-1000 triplette), il cariotipo è risultato normale. L'entità numerica di amplificazione delle triplette correla con l'epoca di esordio clinico, attualmente è in corso la valutazione genetica sulla madre.

UNA DIAGNOSI DIFFERENZIALE RAGIONATA E SEMPLICE

L'ipotonìa neonatale, in assenza di note dismorfiche che richiama un quadro sindromico complesso, e in assenza di chiari segni d'allarme prenatale a eziopatogenesi definita (distacco di placenta, prolasso di funicolo o sua rottura) che possano far pensare a una Sindrome Ipossico Ischemica, deve essere messa in relazione con il sospetto di²:

- Distrofia miotonica tipo 1 (DMS) (discriminabile a livello molecolare dal riscontro di mutazioni nel gene DMPK)

- Distrofia miotonica tipo 2 (DM2) (discriminabile a livello molecolare dal riscontro di mutazioni nel gene CNBP)
- Atrofia muscolare spinale (SMA) (discriminabile a livello molecolare dal riscontro di mutazioni nel gene SMN1) (i ROT sono assenti)

Se la lunghezza del frammento CGT del gene DMPK è nel range di normalità e se l'analisi molecolare del gene CNBP ed eventualmente del gene SMN1 ha dato esito nella norma occorre valutare la possibilità di effettuare una valutazione EMG ed eventualmente una biopsia di muscolo per avviare la diagnosi differenziale verso le miopatie congenite che sono diagnosticabili a livello molecolare. La presenza di note dismorfiche tipiche guiderà peraltro alla sindrome specifica (es. sindrome di Down, Prader Willi (PWS) o DMS).

In questo caso la presentazione era tale da orientare fortemente il sospetto diagnostico (*Figura 1*):

- la presenza dei ROT e l'assenza di fascicolazioni linguistiche ha allontanato la SMA1.
- la normalità dei genitali ha allontanato la PWS
- la familiarità era assolutamente tipica per DMS



Figura 1. La caratteristica bocca a “tenda”

La **malattia di Steinert** ha una prevalenza di 1/20.000. Si associa a mutazioni di un locus sul cromosoma 19q13-2 (ripetizione anomala della tripletta CTG, ovvero > 34 ripetizioni, con maggiore penetranza allelica se > 50 ripetizioni)³. La trasmissione è autosomica dominante e può verificarsi “anticipazione” (ossia la malattia tende sempre di più ad aggravarsi e manifestarsi più precocemente nelle generazioni successive). La diagnosi è confermata dalla genetica molecolare che rileva le anomalie del gene localizzato su 19q13-2. Tre forme sono descritte⁴: La forma lieve: è presente solo la cataratta giovanile, una lieve miotonia o il diabete mellito. La forma classica

colpisce diversi organi: la sintomatologia predominante è la debolezza dei muscoli distali e facciali con ptosi palpebrale, miotonia agli arti che impedisce le normali attività; a livello cardiaco sono frequenti i difetti di conduzione (90%) che possono portare a morte e spesso si associano alla morte in culla, a livello intestinale possono presentare disfagia, alterazioni dell'alvo con diarrea e stipsi fino alla pseudo ostruzione, aumento delle transaminasi; sono presenti deficit intellettivi disturbi psicotici di tipo ossessivo-compulsivi, ipersomnia ed apnee nel sonno, cataratta oculare; coesistono disturbi endocrini: iperinsulinismo, diabete, ipogonadismo con infertilità,

deficit di GH; tipica è la calvizie frontale. La forma congenita è causata dalla ripetizione di un gran numero di triplette CTG che per lo più deriva dal ramo materno: maggiore è il numero di triplette più grave è la sintomatologia clinica. Spesso c'è insufficienza respiratoria, i deficit intellettivi con atrofia cerebrale sono presenti nel 50-60%, è possibile l'autismo e la deambulazione ha un atteggiamento miopatico. In presen-

za di familiari affetti è possibile effettuare diagnosi prenatale con prelievo di villi coriali a circa 12 settimane di età gestazionale ed estrazione del DNA: la diagnosi è definita dalla presenza di una espansione dell'allele DMPK ma non è tutt'ora possibile predire se il feto con mutazione avrà la forma congenita o una distrofia miotonica di un altro tipo (*Tabella I*).

Segni e Sintomi	Forma Lieve	Forma Classica	Forma Congenita
Miotonia Cataratta giovanile	Si Si	Si Si	Si
Debolezza muscoli distali, facciali, bocca a tenda Aritmie cardiache Disfagia, stipsi, diarrea Calvizie frontale		Si Si Si Si Si	Si Si
Insufficienza respiratoria Malformazioni congenite arti Atrofia cerebrale Autismo / Psicosi		Si	Si Si Si Si

LA COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI

Discutiamo di tutto ciò col pediatra di famiglia della piccola, il genetista, la psicologa, la coordinatrice e l'infermiera che seguì R.R. durante il ricovero e prepariamo il "joint-meeting" (JM) cioè l'incontro con i genitori per la comunicazione della diagnosi e la discussione dei problemi che R.R. si troverà ad affrontare. Ci ripetiamo che l'impatto relazionale sarà più condizionato dal "come" diremo le cose e meno dalle parole che verranno dimenticate, che l'atmosfera di empatia che sapremo creare, pur nella chiarezza espositiva della malattia, farà sentire i genitori meno perduti limitando le fantasie catastrofiche.

Adotteremo, per l'incontro, il protocollo SPIKES (Setting, Perception, Invitation, Knowledge, Empaty, Strategy)⁵ che consiste nei seguenti passi: a) preparare il contesto pronti all'ascolto; b) esplorare ciò che i genitori sanno già; c) dare solo le informazioni importanti per i genitori; d) fornire alla coppia i dati necessarie a comprendere la clinica; e) lasciare emergere le emozioni; f) concordare il piano di cura; il pdf potrà accogliere i bisogni fisici, emozionali, psicologici e spirituali della famiglia se sarà valorizzato e sostenuto dagli ospedalieri. R.R. ha una malattia rara ed averla identificata in modo preciso è comunque positivo per la famiglia. In genere il 40% dei pazienti con una malattia rara ha ricevuto una diagnosi errata prima di quella corretta⁶. L'assistenza di cui R.R. avrà bisogno viene definita come "media" e "permanente".

Con queste premesse, il JM famiglia-operatori avvenne in modo soddisfacente ed efficace a circa un mese di vita: erano presenti i genitori con la piccola, il neonatologo, il genetista e l'infermiera dedicata a R.R. mentre il pdf partecipò in viva voce telefonica. La comunicazione ufficiale della diagnosi, con la consegna alla famiglia della descrizione molecolare della DMS avvenne durante l'incontro; i genitori, durante il

periodo trascorso a casa, avevano avuto modo di rinforzare il loro attaccamento alla piccola riconoscendone le risorse ed erano in parte preparati ad accogliere la diagnosi.

COSA FARE NEL FOLLOW UP ?

La gestione integrata dell'assistenza alla piccola prevede annualmente il controllo della glicemia e Hb Glicata, valutazione della funzionalità tiroidea, degli ormoni sessuali e l'ECG/Holter: l'alta mortalità è data da complicazioni cardiache. Va seguita la crescita e lo sviluppo neuroevolutivo, prevedendo la fisioterapia respiratoria, kinesiterapia e la correzione dei difetti ortopedici.

Ogni due anni va eseguita la visita oculistica per cogliere la comparsa di cataratta.

Vanno evitati alcuni farmaci quali: fluidificanti, sedativi e morfina per il rischio di depressione respiratoria e di occlusione intestinale, antiaritmici di classe A, Amiodarone e beta bloccanti per interferenza sul ritmo, gli anticolinergici per ritenzione urinaria, le statine per il possibile aumento della debolezza muscolare, e gli anestetici per l'ipotetica ipertermia maligna e arresto respiratorio.

Attualmente il pdf ha con la famiglia un buon rapporto e si sente telefonicamente con gli ospedalieri che conducono il follow up alle cadenze previste; racconta che R.R. ha ora 3 mesi, il peso è 4290 gr, la lunghezza 56 cm, la CCr. 38,5 cm, succhia al seno e il pianto, prima quasi impercettibile è diventato più forte e la piccola si lascia ora consolare dalla madre. L'inseguimento visivo e i potenziali uditivi sono normali. Il tono muscolare è un pò migliorato e i gessetti (*Figura 2*), posti dopo intervento ortopedico, sono stati sostituiti con tutore a permanenza (*Figura 3*). La relazione che la madre ha con la figlia è soddisfacente.



Figura 2. R.R. con i gessetti correttivi dopo l'intervento ortopedico



Figura 3. R.R. con la madre

UNA RIFLESSIONE PIÙ AMPIA?

Il caso di R.R. può costituire un esempio di buona collaborazione fra i vari specialisti dell'ospedale e territorio nell'affrontare unitariamente una malattia cronica. Nello scenario attuale in cui ci sono sempre meno bambini e meno malattie infettive, mentre i pediatri lamentano la scarsità di problemi medici e la futilità delle richieste delle famiglie, e aumenta l'inappropriato accesso al Pronto Soccorso, dedicare risorse assistenziali e relazionali alle malattie croniche e complesse che stanno aumentando, è una saggezza culturale e professionale. Ci vuole coraggio da ambedue le parti: gli ospedalieri devono cedere con ragionevolezza il credito di fiducia che la famiglia ha loro affidato al team del territorio (pdf e collabo-

ratori) e questi devono essere all'altezza del compito aumentando la loro disponibilità, cultura ed empatia. Solo in questo modo la rete "dimissione protetta" cesserà di essere appena uno schema, ben delineato da una delibera regionale e attuato dalle aziende, ma spesso teorico e quindi insufficiente nelle risposte, e divenire una vera rete di cura efficace del bambino nella sua famiglia.

Bibliografia

1. Tonetto P, Spola R, Bagna R, et al. Steinert's myotonic dystrophy: severe neonatal form with unknown family history. Acta Biomed Ateneo Parmense 2000;71 Suppl 1:755-7.
2. Laugel V, Cossee M, Matis J et al. Diagnostic approach to neonatal hypotonia: retrospective study on 144 neonates. Eur

J Pediatr. 2008 167(5). 517-23.

3. Bell, D.B. Smith D.W. Myotonic dystrophy in the neonate. J Pediatr 1972;81(1):83-6.

4. Pearce rR.G, Howeler CJ. Neonatal form of Dystrophia myotonica: five cases in preterm babies and a review of earlier reports. Arch Dis Child 1979;54(5):331-8.

5. Baile WF, Buckman R, Lenzi R et al. SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. Oncologist 2000;5(4):302-11

6. G.Tornese,V.Declich, G.Ciana et al Sintomi comuni per malattie rare. Un approccio generale del pediatra ai pazienti con malattie rare. Medico e Bambino 2007;26:230-36.