



## **Atassia in ex-prematurato: un caso pediatrico**

Pizzo D., Leoni M.C., Rundo B., Tasso G., Marchi A.

*Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS  
Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

### **INTRODUZIONE**

Nel 1916 Guillain, Barré e Strohl descrissero la Sindrome (SGB), nota anche come poliradicolonevrite acuta idiopatica o sindrome di Landry-Guillain, come una forma di neuropatia immuno-mediata demielinizzante e infiammatoria ad esordio rapido. Forma di polineuropatia infiammatoria acuta, rapidamente progressiva, caratterizzata da debolezza muscolare e lieve perdita della sensibilità nei segmenti distali, che inizia, nei 2/3 dei casi, da 5 giorni a 3 settimane dopo una banale infezione, un intervento chirurgico o un'immunizzazione. La sindrome di Guillain-Barré è la più frequente forma di neuropatia acquisita da demielinizzazione.

Sebbene non sia ancora nota l'origine della malattia, è stato supposto un meccanismo immunologico con attivazione dell'immunità umorale e cellulare. Si ritrovano lungo il decorso dei nervi periferici aree focali di demielinizzazione segmentale con infiltrati perivascolari ed endoneurali di linfociti e monociti; tali aree si trovano anche sulle radici e sui nervi cranici. Nei casi più gravi è presente anche la degenerazione dell'assone e, in alcuni

pazienti, l'anomalia primitiva consiste in una degenerazione assonale precoce piuttosto che in una demielinizzazione. La malattia ha un'incidenza di 1 caso su 100.000 all'anno in entrambi i sessi nei pazienti pediatrici tra 0 e 18 anni. La malattia ha un esordio acuto e non è dimostrata una predisposizione genetica. L'acme si raggiunge in 1-2 ore o giorni e massimo in 1-2 settimane e si manifesta con tetraplegia e insufficienza respiratoria.

I sintomi precoci sono parestesie e bruciori alle dita di mani e piedi, ipostenia simmetrica progressiva prima distale poi prossimale (paralisi ascendente di Landry), dolori muscolari, deficit della sensibilità discriminativa profonda (pressione, vibrazione). Nel 90% dei pazienti, il deficit di forza è massimo alla 3<sup>a</sup> settimana. La debolezza è sempre più evidente dei sintomi di tipo sensitivo ed è più frequente, inizialmente, a livello prossimale. C'è anche una perdita dei riflessi tendinei profondi, tali riflessi sono alterati nella prima settimana nel 30% dei casi e nella terza nel 70% dei casi. I muscoli sfinterici sono di solito risparmiati.

Più del 50% dei pazienti con quadri gravi presenta debolezza muscolare a livello facciale e orofaringeo e circa il 5-10% deve essere intubato a causa dell'insufficienza respiratoria; in tali pazienti, inoltre, sono spesso presenti alterazioni neurovegetative (come fluttuazioni della PA), anomalie della secrezione di ADH, aritmie cardiache, modificazioni pupillari. La paralisi respiratoria e le modificazioni neurovegetative possono esporre il paziente a pericolo di vita. Circa il 5% dei pazienti muore.

Ci sono anche deficit dei nervi cranici: paralisi facciale, deficit degli oculomotori, sindrome bulbare. La malattia è preceduta 1-2 settimane prima da un'infezione delle vie aeree superiori o da una diarrea da *Campylobacter Jejuni*, infezioni virali da EBV, CMV, HIV.

La diagnosi dopo 5-6 giorni dall'esordio si dimostra con l'aumento dei tempi di conduzione, riduzione dei potenziali d'azione muscolare, le latenze distali sono prolungate così come l'onda F (interessamento porzioni prossimali del nervo) e onde H ritardate o assenti (perdita riflessi achillei). L'elettromiografia dimostrerà anche una degenerazione assonale.

L'esame del liquor dimostra proteinnorachia non associata a pleiocitosi (dissociazione albumino-citologica). Il liquor viene prelevato mediante l'introduzione di un ago nel canale vertebrale. Fisiologicamente il liquor contiene basse concentrazione di proteine; pertanto, il riscontro dell'aumento delle proteine, senza che vi sia un parallelo aumento dei leucociti nel liquor, può essere indicativo di sindrome di Guillain-Barré.

Tra gli autoanticorpi più frequentemente osservati in questi pazienti, sia al momento della diagnosi che nel monitoraggio della malattia, ci sono gli anticorpi anti-gangliosidi e anti-fosfolipidi.

La malattia è autolimitante, ossia con recupero spontaneo nell'arco di 6-8 settimane, ma talora permangono degli esiti. La precocità dell'intervento terapeutico risulta cruciale. I difetti residui possono richiedere l'applicazione di apparecchi ortopedici o la chirurgia correttiva. L'apporto di liquidi dovrà essere sufficiente per mantenere un volume urinario di almeno 1-1.5 l/die. Gli arti devono essere protetti contro i traumi o le compressioni dovuti alle lenzuola e alle coperte del letto. Il calore allevia il dolore e permette le prime terapie fisiche; deve essere evitata l'immobilizzazione che può causare anchilosi. Si dovranno praticare subito movimenti passivi ampi delle articolazioni e, non appena le condizioni cliniche lo permettano, anche gli esercizi attivi.

I corticosteroidi peggiorano la prognosi della sindrome di Guillain-Barré e non devono essere utilizzati. La plasmateresi è utile quando eseguita

precocemente durante la malattia ed è il trattamento di scelta nei pazienti acuti. È una procedura relativamente sicura che abbrevia il decorso clinico della malattia, diminuisce la mortalità e l'incidenza delle paralisi permanenti.

Infusioni giornaliere di immunoglobulina per via endovenosa 400 mg/kg/*die*, somministrata durante le prime due settimane, sono efficaci quanto la plasmaferesi e possono risultare più sicure. Pertanto, se il paziente non risponde alla plasmaferesi o se questa non è disponibile o non può essere effettuata (per difficoltà di accesso venoso o in caso di instabilità emodinamica), dovranno essere adottate le  $\gamma$ -globuline. Nella neuropatia ricorrente cronica, i corticosteroidi migliorano il deficit di forza e possono risultare necessari per molto tempo. I farmaci immunosoppressori (azatioprina) e la plasmaferesi giovano ad alcuni pazienti.

### **CASO CLINICO**

M.I.F.G, 5 anni, è nata alla 23 settimane +5 giorni di gestazione mediante parto eutocico dopo gravidanza caratterizzata da minaccia di aborto nel I trimestre. Il peso alla nascita era di 685 grammi.

La piccola è stata ricoverata presso la Divisione di Terapia intensiva Neonatale per broncodisplasia polmonare, ROP, paralisi ostetrica all'arto superiore sinistro, ittero del pretermine (manca documentazione clinica). Dalla dimissione M.I.F.G. è stata sottoposta a periodici controlli presso la Patologia Neonatale, riferiti nella norma. Dalla nascita la bambina è inoltre seguita dal punto di vista neurologico ed è stata sottoposta a fisioterapia per esiti di paralisi ostetrica all'arto superiore sinistro. La piccola ha sempre goduto di buona salute compatibilmente con la patologia di base.

Nel mese di Novembre 2008 la bambina ha iniziato a lamentare difficoltà alla deambulazione. All'inizio di Dicembre 2008 è stata eseguita visita neuropsichiatrica, riferita nella norma.

Giunge in data 16/12/08 presso il pronto Soccorso della Clinica Pediatrica, inviata dalla Pediatra Curante, per peggioramento della sintomatologia da circa 5 giorni, con progressiva perdita di equilibrio e caduta a terra. Non riferita febbre nè altri sintomi generali. Un episodio di vomito alimentare in data 12/12/08, a risoluzione spontanea. M.I.F.G. lamentava nausea da circa un mese, per cui stava assumendo omeprazolo dopo visita gastroenterologica.

In considerazione della storia clinica della piccola e della sintomatologia lamentata, si è deciso per il ricovero per gli accertamenti e le cure del caso. All'same obiettivo all'ingresso la piccola presentava peso corporeo di 15.8 Kg, altezza di 105 cm, pressione arteriosa di 118/64 mmHg. Era in buone condizioni generali, compatibilmente con la patologia di base. Bimba vigile e reattiva. Rispondeva alle domande in modo coerente, con qualche difficoltà nel linguaggio. Mingazzini I e II nella norma. Non deficit di forza, pupilla destra isociclica ed isocorica, sinistra non valutabile per cecità monolaterale, esito di ROP.

Cute e mucose rosee e normoidratate. Cavo orale e faringe roseo. Murmure vescicolare normotrasmeso su tutto l'ambito polmonare, senza franchi rumori patologici aggiunti. Toni cardiaci validi, ritmici, pause apparentemente libere da soffi. Addome trattabile, piano, non dolente alla palpazione superficiale e profonda, non organomegalia. Genitali esterni di tipo femminile, impuberi, normoconformati.

Apparato scheletrico normale all'apparenza, con esito di paralisi all'arto superiore sinistro. Stazioni linfonodali superficiali apparentemente indenni.

Deambulazione a base allargata, con appoggio prevalente sulla punta dei piedi. Difficoltà a camminare in linea retta con un episodio di parziale perdita di equilibrio, senza caduta a terra. Non segni meningei.

La piccola è stata sottoposta a numerosi esami ematochimici che hanno evidenziato modesta leucocitosi con indici di flogosi (PCR) negativi e un CKMB *borderline* (26 mU/ml). La coagulazione, la funzionalità renale ed epatica sono risultate nella norma.

Durante la degenza M.I.F.G. si è sempre mantenuta apiretica ed in buone condizioni generali.

In data 17/12/08 è stato eseguito esame elettroencefalografico che mostrava attività basale di tipo theta di medio voltaggio sulle regioni di destra e che appare di minore ampiezza sulla regione temporale di sinistra. L'attività nel complesso appariva più depressa sulle regioni di sinistra.

La piccola è stata quindi sottoposta a visita neuropsichiatrica infantile: all'esame neurologico si segnalava l'assenza dei ROT agli arti inferiori. L'ipotesi più probabile era quindi un'atassia cerebellare acuta post infettiva ma vista l'assenza dei ROT era stata consigliata l'esecuzione di esame elettromiografico agli arti inferiori ed eventualmente puntura lombare.

E' stato pertanto eseguito esame elettromiografico che mostrava: lieve rallentamento delle conduzioni motorie e sensitive, ampiezza di potenziali motori SPI e SPE destro e sinistro e mediano destro lievemente ridotte, latenza distale motoria mediano destro allungata, risposte F assenti agli arti inferiori, latenza allungata e ipoeccitabile agli arti superiori. I dati erano, quindi, compatibili con una sofferenza polineuropatica (poliradicoloneuropatica) motoria e sensitiva. Sofferenza mista demielinizzante e, di minore entità, assonale.

In considerazione della consulenza neuropsichiatrica e dell'esito dell'elettromiografia, in data 19/12/08 è stata effettuata rachicentesi diagnostica, che ha evidenziato un danno di barriera ematoliquorale.

Per tale motivo, in data 19/12/08 è stata intrapresa terapia infusiva con immunoglobuline per via endovenosa (7.5 grammi in 8 ore per via endovenosa il giorno 19/12/08, dal giorno 22/12/08 al giorno 25/12/08). Durante la degenza si è osservato il progressivo miglioramento della sintomatologia neurologica, con ripresa della deambulazione a base ridotta, con mantenimento dell'equilibrio durante la marcia.

Per il riscontro di valori pressori ai limiti superiori della norma per età, M.I.F.G. è stata sottoposta a screening trombofilico, registrazione Holter della pressione arteriosa ad ecografia renale e dei tronchi sovra-aortici, tutti risultati nella norma. L'esame elettrocardiografico mostrava un'aritmia sinusale. È stato inoltre eseguito esame radiografico del torace, risultato negativo per lesioni parenchimali a focolaio in atto e caratterizzato da reperti cardiaci nei limiti di norma.

Per la comparsa di episodi di vomito ed inappetenza, in data 21/12/08 la piccola è stata posta in terapia infusiva con soluzioni glucoeletrolitiche, con progressivo miglioramento della sintomatologia e ripresa della normale alimentazione. L'obiettività cardiorespiratoria ed addominale si sono sempre mantenute nei limiti della norma.

La piccola è stata dimessa in buone condizioni generali, con diagnosi di sindrome di Guillain-Barré in ex-prematuro.

## DISCUSSIONE

La diagnosi differenziale la va fatta con la mielite traversa di qualunque origine e con il botulismo, in cui le tossine agiscono a livello della giunzione neuromuscolare. La poliomielite acuta, per la quale sono disponibili test sierologici, si manifesta in forma epidemica con febbre, malessere e pleiocitosi nel liquor.

Nell'infestazione da zecche del cuoio capelluto si può avere una neuropatia motoria ascendente, soprattutto nei bambini, con perdita dei riflessi profondi e sensibilità conservata. Con l'allontanamento delle zecche, tutti i sintomi si risolvono. Inoltre, bisogna considerare la poliradicoloneuropatia infiammatoria demielinizzante cronica ad eziologia autoimmune, che presenta andamento subacuto o cronico e si avvale della terapia cortisonica.

Circa il 10% dei pazienti presenta ricadute dopo un miglioramento iniziale, andando così incontro a polineuropatia recidivante cronica. Le caratteristiche anatomopatologiche e di laboratorio sono simili a quelle della forma acuta, nella quale però la debolezza muscolare è asimmetrica e progredisce molto più lentamente. I nervi possono diventare palpabili a causa di ripetuti episodi di demielinizzazione segmentale e rimielinizzazione.

Nell'ambito delle polineuropatie demielizzanti acute (CIDP), lo spettro clinico della sindrome di Guillain-Barrè è eterogeneo e comprende le seguenti varianti:

1. la poliradicolonevrite infiammatoria demielinizzante cronica (CIDP), che può presentarsi con attacchi ripetuti o con decorso progressivo lento: coinvolge le fibre sensitive e motorie degli arti (debolezza, parestesie, perdita della sensibilità distale, riflessi assenti);

2. la neuropatia demielinizzante infiammatoria acuta (AIDP), associata ad anticorpi anti-mielina e anti-galattocerebroside (in caso di pregressa infezione da *mycoplasma*);
3. la sindrome di Miller Fisher (MFS), ad andamento subacuto e conseguente, in molti casi a infezione da *Campylobacter Jejuni*; è caratterizzata da oftalmoplegia acuta, atassia sensitiva, iporiflessia. Nel 90% c'è positività per gli anticorpi anti GQ1b, ganglioside presente sulle fibre dei nervi oculomotori e sulle fibre sensitive di grosso calibro. Il massimo deficit si verifica entro 4 settimane all'inizio della malattia.
4. La neuropatia acuta assonale motoria (AMAN), che si manifesta di solito con ptosi palpebrale e marcia instabile (atassica).

La sindrome di Guillain-Barré rappresenta un'emergenza medica e richiede un monitoraggio e un supporto costanti delle funzioni vitali. In particolare, si dovranno mantenere pervie le vie aeree, valutando frequentemente la capacità vitale, in maniera da poter assistere la respirazione, in caso di necessità.

## **RIASSUNTO**

La sindrome di Guillain-Barré è una neuropatia infiammatoria autoimmune, caratterizzata da formicolio, debolezza o paralisi a livello delle gambe, delle braccia, dei muscoli respiratori e del viso. La causa precisa della sindrome è ad oggi ancora sconosciuta. Comunque, in circa il 70% dei pazienti, un'infezione o un vaccino o un intervento chirurgico recente possono scatenare una risposta autoimmune. I primi sintomi della Sindrome di Guillain-Barré includono:

- Progressiva debolezza muscolare simmetrica agli arti e alla faccia.
- Sensazione di formicolio o punture, solitamente a livello di mani e piedi.
- Dolore.
- Perdita dei riflessi osteotendinei.

La sintomatologia può svilupparsi nell'arco di ore, giorni o settimane e può variare in severità da una minima paralisi ad una paralisi totale, inclusa l'insufficienza respiratoria da interessamento dei muscoli respiratori. La maggior parte dei pazienti guarisce, ma circa il 25% presenta sintomi residui. Il 5-10% sviluppa disabilità permanenti e il 5% muore. La diagnosi dipende dall'esame clinico e dall'anamnesi, dall'esame del liquor e dall'elettromiografia. L'infusione intravenosa di immunoglobuline (IVIg) e la plasmateresi possono aiutare a ridurre la severità dell'attacco acuto.

## **SUMMARY**

Guillain-Barré syndrome is a rare inflammatory autoimmune disorder of the peripheral nerves, characterized by tingling, weakness, or paralysis in the legs, arms, breathing muscles, and face. The exact cause of Guillain-Barré syndrome is unknown. However, in about 70% of patients, a recent infection or vaccine or surgery serves as a trigger to an autoimmune response. The first symptoms of Guillain-Barré syndrome include:

- Progressive muscle weakness on both sides of the legs, arms, and face.
- Prickly, tingling sensations, usually in the feet or hands.
- Pain is a significant complaint.
- Loss of normal reflexes.

Symptoms may develop over a period of hours, days, or weeks. They will

vary in severity from minimal to total paralysis including respiratory weakness. The symptoms grow progressively worse.

Most patients recover fully, but as many as 25% will have some residual symptoms. Five to ten percent have permanent, disabling deficits, and for 5% the condition is fatal. Diagnosis is dependant on the physical exam and history, cerebrospinal fluid findings, and nerve conduction studies. Intravenous infusion with immunoglobulin (IVIg) and plasmapheresis may help reduce the severity of a Guillain-Barré attack.

#### **BIBLIOGRAFIA**

1. Goetz S. Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. In: *Clinical Neurology* 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2007
2. *Textbook of Clinical Neurology* . WB Saunders Company; 1999
3. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE et al. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. A systematic literature review. *Neuroepidemiology* 2009;32(2):150-163
4. Deceuninck G, Boucher RM, De Wals P et al. Epidemiology of Guillain-Barré syndrome in the province of Quebec. *Can J Neurol Sci* 2008;35(4):472-475
5. Erazo Torricelli R. Guillain Barré syndrome in pediatrics. *J Vestib Res* 2008;18(4):231-237
6. Koul RL, Alfutaisi A. Prospective study of children with Guillain-Barre syndrome. *Indian J Pediatr* 2008;75(8):787-790
7. Lee JH, Sung IY, Rew IS. Clinical presentation and prognosis of childhood Guillain-Barré syndrome. *J Paediatr Child Health* 2008;44(7-8):449-454
8. Nishimoto Y, Susuki K, Yuki N. Serologic marker of acute motor axonal neuropathy in childhood. *Pediatr Neurol* 2008;39(1):67-70
9. Mizuguchi K, Hoshino H, Abe Y et al. Early and serial electrodiagnostic findings in childhood Guillain-Barré syndrome. *No To Hattatsu* 2008;40(6):460-464

