



ENCEFALOMIOPATIE

IL SOSPETTO CLINICO: L'ESAME NEUROLOGICO



**MALATTIE RARE
CONOSCERLE
PER RICONOSCERLE**

Presidente Onorario
Prof. F. Carnevale

Presidenti
Prof. N. Laforgia, Dott. F. Papadia



**18-19 maggio 2012
Castellaneta Marina (TA)
Il Valentino Grand Village**

MALATTIE MEABOLICHE

(J.M. Saudubray 2006)

- **Intossicazione**

- Aminoacidopatie
- Acidurie organiche
- Deficit ciclo dell'urea
- Galattosemia

- **Alterazione neurotrasmettitori**

- Catabolismo e sintesi di glicina, GABA ,monoammine

- **Deficit di Energia**

- Mitocondriali

Deficit β ox
Acidosi lattiche congenite
Catena respiratoria

- Citoplasmatiche

Glicogenosi
Gluconeogenesi
Iperinsulinismo
Met. Creatina,
Ciclo pentosi

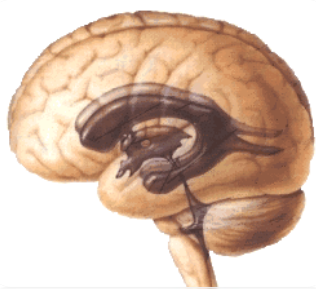
- **Disordini di molecole complesse**

- Mal. Lisosomiali
- Mal. perisossomiali
- GDC
- colesterolo

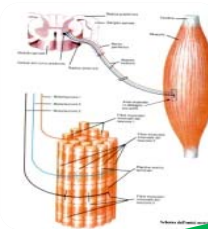
Intossicazione

**Deficit
Neurotrasmettitori**

**Encefalopatia acuta
Deterioramento neurologico
Convulsioni**



Ipotonia
Ipertono
Contratture
Cardiomiopatia



Deficit di Energia

**Disordini molecole
complesse**

MALATTIE METABOLICHE

MALFORMAZIONI CEREBRALI

Table 1 Developmental brain malformations other than migration defects occurring in inborn errors of metabolism

Inborn error of metabolism	Neural tube defects	Holoprosencephaly	Cerebellar malformations	Hypoplastic temporal lobes
Mitochondrial disorders				
Respiratory chain enzyme deficiency ^{44,45}			+	
Fatty acid oxidation				
Glutaric acidemia 2 ^{48,50}			+	+
Folic acid metabolism				
Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency ^{6,10}	+			
Organic aciduria				
Glutaric aciduria 1 ⁵⁷⁻⁵⁹				+
Ethylmalonic aciduria ¹¹	+			
Cholesterol metabolism				
Smith-Lemli-Opitz ¹⁵⁻¹⁷		+		
Glycoprotein metabolism				
Congenital disorder of glycosylation type 1 ⁶¹⁻⁶³			+	
Trace element metabolism				
Menkes kinky hair ⁶⁶			+	

May (2 of 2) 2001 NEUROLOGY 56 1269

MALATTIE METABOLICHE

ALTERAZIONE MIGRAZIONE NEURONALE

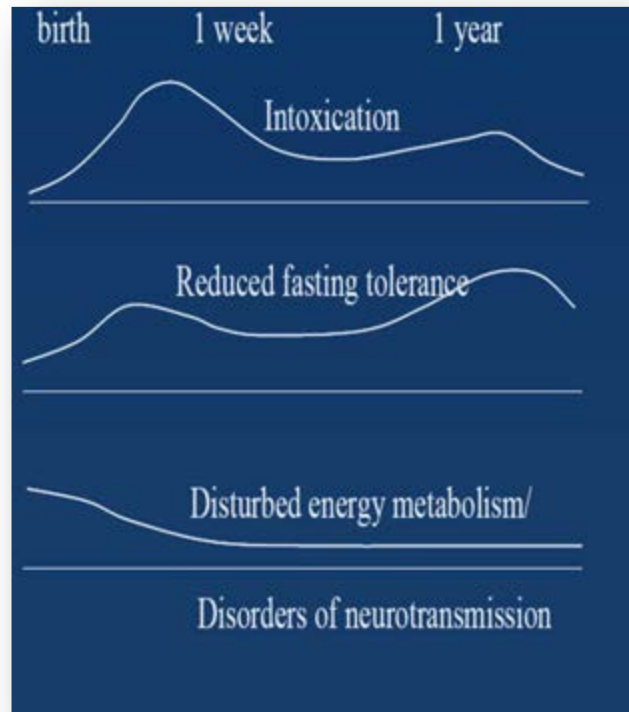
Table 2 Migration disorders and dysgenetic corpus callosum associated with inborn errors of metabolism

Inborn errors of metabolism	Pachygyria/ lissencephaly	Polymicrogyria	Cortical heterotopia	Cerebellar dysplasia	Olivary nuclei dysplasia	Dysgenetic corpus callosum
Peroxisomal disorders						
Zellweger ²²⁻²³	+	+	+	+	+	+
Infantile Refsum ²⁰				+		+
Pseudoneonatal adrenoleukodystrophy ²¹				+	+	+
Bifunctional enzyme deficiency ²²	+	+	+	+	+	
Chondrodysplasia punctata ²²					+	
Mitochondrial disorders						
Pyruvate dehydrogenase deficiency ²⁶⁻⁴²	+		+	+	+	+
Fumarate deficiency ⁴⁴⁻⁴⁶		+	+	+		+
Fatty acid oxidation defects						
Carnitine palmitoyl transferase 2 ⁴⁷			+			
Glutaric acidemia 2 ⁴⁸⁻⁵²	+		+			+
Aminoacidurias						
Maternal phenylketonuria ^{53,56}						+
Nonketotic hyperglycinemia ^{7,53-55}	+					+
Organic aciduria						
3-Hydroxyisobutyric aciduria ⁵⁷	+					+
Cholesterol metabolism						
Smith-Lemli-Opitz ^{14,16}	+	+	+	+		+
Trace elements						
Menkes kinky hair syndrome ⁵⁸			+	+		+
Glycoprotein metabolism						
Congenital disorder of glycosylation ^{59,60}						+

ESORDIO SINTOMATOLOGIA

NEONATALE

- Fetale
- Acuta
- Subacuta
- Progressiva



PEDIATRICA

- Acuta
- Intermittente
- Cronica
- Subacuta
- Progressiva
- Evolutiva



MALATTIE METABOLICHE

ENCEFALOPATIE ACUTE

Sofferenza Fetale, Ipotonia, Convulsioni, Coma

SENZA INTERVALLO LIBERO

Senza segni metabolici :

- ✓ Iperglicinemia non-chetotica (NKH)
- ✓ Difetto di sulfito ossidasi/molibdeno
- ✓ Convulsioni piridossino-sensibili
- ✓ Malattie perossisomiali (Zellweger...)
- ✓ Difetti dei neurotrasmettitori

Con acidosi lattica:

- ☐ Difetti ossidazione piruvato
- ☐ Malattie mitocondriali

CON INTERVALLO LIBERO

- Aminoacidopatie
- Alterazioni ciclo Urea
- Acidurie organiche

ESAME NEUROLOGICO NEONATALE

MODALITA' ESECUZIONE

- ☐ Ispezione
- ✓ Osservazione
- ❖ Manovre di Stimolazione

ELEMENTI DI VALUTAZIONE

- ☐ Valut. Antropometrica
- ☐ Dismorfismi
- ☐ Postura
- ✓ Motilità spontanea
- ✓ Cambiamenti di stato
- ❖ Valutazione angoli
- ❖ Valutazione tono
- ❖ Valutazione nn. cranici
- ❖ Valutazione riflessi osteotendinei
- ❖ Valutazione riflessi arcaici

ESAME NEUROLOGICO NEONATALE

ISPEZIONE



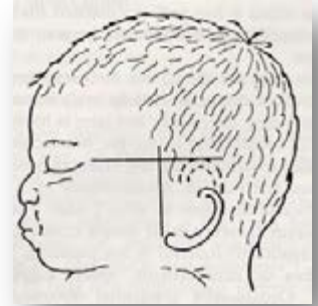
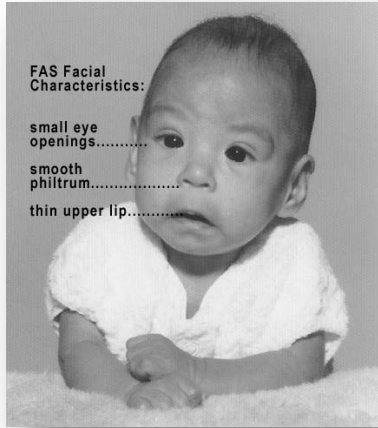
VALUTAZIONE ANTROPOMETRICA

- **SGA**
- **LGA**
- **IDROPE**
- **MICROCEFALIA**
- **MACROCEFALIA**

SOSPETTO CLINICO

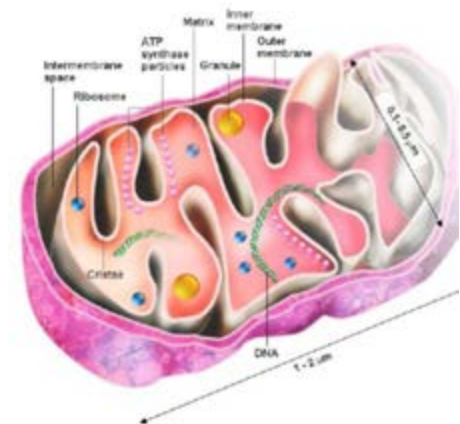
- Deficit Energia: m.mitocondriali
- Disordini Molecole Complesse: m.perisossomiali
- Mal. Lisosomiali
- Deficit Energia
- Disordini Molecole Complesse
- Intossicazione: Glutarico Aciduria I
- Disordini Molecole Complesse : Gm1-2, Mucopolisaccaridosi, L. Canavan Alexander
- Deficit Energia: Piruvato Carbossilasi

ESAME NEUROLOGICO NEONATALE ISPEZIONE



DISMORFISMI

- Mal. Lisosomiali
- Mal. Perissosomiali
- Glutarico acidemia I
- Mevalonico aciduria
- Smith Lemli Opitz
- PDH



DISMORFISMI

MALATTE LISOSOMIALI

(ICell D., Gm I, Galattosialidosi, Sialidosi II, MpsVI)

- Facies grossolana
- ipertelorismo
- Bozze frontali prominenti
- Radice del naso infossata
- Microretrognatia
- Filtro lungo
- Macroglossia
- Ipertrofia gengivale



DISMORFISMI

MALATTE PERISOSSOMIALI

S. Zellweger

- Fronte alta e spaziosa
- Turribrachicefalia
- Regione sovraorbitale piatta
- Epicanto
- rime palpebrali dal basso in alto, dall'int. all'est
- ipertelorismo
- Guance "jowli"



DISMORFISMI

GLUTARICO ACIDURIA TIPO I

- MACROCEFALIA
- RADICE NASO INFOSSATA
- BASSO IMPIANTO ORECCHIE



DISMORFISMI

DEFICIT SULFITO OSSIDASI

- Microcefalia
- Bozze frontali
- Fronte stretta
- Naso piccolo
- Filtro lungo
- Guance paffute
- Labbra spesse



DISMORFISMI MEVALONICO ACIDURIA

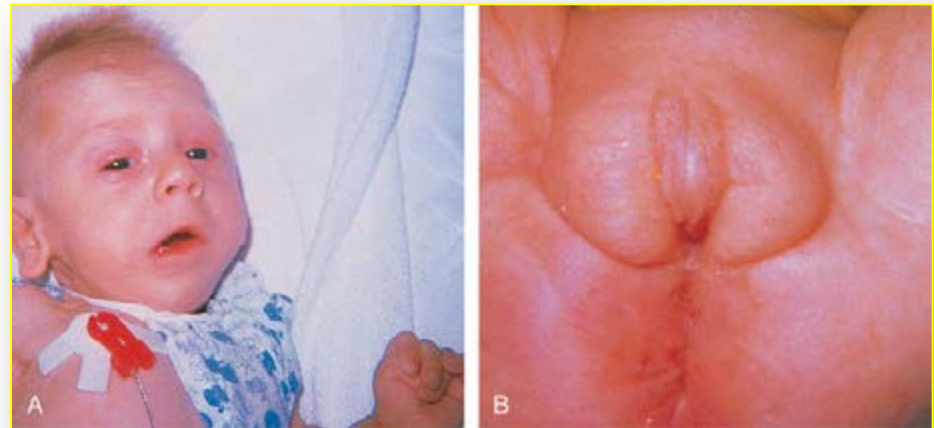
- SGA
- Dolicocefalia
- Bozze frontali
- Orecchie ad impianto basso
- palatoschisi
- Sindattilia o postassiale poli
- Genitali ambigui



DISMORFISMI

SMITH LEMLI OPITZ

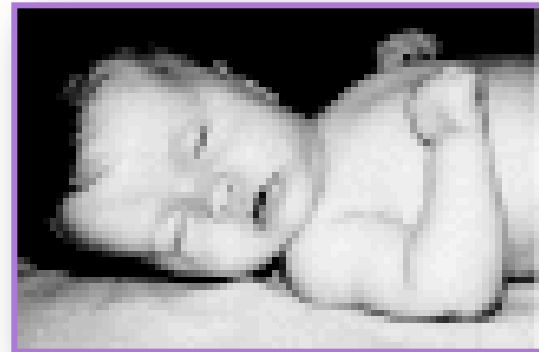
- Microcefalia (occipite prominente, riduzione diametro bitemporale)
- Ptosi
- Epicanto
- Strabismo
- Basso impianto
- rotazione posteriore pad. auricolare
- Punta nasale larga
- Narici anteverse
- Micrognatia



DISMORFISMI

PDH

- Rime palpebrali strette
- Epicanto
- Ipoplasia mascellare
- Micrognatia
- Filtro accennato
- Labbro sup sottile
- Bozze frontali prominenti



DISMORFISMI

DEFICIT GDC

- Ipoplasia medio-faciale
- Orecchie grandi
- Lipodistrofia glutea
- Capezzoli invertiti
- Contratture articolari



ESAME NEUROLOGICO NEONATALE

ISPEZIONE

POSTURA (SUPINA -PRONA)

NORMALE



PATOLOGICA



ESAME NEUROLOGICO NEONATALE

MOTILITA' SPONTANEA

OSSEVAZIONE

NORMALE GMs



PATOLOGICA
POVERA-IPOCINESI



ESAME NEUROLOGICO NEONATALE

MOTILITA' SPONTANEA PATOLOGICA

OSSEVAZIONE

CRAMPED GMs



CRAMPED GMs





ESAME NEUROLOGICO NEONATALE

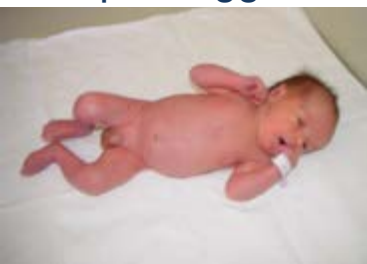
CAMBIAMENTI DI STATO

OSSERVAZIONE

È IMPORTANTE INCOMINCIARE L'ESAME CON L'OSSERVAZIONE DEL NEONATO E DEI SUOI STATI COMPORTAMENTALI.

VALUTARE:

- ❖ capacità del neonato di mantenere lo stato in cui si trova se lo stimolo non è eccessivo
- ❖ variabilità della risposta se lo stimolo è accentuato;
- ❖ il passaggio dall'uno all'altro stato in seguito a stimoli appropriati. (BRAZELTON)



CLASSIFICAZIONE SECONDO PRECHTL

- Stato 1:** sonno calmo
- Stato 2:** sonno attivo
- Stato 3:** veglia tranquilla
- Stato 4:** veglia attiva
- Stato 5:** pianto



ESAME NEUROLOGICO NEONATALE

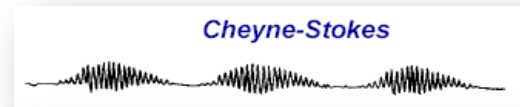
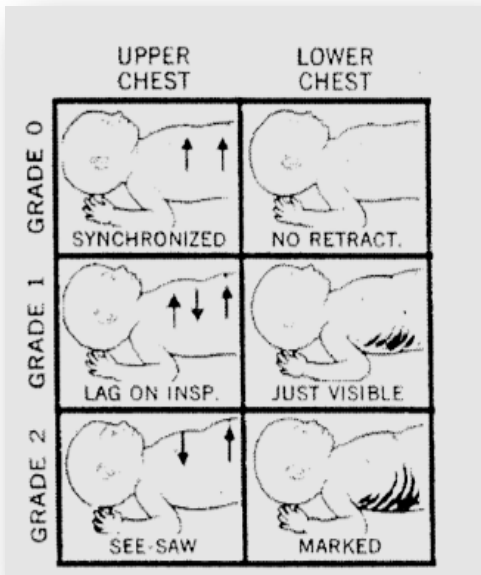
OSSERVAZIONE

SEGNI E SINTOMI DI SOSPETTO DI PATOLOGIA NEUROLOGICA

ALTERAZIONI DELLA VIGILANZA:

disordine della successione degli stati, difficoltà a cambiare stato, sonno o vigilanza eccessivi, irritabilità o ipereccitabilità, difficoltà di suzione persistente, mancanza di pianto, pianto a tonalità alta, ecc.

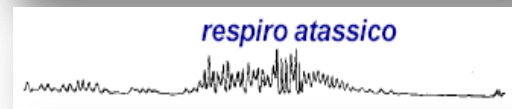
ALTERAZIONE DELLA RESPIRAZIONE



Edema cerebrale



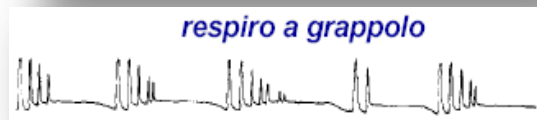
Ponte medio-caudale



Bulbo



Mesencefalo Ponte Tronco



Ponte caudale

ESAME NEUROLOGICO NEONATALE

STIMOLAZIONE

TONO E ANGOLI

Hammersmith Neonatal Neurological Examination					CODE _____	D.O.E. _____
NAME _____	SEX _____	RACE _____	D.O.B. _____	AGE _____	G.A. _____	BW _____
Posture and tone						
POSTURE Infant supine. Look mainly at position of legs but also note arms. Score predominant posture.	arms & legs extended or very slightly flexed	Legs slightly flexed	legs well flexed but not adducted	legs well flexed & adducted near abdomen	abnormal posture: a) opisthotonus b) marked leg extension, strong arm flexion	
ARM RECOIL Take both hands, quickly extend arms parallel to the body. Count to three. Release. Repeat 3 times.	arms do not flex	arms flex slowly, not always; not completely	arms flex slowly, more completely	arms flex quickly and completely	arms difficult to extend; snap back forcefully	
ARM TRACTION Hold wrist and pull arm upwards. Note flexion at elbow and resistance while shoulder lifts off table. Test each side separately.	arms remain straight; no resistance felt	arms flex slightly or some resistance felt	arms flex well till shoulder lifts, then straighten	arms flex at approx 100° & maintained as shoulder lifts	flexion of arms <100°; maintained when body lifts up	
LEG RECOIL Take both ankles in one hand, flex hips + knees. Quickly extend. Release. Repeat 3 times.	No flexion	incomplete or variable flexion	complete but slow flexion	complete fast flexion	legs difficult to extend; snap back forcefully	
LEG TRACTION Grasp ankle and slowly pull leg upwards. Note flexion at knees and resistance as buttocks lift. Test each side separately.	legs straight - no resistance felt	legs flex slightly or some resistance felt	legs flex well till bottom lifts up	knee flexes; remains flexed when bottom up	flexion stays when back+bottom up	
POPLITEAL ANGLE Fix knee on abdomen, extend leg by gentle pressure with index finger behind the ankle. Note angle at knee. Test each side separately.	180°	~150°	~110°	~90°		
HEAD CONTROL (1) (extensor tone) Infant sitting upright. Encircle chest with both hands holding shoulders. Let head drop forward.	no attempt to raise head	infant tries; effort better felt than seen	raises head but drops forward or back	raises head; remains vertical; it may wobble		
HEAD CONTROL (2) (flexor tone) Infant sitting upright. Encircle chest with both hands holding shoulders. Let head drop backward.	no attempt to raise head	infant tries; effort better felt than seen	raises head but drops forward or back	raises head; remains vertical; it may wobble	head upright or extended; cannot be passively flexed	
HEAD LAG Pull infant towards sitting posture by traction on both wrists & support head slightly. Also note arm flexion.	head drops & stays back	tries to lift head but it drops back	able to lift head slightly	lifts head in line with body	head in front of body	
VENTRAL SUSPENSION Hold infant in ventral suspension. Observe back, flexion of limbs, and relation of head to trunk. If it looks different, DRAW.	back curved, head & limbs hang straight	back curved, head & limbs slightly flexed	back slightly curved, limbs flexed	back straight, head in line, limbs flexed	back straight, head above body	

ESAME NEUROLOGICO NEONATALE

ALTERAZIONE TONO

IPOTONIA

- Ciclo Urea
- Aminoacidopatie
- Iperlattacidemia
- Catena respiratoria
- NKH
- Mal. Perissosomiali
- GDC
- Mal. Di Pompe
- M. Menkes

IPERTONO

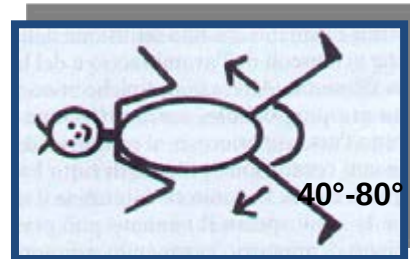
- MSUD
- Aicardi Goutieres
- Ipoplasia ponto-cerebellare
- Gaucher II

ESAME NEUROLOGICO NEONATALE

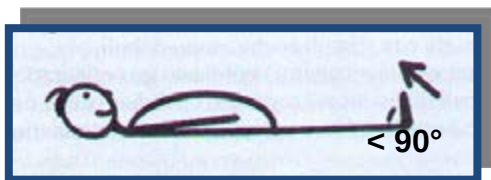
ALTERAZIONE TONO

- **1. TONO MUSCOLARE PASSIVO:** movimenti passivi che valutano la resistenza all'estensione dei muscoli e/o l'ampiezza del movimento:
 - **a.** Resistenza ai movimenti passivi del capo
 - **b.** Manovra sciarpa
 - **c.** Fenomeno del rimbalzo

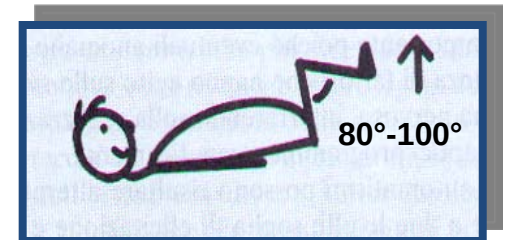
d. Angolo degli adduttori



e. Dorsiflessione del piede



f. Angolo popliteo



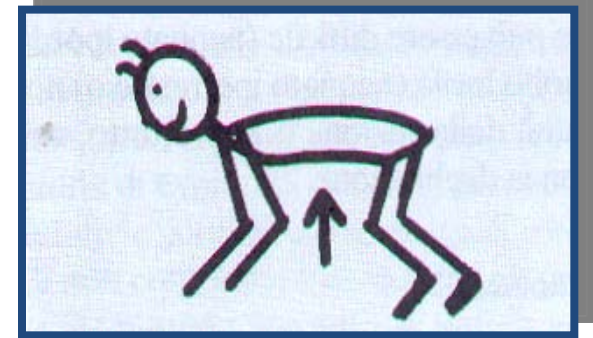
ESAME NEUROLOGICO NEONATALE

ALTERAZIONE TONO

Patologica: ipertonia degli estensori dorso-nucali

2. TONO MUSCOLARE ATTIVO

a. Raddrizzamento globale

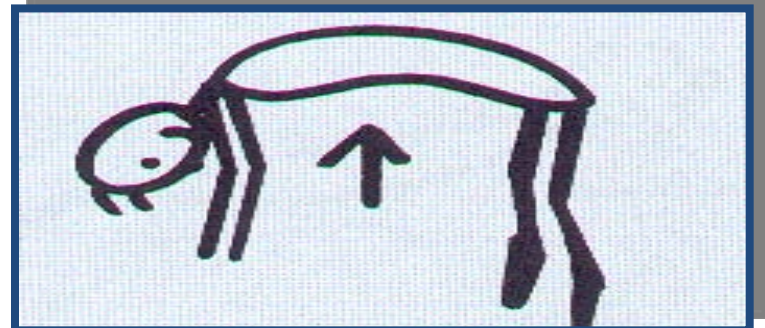


b. Sospensione ventrale

Normale



Patologica: ipotonia

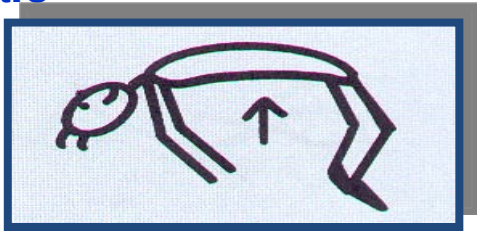


ESAME NEUROLOGICO NEONATALE

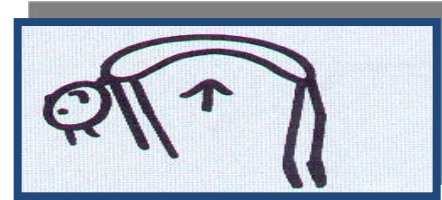
ALTERAZIONE TONO

d. Sospensione dorsale

Normale



Patologica con ipotonia
dei flessori del tronco



e. Sospensione laterale

f. Manovra di trazione

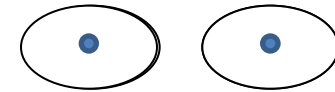
Patologica



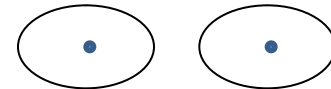
ESAME NEUROLOGICO NEONATALE

ESAME DEI NERVI CRANICI

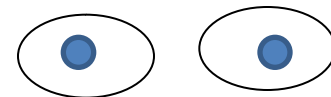
RIFLESSO	NERVI
RIFLESSO FOTOMOTORE	(II-III)
RIFLESSO DI AMMICCAMENTO	(II - VII - VIII)
PIANTO	(VII)
CAPACITÀ DI SUZIONE	(V - VII - XII)
CAPACITÀ DI DEGLUTIZIONE	(IX - X)



HICCUPS: miotiche reagenti diencefalo



MIOSI puntiforme: Ponte



MIDRIASI fissa : Mesencefalo



ESAME NEUROLOGICO NEONATALE

RIFLESSI OSTEOTENDINEI

- Normalmente evocabili i riflessi bicipitale, tricipitale, patellare, achilleo.
- Mancano (uni o bilateralmente) nei casi di grave patologia. Sono esagerati nelle sindromi di ipereccitabilità.
- In caso di irritabilità rivestono interesse il clono della caviglia, il riflesso masseterino e il riflesso glabellare.
- Il neonato ha il segno di Babinski positivo.



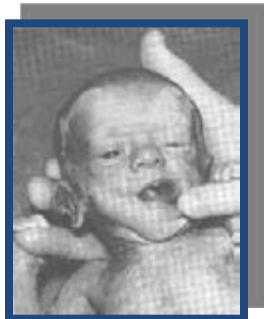
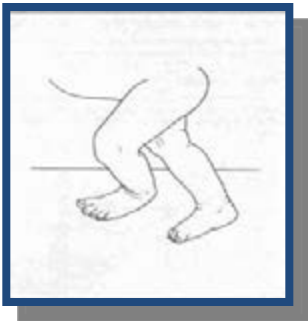
Riflesso bicipitale



Riflesso rotuleo

ESAME NEUROLOGICO NEONATALE

RIFLESSI ARCAICI

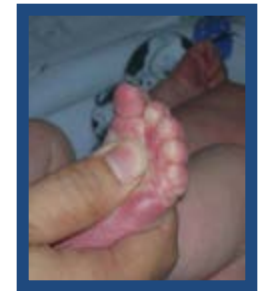
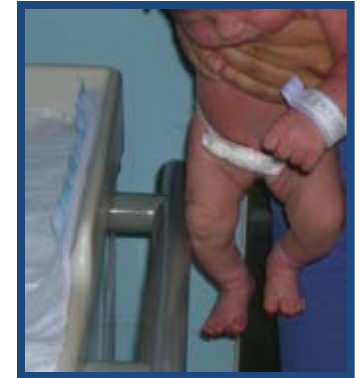


Nel neonato sono presenti **RIFLESSI ARCAICI** (meglio definiti come **AUTOMATISMI PRIMARI**) considerati come la persistenza di fenomeni motori condizionati dall'ambiente uterino.

I riflessi arcaici hanno significato neuroevolutivo e semeiologico.

Tendono tutti a regredire entro il 3° mese di età per lasciare il posto a comportamenti sempre più differenziati. I riflessi mancano o sono deboli e incostanti in caso di grave patologia.

Sono esagerati nelle sindromi da ipereccitabilità.



Glasgow Coma Scale: < 2 anni

RISPOSTA DI APERTURA DEGLI OCCHI

Spontanea	4
Al rumore	3
Al dolore	2
Nessuna risposta	1

RISPOSTA VERBALE

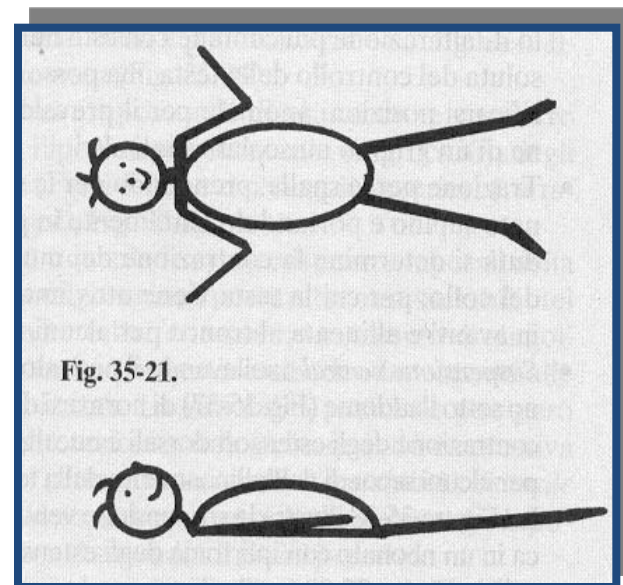
Vocalizza, ride	5
Piange, è consolabile	4
Piange, non è consolabile	3
Suoni incomprensibili	2
Nessuna risposta	1

RISPOSTA MOTORIA

Spontanea normale	6
Si allontana al tocco	5
Si allontana dal dolore	4
Flessione decorticata	3
Estensione decerebrata	2
Nessuna risposta	

Miglior punteggio = 15 Peggior punteggio = 3
15 – 12= paziente Normale; 8 = Assistenza ventilatoria

Postura decorticata



Postura decerebrata

ESAME NEUROLOGICO NEONATALE

CONVULSIONI NEONATALI

Mal. Metaboliche che esordiscono con convulsioni

- NKH
- SO
- Deficit B6,PLP, ac. Folico, Glut1
- Alterazione neurotrasmettitori
- Mal. Perisossomiali
- Mal . Mitocondriali

Mal. Metaboliche con possibili convulsioni

- Organico acidurie
- MSUD
- Deficit ciclo Urea

Tipo di crisi:

Toniche, miocloniche, atipiche(Pedalamento, boxing, suzione a vuoto, nistagmo...)

ESAME NEUROLOGICO NEONATALE

CONVULSIONI NEONATALI



ESAME NEUROLOGICO NEONATALE

CONVULSIONI NEONATALI



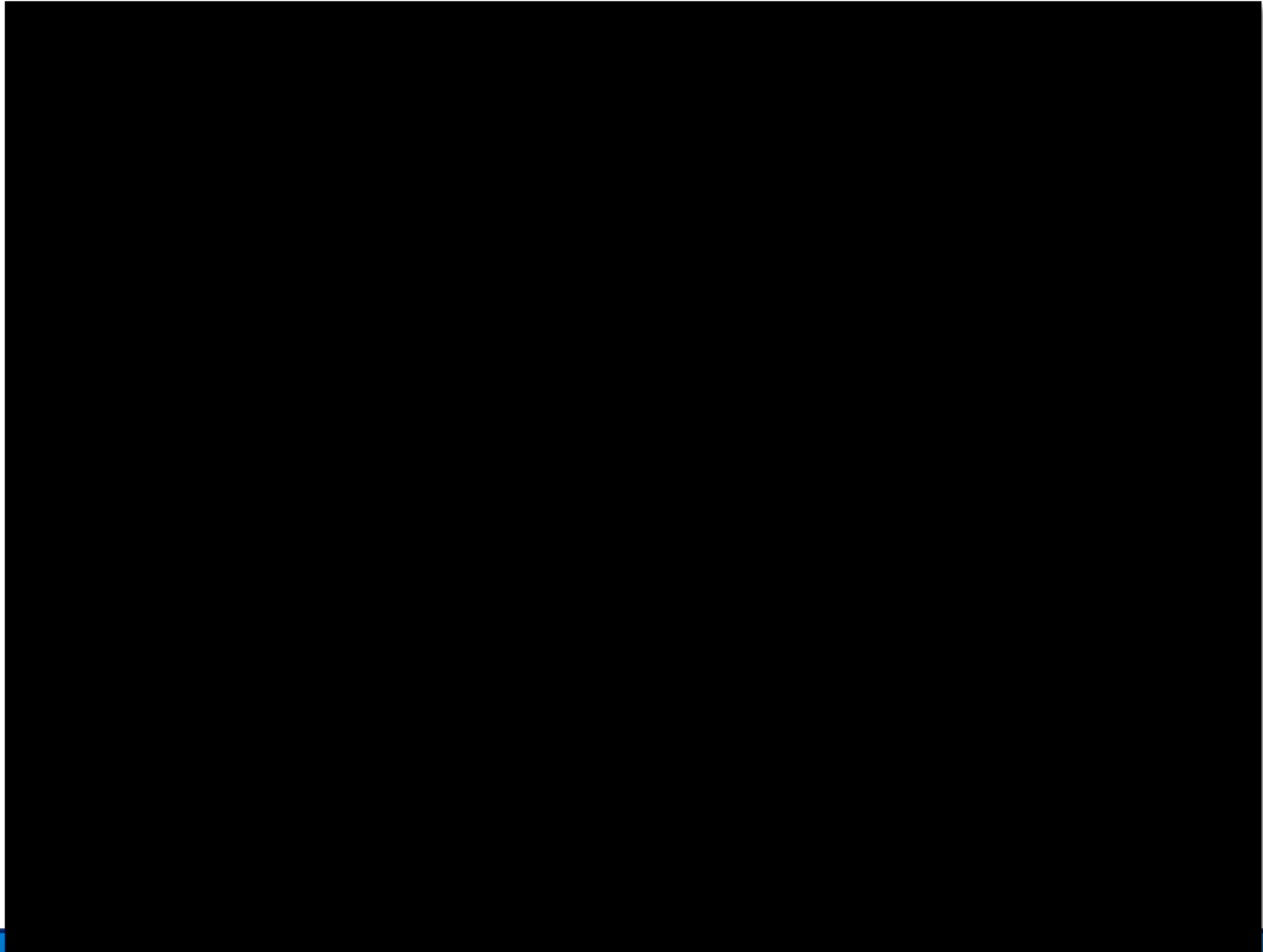
ESAME NEUROLOGICO NEONATALE

CONVULSIONI NEONATALI



ESAME NEUROLOGICO NEONATALE

Take home

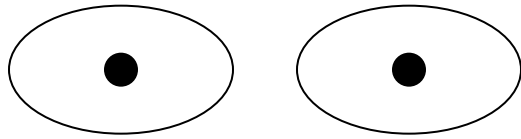


IN BOCCA AL LUPO



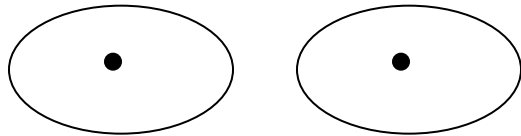


Le regioni del tronco cerebrale che controllano le pupille sonolimitrofe a quelle che controllano la coscienza



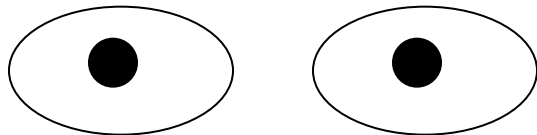
Pupille miotiche reagenti alla luce:

- lesione diencefalica, danno metabolico



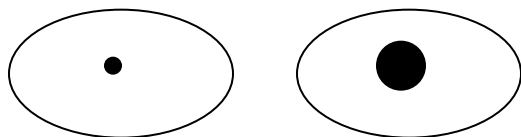
Pupille miotiche puntiformi fisse:

- lesione del ponte, intossicazione da oppiacei



Pupille midiatriche fisse:

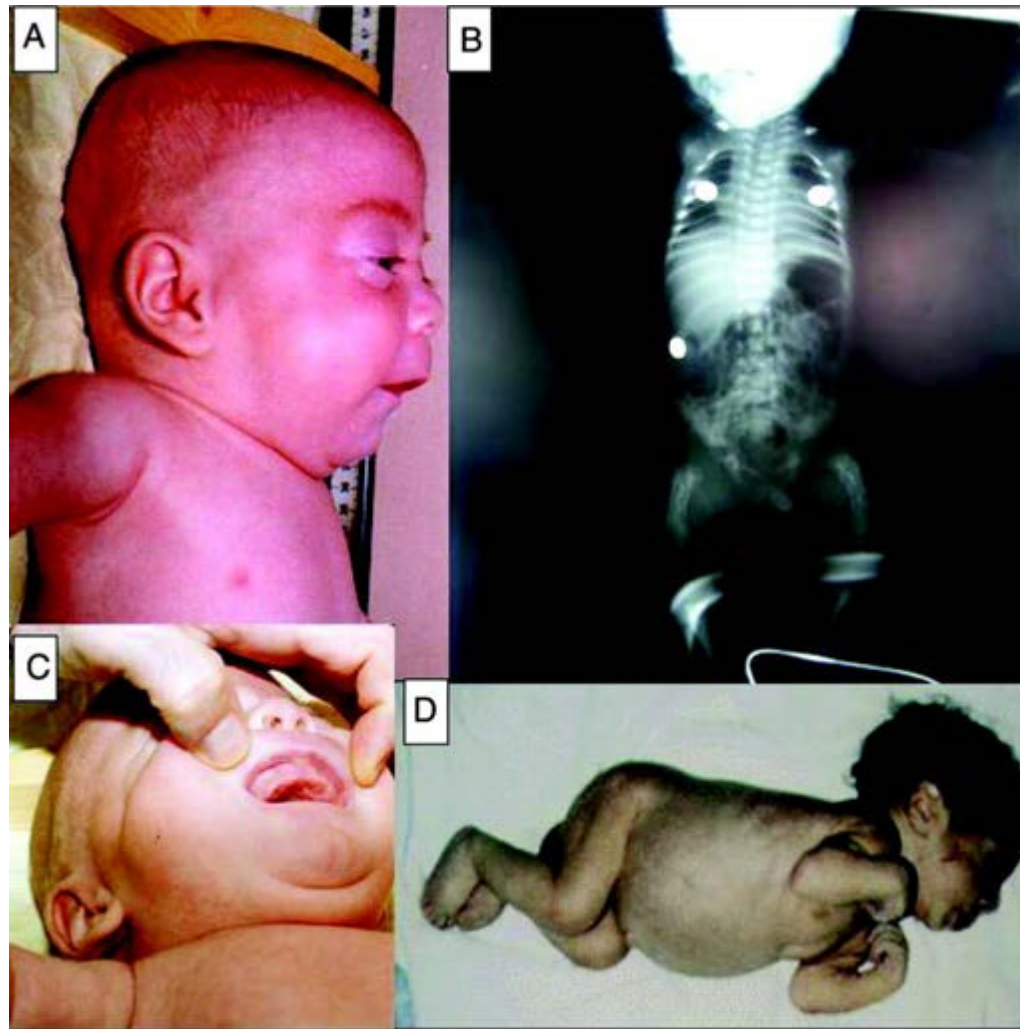
- lesione mesencefalica (erniazione)
- ipotermia grave



Pupilla midiatrica unilaterale:

- lesione del III° da erniazione uncale

Clinical photographs.



Staretz-Chacham O et al. Pediatrics 2009;123:1191-1207













	UPPER CHEST	LOWER CHEST
GRADE 0	 SYNCHRONIZED	 NO RETRACT.
GRADE 1	 LAG ON INSP.	 JUST VISIBLE
GRADE 2	 SEE-SAW	 MARKED

Fig 6. Respiratory patterns for scoring labored breathing.



Da spada m

OH De Meirleir L LissensW
ate dehidrogenase deficiency
clinical and biochemichal
diagnosis.

Pediatr neurol 9:216-220 1993



Deficit della PDH	Rime palpebrali strette, epicanto, ipoplasia mascellare, micrognazia, filtro appena accennato, labbro superiore sottile. Agenesia del corpo calloso Atrofia cerebrale
Aciduria mevalonica	Dolicocefalia, bozze frontali, orecchie ad impianto basso, etc.
Sindrome di Smith-Lemli-Opitz	Palatoschisi, difetti cardiaci, ipospadia, polidattilia, sindattilia del 2° e 3° dito.
Difetti della glicosilazione	Capezzoli invertiti, lipodistrofia glutea

Anomalie dei capelli	Errori congeniti del ciclo dell'urea Deficit dell'olocarbossilasi sintetasi Sindrome di Menkes
-----------------------------	---



Da spada m

PDH De Meirleir L Lissens W
 piruvate dehidrogenase deficiency
 clinical and biochemical
 diagnosis.

Pediatr neurol 9:216-220 1993



patologia metabolica ad esordio neonatale

1) Encefalopatia precoce

Esordio precoce dei sintomi,
Assenza di intervallo libero



- 
- sofferenza fetale acuta
 - ipotonia
 - convulsioni

Senza segni metabolici :

- a) Iperglicinemia non-chetotica (NKH)
- b) Difetto di solfito ossidasi/molibdeno
- c) Convulsioni piridossino-sensibili
- d) Malattie perossisomiali (Zellweger)
- e) Difetti dei neurotrasmettitori

Con acidosi lattica:

- a) Difetti ossidazione piruvato
- b) Malattie mitocondriali

patologia metabolica ad esordio neonatale

2) Encefalopatia acuta con "intervallo libero"

Malattie Ereditarie
del catabolismo proteico



intossicazione endogena
metabolica

Aminoacidopatie
Acidosi organiche
Difetti del ciclo dell'urea

- Neonatologo

- pediatria
- internista



ERRORI CONGENITI DEL METABOLISMO IN ETÁ NEONATALE

RAPIDO APPROCCIO CLINICO

IN GRAVIDANZA

COMPLICANZE MATERNE

In madri di feti con deficit 3-idrossiacil-CoA-deidrogenasi a lunga catena

HELLP SYNDROME

STEATOSI EPATICA

IPEREMESI PERSISTENTE

