

MEDICO E BAMBINO

Rivista fondata da Franco Panizon nel 1982

Rivista di formazione e di aggiornamento professionale del pediatra
e del medico di medicina generale, realizzata in collaborazione
con l'Associazione Culturale Pediatri

www.medicoebambino.com

Editoriale

Il medico non legge più le riviste scientifiche?

Il graffio

Esplosioni

News box

Celiachia: analisi dei dati 2016

Aggiornamento

La meningite nel neonato e nel piccolo lattante

Problemi correnti

**Quando eseguire la cistouretrografia
nei lattanti alla prima infezione delle vie urinarie?**

Il commento

Più si sa, meno si fa: il caso delle infezioni urinarie

Ricerca

**Ambliopia: modalità di invio allo specialista
oftalmologo e ruolo dello screening pediatrico**

**L'esperienza
che insegna**

Reumatologia attraverso i casi

Iconografica

Una ragazza con un intenso dolore lombosacrale

**Se la conosci
la riconosci**

Sindrome di Moebius

**L'angolo
degli specializzandi**

L'ABC della ventilazione non invasiva

PAGINE ELETTRONICHE

DRUSEN: CHI È COSTUI? ANZI, CHI SONO CODESTE?

IL MALTRATTAMENTO: PARLARNE PER COMBATTERLO

UN LATTANTE MOLTO IRRITABILE



SINDROME DI MOEBIUS

PAOLA CIANCI¹, AMBROGINA PIROLA², ANGELO SELICORNI³

¹Clinica Pediatrica, Ospedale "F. Del Ponte", Università Insubria Varese-Como, Varese

²Pediatra di famiglia, Pediatria di Gruppo Muggiò, ATS Monza e Brianza

³UOC di Pediatria, Presidio San Fermo, ASST Lariana, Como

La storia di Giulia

Giulia è la primogenita di una coppia di genitori sani, non consanguinei; ha un'anamnesi familiare negativa per patologie genético-malformative. La piccola è nata a termine, con parametri auxologici nei limiti di norma, con buon adattamento alla vita extrauterina dopo una gravidanza normodecorsa. Riscontro di piede torto congenito bilaterale alle ecografie prenatali. Alla nascita viene confermata la problematica ortopedica e la neonata viene sottoposta a intervento correttivo. Viene inoltre eseguito il cariotipo, risultato femminile normale. La pediatra di famiglia conosce la piccola all'età di circa due mesi: porta gambaletti gessati bilaterali che le provocano delle ulcere da decubito. La mamma riferisce che la bimba si alimenta con difficoltà, succhia con poco vigore, ma l'accrescimento ponderale, per quanto valutabile dalla presenza dei tutori gessati, non sembra destare preoccupazioni.

Anche a causa del probabile fastidio per le lesioni cutanee, la piccola è molto lamentosa durante la visita, non accenna mai a sorridere.

Alle visite successive la madre segnala la difficoltà della bambina a seguire con lo sguardo uno stimolo visivo come le bolle di sapone e domanda: "ma quando iniziano a sorridere i bambini, dottoressa?".

La pediatra conferma la presenza di soli movimenti del capo e non dei globi oculari nel seguire oggetti in movimento latero-laterale. Si accerta inoltre della incapacità di sorridere durante tutta la valutazione clinica. Per questi motivi per prima cosa decide di contattare lo specialista oculista pediatrico dell'ospedale vicino e si programma velocemente una valutazione. È proprio la collega oculista che, al termine della visita, chiama la pediatra ponendo il sospetto clinico. La diagnosi verrà poi confermata quando Giulia ha ormai 6 mesi.



Figura. La piccola Giulia all'età di 2 e 3 mesi di vita.

Non può sorridere né seguire con lo sguardo... sindrome di Moebius



Quando sospettarla?

La sindrome di Moebius (SM) può essere sospettata di fronte a un neonato che presenti difficoltà alla suzione associata a scialorrea e strabismo. Successivamente il quadro clinico è dominato dall'amimia facciale, dall'incapacità di sorridere, di ammiccare e muovere lateralmente gli occhi. Possono associarsi ipoplasia della lingua da deficit del nervo ipoglosso, palatoschisi, anomalie dei denti e della mandibola e anomalie degli arti; solo raramente è presente un ritardo psicomotorio.

Quali altre anomalie minori sono evidenziabili?

Le caratteristiche facciali descritte sono secondarie a una paralisi dei nervi cranici VI (abducente) e VII (faciale). Nei pazienti affetti sono osservabili però altre anomalie minori del viso, quali fessure palpebrali brevi, epicanto, ipertelorismo, ptosi palpebrale, anomalie del padiglione auricolare, microstomia e micrognatia.

Da ultimo si possono evidenziare alterazioni morfologiche a carico delle estremità quali brachidattilia, clinodattilia, camptodattilia, sindattilia, ipoplasia delle falangi e dei metacarpi, anomalie ungueali.

Esistono criteri diagnostici definiti?

Il criterio diagnostico della SM è la concomitante presenza di paralisi dei nervi cranici VI (abducente) e VII (faciale). Il coinvolgimento può essere sia parziale che completo, sia bilaterale che monolaterale. Se parziale, la componente inferiore della muscolatura facciale, come il depressore dell'angolo della bocca, è funzionante. La presentazione clinica del paziente affetto da SM dipende fondamentalmente dall'entità e dalla estensione della paralisi. A volte il coinvolgimento può riguardare anche altri nervi cranici. Per ordine decrescente di frequenza sono coinvolti XII (ipoglosso), X (vago), IX (glossofaringeo), III (oculomotore), VIII (vestibolo-cocleare), V (trigemino), IV (trocleare) e XI (accessorio). L'aspetto predominante della SM è l'amimia facciale associata a mancanza di espressività facciale, impossibilità a sorridere, con difficoltà di abduzione oculare bilaterale fino alla paralisi orizzontale dello sguardo. Lo strabismo convergente, causato dalla paralisi della muscolatura oculare, è presente nel 60-70% dei pazienti; spesso è associato a deficit dell'adduzione, comportando una paralisi laterale dello sguardo.

Vi sono malformazioni maggiori specificamente correlate alla sindrome di Moebius?

Non esiste una malformazione maggiore tipicamente associata alla SM. Quella più comune è il piede torto, presente nel 30-40% dei casi. Una condizione congenita chiamata anomalia di Poland, caratterizzata da malformazioni ipsilaterali degli arti (ipoplasia o adattilia delle estremità) e dall'assenza parziale o completa dei muscoli pettorali, è concomitante con la SM in circa il 15% dei pazienti; in questi casi si parla di sindrome di Moebius/Poland.

Tra le anomalie occasionali sono stati descritti soggetti con SM che presentavano ipoplasia pontina o cerebellare, ca-

ratteristiche che paiono correlare a deficit di sviluppo.

Sono note anche anomalie cardiovascolari quali destrocardia, difetti settali e trasposizione dei grossi vasi. Ancora meno frequente il riscontro di artrogriposi, labio-palatoschisi, ugola bifida e ipoglossia. Raramente i pazienti con SM mostrano oligodontia a carico sia della dentizione decidua sia di quella permanente.

Quali sono le complicanze mediche?

Le maggiori problematiche sono connesse all'estensione e al coinvolgimento del deficit funzionale a carico dei nervi cranici. A causa della paralisi del nervo faciale è comune un grado di incompetenza labiale, con conseguente deficit di suzione associata a scialorrea fin dalla nascita e, nelle età successive, incapacità di pronunciare lettere come la "P", la "M" e la "B".

L'incoordinazione oromotoria può essere particolarmente marcata in presenza di coinvolgimento dei nervi cranici VII, XII e IX coinvolti nella deglutizione, e costituire una seria problematica fin dall'epoca neonatale. Infatti, disfagia e problematiche deglutitorie non solo hanno un ruolo determinante nell'accrescimento ponderale, ma anche nelle complicanze respiratorie legate a polmoniti *ab ingestis*. Il ripetersi di micro- o macroinalazioni può condurre nel tempo a determinare un quadro di insufficienza respiratoria per fibrosi polmonare. Per questo è fondamentale eseguire un accurato studio della deglutizione in questi pazienti, ancor più se manifestano infezioni respiratorie o *wheezing* ricorrente.

Qualora il quadro di incoordinazione deglutitoria sia tale da mettere a rischio le vie aeree, si rende necessario l'utilizzo di nutrizione enterale tramite sondino nasogastrico o eventualmente il posizionamento di gastrostomia endoscopica percutanea (PEG).

Frequentemente è presente reflusso gastroesofageo, dovuto al diminuito tono dello sfintere esofageo inferiore che si associa spesso a una sintomatologia caratterizzata da agitazione notturna, tosse stizzosa, infezioni respiratorie frequenti, problemi comportamentali.

La paralisi del VII nervo cranico determina l'impossibilità della chiusura palpebrale aumentando il rischio di sviluppo di congiuntiviti, abrasioni corneali e cheratiti, la cui frequenza e gravità può essere ridotta da lubrificanti e lacrime artificiali. Altre problematiche oftalmologiche associate a tale condizione sono strabismo, astigmatismo, fotofobia ed esotropia.

La maggior parte dei bambini presenta udito nel *range* di normalità. Ipoacusia e sordità, più frequentemente di tipo trasmissivo, devono comunque sempre essere indagate perché si manifestano nel 10% circa di questi pazienti.

Le apnee centrali, al momento segnalate esclusivamente in singoli *case report*, possono complicare gravemente il decorso clinico dei piccoli pazienti; per tale motivo vanno attentamente monitorate nel tempo sia clinicamente che in maniera strumentale. Lo studio di *imaging* di questi pazienti può mostrare occasionalmente la presenza di minimi danni di tipo vascolare o calcificazioni a carico del tronco encefalico. In una minoranza di pazienti è descritto topogonadismo ipogonadotropo.



Qual è il *pattern* di crescita dei bambini affetti?

La crescita, soprattutto ponderale, può risultare molto compromessa specialmente nei primi mesi di vita, secondariamente alle problematiche alimentari.

Qual è la prognosi motoria e intellettuale dei bambini affetti?

Il QI è normale nella maggior parte dei casi, solo nel 10% circa dei pazienti è presente lieve deficit cognitivo. La presenza di disabilità intellettiva è verosimilmente sovradagnosticata a causa delle difficoltà espressive dei soggetti affetti. Per l'ipomimia facciale si verifica l'incapacità del paziente di esprimere visivamente le emozioni; da ciò scaturiscono tratti peculiari della personalità, comportamenti sociali introversi, scarsa soddisfazione, scarsa stima di sé, difficoltà relazionali e tendenza all'isolamento. Sono stati occasionalmente segnalati casi di psicosi infantile e di autismo. Nei primi mesi/anni di vita è presente ipotono muscolare che può causare un ritardo nell'acquisizione delle prime tappe dello sviluppo psicomotorio.

Quali rimedi terapeutici?

Con la *smilesurgery* vengono eseguiti interventi di trapianto muscolare che permettono un buon recupero del movimento di alcuni muscoli del viso tra i quali quelli che permettono di sorridere. Con la tecnica *bodybrushing* si riesce a migliorare il coordinamento e alcuni aspetti legati alla capacità di concentrazione. Per il resto la presa in carico è, per lo più, sintomatica. I neonati possono necessitare del sondino nasogastrico per la nutrizione. I pazienti possono beneficiare della fisioterapia e della logoterapia per migliorare le capacità motorie e la coordinazione e per acquisire un controllo migliore del linguaggio e dell'alimentazione. Lo strabismo viene corretto chirurgicamente.

È descritta una mortalità precoce?

La sopravvivenza è di regola sovrapponibile a quella della popolazione generale. Cause specifiche di mortalità sono rappresentate dalle potenziali complicanze respiratorie (infezioni polmonari *ab ingestis*, apnee).

Esiste un test di conferma genetica?

Qual è la modalità di trasmissione?

Attualmente la diagnosi è esclusivamente clinica non essendo noto un difetto genetico di base. A oggi sono state descritte mutazioni *de novo* in alcuni geni (PLXND1 e REV3L) in un numero molto limitato di pazienti. La strada per la definizione di un test di conferma di laboratorio è quindi ancora lunga.

La maggior parte dei casi è a insorgenza sporadica; sono stati descritti rari casi familiari (2%) con varie modalità di segregazione (autosomica dominante o recessiva e recessiva legata al cromosoma X). Sul piano patogenetico si ipotizza una interazione tra fattori genetici e ambientali quali insufficienza vascolare/esposizione a fattori teratogeni precoci, tra la 4^a e l'8^a settimana gestazionale.

Identikit della condizione

Nome: sindrome di Moebius

Caratteristiche minime fondamentali: paralisi parziale o completa del VI e del VII nervo cranico

Auxologia: fortemente dipendente dalle potenziali difficoltà alimentari della prima infanzia

Disabilità intellettiva: solo un 10% presenta deficit cognitivo di grado lieve

Problemi medici associati: disfagia, malattia da reflusso gastroesofageo, infezioni respiratorie ricorrenti, apnee centrali e ostruttive, ipovisus, ipoacusia neurosensoriale

Difetto di base: non del tutto chiaro, sembrerebbe essere conseguente a una compartecipazione di fattori genetici e ambientali

Sopravvivenza: di solito regolare, eventualmente condizionata dalla gravità delle problematiche oro-motorie e respiratorie

Qual è la sua prevalenza?

La prevalenza è stimata in 1:250.000 nati vivi con uguale incidenza in entrambi i sessi. La maggior parte dei casi sono casi sporadici.

È presente in Italia una associazione di genitori?

In Italia è presente l'Associazione Italiana Sindrome di Moebius onlus; tel. 039/2726229 - fax 039/2724931, www.moebius-italia.it.

Indirizzo per corrispondenza:

Angelo Selicorni

e-mail: angelo.selicorni61@gmail.com

Bibliografia di riferimento

- Briegel W. Neuropsychiatric findings of Moebius sequence – a review. *Clin Genet* 2006;70(2):91-7.
- Broussard BA, Borazjani JG. The faces of Moebius syndrome: recognition and anticipatory guidance. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2008;33(5):272-8.
- Carta A, Mora P, Neri A, Favilla S, Sadun AA. Ophthalmologic and systemic features in Möbius syndrome an Italian case series. *Ophthalmology* 2011;118(8):1518-23.
- Cattaneo L, Chierici E, Bianchi B, Sesenna E, Pavesi G. The localization of facial motor impairment in sporadic Moebius syndrome. *Neurology* 2006;66(12):1907-12.
- Kumar D. Moebius syndrome. *J Med Genet* 1990;27(2):122-6.
- Matsui K, Kataoka A, Yamamoto A, Tanoue K, Kurosawa K, Shibasaki J, Ohyama M, Aida N. Clinical characteristics and outcomes of Möbius syndrome in a children's hospital. *Pediatr Neurol* 2014;51(6):781-9.
- Picciolini O, Porro M, Cattaneo E, et al. Moebius syndrome: clinical features, diagnosis, management and early intervention. *Ital J Pediatr* 2016;42(1):56.
- Tomas-Roca L, Tsaalbi-Shtylik A, Jansen JG, et al. De novo mutations in PLXND1 and REV3L cause Möbius syndrome. *Nat Commun* 2015;6:7199.