

Storia naturale (decorso ed evoluzione nel tempo) dell'ipoplasia pontocerebellare di tipo 2

**Linee guida
per i genitori, familiari e caregiver**



Storia naturale dell'ipoplasia pontocerebellare di tipo 2

**Linee guida per i genitori e gli
interessati**

PCH2cure



Editore:

PCH2cure è un progetto dell'associazione tedesca PCH-Familie e.V.
www.pch2cure.org

PCH-Familie e.V.
c/o Dott. Axel Lankenau
Gabriele-Münter-Hof 13
71034 Böblingen
Germania

Telefono: +49 3641 680697

E-mail: kontakt@pch-familie.de

La nostra associazione no profit è rappresentata da:
Dott. Axel Lankenau, Böblingen (presidente)
Marco Habermeier, Pfaffenhofen (vice presidente)
Cornelia Strecker, Jena (tesoriera)

Iscritta nel registro delle associazioni, tribunale distrettuale di Stoccarda,
VR 724088

Layout: Günter Krause
Stampa: HelloPrint

Terza edizione rivista 2024

Le opzioni di trattamento e i dosaggi qui elencati si basano sui dati dello Studio sulla storia naturale del 2023 sulla PCH2. L'elenco non vuole essere esaustivo e non rappresenta una raccomandazione specifica né un'approvazione dei farmaci o delle opzioni terapeutiche menzionate. Si tratta di una raccolta di misure che sono state testate in passato ed è destinata esclusivamente a scopi informativi. PCH-Familie e.V. e il progetto PCH2cure non si assumono alcuna responsabilità a tale riguardo.

Indice

Prefazione	5
1 Introduzione e fondamenti della PCH	6
1.1 Background storico	6
1.2 Ipoplasia pontocerebellare, un gruppo di disturbi	7
1.3 Ipoplasia pontocerebellare di tipo 2.....	10
1.4 Incidenza ed ereditarietà della PCH2	10
1.5 Diagnostica neuroradiologica della PCH2.....	11
1.6 Diagnostica prenatale della PCH2	14
2 Studi 2014 e 2023 – Background scientifico	15
3 Gravidanza, nascita, periodo neonatale e aspettativa di vita	16
3.1 Gravidanza, nascita e periodo neonatale.....	16
3.2 Sopravvivenza e cause di decesso	18
4 Sintomi della PCH2.....	22
4.1 Disturbo motorio	22
4.2 Attacchi distonici.....	25
4.3 Epilessia	28
4.4 Difficoltà di alimentazione	39
4.5 Reflusso gastroesofageo e vomito	42
4.6 Sintomi gastrointestinali aggiuntivi	44
4.6.1 Stipsi	44
4.6.2 Gonfiore allo stomaco.....	46
4.6.3 Dolore addominale	47
4.7 Sensibilità alle infezioni	48
4.8 Disturbi del sonno	51
4.9 Disturbo termoregolatorio.....	55
4.10 Interruzione della respirazione (apnea).....	58

4.11	Pianto/Irrequietezza grave	60
4.12	Dolore	68
5	Cura e convivenza con un bambino affetto da PCH2.....	71
5.1	Gravità percepita dei sintomi e qualità della vita	71
5.2	Nutrizione	72
5.3	Sondini per alimentazione.....	75
5.4	Ricovero e chirurgia	77
5.4.1	Ricovero	77
5.4.2	Chirurgia e procedure mediche	78
5.5	Aspetti pediatrici sociali	79
5.5.1	Livelli di assistenza in Germania	80
5.5.2	Tessera tedesca di invalidità.....	81
5.5.3	Sollievo per le famiglie con un bambino affetto da PCH2 ...	82
5.5.4	Scuola materna	84
5.5.5	Scuola	84
5.6	Fornitura di dispositivi di assistenza	85
5.7	Rimedi	87
6	Sviluppo di bambini con PCH2	87
6.1	Sviluppo fisico di bambini con PCH2	94
6.2	Pubertà e PCH2	100
7	Riepilogo.....	102
8	Abbreviazioni e spiegazione della terminologia	103
9	Bibliografia	103

Prefazione

L'ipoplasia pontocerebellare di tipo 2 (PCH2) è una malattia rara, relativamente sconosciuta. Come per la maggior parte delle malattie rare, spesso è difficile per le persone colpite, ma anche per i professionisti medici, trovare informazioni e supporto rilevanti.

In Germania, i genitori dei bambini colpiti si sono riuniti, inizialmente tramite un forum online e in occasione di riunioni familiari semestrali e più recentemente fondando un'organizzazione di pazienti nel 2018: PCH-Familie e.V.

Questa organizzazione mette in relazione le famiglie colpite e promuove lo scambio di informazioni tra le famiglie attraverso riunioni organizzate, svolge lavori di pubbliche relazioni e si è posta il compito di far progredire in modo decisivo la ricerca sulla malattia.

Su iniziativa di genitori impegnati, nel 2014 è stata pubblicata una descrizione iniziale e uno studio della storia naturale del disturbo. L'obiettivo principale di questo studio, che è stato condotto nell'ambito di una tesi di dottorato, era descrivere la storia naturale del disturbo in termini di crescita, sviluppo e cura, nonché la vita quotidiana con un bambino affetto da PCH2. Un altro obiettivo di questo studio era compilare un opuscolo per i genitori sulla PCH2 (prima edizione 2014, rivista 2019, seconda edizione 2021).

Nel 2020, è stato pianificato un secondo studio sulla storia naturale in collaborazione con i genitori di bambini con PCH2 e condotto negli anni successivi. Lo studio mira ad ampliare e aggiornare le conoscenze sulla storia naturale della PCH2 utilizzando i dati di un gruppo più ampio di pazienti, con particolare attenzione al trattamento medico dei sintomi e alla situazione nutrizionale, nonché alla crescita e allo sviluppo di bambini con PCH2.

Di seguito, il termine PCH2 viene utilizzato nella maggior parte dei contesti, anche se i risultati dello studio sono stati ottenuti da un gruppo di bambini con PCH2A, la variante più comune della PCH2. Tuttavia, i risultati clinici possono essere applicati anche alla PCH2 in generale.

Vi informiamo che lo studio è incentrato sul sistema sanitario tedesco e basato sui due studi di storia naturale condotti con famiglie che vivono prevalentemente in Germania. La legislazione, i nomi commerciali dei farmaci e altri aspetti possono differire dalla situazione del Suo Paese.

Desideriamo ringraziare sinceramente i genitori partecipanti per la loro collaborazione e il loro sostegno, sperando che il nostro studio e questo opuscolo offrano indicazioni ai parenti, ai genitori e agli operatori sanitari nel trattare i loro figli e/o pazienti affetti da PCH2.

1 Introduzione e fondamenti della PCH

1.1 Background storico

Storicamente, l'ipoplasia pontocerebellare veniva solitamente inclusa tra le atrofie olivopontocerebellari. Le prime segnalazioni di sintomi clinici come difficoltà di deglutizione, spasticità e mancanza di sviluppo cognitivo e motorio possono essere riscontrate già nel 1928 [1]. La componente extrapiramidale è stata segnalata per la prima volta nel 1977 [2].

A questo è seguito uno studio del 1990 su cinque famiglie con bambini affetti da PCH2 [3]. Tutte le famiglie provenivano da un piccolo comune olandese chiamato Volendam, a nord di Amsterdam. Secoli fa, il comune di Volendam aveva resistito alla Riforma, era rimasto fedele alla Chiesa Cattolica Romana e quindi viveva in isolamento dalle comunità vicine, con conseguente tasso più elevato di matrimoni tra parenti stretti e quindi una deplezione del pool genico. Ciò spiega l'elevata incidenza della PCH2, un disturbo ereditario autosomico recessivo, in questa piccola comunità. Dato che la stessa variante esatta che causa la malattia è stata trovata in modo omozigote (ovvero, due copie identiche) in quasi tutti i pazienti europei con PCH2, si presume che tutti condividano un antenato comune che probabilmente viveva nel 17° secolo [3-5].

1.2 Ipoplasia pontocerebellare, un gruppo di disturbi

Il termine “ipoplasia pontocerebellare” si riferisce a un gruppo eterogeneo di disturbi associati a un disordine evolutivo del cervello e grave disabilità mentale e fisica [5, 6]. Segue un modello di ereditarietà autosomica recessiva (vedere il capitolo sull’ereditarietà).

Il termine è una combinazione dei termini ponte, cervelletto e “ipoplasia” (struttura troppo piccola) e quindi descrive le anomalie strutturali del cervello visibili nelle scansioni RM.

Il cervelletto e il ponte in particolare sono significativamente sottosviluppati nelle persone colpite [7, 8]. Il ponte è un’importante giunzione tra il midollo spinale e il cervello con importanti connessioni al cervelletto. Il cervelletto svolge un ruolo essenziale non solo nella coordinazione dei movimenti, ma anche per le numerose connessioni che lo collegano al resto del cervello. I disturbi precoci dello sviluppo cerebellare determinano pertanto anche un deficit dello sviluppo cerebrale (microcefalia). Tuttavia, è probabile che fattori aggiuntivi, a seconda del rispettivo difetto genetico, contribuiscano anche alle modifiche nel cervello [9].

Oltre alle somiglianze sopra menzionate, i vari tipi di ipoplasia pontocerebellare differiscono nei geni responsabili della condizione e nei loro sintomi clinici. Inizialmente, i disturbi sono stati definiti principalmente in base alla diagnostica per immagini, ovvero la presenza di ipoplasia pontocerebellare, e sono stati classificati in diversi tipi in base alla loro gravità, ai sintomi clinici e, se applicabile, ai parametri di laboratorio. Una classificazione più specifica è diventata possibile solo quando sono stati scoperti i difetti genetici sottostanti. Tuttavia, molti sottotipi sono stati descritti solo in alcuni soggetti colpiti fino ad oggi, in quanto la malattia rimane molto rara in generale. Sono stati ora descritti oltre 17 tipi di PCH, alcuni dei quali sono ulteriormente classificati in sottotipi [6, 10, 11]. All’interno e tra i sottotipi, tuttavia, esiste una vasta gamma di sintomi clinici e risultati di diagnostica per immagini. Inoltre, vi sono pazienti che soddisfano tutti i criteri della PCH, ma non presentano alcuna delle varianti genetiche note. Il quadro clinico del gruppo PCH è quindi molto ampio ed eterogeneo.

Di seguito, sono spiegati più in dettaglio i sottotipi meglio descritti e più frequenti, concentrandosi sui sintomi clinici. I dettagli dei geni causativi specifici sottostanti possono essere trovati in letteratura, in particolare nell’articolo “What’s new in pontocerebellar hypoplasia?

An update on genes and subtypes“ [6].

Ulteriori risorse per i professionisti e gli interessati comprendono la panoramica “Pontocerebellar Hypoplasia: a Pattern Recognition Approach” [10], che presenta i vari quadri clinici associati a un ridotto volume del ponte e del cervelletto, nonché il database online OMIM [Online Mendelian Inheritance in Man] [11].

- PCH1: oltre ai cambiamenti neuropatologici descritti sopra, questo tipo causa anche un disturbo delle cellule del corno anteriore del midollo spinale. I pazienti mostrano quindi grave debolezza muscolare e difficoltà respiratorie. Poiché i bambini non riescono a deglutire correttamente, spesso si manifesta il polidramnios (eccesso di liquido amniotico) prima della nascita.
- PCH2: la PCH2 è probabilmente il sottotipo più comune ed è ulteriormente suddivisa nei tipi PCH2 A-F. Oltre alla disabilità mentale e fisica grave, è caratterizzata da un disturbo motorio discinetico.
- PCH3: la PCH3 è caratterizzata da ipotonia (tono muscolare insufficiente), tuttavia con aumento dei riflessi, e malformazioni facciali. Con il progredire della malattia, si verifica l'atrofia del nervo ottico (morte delle fibre nervose nell'occhio), con conseguente grave compromissione della vista. I bambini colpiti sono anche di piccola statura. I disturbi motori tipici della PCH2 non si verificano nella PCH3.
- PCH4 e 5: i bambini colpiti condividono molte analogie con i pazienti con PCH2, ma presentano una progressione più grave che, con poche eccezioni, porta al decesso nel periodo neonatale. Prima della nascita, è generalmente evidente un eccesso di liquido amniotico e contratture nel nascituro. Le differenze precedentemente osservate tra questi due tipi non hanno potuto essere verificate in studi recenti, rendendo obsoleta la distinzione tra PCH4 e 5.
- PCH6: i bambini con PCH6 mostrano ipotonia generalizzata (basso tono muscolare) dopo la nascita. Nel corso della malattia si verificano disturbi spastici motori, apnea e crisi epilettiche, nonché un grave ritardo dello sviluppo. Vi sono anche variazioni specifiche dei parametri ematici (aumento del lattato plasmatico).
- PCH 7: alcuni case report hanno indicato che questo tipo può essere associato anche a genitali maschili ipoplasici (troppo piccoli), ipotonia muscolare e apnea.
- PCH 8: A differenza degli altri tipi, la PCH8 sembra avere uno

- stato neurologico stabile. Ad oggi non è stata riscontrata alcuna evidenza di progressione della malattia.
- PCH9: questo tipo è caratterizzato da microcefalia progressiva, grave ritardo dello sviluppo, compromissione della vista corticale, difficoltà di deglutizione e spasticità. Sono stati segnalati casi isolati di anomalie fisiche, che interessano principalmente il viso e i denti.
 - PCH10: i bambini colpiti presentano grave ritardo dello sviluppo, convulsioni, spasticità progressiva, anomalie facciali e microcefalia.
 - PCH11: questo è un altro tipo non progressivo di PCH. I bambini colpiti presentano grave ritardo dello sviluppo, microcefalia e ipotonia muscolare.

Alcuni pazienti sono stati in grado di camminare in modo indipendente e le convulsioni si sono verificate solo in una minoranza delle persone colpite.

1.3 Ipoplasia pontocerebellare di tipo 2

La PCH2 è il tipo più comune di ipoplasia pontocerebellare [6,10]. È caratterizzata dalla presenza di un disturbo motorio discinetico, ovvero movimenti involontari, tipicamente rapidi (coreoatetoidi) degli arti o posture anomale e movimenti volontari distorti con aumento del tono muscolare (dystonia). Nel corso della malattia, si osserva generalmente un disturbo motorio spastico. Altri sintomi tipici della PCH2, che si manifestano nella maggior parte dei sottotipi, includono una piccola circonferenza cranica, un grave disturbo dello sviluppo generale e lo sviluppo di epilessia [5, 6, 12]. La PCH2 è ulteriormente suddivisa nei sottotipi PCH2A-F. La causa genetica della PCH2A, B, C e F risiede in diverse regioni del complesso TSEN (endonucleasi di splicing tRNA), mentre gli altri sottotipi coinvolgono geni diversi. La PCH2A è il sottotipo più comune della PCH2 [6, 10].

1.4 Incidenza ed ereditarietà della PCH2

La PCH2A è una malattia molto rara. L'incidenza stimata (numero di nuovi casi all'anno) è inferiore a 1:200.000, ovvero in Germania un bambino affetto da PCH2 nasce ogni 200.000+ neonati.

Nel 2008, è stata riscontrata l'alterazione genetica patogena (che causa la malattia) per PCH2A [4]. È una mutazione del gene TSEN54 sul cromosoma 17q25. Quasi tutti i pazienti europei con PCH2A presentano la variante patogena identica c.919 G>T, p.Ala307S.

Le informazioni genetiche umane (DNA) si trovano “riordinate” nei cosiddetti cromosomi all'interno di una cellula. Esistono due copie di ciascun cromosoma in ogni cellula umana (ad eccezione del cromosoma X negli uomini). Questi cromosomi immagazzinano il nostro materiale genetico. Le sezioni specifiche che possono essere tradotte in alcune proteine sono chiamate geni. I genitori trasmettono una copia (allele) di un gene ai figli biologici. La PCH2 ha un modello di ereditarietà autosomica recessiva, il che significa che la malattia si sviluppa solo se la mutazione è presente sia nelle copie materne che in quelle paterne del gene interessato. I genitori che sono portatori della mutazione della PCH2 pertanto trasmettono una copia geneticamente modificata del gene al figlio. Di conseguenza, il bambino possiede due copie mutate di un gene (chiamato omozigote), che porta allo sviluppo della PCH2. Se solo un genitore trasmette il gene alterato al bambino, ma l'altro genitore passa un allele sano (chiamato eterozigote), il bambino non svilupperà la

PCH2. Tuttavia, ciò rende il bambino portatore e può trasmettere la mutazione ai propri figli. Se entrambi i genitori trasmettono l'allele sano (ovvero, la copia inalterata del gene) al figlio, il bambino sarà sano e non un portatore. (Fig. 1)

In termini puramente matematici, i genitori che sono entrambi portatori della copia genica alterata hanno quindi un rischio del 25% di concepire un figlio con PCH2 per ogni gravidanza. Esiste una probabilità del 50% che ciascun bambino sia portatore senza sviluppare PCH2 e una probabilità del 25% che il bambino non erediti alcuna mutazione.

1.5 Diagnostica neuroradiologica della PCH2

Prima che la genetica della malattia fosse nota, la diagnosi si basava sui suoi sintomi clinici tipici e sulla risonanza magnetica (vedere Figg. 2 e 3) del cervello. Le scansioni RM mostrano un assottigliamento del ponte e una significativa riduzione delle dimensioni del cervelletto. Da qui il nome “ipoplasia pontocerebellare”. La forma del cervelletto anomalo ricorda le ali di un pipistrello o di una libellula ed è quindi descritta anche come a pipistrello o a libellula [5, 8, 9].

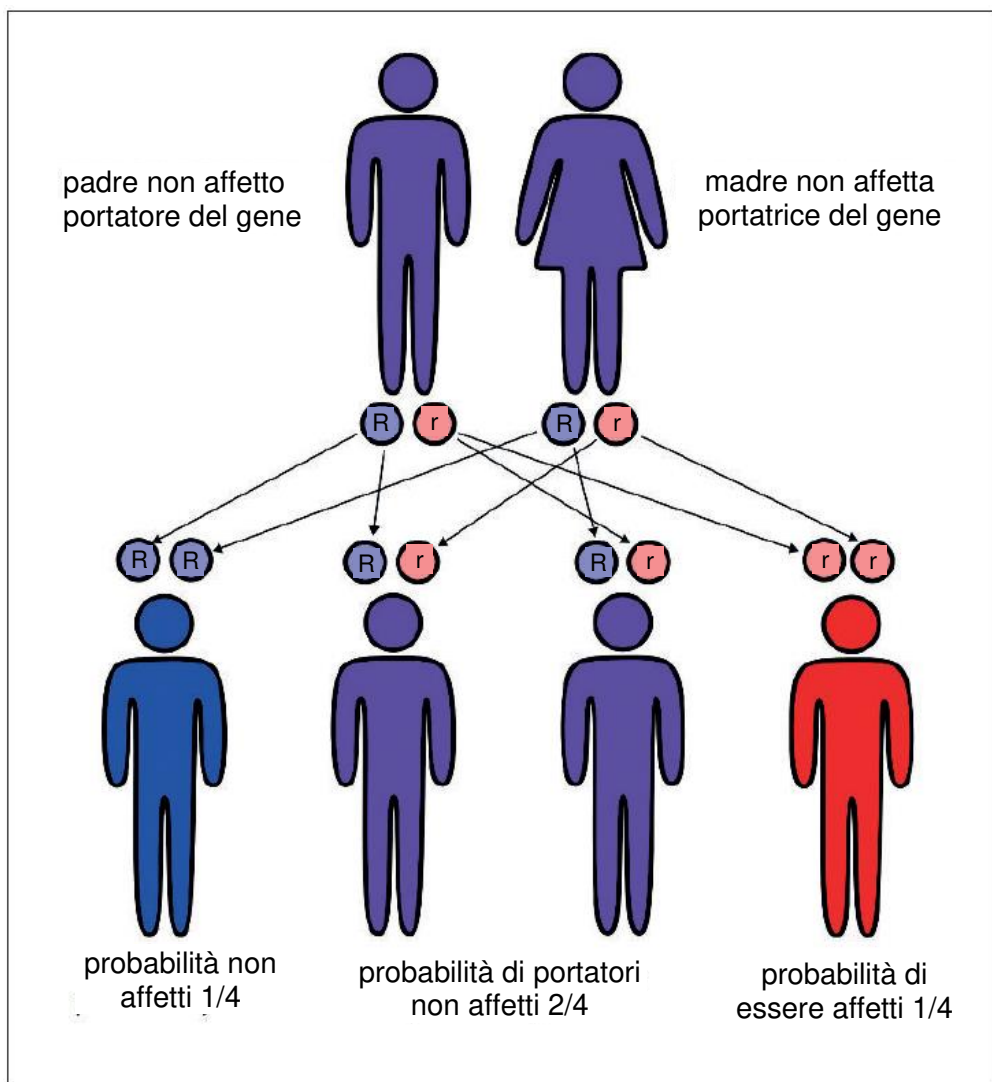


Fig. 1: Descrizione dell'ereditarietà autosomica recessiva.

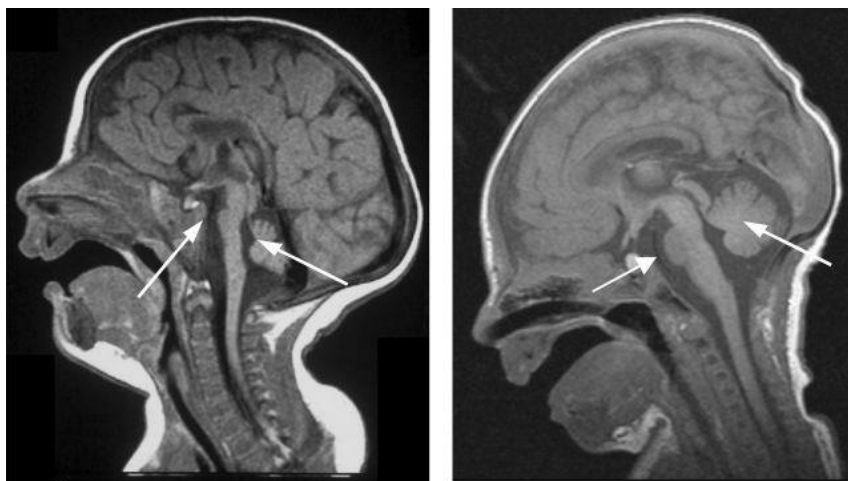


Fig. 2: Immagine di risonanza magnetica di un bambino con PCH2 (sinistra) rispetto a un bambino con sviluppo normale (destra); le frecce mostrano il ponte e il verme cerebellare sottosviluppati (frecce corte) (Sanchez et al.)

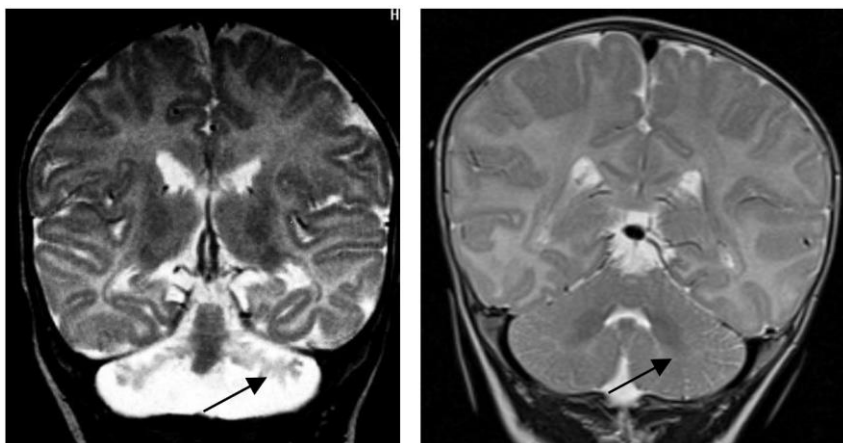


Fig. 3: Immagine di risonanza magnetica di un bambino affetto da PCH2 (sinistra) rispetto a un bambino con sviluppo normale (destra); le frecce indicano gli emisferi cerebellari, notevolmente sottosviluppati in PCH2 ("a libellula") (Sanchez et al.)

1.6 Diagnostica prenatale della PCH2

È possibile che il nascituro venga sottoposto a test genetico per la mutazione genetica responsabile della PCH2A (variante patogena omozigote presente nel gene TSEN54) durante la gravidanza. I test genetici per PCH2A vengono eseguiti solo se è presente un fratello/sorella affetto/a o se si riscontrano anomalie nell'ecografia prenatale che sono indicative della PCH2A. Nel caso del PCH2A, tuttavia, i risultati dell'ecografia prenatale sono solitamente poco evidenti in questo momento [8, 13]. I test genetici sono tecnicamente possibili dalla dodicesima settimana di gravidanza in poi. I genitori di bambini affetti da PCH2 che hanno in programma di avere un altro figlio, dovrebbero pianificare eventuali esami prenatali insieme alla struttura che seguirà la gravidanza , preferibilmente prima di una nuova gravidanza.

Se è già noto che entrambi i genitori sono portatori della PCH2, è anche possibile sottoporre a screening gli embrioni dopo inseminazione artificiale (FIVET) prima di impiantarli nell'utero della madre. Questa procedura è nota come diagnosi genetica pre-impianto.

In Germania, tale procedura deve essere approvata dal comitato etico del rispettivo stato federale. Nel caso di una malattia grave come la PCH2A, l'approvazione è probabile, ma il processo di ottenimento dei referti medici necessari e l'approvazione da parte del comitato etico richiederanno diversi mesi. Le compagnie di assicurazione sanitaria coprono solo parzialmente i costi della diagnosi genetica pre-impianto e della procedura di inseminazione artificiale, e solo su richiesta. (I quadri legali e le polizze assicurative possono differire in altri Paesi).

Prima di una nuova gravidanza deve sempre essere condotta un'ampia consulenza genetica e ostetrica al fine di educare e informare le famiglie su tutte le opzioni disponibili in anticipo.

2 Studi 2014 e 2023 – Background scientifico

Il primo studio con questionario “Natural course of pontocerebellar hypoplasia type 2” (Sanchez-Albisua et al 2014, Ekert et al 2016, 9,12), che è stato condotto nel 2012 e pubblicato nel 2014, è un prodotto dell’iniziativa dei genitori in consultazione con esperti medici diretti da Ingeborg Krägeloh-Mann (Ospedale universitario di Tübingen). Lo scopo era raccogliere dati standardizzati sulla malattia, in particolare la sua progressione. Le famiglie di 33 bambini sono state intervistate telefonicamente. Sono stati inclusi anche i dati delle relazioni mediche.

Nel 2020, un team di genitori e ricercatori ha rivisto il questionario per i genitori esistente, che era alla base dello studio “Decorso naturale dell’ipoplasia pontocerebellare di tipo 2” del 2012-2014. La versione rivista è stata quindi riesaminata e migliorata insieme a cinque genitori di bambini affetti nell’ambito di uno studio preliminare, consentendo la finalizzazione della versione finale del questionario per genitori per il sondaggio all’inizio del 2021 in formato digitale. Il secondo “Studio sulla storia naturale” è stato diretto da Wibke Janzarik (Ospedale universitario di Friburgo)

Un criterio di inclusione per il primo e il secondo studio era la conferma genetica della PCH2A (vedere 1.4. Ereditarietà) al fine di studiare un gruppo il più omogeneo possibile dal punto di vista genetico. Da un punto di vista clinico, i risultati possono essere applicati alla PCH2 in generale.

I partecipanti allo studio sono stati reclutati principalmente tramite l’iniziativa dei genitori di lingua tedesca (PCH-Familie e.V.). Tuttavia, alcune famiglie sono state anche reclutate tramite ulteriori contatti di rete e pediatri/ cliniche pediatriche. Ai genitori interessati a partecipare allo studio è stato chiesto di contattare i ricercatori e, dopo una consulenza medica, è stato fornito il collegamento al questionario digitalizzato. Hanno inoltre autorizzato i ricercatori a richiedere relazioni mediche e scansioni RM dei propri figli o le hanno inviate direttamente agli scienziati. Dopo aver completato il questionario digitale, i risultati sono stati brevemente confrontati con le informazioni mediche disponibili e tutte le domande rimanenti sono state chiarite in un’intervista finale tra genitori e ricercatori. In totale, sono stati raccolti dati da 53 bambini affetti (alcuni dei quali erano già

adulti). Di questi 53 bambini, 21 avevano già partecipato allo studio di Tübingen 2012 e sono tornati a partecipare a questo sondaggio. Dodici bambini dello studio di Tübingen del 2012 non hanno potuto essere nuovamente esaminati, ma i loro dati sono stati resi disponibili ai ricercatori in forma pseudonimizzata, in modo che nello studio in oggetto potesse essere incluso un totale di 65 bambini. I dati non si riferiscono sempre a tutti i 65 bambini. Poiché i questionari non erano completamente identici, le risposte ad alcune domande sono disponibili solo per 53 bambini. I genitori non hanno potuto rispondere ad alcune domande, motivo per cui a volte ci sono meno di 53 risposte. Non siate sorpresi se, ad esempio, osservate che le crisi epilettiche si sono verificate in 43/62 bambini. In questo caso, erano disponibili solo i dati di 62 famiglie.

3 Gravidanza, nascita, periodo neonatale e aspettativa di vita

3.1 Gravidanza, nascita e periodo neonatale

Nella maggior parte dei casi, il nascituro non riceve una diagnosi della PCH2 durante la gravidanza (vedere 1.6. Diagnostica prenatale). Di solito non vi sono evidenti anomalie specifiche della malattia durante la gravidanza con un bambino affetto da PCH2. Anomalie come polidramnios (eccessivo liquido amniotico), pattern di movimento irregolare (ad es. tremore) del bambino nell'utero o una circonferenza cranica ridotta, che sono associati alla PCH in letteratura, si verificano in circa la metà di tutte le gravidanze. Tuttavia, quasi la metà di tutte le gravidanze con un bambino affetto da PCH2 progredisce senza complicanze significative. Gli esami ecografici del cervello, che solitamente vengono eseguiti nella seconda metà della gravidanza, rivelano solo anomalie come la microcefalia (ridotta circonferenza cranica) in rari casi [8, 13]. Tuttavia, secondo la letteratura recente, le scansioni RM prenatali (dalla 29a/30a settimana di gravidanza) hanno maggiori probabilità di rivelare alterazioni patologiche nel cervelletto e nel ponte [14].

I bambini con PCH2 non mostrano alcun pattern insolito in termini di prematurità o di tasso di parti cesarei. La maggior parte dei bambini nasce a termine e il tasso di parti cesarei non è superiore alla media per tutti i parti.

Alla nascita, i bambini con PCH2 hanno un peso e una lunghezza corporei normali. La circonferenza cranica rientra per lo più nell'intervallo normale o la microcefalia (ridotta circonferenza cranica) si è già sviluppata al momento della nascita. Sebbene i valori che indicano il benessere di un neonato, ovvero il punteggio APGAR e la misurazione del pH arterioso del cordone ombelicale, siano normali anche nei bambini con PCH2, molti di essi devono essere trasferiti in una clinica pediatrica per un ulteriore trattamento entro i primi giorni di vita. I motivi principali sono problemi respiratori, difficoltà di alimentazione o un disturbo generale dell'adattamento. Nel primo mese di vita (periodo neonatale), quasi tutti i bambini colpiti mostrano i sintomi tipici della PCH2, come difficoltà di alimentazione, aumento dell'irrequietezza o notevole tensione muscolare, sonnolenza o problemi respiratori.

Dati dell'attuale studio della storia naturale

Gravidanze e parti: le gravidanze hanno avuto una durata media di 39,6 settimane. Non vi sono state nascite multiple. In totale, tre bambini sono nati prematuramente, il che corrisponde a un tasso di nascita prematura del 4,6%. Quattro bambini sono stati partoriti con parto cesareo. Il peso medio alla nascita dei bambini a termine era di 3.457,5 g, la lunghezza media alla nascita era di 51,7 cm e la circonferenza cranica media era di 33,9 cm. I punteggi APGAR rilevati a cinque e dieci minuti erano da nove a dieci nella maggior parte dei casi. Il valore medio del pH arterioso del cordone ombelicale era 7,28.

Periodo neonatale: su 53 bambini, 39 hanno dovuto essere ricoverati in una clinica pediatrica entro il loro primo mese di vita. Di questi, 36 sono stati trasferiti in una clinica pediatrica entro 72 ore dalla nascita. In 22 casi è stato necessario un sondino nasogastrico (in 13 casi, il sondino di alimentazione era ancora necessario dopo la dimissione dall'ospedale) e 15 bambini sono stati dimessi con un dispositivo di monitoraggio dei segni vitali portatile. 14 bambini hanno avuto bisogno di ossigeno (in due casi ancora dopo la dimissione dall'ospedale), quattro bambini hanno dovuto essere ventilati. Il trattamento antibiotico è stato fornito in undici casi.

I problemi più comuni riscontrati nel periodo neonatale sono stati, in ordine decrescente: difficoltà di alimentazione, irrequietezza/irritabilità, ipertonia muscolare (eccessiva tensione muscolare), sonnolenza, pattern di movimento anomali, pianto

eccessivo, ipotonia muscolare (tensione muscolare insufficiente), apnee (interruzione della respirazione), perdita di peso eccessiva e, in cinque casi, crisi epilettiche.

3.2 Sopravvivenza e cause di decesso

Ad oggi, ai genitori viene detto che il loro bambino vivrà solo per alcuni anni alla prima diagnosi della PCH2. Tuttavia, Steinlin et al. hanno riferito nel 2006 [8] che la sopravvivenza nella seconda decade di vita è possibile e Namavar et al. hanno descritto un paziente di 31 anni nel 2011 [5].

Sebbene sia vero che alcuni bambini con PCH2 non sopravvivono più di pochi anni, sempre più bambini stanno raggiungendo almeno il secondo decennio di vita o persino l'età adulta. Questo è stato osservato anche nel primo studio; sebbene nove dei 33 bambini fossero già deceduti (in media a 6,5 anni), il più grande dei 24 bambini vivi aveva 19,5 anni [12]. È probabile che ciò sia dovuto ai miglioramenti continui nella cura dei bambini con disabilità multiple gravi, così come a una migliore conoscenza e a una diagnosi precoce della PCH2, che è nota solo da circa 25 anni, mentre la mutazione genetica è nota solo da 15 anni. Le cause frequenti di decesso sono complicanze dell'apparato respiratorio, come polmonite o aspirazione (inalazione di particelle di cibo). Anche i disturbi termoregolatori e la sindrome della morte improvvisa del lattante sono possibili cause di morte.

Dati dell'attuale studio della storia naturale

La figura 4 mostra la sopravvivenza di ogni singolo paziente. Ogni riga rappresenta un bambino. Il grafico inizia alla nascita per tutti i bambini e termina alla fine della raccolta dei dati o al momento del decesso. I ricercatori dello studio 2023 non sono stati in grado di contattare alcuni dei bambini i cui dati sono stati raccolti per lo studio 2014, pertanto il loro percorso dopo il 2012 non è noto e pertanto sono contrassegnati con una freccia vuota. I bambini della stessa età possono anche essere mostrati come diverse età nella tabella, poiché la prima raccolta di dati dello studio più recente è iniziata a dicembre 2020, mentre gli ultimi dati sono stati raccolti nell'autunno del 2022.

Un bambino con PCH2 ha una probabilità dell'88%-92% di festeggiare il quinto compleanno e una probabilità del 66%-72% di festeggiare il decimo compleanno (Fig. 5, Fig. 6). Le diverse probabilità derivano da un diverso metodo di valutazione statistica dei dati. Il valore più basso in ciascun caso si ottiene solo se si considerano quei bambini che hanno raggiunto almeno dieci (o cinque) anni o sono deceduti prima di allora. Il valore più alto si ottiene se si considerano tutti i 65 bambini. L'effettiva probabilità di sopravvivenza ricade in qualche punto tra di essi. Le figure 5 e 6 mostrano la sopravvivenza a dieci anni. A causa del numero ridotto di bambini di età superiore a dieci anni al momento del sondaggio, non è pratico rappresentare graficamente la sopravvivenza oltre questa età.

Cause di decesso: 16 bambini su 65 erano già deceduti entro la fine dello studio. Le principali cause di decesso sono state l'aspirazione in quattro casi (cibo che entra nelle vie aeree e le ostruisce; in due pazienti ciò si è verificato inosservato di notte) e, in quattro casi, un graduale deterioramento nell'arco di diverse settimane. Le presunte cause definitive di morte nei bambini colpiti dal processo di deterioramento sono state l'ipotermia in un caso e l'insufficienza cardiaca in un altro. Le seconde cause più comuni di decesso sono state polmonite e insufficienza respiratoria. L'insufficienza d'organo è stata segnalata come causa di decesso in un caso. In tre casi, la causa del decesso non era chiara, incluso un caso sospetto di insufficienza cardiaca.

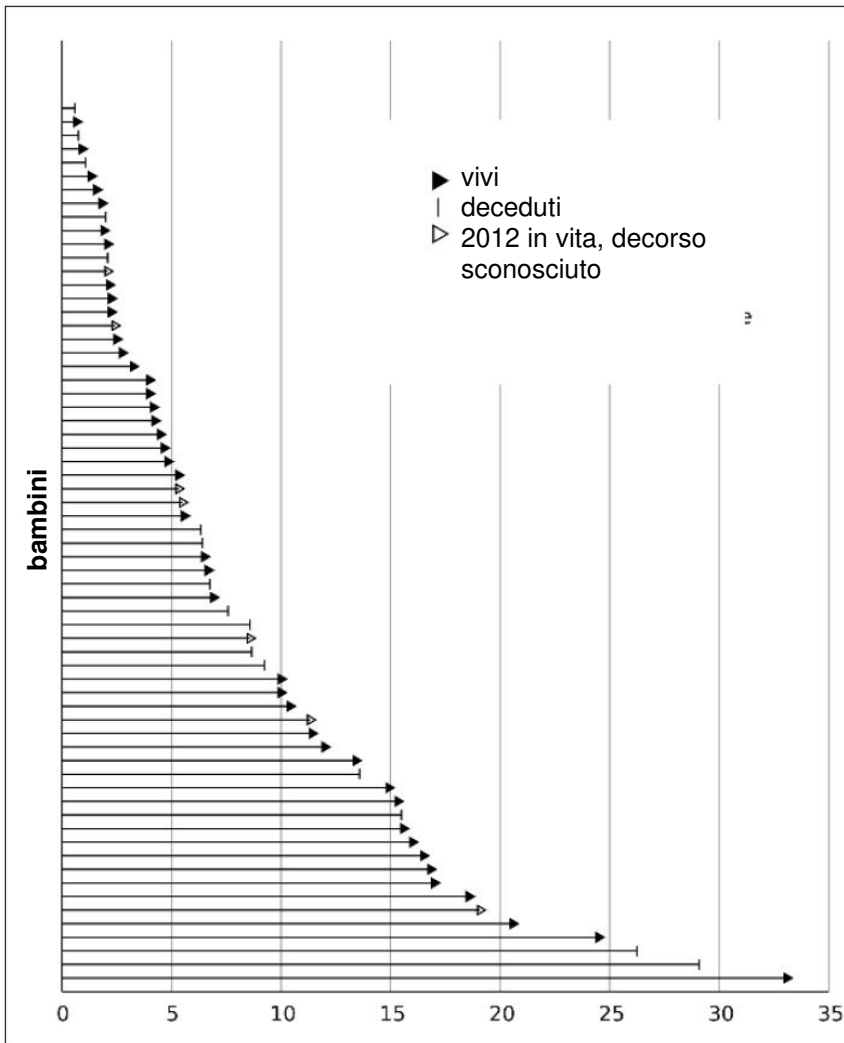


Fig. 4: Rappresentazione grafica della durata di vita dei bambini.

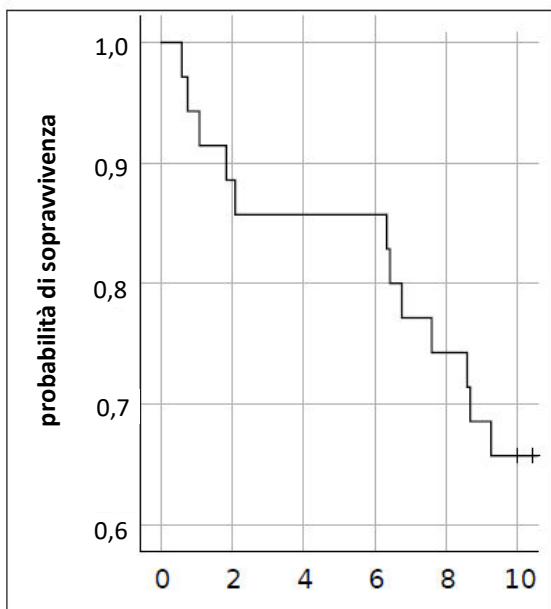


Fig. 5: Sopravvivenza a dieci anni, che tiene conto dei bambini che hanno raggiunto i dieci anni o sono deceduti prima.

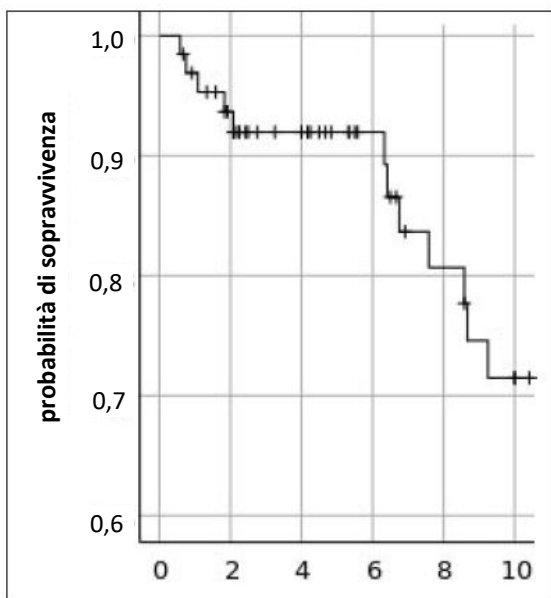


Fig. 6: Sopravvivenza a dieci anni, tenendo conto di tutti i bambini.

4 Sintomi della PCH2

Questo capitolo contiene informazioni sui sintomi, come menzionato e citato nell'introduzione, nonché informazioni sul loro trattamento medico sotto forma di figure e tabelle. Le indicazioni si basano su quanto dichiarato dai genitori, non sulle indicazioni del farmaco in generale. I grafici a barre elencano solo i farmaci somministrati ad almeno tre bambini per trattare il sintomo corrispondente. Le tabelle contengono solo informazioni sui farmaci che sono stati somministrati ad almeno cinque bambini o che sono importanti nel contesto della PCH2, ad esempio perché sono già stati discussi negli studi. Se lo studio ha riscontrato che la dose massima raccomandata di un farmaco è stata superata, questa è contrassegnata da un asterisco. Tuttavia, deve sempre consultare il Suo medico curante per scoprire quale farmaco viene utilizzato su Suo /a figlio/a e a quale dosaggio.

4.1 Disturbo motorio

Uno dei sintomi principali della PCH2 è un disturbo motorio sotto forma di movimenti frequenti e involontari e una significativa compromissione delle capacità motorie volontarie. Questo disturbo motorio può consistere prevalentemente in movimenti rapidi, ampi, torsioni (coreoatetosi) o lenti, l'ultimo dei quali è caratterizzato da posture anomale e da distorsioni delle capacità motorie volontarie con aumento del tono muscolare (dystonia). Questi pattern di movimento spesso si verificano contemporaneamente e sono collettivamente caratterizzati come discinetici. Il disturbo motorio è particolarmente evidente alle estremità (braccia e gambe), ma interessa anche i muscoli del viso e degli occhi. Ciò può, ad esempio, rendere molto difficile la presa mirata o i movimenti oculari, nonché la deglutizione. I bambini colpiti compiono questi movimenti sempre quando sono svegli. I sintomi cessano solo quando dormono. Nel corso della malattia, spesso si sviluppa un disturbo motorio spastico, che può portare a contratture muscolari e, a lungo termine, a deformità articolari.

Terapia

Non esiste una terapia causale nota per il disturbo motorio associato alla PCH2. Gli effetti del disturbo motorio spastico descritti sopra possono essere prevenuti con la fisioterapia e, in alcuni casi, con l'uso di tutori.

Suggerimenti

- Un cambiamento nei modelli di movimento familiari (ad es. intensificazione/rilassamento significativo) può indicare disagio o può essere un'espressione di emozioni (gioia, rabbia) o rilassamento. Una buona osservazione e conoscenza dei modelli di movimento di Suo/a figlio/a possono quindi contribuire a una migliore comprensione delle sue esigenze.
- Fisioterapia/esercizi di stretching per prevenire la contrattura muscolare e mantenere la mobilità muscolare
- Si assicuri che Suo/a figlio/a sia protetto/a nelle sue immediate vicinanze in modo che non possa farsi del male a causa dei suoi movimenti ampi

Dati dell'attuale studio della storia naturale

Il disturbo motorio è stato suddiviso in movimenti ampi (corrispondenti a disturbo del movimento coreoatetoidi ipercinetico), irrequietezza, attacchi distonici di tutto il corpo e posture anomale (focali o segmentali) localizzate episodiche (distonia).

Inoltre, un gran numero di bambini ha mostrato un cambiamento nel **tono muscolare**. Per esempio, 23 bambini su 52 hanno mostrato una riduzione della tensione muscolare e 33 bambini su 52 hanno mostrato instabilità del tronco. 45 bambini su 52 hanno manifestato un aumento del tono muscolare fino alla spasticità, la maggior parte dei quali si è verificata solo quando erano svegli o a intermittenza; pochi bambini l'hanno manifestata in modo permanente.

I **movimenti ampi** si sono verificati in quasi tutti i bambini (62 su 65). Dei tre bambini che non manifestavano questi movimenti, tutti presentavano spasticità. In media, i movimenti ampi si sono verificati per la prima volta intorno ai due mesi di età, con il primo episodio a 0 mesi e gli ultimi a 18 mesi. C'è stato un solo caso in cui i movimenti ampi si sono fermati intorno ai due anni di età a causa di un deterioramento complessivo a seguito di un caso di rianimazione riuscita del bambino. La maggior parte dei bambini ha manifestato questi movimenti ogni giorno. Complessivamente, non vi è stato alcun cambiamento nei movimenti ampi con l'età. Metà delle famiglie aveva cercato di trattare i movimenti ampi con farmaci, circa un terzo di queste famiglie ha dichiarato che i sintomi erano parzialmente migliorati o potevano essere trattati in modo efficace. I genitori che hanno osservato un miglioramento nei movimenti ampi dei propri figli avevano maggiori probabilità di somministrare fenobarbital (Luminal®) e levomepromazina (Neurocil®) per i disturbi motori rispetto a quelli che non hanno osservato alcun miglioramento dei sintomi dopo l'uso del farmaco.

La distonia è stata definita come la postura anomala persistente di una parte del corpo che non ha interessato tutto il corpo (a forma di C), della durata di pochi secondi od ore (in contrasto con gli attacchi distonici generalizzati a forma di C, elencati separatamente di seguito). I disturbi motori distonici si sono verificati in 24 bambini su 53, in media dall'età di sei mesi (il più precoce immediatamente dopo la nascita, il più tardivo a quasi cinque anni). Il disturbo motorio

distonico è cessato in un solo bambino affetto nel tempo. Nella maggior parte dei bambini, gli episodi distonici si sono verificati settimanalmente o quotidianamente, soprattutto durante la veglia. Le cause, secondo i genitori, erano spesso dolore, seguito da reflusso, stipsi ed emozioni. Tuttavia, in molti casi la causa è rimasta poco chiara. Nella maggior parte dei casi, il farmaco ha avuto un effetto da scarso a limitato sulle distonie. Microklist[®], diazepam e midazolam sono stati utilizzati in modo efficace come terapia medica in un caso ciascuno. Inoltre, due famiglie hanno riferito che il loro figlio ha regolarmente adottato una postura opistotonica (iperestesa all'indietro) attraverso un ciclo di feedback negativo che non erano in grado di rompere.

4.2 Attacchi distonici

I genitori dei bambini colpiti hanno riferito che i loro figli assumono una postura a forma di C persistente per un periodo di tempo più lungo, talvolta per diverse ore, che non può essere influenzata esternamente. I bambini sembrano molto a disagio; piangono molto e talvolta vomitano. Questi episodi sono definiti attacchi distonici (noti anche come crisi distoniche o distonia episodica). Gli attacchi distonici erano diversi dalle crisi epilettiche nei bambini colpiti e, se esaminati, non erano associati a specifiche variazioni nell'EEG.

Gli attacchi distonici spesso si verificano senza una causa riconoscibile. In alcuni casi, tuttavia, gli attacchi distonici si verificano più frequentemente dopo alcuni fattori scatenanti, come la posizione sdraiata sul lato sinistro, la posizione prona o la fisioterapia. Non esiste un trattamento efficace noto per questi attacchi distonici. Lo studio precedente ha riportato che il sonno naturale non indotto da farmaci porta alla cessazione degli attacchi distonici. Gli attacchi di solito hanno iniziato a manifestarsi durante l'infanzia e, in molti casi, sembravano scomparire completamente con l'avanzare dell'età.

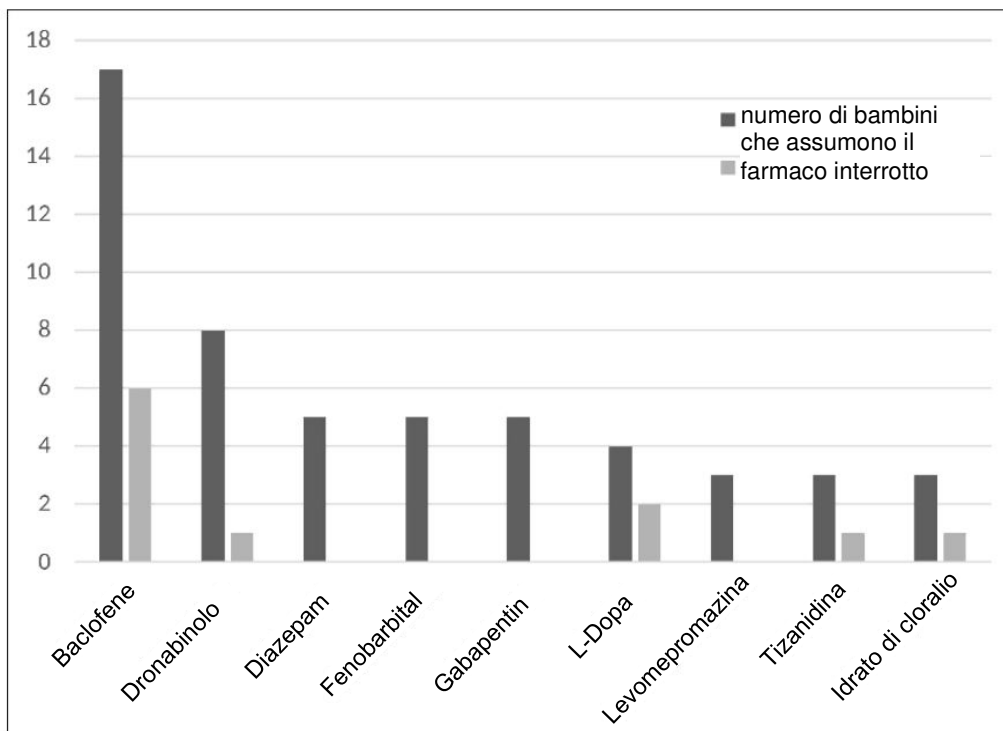


Fig. 7: Farmaci utilizzati per trattare i disturbi motori.

Suggerimenti per gli attacchi distonici

- Prestare attenzione ai potenziali fattori scatenanti e ridurli al minimo, se possibile.
- Rimanere calmi durante gli attacchi distonici e creare un ambiente calmo.
- Cercare di aiutare il bambino ad addormentarsi naturalmente.

Dati dell'attuale studio della storia naturale

Nel questionario, un attacco distonico è stato definito come “iperestensione a forma di C di tutto il corpo per più di 30 minuti, difficile da interrompere dall'esterno”.

Tabella dei farmaci utilizzati per trattare i disturbi motori.

Sostanza		Informazioni generali	Studio della storia naturale
Baclofen (Lioresal [®])	Modalità di somministrazione	Compresse, soluzione iniettabile, infusione	Per via orale o tramite sondino
	Indicazioni	Miorilassante: spasticità generalizzata e distonia	Disturbo motorio, spasticità, distonia
	Dosaggio		15 segnalazioni: media 0,94 mg/kg/die (0,14-2,27 mg/kg/die) in 1-4 dosi singole
	Reazioni avverse/motivi dell'interruzione	Sonnolenza, sedazione, nausea	Sedazione/affaticamento, effetto assente o decrescente
	ATTENZIONE!	Evitare l'interruzione improvvisa	
Dronabinolo	Vedere 4.11 Irrequietezza		
Diazepam	Vedere 4.11 Irrequietezza		
Fenobarbital	Vedere 4.3 Epilessia		
Gabapentin	Vedere 4.3 Epilessia		
L-Dopa = Levodopa (Madopar [®])	Modalità di somministrazione	Compresse, gel, polvere secca per inalazione, capsule rigide; solitamente in combinazione con un altro farmaco che inibisce la degradazione della L-dopa	Per via orale o tramite sondino
	Indicazioni	Parkinson e malattie correlate	Disturbo motorio, spasticità, attacchi distonici, distonia, epilessia
	Dosaggio		Report insufficienti
	Reazioni avverse/motivi dell'interruzione	Infezione delle vie urinarie, perdita di peso, ansia, depressione, insonnia, discinesia, disregolazione ortostatica, nausea, stitichezza	Inefficacia

25 bambini su 65 sono stati colpiti da attacchi distonici generalizzati. Anche in questo caso, l'età di insorgenza era entro i primi sei anni di vita e in circa la metà dei bambini (10/22) gli attacchi distonici sono cessati alla fine (in media all'età di 5,5 anni; al più presto a dieci mesi e al più tardi a 16 anni). Gli attacchi distonici si sono verificati per lo più settimanalmente o mensilmente e in un caso ogni giorno (il bambino aveva cinque anni all'epoca). La causa degli attacchi distonici è stata prevalentemente il dolore o è rimasta poco chiara, seguiti da reflusso, stipsi ed emotività. In alcuni bambini, anche diverse posizioni del corpo (posizione prona, posizione laterale, cambiamenti di posizione) sembravano scatenare attacchi distonici. In tre casi, il sonno naturale ha avuto un effetto terapeutico. Circa un terzo dei bambini non ha provato alcun farmaco per gli attacchi distonici, i loro attacchi non erano trattabili o il farmaco aveva un effetto minimo, rispettivamente. In tre casi, gli attacchi distonici potrebbero essere trattati almeno parzialmente con farmaci, ma in nessuno dei casi sono stati trattati in modo efficace. Non vi sono stati risultati significativi sulle sostanze che potrebbero essere utilizzate per trattare gli attacchi distonici. Complessivamente, con l'età è stata osservata una diminuzione degli attacchi distonici.

I farmaci che i genitori hanno riportato utilizzare in più di due casi per i disturbi motori sono mostrati nella Fig. 7.

4.3 Epilessia

L'epilessia è definita come l'insorgenza di crisi convulsive croniche ricorrenti non provocate. Durante una crisi epilettica, le cellule cerebrali si scaricano improvvisamente in modo eccessivo, accompagnate da sintomi convulsivi. Il quadro clinico dipende dall'estensione e dalla localizzazione delle reti neuronali colpite. Un malfunzionamento circoscritto provoca una crisi focale, un malfunzionamento generalizzato provoca una crisi generalizzata. Oltre all'insorgenza dei sintomi clinici delle crisi convulsive, devono essere identificate anche specifiche variazioni all'EEG per la diagnosi (EEG = elettroencefalogramma, registrazione delle onde cerebrali). Le crisi convulsive generalizzate possono manifestarsi, per esempio, come crisi toniche (crampi gravi), crisi atoniche (perdita improvvisa del tono muscolare) o crisi di assenza (perdita improvvisa di coscienza). Anche le cosiddette crisi tonico-cloniche sono classificate come crisi generalizzate e possono essere costituite da componenti toniche e cloniche (contrazione, movimenti ripetitivi). Le crisi

epilettiche possono anche manifestarsi solo sotto forma di arresto respiratorio o spasmi facciali.

Il termine stato epilettico si riferisce a una crisi epilettica che dura per un periodo di tempo insolitamente lungo (più di cinque minuti) o a una serie di crisi epilettiche tra le quali non si recupera coscienza.

Le crisi epilettiche (convulsioni) sono comuni nei bambini con PCH2. Sono considerate uno dei sintomi principali della PCH2. I tipi di crisi convulsive nella PCH2 variano notevolmente. Oltre alle crisi convulsive tonico-cloniche generalizzate, possono verificarsi anche crisi di assenze o atoniche. Sono state osservate anche crisi convulsive durante la febbre; ciò è dovuto al fatto che la febbre abbassa la soglia delle crisi convulsive nei bambini affetti da epilessia. Lo stato epilettico si verifica anche più frequentemente nei bambini con PCH2.

Lo studio precedente ha già indicato che l'insorgenza dell'epilessia tendeva a manifestarsi dopo l'infanzia, con un'età media di esordio di 2 anni e mezzo. Si è rivelata difficile da trattare; fenobarbital e topiramato sono stati segnalati come i farmaci più efficaci. Le crisi epilettiche nei bambini con PCH2 sono difficili da distinguere sia per i genitori che per gli operatori sanitari rispetto al disturbo motorio esistente, soprattutto alla loro insorgenza. Le crisi focali in particolare non possono essere chiaramente identificate come tali all'inizio. Man mano che le crisi convulsive diventano più frequenti e iniziano a manifestarsi crisi generalizzate, questo cambiamento e le crisi convulsive possono essere facilmente identificati.

Le convulsioni febbrili sono crisi epilettiche nei bambini (di età compresa tra sei mesi e cinque anni) che sono provocate da febbre, ma non sono causate da un'infezione cerebrale. Sono suddivise in crisi convulsive febbrili semplici e complesse. Le convulsioni febbrili complesse sono caratterizzate dai seguenti criteri: sintomi focali, durata > 15 minuti, diverse convulsioni febbrili entro 24 ore. Le crisi convulsive febbrili complesse combinate a un disturbo cerebrale sottostante aumentano il rischio di epilessia; ciò si applica ai bambini con PCH2. La febbre può aumentare il rischio di convulsioni nei bambini con crisi epilettiche.

Terapia

Il trattamento delle crisi epilettiche nella PCH2 è difficile e solo raramente porta a una completa cessazione delle crisi. Ciononostante, è essenziale cercare di gestire l'epilessia nel miglior modo possibile, poiché ciò non solo ha un impatto diretto sul benessere dei bambini e delle loro famiglie, ma in molti casi consente anche il progresso in altre aree (come lo sviluppo cognitivo e motorio, la cura, le esperienze divertenti, ecc.).

Terapia soppressiva delle crisi convulsive a lungo termine

Nello studio della storia naturale del 2014, il trattamento con fenobarbital e topiramato si è dimostrato il più efficace. Quando sono stati interrogati direttamente a riguardo, numerosi genitori hanno menzionato il fenobarbital come uno dei farmaci più vantaggiosi per i propri figli, senza che si osservassero quasi effetti collaterali come sonnolenza/sedazione. Il fenobarbital è uno dei primi farmaci antiepilettici più noti. Ha proprietà sedative e inducenti il sonno, un effetto a lunga durata e deve essere eliminato molto lentamente quando viene interrotto. Accelera il metabolismo epatico, il che significa che altri farmaci (ad es. valproato od ormoni tiroidei) vengono scomposti più rapidamente e il loro effetto viene indebolito. Per questo motivo, i tentativi iniziali di trattamento vengono spesso effettuati con farmaci “moderni”. Sulla base dei numerosi rapporti dei genitori e dei due studi di storie naturali, i bambini con PCH2 spesso traggono beneficio dall'assunzione di fenobarbital, di conseguenza il trattamento precoce con questo farmaco può essere considerato parte della terapia antiepilettica.

Suggerimenti da provare

- Garantire un sufficiente apporto giornaliero di liquidi.
- Ridurre la febbre precocemente e adeguatamente.
 - Le crisi convulsive si verificano spesso all'insorgenza dell'infezione e quindi durante un aumento della temperatura. Per questo motivo, la terapia antipiretica spesso non è in grado di prevenirle. Ciononostante, è consigliabile ridurre la febbre in uno stadio iniziale per alleviare la sofferenza dei bambini in generale.
- Mirare a una gestione ottimale con farmaci antiepilettici. Ciò richiede pazienza e perseveranza, in quanto spesso si tratta di un processo lungo.
- In caso di crisi convulsiva prolungata (più di tre minuti), è consigliabile, oltre alla somministrazione di farmaci, misurare la saturazione di ossigeno, se possibile. Se è inferiore al 90%, si consiglia una maschera a ossigeno.

Dati dell'attuale studio della storia naturale

Le crisi epilettiche si sono verificate in 43 bambini su 62 per i quali erano disponibili tali dati. In dieci bambini su 62, non si sono verificate crisi epilettiche; in nove bambini su 62, i genitori non erano sicuri se le crisi epilettiche si fossero già verificate. In media, le crisi epilettiche si sono verificate per la prima volta all'età di due anni. Nella maggior parte dei bambini affetti da crisi epilettiche, queste erano persistenti, mentre in cinque bambini non si sono verificate più crisi epilettiche. In tre casi, la cessazione delle crisi epilettiche è stata associata a farmaci. Due di questi bambini hanno ricevuto una terapia a lungo termine con levetiracetam, mentre un bambino ha ricevuto una terapia multifarmaco con valproato e L-dopa. In un caso, le crisi convulsive insolitamente gravi sono state scatenate dall'analgico fentanil.

La maggior parte delle crisi epilettiche si è verificata settimanalmente. La maggior parte dei bambini con crisi epilettiche era già stata sottoposta a un EEG, per la prima volta a un'età media di quattro mesi. L'EEG ha mostrato anomalie per la prima volta a un'età media di circa 1,5 anni. Circa due terzi dei bambini avevano ricevuto una diagnosi di epilessia a un'età media di due anni e cinque mesi. Un terzo dei bambini aveva già manifestato almeno uno stato epilettico. In media,

i bambini con stato epilettico avevano già manifestato 2,25 crisi da stato epilettico nel corso della vita e avevano ricevuto un trattamento medico intensivo per una media di una crisi da stato epilettico. I tipi più comuni di crisi convulsive sono stati crisi toniche (29 bambini), seguite da convulsioni (27 bambini), crisi tonico-cloniche generalizzate (24 bambini) e crisi di assenza (23 bambini). Meno frequenti erano spasmi muscolari facciali (18 bambini), crisi atoniche (dieci bambini) e crisi focali sotto forma di arresto respiratorio isolato (nove bambini). La probabilità di sviluppare epilessia aumentava con l'età, ovvero è stato osservato un aumento delle crisi epilettiche con l'età.

Poco più della metà dei bambini ha avuto crisi convulsive febbrili, in media per la prima volta dall'età di circa 22 mesi. Queste erano spesso complesse, ovvero prolungate o ricorrenti. Il 60% dei bambini con crisi epilettiche ha avuto la prima crisi epilettica durante la febbre.

Nove bambini su 52 erano sospettati di avere i cosiddetti spasmi infantili. Si tratta di un tipo di crisi convulsiva caratterizzata da bruschi spasmi muscolari o di flessione in cui le mani si incrociano davanti al torace. Questa epilessia è nota anche come sindrome di West secondo la persona che l'ha descritta per la prima volta. Gli spasmi infantili di solito si manifestano in serie e spesso dopo il risveglio. Sono accompagnati da tipiche alterazioni dell'EEG, la cosiddetta ipsaritmia, una scarica epilettica continua, diffusa e irregolare nel cervello. Solo quattro dei bambini con sospetti spasmi infantili sono stati trattati con farmaci convenzionali per tali crisi convulsive, ovvero glucocorticoidi, che hanno portato alla cessazione degli spasmi in due casi. La maggior parte dei bambini non trattati con glucocorticoidi non ha mostrato il pattern EEG tipico degli spasmi infantili.

La Figura 8 mostra quali farmaci anticonvulsivanti sono stati utilizzati e con quale frequenza.

Terapia soppressiva delle crisi convulsive acute

Per la terapia soppressiva delle crisi convulsive acute (consigliata per crisi che durano più di tre minuti, solitamente somministrata per via rettale o buccale, ovvero nella tasca guancia), a 26 bambini è stato somministrato midazolam, a 23 bambini diazepam e a dieci bambini di clonazepam. Il diazepam è stato interrotto in sei casi, midazolam in cinque casi e clonazepam in tre. In questi casi, la maggior parte dei bambini è passata a un altro farmaco di emergenza a causa dell'inefficacia. Non vi erano indicazioni di effetti collaterali gravi.

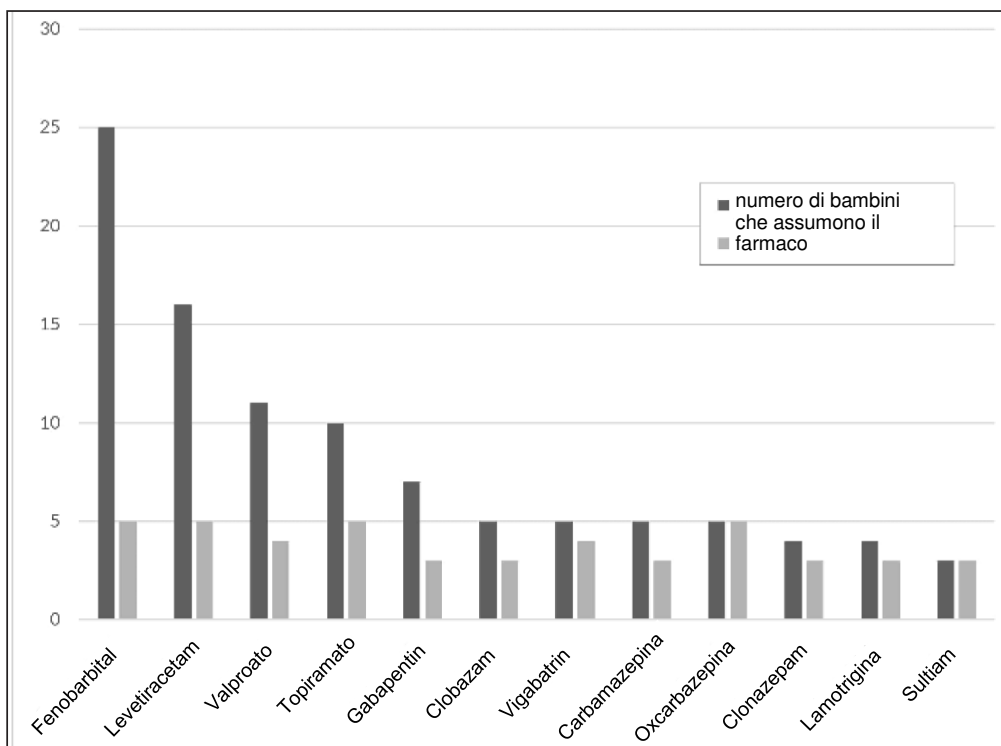


Fig. 8: Frequenza d'uso degli antiepilettici.

Tabella dei farmaci antiepilettici

Sostanza		Informazioni generali	Studio della storia naturale
Fenobarbital (<i>Luminal</i> ®, <i>Luminaletten</i> ®)	Modalità di somministrazione	Compresse, soluzione iniettabile	Per via orale o tramite sondino
	Indicazioni	Sedativo, antiepilettico	Crisi convulsive, irrequietezza, sonno, disturbo motorio
	Dosaggio		24 segnalazioni: media 5,62 mg/kg/die (1-14,16* mg/kg/die) in 1-3 dosi singole
	Reazioni avverse/motivi dell'interruzione	Confusione, cefalea, disturbi motori, disturbi cognitivi, forte sedazione, affaticamento	Forte congestione mucosa, forte affaticamento, mancanza di necessità, inefficacia
	Monoterapia e terapia multifarmacologica		7 volte in monoterapia, 13 volte in terapia multifarmacologica (più frequentemente combinata con levetiracetam)
	ATTENZIONE!	Potenziale di interazione complessa con altri farmaci; influenza i livelli ematici di questi farmaci, compresi altri antiepilettici; l'interruzione è possibile solo con una riduzione molto lenta	
Levetiracetam (<i>Keppra</i> ®)	Modalità di somministrazione	Compresse, sciroppo, soluzione, infusione, granuli/mini compresse	Per via orale o tramite sondino
	Indicazioni	Antiepilettico	Crisi convulsive, irrequietezza
	Dosaggio		16 segnalazioni: media 49,6 mg/kg/die (20-125* mg/kg/die) in 2-3 dosi singole
	Reazioni avverse/motivi dell'interruzione	Infiammazione della regione del naso e della gola, sonnolenza, raramente: discinesia	Inefficacia o effetto ridotto, aumento della sonnolenza, postura tesa e distorta

Tabella dei farmaci antiepilettici

Sostanza		Informazioni generali	Studio della storia naturale
	Monoterapia e terapia multifarmacologica		5 volte in monoterapia, 11 volte in terapia multifarmacologica (il più delle volte combinata con levetiracetam)
Acido valproico (Ergenyl®, Orfiril®)	Modalità di somministrazione	Compresse, sciroppo, soluzione iniettabile	Per via orale o tramite sondino
	Indicazioni	Antiepilettico, disturbo bipolare	Crisi convulsive
	Dosaggio		8 segnalazioni: media 29,89 mg/kg/die (10,71-58,7 mg/kg/die*) in 2-3 dosi singole
	Reazioni avverse/motivi dell'interruzione	Livelli elevati di ammoniaca, possibilmente con sintomi neurologici, tremori, nausea	Inefficacia, forte nausea
	Monoterapia e terapia multifarmacologica		Somministrazione solo come terapia multifarmacologica (più frequentemente combinata con carbamazepina)
Topiramato (Topamax®)	Modalità di somministrazione	Compresse, capsule	Per via orale o tramite sondino
	Indicazioni	Antiepilettico, emicrania	Crisi convulsive
	Dosaggio		Nessun calcolo possibile a causa di dati errati
	Reazioni avverse/motivi dell'interruzione	Infiammazione della regione del naso e della gola, depressione, disturbo somatosensoriale, sonnolenza, vertigini, diarrea, nausea, perdita di peso, occasionalmente: irrequietezza	Inefficacia o effetto ridotto, aumento della sonnolenza, perdita di peso, fasi intollerabili di irrequietezza
	Monoterapia e terapia multifarmacologica		Somministrazione solo come terapia multifarmacologica (più frequentemente

Tabella dei farmaci antiepilettici

Sostanza		Informazioni generali	Studio della storia naturale
			combinata con fenobarbital)

Tabella dei farmaci antiepilettici

Sostanza		Informazioni generali	Studio della storia naturale
Gabapentin (<i>Neurontin</i> ®)	Modalità di somministrazione	Capsule, compresse, soluzione	Per via orale o tramite sondino
	Indicazioni	Antiepilettico, dolore neurogenico,	Crisi convulsive, irrequietezza
	Dosaggio		7 segnalazioni: media 40,76 mg/kg/die (13,1-60* mg/kg/die) in 2-3 dosi singole
	Reazioni avverse/motivi dell'interruzione	Infezione virale, sonnolenza, vertigini, atassia, affaticamento, febbre	Inefficacia
	Monoterapia e terapia multifarmacologica		1 monoterapia, 3 terapie multifarmacologiche (più frequentemente combinate con fenobarbital)
	ATTENZIONE!	Gli antiacidi riducono l'assorbimento dell'agente; aumento della funzionalità epatica in combinazione con altri farmaci antiepilettici	-
Clobazam (<i>Frisium</i> ®, <i>Epaclob</i> ®)	Modalità di somministrazione	Compresse, sospensione	Per via orale o tramite sondino
	Indicazioni	Farmaci anticonvulsivi, stati di tensione, eccitazione e ansia	Crisi convulsive, irrequietezza
	Dosaggio		Segnalazioni insufficienti sul dosaggio; somministrato in 2-3 dosi singole
	Reazioni avverse/motivi dell'interruzione	Sonnolenza, affaticamento, nei bambini spesso irrequietezza paradossa	Migliore efficacia di altri farmaci, congestione mucosa, irrequietezza paradossa
	Monoterapia e terapia multifarmacologica	Di solito solo in combinazione con altri farmaci antiepilettici	1 volta come terapia a due farmaci, 1 volta come terapia a quattro farmaci

Tabella dei farmaci antiepilettici

Sostanza		Informazioni generali	Studio della storia naturale
Vigabatrin (<i>Sabril</i> ®)	Modalità di somministrazione	Compresse, granulati	Per via orale o tramite sondino
	Indicazioni	Antiepilettico	Crisi convulsive
	Dosaggio		Segnalazioni insufficienti sul dosaggio; somministrato in 2-3 dosi singole
	Reazioni avverse/motivi dell'interruzione	Agitazione, sonnolenza, deficit del campo visivo, dolore articolare	Inefficacia; in combinazione con l'incremento della dose di gabapentin: aumento dell'irrequietezza
	Monoterapia e terapia multifarmacologica	Di solito solo in combinazione con altri farmaci antiepilettici	1 somministrazione in combinazione con clobazam
Carbamazepina (<i>Timonil</i> ®, <i>Tegretal</i> ®)	Modalità di somministrazione	Compresse, sospensione	Per via orale o tramite sondino
	Indicazioni	Antiepilettico, nevralgia, neuropatia, crisi non epilettiche, sindrome da astinenza da alcol, disturbo bipolare	Crisi convulsive, irrequietezza
	Dosaggio		5 segnalazioni: media 26,13 mg/kg/die (12,82-40,9* mg/kg/die) in 2-3 dosi singole
	Reazioni avverse/motivi dell'interruzione	Alterazioni dell'emogramma, sonnolenza, sedazione, vertigini, atassia, nausea, vomito, aumento della funzionalità epatica, reazioni allergiche cutanee, occasionalmente: irrequietezza	Bassa efficacia, irrequietezza
	Monoterapia e terapia multifarmacologica		Terapia a due o tre farmaci, sempre in combinazione con acido valproico (tra gli altri)

Tabella dei farmaci antiepilettici

Sostanza		Informazioni generali	Studio della storia naturale
Oxcarbazepina (Trileptal®)	Modalità di somministrazione	Compresse, sospensione	Per via orale o tramite sondino
	Indicazioni	Antiepilettico	Crisi convulsive
	Dosaggio		Segnalazioni insufficienti sul dosaggio; somministrato in 2-3 dosi singole
	Reazioni avverse/motivi dell'interruzione	Sonnolenza, cefalea, vertigini, visione doppia, nausea, vomito, molto raramente: angioedema	Inefficacia, sonnolenza, gonfiore facciale, aumentata salivazione, consigli del neurologo dopo averlo assunto per dieci anni
	Monoterapia e terapia multifarmacologica		Poiché il farmaco era stato interrotto in tutti i casi al momento della raccolta dei dati, non erano disponibili risultati.

4.4 Difficoltà di alimentazione

Garantire un adeguato apporto di liquidi e cibo, nonché la somministrazione di farmaci per via orale, se necessario, è un aspetto fondamentale della cura dei bambini con PCH2.

Le difficoltà di alimentazione si osservano in quasi tutti i bambini con PCH2 e sono state descritte precocemente in [15]. Di solito si verificano in giovane età, in parte in età neonatale e i miglioramenti con l'età sono stati segnalati solo in casi individuali.

Difficoltà di alimentazione è un termine ampio. In generale, una situazione di alimentazione è considerata anomala se la durata di un pasto supera i 30 minuti, se sono necessari pasti molto frequenti (più frequentemente di ogni due ore) o se vi è un aumento di soffocamento/tosse durante i pasti. Nella PCH2, la compromissione delle capacità motorie orali (ad es. chiudere la bocca intorno al

cucchiaino) e le difficoltà di deglutizione sono particolarmente evidenti, e parte del cibo fuoriesce nuovamente dalla bocca. Inoltre, i pazienti possono soffocare insieme a tosse e conati di vomito ed essere affetti da irrequietezza generale e da disturbi motori, che rendono più difficile mangiare. Nei casi gravi, il soffocamento può portare all'aspirazione, ovvero al cibo o ai liquidi che entrano nelle vie aeree. Se lo stimolo della tosse non è sufficiente per liberare le vie aeree, ciò può portare all'infiammazione dei polmoni (polmonite).

Molti genitori riferiscono che i loro figli sono in grado di mangiare solo cibi finemente frullati e morbidi. Hanno inoltre riferito che i loro bambini hanno più facilità a deglutire cibi ispessiti/liquidi piuttosto che puree più acquose o liquidi semplici.

Nello studio precedente, due terzi dei pazienti erano già stati nutriti con PEG e i genitori hanno riferito un rilassamento della condizione alimentare dovuto al posizionamento di un sondino PEG. Un sondino PEG (gastrostomia endoscopica percutanea) è un accesso creato endoscopicamente dall'esterno attraverso la parete addominale nello stomaco, utilizzato per l'alimentazione artificiale. Ciò consente un apporto continuo e sufficiente di liquidi e nutrienti (e farmaci se necessario), ma può anche essere utilizzato solo quando necessario mentre il bambino continua a essere alimentato per via orale. Tuttavia, i rischi associati alla procedura chirurgica di inserimento di un sondino PEG devono essere considerati individualmente dai genitori e dai medici.

Un'altra opzione per l'alimentazione con sondino è un sondino nasogastrico, utilizzato principalmente come misura temporanea nei neonati. Tuttavia, i sondini nasogastrici sono solitamente scarsamente tollerati dai bambini e non sono una soluzione permanente.

Suggerimenti

- Routine prima dei pasti per preparare i bambini per il pasto in arrivo (con una canzoncina o una filastrocca, che mostrino e spieghino il cucchiaino e il cibo, ecc.).
- Nonostante le difficoltà sopra menzionate, cercate di creare un ambiente alimentare calmo e rilassato e di adattarvi al ritmo alimentare del bambino.
- Tenere il bambino in posizione sicura durante i pasti per ridurre al minimo i problemi causati da movimenti scoordinati.
- Fare pasti regolari (possibilmente più piccoli e più frequenti)
- Utilizzare liquidi ispessiti invece di liquidi semplici
- Tritare finemente il cibo
- Evitare cibi molto acidi (vedere reflusso)
- Utilizzare tazze speciali con bordo morbido
- Logoterapia per migliorare le capacità motorie orali e la deglutizione (se fattibile)
- Sondino nasogastrico o tubo PEG
- Preparare il bambino all'alimentazione attraverso rituali e attraverso l'odore del cibo, anche se è presente un sondino
- Un tubo PEG può essere utilizzato non solo per l'alimentazione tramite sondino, ma anche per somministrare alimenti finemente frullati.

Dati dell'attuale studio della storia naturale

Le difficoltà di alimentazione si sono verificate in 52 bambini su 53 nei primi mesi di vita. Un solo bambino (di tre anni di età) non ha mostrato alcuna difficoltà di alimentazione. In quattro casi, la situazione di alimentazione è migliorata significativamente entro i primi due anni di vita. Complessivamente, tutti i genitori hanno riferito un miglioramento delle difficoltà di alimentazione attraverso un allenamento mirato e che il problema dipendeva a seconda dei giorni. Tuttavia, le difficoltà di alimentazione sono rimaste un problema fondamentale per tutti i bambini.

4.5 Reflusso gastroesofageo e vomito

Reflusso deriva dal termine latino “reflusso” latino e significa letteralmente scorrere all’indietro. Il reflusso gastroesofageo si verifica quando il contenuto dello stomaco (acido) ritorna nell’esofago. Ciò accade quando il muscolo sfintere tra l’esofago e lo stomaco non funziona correttamente. Il reflusso del contenuto gastrico nell’esofago porta a sintomi quali bruciore di stomaco, dolore nella parte superiore dell’ addome e nella zona toracica, reflusso acido e, in alcuni casi, vomito. Il reflusso è esacerbato dall’ingestione di alimenti che aumentano la produzione di acidi gastrici, come cibi piccanti o grassi. Inoltre, il fatto di sdraiarsi in posizione orizzontale o di avere un’elevata pressione intra-addominale può aumentare fisicamente il reflusso. Se il contenuto acido dello stomaco ritorna nell’esofago per un periodo di tempo più lungo, ciò può irritare l’esofago e causare un’inflammazione dolorosa della mucosa esofagea (esofagite da reflusso).

Diagnosi: in presenza di sintomi tipici, la condizione può essere confermata mediante gastroscopia o misurando i valori di pH dell’esofago e dello stomaco.

Terapia: rimedi pratici come stare seduti in posizione eretta dopo aver mangiato, non consumare alimenti che stimolano un’ulteriore produzione di acido nello stomaco.

Terapia medica con antiacidi (inibitori della pompa protonica) [16-18]. Si tratta di farmaci che riducono la produzione di acido nello stomaco (ad es. omeprazolo o pantoprazolo). Questo di solito aiuta i bambini colpiti in modo rapido ed efficace, sebbene sia necessario notare che i bambini con questa condizione di solito richiedono una dose superiore [19]. Un dosaggio giornaliero da due a quattro mg/kg di peso corporeo, diviso in diverse dosi, si è dimostrato efficace.

Per ridurre chirurgicamente il reflusso si può ricorrere alla funduplicatio secondo Nissen. Ciò comporta la formazione di un tipo di manicotto dall’area superiore dello stomaco, che viene posizionato intorno all’estremità inferiore dell’esofago per sigillare meglio la connessione tra esofago e stomaco.

I bambini con PCH2 spesso manifestano un aumento del vomito e reflusso gastroesofageo. Secondo molti genitori, ciò riduce gravemente la qualità della vita a causa del disagio e del dolore dei bambini. I bambini con PCH2 non possono esprimere direttamente i sintomi. I genitori spesso riconoscono i sintomi del reflusso sotto forma di grave irrequietezza e iperestensione, pianto e odore acido durante i rutti e segni evidenti di dolore nei bambini, che non rispondono agli antidolorifici abituali. Poiché i sintomi (e le condizioni secondarie) del reflusso gastroesofageo possono spesso essere trattati con relativamente facilità utilizzando i farmaci sopra menzionati, risparmiando il dolore ai bambini durante il processo, i genitori e i medici dei bambini con PCH2 devono essere consapevoli di questa condizione precocemente e trattarla se necessario. Tuttavia, è necessario fare alcune considerazioni speciali sul dosaggio (vedere suggerimenti e letteratura). Molti genitori considerano l'omeprazolo o altri inibitori della pompa protonica i farmaci chiave nel trattamento dei sintomi dolorosi della PCH2.

Suggerimenti da provare

- Evitare cibi che stimolano la produzione di acido gastrico (alimenti piccanti, cibi molto caldi o freddi, cibi grassi)
- Stare seduti in posizione eretta per 30 minuti dopo aver mangiato
- Per i bambini con tubi PEG: deaerazione dello stomaco attraverso il sondino
- Considerare precocemente il reflusso gastroesofageo se i sintomi del bambino non sono chiari e, se necessario, avviare un trattamento medico (assicurarsi che il dosaggio sia sufficientemente alto e regolare le dosi man mano che il bambino cresce!) Il trattamento con dosi significativamente più elevate di inibitori della pompa protonica si è dimostrato efficace (due-quattro mg/kg di peso corporeo, fino a cinque mg/kg di peso corporeo, se necessario)

Dati dell'attuale studio della storia naturale

Reflusso e vomito sono stati considerati separatamente. Il reflusso è stato visto come una “risalita” passiva del contenuto dello stomaco

nell'esofago, mentre il vomito è stato definito come un'espulsione forzata del contenuto dello stomaco.

Il reflusso sintomatico è stato osservato in 48 bambini su 53 e, secondo i genitori, è iniziato in media all'età di un anno. La diagnosi formale di "reflusso gastroesofageo" è stata posta a 25 di questi 48 bambini. Tutti i bambini che, secondo i genitori, non mostravano segni di reflusso nello studio avevano meno di due anni al momento della raccolta dei dati. In sette casi, i bambini non hanno più manifestato reflusso con la progressione dello studio; in cinque casi, i genitori lo hanno associato a funduplicazione. 43 bambini sono stati trattati con un inibitore della pompa protonica (principalmente omeprazolo). I bambini hanno ricevuto un dosaggio medio di 3,1 mg/kg di peso corporeo diviso in tre dosi al giorno. 34 genitori hanno dichiarato che consideravano l'inibitore della pompa protonica uno dei farmaci chiave per i loro bambini e che aveva portato a sintomi significativamente migliorati come pianto, reflusso, irrequietezza e vomito.

L'aumento del vomito ha interessato 39 bambini su 53; ciò si è verificato con minor frequenza rispetto al reflusso e si è ridotto nuovamente in un terzo dei bambini. Complessivamente, è osservata una diminuzione del vomito con l'età.

Altri farmaci utilizzati in rari casi per trattare il reflusso e il vomito sono stati i cosiddetti antiemetici, come domperidone (Motilium®) e ondansetron, nonché antistaminici come dimenidrinato (Vomex®).

4.6 Sintomi gastrointestinali aggiuntivi

Oltre al reflusso e al vomito, i bambini con PCH2 presentano altri sintomi a carico del tratto gastrointestinale [20], che possono essere intesi come parte del quadro clinico o come indicazioni di intolleranza alimentare o infezioni. Questi sintomi sono discussi di seguito.

4.6.1 Stipsi

La stipsi si riferisce a una condizione in cui la defecazione spontanea si verifica troppo raramente o è molto difficile. È solitamente caratterizzata da feci dure e dolore durante la defecazione, nonché dolore e gonfiore addominale.

La stipsi è un problema comune nei bambini con PCH2. I motivi di ciò possono essere la mancanza di attività fisica, l'insufficiente

assunzione di liquidi, una dieta povera di fibre, l'uso di farmaci, ma anche cause mediche non identificate. Mantenere una regolare funzione intestinale è una sfida nella cura dei bambini con PCH2 e ha un impatto diretto sul loro benessere, in quanto solitamente soffrono notevolmente dei suddetti sintomi. A tal fine è spesso necessario un trattamento lassativo regolare.

Terapia

Oltre ai rimedi casalinghi, come bere liquidi a sufficienza e mangiare cibi che ammorbidiscono le feci, sono disponibili per il trattamento anche lassativi orali e rettali. I lassativi orali includono, ad esempio, macrogol (Movicol®, Laxbene®, Kinderlax®), che aiutano ad ammorbidire le feci. I lassativi rettali sono clisteri come Microklist® o Microlax® o supposte come Lecicarbon®.

Alcuni genitori riferiscono che i loro figli a volte hanno bisogno di antidolorifici o sedativi a causa del disagio e del dolore causati dalla stipsi.

Anche se la stipsi è comune nei bambini con PCH2, i genitori devono sempre verificare se esiste una causa anatomica o trattabile di altro tipo.

Suggerimenti

- Garantire un apporto di liquidi sufficiente e una dieta ad alto contenuto di fibre (ad es. aggiunta di “fibre” nel sondino)
- Evitare cibi che provocano costipazione, come banane e carote
- Alcuni alimenti che ammorbidiscono le feci sono: pere, prugne, succo di mela, siero di latte
- Mantenere le feci morbide con macrogol
- Massaggiare delicatamente il ventre
- Se necessario, regolare trattamento lassativo con farmaci in consultazione con il pediatra

Dati dell'attuale studio della storia naturale

La stipsi si è verificata in 31 casi su 53 a partire da un'età media di due anni. Solo in quattro casi la stipsi è scomparsa di nuovo nel tempo. Complessivamente, tuttavia, è stato osservato un aumento della stipsi con l'età. Nella maggior parte dei casi, i genitori hanno affermato che la stipsi potrebbe essere parzialmente o efficacemente trattata con i farmaci. 22 bambini hanno ricevuto almeno un lassativo orale. Il farmaco più comunemente utilizzato era macrogol, che è stato solitamente prescritto come farmaco a lungo termine. 28 bambini hanno ricevuto almeno un lassativo rettale. Nella maggior parte dei casi, è stato utilizzato Microklist®/Microlax® o Lecicarbon® (in dodici casi ciascuno) e il glicerolo è stato somministrato anche in otto casi. Quest'ultimo è principalmente un farmaco PRN. Inoltre, la maggior parte dei bambini ha avuto bisogno di assistenza per la defecazione mediante stimolazione rettale.

4.6.2 Gonfiore allo stomaco

Molti bambini con PCH2 manifestano ripetutamente grave distensione addominale (meteorismo). Si tratta sia di un addome gonfio che di gas all'interno dello stomaco. Le cause più probabili sono deglutizione scoordinata e defecazione scoordinata.

Il questionario 2023 è stato valutato in uno studio preliminare in collaborazione con alcuni dei genitori interessati. Una madre ha sollevato il problema dell'aria eccessiva nell'addome, quindi è stata inclusa nel complesso dei sintomi gastrointestinali. Infatti, la maggior parte dei genitori ha dichiarato che i propri figli soffrivano di eccessivo gonfiore e ne erano anche estremamente sensibili (dolore, irrequietezza).

Se nei bambini affetti da PCH2 si manifesta una combinazione di gonfiore, dolore addominale e, in particolare, diarrea, si deve prendere in considerazione un'intolleranza alimentare, ad es. intolleranza al lattosio, e sottoporsi a esami diagnostici o evitare determinati alimenti in consultazione con il medico curante.

Dati dell'attuale studio della storia naturale

Il gonfiore è stato osservato in 46 bambini su 53. In media, ciò si è verificato per la prima volta all'età di cinque mesi (al più presto subito dopo la nascita, al più tardi all'età di quattro anni). In due dei bambini colpiti, i sintomi sono scomparsi nel tempo. I bambini affetti da gonfiore di solito lo hanno manifestato quotidianamente. Il gonfiore è stato causato, in ordine decrescente, dalla deglutizione di aria durante il pasto (aerofagia), ridotta espulsione dell'aria attraverso eruttazione o flatulenza, cause poco chiare e scarsa tolleranza al cibo. Ulteriori informazioni sulle intolleranze sono disponibili nella sezione 5.2 Nutrizione. Gli effetti del gonfiore sono stati irrequietezza, flatulenza, crampi addominali, dolore nella parte superiore dell'addome, aumento del reflusso e vomito. La maggior parte dei bambini affetti da gonfiore ha reagito in modo estremamente sensibile. Nella maggior parte dei casi, i farmaci riuscivano raramente a fornire sollievo. Gli agenti antischiama come dimeticone (SAB SIMPLEX®) e simeticone (Espumisan®) sono stati somministrati con maggior frequenza. Anche Carum carvi® è stato utilizzato come farmaco PRN in tre casi. Nel caso di Carum carvi, si deve notare che non si tratta di supposte di puro cumino, ma contengono anche piccole quantità di nicotina e atropina e pertanto non devono essere utilizzate nei neonati.

4.6.3 Dolore addominale

Nei bambini con PCH2 si osserva frequentemente dolore addominale episodico e convulsivo. Questi episodi di dolore addominale possono verificarsi all'improvviso. I bambini piangono e urlano di dolore e mostrano grave irrequietezza che può essere difficilmente controllata. Gli episodi sono spesso accompagnati da forti rumori di peristalsi, ovvero si riesce a sentire chiaramente i movimenti intestinali.

Dati dell'attuale studio della storia naturale

Il dolore addominale convulsivo/episodico si è verificato in 39 bambini su 53, per la prima volta all'età media di un anno. Questi sintomi sono scomparsi solo in pochi bambini più tardi nel corso della vita. Di solito si sono verificati a intervalli di circa una volta alla settimana. Potevano difficilmente o solo parzialmente essere trattati con farmaci. Butilscolamina (Buscopan®) nonché ibuprofene e metamizolo (Novalgine®) sono stati somministrati più frequentemente al bisogno.

4.7 Sensibilità alle infezioni

In qualità di genitore, spesso si potrebbe sentire che i propri figli sono sempre malati. Tuttavia, le infezioni frequenti nei bambini (piccoli) sono completamente normali. Il sistema immunitario deve ancora adattarsi a diversi patogeni. Anche nei bambini sani, quattro-dieci infezioni delle vie respiratorie all'anno sono considerate normali per i bambini di età inferiore ai due anni e fino a 13 infezioni all'anno se i bambini si recano già in strutture comunitarie. Oltre a ciò, ogni anno si verificano da una a quattro infezioni gastrointestinali. Per i bambini più grandi, da quattro a otto infezioni delle vie respiratorie e da una a due infezioni gastrointestinali all'anno sono ancora considerate normali [26].

I segnali d'allarme di un sistema immunitario compromesso sono infezioni più frequenti rispetto a quelle elencate sopra, un aumento delle complicanze gravi (polmonite, sinusite, infezioni dell'orecchio) o un aumento dei tipi gravi di infezione (avvelenamento del sangue, meningite). Anche una frequente necessità di assumere antibiotici orali per un periodo di due o più mesi o la necessità di una terapia antibiotica endovenosa possono indicare una compromissione del sistema immunitario.

Nello studio precedente, i genitori hanno riferito frequenti infezioni per la metà dei bambini con PCH2 (al limite superiore, ovvero dieci all'anno, come definito sopra). Le infezioni sembravano essere più gravi. Occorre prestare attenzione in particolare alle infezioni delle vie respiratorie, che spesso si sviluppano in polmonite che richiede una terapia antibiotica.

Suggerimenti

- Se necessario, inalazione profilattica con nebulizzatori (ad es. pariboy®)
- In consultazione con il pediatra curante, considerare vaccinazioni regolari contro l'influenza e il Covid-19 oltre alle vaccinazioni standard

Dati dell'attuale studio della storia naturale

La polmonite si era già manifestata in poco più della metà dei bambini con PCH2. La causa della polmonite è stata un'infezione, il cibo o la saliva entrati nelle vie aeree a causa del disturbo della deglutizione. Alcuni genitori attribuivano la polmonite all'aumento della produzione di muco dei loro figli rispetto ai bambini sani. La polmonite spesso doveva essere trattata con antibiotici e alcuni bambini dovevano essere ricoverati. La maggior parte dei bambini affetti da polmonite l'aveva sviluppata meno di una volta all'anno. Alcuni bambini avevano la polmonite una sola volta nella vita.

Il farmaco che i genitori hanno utilizzato in più di due casi per problemi respiratori è mostrato nella Fig. 9.

Salbutamolo (*Sultanol*®) e ipratropio bromuro (*Atrovent*®) sono farmaci che vengono inalati e dilatano le vie aeree per facilitare la respirazione. Budesonide (*Pulmicort*®), fluticasone (*Flutide*®) e prednisolone (*Klisma*®) sono sostanze simili al cortisolo. Vengono solitamente inalati e utilizzati anche per le malattie infiammatorie delle vie aeree, come l'asma. Esistono anche composti per la somministrazione rettale.

La xilometazolina (*Otriven*®) viene solitamente somministrata come spray nasale e porta alla decongestione delle membrane mucose. Si deve utilizzare il dosaggio più basso possibile per le gocce nasali decongestionanti /gli spray nasali, specialmente per i neonati e i bambini piccoli, in quanto possono verificarsi interruzioni della respirazione come effetto collaterale.

Il salbutamolo è stato utilizzato per lo più secondo necessità e somministrato per inalazione, per esempio tramite un nebulizzatore.

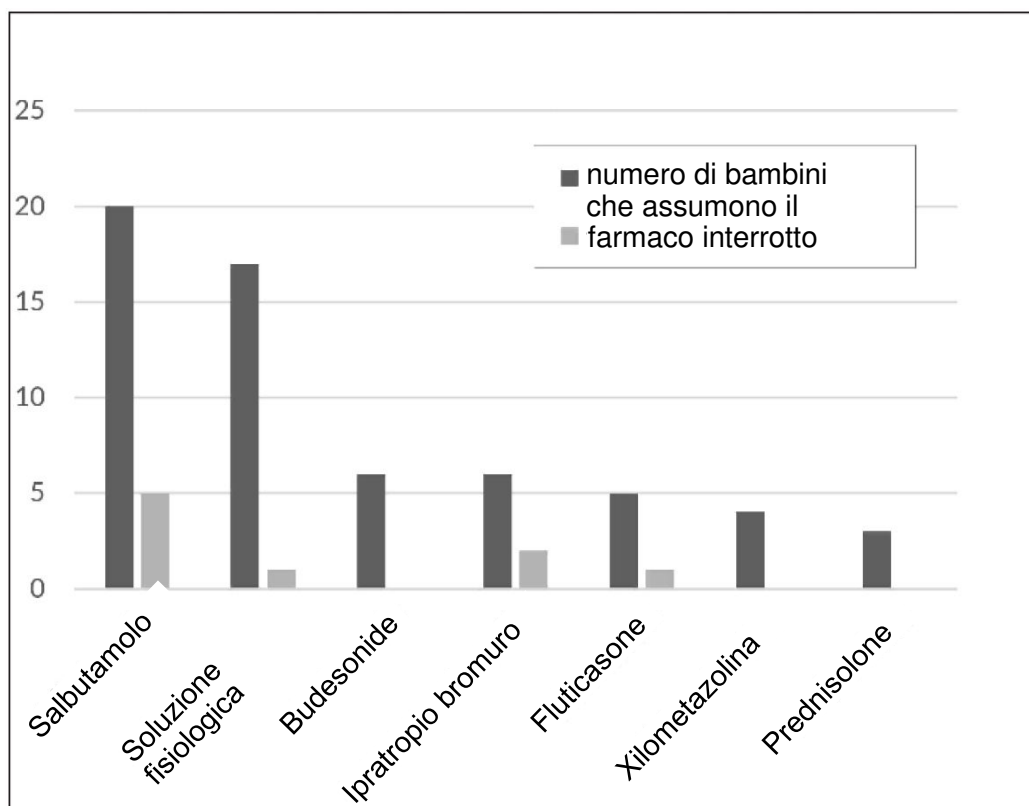


Fig. 9: Tabella dei farmaci utilizzati per trattare i problemi respiratori

In due casi, il salbutamolo è stato sospeso perché ha portato a un aumento dell'irrequietezza e in un caso perché i genitori avevano letto che poteva portare a un aumento delle crisi convulsive. La soluzione salina è stata utilizzata per la profilassi delle infezioni; sono state utilizzate sia la soluzione salina allo 0,9% che quella al 3%. Una famiglia ha sottolineato che l'inalazione deve avvenire al mattino per consentire al bambino di tossire durante il giorno piuttosto che di notte. Budesonide è stato somministrato sia come farmaco a lungo termine sia come farmaco necessario per le infezioni delle vie respiratorie o per la produzione grave di muco. Anche ipratropio bromuro è stato somministrato sia come farmaco a lungo termine sia come farmaco necessario per le infezioni delle vie respiratorie o per la

produzione grave di muco. È stato interrotto in un caso perché ha portato a irrequietezza. La xylometazolina è stata usata secondo le raccomandazioni e solo quando necessario per migliorare la respirazione nasale. Il prednisolone è stato somministrato solo al bisogno per le infezioni respiratorie.

Le misure non farmacologiche per i problemi respiratori includono inalazione (solitamente eseguita quotidianamente), fisioterapia, ad es. un gilet vibrante, aspirazione, ossigeno (solo se la saturazione di ossigeno nel sangue è bassa), ventilazione a casa durante il sonno e un supporto per la tosse. Un tracheostoma può essere posizionato anche in caso di problemi alle vie aeree, ma è stato necessario solo in alcuni bambini.

Secondo i genitori, 29 bambini su 65 hanno mostrato una maggiore predisposizione alle infezioni. Tuttavia, il numero medio di infezioni all'anno era solo 4,4, anche se alcuni bambini presentavano più di otto infezioni all'anno. Il numero medio di trattamenti antibiotici all'anno era 1,8. Ciò significa che non vi era formalmente alcuna maggiore suscettibilità alle infezioni. Ciononostante, la metà dei genitori ha ancora riferito che i figli soffrivano più frequentemente di infezioni.

4.8 Disturbi del sonno

I problemi del sonno in generale sono molto comuni nei bambini (piccoli). Ciò è considerato normale nel primo anno di vita, poiché il ciclo sonno-veglia è ancora in fase di sviluppo e il risveglio notturno è importante per l'alimentazione. Mentre i bambini piccoli tendono ad avere difficoltà a dormire tutta la notte, i bambini dai tre ai quattro anni in su hanno principalmente difficoltà ad addormentarsi. Anche i bambini che hanno già trovato un ciclo sonno-veglia stabile svilupperanno problemi del sonno periodici, che possono indicare malattie acute, cambiamenti dello sviluppo o stress emotivo.

I disturbi del sonno si distinguono dai problemi del sonno “normali”, in quanto si verificano regolarmente, frequentemente e sono stressanti per il bambino colpito.

Vengono fatte delle distinzioni tra disturbo dell'addormentamento/insonnia notturna intermedia, problemi di risveglio improvviso (ad es. terrori notturni) e sonnolenza diurna. I disturbi del sonno non sono rari nei bambini con disabilità fisiche o mentali. Sono spesso associati anche alla PCH2. Qui si manifestano principalmente come disturbo dell'addormentamento o insonnia

notturna. Per definizione, un disturbo del sonno non può essere diagnosticato nel primo anno di vita. Dall'età di due anni, viene diagnosticato un disturbo dell'addormentamento se il bambino riesce ad addormentarsi solo con un ampio aiuto da parte dei genitori/caregiver e se sono necessari più di 30 minuti per addormentarsi almeno cinque volte alla settimana per più di un mese. Al bambino viene diagnosticata l'insonnia notturna se si sveglia almeno 5 notti a settimana per almeno un mese e non riesce più ad addormentarsi entro 30 minuti senza assistenza.

Nei bambini con disabilità (mentali) vi sono ulteriori difficoltà oltre alle consuete cause dei disturbi del sonno (interruzione del ritmo circadiano, routine quotidiana irregolare, stress emotivo).

In caso di bambini con PCH2, irrequietezza frequente, dolore (ad es. dovuto a reflusso), problemi respiratori o incapacità di regolare la posizione durante il sonno sono fattori che contribuiscono in modo significativo. Si possono utilizzare routine di addormentamento e, se necessario, dei sedativi per affrontare i problemi del sonno, che sono molto stressanti sia per i bambini sia per le loro famiglie. Tuttavia, non esiste un rimedio universale. Molte famiglie riferiscono il successo dell'uso dell'idrato di cloralio come farmaco PRN. Se il farmaco PRN è richiesto frequentemente, si deve prendere in considerazione l'uso di un farmaco a lungo termine insieme al medico curante. Ciò può includere, ad esempio, idrato di cloralio o diazepam, ma deve essere discusso e testato in ogni singolo caso.

Suggerimenti

- Stabilire una routine di addormentamento (stanza buia, leggere una storia o cantare una canzone)
- Fornire un supporto ottimale ai bambini con problemi respiratori esistenti (ventilazione, inalazione, monitoraggio della respirazione durante il sonno)
- Regolare la posizione del sonno durante la notte, se necessario
- La mancanza di sonno ha un impatto importante sulla salute e sulla psiche dei caregiver, quindi cercate aiuto se possibile e fate i turni
- In consultazione con i medici curanti, determinare i singoli farmaci a lungo termine e PRN per gravi disturbi del sonno e dell'irrequietezza

Dati dell’attuale studio della storia naturale

I disturbi del sonno si sono verificati in quasi tutti i bambini (61 su 65) a partire da un’età media di 6 mesi. Si sono interrotti solo in cinque casi a un’età media di 8,5 anni. I disturbi del sonno si sono verificati quotidianamente nella maggior parte dei bambini. La maggior parte dei bambini (50) ha manifestato sia un disturbo dell’addormentamento sia un’insonnia notturna, sei bambini hanno manifestato solo insonnia notturna e quattro bambini hanno manifestato solo un disturbo dell’addormentamento. I genitori di 35 bambini hanno dichiarato che i loro figli si svegliavano di notte a causa dei loro problemi di movimento. Nel complesso, non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nei disturbi del sonno tra diversi gruppi di età.

I farmaci più comunemente somministrati per i disturbi del sonno sono stati la melatonina, l’idrato di cloralio e la levomepromazina. Dei tre bambini che hanno ricevuto gabapentin, una famiglia ha affermato che si trattava di un farmaco fantastico perché ha fatto dormire il bambino per tutta la notte.

I farmaci che i genitori hanno riferito di utilizzare in più di due casi per i disturbi del sonno sono mostrati nella Fig. 10.

Tabella dei farmaci utilizzati per trattare i disturbi del sonno

Sostanza		Informazioni generali	Studio 2023
Melatonina (Slenyto®)	Modalità di somministrazione	Compresse	Per via orale o tramite sondino
	Indicazioni	Disturbi del sonno	Disturbi del sonno
	Dosaggio		11 segnalazioni: media 5 mg/die (2-10 mg/die) in 1-2 dosi singole
	Reazioni avverse/motivi di interruzione	Sonnolenza, spossatezza, sbalzi d’umore, mal di testa, irritabilità, aggressività, affaticamento mattutino	Principalmente mancanza di efficacia
Idrato di cloralio (composizione individuale; non esiste alcun prodotto medicinale)	Modalità di somministrazione	Soluzione acquosa orale (100 mg/ml), soluzione oleosa rettale (200 mg/ml)	Per via orale, mediante sondino o per via rettale
	Indicazioni	Disturbi del sonno, per calmare gli stati di agitazione	Disturbi del sonno, disturbi motori, irrequietezza, stipsi
	Dosaggio		5 segnalazioni: media

Tabella dei farmaci utilizzati per trattare i disturbi del sonno

Sostanza		Informazioni generali	Studio 2023
approvato per i bambini)			30,9 mg/kg/die (14,3-66,7 mg/kg/die) in 1-3 dosi singole
	Reazioni avverse/motivi di interruzione	Sonnolenza, capogiri, cefalea, reazioni paradosse (aumento dell'agitazione), lieve depressione respiratoria, disorientamento, confusione, ansia, vertigini	Sapore sgradevole, depressione respiratoria, inefficacia
Levomepromazina (Neurocil®)	Modalità di somministrazione	Compresse, gocce, soluzione iniettabile	Per via orale o tramite sondino
	Indicazioni	Irrequietezza e agitazione, dolore grave e cronico	Disturbi del sonno, irrequietezza
	Dosaggio		8 segnalazioni: media 2 mg/kg/die (0,2-10,5 mg/kg/die) in 1-2 dosi singole
Levomepromazina (Neurocil®) segue	Reazioni avverse/motivi di interruzione	Aumento di peso, affaticamento, disturbi motori, occasionalmente: crisi convulsive, disturbi dell'occhio, aritmie cardiache, disturbi circolatori, sensazione di congestione nasale, problemi gastrointestinali, problemi di minzione	Bassa efficacia, aumento delle crisi epilettiche
Fenobarbital	Vedere 4.3 Epilessia		
Prometazina	Vedere 4.11 Irrequietezza		
Diazepam	Vedere 4.11 Irrequietezza		
Gabapentin	Vedere 4.3 Epilessia		

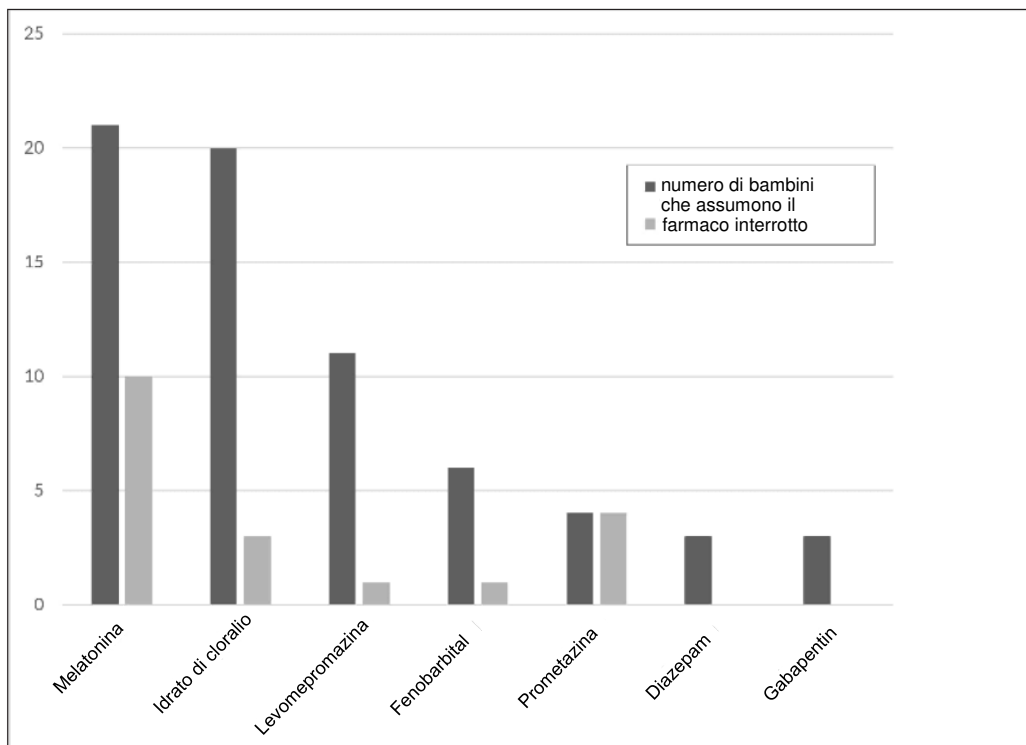


Fig. 10: Farmaci utilizzati per trattare i disturbi del sonno

4.9 Disturbo termoregolatorio

La normale temperatura corporea di un bambino dipende da diversi fattori (età, metodo di misurazione, ora del giorno, livello di attività, ecc.). In media, la temperatura rettale normale viene misurata tra 36,6 °C e 37,4 °C. Una temperatura superiore a 37,5 °C è considerata una temperatura elevata, compresa tra 38,1 °C e 38,5 °C febbre lieve e superiore a 38,6 °C. Il punto in cui un paziente inizia a sentirsi soggettivamente male o il disagio varia da persona a persona.

Un disturbo termoregolatorio in termini di ipotermia (temperatura corporea troppo bassa) o ipertermia (temperatura corporea troppo alta) è stato osservato ripetutamente nei bambini con PCH2. In questo contesto, è stato spesso segnalato che la temperatura corporea alta o bassa (di solito troppo alta) non ha una chiara causa infettiva. Ciò suggerisce che i bambini con PCH2 possono presentare un cosiddetto

disturbo termoregolatorio centrale, in cui l'ipotalamo non regola correttamente la temperatura corporea.

Inoltre, molti bambini con PCH2 mostrano un rapido aumento della temperatura durante le infezioni, accompagnato da grave irrequietezza e pianto; in alcuni casi, l'irrequietezza si verifica prima di un aumento misurabile della temperatura. Molti genitori raccomandano pertanto di monitorare attentamente la temperatura corporea del bambino se si osserva un aumento dell'irrequietezza.

In casi isolati, la cosiddetta rabdomiolisi è stata descritta in bambini con PCH2 [22]. Si riferisce alla rottura del muscolo scheletrico e al conseguente rilascio di costituenti muscolari. Ciò può verificarsi durante le crisi epilettiche, ma anche durante uno sforzo fisico estremo come febbre alta o durante un'infezione. I costituenti muscolari rilasciati danneggiano i reni, con conseguente possibile insufficienza renale.

Terapia

Il farmaco antipiretico (ad es. ibuprofene, paracetamolo) non è sempre efficace nell'abbassare la temperatura corporea dei bambini con PCH2, ma, in combinazione con il farmaco sedativo, può aiutare a migliorare l'irrequietezza di un bambino con febbre. Al contrario, il raffreddamento fisico (bagno freddo, impacchi freddi) spesso aiuta a ridurre la temperatura corporea.

Suggerimenti

- In caso di aumento inspiegabile dell'irrequietezza o disagio dei bambini, misurare regolarmente la temperatura corporea
- Se la temperatura corporea è alta, provare a fare un bagno freddo e/o un impacco freddo (attenzione: non troppo freddo, piuttosto tiepido)
- Garantire un sufficiente apporto di liquidi
- Somministrare antipiretici in consultazione con il pediatra
- Consultare rapidamente un medico se le opzioni di cui sopra non forniscono un sollievo adeguato o in caso di dubbio

Ognuno reagisce in modo diverso a un aumento della temperatura corporea.

Anche una leggera febbre può causare un grave disagio. Un bambino affetto da PCH2 non è in grado di comunicarlo, quindi si deve prestare più attenzione ad altri segni di disagio e reagire di conseguenza!

Dati dell'attuale studio della storia naturale

Un disturbo termoregulatorio si è verificato in 38 bambini su 65, in media per la prima volta all'età di due anni. Il disturbo termoregulatorio è cessato solo in tre bambini più avanti nella vita. Complessivamente, il disturbo termoregulatorio sembrava diventare meno grave con l'avanzare dell'età. Il disturbo termoregulatorio si è verificato prevalentemente quotidianamente. La febbre senza una chiara causa infettiva si è verificata in 28 bambini e una bassa temperatura corporea in undici bambini. La metà dei bambini non ha mostrato fluttuazioni nel proprio stato di salute a seconda delle stagioni o della temperatura ambiente. Venti bambini avevano uno stato di salute migliore in estate, solo un bambino in inverno. Dodici bambini hanno mostrato un deterioramento con clima freddo, mentre undici bambini hanno mostrato un deterioramento con clima caldo. Tre famiglie hanno riferito in modo indipendente nel campo di testo libero che i loro figli erano molto sensibili alle intemperie; in tutti e tre i casi, l'epilessia è peggiorata in base al tempo.

Inoltre, tre famiglie hanno utilizzato il campo di testo libero per descrivere aumenti molto rapidi della temperatura senza una causa identificabile.

Paracetamolo o ibuprofene sono stati spesso somministrati per la febbre, per cui un bambino ha reagito a entrambi i farmaci con un aumento paradossale della temperatura. In un caso è stato dichiarato che la febbre senza una causa identificabile non è stata alleviata dal farmaco antipiretico tipico.

4.10 Interruzione della respirazione (apnea)

Il termine apnea deriva dal greco apnoia, che significa non respirare. L'apnea è quindi un arresto della respirazione. Questa interruzione della respirazione può durare da pochi secondi a pochi minuti e può portare a una carenza di ossigeno nel sangue. Se le interruzioni si verificano prevalentemente durante il sonno, si parla di apnea del sonno.

I bambini con PCH2 presentano solitamente problemi respiratori, compresa l'apnea, sin dalla prima infanzia. Le apnee di solito si verificano di notte. In passato erano stati segnalati casi piuttosto frequenti di bambini con PCH2 che muoiono inspiegabilmente durante il sonno. Non è chiaro se l'apnea sia sempre stata la causa di questi decessi. Ciononostante, molti bambini vengono ora monitorati di notte utilizzando un pulsossimetro, che misura il polso e la saturazione di ossigeno nel sangue e attiva un allarme in caso di irregolarità. I decessi notturni inspiegabili sono oggi rari a causa di un maggiore monitoraggio notturno.

La situazione respiratoria peggiora durante i periodi di forte produzione di muco o d'infezioni acute delle vie respiratorie superiori. Le inalazioni, i farmaci adatti per il raffreddore o l'aspirazione di muco possono fornire sollievo.

Suggerimenti

- Se si verifica o si sospetta un'apnea (del sonno), impostare il monitoraggio notturno utilizzando un pulsossimetro in consultazione con i medici curanti
- **ATTENZIONE:** sono generalmente sufficienti dei pulsossimetri semplici. Dispositivi più complessi, come quelli che registrano anche un ECG, portano a frequenti falsi allarmi e possono quindi disturbare significativamente il sonno delle persone
- Provare diverse posizioni del sonno (ad es. sollevare leggermente la parte superiore del corpo)
- Consultare il pediatra per sapere se è consigliabile avere a portata di mano apparecchiature a base di ossigeno e di aspirazione in caso di emergenza e se è consigliabile riceverne istruzioni sull'uso.

Dati dell'attuale studio della storia naturale

L'apnea si è manifestata in 46 bambini su 65, in media per la prima volta all'età di undici mesi (le più precoci subito dopo la nascita, le più tardive intorno ai dodici anni). L'apnea si verificava anche soprattutto di notte; solo cinque bambini presentavano apnee esclusivamente durante il giorno. Sette bambini presentavano apnee che sono cessate nuovamente, in media all'età di 13 mesi. In un caso, la cessazione delle apnee è stata associata al trattamento con caffeina citrato. In un altro bambino, nato prematuramente, l'apnea si è verificata solo durante il periodo di prematurità.

Le apnee sono state causate principalmente da convulsioni, seguite da ostruzione meccanica delle vie aeree, cause poco chiare, alterazione della respirazione e delle emozioni.

A tredici bambini è stato somministrato ossigeno (cinque durante il giorno, otto solo in caso di infezione) e a otto bambini è stata somministrata la respirazione domiciliare (sette solo durante il sonno, un bambino in modo continuativo). Sei bambini su 65 avevano ricevuto una tracheostomia, in media all'età di sei anni. Secondo i genitori, i vantaggi del tracheostoma erano l'aspirazione di materiale estraneo e la ridotta necessità di anestesia durante le procedure chirurgiche (poiché l'intubazione non è necessaria per la ventilazione). Una migliore qualità della vita grazie alla respirazione più semplice e all'inalazione più semplice sono stati ulteriori vantaggi. Gli svantaggi includevano il disturbo meccanico risultante, l'aumentata difficoltà nella deglutizione e la dipendenza permanente. È stato acquisito un

pulsossimetro o monitor domestico per 25 bambini su 52 ed è stato utilizzato almeno una volta alla settimana nella maggior parte dei casi. Le terapie per lo più utilizzate a scopo profilattico per i problemi respiratori sono reperibili nella sezione 4.7 Sensibilità alle infezioni.

4.11 Pianto/Irrequietezza grave

I genitori si sentono spesso impotenti e sono disperati per le urla, il pianto e il disagio evidente del loro bambino, che non sono in grado di spiegare. Se solo riuscissero a capire il problema e come aiutare il bambino. Allo stesso tempo, il pianto o il grido frequenti e prolungati possono anche portare a livelli elevati di stress per gli assistenti.

La situazione con i bambini con PCH2

I genitori di un bambino affetto da PCH2 affrontano inizialmente difficoltà simili a quelle dei genitori di un bambino sano. Perché mio/a figlio/a piange? Ha fame, ha bisogno di conforto, è sopraffatto, ha male? Tuttavia, vi sono alcuni motivi più specifici per il pianto continuo, che i genitori dei bambini con PCH2 hanno sempre in mente.

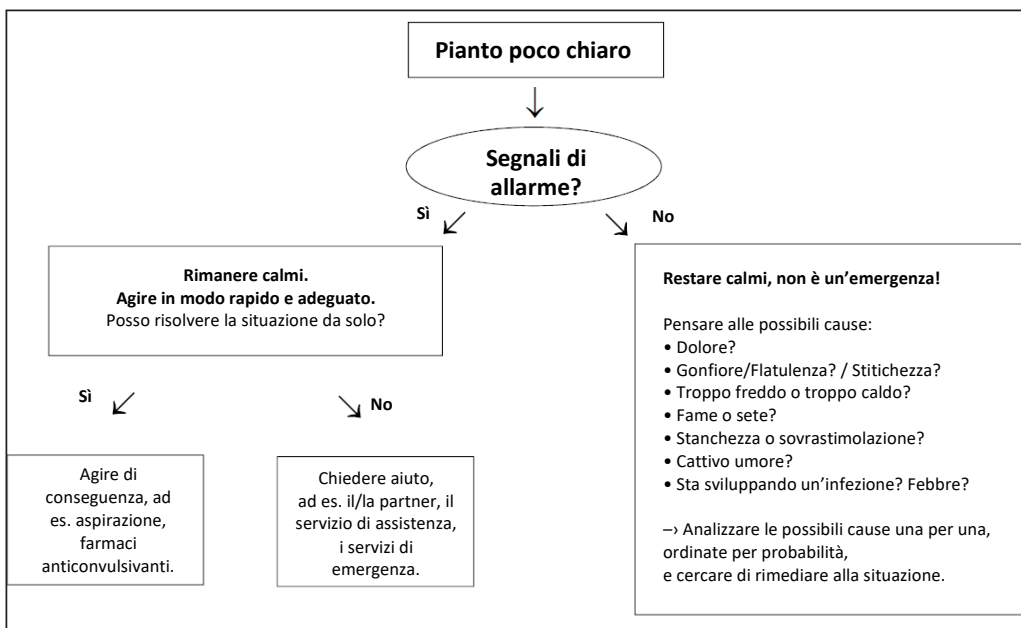
Si tratta di sfide che persistono nei bambini con PCH2 con l'età. I bambini non sono in grado di comunicare verbalmente e quindi non possono spiegare il motivo del loro disagio attuale. Anche in età più avanzata, di solito possono comunicarlo solo attraverso il pianto, il grido o cambiamenti nel loro modo di muoversi.

Nel tempo, la maggior parte dei genitori acquisisce esperienza con i propri figli e di solito è in grado di identificare i problemi in modo relativamente rapido. I genitori di bambini con PCH2 imparano a comprendere sempre meglio il linguaggio non verbale dei propri figli. Mentre un disturbo motorio sotto forma di movimenti scoordinati fa parte della PCH2, molti genitori sono in grado di riconoscere il disagio, il dolore, la gioia o altre emozioni nei propri figli, ad es. in base ai cambiamenti nel loro modo di muoversi.

Tuttavia, anche i genitori esperti possono raggiungere i propri limiti in caso di pianto persistente o grave irrequietezza da parte dei figli, quando tutti i precedenti rimedi falliscono.

Ciò che aiuta in questo caso è una piccola lista di controllo mentale (o cartacea) da esaminare in questi casi. Una lista di controllo come questa può anche aiutare altre persone che forniscono assistenza ai bambini (parenti, servizi di assistenza, ecc.) e che non hanno ancora familiarità con il loro “linguaggio non verbale”.

Lista di controllo per pianto non chiaro / forte irrequietezza



Cosa sono i segnali di allarme?

I segnali d'allarme sono degli avvertimenti: in caso di pianto non chiaro, c'è qualcosa che dovrebbe allarmare oltre il livello normale. Nel tempo i genitori spesso sviluppano un istinto per questo. Di seguito sono elencati alcuni segnali di allarme relativi a pianto poco chiaro:

- colorazione bluastra della pelle, in particolare sul viso
- crisi convulsiva (attuale, imminente o appena trascorsa)
- soffocamento o affanno grave

Naturalmente, questi segnali d'allarme non devono necessariamente verificarsi in combinazione con il pianto
- dovrebbero sempre portare ad un'azione immediata.

In tali casi, è necessario intraprendere azioni immediate e appropriate. In caso di crisi convulsiva e se i genitori hanno esperienza nel trattarla, possono essere somministrati farmaci appropriati (vedere 4.3 Epilessia).

Se il bambino ha difficoltà a respirare, ad es. a causa di un forte accumulo di muco negli ultimi giorni, si può tentare l'aspirazione. Se le difficoltà respiratorie possono essere causate dal soffocamento di un oggetto o dall'aspirazione di cibo nelle vie aeree e se non possono essere immediatamente risolte, non si deve perdere tempo e si devono chiamare i servizi di emergenza.

Lo stesso vale per tutte le altre situazioni che non possono essere controllate in modo rapido e sicuro.

Altre cause di pianto poco chiaro / forte irrequietezza

Per prima cosa, dovete dedicare un momento a determinare cosa sta cercando di comunicare il bambino con il pianto. Un bambino non piange per irritare i genitori, lo fa perché è l'unico modo in cui riesce a comunicare in questa situazione e vuole attirare l'attenzione su un problema.

I motivi più probabili, spesso risolvibili rapidamente, sono fame, sete, calore o freddo eccessivi, una posizione scomoda o un pannolino pieno.

Il bambino potrebbe essere stanco? Forse le emozioni provate

durante il giorno erano semplicemente troppe?

Forse è annoiato o di cattivo umore (tutti ne hanno diritto qualche volta)?

Potrebbe trattarsi di un'infezione in fase di sviluppo? In tal caso, è consigliabile misurare la temperatura subito e ogni 10-15 minuti per evitare un rapido aumento della temperatura che richiederebbe un intervento immediato.

Il bambino ha male e, se sì, dove?

- Quando è avvenuta l'ultima defecazione del bambino?
- Se erutta molto spesso, il motivo potrebbe essere il reflusso acido.
- Se la pancia appare gonfia, potrebbe trattarsi di gas.
- Una quantità eccessiva di gas nello stomaco può causare disagio e dolore. Forse il bambino ha bisogno di ruttare o il gas può essere aspirato attraverso il sondino per alimentazione?
- Il bambino ha colpito qualcosa, è stato punto da un insetto o si è ferito in qualche altro modo?
- Per i genitori è spesso più difficile riconoscere il dolore causato da un'infezione (come mal d'orecchi o mal di gola, dolore durante la minzione). L'unico aiuto è misurare la temperatura e consultare il pediatra.

Nota: la gravità dell'irrequietezza o del pianto non sempre indica direttamente la gravità del disagio o del dolore. Un bambino con PCH2 vive al momento. La cosa più importante per loro è ciò che è fastidioso o doloroso in questo momento. Non è possibile per loro valutare l'intensità ("Ho avuto un dolore più forte in passato") o l'intervallo di tempo ("Passerà tra un minuto", "Mangerò tra un minuto, posso resistere ancora").

A volte è possibile che non si riesca a trovare un motivo per il pianto o l'irrequietezza. È importante essere pazienti e compassionevoli, rassicurare o confortare il bambino (a turno, se possibile, per riposarsi).

Somministrare un antidolorifico o un sedativo già sperimentato può talvolta calmare la situazione anche se la causa esatta non è nota, aiutando così sia il bambino che la famiglia.

Dati dell'attuale studio della storia naturale

L'irrequietezza grave si è verificata in tutti i bambini le cui famiglie hanno fornito informazioni sul problema (52/52). In media, si verificava per la prima volta all'età di sei mesi, nei casi più precoci subito dopo la nascita e nei casi più tardivi all'età di sette anni. La causa principale di grave irrequietezza era il dolore, seguito da reflusso, stipsi ed emozioni. In molti casi, la causa è rimasta poco chiara. La maggior parte dei bambini ha manifestato grave irrequietezza almeno una volta alla settimana, che di solito potrebbe essere migliorata con i farmaci.

Il farmaco che i genitori hanno riferito di utilizzare in più di due casi per irrequietezza è mostrato nella Figura 11

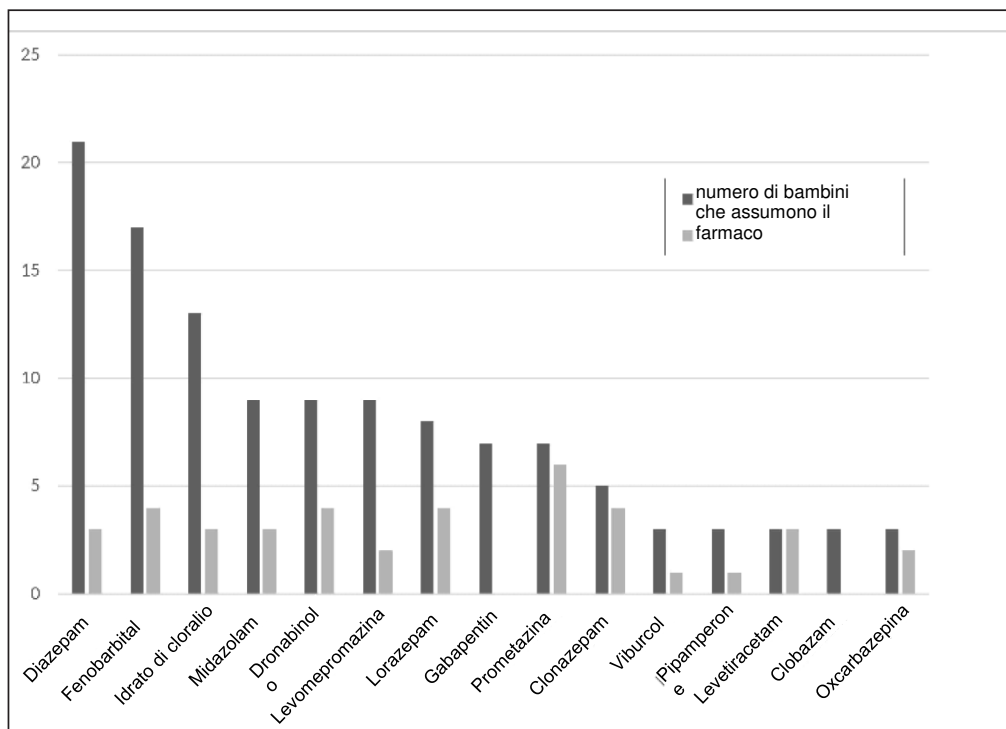


Fig. 11: Farmaco utilizzato per trattare l'irrequietezza

Tabella dei farmaci utilizzati per trattare l'irrequietezza

Sostanza		Informazioni generali	Studio della storia naturale
Diazepam (<i>Valium</i> ®)	Modalità di somministrazione	Compresse, gocce, supposte, tubo rettale, soluzione iniettabile, emulsione per iniezione	Per via orale, mediante sondino, per via rettale
	Indicazioni	Sedativo, miorelassante, convulsioni, convulsioni febbrili, stato epilettico, ansiolitico	Irrequietezza, disturbi motori, crisi convulsive
	Dosaggio		Farmaco PRN, 14 segnalazioni: media 3,9 mg/dose (0,5-10 mg/dose)
	Reazioni avverse/motivi dell'interruzione	Ipotensione, depressione respiratoria, affaticamento, sonnolenza; in caso di crisi convulsive toniche: pericolo di intensificazione in combinazione con benzodiazepina	Nessun motivo specifico per l'interruzione riguardante la sostanza
Fenobarbital	Vedere 4.3 Epilessia		
Idrato di cloralio	Vedere 4.8 Disturbi del sonno		
Midazolam	Modalità di somministrazione	Compresse, soluzione iniettabile (può essere utilizzata anche per via nasale), infusione, soluzione orale	Per via orale, mediante sonda, per via rettale, nasale
	Indicazioni	Sedativo, convulsioni, convulsioni febbrili, stato epilettico, ansiolitico	Crisi convulsive, irrequietezza
	Dosaggio		Farmaco PRN, 9 segnalazioni: media 0,24 mg/kg (0,05-0,52 mg/kg)
	Reazioni avverse/motivi dell'interruzione	Depressione respiratoria, sonnolenza, affaticamento, nausea, vomito	Perdita di efficacia, vomito

Tabella dei farmaci utilizzati per trattare l'irrequietezza

Sostanza		Informazioni generali	Studio della storia naturale
Dronabinol (tetraidrocannabinol o sintetico, THC)	Modalità di somministrazione	In Germania solo sotto forma di gocce oleose (capsule disponibili negli Stati Uniti)	Per via orale o tramite sondino
	Indicazioni	Dolore, spasticità, perdita di appetito, nausea in associazione a malattie gravi, epilessia	Irrequietezza, disturbi motori, dolore, spasticità
	Dosaggio		Farmaco a lungo termine , 9 segnalazioni: media 0,8 mg/kg/die (0,35-1,6 mg/kg/die) in 2-3 dosi singole
	Reazioni avverse/motivi dell'interruzione	Vertigini, sonnolenza, disturbi della concentrazione, sbalzi d'umore, sintomi gastrointestinali	Perdita di efficacia, aumento del dolore addominale, tachicardia, irrequietezza
Levomepromazina	Vedere 4.8 Disturbi del sonno		
Lorazepam (<i>Tavor®</i>)	Modalità di somministrazione	Compresse, infusione	Per via orale o tramite sondino
	Indicazioni	Trattamento a breve termine di stati di ansia, tensione e agitazione, nonché disturbi del sonno causati dalla stessa	Irrequietezza, crisi convulsive, disturbi del sonno, disturbi motori
	Dosaggio		Farmaco PRN, 7 segnalazioni: media 0,03 mg/kg/dose (0,02–0,05 mg/kg)
	Reazioni avverse/motivi dell'interruzione	Sedazione, affaticamento, capogiri, sviluppo di dipendenza, reazioni paradosse come ansia e irrequietezza	Manca di necessità, sviluppo di dipendenza, aumento paradossale negli stati di irrequietezza
Gabapentin	Vedere 4.3 Epilessia		

Tabella dei farmaci utilizzati per trattare l'irrequietezza

Sostanza		Informazioni generali	Studio della storia naturale
Prometazina (Atosil®)	Modalità di somministrazione	Gocce, compresse, soluzione iniettabile	Per via orale
	Indicazioni	Antistaminico: irrequietezza e agitazione, nausea, vomito, disturbi del sonno	Irrequietezza, disturbi del sonno, disturbi motori
	Dosaggio		Principalmente come farmaco PRN, mancanza di dati per un dosaggio preciso
	Reazioni avverse/motivi dell'interruzione	Sedazione, molto raramente: sindrome neurolettica maligna, crisi convulsive, stimolazione paradossa del sistema nervoso centrale, in particolare nei bambini e durante le infezioni	Specialmente sindrome neurolettica maligna, migliore efficacia di altre sostanze, effetti paradossi, attivazione delle crisi convulsive, inefficacia
Clonazepam (Rivotril®)	Modalità di somministrazione	Compresse, gocce	Per via orale o tramite sondino
	Indicazioni	Antiepilettico: terapia ausiliaria o in caso di inefficacia di altri antiepilettici	Irrequietezza, crisi convulsive, disturbi motori, disturbi del sonno
	Dosaggio	Aumento graduale, grandi differenze a seconda dell'età	Principalmente come farmaco a lungo termine, mancanza di dati per un dosaggio preciso
	Reazioni avverse/motivi dell'interruzione	Occasionalmente: eruzione cutanea, spesso: effetti collaterali centrali, ad es. sonnolenza, debolezza muscolare	Effetto dell'abitudine, eruzione cutanea, mantenuta come farmaco di emergenza

4.12 Dolore

Il dolore può essere la causa di pianto poco chiaro e irrequietezza senza pianto poco chiaro.
Il dolore, a sua volta, può avere varie cause già elencate nella sezione precedente.

Dati dell’attuale studio della storia naturale

I genitori dei bambini colpiti hanno indicato che il dolore è la principale causa di irrequietezza (48/52). Si è inoltre sospettato che il dolore fosse la causa principale di attacchi distonici (9/25) nonché di posture distoniche che non soddisfano i criteri per un attacco distonico (17/24).

Il farmaco che i genitori hanno riferito di utilizzare in più di due casi per irrequietezza è mostrato nella Figura 12.

Fig. 12: Farmaco utilizzato per trattare il dolore

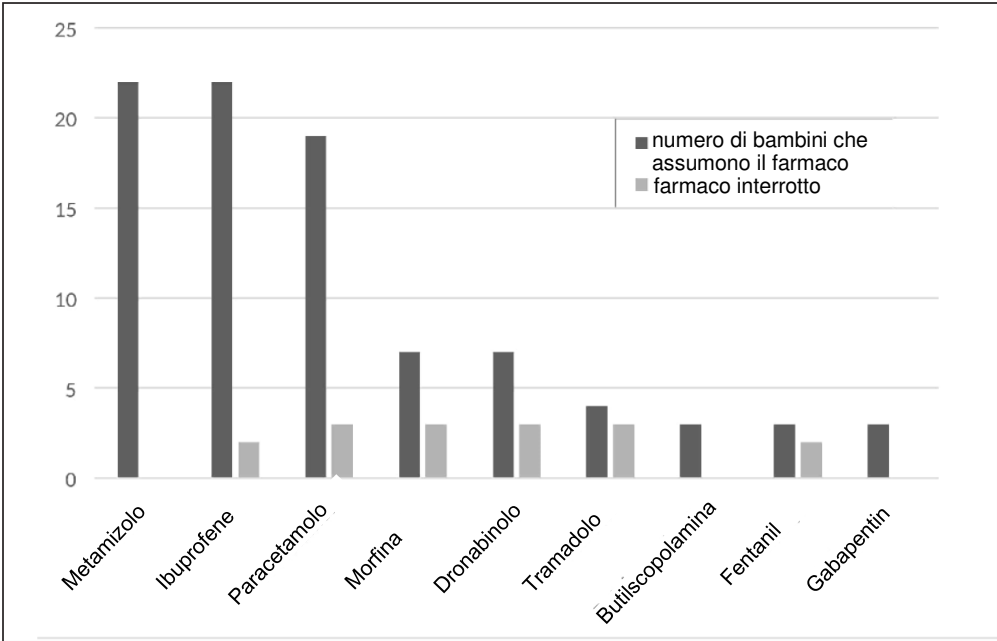


Tabella dei farmaci antidolorifici

Sostanza		Informazioni generali	Studio 2023
Metamizolo (<i>Novaminsulfon</i> [®] , <i>Novalgine</i> [®])	Modalità di somministrazione	Compresse, gocce, soluzione iniettabile, supposte	Per via orale, mediante sondino o per via rettale
	Indicazioni	Dolore, febbre alta	Dolore, irrequietezza, coliche, febbre, disturbo termoregulatorio
	Dosaggio		18 segnalazioni: media 17,2* mg/kg/dose (0,03-69,4* mg/kg/dose)
	Reazioni avverse/motivi dell'interruzione	Riduzione del numero di leucociti	Non somministrato per lungo tempo a causa di inefficacia in due casi
	Altro		In un caso, è stato descritto come un farmaco chiave
Ibuprofene (<i>Nurofen</i> [®])	Modalità di somministrazione	Compresse, sciroppo, infusione, crema, gel, supposte	Per via orale, mediante sondino o per via rettale
	Indicazioni	Dolore, infiammazione, febbre	Dolore, coliche, irrequietezza, febbre
	Dosaggio		Analisi impossibile a causa di dati errati
	Reazioni avverse/motivi dell'interruzione	Sintomi gastrointestinali, ad es. reflusso → in caso di vomito o feci ematiche dopo la somministrazione, consultare immediatamente il medico	“Problemi allo stomaco”

Tabella dei farmaci antidolorifici

Sostanza		Informazioni generali	Studio 2023
Acetaminofene/ paracetamolo (Tylenol®)	Modalità di somministrazione	Compresse, sciroppo, soluzione iniettabile, supposte	Per via orale o tramite sondino
	Indicazioni	Dolore, febbre	Dolore, irrequietezza, febbre, disturbo termoregolatorio
	Dosaggio		Analisi impossibile a causa di dati errati
	Reazioni avverse/motivi dell'interruzione	Occasionalmente: infiammazione del fegato dopo terapia a lungo termine con alto dosaggio, altrimenti pochi effetti avversi	Mancanza di efficacia, mancanza di necessità
Morfina	Modalità di somministrazione	Compresse, infusione, soluzione, gocce	Per via orale o tramite sondino
	Indicazioni	Dolore forte ed estremo	Dolore, irrequietezza, coliche, dispnea, ansia
	Dosaggio	Dosi diverse a seconda dell'età	Troppe poche informazioni sui dosaggi
	Reazioni avverse/motivi dell'interruzione	Sbalzi d'umore, stitichezza, nausea	Nessuna indicazione, stipsi, aumento della secrezione
Dronabinolo	vedere 4.11 Irrequietezza		

5 Cura e convivenza con un bambino affetto da PCH2

5.1 Gravità percepita dei sintomi e qualità della vita

Le famiglie di bambini con una malattia neuropediatria rara spesso manifestano una riduzione della loro qualità della vita.

Ad oggi, è stato condotto un solo studio specifico sulla PCH2 che ha esaminato l'impatto della malattia sulla qualità della vita delle famiglie in modo più dettagliato [23]. I genitori di bambini con PCH2 hanno mostrato una qualità della vita ridotta rispetto ai genitori di bambini sani, con madri particolarmente colpite. Le madri sono spesso limitate nella loro carriera professionale a seguito della cura del bambino malato. Gli studi su altre malattie rare indicano che anche i fratelli/sorelle subiscono un peggioramento della qualità della vita, ad esempio perché possono partecipare a meno attività ricreative.

Dati dell'attuale studio della storia naturale

Nell'ambito dello studio, ai genitori è stato chiesto di utilizzare una scala da 0 a 10 per valutare l'impatto complessivo della condizione e i sintomi tipici della PCH2 sia sul bambino affetto che su se stessi. I risultati hanno mostrato un elevato carico sintomatologico nei bambini e un corrispondente carico complessivo della malattia sui genitori. Per quanto riguarda i sintomi individuali, i genitori sono sempre stati gravemente colpiti se percepivano il sintomo come angosciante e stressante per il bambino. I genitori si sentivano soggettivamente leggermente più gravati rispetto al bambino solo per quanto riguarda i disturbi del sonno del bambino. Il singolo sintomo "irrequietezza" è stato valutato come il più stressante (sia per il bambino che ne è affetto che per i genitori). Allo stesso modo, anche il "dolore addominale episodico" e i "problemi gastrointestinali" in generale hanno comportato un pesante carico sui bambini (e quindi sui loro genitori). Il sintomo individuale meno stressante era la "crisi epilettica". Ciò è probabilmente dovuto al fatto che molti bambini più giovani con PCH2A non hanno crisi epilettiche, nel qual caso il sintomo non è un carico per queste famiglie. Tuttavia, le crisi epilettiche presumibilmente creano un carico elevato per le famiglie colpite quando vengono diagnosticate di recente o durante periodi di aumento delle crisi; questo carico diminuisce nuovamente dopo che il farmaco anticonvulsivante è stato regolato a un livello stabile. Le crisi epilettiche diventano quindi rilevanti solo per la vita quotidiana

in fasi. In relazione ai diversi gruppi di età (< 2 anni, 2-9 anni, > 9 anni), vi è stata una chiara diminuzione del carico (soggettivo) del disturbo (carico complessivo e alcuni sintomi individuali) a > 9 anni di età. Si ipotizza che ciò sia dovuto a un effetto di assuefazione, a maggiori probabilità di sopravvivenza per i bambini con sintomi meno gravi e a un aumento delle cure esterne man mano che i bambini diventano più grandi.

5.2 Nutrizione

I bambini con disturbi dello sviluppo hanno un fabbisogno di liquidi e calorie diverso rispetto ai bambini sani. Esistono studi sul dispendio energetico nei bambini con paralisi cerebrale. Tuttavia, la European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition raccomanda di utilizzare gli standard di riferimento per i bambini sani.

Dati dell'attuale studio della storia naturale

Infanzia: L'allattamento al seno era possibile per 15/65 neonati, in media da 1,5 settimane a sei mesi di età. 48 neonati non potevano essere allattati al seno. La maggior parte dei bambini (45/53) ha ricevuto latte materno tirato fino a quasi quattro mesi di età. Due terzi dei bambini hanno ricevuto esclusivamente latte artificiale a partire da circa due mesi di età, mentre un terzo non ha mai ricevuto latte artificiale. La maggior parte dei bambini (48/53) ha ricevuto il primo pasto frullato a un'età media di sei mesi.

Alimentazione orale : Quasi tutti i bambini erano in grado di nutrirsi per via orale a un certo punto della loro vita. La maggior parte dei bambini ha avuto bisogno di 30 minuti per un pasto orale. 17 bambini su 53 sono stati nutriti esclusivamente per via orale nel corso della vita; avevano in media quattro anni al momento del sondaggio. Anche i bambini che avevano ricevuto un sondino sono stati spesso alimentati per via orale. Quattro bambini non erano mai stati nutriti per via orale in alcun momento della loro vita.

Solo cinque bambini dovevano essere alimentati tramite un accesso venoso, la maggior parte solo temporaneamente in ospedale.

Dieta: Undici bambini su 53 hanno ricevuto una dieta ad alto contenuto calorico, 7 su 53 una dieta priva di lattosio, 4 su 53 una dieta priva di glutine e 2 su 53 una dieta per bambini con intolleranza alle proteine del latte vaccino (intolleranza ai prodotti caseari). Tre bambini hanno ricevuto una dieta “a basso contenuto di gas”. Non è stato testato se i bambini in questione avessero effettivamente un’intolleranza al lattosio, al glutine o al latte vaccino.

Integratori alimentari: Gli oligoelementi e le vitamine sono stati sostituiti in più della metà dei bambini, più frequentemente vitamina D, seguita da ferro, zinco, vitamina B12, acido folico e selenio. Tre bambini hanno ricevuto una combinazione di integratori contenenti diverse vitamine e oligoelementi.

Assunzione di liquidi e calorie: Per il gruppo di età da tre a cinque anni, l’assunzione di liquidi era in media di 76,9 ml/kg/giorno e l’assunzione di calorie era in media di 80 kcal/kg/giorno. Per la fascia di età da sei a dieci anni, l’assunzione media di liquidi era di 65,4 ml/kg/die e l’assunzione di calorie era di 75,8 kcal/kg/die. Per la fascia di età 11-14 anni, l’assunzione media di liquidi era di 33,7 ml/kg/die. Ai bambini di età superiore ai 14 anni è stata somministrata una media di 42,7 ml/kg/die da bere e 45,3 kcal/kg/die da mangiare. I dati disponibili erano troppo limitati per calcolare una media statisticamente corretta per i bambini di età inferiore ai tre anni e per quelli di età compresa tra 11 e 14 anni (solo assunzione di calorie).

La figura 13 mostra l’apporto calorico per i bambini con PCH2, la figura 14 mostra l’apporto di liquidi per i bambini con PCH2. La barra grigia indicante l’apporto raccomandato di liquidi e calorie per le diverse fasce d’età è riportata nel libro “Ernährungsmedizin Pädiatrie” (Medicina nutritiva in pediatria) di Jochum [21], pubblicato nel 2013.

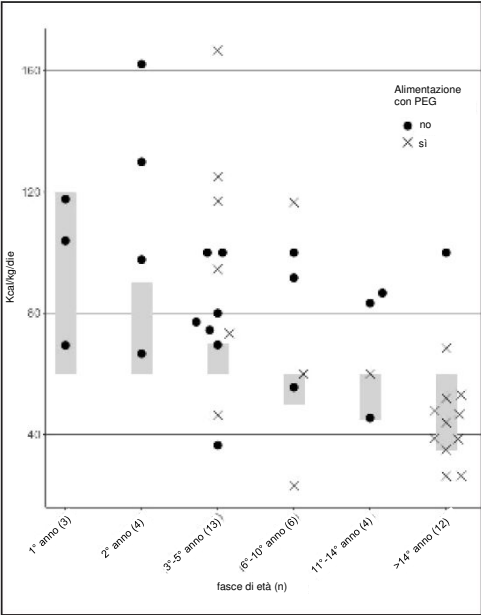


Fig. 13: Apporto calorico per bambini con PCH2 (puntini) e riferimento per bambini sani (barre grigie)

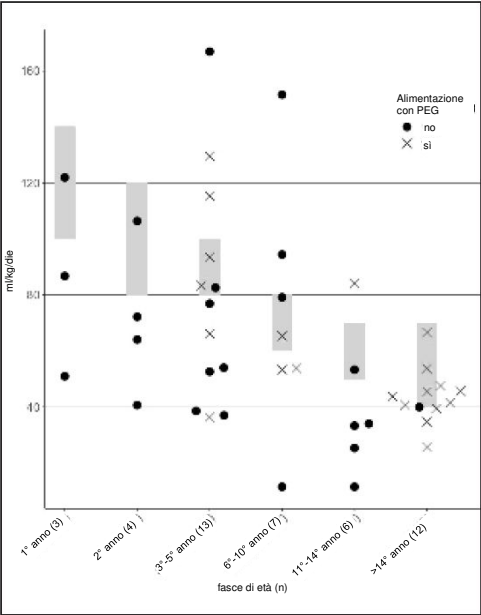


Fig. 14: Assunzione di liquidi per bambini con PCH2 (puntini) e riferimento per bambini sani (barre grigie)

5.3 Sondini per alimentazione

Molte famiglie all'inizio cercano di evitare l'uso di un sondino. Può essere visto come un'ulteriore escalation nella cura del bambino o anche percepito come un fallimento per non poter alimentare adeguatamente il proprio bambino, oppure può essere dovuto a preoccupazioni sul rischio chirurgico. In generale, è una decisione personale che ogni singola famiglia prende in consultazione con i propri medici. Dipende da numerosi fattori e deve essere continuamente riconsiderato nel tempo. Se l'attuale situazione di alimentazione del bambino malato viene percepita come poco od occasionalmente stressante, la decisione di un sondino può essere certamente ritardata. Tuttavia, se la situazione di alimentazione rappresenta un carico persistente per il bambino e l'intera famiglia, la scelta di un'alimentazione con sonda può essere un sollievo. In particolare, la maggior parte delle famiglie nel primo sondaggio ha ritenuto che il miglioramento risultante nella situazione di alimentazione fosse un grande sollievo per se stessi e per i propri figli (vedere anche 4.4 Difficoltà di alimentazione)

Quali tipi di sondini ci sono?

In generale, l'alimentazione orale è ancora possibile anche con un sondino inserito. Il sondino può essere utilizzato come unico mezzo di alimentazione, ma non deve esserlo. Esiste una differenza tra i sondini nasogastrici, ovvero i sondini che vengono inseriti nello stomaco attraverso il naso e l'esofago, e i sondini inseriti chirurgicamente. È facile inserire sondini nasogastrici, ma non sono destinati all'uso permanente.

I tubi inseriti chirurgicamente possono essere suddivisi in PEG, Tubo G/tubo gastrico e PEJ. PEG è l'abbreviazione per la gastrostomia endoscopica percutanea. Ciò significa che un sondino viene inserito attraverso la pelle direttamente nello stomaco. Una volta formatosi un canale stabile dopo quattro settimane, questo può essere sostituito da un tubo gastrico o da un tubo G. A differenza del tubo PEG, questi non hanno una piastra di bloccaggio interna, bensì un palloncino bloccante all'interno. Per questo motivo, il tubo G e il tubo gastrico possono essere sostituiti più facilmente. Inoltre, il tubo G sporge solo di pochi millimetri sopra il livello della cute, motivo per cui alcuni bambini lo trovano meno irritante.

In caso di disturbo dello svuotamento gastrico, il sondino gastrico

può essere integrato con un sondino che si estende all'intestino tenue.

Questa si chiama PEJ (= digiunostomia endoscopica percutanea, perché "digiuno" si riferisce alla sezione più alta dell'intestino tenue in cui viene inserito il tubo). Se è già presente un PEG, è possibile fare avanzare un tubo nel digiuno. In alternativa, il digiuno può essere punto direttamente. Tuttavia, poiché la funzione di serbatoio gastrico viene persa durante l'alimentazione tramite PEJ, non è possibile alimentarsi in pasti singoli; l'alimentazione tramite PEJ deve essere effettuata utilizzando un'infusione continua di cibo (di solito durante la notte).

Diversi modi di posizionare il tubo PEG

Oggi, un tubo PEG viene solitamente inserito endoscopicamente utilizzando il cosiddetto metodo di transilluminazione. Un endoscopio con una sorgente luminosa viene inserito nello stomaco attraverso l'esofago; viene quindi premuto contro la parete dello stomaco dall'interno in modo che la luce si illumini attraverso la pelle, dove viene inserita la sonda. In caso di inserimento di PEG laparoscopico, si accede allo stomaco attraverso la parete addominale con l'aiuto di una telecamera e si inserisce quindi il tubo. La procedura laparoscopica sembra avere meno complicanze rispetto all'inserimento endoscopico della PEG, in particolare nei pazienti ad alto rischio. Tuttavia, a causa del ridotto numero di casi, non è possibile fare una raccomandazione generale a favore o contro un tipo di posizionamento.

Differenze tra bambini con e senza sondino PEG:

Il primo studio ha già dimostrato un'influenza positiva dell'alimentazione con sondino PEG sullo sviluppo di peso e IMC rispetto all'alimentazione esclusivamente orale. In termini di sopravvivenza, sintomi gastrointestinali e sintomi complessivi tipici della PCH2, tuttavia, non sembra esserci alcuna differenza tra i bambini alimentati con sondino e quelli alimentati per via orale.

Dati dell'attuale studio della storia naturale

Sondino nasogastrico: Nel corso della loro vita, 27 bambini su 53 erano già stati alimentati tramite sondino nasogastrico, per lo più

temporaneamente in ospedale o direttamente dopo la nascita.

PEG/Tubo G/tubo gastrico: in 29 bambini su 53 è stato posizionato un PEG nel corso della loro vita, in media all'età di due anni. Di questi, 27 bambini sono stati nutriti almeno parzialmente con PEG.

PEJ: solo 2 bambini su 53 sono stati alimentati tramite un tubo PEJ.

I bambini alimentati esclusivamente con sondino hanno per lo più continuato ad avere assaggi per via orale.

Posizionamento della PEG: il posizionamento endoscopico ha registrato un numero di complicanze maggiore rispetto al posizionamento laparoscopico; la differenza non era statisticamente significativa e il tasso di complicanze non era notevolmente superiore a quello riportato in letteratura [27]. In letteratura, tuttavia, vi sono indicazioni che il posizionamento laparoscopico presenta vantaggi in generale e in particolare nei bambini considerati pazienti ad alto rischio [24]. A causa del ridotto numero di casi, non è possibile formulare alcuna raccomandazione. Il tipo di posizionamento del PEG dipende dal bambino e dall'esperienza del chirurgo e rappresenta quindi una decisione individuale.

Crescita con un tubo PEG: Rispetto ai bambini senza PEG, non vi è stata alcuna differenza in termini di sopravvivenza, sintomi gastrointestinali, carico sintomatologico e qualità della vita nei bambini che sono stati nutriti almeno parzialmente tramite un sondino PEG a lungo termine. Tuttavia, è stato scoperto che il peso e lo sviluppo dell'IMC tendevano a essere più favorevoli nei bambini alimentati mediante un tubo PEG (anche se il numero di casi era ridotto).

5.4 Ricovero e chirurgia

5.4.1 Ricovero

Quasi tutti i bambini con PCH2 sono stati ricoverati in ospedale almeno una volta nella loro vita. Le degenze ospedaliere sono state classificate in ricoveri programmati e di emergenza.

La maggior parte dei bambini ha avuto un ricovero programmato e uno di emergenza nel primo anno di vita. Nel secondo anno di vita, il numero di ricoveri è diminuito. Solo pochi bambini sono stati

ricoverati in ospedale più di tre volte all'anno nei primi due anni di vita. Dal secondo anno di vita in poi, i bambini dovevano essere ricoverati due volte all'anno in media, una volta per un ricovero programmato e una volta in emergenza. Anche in questo caso, i bambini che hanno avuto più di tre ricoveri in ospedale all'anno erano in minoranza. Nel primo anno di vita, la degenza ospedaliera media è stata di 37 giorni (da un minimo di un giorno a un massimo di 240 giorni). Nel secondo anno di vita, la degenza ospedaliera media era di 23 giorni (da un minimo di un giorno a un massimo di 192 giorni).

5.4.2 Chirurgia e procedure mediche

I bambini con PCH2 vengono sottoposti a un'ampia gamma di procedure nel corso della loro vita. Le procedure più comuni sono brevemente spiegate di seguito.

Le endoscopie del tratto gastrointestinale superiore vengono eseguite frequentemente. Durante un'endoscopia del tratto gastrointestinale superiore, l'esofago, lo stomaco e la sezione più alta dell'intestino tenue, il duodeno, vengono esaminati attraverso la bocca con una telecamera. Se necessario, possono essere prelevati campioni di tessuto (biopsie).

Durante una colonscopia, invece, vengono valutati l'intestino crasso e la sezione terminale dell'intestino tenue; le biopsie possono essere eseguite anche in questo caso, se necessario. Le colonscopie vengono raramente eseguite nei bambini con PCH2.

La funduplicazione è un'operazione in cui l'ingresso nello stomaco è ristretto. Ciò avviene nella speranza di ridurre il reflusso dallo stomaco all'esofago.

Un tracheostoma è un accesso artificiale alle vie aeree sotto le corde vocali. Viene creato in caso di costrizioni al di sopra delle corde vocali, che possono portare a respiro affannoso, o se è necessaria la ventilazione. Un gommino o tubo timpanostomico è un tubo che viene inserito nel timpano per creare una connessione tra l'orecchio medio e quello esterno. Viene utilizzato in caso di malfunzionamento della tromba di Eustachio.

Dati dell'attuale studio della storia naturale

In 48 bambini su 65, sono stati necessari interventi chirurgici o procedure. Su 52 bambini, 19 si sono sottoposti ad almeno una gastroscopia diagnostica nel corso della loro vita e 11 dei 19 bambini si sono sottoposti a un'altra endoscopia gastrointestinale. Solo 2 bambini su 52 hanno avuto bisogno di una colonscopia.

Il posizionamento di un sondino PEG, un sondino G, un sondino gastrico o un sondino PEJ è stato eseguito in 37 bambini su 65 (in caso di posizionamento endoscopico, è stata eseguita anche un'endoscopia gastrointestinale). Il sondino per alimentazione ha dovuto essere sostituito in otto bambini su 37. Informazioni dettagliate sui sondini per alimentazione sono disponibili nella sezione 5.3 Sondini per alimentazione.

È stata eseguita una funduplicazione in 15 bambini su 65, tre dei quali hanno avuto bisogno di una seconda operazione per rinnovare la funduplicazione. In 11 bambini su 15, erano disponibili informazioni sull'eventuale insorgenza di complicanze postoperatorie, alle quali è stata data una risposta negativa in tutti i casi.

Sono state eseguite anche operazioni nell'area ORL: Posizionamento di un tracheostoma (6/65) e una cannula timpanostomica (6/65) e tonsillectomia faringea (9/65).

Sette su 65 sono stati sottoposti ad almeno un intervento ortopedico, soprattutto a livello della pelvi o delle anche.

Sono state eseguite ulteriori procedure su 27 bambini su 65. Gli interventi odontoiatrici, gli interventi di ernia e i vari interventi addominali erano i più comuni.

5.5 Aspetti pediatrici sociali

Questi dati si riferiscono solo a un gruppo di 45 bambini. Le loro famiglie avevano compilato il nuovo questionario e provenivano dalla Germania. Poiché il sondaggio è stato progettato per il sistema sociale tedesco, le domande erano difficili o impossibili da rispondere per le famiglie di altri Paesi.

La seguente sezione riflette quindi il sistema di cura e le sue opportunità in Germania.

5.5.1 Livelli di assistenza in Germania

Il livello di assistenza determina quali benefici le persone assicurate ricevono dalla propria assicurazione per l'assistenza infermieristica. Maggiore è il bisogno, ovvero maggiore è la limitazione della vita quotidiana e dell'indipendenza di un paziente, maggiori sono i benefici finanziari e non monetari. A partire dal 2017, la Germania ha un sistema che distingue tra cinque livelli di assistenza. Al fine di ottenere un livello di assistenza, una domanda deve essere inviata al proprio assicuratore per l'assistenza infermieristica pertinente. Ciò è seguito da una procedura di valutazione da parte del MD (Medizinischer Dienst; servizio di consulenza medica dei fondi di assicurazione sanitaria legale) o di MEDICPROOF GmbH per coloro che dispongono di un'assicurazione privata. In questo processo, viene valutata la misura in cui il paziente è limitato rispetto a una persona sana della stessa età e, se necessario, si raccomanda un livello di assistenza. Nel caso degli adulti, ciò si concentra in particolare sul livello di indipendenza di una persona. In generale, le stesse condizioni degli adulti si applicano ai bambini che necessitano di assistenza, con alcuni aspetti particolari:

- Bambini di età inferiore a 18 mesi: poiché anche i bambini sani di questa età hanno bisogno di cure complete da parte dei genitori, i bambini malati in questa fascia di età sono sempre classificati a un livello di assistenza superiore.
- Bambini di età inferiore agli 11 anni: poiché l'indipendenza e molte competenze dei bambini si sviluppano solo nel tempo, il livello di assistenza viene determinato a questa età confrontandolo con i bambini della stessa età con sviluppo normale.

I benefit per l'assistenza consistono in un'indennità di assistenza mensile e in indennità di assistenza in natura. Inoltre, vi sono indennità per assistenza diurna e notturna, cure di sollievo, prodotti di consumo per la cura, assistenza a breve termine, se necessario, e altre forme di sostegno. L'importo pagato dipende dal livello di assistenza. Una panoramica dettagliata è disponibile sul sito Web tedesco www.pflege.de. Qui troverete anche informazioni dettagliate sull'assistenza e i livelli di assistenza in generale, sui moduli di domanda, sulla preparazione per la valutazione dell'assistenza, sui modelli per qualsiasi appello contro un livello di assistenza assegnato, su un calcolatore del livello di assistenza e molto altro.

In generale, un bambino affetto da PCH2 ha diritto al livello di cura cinque dalla nascita a causa della gravità della condizione (chiamata “serie di esigenze specifiche” con “braccia e gambe non utilizzabili”). Tuttavia, alcune famiglie devono superare molti ostacoli per poter ricevere i benefici a cui hanno diritto. Lo scambio di esperienze con altre famiglie colpite può aiutare a identificare i potenziali ostacoli in anticipo e a reagire in modo più efficace.

Dati dell'attuale studio della storia naturale

Su 45 bambini, 42 avevano un livello di assistenza, la maggior parte dei quali un livello di assistenza cinque (32), seguito da tre (6), quattro (3) e uno (1). In media, un livello di assistenza è stato approvato per la prima volta all'età di otto mesi.

5.5.2 Tessera tedesca di invalidità

La Schwerbehindertenausweis è una prova nazionale standardizzata dello stato di una persona gravemente invalida e fornisce informazioni sulla gravità della disabilità. L'identificazione tramite questa scheda è necessaria, ad esempio, per richiedere un'indennità legalmente definita per gli svantaggi e per esercitare determinati diritti. A partire da 50 (su una scala da 20 a 100), una persona è considerata gravemente invalida e ha diritto al pass per persona gravemente invalida.

Il pass è di colore verde. Un'area di colore arancione indica che è stata determinata una delle caratteristiche “G”, “aG”, “H”, “BI”, “RF” o “GI”.

(G = Beeinträchtigung der Bewegungsfähigkeit; compromissione della mobilità)

aG = außergewöhnliche Gehbehinderung; compromissione eccezionale della mobilità

H = Hilflosigkeit; incapacità

BI = Blindheit; cecità

GI = Gehörlosigkeit; sordità

TBI = Taubblindheit; sordocecità

B = Begleitperson; accompagnato da un assistente

RF = Ermäßigung des Rundfunkbeitrags oder der Telefongebühren; riduzione delle tariffe di trasmissione o degli addebiti telefonici tedeschi

Al fine di ottenere un permesso per persone gravemente disabili in Germania, è necessario presentare prima una domanda per determinare il grado di invalidità (20-100). L'autorità a cui deve essere presentata la presente domanda varia da comune a comune, ma il luogo corretto può essere ottenuto dall'ufficio comunale. Molti stati federali offrono già la possibilità di scaricare online dei moduli di domanda; un elenco è disponibile sul sito www.einfach-teilhabe.de.

Per le persone con PCH2, la scheda standard per la disabilità ha le seguenti classificazioni: 100% (grado della disabilità), aG, H, B (aG include anche l'autorizzazione di parcheggio necessaria). Poiché la PCH è una malattia genetica, la domanda può essere presentata fin dalla nascita.

Dati dell'attuale studio della storia naturale

È stato rilasciato un pass per invalidità a 41 bambini su 45 ed era in corso di emissione in un altro caso. In un caso, non sono state fornite informazioni. I due bambini che non avevano superato il test di invalidità erano deceduti prima del loro primo compleanno. In media, all'età di undici mesi è stato approvato un pass di invalidità. Vi erano 36 bambini su 41 con un'invalidità del 100%, due bambini con l'80% e il 50% e un bambino con il 90%. La maggior parte dei bambini presentava quattro caratteristiche sul pass. La caratteristica più comune era H (39), seguita da G (33), aG (32), B (18), RF (15) e BI (6). Nessun bambino aveva ricevuto le caratteristiche TBI e GL.

5.5.3 Sollievo per le famiglie con un bambino affetto da PCH2

Poiché prendersi cura di un bambino affetto da PCH2 richiede molto tempo, in Germania le seguenti opzioni si sono dimostrate molto utili:

Assistenza infermieristica domiciliare secondo §37 SGB V/Codice sociale tedesco 5 (o terapia intensiva al di fuori dell'ospedale secondo §37c SGB V/Codice sociale tedesco 5): Se prescritto da un medico, l'organismo di finanziamento può riconoscere la necessità di assistenza domiciliare da parte di infermieri specializzati. L'assistenza è fornita da un servizio infermieristico ambulatoriale (pediatrico) o da personale infermieristico impiegato nell'ambito di uno schema di impiego (budget personale).

Cure palliative ambulatoriali specializzate (pediatriche) (§37b SGB V/Codice sociale tedesco 5): Supporto ambulatoriale multiprofessionale per bambini e adulti con malattie che accorciano la vita. I team di medici, infermieri, consulenti sociali e psicologi forniscono supporto sistemico alle famiglie non solo nella fase terminale. Tuttavia, non forniscono assistenza infermieristica.

Servizi di cure palliative ambulatoriali per bambini: Per assistere le famiglie con bambini con una malattia che accorcia la vita, come la PCH2, i servizi di cure palliative ambulatoriali per bambini sono disponibili a livello nazionale, di solito con volontari specializzati che supportano le famiglie. I bambini colpiti, e talvolta i loro fratelli, sono assistiti o i genitori sono supportati in vari modi.

Cure palliative ospedaliere per bambini e giovani: I bambini e i giovani con una malattia che accorcia la vita, come la PCH2, hanno il diritto legale di cure palliative in Germania e possono visitare gli ospedali dei bambini ricoverati con le loro famiglie per alleviare il carico delle cure. A differenza degli ospedali per adulti, >90% dei ricoveri sono necessari per il sollievo dall'assistenza e non per l'assistenza durante la fase terminale.

Dati dell'attuale studio della storia naturale

Le famiglie di 25 dei 45 bambini sono state supportate da un servizio di assistenza. In media, un servizio di assistenza è stato approvato all'età di 24 mesi, ma in alcuni casi è stato approvato molto più tardi. Nella maggior parte dei casi, il servizio di assistenza è stato in grado di coprire il numero di ore approvate, in alcuni casi la maggior parte delle ore approvate è stata coperta e in tre casi significativamente meno della metà è stata coperta dal servizio di assistenza.

Nove bambini sono stati curati con un budget personale (infermieri direttamente impiegati dalla famiglia), in media dall'età di circa tre anni.

Poco più della metà dei bambini era già supportato da un team SAPPV (cure palliative pediatriche ambulatoriali specializzate). Di questi, 13 bambini avevano ricevuto supporto nel trimestre precedente e undici bambini avevano sospeso questo supporto nell'ultimo trimestre. 23 bambini su 45 erano già stati ricoverati in una struttura per bambini almeno una volta. In media, quei bambini avevano già avuto quattro visite presso la struttura per bambini nella loro vita.

5.5.4 Scuola materna

Un terzo dei bambini non aveva ancora un'assistenza esterna, 30 bambini avevano già un'assistenza esterna. In un caso, i genitori hanno affermato che era impossibile un'assistenza esterna per il bambino.

L'età media all'inizio della scuola materna era di poco meno di tre anni, le ore medie di cura al giorno nella scuola materna erano di 6,5 ore. La maggior parte dei bambini (16) ha frequentato una scuola/scuola materna combinata per bambini con disabilità fisiche e mentali. Dodici bambini hanno frequentato una scuola materna regolare e un bambino ha frequentato un istituto per ciechi e la scuola materna gestita dall'associazione tedesca Lebenshilfe. Dodici bambini hanno avuto bisogno di un accompagnatore, otto di questi un assistente all'integrazione e quattro un infermiere.

5.5.5 Scuola

21 bambini su 45 erano già in età scolare. L'età media all'inizio della scuola era di poco meno di sette anni, le ore medie di assistenza al giorno a scuola erano sette ore. Quattordici bambini frequentavano una scuola per alunni con bisogni educativi speciali, tre bambini frequentavano una scuola tradizionale inclusiva e un bambino frequentava l'istituto per ciechi. Dodici bambini hanno avuto bisogno di un accompagnatore a scuola, otto di loro un infermiere e quattro un assistente all'integrazione.

In un caso, i genitori hanno commentato ulteriormente che il loro bambino aveva tratto grandi benefici dall'insegnamento insieme ai compagni di classe non disabili.

5.6 Fornitura di dispositivi di assistenza

Accettare gli aiuti non è sempre facile all'inizio, poiché significa ammettere che il proprio bambino ha bisogno di ulteriore supporto nella vita quotidiana. Ogni famiglia deve quindi procedere secondo il proprio ritmo e considerare attentamente le proprie esigenze a seconda della situazione. Inoltre, i bambini colpiti spesso hanno difficoltà ad accettare nuovi ausili (come una sedia speciale), in quanto sono percepiti come non familiari e possibilmente restrittivi. Si consiglia pertanto di lasciare che il bambino si abitui lentamente a qualsiasi cambiamento. Le compagnie di assicurazione sanitaria o altri enti che approvano o finanziano gli ausili possono cercare di tirarsi indietro con dichiarazioni generali come "A quest'età non c'è bisogno di un passeggino" o "Il tettuccio del passeggino è a vostro carico". Anche se all'inizio sembra stressante e richiede molto tempo, vale la pena raccogliere prima informazioni (forum, consigli da fisioterapisti e altri professionisti), soprattutto in caso di acquisti più costosi, e poi attenersi alle proprie richieste, presentando obiezioni e insistendo. Assicurarsi che la prescrizione contenga l'ausilio esatto (con tutti gli accessori necessari!) che meglio soddisfa le proprie esigenze. Qualsiasi cosa che debba essere aggiunta o modificata successivamente richiederà un processo di approvazione separato da parte della compagnia di assicurazione sanitaria, ritardando così il processo e potenzialmente portando a un rifiuto (dopo un'ulteriore revisione).

L'attrezzatura standard per i bambini più piccoli includeva: sedia per terapia, carrozzina per esigenze speciali, lettino per doccia, seggiolino per automobile (seggiolino per auto contro il senso di marcia, possibile anche per esigenze speciali)

Più tardi: sedia a rotelle, letto da assistenza, ascensore

Dati dell'attuale studio della storia naturale

Erano disponibili 21 opzioni da selezionare, 16 delle quali sono state etichettate come ausili (si veda la Fig. 15), mentre cinque opzioni sono state contrassegnate come "Altro" e i genitori potevano inserire ausili aggiuntivi. Sulla base di queste 21 opzioni, i bambini necessitavano in media di otto ausili. Alcuni bambini non erano (ancora) dipendenti dagli ausili, il numero massimo era 17. La maggior parte dei bambini ha avuto bisogno tra quattro e undici ausili.

Spiegazione della Fig. 15 utilizzando l'esempio della sedia per terapia: 42 bambini su 52 avevano una sedia per terapia a un certo punto. Per 36 di questi bambini, la sedia per terapia è stata utilizzata almeno una volta alla settimana nell'ultimo anno (di età).

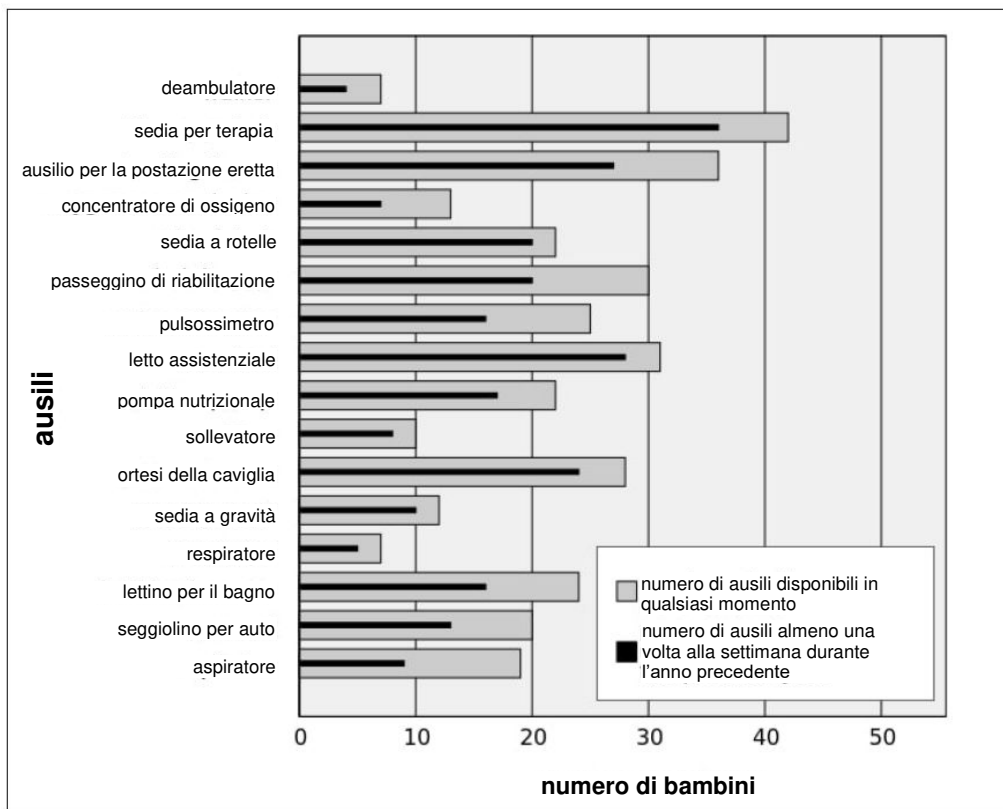


Fig. 15: Possesso e uso di dispositivi di assistenza selezionati

5.7 Rimedi

Dati dell'attuale studio della storia naturale

Tutti i bambini sono stati sottoposti a fisioterapia. La maggior parte dei bambini è stata sottoposta a fisioterapia secondo Vojta (locomozione riflessa) e Bobath, seguita solo da fisioterapia secondo Bobath. Solo pochi bambini hanno ricevuto fisioterapia secondo Vojta.

Il secondo trattamento utilizzato più frequentemente è stato l'intervento correttivo precoce (33/52), seguito da logopedia (30/52), terapia visiva precoce (25/52) e terapia occupazionale (22/52). Inoltre sei bambini hanno ricevuto una terapia assistita con animali, cinque osteopatia e musicoterapia e due bambini hanno iniziato a nuotare. Le terapie interrotte con maggiore frequenza sono state l'intervento correttivo precoce (24/33), seguito da terapia visiva precoce (16/25) e logoterapia (14/30). La fisioterapia e la terapia occupazionale sono state continuate nella maggior parte dei casi. L'intervento correttivo precoce è stato solitamente interrotto perché i fondi sanitari non lo coprono più oltre l'età della scuola materna o perché non viene offerto ai bambini in età scolastica. Lo stesso vale per la terapia visiva precoce. Vi sono state molte ragioni per terminare la logopedia, tra cui insuccesso, nessuna possibilità di visite domiciliari o mancanza di necessità.

6 Sviluppo di bambini con PCH2

Lo sviluppo del bambino è spesso suddiviso in diverse aree (abilità motorie grezze e fini, linguaggio e cognizione, nonché sviluppo sociale-emotivo). Gli studi hanno stabilito l'età media a cui saranno raggiunte fasi di sviluppo specifiche, le cosiddette tappe di sviluppo. Tuttavia, ogni bambino si sviluppa al proprio ritmo. Le leggere deviazioni in una direzione o nell'altra sono quindi completamente normali. Durante i controlli con il pediatra, lo sviluppo del bambino viene monitorato per vedere se rientra nell'intervallo normale (per questo viene solitamente utilizzato il 90° percentile) o se le singole aree richiedono un supporto speciale.

In passato, la letteratura sulla PCH2 spesso riassume che i bambini colpiti non compiono alcun progresso nello sviluppo (5,15). Il primo studio sulla storia naturale è stato già in grado di dimostrare che i bambini con PCH2, sebbene gravemente compromessi nello sviluppo motorio e cognitivo, possono ancora raggiungere alcune tappe fondamentali, sebbene con un notevole ritardo. Ad esempio, la tappa fondamentale dei movimenti mirati della testa è stata raggiunta da più della metà dei bambini, ma non come nei bambini sani, dove rimane riproducibile e costante attraverso cambiamenti di posizione. In molti bambini con PCH2, tuttavia, erano chiaramente presenti brevi periodi di controllo della testa in una determinata direzione. Il traguardo del rollover è stato raggiunto anche da un gran numero di bambini con PCH2 e molti bambini hanno anche mostrato tentativi di raggiungere gli oggetti loro offerti. Tuttavia, competenze più complesse sono state raggiunte solo da pochissimi bambini con PCH2. Ad esempio, sedersi senza supporto, andare avanti in posizione prona o afferrare in modo sicuro e mirato era possibile solo per un piccolo numero di bambini con la malattia.

In termini di sviluppo cognitivo, molti bambini con PCH2 hanno risposto ai caregiver con riconoscimento, hanno mostrato un sorriso e hanno fissato e seguito oggetti ad alto contrasto con gli occhi. Hanno anche reagito ai rumori ed erano in grado di comunicare con i suoni. Tuttavia, pochi hanno raggiunto il traguardo di pronunciare parole specifiche.

Va inoltre notato che la deambulazione indipendente o la capacità di parlare con frasi complete non sono mai state raggiunte, ma solo circa il 10% dei bambini ha perso in seguito le abilità che aveva imparato. Poiché la letteratura spesso descrive solo una mancanza di sviluppo, si tratta di risultati importanti.

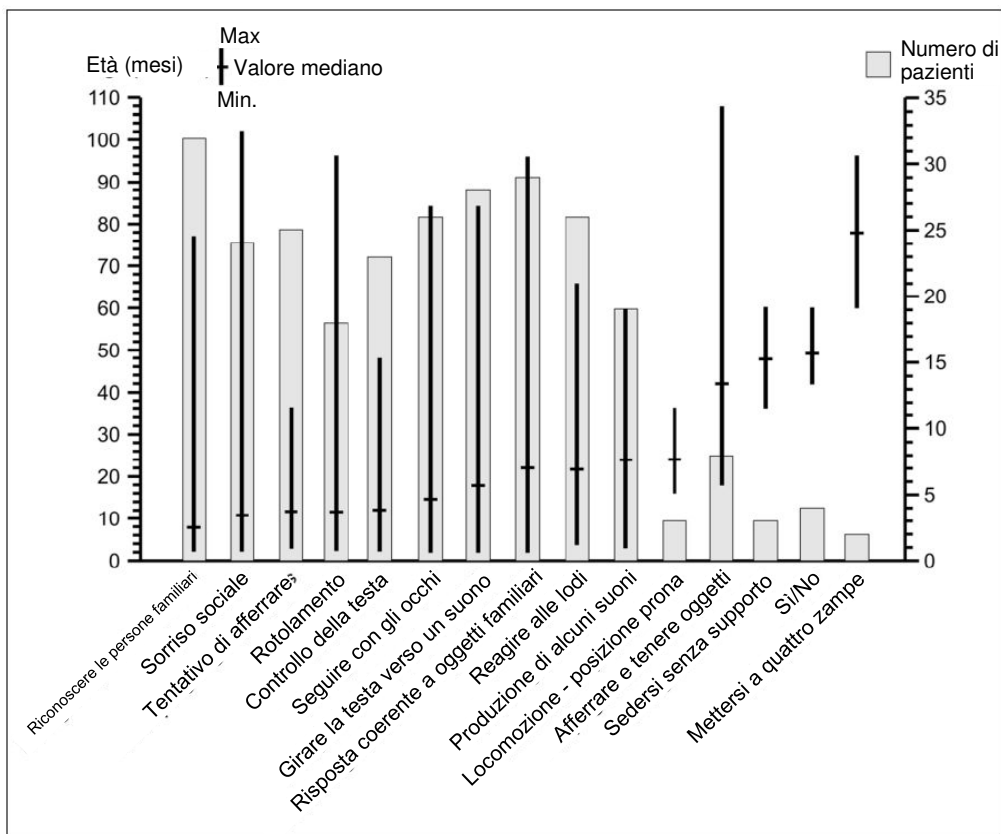


Fig. 16 (tratta dalla prima brochure per i genitori):
Competenze apprese in base al numero di bambini e all'età

Dati dell'attuale studio della storia naturale

Tab.: Sviluppo motorio		
Competenze	Quanti bambini lo hanno imparato? indicati in % e numeri assoluti)	Età mediana all'apprendimento (mesi)
Tentativo di afferrare	69% (45/65)	12
Controllo della testa	65% (42/65)	9,5
Rotolamento	48 % (31/64)	12
Presenza mirata	35% (23/65)	16,5
Gattonamento	14% (9/65)	18
A quattro zampe	11% (7/65)	19,5
Sedersi senza supporto	6% (4/65)	32

I dati raccolti (si veda la tabella sopra) mostrano che lo sviluppo motorio dei bambini con PCH2 è gravemente limitato, ma sottolinea anche che i bambini con PCH2 in realtà fanno progressi nello sviluppo. Nonostante il grave disturbo motorio, i due terzi dei bambini raggiungono il controllo della testa e la metà è in grado di rotolare, con alcuni persino in grado di muoversi in posizione prona o di sedersi senza supporto. Quest'ultimo è raro, tuttavia, e non è mai stata riportata la posizione eretta o il camminare (anche con supporto). Ciononostante, più dei due terzi dei bambini tentano di afferrare, anche se solo un terzo è in grado di farlo. Ciò indica che il loro sviluppo cognitivo e la loro curiosità sull'ambiente sono più forti di quanto possa suggerire lo sviluppo motorio gravemente compromesso.

Ciò si riflette anche nei dati sulla comunicazione e sul contatto sociale (vedere la tabella Dati sulla comunicazione). Quasi tutti i bambini riconoscono le persone che li assistono, sorridono e reagiscono a cose familiari. Quasi il 90% fissano e l'80% seguono con gli occhi. Tuttavia, è necessario essere pazienti, in quanto si osserva solo in media alla fine del primo anno di vita. È anche importante notare, per quanto riguarda lo sviluppo del linguaggio (vedere la tabella Dati sul linguaggio), che circa la metà dei bambini usa suoni specifici per esprimersi, anche se parole specifiche sono state osservate solo in pochi bambini e in età più avanzata (in media nel terzo anno di vita).

Tab.: Sviluppo cognitivo		
Competenze	Quanti bambini l'hanno imparato? (indicati in % e numeri assoluti)	Età mediana all'apprendimento (mesi)
Riconoscimento degli assistenti	94% (61/65)	6
“Risposta a cose familiari”	88 % (57/65)	12
Fissazione	86% (56/65)	10,5
Sorriso sociale	85 % (55/65)	8
Seguire con gli occhi	80% (52/65)	12
Risposta ai suoni	77% (50/65)	12
“Reazione agli stimoli visivi”	94% (49/52)	4,5
Tab.: Sviluppo del linguaggio		
Competenze	Quanti bambini l'hanno imparato? (indicati in % e numeri assoluti)	Età mediana all'apprendimento (mesi)
Risposta a richieste/complimenti	69,2% (45/65)	19
Suoni specifici	48 % (31/65)	18
Parole specifiche	12% (8/65)	30

La figura seguente mostra quanti bambini hanno raggiunto delle abilità motorie, quali e quando.

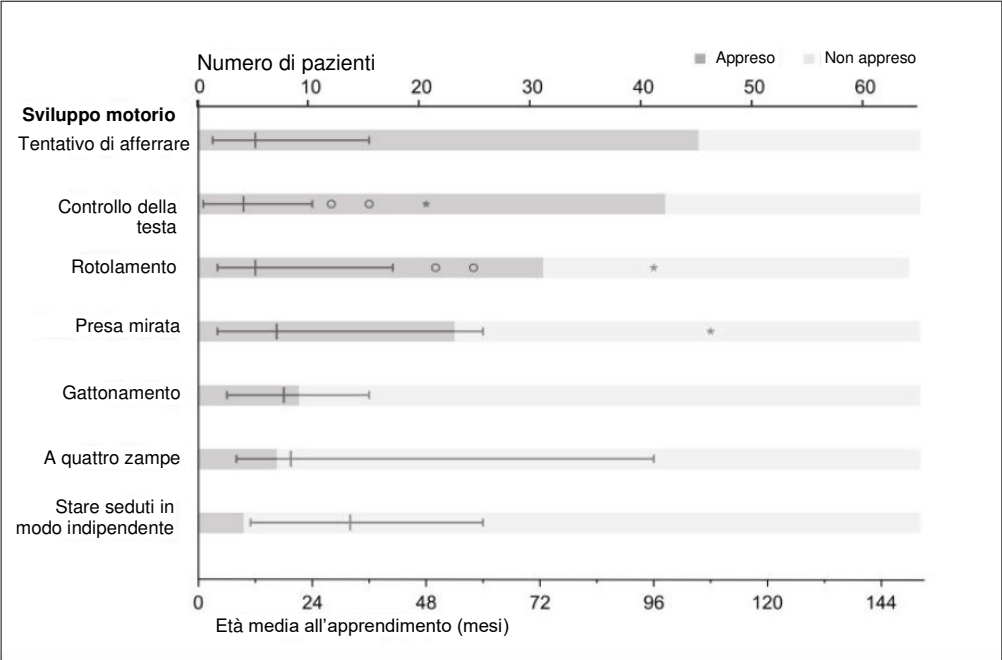


Fig. 17: Numero di bambini che hanno raggiunto le abilità motorie e quando.

Lo stesso tipo di visualizzazione mostra fasi di sviluppo nello sviluppo linguistico e cognitivo.

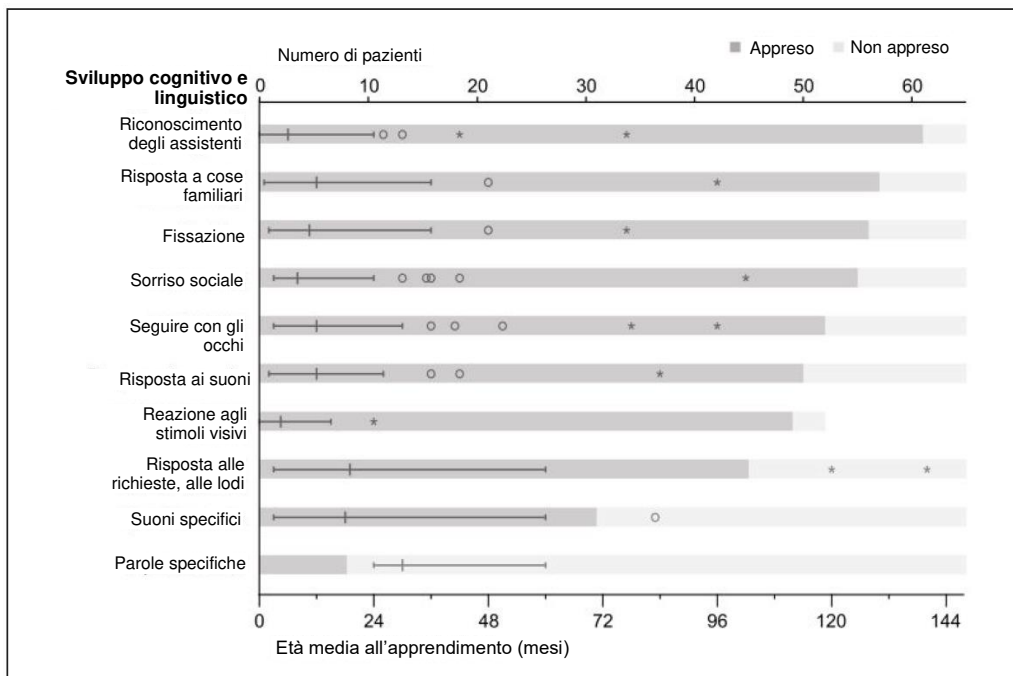


Fig. 18: Numero di bambini che hanno raggiunto capacità linguistiche e cognitive e quando.

6.1 Sviluppo fisico di bambini con PCH2

La crescita della testa e del corpo di un bambino e il suo aumento di peso possono essere monitorati utilizzando i cosiddetti percentili. L'età è mostrata sull'asse x e la circonferenza della testa sull'asse y, ad esempio. I percentili sono percentuali che mostrano la circonferenza cranica di un singolo bambino in relazione ai suoi coetanei. Se la circonferenza cranica di un bambino è al 50° percentile, ciò significa che il 50% di tutti gli altri bambini ha una circonferenza cranica più piccola e il 50% più grande. Valori inferiori al terzo o superiori al 97° percentile sono considerati chiaramente anomali e possono indicare una malattia. Alla nascita, i bambini affetti da PCH2 rientrano ancora nell'intervallo normale in termini di misurazioni corporee, sebbene la circonferenza cranica sia spesso relativamente piccola. Nel corso dei primi anni di vita, spesso scendono al di sotto del terzo percentile a causa di un minore aumento delle dimensioni fisiche. Ciò vale per la circonferenza cranica in tutti i casi; i bambini sviluppano quindi microcefalia secondaria progressiva (= in aumento). Nel tempo, il peso e l'IMC spesso scendono anche al di sotto del terzo percentile [12].

Dati dell'attuale studio della storia naturale

A causa della forte deviazione dal tasso di crescita normale, lo sviluppo individuale di un bambino con PCH2 è difficile da valutare utilizzando i percentili dei bambini sani. Per questo motivo, sono stati creati percentili specifici per la PCH2. Una distinzione tra percentili maschili e femminili della PCH2 poteva essere fatta solo fino all'età di due anni a causa del numero ridotto di valori. I percentili specifici per sesso sono stati confrontati ciascuno con i valori di riferimento di bambini sani; questi dati comparativi sono stati ottenuti dallo studio KiGGS 2013 (Studio sulla salute di bambini e giovani in Germania) e sono stati gentilmente forniti dal Robert Koch Institute.

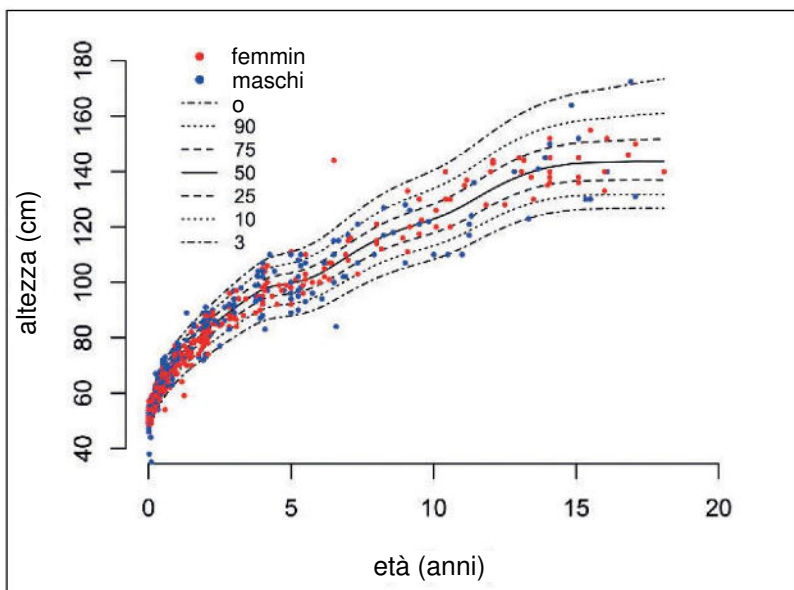


Fig. 19: Percentili di altezza PCH2

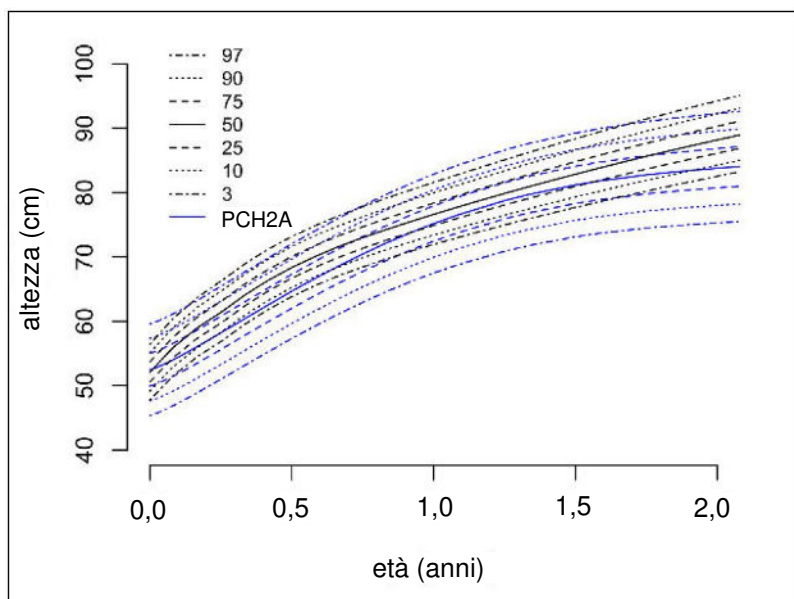


Fig. 20: Percentili di altezza per i ragazzi con PCH2 rispetto ai ragazzi sani

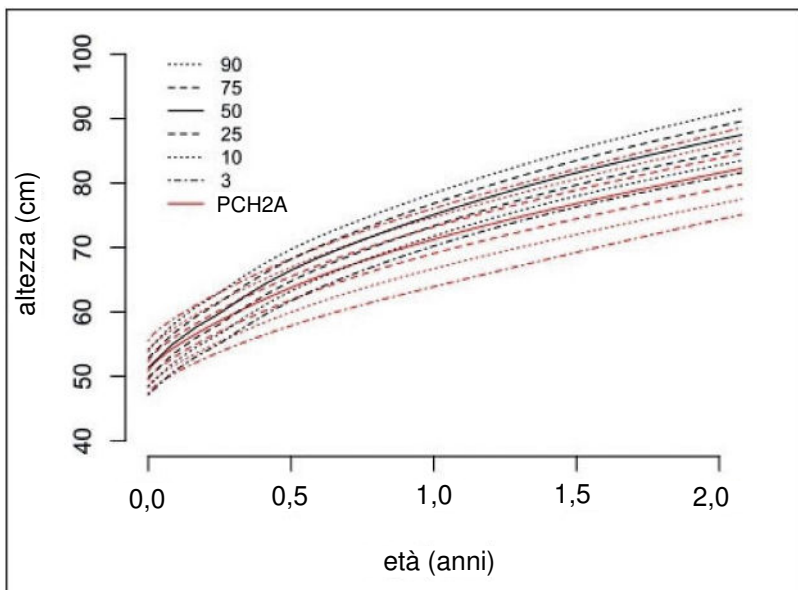


Fig. 21: Percentili di altezza per le ragazze con PCH2 rispetto alle ragazze sane

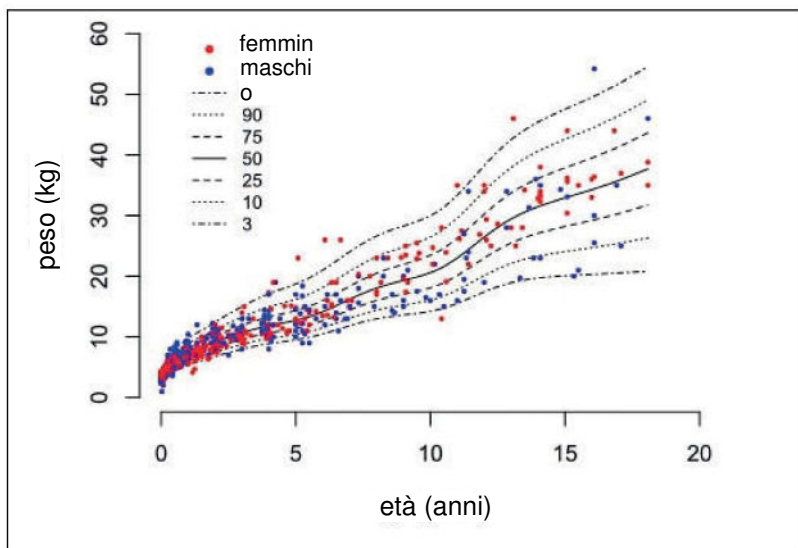


Fig. 22: Percentili di peso PCH2

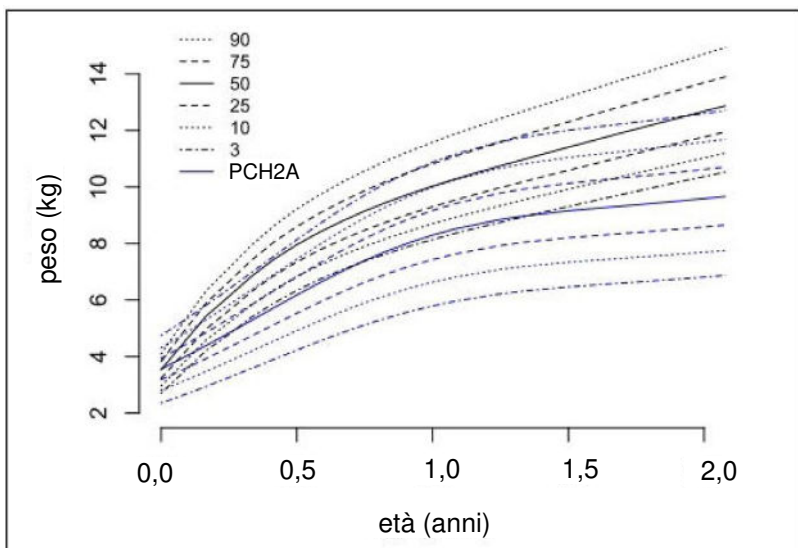


Fig. 23: Percentili di peso per i ragazzi con PCH2 rispetto ai ragazzi sani

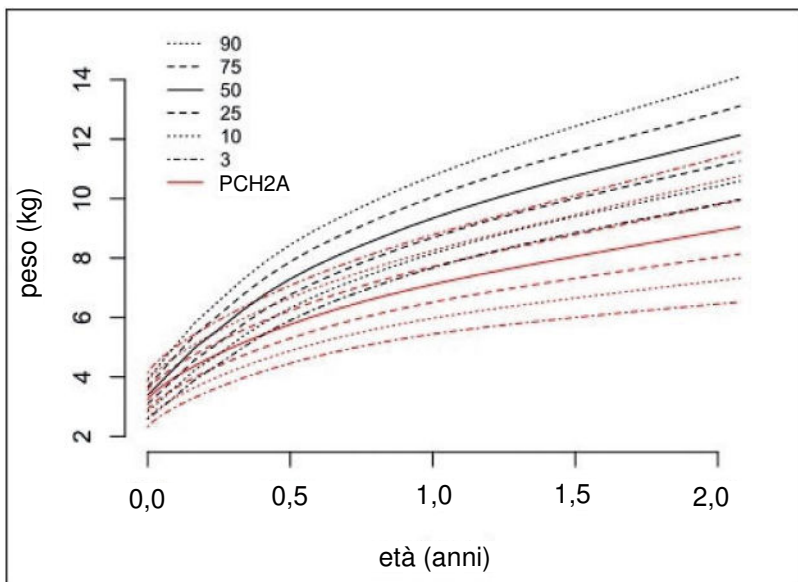


Fig. 24: Percentili di peso per le ragazze con PCH2 rispetto alle ragazze sane

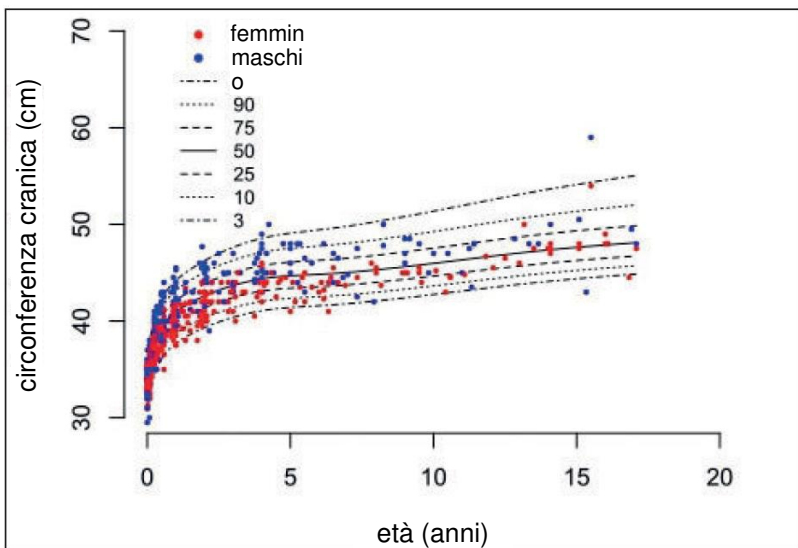


Fig. 25: Percentili di circonferenza cranica PCH2

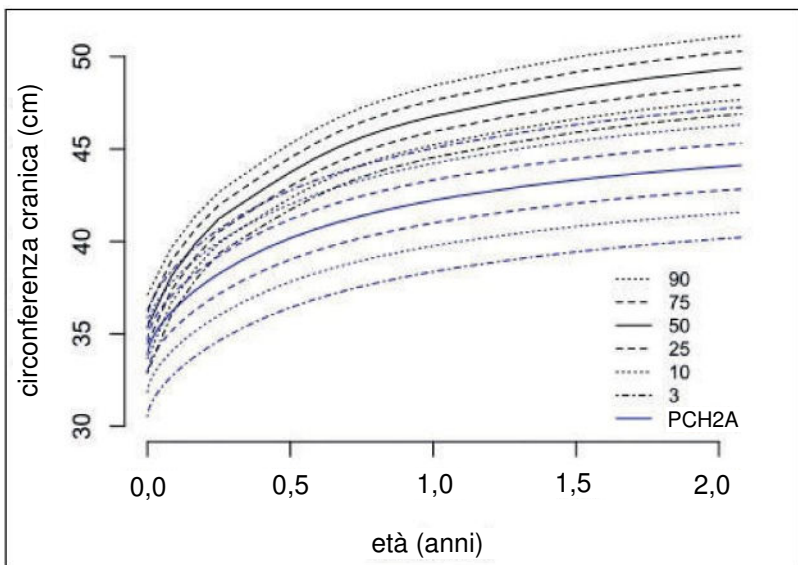


Fig. 26: Percentili di circonferenza cranica per i ragazzi con PCH2 rispetto ai ragazzi sani

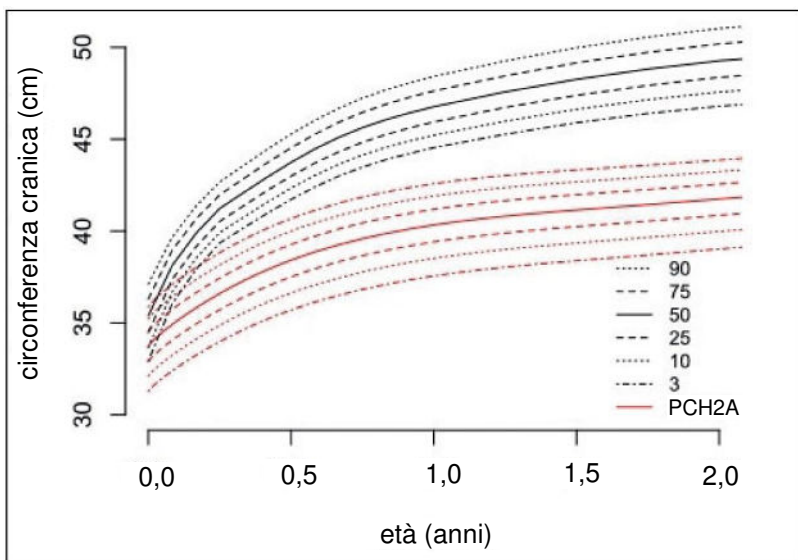


Fig. 27: Percentili di circonferenza cranica per le ragazze con PCH2 rispetto alle ragazze sane

I dati disponibili sottolineano i risultati di studi precedenti. Sebbene molti bambini con PCH2 siano ancora entro il normale intervallo di altezza e peso alla nascita, il tasso di crescita nel corso della loro vita è inferiore a quello normale per la loro età. Questo vale più per l'aumento di peso che per la crescita in lunghezza. Fino all'età di due anni, il 50° percentile di altezza non rientra nell'intervallo patologico (ovvero, non al di sotto del 3° percentile del gruppo di confronto sano), a differenza del 50° percentile di peso. I bambini mostrano una microcefalia pronunciata e progressiva. Alcuni valori sono ancora nell'intervallo di normalità inferiore al momento della nascita, ma nel corso della malattia si verifica sempre una crescita insufficiente della testa. Con l'aiuto dei dati raccolti, per la prima volta sono disponibili percentili di crescita per la circonferenza cranica, l'altezza e il peso dei bambini con PCH2, che possono essere utilizzati per valutare la loro crescita molto meglio rispetto al semplice confronto con i bambini sani [25].

6.2 Pubertà e PCH2

La pubertà è un momento di cambiamento. Il bambino si trasforma in adulto, sia fisicamente che mentalmente. Con l'inizio della produzione di ormoni sessuali, il corpo degli adolescenti inizia a cambiare.

Nel corso della pubertà si sviluppano caratteristiche sessuali secondarie. Inoltre, vi sono dei picchi di crescita e i numerosi cambiamenti fisici e ormonali portano alti e bassi emotivi e insicurezze.

Nelle bambine, le mammelle e i peli pubici iniziano a crescere (telarca e pubarca), la vagina e l'utero maturano e si verifica la prima mestruazione (menarca). Questo accade di solito da due a tre anni dopo l'insorgenza della pubertà.

Nei ragazzi, i testicoli iniziano a crescere di volume, così come i peli pubici, il pene e la massa muscolare, si verificano le prime eiaculazioni (notturne) e la voce cambia.

La tempistica di insorgenza della pubertà dipende da numerosi altri fattori oltre alla genetica. Questi includono, ad esempio, lo stato di salute e nutrizionale nonché lo stress emotivo. In genere, la pubertà inizia intorno all'età di undici anni per le ragazze e tredici per i ragazzi.

La pubertà precoce si verifica quando le caratteristiche sessuali esterne si sviluppano prima degli otto anni nelle ragazze e prima dei nove nei ragazzi.

Il ritardo della pubertà si verifica quando le ragazze non hanno sviluppato caratteristiche puberali entro i 13 anni e i ragazzi entro i 14 anni.

I bambini con disabilità possono entrare nella pubertà in modo significativamente troppo presto o troppo tardi. Ma anche se la pubertà si verifica in tempo, presenta agli assistenti delle sfide completamente nuove.

Da un punto di vista assistenziale è necessario tenere conto di nuovi aspetti; problemi ortopedici come la scoliosi possono peggiorare a seguito di un picco di crescita e i sintomi esistenti possono anche cambiare a causa di cambiamenti fisici ed emotivi. Ad esempio, le crisi epilettiche possono manifestarsi più o meno frequentemente.

Nelle ragazze con disabilità che non sono in grado di comunicare in modo abbastanza chiaro, il dolore mestruale deve essere preso in considerazione anche come motivo di irrequietezza. Infine, vi è anche l'aspetto dello sviluppo emotivo e la necessità di autonomia nei giovani con disabilità.

Dati dell'attuale studio della storia naturale

In totale, sono stati raccolti dati sulla pubertà da 52 bambini. Dei 52 bambini, dodici avevano già dodici anni o più. Per quanto riguarda lo sviluppo puberale precoce, il criptorchidismo (testicoli non scesi nello scroto) o l'aumento delle crisi epilettiche prima della pubertà, il 69,2% dei bambini non ha mostrato anomalie.

Dei 26 ragazzi, il 42,5% presentava criptorchidismo.

Dei 15 bambini che avevano già dodici anni o più, il 33,3% ha mostrato una maggiore incidenza di crisi epilettiche durante la pubertà.

Nel 3,8% dei casi si è verificata pubertà precoce (bambini di età inferiore a nove anni, ragazze di età inferiore agli otto anni).

In un solo caso è stato osservato un ritardo dello sviluppo puberale.

Nelle risposte a testo libero, diverse famiglie hanno riferito crampi mestruali nelle loro figlie; in un caso, l'irrequietezza del bambino si è attenuata dopo il completamento della pubertà.

7 Riepilogo

Questa brochure riassume i dati di un secondo studio esteso sulla storia naturale della PCH2. Descrive non solo le caratteristiche principali del disturbo, ma anche le esperienze delle famiglie indagate, come stanno affrontando e quali consigli possono dare ad altre famiglie colpite. Ad esempio, elenchi dettagliati di farmaci riflettono l'esperienza con il trattamento sintomatico, che può servire come base per la gestione della malattia. Poiché i bambini con PCH2 presentano problemi di alimentazione e crescita maggiori, sono state inoltre compilate curve percentili specifiche per la PCH2 per peso, altezza e circonferenza cranica per fornire indicazioni. La PCH2 è un disturbo autosomico recessivo causato da alterazioni nel gene TSEN54. Il quadro clinico dei bambini con PCH2 è grave e colpisce molte aree della vita quotidiana. Dal punto di vista neurologico, il sintomo principale è un grave disturbo motorio discinetico. Ciò significa che i bambini presentano grave compromissione dei movimenti mirati, hanno poca capacità di apprendimento delle abilità motorie e richiedono una notevole assistenza. Circa un terzo dei bambini sviluppa attacchi distonici, solitamente difficili da trattare. L'epilessia deve essere prevista in tutti i bambini; di solito si verifica dopo i due anni di età e le crisi convulsive sono difficili da trattare. Un'ulteriore caratteristica di questo grave disturbo cerebrale è la crescita della testa sotto la media (microcefalia). Nonostante ciò, la maggior parte dei bambini sviluppa semplici capacità cognitive e comunicative. Anche i sintomi non neurologici contribuiscono significativamente alla gravità della malattia e alle cure richieste. Tra questi vi sono significativi problemi di alimentazione, che spesso rendono necessario un sondino PEG, nonché il reflusso gastroesofageo, che non solo deve essere trattato con farmaci, ma in alcuni casi richiede anche un intervento chirurgico. Di conseguenza, la crescita dei bambini colpiti è significativamente inferiore alla media. Anche gravi problemi del sonno e infezioni frequenti sono caratteristici e determinano la quantità di cure necessarie. L'aspettativa di vita è ridotta, ma è stato segnalato che è possibile raggiungere il terzo decennio.

8 Abbreviazioni e spiegazione della terminologia

Apnea = arresto della respirazione

Ritardo dello sviluppo = ritardo dello sviluppo

Reflusso gastroesofageo = ritorno del contenuto dello stomaco nell'esofago

Ipertermia = temperatura corporea troppo alta

Ipotermia = temperatura corporea troppo bassa

Microcefalia = circonferenza cranica ridotta

Tono muscolare = la quantità di tensione presente nella muscolatura

Ipertonia muscolare = tono muscolare eccessivo

Ipotonia muscolare = tono muscolare insufficiente

Periodo neonatale = dal 1° al 28° giorno di vita

Stipsi = definita come una condizione in cui la defecazione spontanea si verifica troppo raramente

Polmonite = infiammazione dei polmoni

Polidramnios = eccesso di liquido amniotico

PRN = abbreviazione che significa "quando necessario" (dal latino "pro re nata")

Rabdomiolisi = atrofia muscolare, dissoluzione delle fibre muscolari

Stato epilettico = una crisi epilettica che dura più di 5 minuti o una serie di crisi convulsive tra le quali non si recupera coscienza

9 Bibliografia

1. Krause F. Über einen Bildungsfehler des Kleinhirns und einige faseranatomische Beziehungen des Organs. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie 1928; 119: 788-815
2. Pfeiffer J, Pfeiffer RA. Hypoplasia ponto-neocerebellaris. J Neurol 1977; 215: 241-251
3. Barth PG, Vrensen GFJM, Uylings HBM, Oorthuys JWE, Stam FC. Inherited syndrom of microcephaly, dyskinesia and pontocerebellar hypoplasia: a systemic atrophy with early onset. J Neurol Sci 1990; 97: 25-42
4. Budde BS, Namavar Y, Barth PG, Poll-The BT, Nürnberg G, Becker C, van Ruissen F, Wetermann MA, Fluiter K, te Beek ET, Aronica E, van der Knaap MS, Hohne W, Tolia MR, Crow YJ, Steinlin M, Voit T, Roelenso F, Brussel W, Brockmann K, Kyllerman M, Boltshauser E, Hammersen G, Willemsen M, Basel-Vanagaite L, Krägeloh-Mann I, de Vries LS, Sztriha L, Muntoni F, Ferrie CD, Battini R, Hennekam RC, Grillo E, Beemer FA, Stoets LM, Wollnik B, Nürnberg P, Baas F. tRNA splicing endonuclease mutations cause pontocerebellar hypoplasia. Nat Genet 2008; 40 (9): 1113-1118.
5. Namavar Y, Barth PG, Kasher PR, van Ruissen F, Brockmann K, Bernert G, Writzl K, Ventura K, Cheng EY, Ferriero D M, Basel-Vanagaite L, Eggens V R, Krägeloh-Mann I, De Meirleir L, King M, Graham J M, Jr., von Moers A, Knoers N, Sztriha L, Korinthen-berg R, Dobyns WB, Baas F, Poll-The BT. Clinical, neuroradiological and genetic findings in pontocerebellar hypoplasia. Brain 2011; 134(Pt 1): 143-156.
6. Van Dijk T, Baas F, Barth PG, Poll-The BT. What's new in pontocerebellar hypoplasia? An update

- on genes and subtypes. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13(1):92
- 7 Barth PG, Aronica E, de Vries L, Nikkels PG, Scheper W, Hoozemans JJ, Poll-The BT, Troost D. Pontocerebellar hypoplasia type 2: a neuropathological update. *Acta Neuropathol* 2007; 114 (4): 373-386
- 8 Steinlin M, Klein A, Haas-Lude K, Zafeiriou D, Strozzi S, Müller T, Gubser-Mercati D, Schmitt Mechelke T, Krägeloh-Mann I, Boltshauser E. Pontocerebellar hypoplasia type 2: variability in clinical and imaging findings. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 11 (3): 146-152
- 9 Ekert K, Groeschel S, Sánchez-Albuisa I, Frölich S, Dieckmann A, Engel C, Krägeloh-Mann I. Brain morphometry in Pontocerebellar Hypoplasia Type 2. *Orphanet J Rare Dis*. 2016; 11 (1): 100
- 10 Rüscher ChT, Bölsterl BK, Kottke R, Steinfeld R, Boltshauser E. Pontocerebellar Hypoplasia: a Pattern Recognition Approach *The Cerebellum* 2020; 19:569–582
- 11 <https://www.omim.org/phenotypicSeries/PS607596>
- 12 Sánchez-Albuisa I, Frölich S, Barth PG, Steinlin M, Krägeloh-Mann I. Natural course of pontocerebellar hypoplasia type 2. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9:70, 1-11.
- 13 Graham JM, Jr., Spencer AH, Grinberg I, Niesen CE, Platt LD, Maya M, Namavar Y, Baas F, Dobyns WB. Molecular and neuroimaging findings in pontocerebellar hypoplasia type 2 (PCH2): is prenatal diagnosis possible? *Am J Med Genet* 2010; 152A(9): 2268-2276
- 14 Tortora M, Spaccini L, Lanna M, Zambon M, Izzo G, Parazzini C, Righini A. TSEN54 Gene-Related Pontocerebellar-Hypoplasia and Role of Prenatal MR Imaging: Be-sides the Common Posterior Fossa Cystic Malformations. *The Cerebellum* 2023; 22:1023–1025
- 15 Barth P G, Blennow G, Lenard H-G, Begeer J H, van der Kley J M, Hanefeld F, Peters A C B, Valk J. The syndrome of autosomal recessive pontocerebellar hypoplasia, microcephaly, and extrapyramidal dyskinesia (pontocerebellar hypoplasia type 2): Compiled data from 10 pedigrees. *Neurology* 1995; 45: 311-317
- 16 Böhmer CJ, Niezen-de Boer RC, Klinkenberg-Knol EG, Tuynman HA, Voskuil JH, Devillé WL, Meuwissen SG. Gastroösophageale Refluxkrankheit bei geistig behinderten Menschen: Hinweise zur Diagnose und zur Wirkung der Omeprazol-Therapie. *J Gastroenterol*. 1997; 92(9): 1475-9
- 17 Böhmer CJ, Niezen-de Boer RC, Klinkenberg-Knol EC, Neuwissen SG. Omeprazol: Therapie der Wahl bei geistig behinderten Kindern. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998; 152 (11): 1113-8
- 18 Hassal E, Israel D, Hirte R, Radke M, Dalvåg Ein, Sköld B, Junghard O, Lundborg P. Omeprazol zur Behandlung der chronisch erosiven Ösophagitis bei Kindern: eine multizentrische Studie zur Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Dosisanforderung. *International pädiatrische Omeprazol-Studiengruppe*. *J Pädiatr*. 2000; 137(6): 800-7
- 19 Andersson T, Hassall E, Lundborg P, Hirte R, Radke M, Marcon M, Dalvåg E in, Martin S, Behrens R, Koletzko S, Becker M, Drouin E, Göthberg G . Pharmakokinetik von oral verabreichtem Omeprazol bei Kindern. *International pädiatrische Omeprazol-Pharmakokinetikgruppe*. *Bin J Gastroenterol*. 2000; 95(11):3101-6.
- 20 Janzarik W, Krägeloh-Mann I, Langer T, van Buiren M, Schaefer HE, Gerner P. Spasmodic abdominal pain and other gastrointestinal symptoms in Pontocerebellar hypoplasia type 2. *Neuropediatrics* 2021; 52:495–498
- 21 Jochum F. Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr. In: Jochum F, editor. *Ernährungsmedizin Pädiatrie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. pagg. 57-74
- 22 Barth PG, Ryan MM, Webster RI, Aronica E, Kan A, Ramkema M, Jardine P, Poll-The BT. Rhabdomyolysis in pontocerebellar hypoplasia type 2 (PCH-2). *Neuromuscul Disord* 2008; 18(1):52-58
- 23 Ammann-Schnell L, Groeschel S, Kehrle C, Frölich S, Krägeloh-Mann I. The impact of severe rare chronic neurological disease in childhood on the quality of life of families-a study on MLD and PCH2. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1):211.
- 24 Balogh B, Kovács T, Saxena AK. Complications in children with percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) placement. *World J Pediatr* 2019; 15(1):12-6.
- 25 Alice Kuhn, Maren Hackenberg, Anna-Lena Klausner, Antonia Herrmann, Julia Matilainen, Simone Mayer, Saskia Frölich, Ingeborg Krägeloh-Mann, Samuel Groeschel, Wibke G. Janzarik. Growth charts for pontocerebellar hypoplasia type 2A. doi:

- <https://doi.org/10.1101/2024.06.23.24307757>.
- 26 Dötsch J, Schoener J. Infekte I: Atemwegserkrankungen. Infekte II: Magen-Darm-Grippe. In ‚Grosswerden, Gesundheit und Entwicklung in turbulenten Zeiten. Die ersten 10 Lebensjahre‘. DuMont, Köln, 2024, S. 157-167.
 - 27 Kargl S, Deluggi S, Pumberger W. Gastrostomie im Kindesalter. Paediatr. Paedolog. Austria 2015; 50(5):192-5.
 - 28 Romano C, van Wynckel M, Hulst J, Broekaert I, Bronsky J, Dall'Oglio L, Mis NF, Hojsak I, Orel R, Papadopoulou A, Schaeppi M, Thapar N, Wilschanski M, Sullivan P, Gottrand F. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Neurological Impairment. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 65(2):242-64.

Desideriamo ringraziare tutti coloro che hanno contribuito direttamente o indirettamente ai risultati presentati qui, in particolare Alice Kuhn, Saskia Fröhlich, Julia Matilainen, Ingeborg Krägeloh-Mann, e tutti coloro che hanno contribuito alla produzione di questo opuscolo per il paziente.

PCH²cure

Connettere famiglie
e scienza

