



### IPER-ECPLEXIA, SPASMI AFFETTIVI, FERRO

HYPER-EKPLEXIA AND STIFF-MAN SYNDROME:  
ABNORMAL BRAINSTEM REFLEXES SUGGEST  
A PHYSIOLOGICAL RELATIONSHIP

KHASANI S, BECKER K, MEINCK HM

*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1265-9

L'iper-ecplexia familiare è un disturbo genetico, per lo più sconosciuto, per la sua rarità, ai pediatri, a ereditarietà autosomica dominante, usualmente a esordio molto precoce, caratterizzato da una eccessiva risposta sussultoria (*startle*), associata, in una parte dei casi, un tempo considerati a parte (*stiff-baby syndrome*), a ipertonia diffusa, con assunzione di una posizione fetale (flessa), che si risolve più o meno completamente durante il sonno. Lo *hall-mark* diagnostico della malattia è costituito da una risposta in iper-estensione (all'indietro) del collo e/o da una risposta flessoria simmetrica, ripetuta, degli arti a un leggero colpetto alla glabella, alla radice del naso; inoltre manifestazioni di mioclono notturno e di soprassalti allo stimolo improvviso, sostanzialmente simili a quelli degli spasmi affettivi, ma più gravi, che possono produrre apnea, bradicardia e anche la morte. Nella maggior parte dei pazienti è stata dimostrata un'associazione col locus 5q33-35, per una mutazione della subunità alfa-1 dei recettori (inibitori) per la glicina, da cui dipende una iperreattività a livello della formazione reticolare caudale del ponte, legata a una modificazione della conduttanza dei canali neuronali del cloro (NB: in realtà gli errori molecolari che condizionano la iper-ecplexia sono più di uno). Le manifestazioni, usualmente, si attenuano o scompaiono (come per gli spasmi affettivi) verso i 2-4 anni, ma possono persistere, invece, anche in età adulta. Il disturbo risponde, anche in maniera drammatica, al trattamento con benzodiazepine (clonazepam 0,1 mg/kg). Questa condizione è, per molti versi, simile a una forma acquisita di rigidità muscolare dell'adulto, la *stiff-man syndrome* (SMS), caratterizzata anch'essa da rigidità muscolare e da una risposta sussultoria esagerata, per stimoli tattili o acustici. Questa forma è, invece, acquisita, ed è associata alla presenza di autoanticorpi circolanti contro la decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD-Ab), enzima di sintesi per il principale trasmettitore inibitorio, il GABA.

Khasani e collaboratori hanno studiato 7 casi di iper-ecplexia familiare (HF); 10 casi di SMS, e 15 soggetti sani di controllo, mediante un EMG a quattro canali, valutando la evocabilità di alcuni riflessi trigeminali (riflesso mono-sinaptico del massetere, riflesso inibitorio del massetere, riflesso della glabella e riflesso dell'orbicolare della palpebra) e la loro velocità di diffusione nella muscolatura pericranica. Tutti presentavano un riflesso anomalo, a breve latenza, a carico del muscolo trapezio, responsabile del caratteristico "*head retraction jerk*", evocato dallo stimolo tattile o elettrico a carico del trigemino; inoltre, nella maggior parte dei soggetti, si potevano rilevare una attenuazione dei riflessi inibitori e una diffusa esaltazione dei riflessi eccitatori. Queste osservazioni sembrano implicare

una disfunzione dei neuroni inibitori sia glicinerfici (per la HF) sia GABAergici (per la SMS), entrambi presenti a livello del nucleo del trigemino, entrambi coinvolti nel controllo dei riflessi.

#### Commento

Ci è sembrato non così fuori luogo partire dalla precedente ricerca su due malattie così rare per focalizzare l'attenzione sulla loro somiglianza (e possibilità di confusione) con una condizione invece molto comune (dal 1% al 4% della popolazione generale), gli spasmi affettivi. Ci sono almeno tre motivi per questa scelta.

Il **primo motivo** di interesse è "intrinseco": l'iper-ecplexia, come la sua variante, la *stiff-baby syndrome*, è una condizione pediatrica poco nota, che tuttavia merita di essere conosciuta anche per possibili problemi di diagnosi differenziale. La iper-ecplexia familiare, HF, e la *stiff-baby syndrome*, SBS, a essa molto vicina (Cioni G. et al. *Hyper-ekplexia and stiff-baby syndrome: an identical neurologic disorder?* *Ital J Neurol Sci* 1993; 14:145-52; Sharma SD, et al. *Neonatal hyper-ekplexia: the stiff-baby syndrome.* *Indian Pediatrics* 2006;43:539-41) hanno in comune con gli spasmi affettivi la reazione esagerata, "startle", agli stimoli sensoriali, e la conseguente crisi anossica; se ne allontanano per la compresenza di ipertonia muscolare, per la familiarità (più franca, e quasi obbligatoria nella HF; più sfumata, anche se documentata, negli spasmi affettivi), e, ancora, nella HF e nella SMS per una maggiore gravità delle crisi, una più precoce loro comparsa, nella possibilità di essere scatenate col colpetto sulla radice del naso e infine nella risposta al clonazepam.

Il **secondo motivo** è "culturale" e, se volete, fantasioso (quel tipo di fantasia che però muove la ricerca): la iper-ecplexia familiare, con la sua variante *stiff-baby syndrome*, è una condizione geneticamente controllata, sostenuta da più di un errore genetico a carico dei recettori inibitori della glicina (Harvey RJ, et al. *The genetics of hyper-ekplexia.* *Trends Genet* 2008;24:439-47; Giménez C, et al. *Molecular bases of hereditary hyper-ekplexia.* *Rev Neurol* 2008;47:5648-52; Becker K, et al. *The novel hyper-ekplexia allele GLRA1(S267N) affects the ethanol site of the glycine receptor.* *Eur J Human Genet* 2008;16:223-8), col risultato comune di un disturbo funzionale dei canali del cloro, e conseguente difetto dei riflessi inibitori, responsabili dello *startle* con tendenza all'autocorrezione; per alcuni aspetti, una condizione simile a quella di molte epilessie genetiche benigne e di alcune forme di emicrania (Gardiner M. *Molecular genetics of infantile nervous system channelopathies.* *Early Hum Dev* 2006;82:775-9).

E gli spasmi affettivi? Gli spasmi affettivi (*Affekt-Krampf-Anfaelle*, *spasm du sanglot*, *breath-holding spell*), brevi e ricorrenti episodi di arresto respiratorio, sono attribuiti (nella forma cianotica) a una transitoria riduzione del flusso ematico al cervello, a sua volta secondaria all'aumento della pressione intratoracica in-



dotta dal pianto trattenuto e/o (nella forma pallida) a un riflesso vago-vasale con breve bradicardia. Ma cos'è che scatena lo "startle" che è alla base del pianto, o dello sforzo per piangere? Ci accontentiamo di riconoscerli senza sapere come vengono e perché vengono, e solo ad alcuni bambini, e solo all'interno di un ristretto lasso di età, solo un po' più stretto ma assai simile a quello delle convulsioni febbrili? e che, allo stesso modo delle convulsioni febbrili, gli spasmi affettivi hanno una chiara familiarità, che suggerisce una trasmissione di tipo autosomico con penetranza variabile. Ci sembra inevitabile proporre l'ipotesi che anche qui sia in gioco, come nella HF o nella SMS, una situazione maturativa dei neuroni mesencefalici, con un transitorio difetto funzionale di trasmettitori inibitori, e/o dei canali ionici. Di più, non possiamo non considerare ragionevole l'idea che tutto questo sia legato a una, o a diverse varianti genetiche.

Il **terzo motivo** per riprendere l'argomento è più banale: cogliere l'occasione per richiamare, e rifare il punto (è questo uno dei compiti della Rivista) su un fenomeno comune, gli spasmi affettivi (Stephenson JBP, et al. Anoxic seizures: self-terminating syncope. *Epileptic Disorders* 2001;3:3-6), e in particolare sulla necessità, non ancora universalmente recepita, di trattarli con ferro.

Negli **spell cianotici**, in cui il viso del bambino assume, durante la crisi, un colorito cianotico, l'accesso è provocato, di solito, da una qualunque causa di turbamento, da un rimprovero, da una manovra brusca. Si ripete, sempre stereotipato, anche più volte in un giorno, oppure, più spesso, solo alcune volte al mese: consiste in un breve pianto, accompagnato da un'apnea in espirio, con cianosi, da una breve perdita di coscienza, e a volte da qualche piccola scossa clonica. La ripresa è spontanea e immediata. Raramente queste manifestazioni si verificano prima dei 6 mesi, il loro picco di maggior frequenza si ha tra 1 e 2 anni, poi, sui 4-5 anni, scompaiono. Classicamente, l'unico intervento raccomandato era quello della rassicurazione dei genitori; nessuna manovra di rianimazione è utile. Anzi si raccomanda ai genitori di non preoccuparsene, come per prevenire che il piccolo auto-provochi le sue crisi a fini consolatori (che questo avvenga nei fatti non risulta però mai dimostrato, anche se l'auto-provocazione di spell anossici, del tutto simili, rappresenta un problema non comune, ma tipico, in alcuni bambini autistici). Tra la fine degli anni '90 e l'inizio del secolo si è visto però che la sindrome è spesso associata a carenza di ferro, con o senza anemia, e che la somministrazione di ferro costituisce un intervento efficace in almeno la metà dei casi (e anche in casi in cui la iposideremia non appare significativa). La raccomandazione di dare comunque una supplementazione di **ferro** (Doud AS. Effectiveness of iron therapy on breath holding spells. *J Pediatr* 1997;130:547-50; Hamon DW. Breath holding spells: waiting to inhale, waiting for systole, or waiting for iron therapy? *J Pediatr* 1997;130:510-12; Mocan H. Breath Holding spells in 91 children and response to treatment with iron. *Arch Dis Child* 1999;81:261-2; Boon R. Does iron have a place in the management of holding spells? *Arch Dis Child* 2002;87:77-8), o quanto

meno di dosare la ferritinemia, è fortemente sottolineata; e, sebbene non sia presente in testi scolastici anche recenti, si ritrova facilmente nella letteratura sugli spell anossici consultabile in Internet. L'effetto dell'integrazione con ferro potrebbe dipendere sia dal raggiungimento di un più elevato livello di emoglobina, quindi di un miglior trasporto di ossigeno, sia, forse, da una migliore efficienza del metabolismo neuronale indotto da ferro-enzimi non emici.

La seconda forma, più rara e più grave, è quella degli **spell pallidi**. In questa forma, indotta da un "trasalimento" secondario a uno stimolo doloroso, più importante e significativo di quello che provoca la crisi cianotica, apnoica, come una botta in testa, da una caduta, si associa all'apnea una bradicardia o una asistolia riflessa, che può durare più di 2 secondi. Lo stesso tipo di crisi può essere riprodotto volontariamente (non senza qualche minimo rischio) con la compressione sui bulbi oculari (riflesso oculo-cardiaco). Il bambino perde, anche qui, coscienza, diventa ipotensivo, può avere delle brevi clonie. Il pallore è dovuto alla bradicardia/asistolia, e dunque alla ridotta gittata; la perdita di coscienza, come nel primo caso, all'ipo-perfusione cerebrale. Anche per questa forma si raccomanda ai genitori il non-intervento, salvo una particolare attenzione alle manovre di accudimento. A differenza che nella prima forma, qui è però indicato anche un tentativo farmacologico, con solfato di atropina, 0,01 mg/24 h, diviso in più dosi, per controllare l'iper-risposta vagale, certamente presente. È ragionevole, anche se il problema non è stato studiato, dare del ferro anche a questi (rari) pazienti.

Per una più larga comprensione e conoscenza dell'argomento, va fatto anche un cenno alla più classica e meglio comprensibile forma di spell anossico: quella che aggrava la tetralogia di Fallot. Questi spell particolari sono descritti come **blue spell**: sono legati a un aumento transitorio della pressione intratoracica in espirio, con l'effetto di una sommatoria di fattori ipossiemici (apnea + riduzione della circolazione polmonare + riduzione della gittata), con un difetto dell'ossigenazione encefalica. Solo che le crisi, qui, sono più protratte (anche un'ora) e severe, aggralandosi e sommandosi a una situazione cronica di desaturazione. Anche in questo caso si tenta di migliorare il livello di emoglobina (che di regola è già elevato per la maggiore produzione di eritropoietina, ma che può essere limitato dalla iposideremia, comune nel lattante) con una integrazione di ferro.

Ancora, può essere interessante ricordare qui la cosiddetta "sincope della tosse", "cough syncope", che si può verificare a tutte le età in seguito a un lungo accesso di pertosse, o anche di forte tosse di diversa natura (corpo estraneo), ma classicamente, come evento isolato, "sostitutivo" dell'accesso di pertosse, all'esordio, nel bambino dei primi mesi "come se non sapesse tossire". È una presentazione molto tipica (e pericolosa) della pertosse del lattante, qui da noi ormai scomparsa per merito della vaccinazione, che richiede (o richiedeva) un'assistenza costante con ripetute manovre di rianimazione a ogni "colpo di apnea".