

La Neuropsichiatria Infantile

L'attenzione verso il mondo dell'infanzia ha subito alterne vicende nel corso dei secoli.

Fonti storiche del Medioevo evidenziano il ruolo chiave della Cristianità nello stimolare l'interesse per i bambini anche tramite editti che condannavano l'infanticidio, all'epoca particolarmente diffuso, soprattutto ai danni delle neonate, operato per ragioni economiche (esattamente come attualmente avviene nella moderna Cina).

Nel Rinascimento il bambino viene inteso come "un piccolo uomo", quindi privo di una propria specificità biologica. Solo nel '500 compaiono i primi testi di Pediatria e l'interesse per la specificità dell'età infantile è solo del XVIII secolo, sebbene prima di questa epoca fosse diffusa l'idea che i soggetti in età evolutiva fossero considerati alla stregua di "animali selvaggi da addomesticare", quindi, privi di ogni specifica umana.

Nell'Ottocento nascono gli studi sulla delinquenza disagio minorile in generale, basti pensare alla comparsa di alcuni noti romanzi come Oliver Twist. Prima del '700 bambini e adolescenti non erano considerati individui con i propri diritti: erano considerati alla stregua di "animali selvaggi da addomesticare"

La neuropsichiatria infantile (NPI) è una branca della medicina specialistica che necessita di 5 anni di formazione dopo la Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia.

Nata nel secondo dopoguerra come sub-specializzazione della neuropsichiatria (Clinica delle malattie nervose e mentali), in Italia e in pochi altri Paesi è rimasta unificata, mentre altrove ha seguito le vicende del settore adulti, che negli anni '70 ha iniziato a suddividersi in psichiatria e neurologia. In altri Paesi esistono delle subspecializzazioni o vere e proprie specializzazioni in Neuropediatria e Pedopsichiatria.

La NPI vede la sua ufficiale nascita tra Napoli e Roma nei primi anni 70, ad opera dei proff. Giuseppe Giulio Giordano e Giovanni Bollea.

A loro volta, sia neurologia che psichiatria si suddividono in altre sub-specializzazioni, specialmente a livello di centri universitari; per cui in neurologia troviamo sub-specializzazioni in neurofisiopatologia, epilettologia e simili, mentre in psichiatria troviamo orientamenti neuropsicologici, psicoterapici, psicofarmacologici, raramente uniti in un singolo specialista.

Come per il campo della psichiatria generale, diverse correnti di pensiero hanno attraversato la neuropsichiatria infantile, influenzando nel corso di vari decenni gli orientamenti di base e le impostazioni scientifiche e metodologiche prevalenti. Si sono succedute così "idee dominanti" e diversi modelli di intervento (psicodinamici, biologici, cognitivo-comportamentali, etc.).

A partire dagli anni '70, lo sviluppo di approcci più recenti in psichiatria (che portarono alla chiusura dei manicomii e alla riorganizzazione dei servizi sul territorio), è corrisposto nel settore infanzia e adolescenza un movimento per l'integrazione nelle scuole, in classi *normali*, dei soggetti variamente disabili, che prima erano inseriti invece in classi speciali o istituti speciali, detti *differenziali*, come avviene tuttora in alcuni altri paesi del mondo occidentale.

Come per la legge 180 nel '78 nel settore adulti, che ha sancito la *Riforma Psichiatrica*, questa evoluzione ha trovato riscontro nella promulgazione della Legge 104 del 1992 sui diritti delle persone disabili, ed ha fortemente improntato l'organizzazione dei servizi per più di un decennio.

Attualmente, si dibatte ancora per l'attuazione della cosiddetta Legge sulla Neuropsichiatria Infantile nella regione Campania che prevede la creazione di presidi di NPI in ogni ospedale e ASL. In ogni caso, è la legge precedentemente citata ad aver influenzato fortemente l'operatività dei neuropsichiatri infantili, specialmente a livello dei servizi territoriali, in un lavoro strettamente collegato con le scuole e in stretta collaborazione con professionalità non mediche, quali quelle degli psicologi, infermieri, logopedisti, fisioterapisti, assistenti sociali, educatori, oltre che degli insegnanti curricolari e di sostegno.

Tradizionalmente in Italia il neuropsichiatra infantile è il referente per lo sviluppo psicomotorio e le sue difficoltà, e contribuisce alle valutazioni ed interventi nelle condizioni di disabilità

neuropsichiatrica in età evolutiva. È il riabilitatore dell'età evolutiva, mentre per l'età adulta è il medico specializzato in Medicina Fisica e Riabilitativa.

In tale contesto il neuropsichiatria infantile ha anche un ruolo di consulente per le scuole previsto dalla Legge 104/92, e, assieme al pediatra, di referente per le famiglie per i problemi medici connessi. Nell'ambito delle *équipe*, cioè del gruppo di operatori di diversa professionalità in cui tradizionalmente si svolge l'attività di gestione delle disabilità infantili, può avere un ruolo di coordinamento clinico dei diversi interventi, per una loro gestione integrata.

I gruppi di lavoro in neuropsichiatria infantile, o di Salute Mentale dell'Infanzia e dell'Adolescenza, sono costituiti normalmente da diverse figure professionali esperte in età evolutiva, come lo psicologo dell'età evolutiva, il terapista della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva (TNPEE), il logopedista, l'educatore, l'assistente sociale, l'infermiere.

Nei gruppi di lavoro costituiti per l'integrazione scolastica delle persone disabili, che si riuniscono periodicamente per la definizione e la verifica dei PEI (*Piani Educativi Individualizzati*), è presente anche la figura dell'insegnante di sostegno e dell'assistente scolastico accanto a quella degli insegnanti curricolari, in ogni ordine di scuola.

Gli ambiti assistenziali in cui operano i servizi di neuropsichiatria infantile sono l'ospedale (più o meno collegato con l'università), per la diagnosi e la cura delle forme morbose complesse e delle malattie rare o acute, e i servizi territoriali delle ASL per l'assistenza globale.

Principali ambiti applicativi della neuropsichiatria infantile

- Neurologia dell'età evolutiva
- Paralisi cerebrali infantili
- Malattie neuromuscolari
- Cefalee dell'età evolutiva
- Epilessia
- Traumi cranici
- Tumori cerebrali infantili
- Disturbi del sonno
- Disturbi del movimento
- Sindromi genetiche con ritardo mentale

Psichiatria dell'età evolutiva

- Ritardo mentale
- ADHD
- Disturbi dello sviluppo psicologico
- Disturbi dell'apprendimento
- Disturbi del linguaggio
- Autismo infantile
- Psicosi dell'età evolutiva
- Disturbi del comportamento alimentare (anoressia e bulimia in età evolutiva)
- Depressione nell'infanzia e nell'adolescenza
- Disturbi della personalità nell'infanzia e nell'adolescenza
- Disturbi del comportamento
- Disturbo di regolazione
- Disturbi dell'evacuazione (enuresi, encopresi)

Neuropsicologia dell'età evolutiva

- Livello intellettivo borderline
- Disturbi specifici dell'apprendimento (dislessia, disortografia, discalculia)
- Sindrome non verbale
- Disturbi delle prassie

LO SVILUPPO PSICOMOTORIO

Consiste nell'**insieme delle acquisizioni del bambino dalla nascita all'età scolare** e comprende, quindi, lo sviluppo percettivo, lo sviluppo motorio e lo sviluppo cognitivo.

Le principali teorie sullo sviluppo motorio sono la **teoria neuromaturazionistica** (graduale sviluppo di pattern geneticamente e temporalmente predeterminati nel SNC, per cui è l'assunto per la "plasticità cerebrale" del neonato, che ne rende il cervello modificabile) e la **teoria dei sistemi dinamici** (integrazione tra fattori intrinseci al SNC, ambiente, caratteristiche biomeccaniche, determinano una grande variabilità nei tempi e nei modi in cui un bambino raggiunge ogni tappa dello sviluppo neuromotorio).

Il follow-up neuropsichico utilizza diverse modalità di osservazione: motricità spontanea, esame neurologico classico, valutazione degli aspetti percettivo-sensoriali e del comportamento interattivo, i tests di sviluppo.

Classicamente l'età evolutiva viene distinta in periodo neonatale (primi 15 giorni di vita), prima infanzia (dal sedicesimo giorno ai 2 anni), seconda infanzia o fanciullezza (dai 2 ai 6 anni), terza infanzia (dai 6 anni alla crisi puberale), pubertà (dai 10-12 anni ai 15-17 anni), adolescenza (fino al termine dell'accrescimento somatico ovvero fino al completamento del processo di milelinizzazione del nevrasse che si completa a 21 anni per le femmine e a 25 anni per i maschi).

L'esame dello sviluppo psicomotorio consiste nell'osservazione del comportamento spontaneo e dell'interazione del bambino con il mondo circostante

Per un corretto esame neuroevolutivo del neonato bisogna conoscere: età gestazionale (tempo in settimana alla nascita), età corretta (EG meno settimane o giorni in caso di prematurità), peso alla nascita, misura e forma della circonferenza cranica (normale 34-35 cm).

General Movements (GMS)

Rappresentano l'osservazione della motricità spontanea del neonato e consistono in movimenti globali spontanei che coinvolgono tutto il corpo della durata variabile da pochi secondi a diversi minuti

Sono caratterizzati da variabilità della sequenza con cui braccia, gambe, tronco e collo vengono interessati dal movimento; presentano un crescendo ed un decrescendo in intensità, forza e velocità; inizio ed una fine graduali; complessità nelle sequenze di estensione e flessione di gambe e braccia; rotazioni sovrapposte e cambi di direzione.

Tali componenti rendono i movimenti fluenti ed eleganti.

Sono osservabili soprattutto durante il sonno attivo, il pianto e la veglia attiva

I GMS cambiano con l'età: nel pretermine e nel nato a termine fino a 2 mesi sono presenti i GMS tipo writhing e da 2 a 5 mesi di età i movimenti tipo fidgety.

I **Writhing GMS** sono caratterizzati da ampiezza piccola o moderata, e da velocità lenta o moderata. Occasionalmente possono inserirsi movimenti più rapidi ed ampi, specie delle braccia. Tipicamente questi movimenti sono ellittici nella forma: questa componente crea l'impressione del carattere "writhing" (tipo "fil di ferro"). Iniziano nel periodo fetale e continuano nel primo e secondo mese post-termine.

Hanno una sequenza variabile e riguardano tutte le parti del corpo.

I pattern patologici sono distinti in: poor repertoire (la sequenza a 8 è rispettata, ma i movimenti sono scarsi e poco frequenti), chaotic (non è rispettata la sequenza e il bambino si muove in maniera appunto caotica), cramped-synchronized (il bambino si apre e si chiude come una valva). Sia il chaotic che il cramped-synchronized sono quelli ad out come neurologico peggiore poiché indice di compromissione neurologica importante.

I **Fidgety GMS** si osservano da 6-9 settimane a 4 mesi dopo il termine sono GMS circolari, di piccola ampiezza, di velocità moderata, di accelerazione variabile, che interessano il capo, il tronco,

gli arti, in tutte le direzioni. Sono quasi continui nel bambino sveglio, tranne che durante i periodi di attenzione focalizzata. Possono avvenire insieme ad altri movimenti, come lo scalciare, movimenti oscillatori distali, scoppi di gioia. Sono in genere presenti dalle 6-9 settimane fino alle 15-20 settimane post-termine.

I pattern patologici sono: abnormal fidgety (ampiezza, velocità e rapidità esagerate) o absent fidgety (non vengono osservati). Tipicamente un bambino con emiplegia presenterà absent fidgety dal lato paretico e il pattern abnormal dal lato controlaterale.

I GMs sono l'espressione della presenza di un generatore di movimento innato che non è il solo ad essere presente nel nostro corpo.

In un secondo tempo si adottano semplici manovre che permettono di valutare alcuni schemi motori ed evocare atteggiamenti e posture.

L'esame neurologico classico del neonato prevede la valutazione degli stati comportamentali (sonno, sonnolenza, allerta, pianto), la valutazione neurosensoriale e del comportamento interattivo (soglia di risposta a stimolazioni luminose, acustiche, nocicettive, inseguimento visivo, aggancio visivo), valutazione dei ROT (bicipitale, patellare, achilleo, clono del piede), tono passivo (manovra dello sciarpa, angolo adduttori, angolo popliteo, manovra tallone-orecchio, ritorno elastico arti superiori ed inferiori), tono attivo (manovra di sospensione ventrale, dorsale, ascellare, raddrizzamento), valutazione dei nervi cranici e dei riflessi arcaici.

Riflessi arcaici

Sono reazioni automatiche del neonato, espressione di immaturità del sistema nervoso; scompaiono in sequenza durante i primi mesi di vita con la progressiva maturazione della corteccia cerebrale.

La loro assenza o persistenza oltre il periodo fisiologico può essere segno di sofferenza neurologica.

I principali sono:

Riflesso di suzione scompare a 4 mesi di vita, talvolta permane nel sonno fino a 7 mesi. Viene evocato stimolando le labbra del neonato o introducendo nella bocca un dito.

Riflesso di prensione palmare e plantare il primo (palmare) scompare entro il secondo-terzo mese di vita, mentre il secondo (plantare) permane fino al nono-decimo mese di vita.

Riflesso di raddrizzamento compare a 28 settimane di età gestazionale e si attenua progressivamente entro i due- quattro mesi di vita.

Riflesso della marcia automatica il neonato simula i movimenti del cammino se tenuto in posizione eretta, inclinato in avanti o se le piante toccano delicatamente una superficie piana. Scompare a 6 settimane di vita.

Riflesso di Galant incurvamento omolaterale del tronco dopo stimolazione dell'area paravertebrale in regione dorso-lombare

Riflesso di Moro con il bambino in posizione supina il riflesso viene evocato causando un suono improvviso od un brusco movimento del letto. Il bambino risponde con l'abduzione e l'estensione delle braccia a cui segue la circondazione e la flessione. In presenza di emiplegia o paralisi del plesso brachiale, il braccio coinvolto non risponderà alla stessa maniera del braccio normale. Scompare a 6 mesi.

Riflesso tonico-asimmetrico del collo con il paziente supino, ruotando la testa da un lato, si otterrà l'estensione degli arti di quel lato e la flessione del gomito e del ginocchio contro laterali

(“posizione dello schermidore”). Sebbene una minima presenza di questo riflesso possa essere presente sino ai 7 mesi di età, essa è decisamente anormale dopo tale età.

Sintesi delle acquisizioni cognitive e motorie

0-3 mesi il bambino controlla il capo, ruota il capo verso una sorgente sonora, segue con gli occhi oggetti in movimento, ha una prensione medio-palmare, vocalizza piccoli suoni gutturali, inizia a sorridere.

3-6 mesi acquisisce la posizione seduta con appoggio, afferra, passa di mano e porta alla bocca gli oggetti, ride.

6-9 mesi acquisisce la posizione seduta senza appoggio, si arrampica e si sorregge in piedi con sostegno, gattona, risponde con un versetto se chiamato per nome, ripete suoni (ma-ma, pa-pà, ciao).

9-12 mesi sta in piedi senza appoggio, cammina con sostegno, afferra oggetti con pinza pollice-indice, lancia oggetti volontariamente, imita l’uso degli oggetti, saluta con la mano, dice una o più parole a proposito.

12-24 mesi cammina da solo (15 mesi), corre spedito, sale e scende le scale, bacia e abbraccia, indica e verbalizza desideri, disegna linee e cerchi, utilizza circa 10 parole, articola piccole frasi di senso compiuto, usa “io” e “tu”.

2-5 anni inizia ad acquisire il controllo sfinterico (2 anni), alterna i passi salendo le scale, sta su un piede solo, saltella, copia linee e figure, impara a contare fino a dieci.

Sviluppo del linguaggio

Il linguaggio è una funzione complessa che si realizza nel tempo attraverso una serie di strutture di base e contemporaneamente attraverso l’acquisizione di competenze che devono essere automatizzate. Lo sviluppo del linguaggio si articola in una fase prelinguistica (indipendente dalla funzione uditiva, quindi è presente anche nei bambini sordi) e una fase linguistica.

I disturbi relativi al linguaggio possono essere classificati in base ad un particolare tipo di disfunzione del linguaggio oppure in base al coinvolgimento delle strutture di base.

Sviluppo delle senso-percezioni

Lo studio della percezione in età evolutiva ha permesso di rilevare già nel neonato alcune capacità percettive, di particolare rilevanza le capacità uditiva, visiva e olfattiva.

Udito il feto è già in grado di avvertire il rumore del battito cardiaco materno, il neonato avverte i suoni intensi ed improvvisi, predilige la voce materna, e si tranquillizza con una voce pacata o una musica dolce. Nei mesi successivi inizia a localizzare la provenienza di un rumore, ad elaborare e comprendere il significato dei suoni, fino a riprodurli nel linguaggio.

Gusto il neonato differenzia già alcuni sapori, apprezza infatti il sapore del latte e dei cibi dolci. Se una sostanza non è di suo gusto, gira la testa, cambia l’espressione del volto, aumenta la salivazione.

Olfatto Il neonato ha un olfatto molto sviluppato che gli consente di riconoscere il profumo del latte; sembra sappia distinguere l'odore della sua mamma, in presenza del quale spesso si tranquillizza. Con il tempo la capacità olfattiva viene in parte perduta.

Tatto è l'organo di senso più sviluppato:

- quando viene a contatto con il capezzolo il neonato riceve il segnale che può iniziare ad alimentarsi
- nell'acqua tiepida del bagnetto e tra le braccia della mamma il bambino avverte piacere e si rilassa

Vista il neonato è già in grado di vedere, anche se percepisce immagini non nitide, in bianco e nero, e solo se poste ad una distanza di circa 30 centimetri. Affascinato in modo particolare dagli occhi e dalle labbra, perché si muovono, e dal contrasto di colori che c'è tra i capelli ed il volto. Nei mesi successivi il bambino percepisce i colori, incomincia a distinguere chiaramente i tratti dell'intero viso, ad essere attratto da ciò che si muove davanti a lui e che brilla, a seguire gli oggetti con lo sguardo e a fissarli, migliora la visione da vicino e a distanza.

La percezione dolorifica

0-3 mesi

Manca apparentemente la comprensione del dolore

La memoria per gli eventi dolorosi è possibile, ma non dimostrata

Le risposte al dolore sono dominate percettivamente

3-6 mesi

Presenza di rabbia e tristezza nella risposta al dolore

6-18 mesi

Chiara paura delle situazioni dolorose

Espressione del dolore tramite “parole”

Il bambino è capace di localizzare alcuni tipi di dolore

Fino a 6 anni

Struttura prelogica del pensiero: pensiero concreto ed egocentrismo

Differenzia i gradi di intensità del dolore

Mette in atto strategie di evitamento delle situazioni dolorose

7-10 anni

Pensiero operativo concreto: distingue tra Sé e l'ambiente

Strategie di coping poco elaborate

Capace di spiegare perché è presente il dolore e il valore dello stesso

11 anni

Pensiero formale: capacità di pensiero astratto e introspezione

Aumenta l'uso e il repertorio di strategie mentali e cognitive di coping

DISABILITÀ INTELLETTIVA

In passato era identificato come Insufficienza Mentale sinonimo a sua volta del termine generico di oligofrenia-frenastenia.

Tale denominazione identifica, attualmente, una serie di patologie che si sviluppano alla nascita o in età molto precoce (o comunque entro i 18 anni di vita), accomunate dall'insufficienza nello sviluppo intellettivo, con maggiore incidenza nel sesso maschile (M/F: 1.5/1).

Per la maggior parte del XX secolo, gli individui con ritardo mentale (RM) sono stati isolati e dipendente dalle famiglie o in stato operato strutture di assistenza residenziale. Varie forze sociali, politiche ed economiche , a cominciare dal civile i diritti ei movimenti dei consumatori del 1960, insieme ad una crescente consapevolezza pubblica degli aspetti negativi della istituzionale cure creato un clima favorevole agli istituti di chiusura.

Ci sono circa 7,5 milioni di americani di tutti età o circa il 3 % della vita popolazione con RM che interessa quasi 30 milioni di persone (1 soggetto ogni 10 famiglie)

Attualmente si preferisce utilizzare il termine di disabilità intellettuiva.

Concetti generali

Il Ritardo Mentale rappresenta una condizione clinica complessa che, operando nella fase cruciale dello sviluppo, condiziona l'evoluzione della personalità dell'individuo e le sue possibilità di adattamento con relativo aumento del rischio psicopatologico (attorno al 35-40% negli adulti) rispetto alla popolazione cognitivamente normodotata. Gli attuali sistemi di classificazione nosografica internazionali- ICD10 e DSM-IV- concordano, insieme alle linee guida dell'AAMR (American Association on Mental Retardation del 2005), nel definire il ritardo mentale come una disabilità caratterizzata da limitazioni significative sia nel funzionamento intellettuivo che nel comportamento adattivo, evidenziabile nelle abilità concettuali, sociali e pratiche, con insorgenza nel corso dell'età evolutiva, prima dei 18 anni.

Caratteristiche principali e classificazione

Tre sono le caratteristiche fondamentali per poter parlare di RM, secondo il DSM- IV-TR:

- la presenza di un disturbo intellettuivo, con caduta di almeno due Deviazioni Standard rispetto alla norma (Quoziente Intellettivo inferiore a 70, misurato con i più comuni test di valutazione dell'intelligenza, come le Scale Wechsler, le Matrici di Raven, ecc);
- concomitanti deficit o compromissioni nel funzionamento adattivo attuale (cioè, la capacità del soggetto di adeguarsi agli standard propri della sua età e del suo ambiente culturale) in almeno due delle seguenti aree: comunicazione, cura della propria persona, vita in famiglia, capacità sociali/interpersonal, uso delle risorse della comunità, autodeterminazione, capacità di funzionamento scolastico, lavoro, tempo libero, salute e sicurezza;
- insorgenza prima dei 18 anni.

Il criterio classificativo di gran lunga più utilizzato è quello psicométrico: i soggetti vengono raggruppati in base al grado di compromissione dell'intelligenza, cioè del loro Quoziente Intellettivo (QI). Premesso che in base al QI la norma è considerata essere un punteggio compreso tra 85 e 115 (ovvero 100 ± 15), è possibile definire delle fasce di gravità in 4 livelli:

- RM Lieve : QI da 50-55 a circa 70;
- RM Medio : QI da 35-40 a 50-55;
- RM Grave: QI DA 20-25 A 35-40;
- RM Gravissimo: QI inferiore a 20-25

Questa classificazione assume un significato prognostico importante, sia funzionale che di sviluppo, poiché risponde all'esigenza di differenziare e caratterizzare una popolazione clinica estremamente eterogenea, con potenzialità e comportamenti variabili, allo scopo di comprendere come ogni singolo bambino raggiungerà una determinata organizzazione cognitiva, ricostruendo tempi di emergenza delle singole funzioni cognitive e della struttura cognitiva disponibile in ogni fase, attraverso una definizione basata su parametri clinici, non troppo soggettiva o rigida.

La Tabella seguente schematizza brevemente le competenze raggiungibili nelle varie aree in base al grado di gravità del Ritardo Mentale:

Forma e Percentuale linguistiche	Competenze Cognitive	Competenze Scolastiche	Autonomie e Competenze sociali	Competenze lavorative
Lieve 85% Nei limiti della norma.	Pensiero operatorio concreto. Ragionamento induttivo. Difficoltà in problemi d'intelligenza operatoria formale.	All'incirca V elementare.	Con aiuto possono vivere in società, ma permane la fragilità nelle capacità di adattamento a situazioni conflittuali di stress.	Durante l'età adulta, essi di solito acquisiscono capacità sociali e occupazionali adeguate per un livello minimo di auto sostentamento.
Medio 10% Povertà lessicale e sintattica.	Controllo incerto del pensiero simbolico. Ragionamento pre-operatorio.	Fine II elementare.	Con supervisione è possibile la cura della propria persona e nei luoghi familiari.	Nell'età adulta, la maggior parte riesce a svolgere lavori non specializzati, o semispecializzati, sotto supervisione in ambienti di lavoro protetti o normali.
Grave 3-4 % Il linguaggio di questi soggetti è caratterizzato dall'olofrase.	Possibilità di rappresentazioni simboliche semplici. Difficoltà nell'uso dell'intelligenza senso motoria	Riconoscimento di alcune lettere o parole completeate da gesti.	Non è infrequente che questi soggetti sentendosi incapaci di far fronte agli eventi, soffrano di forme di frustrazione.	Nell'età adulta, possono essere in grado di svolgere compiti semplici in ambienti altamente protetti.
Profondo 1-2 % il linguaggio è assente o fortemente compromesso, con non più di 10/20 parole comprensibili con difficoltà.	Compromissione significativa del funzionamento sensomotorio.	Assenti	Buoni risultati solo in ambienti altamente specializzate con assistenza e supervisione costanti e con una relazione personalizzata con la figura che si occupa di loro.	Assenti

Meccanismi del disturbo cognitivo

I vari aspetti dell' atipicità del funzionamento cognitivo

Alla base del Ritardo Mentale ci sarebbe un incompleto sviluppo delle funzioni intellettive, affermazione che non trova ancora una spiegazione ovvero i soggetti affetti da RM non sono semplicemente “meno intelligenti” dei soggetti normali, sebbene sia proprio l’aspetto cognitivo l’aspetto che maggiormente appare deficitario rispetto ai coetanei.

Ma se ci chiediamo perché i soggetti ritardati sono meno intelligenti dei normali, scopriamo che in realtà non abbiamo ancora una risposta chiara. In altri termini non sappiamo ancora quali sono gli aspetti del funzionamento mentale che giustificano le carenze cognitive di tali soggetti.

Un modo per esplorare il RM consiste nel comprendere la natura della differenza nel funzionamento cognitivo tra soggetti normodotati e soggetti deficitari.

La distinzione viene tradizionalmente posta tra due tipi di concezione: *evolutiva* e *strutturale*. Secondo la prima il funzionamento cognitivo del RM si caratterizza per una curva di sviluppo rallentata e un arresto a livelli inferiori rispetto alla norma; ne deriva che il funzionamento intellettivo di un soggetto ritardato sarebbe sovrapponibile a quello di un bambino normale più piccolo.

La seconda concezione sostiene l’esistenza di differenze qualitative tra soggetti normali e ritardati e per quel che riguarda l’organizzazione strutturale della cognizione, nel senso che i principi generali che regolano il funzionamento cognitivo normale non continuano a valere nei soggetti ritardati.

Un’ ipotesi intermedia è quella seconda cui il modello interpretativo evolutivo consentirebbe di meglio descrivere le forme cosiddette familiari, mentre il modello strutturale sarebbe più adeguato per le forme lesionali.

Tale disputa appare attualmente in gran parte superata. L’opposizione appare sommaria; un disturbo di sviluppo è evidente nei soggetti con RM, ma questo disturbo introduce una serie di distorsioni qualitative nella struttura cognitiva. In primo luogo, sembrano particolarmente accentuate, soprattutto nei RM lievi, le disarmonie trasversali, per cui il livello di sviluppo nelle diverse linee evolutive (p.e. linguaggio, motricità, memoria, organizzazione percettiva, ecc) è più disomogeneo che nei soggetti normali. Questo aspetto conferisce alla organizzazione cognitiva un elemento di confusività e di ridotta coerenza.

Inoltre, la disomogeneità dei profili cognitivi presenta dei limiti: esistono aree di funzionamento più o meno sviluppate, ma è molto raro trovare aree di funzionamento particolarmente evolute, queste sembrano essere scisse dalla organizzazione cognitiva generale e quindi scarsamente iterabili in un comportamento cognitivo “intelligente”. È questo il caso dei cosiddetti “idiots savants”, soggetti con una compromissione cognitiva spesso grave, ma con alcune singole competenze (memoria, capacità musicali, ecc.) sviluppate in misura abnorme e poco adattiva.

Un ulteriore elemento di atipicità è rappresentato dalla particolare caoticità della organizzazione cognitiva, nella quale sembrano coesistere procedure di ragionamento che fanno riferimento a diversi livelli di sviluppo con incoerenti oscillazioni. Si osserva una fragilità di acquisizioni, che si sgretolano facilmente di fronte a contro suggestioni (è come se questi soggetti non riuscissero mai a liberarsi completamente dei residui di modalità primitive di funzionamento, fortemente ancorate a dati esteriori percettivi, con difficoltà ad accedere ad una comprensione concettuale dei problemi). È questa una fonte ulteriore di confusività: da una lato la struttura cognitiva è più indifferenziata, meno specializzata, dall’altro l’equilibrio tra le diverse componenti è alterato, con alcune abilità intellettive che prevaricano sulle altre, imponendosi ad esse.

Tutto questo fa comprendere come il soggetto affetto da RM non è semplicemente come un bambino normale più piccolo.

Quindi il disturbo dello sviluppo è in quanto tale una atipia, perché può accentuare le disarmonie cognitive, può favorire una disarticolazione tra i diversi livelli di sviluppo, può alterare l’equilibrio tra

le diverse componenti della vita mentale. In sintesi esso riduce la coerenza della struttura cognitiva; o almeno porta la struttura cognitiva ad un falso o precario equilibrio. Tale aspetto rappresenta probabilmente una delle caratteristiche specifiche che differenziano il funzionamento del soggetto ritardato rispetto al normale.

La ridotta coerenza intrinseca, l'equilibrio instabile, può spiegare perché fattori extracognitivi potenzialmente perturbanti possono avere un effetto particolarmente disorganizzante sulle prestazioni cognitive dei soggetti ritardati. Ma questo può spiegare anche le discrepanze tra disponibilità cognitiva ed utilizzazione di risorse, così come la variabilità delle prestazioni di uno stesso soggetto, con comportamenti cognitivi incoerenti da un momento all'altro anche nello stesso campo. Questo caso si rende maggiormente evidente nel momento in cui è necessaria la gestione consapevole di risorse, la selezione di strategie di risoluzione di un problema, la elaborazione di un conflitto cognitivo.

Da più parti è stato sottolineato come al di là delle carenze cognitive strutturali il RM è anche una patologia di uso di competenze disponibili: *il soggetto ritardato non usa o usa male quello che sa*. In particolare è stato sottolineato il ruolo critico che è rivestito dalla conoscenza e consapevolezza che il soggetto ha dei propri processi di pensiero (conoscenza metacognitiva), e della capacità di attivare strategie esecutive e di controllo su una determinata funzione mentale (controllo metacognitivo).

Ad esempio: di fronte ad u qualsiasi problema, scolastico ma anche di vita quotidiana, esistono una serie di passaggi chiave, la cui conoscenza, implicita o esplicita, condiziona la qualità della prestazione, e che possono essere compromessi in modo più generalizzato o più settoriale.

Per esempio:

- Analizzare, scomporre, gerarchizzare i dati di un problema, mantenendo presente il tipo di richiesta;
- Analizzare le strategie di risoluzione disponibili, in modo da selezionare quelle più adeguate al compito;
- Cogliere in modo consapevole il legame che unisce problema e soluzione, cioè comprendere perché una soluzione è adatta ad un certo problema;
- Mantenere in memoria l'esperienza.

Tutto questo ha a che fare con la consapevolezza che un soggetto ha delle caratteristiche del compito da affrontare, delle proprie risorse, e soprattutto della articolazione tra questi due aspetti; ma ha anche a che fare con la tendenza ad utilizzare un approccio “strategico”, riflessivo, mentale, al problema (atteggiamento meta cognitivo).

Quello che emerge da molti studi è una difficoltà particolare del soggetto ritardato alla “gestione consapevole” nei confronti dei propri strumenti mentali e delle proprie conoscenze, che porta ad un difetto di utilizzazione cognitiva, interpretato come difetto nei meccanismi di autoregolazione.

Ma le capacità d'uso risentono fortemente della complessiva organizzazione della personalità del soggetto, ed in particolare nel caso di soggetti con ritardo mentale.

La metacognizione è in certo modo un concetto di confine tra cognizione ed affettività. Un soggetto ritardato ha scarsa consapevolezza delle proprie capacità perché cerca attivamente di evitare il contatto doloroso con un funzionamento mentale che sente difettoso. Un soggetto ritardato può assumere un atteggiamento strategicamente più attivo nella misura in cui ha fiducia delle proprie possibilità di risoluzione e ritiene che il proprio impegno sia fondamentale per la riuscita del compito. Ma gran parte delle esperienze di vita del soggetto con RM sono contrassegnate da fallimenti ed insuccessi. Questo porta molti di questi soggetti a costruirsi una rappresentazione mentale del loro rapporto con la realtà dominata da una aspettativa di insuccesso che è preliminare ad ogni loro azione, area definita da Masi e coll. come **Sé cognitivo**.

Un disturbo cognitivo anche lieve può incrinare la solidità di questo Sé cognitivo, normale apparato di difesa e di sostegno del Sé.

Queste rappresentazioni mentali incidono sulla motivazione, riducendola in modo marcato fino ad indurre condotte sistematiche di rinuncia ed evitamento.

Tra queste rappresentazioni possiamo ricordare le cosiddette teorie attribuzionali, in base alle quali il bambino o l'adolescente attribuisce ad una causa la ragione di un successo o di un insuccesso. I soggetti con RM tendono ad attribuire prevalentemente ad una causa interna la ragione di insuccesso, mentre un successo è attribuito più ad una causa esterna (l'aiuto esterno). Queste sono convinzioni che il soggetto ritardato si è costruito nel tempo, in rapporto alle proprie esperienze conoscitive e relazionali, e che sono frutto delle interazioni che egli stabilisce con il mondo esterno, sin dalle prime fasi di vita. A tali rappresentazioni sono riconducibili anche quelle che oggi sono definite le teorie dell'intelligenza, cioè quelle idee e convinzioni che ogni bambino, normale o ritardato, ha circa il proprio funzionamento intellettuivo.

Esiste una teoria implicita che può essere definita *statica*, per cui l'intelligenza è un qualcosa di immutabile, che si riceve come dotazione e che non può essere modificato, ma esiste anche la teoria *incrementale*, secondo la quale l'intelligenza è qualcosa che può essere modificato con lo sforzo, l'impegno, l'apprendimento. I soggetti ritardati mostrano la tendenza a riferirsi a teorie statiche dell'intelligenza, che vanificano il ruolo dell'impegno e dello sforzo, considerando le difficoltà presenti come un dato immutabile, o almeno al di fuori del controllo del soggetto.

Appare evidente come tali rappresentazioni condizionino l'atteggiamento del soggetto di fronte al compito.

Naturalmente sentimenti di insuccesso e di bassa autostima sono fortemente dipendenti dalla qualità delle esperienze, che in parte sono inevitabili, ma in parte sono frutto di una non corretta presa in carico del soggetto stesso.

I soggetti ritardati appaiono particolarmente sensibili alla qualità delle esperienze, così come, alla presenza di rinforzi positivi.

Questo ci consente di comprendere come, al di là della qualità della organizzazione cognitiva che abbiamo delineato in precedenza, fattori aggiuntivi, relativi alla utilizzazione delle competenze cognitive, possano condizionare direttamente l'efficienza del soggetto ritardato.

Ipotesi sul ritardo mentale

In generale, lo sviluppo della funzione cognitiva richiede la formazione e la raffinatezza delle reti neuronali corticali, pertanto come dimostrato in certi disturbi dello sviluppo neurologico (es: autismo e ritardo mentale), la connettività neuronale anomala si propone, quindi, alla base della disabilità intellettiva e delle alterazioni comportamentali. L'alterazione della sincronizzazione neuronale a lungo raggio sincronizzazione e l'aumento della connettività locale sono stati osservati in studi di RMN nei soggetti autistici. Questi risultati indicano cambiamenti nella connettività sinaptica. Nel modello murino Fmr1-KO, la densità sinaptica alterata e la lunghezza delle protrusioni della spina dorsale avviene a livelli sia superficiali che profondi nella neocorteccia. Tale incremento deriva probabilmente dai *filopodia* più immaturi sebbene non sia chiaro se l'aumento delle spine nella colonna vertebrale possa portare di per sé a dinamiche alterate e alla anomala connettività della trasmissione sinaptica eccitatoria.

All'interno di reti neuronali, le sinapsi iperconnesse influenzano il livello e la stabilità del potenziale di eccitazione, una caratteristica chiave proposta per mediare la memoria di lavoro e l'attenzione nel complesso sistema della corteccia prefrontale. C'è una crescente evidenza di finestre temporali evolutivamente regolamentate in ceppi murini Fmr1-KO modelli di sindrome X Fragile, all'interno dei quali la morfologia delle spine dendritiche e la plasticità neuronale risultano significativamente modificati nel senso della iperconnettività sinaptica ma con dinamiche sintrainaptiche lente a 2-3 settimane ma non a 3-5 settimane di sviluppo postnatale. Sulla base di questi osservazioni, si ipotizzano che l'iperconnettività sinaptica potrebbe completamente maturare nei

neuroni della mPFC (corteccia prefrontale murina) di topi Fmr1 KO e dare luogo ad una rete eccitatoria correttamente iperconnessa.

In sintesi tali studi, pur con i limiti della estrapolazione al modello umano, sottolineano come il ritardo mentale e le patologie con ritardo mentale non debbano più interpretarsi come patologie in cui c'è un funzionamento intellettivo solamente deficitario, ma come una modalità di funzionamento differente da quella considerata "normale".

In definitiva, Il DSM-IV ha un asse specifico per il ritardo mentale e ne considera sia la base biologica che quella psicopatologica, a riprova che deve essere considerato sotto molteplici aspetti.

Si tratta di una patologia in aumento grazie a più affinati mezzi diagnostici che hanno consentito di identificare nuovi fattori endogeni (errori congeniti del metabolismo, aberrazioni cromosomiche), esogeni (pre-perinatali), ambientali ed in qualche caso consentendo anche interventi precocissimi (auspicabili anche in altre situazioni). Il tutto deve, però, essere storizzato e contestualizzato all'epoca d'appartenenza.

I quadri clinici inseriti in tale sindrome, pur a differente eziologia, sono caratterizzati da inadeguato sviluppo intellettuale. L'American Association on Mental Deficiency prevede un funzionamento intellettuale generale significativamente sotto la media, presente contemporaneamente a una carenza del comportamento adattivo, con comparsa in età evolutiva (< 18 anni). L'insufficiente mentale, quindi, è un soggetto la cui evoluzione dell'intelligenza avviene a un ritmo più lento del normale, con successivo arresto a livelli inferiori rispetto alla norma degli individui, in aggiunta a un incompleto sviluppo della psiche e conseguenze sul piano sociale (OMS).

Sono noti differenti tipologie di intelligenza: astratta, sociale, pratica per cui molti soggetti, soprattutto con forme lievi, possono presentare, superata l'età evolutiva, un'intelligenza pratica adeguata a un buon livello adattivo, pur non potendo mai soddisfare quella astratta.

Il RM è, quindi, è una discrepanza del livello intellettuale del soggetto rispetto a quello della popolazione "normale" di pari età, un funzionamento intellettuale differente.

Valutazione del quoziente intellettuale

La valutazione della abilità intellettuale utilizza vari tests in base all'età del soggetto. In genere, tali tests tendono ad avere una struttura simile, soprattutto nelle attuali versioni.

I suddetti strumenti permettono di tarare il Quoziente Intellettuale (QI) che è da considerarsi un indice quantitativo atto a valutare se lo sviluppo cognitivo procede in linea con il gruppo di riferimento.

Viene calcolato come funzione della età mentale (Punteggio ottenuto al test, cioè numero di prove risolte correttamente) ed età cronologica, secondo la seguente formula:

$$QI = \frac{\text{Età mentale}}{\text{Età Cronologica}} \times 100$$

Un test utile per la valutazione dello sviluppo neuropsicomotorio del bambino da 0 a 30 mesi è la Scala di Brunet-Lezine, attualmente poco utilizzata in quanto sostituita nella pratica clinica dalle scale denominate **Griffiths Mental Development Scales** che misurano aspetti dello sviluppo significativi per l'intelligenza o indicativi della crescita mentale in neonati e bambini dalla nascita agli otto anni, permettendo diagnosi certe e sufficientemente rapide per distinguere gruppi diversi di bambini, il normale dal disabile, il sordo dal soggetto con ritardo, il bambino inibito da quello con disturbi mentali permanenti. Le Griffiths valutano lo sviluppo intellettuale di bambini con differenti tipologie di

handicap (*handicap motori, deficit sociopersonali, difficoltà del linguaggio, handicap nella manipolazione di oggetti*), grazie alla loro articolazione in test finalizzati ciascuno all'assessment in un'area specifica. Sono costituite da due set di scale, ciascuna per una fascia d'età differente: 0-2 anni e 2-8 anni. Le **scale 0-2 anni** comprendono i seguenti items: *Locomotoria, Personale-sociale, Udito e linguaggio, Coordinazione occhio-mano, Performance*, mentre le **scale 2-8 anni** comprendono la scala *Locomotoria, Personale-sociale, Linguaggio, Coordinazione occhio-mano, Performance, Ragionamento pratico*.

Per i soggetti di età compresa tra 2 anni e 6 mesi ai 7 anni e 3 mesi è possibile utilizzare il test denominato **WPPSI-III**, con un *range* di età che è stato suddiviso in due fasce (dai 2.6 ai 3.11 anni e dai 4.0 ai 7.3 anni) per accordarsi con il continuo sviluppo cognitivo che si verifica durante questi anni critici, con differenti batterie di subtest. È usata per ottenere una valutazione completa del funzionamento intellettuale generale, per identificare soggetti con ritardi nello sviluppo cognitivo e/o con difficoltà di apprendimento, e per pianificare gli obiettivi in programmi di natura clinica o scolastica.

Come nelle precedenti versioni, la WPPSI-III fornisce QI verbale (QIV), QI di performance (QIP), QI totale (QIT) e consente anche di ricavare un Quoziente di velocità di processamento (QVP) (per bambini dai 4.0 ai 7.3) e un punteggio totale di Linguaggio generale (LG) (per i bambini di entrambe le fasce d'età). La scala **WPPSI-III** è composta da 14 subtest:

1. **Disegno con i cubi (DC)** (*performance*, ambedue le fasce d'età): misura l'abilità di analizzare e sintetizzare stimoli visivi, sulla base di una corretta percezione o organizzazione visiva, e la coordinazione visuomotoria.
2. **Informazione (IN)** (*verbale*, 2.6-7.3): valuta l'abilità del bambino su nozioni di cultura generale; coinvolge l'intelligenza cristallizzata, la memoria a lungo termine e l'abilità a mantenere e recuperare le conoscenze dalla scuola e dall'ambiente.
3. **Matrici logiche (ML)** (*performance*, 4.0-7.3): misura la capacità di ragionamento logico.
4. **Vocabolario (VC)** (*verbale*, 4.0-7.3): valuta la conoscenza di parole e la formazione di concetti verbali, inclusa la memoria a lungo termine.
5. **Concetti per immagini (CI)** (*performance*, 4.0-7.3): misura l'abilità di ragionamento astratto e la capacità di organizzare categorie.
6. **Ricerca di simboli (RS)** (*velocità di processamento*, 4.0-7.3): coinvolge la discriminazione visiva, la memoria visiva a breve termine, la coordinazione visuomotoria, la flessibilità cognitiva; richiede anche capacità di attenzione-concentrazione.
7. **Ragionamento con parole (RP)** (*verbale*, 4.0-7.3): misura la capacità di ragionamento verbale ed include l'abilità di ragionamento analogico e generale, con integrazione e sintesi di differenti tipi di informazioni.
8. **Cifrario (CR)** (*velocità di processamento*, 4.0-7.3): valuta soprattutto l'attenzione-concentrazione, ma è influenzato dalla rapidità motoria.

9. **Comprendione (CO)** (*verbale*, 4.0-7.3): valuta la conoscenza e la comprenzione delle motivazioni alla base di fatti comuni, di comportamenti abituali e regole sociali.
10. **Completamento di figure (CF)** (*performance*, 4.0-7.3): misura il riconoscimento visivo di dettagli essenziali di un oggetto attraverso una corretta percezione e organizzazione visiva e richiede capacità di attenzione-concentrazione.
11. **Somiglianze (SO)** (*verbale*, 4.0-7.3): misura la base dei concetti, la loro corretta formazione, con la capacità di distinguerne le caratteristiche essenziali da quelle non essenziali, utilizzando un ragionamento verbale.
12. **Vocabolario recettivo (VR)** (*verbale*, 2.6-3.11; opzionale per 4.0-7.3): valuta la comprensione di termini e di istruzioni verbali, attraverso la memoria a lungo termine.
13. **Ricostruzione di oggetti (RO)** (*performance*, 2.6-3.11; supplementare per 4.0-7.3): valuta l'organizzazione visuomotoria, l'integrazione e sintesi della relazione parte-tutto, il ragionamento non verbale e l'apprendimento prova ed errore. Coinvolge inoltre l'abilità spaziale, la coordinazione visuomotoria, la flessibilità cognitiva e la persistenza.
14. **Denominazione di immagini (DI)** (*verbale*, 2.6-3.11; e opzionale per 4.0-7.3): valuta la conoscenza cristallizzata attraverso la memoria a lungo termine.

Il test intellettuale più diffuso è la **Wechsler Intelligence Scale for Children** (WISC) ormai giunto alla IV versione, ma nella pratica clinica è utilizzata la versione III. È uno strumento clinico e diagnostico per la valutazione delle abilità intellettuali dei soggetti dai 6 ai 16 anni e 11 mesi. La somministrazione del test richiede circa 70 minuti ed è individuale e proprio per tale ragione il tempo è da ritenersi indicativo, poiché spesso è necessario dividere in più sedute la sua somministrazione.

La particolarità del test consiste nel fatto che non è necessario né leggere né scrivere per poterlo effettuare. La WISC-III è una scala composta da 13 subtest divisi in due gruppi: subtest verbali e subtest di performance.

La somministrazione avviene alternando una prova della scala verbale ad una prova della scala di performance. I subtest selezionano diverse abilità mentali (memoria, ragionamento astratto, percezione, etc.) che tutte insieme vanno a concorrere all'abilità intellettuale generale (quoziante d'intelligenza).

L'abilità del bambino è sintetizzata attraverso tre diversi punteggi:

- QI verbale (QIV): somma dei punteggi ponderati dei subtest verbali.
- QI di performance (QIP): somma dei punteggi ponderati dei subtest di performance.
- QI totale (QIT): combinazione dei punteggi ai subtest verbali e di performance.

La WISC-III fornisce inoltre quattro quozianti di deviazione fattoriale (QDF): Comprensione verbale (CV); Organizzazione percettiva (OP); Libertà dalla distraibilità (LD); Velocità di elaborazione (VE).

La scala **WAIS-R** è utilizzabile a partire dai 16 anni e 11 mesi e 30 giorni in poi e amplia la linea di sviluppo sulla valutazione dell'intelligenza negli adulti, iniziata con la *Wechsler-Bellevue* e continuata con la sua revisione, la *WAIS*, pubblicata negli USA nel 1955. Come la scala originaria, la *WAIS-R* consta di 11 subtest, di cui 6 compongono la *Scala Verbale* (*Informazione, Comprendione, Ragionamento aritmetico, Analogie, Memoria di cifre e Vocabolario*) e 5 la *Scala di Performance* (*Associazione simboli a numeri, Completamento di figure, Disegno con i cubi, Riordinamento di storie figurate e Ricostruzione di oggetti*); insieme, gli 11 subtest costituiscono la *Scala Totale*. I due gruppi, *verbale* e di *performance*, possono essere somministrati insieme o da soli permettendo, ad esempio, di

somministrare la prima a persone con deficit del linguaggio, oppure solo la seconda a soggetti che hanno handicap visuomotori.

In generale, le scale Weschler consentono, quindi, la taratura di un profilo cognitivo globale e hanno una struttura simile adattata all'età del soggetto da valutare.

È evidente che le suddette scale tendono a privilegiare la funzione del linguaggio, per cui nei casi in cui il soggetto da esaminare abbia difficoltà con la lingua italiana (soggetto bilingue o straniero), o abbia deficit di linguaggio è opportuno utilizzare la **scala Leiter-R** in modo da non penalizzare il soggetto e quindi falsare il risultato del QI, assegnando erroneamente un risultato deficitario (Ritardo Mentale), oppure nei soggetti con deficit intellettuivo accertato è anche importante valutare/rivalutare le aree cognitive in modo da identificare quelle maggiormente compromesse, soprattutto a scopo abilitativo/riabilitativo. È utilizzabile dai 2 ai 20 anni e 11 mesi.

La *Leiter-R* è una scala completamente non verbale, che non richiede comunicazione verbale fra esaminatore e soggetto, né che quest'ultimo legga o scriva qualcosa. È quindi particolarmente adatta per bambini ed adolescenti con ritardo cognitivo e con disturbi verbali. Si somministra come un gioco (ma in realtà anche tutte le altre scale utilizzate in età evolutiva sono proposte sottoforma di attività ludica), cosa che la rende divertente per i bambini, e lo scoring è effettuato in modo semplice e veloce. A differenza dei tradizionali test del QI, la *Leiter-R* pone l'accento sull'intelligenza fluida, che è la misura più vera dell'intelligenza innata di un individuo, e meno soggetta ad influenze culturali, sociali o educative. La *Leiter-R* è strutturata in due batterie standardizzate: *Visualizzazione e Ragionamento (VR)*, costituita di 10 subtest per la misura di capacità cognitive non verbali legate alla visualizzazione, alle abilità spaziali e al ragionamento; *Attenzione e Memoria (AM)*, costituita anch'essa di 10 subtest. Sono incluse inoltre quattro *scale di livello (per l'esaminatore, per il genitore, di autovalutazione e per l'insegnante)*, che permettono un'osservazione multidimensionale del comportamento del soggetto. Le due batterie possono essere somministrate assieme (per un totale di circa 90') o separatamente. Ambedue permettono di ottenere punteggi "di crescita", non standardizzati con l'età, che *misurano piccoli, ma importanti miglioramenti in soggetti con gravi deficit cognitivi*, in modo che sia possibile monitorarne nel tempo i progressi.

Ovviamente lo sviluppo di tali scale si è basato nel corso dei decenni sulle teorie di sviluppo della capacità intellettuiva dell'Uomo. Per esempio, Galton nel 1869 sosteneva l'ereditarietà dell'intelligenza, idea sostenuta dal fatto che esiste una maggior probabilità di trovare individui eccezionali in famiglie con membri eccezionali dal punto di vista intellettuivo. Ancora, Binet, dovendo sviluppare per il governo francese uno strumento in grado di valutare i benefici dell'istruzione scolastica, definì l'intelligenza come una facoltà fondamentale caratterizzata da "abilità a ben giudicare", "comprendere adeguatamente" e "ragionare correttamente".

Nel 1923, Spearman propose una concezione gerarchica dell'intelligenza intendendola come capacità generale (fattore *g*) trasversale e comune a diverse abilità specifiche che costituiscono i fattori secondari (fattori *s*: abilità linguistica, spaziale, aritmetica). A questa teoria monofattoriale di Spearman si oppose quella multifattoriale di Guilford che nel 1967 identificava l'intelligenza come composta da e articolata in un numero elevato di abilità distinte ed autonome, specializzate per compiti specifici.

Nel 1938 Thurstone propone una definizione di intelligenza basata su 7 abilità primarie di eguale importanza nell'articolazione dell'intelligenza: Comprensione verbale (test di vocabolario), Fluidità verbale (parole che cominciano con una certa lettera), Capacità numerica (ragionamento aritmetico), Visualizzazione spaziale (confronto tra figure), Memoria (test di rievocazione), Ragionamento (problemi di analogia), Percezione (ricognizione e manipolazione di percetti).

Basandosi anche su tale idea, l'intelligenza viene definita da Wechsler nel 1944 come è una funzione complessa che si identifica come "la capacità dell'individuo di agire con uno scopo, di pensare razionalmente e di confrontarsi efficacemente con il proprio ambiente".

Alla luce di quanto brevemente esposto, il modello più adatto a spiegare e seguire il dinamismo della capacità intellettiva, soprattutto nel corso dello sviluppo è quello formulato da Piaget nel 1968 che identifica nel comportamento di ogni individuo due tendenze contrapposte ovvero l'assimilazione (orientamento al versante soggettivo dell'esperienza, quindi adattare le cose alla struttura dell'individuo) e l'accomodamento (orientamento al versante oggettivo dell'esperienza, cioè adeguare l'individuo alla situazione esistente) con l'equilibrazione come processo alla base dello sviluppo intellettivo risultante dall'equilibrio tra assimilazione ed accomodamento. Secondo lo schema piagetiano si distingue un **periodo sensomotorio (0-2 anni)**: lo sviluppo intellettivo parte dalla capacità di coordinazione), un **periodo preoperatorio (2-7 anni)**: il bambino inizia ad internalizzare il coordinamento sensomotorio così da fare in modo che le azioni possano essere pianificate anziché soltanto eseguite), **periodo delle operazioni concrete (7-11 anni)**: il bambino diventa capace di usare correttamente le classi logiche, di capire le relazioni tra classi e tale comprensione avviene a livello concreto dato che il pensiero del bambino si riferisce ancora alla situazione concreta) e il **periodo delle operazioni formali (12-15 anni)**: la moltiplicazione di classi può venire eseguita come esercizio puramente logico; il risultato della moltiplicazione di un certo numero di dimensioni può essere immaginato e l'acquisizione delle operazioni formali consente al processo di ragionamento di procedere per mezzo di ipotesi).

L'intelligenza è però distribuita in maniera armonica nella popolazione generale, al punto da poter tracciare una curva gaussiana, al di sotto della quale esistono punteggi estremamente variabili che vanno dal 71 al 130 (valore minimo e massimo del livello ritenuto normale di intelligenza), al di sotto del quale si parla di Ritardo Mentale e al di sopra di iperdotazione intellettuale. Nello specifico i valori considerati normali di QI sono compresi tra 85 e 115 e nel range 71-84 si parla di livello intellettuale borderline.

In base al QI secondo il DSM-IV-TR si parla di RM lieve (da 50-55 a 70), moderato (da 35-40 a 50-55), grave (da 20-25 a 35-40), gravissimo (<20-25) e una forma NAS (Non Altrimenti Specificata), quando non quantificabile con i test di livello o comunque inferiore al punteggio di 20.

In definitiva, tali punteggi esprimono una difficoltà più o meno spinta nella capacità di ragionamento e nelle competenze di ordine pratico, ma anche nelle abilità sociali con alterazione del funzionamento adattivo ovvero quelle aree di funzionamento che fanno parte della vita quotidiana (comunicazione, cura di sé, abilità domestiche, abilità sociali, capacità di utilizzare le risorse della comunità, autonomie, abilità di provvedere alla propria salute e sicurezza, abilità educativo/scolastiche, abilità relative alla gestione del proprio tempo libero, abilità lavorative). Tutte queste abilità possono essere inficiate in alcuni aspetti, globalmente o integre.

Il RM è presente sin dalle prime fasi dello sviluppo, ma spesso non è correttamente definibile sin dalle prime osservazioni cliniche del bambino, ma ne esistono spie in base all'età:

- 1) a 1 anno RSPM (ritardo nelle tappe fondamentali dei 12 mesi ovvero ritardo nell'inizio della deambulazione e/o ritardo del linguaggio)
- 2) 2-3 anni ritardo del linguaggio
- 3) 3-4 anni ritardo nell'acquisizione di adeguati comportamenti di interazione sociale
- 4) 6 anni (età scolare) difficoltà di apprendimento globale (bambino che ha difficoltà a concentrarsi, deficit nelle funzioni esecutive, alterazioni mnesiche, iperattività motoria etc)

In generale, è una sindrome che interessa il 2-5% della popolazione generale e si riconoscono fattori pre-peri-postnatali, fattori genetici (alterazioni genetiche, aberrazioni cromosomiche) configurandola come via finale comune di vari processi patologici.

Attualmente, però, sono più frequenti sono le individuazioni dei casi lievi che interessano l'1% della popolazione generale, anche per una maggiore sopravvivenza dei soggetti prematuri, rendendo le

rilevazioni particolarmente numerose in età scolare, nei livelli sociali inferiori, mentre le forme gravi presentano una ripartizione omogenea nella popolazione.

Le forme lievi risultano più numerose in età scolare anche per le difficoltà a rilevarne i casi nei primi anni di vita, infatti è proprio l'impatto con la scuola ad evidenziare le difficoltà del bambino, rendendo di conseguenza la diagnosi più agevole (soprattutto a 6-7 anni).

Il RM, però, alla pubertà non ostacola spesso l'inserimento lavorativo, anche se le maggiori richieste prestazionali in tale ambito (dovute all'imperante tecnologia) possono provocare notevoli problemi al soggetto.

Eziologia

Attualmente il RM è giustamente considerata una sindrome legata a **fattori genetici** (cromosomopatie autosomiche numeriche e gonosomiche strutturali (delezioni e traslocazioni), ma anche anomalie ad anello (possono interessare tutti i cromosomi e si accompagnano a perdita di materiale genetico), **fattori acquisiti** → gestazionali, perinatali e postnatali

Ruolo del laboratorio di genetica nella diagnosi di RM

Consente varie tipologie di analisi:

- 1) **Citogenetica** è l'esame del **cariotipo** (cromosomi) e consente di evidenziare anomalie numeriche e strutturali dei cromosomi ovvero il 4-13% di RM, ma il risultato dipende dalla qualità dell'esame che richiede un adeguato numero di cellule (≥ 18) ed di bandeggio (≥ 500 bande). La sensibilità dell'indagine è elevatissima nei casi di mosaismo e può essere effettuata anche sui fibroblasti prelevati da biopsia cutanea (sindrome di Palistur-Killian e alcune facomatosi, ipomelanosi di Ito se prelievo effettuato sulla chiazza ipercromica). Un numero inferiore alle 500 bande non consente di evidenziare le delezioni.
- 2) **Indagini citogenetica-molecolare** consente la risoluzione di 400-500 bande per i riarrangiamenti, consente di studiare >5 Mb di Dna (1 Megabase equivale a 100 milioni di paia di basi). La tecnica **FISH** è l'ibridazione in situ fluorescente ovvero l'appaiamento di una specifica regione cromosomica con una sequenza di DNA analoga, marcata con fluorocromi ideale, quindi, per evidenziare le microdelezioni o le duplicazioni, ma solo se orientata dal sospetto diagnostico. La sensibilità è buona, ma non è il 100% (per esempio nella sindrome di Angelman possono esserci microdelezioni non svelate dalla FISH, caso in cui si esamina direttamente il gene RUBE3A), non svela i riarrangiamenti subtelomerici

Riconosce differenti fattori **patogenetici** come lesioni cerebrali (ma dipende dall'entità del deficit), su cui pesano le condizioni socio-economiche e culturali (gravi insufficienze degli apporti conoscitivi nell'ambiente significativo di vita del bambino), le carenze affettive precoci e le caratteristiche sfavorevoli ambientali

Dal punto di vista comportamentale un soggetto con RM presenta difficoltà di integrazione già molto precocemente (non sorriso, ritardo SPM, ritardo del linguaggio e nel controllo sfinteri) con svalutazione del bambino agli occhi dei genitori con conseguente rifiuto della patologia del figlio (non rifiuto del figlio), difficoltà di identificazione primaria con organizzazione dell'Io molto disturbata. Ruolo chiave lo hanno i genitori nel processo riabilitativo del bambino con RM poiché nel caso di genitori iperesigenti che non comprendono la natura della patologia, il bambino sviluppa sentimenti di frustrazione e diviene rinunciario, nel caso di genitori iperprotettivi, il bambino sviluppa sentimenti di insicurezza e di estrema dipendenza dall'adulto con mancata acquisizione anche delle minime autonomie. Pertanto, le dinamiche intrafamiliari possono essere molto complicanti basti pensare ai sentimenti di gelosia e di inadeguatezza da parte dei fratelli che vedono i genitori solo concentrati sulla

patologia del bambino. Quando il soggetto inizia la scolarizzazione e, soprattutto, quando l'impegno accademico diviene maggiore (III elementare) si verifica una traumatica presa di coscienza da parte dei genitori che, magari, fino ad allora avevano mascherato l'idea della patologia del figlio come una sua particolarità.

In generale, il **Ritardo Mentale lieve** rappresenta 85% dei casi ed è ritenuto "educabile" e in un certo senso recuperabile per molti aspetti (il concetto di *restitutio ad integrum* non è possibile nei casi di RM di qualunque forma), e infatti tali soggetti possono sviluppare buone capacità sociali e comunicative negli anni prescolastici (0-5 anni di età) e presentano una miniman compromissione nelle aree sensomotorie, sebbene il livello scolastico raggiungibile sia equivalente alla scuola elementare-scuola media. In età adulta ottengono capacità sociali e occupazionali adeguate per un livello minimo di autosostentamento, sebbene possano avere bisogno di sostegno, guida ed assistenza e che possano vivere con successo nella comunità o in ambienti protetti.

I soggetti affetti da **Ritardo Mentale moderato** rappresentano il 10% dei soggetti affetti e raggiungono la massima acquisizione delle capacità comunicative durante la prima fanciullezza, sono capaci di provvedere alla cura della propria persona e difficilmente progrediscono oltre il livello della II elementare. Possono beneficiare di addestramento lavorativo e di attività sociali. In adolescenza hanno difficoltà nel riconoscere le convenzioni e le regole sociali e in età adulta possono svolgere lavori non specializzati in ambienti protetti.

Le forme di **Ritardo Mentale grave** sono il 3-4 % di tutti i casi di RM. Tali soggetti presentano un minimo linguaggio comunicativo o nessuna capacità di espressione verbale. Nel periodo scolastico possono imparare a parlare ed essere addestrati alla cura della propria persona, riconoscendo alcune parole semplici per le necessità elementari. In età adulta possono svolgere compiti molto semplici in ambienti altamente protetti (spesso x handicap associati richiedono assistenza specializzata)

Nei casi di **RM gravissimo** (1-2 % di tutti i casi) già nella prima infanzia si verifica una importante compromissione del funzionamento sensomotorio con una precoce necessità di un ambiente riabilitativo altamente specializzato. Le capacità di comunicazione sono estremamente limitate e sono possibili solo con adeguato e appositi presidi come la Comunicazione Aumentativa Alternativa.

Esistono anche i casi di **Ritardo Mentalte di gravità non specificata (o RM NAS)** in cui la compromissione cognitiva è tale che non è possibile somministrare un test per tarare lo sviluppo o il livello cognitivo o perché i pazienti sono troppo poco collaborativi.

Il ritardo mentale rappresenta anche un fattore di rischio importante per disturbi psichiatrici che risultano essere più frequenti di 3-4 volte in tale popolazione rispetto a quella generale.

Non vi sono caratteristiche specifiche di personalità e di comportamento associate in modo esclusivo al RM, sebbene siano descritti come bambini passivi, tranquilli, dipendenti, aggressivi, impulsivi al punto da essere anche dirompenti ed aggressivi.

Nei soggetti con RM sono stati descritti in particolare comportamento ipercinetico (ma non è possibile parlare di sindrome ADHD poiché il RM deve essere il principale criterio di esclusione), disturbi dell'umore, disturbi pervasivi dello sviluppo etc. Soprattutto in certe sindromi genetiche associate al ritardo mentale sono molto frequenti alcuni sintomi come per esempio nella sindrome dell'X-fragile sono molto frequenti i comportamenti ipercinetici e la fobia scolare, nella sindrome di Prader-Willi l'iperfagia e i tratti ossessivi, nella sindrome di William dominano i disturbi dell'umore e i disturb ansiosi, solo per citare alcuni sindromi.

SINDROME DI DOWN

La sindrome di Down è la prima causa genetica di ritardo mentale. Il nome deriva da John Langdon Down che descrisse per primo la patologia nel 1862, usando il termine *mongoloidismo* riferendosi ai tratti somatici del viso dei pazienti che richiamavano quelli della popolazione asiatica orientale. La sindrome denominata anche trisomia 21 è una delle più note patologie in cui è presente un'anomalia cromosomica di tipo numerico. Tale aberrazione è costituita dalla presenza di un cromosoma 21 soprannumerario che può trovarsi in forma libera (trisomia libera) o sovrapposto ad un altro cromosoma (trisomia con traslocazione).

La *trisomia libera* rappresenta circa il 95% dei casi complessivi in cui è presente quest'anomalia genetica, dovuta alla mancata disgiunzione dei cromosomi che si verifica durante una delle divisioni meiotiche che portano alla formazione dei gameti. Ne consegue che lo zigote avrà un assetto di 47 cromosomi, con un cromosoma 21 soprannumerario in tutte le cellule dell'individuo affetto, anziché il normale numero diploide di 46 cromosomi.

Nel 4% dei casi la sindrome può essere causata anche dalla traslocazione *robertsoniana*: in uno dei due genitori un braccio del cromosoma 21 si fonde ad un altro cromosoma acrocentrico. Difatti, il cariotipo mostra 46 cromosomi, sebbene il materiale genetico equivalga a 47. Gli individui portatori di tale traslocazione sono fenotipicamente normali, ma presentano un'elevata probabilità di avere figli con sindrome di Down.

Infine, si ha un'altra forma (1% dei casi) definita *Trisomia a mosaico* o *mosaicismo genetico* in cui sono presenti due tipi cellulari diversi: quello con 47 cromosomi e quello con il normale assetto di 46. In questa condizione i tratti peculiari della sindrome saranno meno accentuati sia sul piano fisico che su quello cognitivo.

Epidemiologia

La Sindrome di Down interessa tutte le etnie ed entrambi i sessi, con una incidenza di 1 caso ogni 150/200 bambini nati vivi. Da una statistica elaborata negli anni 2000 è stato calcolato che la possibilità di sopravvivenza per le persone affette da queste persone che fanno parte del mondo Down è sensibilmente aumentata rispetto agli anni passati. La medicina ha fatto grandi passi anche in questi casi. Si è passati ad una età media di 61,7 anni di sopravvivenza degli uomini, a quella di 57,8 per le donne.

Diagnosi prenatale.

La diagnosi prenatale si basa su tecniche di prelievo di cellule fetalì (villocentesi e amniocentesi), su cui viene fatta l'analisi cromosomica e su alcune metodiche non invasive e non predittive (Duotest, Tritest Translucenza nucleare, Ultrascreen).

La *villocentesi*, detta anche prelievo dei villi coriali, si esegue dalla 9°-10° settimana di gestazione in poi e consiste nella biopsia di una piccola quantità di tessuto placentare. I villi coriali hanno origine dalla cellula uovo fecondata (zigote), e possiedono lo stesso patrimonio genetico dell'embrione. Hanno la funzione di garantire: la corretta adesione del sacco gestazionale alla parete uterina, lo scambio di gas, di sostanze nutritive e di prodotti del metabolismo materno e fetale. La placenta è raggiungibile risalendo fino al collo dell'utero con un sottile catetere oppure attraverso la parete addominale con un ago sottile (quest'ultima è la metodica più usata). In tutti e due i casi il prelievo viene eseguito sotto un continuo monitoraggio ecografico e ciò garantisce di evitare possibili danni all'embrione.

L'esecuzione dell'*amniocentesi* è simile a quella della villocentesi: l'introduzione dell'ago nel sacco amniotico avviene attraverso l'addome sotto continua sorveglianza ecografica. Il materiale aspirato è costituito dal liquido amniotico che contiene cellule di sfaldamento della cute del feto, su cui viene fatta l'analisi cromosomica. L'amniocentesi si esegue in genere dalla 15° settimana di gestazione. Dal

momento che l'amniocentesi e la villocentesi non possono essere eseguite su tutte le donne gravide sia perché sono esami estremamente costosi e sia perché hanno un rischio di aborto che, se pur basso (dell'ordine dell'1%), non è comunque da trascurare, la ricerca scientifica è tuttora alla ricerca di markers, cioè di test sensibili, in grado di svelare una sindrome di Down senza alcun intervento traumatizzante.

Il *Duotest* si esegue su un prelievo effettuato fra l'11° e la 13° settimana di gestazione e prevede il dosaggio nel sangue di due proteine: Free- β -hCG (frazione libera della gonadotropina corionica) e PAPP-A (proteina A plasmatica associata alla gravidanza). Tali valori vengono confrontati con dei valori di riferimento, insieme ad altri parametri, come l'età materna, e rivelano il 65% dei feti affetti da sindrome di Down, con un 5% di falsi positivi.

Il *Tritest* è un tipo di esame non invasivo e non diagnostico che consiste in un prelievo di sangue che la gestante può effettuare tra la 15^a e la 16^a settimana di gravidanza. Permette di valutare la presenza di tre sostanze prodotte in parte dalla placenta ed in parte dal fegato del feto: l'alfa-fetoproteina, l'estriolo non coniugato e la beta-gonadotropina corionica. I risultati ottenuti vengono inseriti in un computer che, con un apposito programma, li elabora prendendo in considerazione alcuni parametri come l'età materna, il peso corporeo della madre, la settimana di gestazione data ecograficamente, la presenza di patologie materne (come ad esempio il diabete).

Il test della *Translucenza Nucale* è un'indagine ecografica che si esegue tra la 10° e la 13° settimana di gestazione. L'esame consiste nella misurazione dello spessore di edema sottocutaneo a livello del collo fetale: questa zona, infatti, tende ad avere dimensioni maggiori nei bambini affetti da sindrome di Down. Inoltre, all'ecografia fetale ci possono essere alcuni segni di probabilità:

1. il femore, in rapporto alla lunghezza delle altre ossa, è molto corto;
2. anomalia della cerniera occipitale: è più infossata ed è più stretto lo spazio tra occipite e prima vertebra cervicale (di difficile individuazione);
3. diminuzione della quantità di movimento globale del feto.

L'*Ultrrascreen* combina, tramite un apposito software, i dati derivanti dal Bitest e dalla TN, fornendo un valore di rischio più accurato in grado di identificare il 90% dei feti affetti (con 5% di falsi positivi).

Recentemente in Germania, Austria, Svizzera e Liechtenstein è disponibile un test che permetterà di fare diagnosi di Sindrome di Down alla 12° settimana di gravidanza. Il test disponibile in Germania si chiama *Prenatest* è stato messo punto per le donne che si trovano alla 12° settimana di gravidanza e presentano un alto rischio di trisomia 21. Si tratta di un esame del sangue della donna incinta che va alla ricerca di anomalie cromosomiche fetal. Si basa sul fatto che circa il 10% di frammenti di Dna nel sangue di una donna incinta appartiene al feto che porta in grembo. Prelevando il sangue dalla mamma si può in questo modo verificare la presenza di anomalie genetiche nel nascituro. In genere il test rileva le alterazioni nel numero di cromosomi come la Trisomia 21 (Sindrome di Down), la Trisomia 18 (Sindrome di Edward) e la trisomia 13 (sindrome di Patau). Pertanto il test ha dalla sua alcune caratteristiche importantissime; la precocità (12 settimane), la non invasività e, a quanto sembra dai risultati, anche l'affidabilità (www.ilsole24ore.com, *Sindrome di Down: via libera in Germania al test delle polemiche*, 21 agosto 2012.).

Eziologia

Nel corso degli anni, sono state elaborate diverse teorie per spiegare l'incidenza della Sindrome di Down. In realtà, a tutt'oggi i suoi fattori eziologici non sono ancora del tutto chiariti, ma tra quelli scientificamente accertati troviamo l'età materna

Sembra, infatti, che il rischio di avere un figlio con trisomia 21 aumenti, per la madre, a partire dai 33 anni circa (Tab. 1), anche se questo dato è genericamente comune a tutte le malattie genetiche. Il rapporto tra l'età materna e la non disgiunzione meiotica non è stato ancora chiarito completamente.

Certamente bisogna far riferimento al particolare ciclo biologico che caratterizza il processo di maturazione dell'ovulo. Alla nascita l'ovaio contiene un numero di oociti che solo con l'inizio delle mestruazioni vanno incontro all'ovulazione, completando il processo maturativo. Per cui, con l'avanzare dell'età della donna progrediscono nell'ovaio la quantità di oociti che possono essere danneggiati da eventuali noxe patogene (infettive, fisiche, chimiche, etc.) oppure possono venir meno quei meccanismi selettivi naturali che impediscono che un gamete deteriorato possa essere coinvolto nella fecondazione, o se questo succeda, che lo zigote aberrante possa terminare il suo sviluppo.

ETÀ MATERNA	INCIDENZA
inferiore a 30 anni	1 su 1500
30-34 anni	1 su 580
35-39 anni	1 su 280
40-44 anni	1 su 70
oltre 45 anni	1 su 38

Anche se il rischio cresce con l'avanzare dell'età materna, questo non esclude che nascano bambini Down anche da donne giovani.

Un altro fattore di rischio è:

- la predisposizione genetica.

L'osservazione degli alberi genealogici di pazienti affetti da questa sindrome ha evidenziato in alcuni casi la presenza di altri casi di Sindrome di Down e/o di altre sindromi da aberrazione cromosomica. Ciò ha indotto i ricercatori a prendere in considerazione l'ipotesi dell'esistenza di un gene responsabile della non-disgiunzione cromosomica.

Segni clinici

Il quadro clinico è abbastanza peculiare, tanto da consentire una diagnosi già nei primi giorni di vita. Sono costanti i presenti tratti: brachicefalia; rime palpebrali oblique verso l'alto sedi frequenti di blefariti, l'angolo interno delle palpebre appare ricoperto da una plica cutanea, detta epicanto; il naso è piccolo con sella ipoplastica e narici anteverse; la bocca è piccola e semiaperta; macroglossia con lingua fissurata e protusa dalla bocca.; padiglioni auricolari piccoli, malformati e con impianto basso.

Alterazioni scheletriche sono presenti a carico della faccia (dentizione disordinata, prognatismo mandibolare, ipoplasia mascellare), del cranio (platibasia, occipite piatto e fronte sporgente), della gabbia toracica (ossificazione del manubrio sternale, assenza della 12^a costola), del rachide (dislocazione dell'atlante, cifosi dorsale), del bacino (allargamento delle ali iliache «ad orecchio di elefante, » diminuzione dell'angolo acetabolare e iliaco) degli arti (acromiria, isodattilia). Il collo è tozzo; in epoca neonatale è presente una particolare lassità della cute della nuca (il cosiddetto segno del gatto). A carico delle mani si rivela clinodattilia del quinto dito e in rari casi camptodattilia del pollice. Sul palmo della mano si evidenzia un particolare quadro dermatoglifico di cui l'espressione più evidente è la piega trasversale definita solco scimmiesco o linea delle quattro dita. Frequenti sono le cardiopatie congenite, stenosi pilorica, atresie ano-rettali, rene policistico. È inoltre presente un'alterazione del sistema immunitario con frequenti episodi bronchitici.

Lo sviluppo linguistico

La Sindrome presenta un buon livello di comunicazione non verbale, che anche se segue le tappe dei soggetti normodotati, procede più lentamente ed un grado deficitario nella comunicazione verbale. Il linguaggio presenta una forte varietà interindividuale legato sia al livello di maturazione cerebrale di

questi soggetti sia alla componente esperenziale. La produzione verbale presenta una scarsa intellegibilità e una natura ripetitiva e telegrafica. Le performance verbali sono inferiori nella produzione rispetto alla comprensione. L'articolazione e la pronuncia sono compromesse e danneggiate da problemi di udito e comuni malformazioni della bocca e della cavità orale.

Nei primi tre anni di vita la produzione verbale è povera, può esser presente una ricca lallazione, ma per trovare alcune parole ben articolate e con e con scopo comunicativo bisogna attendere il terzo anno di vita.

Dal quarto anno di età si possono avere frasi dirematiche, mentre si delinea il profilo linguistico-comunicativo tipico della sindrome con carenze a livello fonologico (non tutti i fonemi della propria lingua sono prodotti), a livello lessicale (il numero di parole utilizzate sono inferiori rispetto alla loro età mentale) e sintattico (le frasi hanno una lunghezza ed una complessità pari a quelle di bambini di pochi anni di età).

Nella seconda infanzia e nell'adolescenza i problemi perdurano, ma le discrete capacità pragmatiche consentono al paziente di farsi capire abbastanza bene.

SINDROME DEL CROMOSOMA X FRAGILE (SINDROME DI MARTIN-BELL; XLMR)

Rappresenta la causa genetica più frequente di ritardo mentale nei soggetti di sesso maschile.

Il gene responsabile identificato nel 1991 (FMR-1, dall'acronimo Fragile X mental retardation) è localizzato sulla porzione terminale del braccio lungo (q) del cromosoma X in posizione Xq27.3. Identificato con il codice MIM 309550, la patologia ha una prevalenza nella popolazione generale di 1 maschio/4-6000, interessando, quindi, circa il 2% dei maschi e lo 0.3% delle femmine con ritardo mentale e rappresenta il 33-50% dei casi di ritardo mentale X-linked e in generale la seconda causa di ritardo mentale genetico (la prima è la sindrome di Down per entrambi i sessi, mentre il disturbo di Rett è la causa genetica più frequente di ritardo mentale nel sesso femminile).

La sindrome presenta un'ereditarietà dominante associata al cromosoma X a penetranza variabile dall'80% nei maschi al 30% nelle femmine.

Tale gene è formato da 38 Kb con 17 esoni È da considerarsi una malattia da triplette, poiché legato alla espansione (amplificazione) di una tripletta nucleotidica (CGG)

La sindrome, come la conosciamo attualmente, è stata descritta per la prima volta nel 1943 da Martin e Bell, ma solo negli anni Settanta divenne chiaro che la presenza di questa caratteristica era causa di difficoltà nell'apprendimento nei maschi e che poteva essere ereditata. Le basi molecolari della sindrome vennero scoperte solo nel 1991 da Verkerk che per primo isolò il gene interessato dalla mutazione.

Il gene FMR1 ha una funzione “**regolativa**”, esplicata attraverso la produzione della proteina, *Fragile X Mental Retardation Protein* (FMRP) che attraverso le molteplici interazioni con proteine ed RNA messaggeri, partecipa a importanti processi neuronali, quali il trasporto dei messaggeri e la regolazione della traduzione nelle sinapsi.

Nella maggior parte dei soggetti X Fragile, la sindrome è causata dall'espansione di una ripetizione trinucleotidica CGG (Citosina Guanina Guanina) all'interno del gene FMR1, mentre in un numero molto limitato di casi, l'insorgenza della sindrome è associata a delezioni o mutazioni puntiformi nella regione codificante del gene.

Nella popolazione la ripetizione della tripletta è altamente polimorfica in termini di composizione ed estensione. Sulla base della lunghezza della regione amplificata, è possibile distinguere quattro tipi di alleli: normale (5-50 ripetizioni), intermedio (45-50 ripetizioni), premutazione (55-200 ripetizioni) e mutazione piena (oltre 200 ripetizioni).

Nei soggetti normali la tripletta è stabilmente trasmessa alla progenie. Per ragioni non ancora chiare, le ripetizioni negli alleli di tipo intermedio e premutato tendono a espandersi in dimensione durante la trasmissione alla generazione successiva. Gli alleli premutati sono altamente instabili e nella trasmissione per via materna possono espandersi fino alla condizione di mutazione piena.

Nel soggetto colpito da Sindrome X Fragile, il soggetto cioè che presenta una **mutazione piena**, vi sono più di 200 ripetizioni della tripletta CGG nel gene FMR1. Questa caratteristica del gene ne causa una modifica chimica che ne impedisce il corretto funzionamento. Il gene non è più in grado di effettuare la sua abituale funzione di produzione della proteina FMRP e questa mancanza influenza il normale funzionamento anche di altri geni. Si verifica in questo modo l'insorgenza della Sindrome.

Per motivi non ancora chiariti, la premutazione tende a essere instabile e nel passaggio da una generazione all'altra è soggetta a diventare una mutazione piena, soprattutto se trasmessa con il cromosoma X della madre. Inoltre, essendo la mutazione sul cromosoma X il passaggio da una generazione all'altra della mutazione stessa, può dare esiti diversi in base al sesso del figlio.

Esistono differenze in base al genitore che trasmette l'anomalia.

Infatti, nel caso della trasmissione per via materna la madre ha un cromosoma X normale e uno con permutazione, per cui la probabilità che essa trasmetta l'uno o l'altro dei due a un suo figlio/a è la

stessa (50%) e non cambia per gravidanze successive. Se la madre trasmette il cromosoma con premutazione a un figlio maschio, questo si troverà l'unico cromosoma X con una mutazione.

Se la madre ha un numero di ripetizioni della tripletta CGG compreso tra 45 e 50, la probabilità che nel passaggio al figlio questa diventi una mutazione completa è ancora bassa e quindi il figlio non sarà malato, ma portatore a sua volta della premutazione.

Se, invece, la premutazione della madre ha un numero di ripetizioni di CGG più alto (tra 55 e 200), la probabilità che il figlio erediti un unico cromosoma X con la mutazione completa è alta e in questo caso saranno presenti i segni caratteristici della malattia. Lo stesso meccanismo si verifica nel caso della nascita di una figlia femmina. Nel caso della trasmissione di una premutazione i segni della malattia non si presentano e inoltre bisogna tenere presente che la figlia femmina ha anche un altro cromosoma X (sano, ereditato dal padre). Nel caso della trasmissione di una mutazione piena, i sintomi della malattia saranno comunque più lievi perché il cromosoma X sano può produrre metà della proteina FMRP normalmente prodotta.

Nel caso della trasmissione per via paterna, poiché il padre ha un cromosoma X e un cromosoma Y (e che ai figli maschi trasmette il cromosoma Y e alle femmine il cromosoma X), ne risulta quindi che, poiché la mutazione si trova soltanto sul cromosoma X, un padre può trasmettere la premutazione o la mutazione piena solo alle figlie femmine. Se il padre ha una premutazione la figlia femmina erediterà la stessa premutazione perché nel caso della trasmissione paterna non c'è instabilità. La femmina che la riceve non sarà malata, ma portatrice di una premutazione e potrà trasmettere una mutazione piena alla generazione successiva sia a un'eventuale figlia femmina sia a un eventuale figlio maschio.

Quindi, circa 1 su 256 donne sono portatrici di X-Fragile e possono trasmetterlo ai loro figli e circa 1 su 800 maschi sono portatori di X-Fragile e le loro figlie saranno, a loro volta, portatrici del gene.

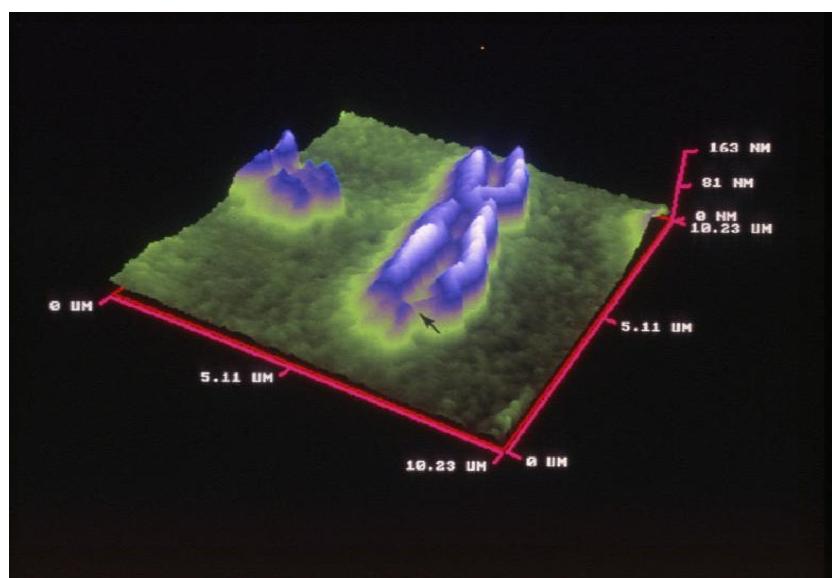
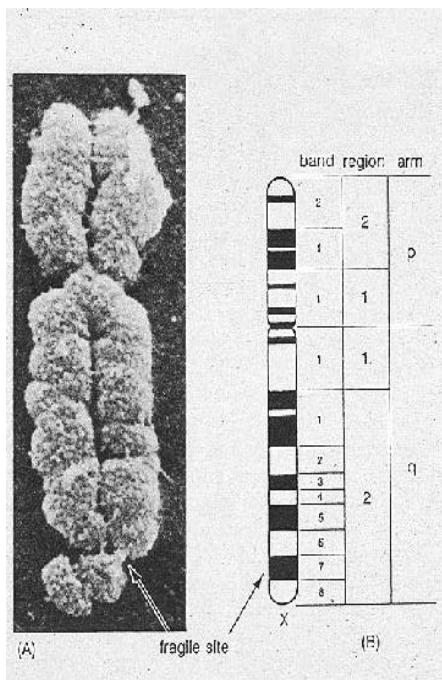
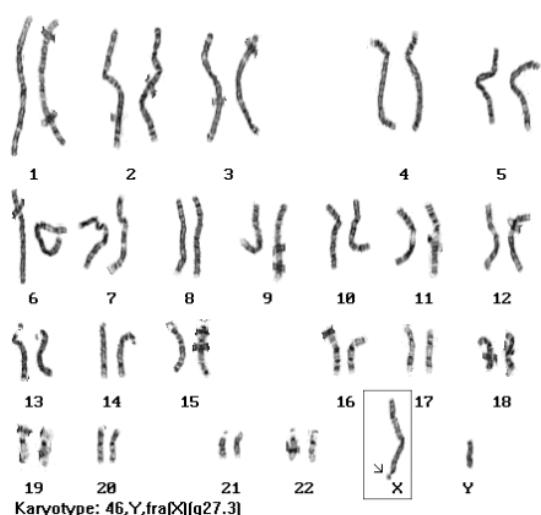
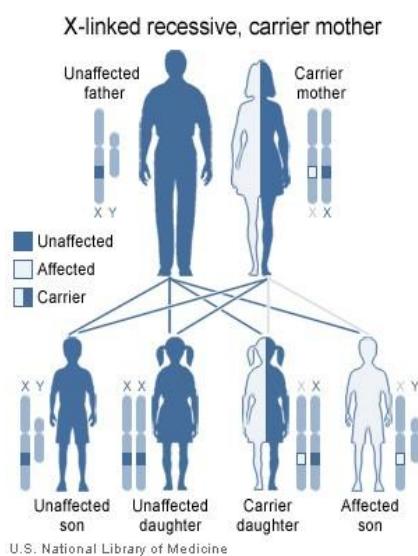
La metilazione del *locus* FMR1, che è situato nella banda cromosomica Xq27.3, provoca in quel punto la costrizione e la fragilità del cromosoma X, fenomeno che come già detto, dà il nome alla sindrome. La mutazione e metilazione del gene FMR1 porta all'abolizione della produzione della proteina per cui il gene FMR1 codifica, detta FMRP (fragile X-mental retardation protein). FMRP è una proteina legante RNA messaggeri detti (RNA-binding protein) espressa soprattutto nei testicoli e nel cervello, i tessuti più colpiti dalla sindrome.

L'indagine molecolare è eseguibile anche in epoca prenatale (alla XII settimana di gestazione) in gravidanze di donne portatrici di *premutazione* o di *mutazione completa*.

Le premutazioni si associano a fenotipi diversi da quello della FXS, come il rischio di insufficienza ovarica prematura nelle femmine e la sindrome da atassia/tremore associata all'X fragile. In rari casi, la FXS è dovuta a mutazioni puntiformi di FMR1 piuttosto che all'espansione delle ripetizioni CGG. Il gene FMR1 codifica per la proteina FMRP e quella legante l'RNA, che regola la sintesi proteica e altri pathway di segnalazione nei dendriti neuronali. Il silenziamento del gene FMR1 riduce la plasticità e la modulazione sinaptica da una parte all'altra del cervello, compreso l'ippocampo.

La diagnosi non si basa sul quadro clinico, in quanto i segni fisici possono essere lievi o assenti e pertanto si basa sui test genetici eseguiti su tutti i pazienti con ritardo mentale o comportamento autistico.

La diagnosi differenziale si pone con gli altri ritardi mentali legati all'X, la sindrome di Sotos, la sindrome da microdelezione (come la sindrome velo-cardio-facciale), la sindrome feto-alcolica o l'autismo idiopatico.



Clinica

Fenotipicamente la sindrome si manifesta con le seguenti caratteristiche: facies allungata (dolicocefalia), padiglioni auricolari grandi e a innesto basso, mandibola prominente, strabismo, epicanto, palato ogivale, cute iperelastica, iperestensibilità delle dita ed ipermobilità delle articolazioni,, macrorchidismo nei maschi, crescita staturale normale, circonferenza cranica normale o anche aumentata. Ancora ci sono anomalie del SNC come gigantismo cerebrale, diminuito volume del verme cerebellare posteriormente, aumento del IV ventricolo e del volume ippocampale, riduzione del giro temporale superiore.

Nei maschi esordisce nell'infanzia con ritardo dello sviluppo (motorio e/o del linguaggio). Nei maschi e nel 50% delle femmine sono presenti deficit cognitivi con disturbi del comportamento e/o dismorfismi. Sono state osservate otiti, sinusiti ricorrenti ed epilessia. Il deficit cognitivo varia da lievi disturbi dell'apprendimento, con QI normale, a ritardo mentale grave, e si associa a disturbi della memoria a breve termine e di lavoro, delle funzioni esecutive e delle abilità visuo-spaziali e matematiche. I disturbi del comportamento sono lievi (instabilità dell'umore) o gravi (autismo).

I comportamenti autistici-simili sono il battere le mani, lo scarso contatto oculare, il tentativo di evitare lo sguardo fisso, la difensiva tattile e la disinibizione del comportamento. Sono presenti disturbi dell'umore, d'ansia e comportamento aggressivo.

Nelle femmine i disturbi cognitivi e del comportamento sono lievi e di solito consistono in disturbi emotivi e dell'apprendimento. Prollasso della valvola mitralica, piede piatto, epilessia nel 20% dei casi.

In entrambi i sessi i segni fisici sono sfumati: faccia stretta e allungata, orecchie e fronte prominenti, iperestensibilità delle articolazioni delle dita, piedi piatti e macroorchidismo nei maschi in età postpuberale.

Quindi, il fenotipo comportamentale, solitamente più marcato nei maschi, comprende: ritardo mentale, difficoltà di apprendimento (legate al ritardo mentale e non sono assolutamente ascrivibili a un disturbo specifico dell'apprendimento), disturbi nel linguaggio (sia per quel che riguarda l'emissione che per quel che la ricezione) ed ecolalia, labilità del controllo e incontinenza emotivi, difficoltà a mantenere rapporti affettivi validi, manierismi e comportamenti ripetitivi, tendenza a mordersi le mani (o anche la maglietta o la camicia), iperattività, *hand flapping* (sfarfallamento delle mani, non esclusivo di tale sindrome in quanto presente e peculiare del disturbo di Rett), in seguito a eccitazione o frustrazione possono comparire comportamenti autolesionistici (legati allo scarso controllo corticale).

Un tratto molto comune è l'evitamento dello sguardo, ma è un evitamento dello sguardo diverso, però, da quello riscontrato nei bambini autistici. Bisogna sottolineare infatti che nonostante questa avversione per il contatto oculare i bambini con X-fragile sono socialmente molto responsivi e possono essere molto affettuosi. A volte hanno difficoltà nella memoria visiva a breve termine.

Caratteristiche motorie fini

I ragazzi X Fragile hanno scarse caratteristiche di motricità fine o di controllo delle proprie mani e muscoli delle dita. Scrivere è estremamente difficile per loro, probabilmente a causa del loro scarso tono muscolare, dell'iperestensibilità delle giunture delle dita, e della loro limitata abilità nel pianificare e portare a termine azioni motorie fini complesse. Per gli stessi motivi, anche abbottonarsi i vestiti, tagliare e mangiare in maniera appropriata possono costituire un problema. Tali difficoltà rendono necessario l'intervento di un terapista occupazionale che valuti il problema e possa fare una terapia intensiva.

Abilità

Quando si considerano le loro capacità di pensare e di risolvere problemi, i ragazzi X Fragile spesso mostrano un profilo di abilità che possono creare confusione nei genitori ed anche negli insegnanti.

Essi tendono ad avere risultati migliori nei compiti che enfatizzino le abilità di apprendimento simultaneo piuttosto che in quelle di apprendimento sequenziale, come evidenziano i test del "Kaufman Assessment Battery for Children" (K -ABC). Per esempio, questi ragazzi possono essere in grado di identificare l'immagine di un oggetto complesso anche quando importanti parti di esso siano mancanti (processo simultaneo). Hanno invece maggiori problemi a disporre delle immagini nel giusto ordine per raccontare una storia che abbia un filo logico (processo sequenziale). La memoria a lungo termine è uno dei punti di forza di questi ragazzi. Tendono a ricordare per un lungo tempo, specialmente se si tratta di qualcosa per loro interessante.

I ragazzi X Fragile hanno anche una forte memoria visiva (possono ricordare le indicazioni per raggiungere un determinato luogo anche dopo esserci stati una sola volta), hanno una buona capacità di imitazione verbale. Tendono a ripetere ciò che sentono, specialmente se si tratta di parole che suonino interessanti o divertenti (per esempio ridicole, comprese le parolacce).

LE BAMBINE COLPITE DA X-FRAGILE

Le femmine con sindrome X Fragile, spesso presentano meno problemi dei maschi. Parecchie di esse non sono mai state diagnosticate a causa di questo. Alcune ragazze hanno buone capacità accademiche e possono mostrare solo leggere problemi sociali e di comportamento, come un'eccessiva timidezza. Altre ragazze con il gene anormale possono mostrare un certo range di problemi di apprendimento e di comportamento. Le femmine con sindrome X fragile possono mostrare specifiche disabilità di apprendimento in matematica che possono essere parecchio inferiori delle loro abilità di lettura. Alcune ragazze possono avere disabilità nell'apprendimento in altre aree accademiche, così come possono avere difficoltà in tutte le materie.

Approssimativamente 1/3 delle ragazze alle quali sia stato diagnosticato l'X fragile sono mentalmente ritardate.

Le ragazze X fragile spesso hanno problemi di attenzione che interferiscono con il loro apprendimento. La loro diagnosi può essere stata di deficit di attenzione dovuto all'iperattività, sebbene esse abbiano meno probabilità dei ragazzi di soffrire di iperattività.

Inoltre, le ragazze con X Fragile possono essere esageratamente: timide o ansiose nelle situazioni sociali. Pur desiderando avere degli amici possono trovare difficoltà a parlare in pubblico o a relazionarsi con i compagni. Alcune di queste ragazze mostrano anche comportamenti di tipo autistico o sintomi di depressione.

Rispetto alla loro abilità cognitive, alcune ragazze con X Fragile hanno difficoltà a svolgere compiti che implichino ragionamenti astratti. Hanno anche difficoltà a vedere come le cose si combinino insieme nello spazio, come i pezzi di un puzzle.

Inoltre, spesso hanno problemi con la scrittura a mano e con altri compiti di motricità fine e possono avere leggere difficoltà di linguaggio.

Le ragazze X Fragile spesso beneficiano di servizi scolastici specializzati fra cui l'assistenza tramite programmi studiati per le difficoltà di apprendimento, terapia occupazionale, esercitazioni di abilità sociali. Possono anche trarre profitto da cure farmacologiche per tenere sotto controllo l'ansia, la depressione, o il deficit d'attenzione dovuto all'iperattività.

Fenotipi correlati

La Sindrome X-Fragile non è l'unica patologia causata dalla mutazione del gene FMR1 sul cromosoma X. Infatti vi sono altri disturbi che sono tipici dei soggetti che presentano la permutazione (sequenza ripetuta di triplete CGG, in un numero compreso tra 55 e 200, localizzata nella regione trascritta ma non tradotta del gene FMR1 (*fragile-X mental retardation gene*)), sequenza instabile che quando trasmessa alla prole può espandersi producendo una sequenza di oltre 200 CGG (mutazione completa) accompagnata da una metilazione della regione stessa che determina la mancata produzione della proteina FMRP (*fragile-X mental retardation protein*). Gli individui portatori di mutazione completa manifestano la sindrome della X-fragile.

Quando nel 1991 venne scoperto il meccanismo molecolare responsabile della sindrome della X-fragile si pensava che i portatori di premutazione non mostrassero nessun segno clinico, tanto che venne coniato il termine NTM, ossia maschi trasmettitori normali. Successivamente, con il diffondersi della diagnosi molecolare è stato possibile identificare i portatori e le portatrici di premutazione, dettagliando con precisione il numero di ripetizioni CGG. Diversi studi, volti a indagare eventuali anomalie dal punto di vista clinico, portarono al riconoscimento dell'esistenza di possibili fenotipi (come vengono

definiti i quadri clinici associati a una data condizione genetica), associati alla presenza della premutazione in un individuo. I quadri clinici finora identificati e descritti dalla letteratura possono essere schematicamente riassunti in:

- manifestazione in forma lieve dei segni clinici della sindrome X-fragile, quali la presenza di qualche tratto dismorfico o di lassità legamentosa, oppure di problemi emotivi e tendenza alla depressione, soprattutto in donne con un numero di triplette CGG>100;
- menopausa precoce che interessa circa il 20% delle donne premutate con un'interruzione dei cicli mestruali prima dei 40 anni;
- FXTAS, sindrome con atassia e tremore associata alla sindrome della X fragile. Questa forma clinica è stata descritta prevalentemente nei portatori di premutazione maschi, di età superiore ai 50 anni. Secondo gli studi attuali la percentuale di soggetti maschi portatori che possono essere interessati da questa patologia è pari al 30%.

Trattamento:

Non esiste attualmente un trattamento specifico per la FraX. La terapia rimane quindi quella di tipo riabilitativo, sia motorio sia psicopedagogico. Una buona assistenza psicopedagogica da parte di educatori specializzati può migliorare sensibilmente le potenzialità del bambino e aiutarlo a vivere i rapporti con gli altri in modo più armonico.

Il trattamento farmacologico, con stimolanti e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI; per disturbi d'ansia e ossessivo-compulsivi) e agenti antipsicotici atipici (per autolesionismo, comportamento aggressivo e autismo). Sono in fase di studio gli antagonisti dei recettori mGluR5, gli agonisti dei recettori GABA-A e GABA-B e la minociclina.

Il trattamento farmacologico deve essere associato al trattamento riabilitativo di tipo neuropsicomotorio e poi alla terapia occupazionale per l'integrazione sensoriale, a piani educativi individualizzati e interventi comportamentali. Altrettanto importante è anche il trattamento logopedico. Infatti, le abilità di linguaggio dei maschi con X Fragile devono essere tenute ben in conto quando si sviluppa un piano educazionale. Il loro linguaggio spesso è disfunzionale, oltre all'essere ritardato. Tendono a dire la stessa parola o frase più e più volte. Questa disfunzione prende il nome di perseverazione verbale. I maschi con X fragile spesso fanno affermazioni che non rispondono direttamente alla domanda fatta, tuttavia c'è spesso una qualche forma di vaga associazione fra la domanda e la loro risposta. Inoltre, i ragazzi possono mostrare ecolalia immediata o ritardata, ossia possono ripetere una cosa immediatamente dopo averla sentita (ecolalia immediata) oppure in un secondo tempo (ecolalia ritardata). Sembrano avere problemi ad esprimere in parole tutto quello che sanno o pensano. Inoltre i ragazzi X Fragile hanno problemi ad usare il linguaggio nelle situazioni sociali. Per esempio, possono picchiare un compagno come modo per chiedergli di giocare. Come tutti i bambini, sembrano trarre beneficio dal trovarsi insieme a bambini con buone capacità verbali. I ragazzi X Fragile beneficiano sia di una terapia di linguaggio fatta individualmente che in piccoli gruppi. Per esempio, in un piccolo gruppo, essi possono esercitarsi nell'usare le parole per fare amicizia e conversazione con i propri compagni. Nelle sedute individuali, il terapista può focalizzare l'attenzione sui suoni appropriati delle parole, sulla comprensione dei concetti espressi attraverso il linguaggio.

SINDROME DI RETT

Introduzione

La Sindrome di Rett (RTT) è un disturbo neurocomportamentale genetico e rappresenta una delle più frequenti cause di ritardo mentale nei soggetti di sesso femminile, con un'incidenza di 1:10000-15000, ma esistono alcune piccole aree geografiche in cui per ragioni ignote il tasso di prevalenza arriva a 1:2173 (Norvegia) e 1:1960 (Italia).

Identificata per la prima volta dal medico austriaco Andreas Rett, che osservò casualmente nella sua sala d'aspetto due bambine che mostravano movimenti stereotipati delle mani molto simili tra loro. A seguito di tale osservazione, riesaminando le schede di alcune pazienti viste in precedenza individuò altri casi con caratteristiche comportamentali e anamnesi simili e pubblicò tali risultati nel 1966.

Tuttavia, la pubblicazione fu ignorata per molti anni e l'interesse per la sindrome (e il suo riconoscimento ufficiale) è solo del 1983 a seguito della pubblicazione di uno studio su 35 pazienti da parte di neuropediatrici europei.

In precedenza nel DSM-IV TR era stata classificata tra i disturbi pervasivi dello sviluppo (poiché l'aspetto relazionale è uno di quelli maggiormente deficitari), ma nell'attuale sistema classificativi DSM-V (non ancora tradotto nella lingua italiana) è identificato come Disturbo di Rett e non più tra i disturbi pervasivi.

GENETICA

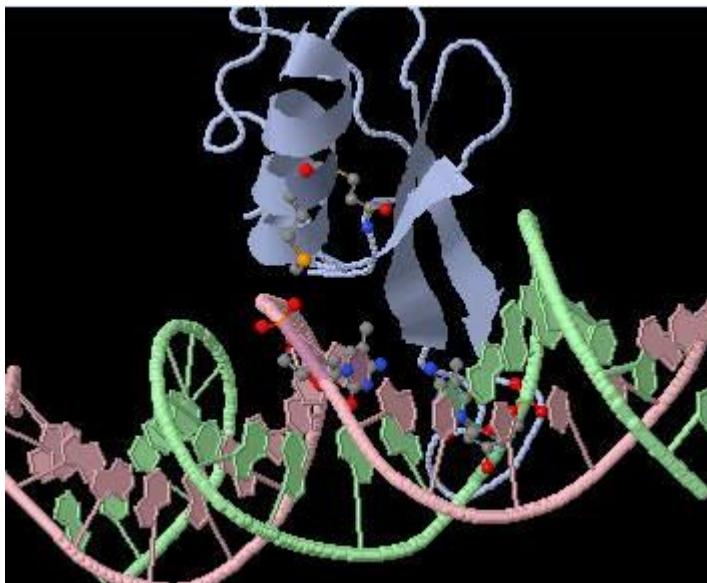
Il gene MECP2

Il gene MECP2 localizzato sul cromosoma X in posizione q28 è costituito da 4 esoni. Il gene è sottoposto a splicing alternativo da cui originano 2 isoforme proteiche: MeCP2A (o MeCP2[3 è ubiquitaria ed ha il codone d'inizio nell'esone 2) e MeCP2B (o MeCP2a è l'isoforma maggiormente espressa nel cervello, manca dell'esone 2 e utilizza come codone di inizio nell'esone 1 cd).

La proteina MeCP2 contiene 3 domini funzionali: MBD, TRD e il dominio C-terminale. Tramite il dominio MBD lega il DNA attaccandosi alle citosine metilate CpG, tramite il dominio TRD (dominio di repressione trascrizionale) viene reclutato il co-repressore Sin3A e la istone-deacetilasi (HDACI) mediando, quindi, il silenziamento dei geni bersaglio tramite il rimodellamento della cromatina. Inoltre, MeCP2 inibisce la trascrizione direttamente a livello del complesso di pre-iniziazione, attraverso l'interazione del TRD con il fattore di trascrizione 1113. MeCP2 agisce anche da regolatore di splicing interagendo con la proteina YB I.

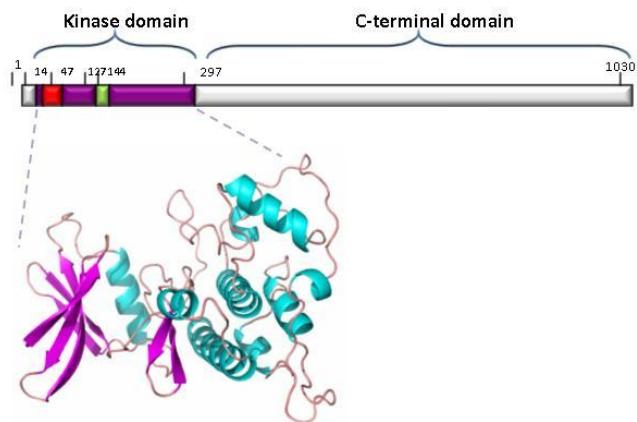
Circa il 90-95% delle pazienti con forma classica e il 20-40% delle pazienti con varianti presentano mutazioni del gene MeCP2, di cui sono note più di 100 mutazioni. Esistono 8 alterazioni ricorrenti che interessano le sequenze CpG: R168X, R255X, R270X, R294X, R106W, R133C, T158M, R306C) e rappresentano il 65% delle mutazioni puntiformi. In base agli effetti sulla proteina, tali mutazioni vengono distinte in 3 categorie: 1) *mutazioni troncanti precoci* (perdita del dominio TRD MBD), 2) *mutazioni troncanti tardive* (perdita della regione), 3) *mutazioni missense* (descritte solo nei domini MBD e TRD).

Di recente sono state descritte anche ampie mutazioni del gene MeCP2 nelle forme classiche. Riguardo la correlazione genotipo/fenotipo gli studi riportano risultati discordanti, sebbene pare che nelle forme classiche si ritrovano tutte le mutazioni, mentre nelle PSV (Preserved Speech Variants) sono presenti solo le mutazioni troncanti tardive e le missense ovvero mutazioni che non aboliscono completamente la funzione della proteina; inoltre, nella modulazione del fenotipo contribuisce anche l'inattivazione del cromosoma X (XCI).



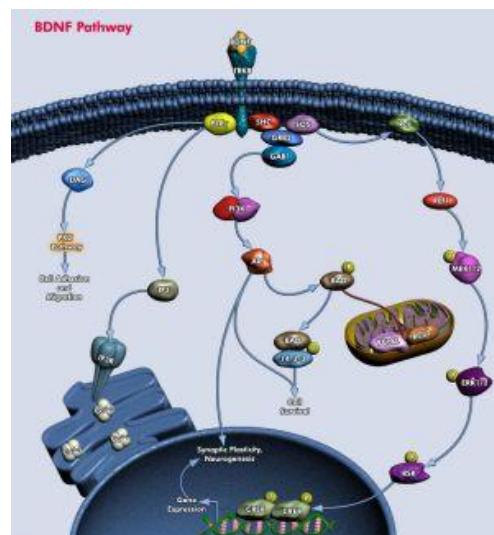
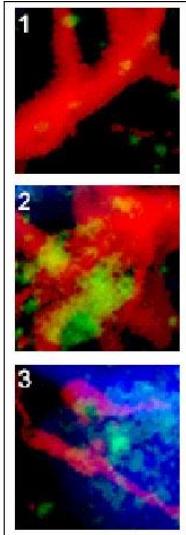
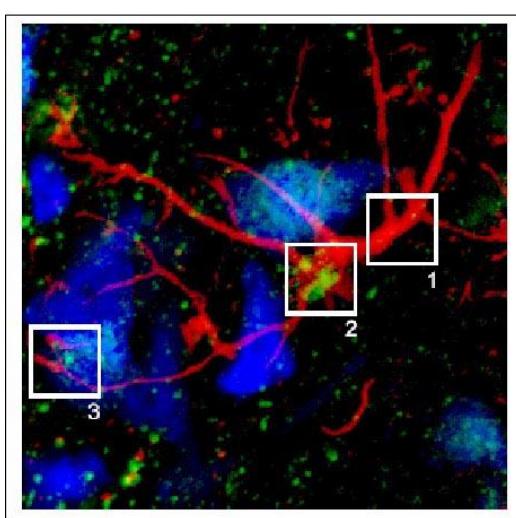
Il gene CDKL5

Il gene CDKL5 è localizzato nella regione Xp22 e codifica per una serina-treonina chinasi, classe di proteine in grado di fosforilare sé stesse o altre proteine a livello dei residui di serina e treonina. A livello cerebrale MeCP2 e CDKL5 presentano un profitto di espressione simile sia in termini di spazio che di tempo, facendo ipotizzare che mutazioni di tale proteina possano causare un fenotipo sovrappponibile a quello causato da mutazioni di MeCP2 poiché la sua azione è di primaria importanza per il corretto funzionamento del SNC.



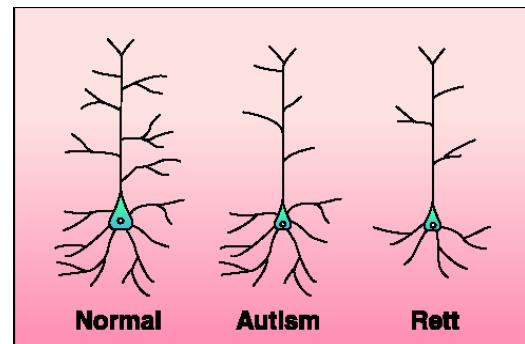
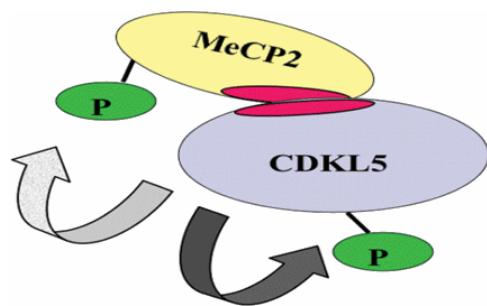
Il gene BDNF

Il gene BDNF è il gene target dei MeCP2 nei mammiferi, è una neurotrofica essenziale per la sopravvivenza, crescita e mantenimento dei neuroni durante lo sviluppo. È essenziale per la plasticità neuronale, per l'apprendimento e per la memoria. In seguito alla fosforilazione di MeCP2 vengono regolati geni fondamentali per la comunicazione e interazione tra i neuroni e BDNF è un modulatore del fenotipo legato a mutazioni del MeCP2.



In sintesi, nel 1999 è stata identificata la mutazione del gene per la proteina methyl-CpG-binding protein 2 (MeCP2) sito sul braccio lungo del cromosoma X (Xq28) ritenuta essere il marker genetico principale della sindrome, essendo presente in oltre l'80% delle bambine affette, sebbene le differenti mutazioni nel MECP2 identificate causino una notevole variabilità fenotipica con un quadro grave (legato alle mutazioni p.R270X e p.R255X) e uno moderato (associato a p.R294X e p.R133C). La proteina MeCP2 si lega ai residui metilati di citosina nel DNA nucleare, mediando sia la stessa metilazione del DNA sia intervenendo nei processi di repressione trascrizionale e condensazione cromatinica. In sintesi, la perdita della funzione del MeCP2 provoca alterazioni neuronali con diminuzione nel peso della stessa massa cerebrale e distrofia neuronale, soprattutto nella corteccia prefrontale.

Studi morfologici hanno dimostrato un aumento nella densità neuronale e soprattutto una riduzione nel processo di sinaptogenesi, evidenziando un'interruzione nella fisiologica maturazione cerebrale. Non è nota, attualmente, alcuna alterazione neurochimica patognomonica come dimostrato da studi spettroscopici, in cui non si evidenzia correlazione tra il fenotipo clinico e la gravità delle alterazioni nei metaboliti cerebrali.



CLINICA

Il disturbo di Rett è classificato nel DSM-IV tra i Disordini generalizzati dello sviluppo (Disordini pervasivi dello sviluppo) secondo criteri diagnostici organizzati nel seguente schema.

A) Tutti i seguenti:

1. sviluppo prenatale e perinatale apparentemente normale;
2. sviluppo psicomotorio apparentemente normale nei primi 5 mesi dopo la nascita;
3. circonferenza del cranio normale al momento della nascita.

B) Esordio di tutti i seguenti dopo il periodo di sviluppo normale:

1. rallentamento della crescita del cranio tra i 5 e i 48 mesi;
2. perdita di capacità manuali finalistiche acquisite in precedenza tra i 5 e i 30 mesi con successivo sviluppo di movimenti stereotipati delle mani (per es., torcersi o lavarsi le mani);
3. perdita precoce dell'interesse sociale lungo il decorso (sebbene l'interazione sociale si sviluppi spesso in seguito);
4. insorgenza di andatura o movimenti del tronco scarsamente coordinati;
5. sviluppo della ricezione e dell'espressione del linguaggio gravemente compromesso con grave ritardo psicomotorio.

Infatti, RTT presenta un caratteristico decorso clinico divisibile in quattro stadi con sviluppo prenatale e perinatale normale.

Dopo un periodo di circa 6-18 mesi, le bambine presentano un *arresto dello sviluppo* (stadio 1), seguito da una *fase di regressione* (stadio 2). In questo stadio (1-4 anni) si ha perdita del linguaggio e dell'uso finalistico delle mani, riduzione dei contatti interpersonali, comparsa di tratti autistici ed EEG anormali. Le bambine manifestano movimenti stereotipati involontari delle mani quali torsione, lavaggio e congiunzione sulla linea mediana. Sono spesso presenti digrignamento dei denti e sospensione del respiro. In questo stadio si manifesta un rallentamento della crescita e della circonferenza cranica che spesso risulta in microcefalia (impropriamente definita microcefalia acquisita).

Nello stadio successivo (stadio 3, *stadio di pseudostagnazione*) (4-7 anni) si assiste ad una diminuzione della sintomatologia autistica e ad un miglioramento delle interazioni sociali, nonostante che l'incapacità di parlare, l'aprassia e le stereotipie manuali persistano. Diventa più evidente l'iposviluppo somatico, la scoliosi e spesso compaiono crisi convulsive. Caratteristiche spesso presenti sono stipsi ed estremità fredde e/o cianotiche. In tale fase sono presenti il caratteristico spiccatissimo interesse per la musica, andatura conservata ma a base allargata, bruxismo notturno e crisi di digrignamento dei denti diurne, crisi intermittenti di iperventilazione e/o apnea, crisi convulsive di vario tipo, scoliosi.

Il quarto ed ultimo stadio (5-15 anni) è caratterizzato da progressivo deterioramento globale che può giungere fino alla condizione di tetra paresi spastica (*stadio 4 di degenerazione motoria tardiva*); in tale fase sono presenti perdita della deambulazione, ipotrofia muscolare, distonie e contratture.

Forme varianti

In aggiunta alla forma classica, sono state descritte 5 varianti di RTT che differiscono per età di insorgenza e gravità dei sintomi.

La variante con conservazione del linguaggio (PSV, variante di Zappella) è la più comune con decorso clinico più favorevole poiché presenta una circonferenza cranica normale, cifoscoliosi più lieve e ridotto ipoevolutismo somatico, talvolta con tendenza al sovrappeso. Durante il terzo stadio, le pazienti acquisiscono nuovamente alcune abilità precedentemente perse: iniziano a comunicare con brevi frasi solitamente in terza persona e può essere presente ecolalia. Si osserva un miglioramento nell'uso delle mani, sebbene persista una considerevole disprassia e siano presenti i classici movimenti stereotipati. La loro capacità motoria migliora al punto che alcune bambine sono anche in grado di

salire e scendere le scale in modo autonomo. Il ritardo mentale è di grado lieve rispetto alla forma classica e il QI può arrivare a 50.

Nella **variante con convulsioni a esordio precoce**, il periodo iniziale è mascherato dall'insorgenza di convulsioni, solitamente in forma di spasmi in flessione con RSPM. Solo più tardi sviluppano le caratteristiche tipiche della RTT (stereotipie inusuali); rara è la microcefalia.

Le **forme frustre** sono varianti che non presentano le tipiche caratteristiche della malattia: il primo stadio compare più tardi (1-3 anni), con sintomi iniziali più lievi e un deterioramento clinico più protracto nel tempo. Solitamente conservano una qualche forma di linguaggio e le anomalie evolutive sono meno evidenti. Le classiche stereotipie delle mani possono essere assenti o atipiche. Il quadro clinico diventa molto più simile alla forma classica in età adolescenziale e adulta.

Nella **variante congenita (variante di Rolando)**, il RSPM è evidente sin dai primi mesi di vita spesso con ipotonie e alterazioni precoci dell'EEG; nei mesi successivi compaiono i vari stadi della sindrome classica anche con convulsioni generalizzate.

Le bambini con la **variante a regressione tardiva** sono di rarissima osservazione e in tale forma lo stadio 1 è più protracto nel tempo e la regressione può insorgere durante la scuola elementare. Fino allo sviluppo della fase 2, infatti, le pazienti hanno un RM di grado moderato, ma nei mesi successivi compaiono i vari stadi della forma classica.

In sintesi, la diagnosi clinica si basa proprio sulla regressione comportamentale e cognitiva che inizia in un periodo compreso tra i sei mesi e i tre anni di vita, regressione che investe tutte le aree funzionali e pertanto si manifesta con perdita del linguaggio, perdita delle abilità prassiche, ma anche microcefalia (acquisita), stereotipie motorie, rallentamento della crescita, epilessia, atassia, stereotipie respiratorie (crisi di iperventilazione), incostanti tratti autistici, notevoli turbe comportamentali e dell'umore.

Esistono anche dei criteri di sospetto differenti in base all'età.

In età inferiore ai 2 anni consistono in scarsa reattività ai suoni, ritardo del linguaggio, ritardo delle acquisizioni psicomotorie, al di sopra dei 10 anni di vita sono bruxismo, episodi di apnea/iperventilazione intermittente, espulsione forzata di aria e saliva, abnorme deglutizione di aria, andatura disprassica, scoliosi marcata, convulsioni, sguardo focalizzato e fisso, turbe del sonno, mani e piedi freddi.

TERAPIA

Non esiste una terapia risolutiva, ma la maggior parte degli Autori ritiene che il decorso della malattia possa essere modificato da una varietà di terapie mirate a ritardare la progressione della disabilità motoria e a migliorare le capacità di comunicazione. Per questo, la somministrazione di farmaci è volta principalmente a contrastare il disturbo motorio e utilmente sono stati impiegati L-dopa e dopamino-agonisti (Bromocriptina, Lisuride).

Miglioramenti nei sintomi respiratori e comportamentali e nelle crisi epilettiche si sono riscontrati con la somministrazione di Naltrexone (blocca la produzione di beta-endorfina inibendo i recettori oppiaceti) e per contrastare le crisi epilettiche sono impiegati con successo anche gli anticomiziali tradizionali (Carbamazepina, Valproato di sodio) o più recenti (Lamotrigina, Topiramato).

Abilitazione motoria

Il problema più rilevante per la riabilitazione della RTT è far sperimentare capacità motorie da utilizzare nella vita quotidiana, utilizzando un canale non verbale. Le pazienti hanno spesso un problema relazionale associato e conseguenza del RM, che impone al terapista di comunicare con una modalità allo stesso tempo motoria e sensoriale che coinvolga necessariamente il corpo stesso da abilitare.

Altro problema, affatto secondario, è rappresentato dalle anomalie e respiratorie tipiche della sindrome (respiro superficiale e crisi di apnea/iperventilazione), per cui è necessaria anche un'attività di espansione toracica indotta da appositi movimenti atti a controllare e ridurre le crisi di apnea. Tra i problemi articolari, poi, la scoliosi si associa spesso a piede piatto-valgo.

Nelle pazienti RTT, si parla correttamente di abilitazione e non di riabilitazione, poiché il patrimonio motorio risulta notevolmente impoverito anche per i deficit attentivi e relazionali con l'ambiente e con le persone.

Gli scopi primari della terapia devono tendere ai seguenti obiettivi:

- ✓ Migliorare la qualità di vita (uso di ortesi e ausili come stabilizzatore e /o sedute idonee; relazione con le persone e ambiente)
- ✓ Prevenire la deformità del rachide e di eventuali contratture (uso di corsetti, terapia motoria riflessa secondo Vojta, mobilizzazione passiva dei cingoli)
- ✓ Seguire e favorire lo sviluppo neuromotorio (esercizi posturali, esercizi di carico sugli arti inferiori, esercizi della funzione eretta e della deambulazione, idrokinesiterapia, massaggio profondo, terapia occupazionale, ippoterapia, musicoterapia)
- ✓ Insegnare alla famiglia la gestione del soggetto durante le attività quotidiane

FUNZIONAMENTO INTELLETTIVO BORDERLINE (BIF)

Il DSM-IV definisce il Funzionamento Intellettivo Borderline (BIF) come il quoziente intellettivo (IQ) compreso tra 71 e 84 (tra -2 e -1 deviazioni standard).

Negli ultimi anni pochissimi studi sono stati condotti su questa categoria di soggetti, probabilmente perché le limitazioni cognitive caratterizzanti il quadro ostacolano il loro funzionamento globale senza però giustificare una diagnosi specifica di disabilità intellettiva, tenendo di fatto questi pazienti al di fuori di specifica categoria patologica.

D’altro canto, come affermato da Fernell e collaboratori in uno studio del 2010, la natura ‘invisibile’ del BIF condiziona inevitabilmente la qualità della vita di tali soggetti causando una serie di alterazioni comportamentali, soprattutto in relazione alla richiesta di prestazioni intellettive di livello sempre più alto indotta dalla società contemporanea.

Nel 2007 Fenning e collaboratori hanno dimostrato la presenza di una stretta relazione tra l’assenza di un ‘impegno positivo materno’ e l’aumentato rischio di disordini della sfera emotivo/comportamentale nonché del problematico funzionamento sociale di tali soggetti.

Inoltre, riguardo le capacità di apprendimento, uno studio spagnolo del 2007 evidenzia un differente profilo nel funzionamento esecutivo di questi soggetti rispetto ai controlli.

Uno studio precedente, eseguito intervistando una popolazione di insegnanti svedesi, ha rilevato la presenza di una importante comorbidità tra BIF e problemi di attenzione, linguaggio, motricità e comportamento concludendo che il ricorso dei soggetti ‘affetti’ a valutazioni di tipo neuropsichiatrico fossero molto più spesso dettate dai suddetti problemi associati, piuttosto che dalla specifica difficoltà cognitiva.

Pertanto, i dati finora noti in letteratura sembrano concordare soltanto nel considerare BIF come una entità idiopatica, associata ad un notevole aumento del rischio psicosociale dei soggetti affetti.

RELAZIONE TRA SONNO E CAPACITÀ COGNITIVE

Nella letteratura internazionale, un numero sempre crescente di studi iniziano ad evidenziare la relazione tra il sonno e le funzioni cognitive superiori, tuttavia pochissimi studi in tal senso sono stati condotti sull’età evolutiva.

È ormai noto che il sonno riveste un ruolo chiave in molteplici abilità cognitive come la memoria, le funzioni esecutive, l’apprendimento e le performances accademiche.

Inoltre, è ormai noto che anche i disturbi del sonno possono avere un impatto significativo sulle funzioni cognitive come dimostrato dalla accertata presenza di impairment neuropsicologico nei soggetti adulti affetti da disturbi respiratori del sonno, tale dato è confermato anche su popolazioni infantili.

Infine, alcuni studi recenti sottolineano il ruolo di particolari parametri architetturali del sonno e l’efficienza della memoria dichiarativa e delle capacità di apprendimento.

La letteratura internazionale, negli ultimi anni, ha posto notevole attenzione alla relazione tra sonno e cognizione, occupandosi principalmente dello studio di soggetti sani (allo scopo di esaminare le relazioni fisiologiche tra sonno e capacità cognitive) e di soggetti affetti da Ritardo Mentale con particolare riferimento ai Ritardi Mentali associati a sindromi genetiche (es. Sindrome di Down, X-Fragile, Prader-Willi, Williams) che sembrano presentare caratteristiche alterazioni architetturali (macro e microstrutturali) in sonno.

Nessuno studio, tuttavia era stato finora condotto sui soggetti con Funzionamento Intellettivo Borderline che rappresentano, di fatto, la linea di confina tra ‘salute’ e ‘malattia’. Il BIF infatti non viene considerato una vera entità patologica, pur non potendo essere definito una condizione di ‘normalità’ cognitiva. Questa particolare condizione nosografica fa dei soggetti con BIF la categoria più adatta allo studio delle capacità di modulazione esercitata dal sonno sulle performance cognitive.

Per sottolineare l’importanza della relazione tra la cognizione e la buona qualità del sonno, McDermott et al. nel 2003 hanno dimostrato che la veglia prolungata continua può causare

l’impairment nella plasticità sinaptica ippocampale a lungo termine e nella formazione della memoria ippocampo-dipendente, probabilmente perché la deprivazione di sonno altera anche l’omeostasi degli endocannabinoidi alla base del disturbo nella plasticità sinaptica e nel funzionamento cognitivo indotto dalla deprivazione di sonno.

A tal proposito, di recente Ferri e collaboratori hanno descritto tra gli effetti di una frammentazione del sonno indotta in giovani adulti l’evidenza di un aumento dello stage shifting e dei rivegli, un aumento di WASO, una aumentata percentuale di sonno in stadio 1, ed una riduzione di sonno a onde lente e di REM, associate ad una parallela riduzione delle performances neurocognitive. Similmente nel nostro gruppo di pazienti sono aumentati gli stage shifting (SS/h) e i risvegli (WASO/h), mentre è ridotta la percentuale di sonno REM rispetto ai controlli.

Riguardo i dati del CAP, sia il nostro campione che quello sottoposto a frammentazione del sonno presentano una riduzione nella percentuale di A1 ed un aumento in quella di A2 e A2 index, suggerendo che la conseguente variazione del CAP potrebbe produrre un impairment in alcune abilità neuropsicologiche, poiché il sottotipo A1 del CAP è tipicamente associato con un più alto funzionamento cognitivo mentre il sottotipo A3 è associato ad un funzionamento cognitivo più basso nei soggetti giovani adulti sani.

L’ipotesi riguardo le similitudini tra i due gruppi studiati è che l’effetto transitorio sui processi cognitivi ottenuto in modo sperimentale con l’induzione della frammentazione del sonno possa essere la condizione naturale e stabile dei soggetti con BIF.

La presenza dell’alterazione nell’instabilità del sonno NREM dei nostri pazienti potrebbe anche essere supportata dai dati sulla topografia cerebrale delle componenti spettrali del CAP.

Nello specifico, è noto che l’attività EEG parieto-occipitale (fase A3) è prevalente rispetto a quella frontale (fase A1) causando un decremento nei meccanismi inibitori e dei livelli di attenzione (funzioni tipiche dei lobi frontali) che sono aspetti caratteristici dei soggetti con BIF cui vengono anche attribuiti uno stile impulsivo di risposta e un deficit nella capacità di processamento delle informazioni.

Queste caratteristiche cliniche rendono peraltro ragione della frequente comorbidità tra BIF e ADHD. A tale osservazione di natura clinica, infatti, corrispondono inoltre numerose affinità nell’architettura del sonno delle due categorie di soggetti.

Nello specifico, i nostri risultati sembrano mostrare notevoli similitudini con alcuni aspetti macrostrutturali del sonno dei soggetti affetti da ADHD [33] in particolare la riduzione del Total Sleep Time (TST) e l’aumento dello stage shifting (SS/h) rispetto ai controlli. Tuttavia nei soggetti ADHD non sono state riscontrate dagli Autori differenze significative nella distribuzione percentuale dei diversi stadi, mentre nel nostro campione sono presenti differenze significative in S2% e REM% che risultano meno rappresentati e SWS% che è maggiormente rappresentato nei soggetti BIF rispetto ai controlli.

D’altro canto, anche nell’analisi microstrutturale è possibile riscontrare numerosi punti di contatto tra i BIF e i soggetti con ADHD come la riduzione del CAP rate% (anche se in BIF non significativa), A1 index e numero di sequenze, ed un aumento nella durata media delle A1 rispetto ai controlli.

Il nostro studio rappresenta il primo tentativo di valutare l’architettura del sonno e la rappresentazione CAP nei bambini con BIF e la prima evidenza che CAP total number, CAP rate in Stage 1, A1 total number, A1 index e numero di sequenze CAP sono meno rappresentati nei soggetti BIF rispetto ai controlli; mentre A2 total number %, A2 index, durata media di sequenze A1 e A2 ,e la durata media del ciclo CAP sono più rappresentati nei BIF.

Riguardo le fasi A3, invece, il numero totale è più alto nei BIF anche se non risulta significativo. Questi risultati mostrano che i bambini BIF hanno una riduzione nella attività ad onde lente (SWA) rispetto alla attività rapida e conseguentemente le sequenze CAP risultano più lunghe rispetto ai controlli, suggerendo una intrinseca inefficienza nelle oscillazioni dei generatori frontali di A1 che viene vicariata da un incremento nella produzione di A2 e nella durata delle sequenze. Tale ipotesi è supportata dal riscontro tra i nostri risultati di una correlazione inversa tra la durata delle A1 e il

quoziente intellettivo; e dall'evidenza di una maggiore ampiezza media delle onde lente nei soggetti BIF rispetto ai controlli, in presenza di una minore potenza spettrale per le frequenze più rapide nelle diverse fasi del sonno esaminate.

Studi recenti descrivono il rapporto tra A1 e A2/A3 come naturalmente più alto nei soggetti in età scolare.

Nel 2006 Göder ha riscontrato dati rilevanti sull'importanza delle oscillazioni frontali delta per la performance neurocognitiva dei soggetti sani, in accordo all'evidenza che il dominio delle frequenze tipiche dell'A1 siano molto probabilmente da ricercare nelle regioni frontali e prefrontali del cervello.

Anche i risultati ottenuti dall'analisi spettrale (FFT) riportano una correlazione significativa ma inversa tra l'ampiezza dello spettro di potenza delle frequenze lente (delta, theta, alfa1 alfa2)e i quoziendi intellettivi, in presenza di una correlazione significativamente positiva tra l'ampiezza delle onde ad alta frequenza (gamma)e le diverse abilità cognitive.

IL SONNO E I SUOI DISTURBI DEL SONNO IN ETÀ EVOLUTIVA

Il sonno è un processo omeostatico, in quanto tale è volto a riportare la funzionalità dell'organismo allo stato precedente e consente un reset autonomico.

Il sonno si evidenzia come una funzione importantissima perché la sua mancanza o cattiva qualità provoca lo sviluppo di patologie

Il riconoscimento degli stadi del sonno presuppone la conoscenza dei ritmi oscillatori corticali: theta, alpha, beta e delta, essi fanno parte di uno spettro abbastanza ridotto che parte da 0.5Hz e arriva a 30 Hz.

- ❖ Ritmo theta è anche definito infanto-giovanile, precede nell'ontogenesi il ritmo alpha ed è evocato dal giro del cingolo, dai lobi frontali e dal sistema limbico. Esso è il ritmo specifico dell'ippocampo ed è tra 6 e 8 Hz. Tale ritmo è abbastanza regolare.
- ❖ Ritmo alpha è il ritmo precipuo dei lobi occipitali e della zona immediatamente attigua che è il giro linguale. Esso può essere diviso in alpha 1, da circa 8-10 Hz, e alfa 2, da 12-15 Hz, che in realtà hanno la stessa localizzazione anatomica.
- ❖ Ritmo beta è evocato dal giro frontale superiore e dai lobi frontali. È ulteriormente suddiviso in beta 2 (evocato dal giro frontale medio e dai lobi frontali). Il ritmo beta va da 18 fino a 30Hz è quello che viene evocato nell'EEG ad occhi aperti quando ad esempio si chiede al soggetto di leggere o di concentrarsi su un determinato compito, quindi è il ritmo dell'attenzione. Il beta 3 è evocato dal giro frontale superiori superiore e lobi frontali.
- ❖ Ritmo delta va da 0.5 a 4-6 Hz ed è evocato dal giro del cingolo anteriore, lobi frontali e sistema limbico. La differenza è che alcuni ritmi possono essere evocati durante la veglia altri durante il sonno.

Il sonno è sicuramente una funzione complessa che investe l'intera struttura cerebrale e vari altri sistemi e dell'organismo (endocrino, cardiovascolare, respiratorio).

Sono state identificate alcune strutture anatomiche coinvolte nella genesi del meccanismo del sonno e del risveglio. Il principale tra essi è il tratto retino-ipotalamico che collima con irradiazione nel nucleo preottico ipotalamico, struttura che agisce come sincronizzatore principale, agendo di concerto con la sostanza reticolare ascendente (SRA) localizzata a livello pontino, struttura che mantiene lo stato di veglia e utilizza come neurotrasmettore l'istamina. In questa fine regolazione è coinvolta anche la ghiandola epifisaria preposta alla produzione di melatonina. Questo sistema abbastanza diffuso che parte dal ponte e si irradia per l'intera corteccia cerebrale è il sistema dell'arousal che oltre ad utilizzare la noradrenalina, il cortisolo, ad avere contatto con l'ipotalamo e via dicendo utilizza anche un altro neurotrasmettore l'orexina/ ipocretina, questo perché l'orexina fu identificata 10 anni fa come regolatore dell'appetito. Il nostro organismo è dotato anche di un sistema inibitorio dominato dalla trasmissione GABA, neurotrasmettore inibitore per eccellenza che dal punto di vista di velocità di conduzione dello stimolo rientra tra quelli veloci.

Filogenesi

Le espressioni del sonno sono differenti nelle diverse specie animali. Negli animali inferiori, per poter studiare l'attività ipnica, si osservano in modo diretto e prolungato, gli aspetti comportamentali. I criteri principali utilizzati per descrivere un sonno

comportamentale sono: presenza di stati di quiescenza che si sostituiscono con regolarità agli stati di attività, assunzione di posture fisse e specifiche per ogni specie, soglia elevata di reazione a determinati stimoli e rapida reversibilità dello stato di quiescenza qualora lo stimolo sia adeguato. Uno dei principali ostacoli che si presentano nello studio del sonno degli animali è costituito dal fatto che la maggior parte di loro sceglie per dormire un luogo riparato e nascosto, difficile da raggiungere dall'osservatore. È derivata da ciò la necessità di catturare l'animale e metterlo in ambienti strutturati in modo da poter riprodurre le condizioni più simili a quelle del suo habitat naturale e quindi poterne studiare il comportamento. Attraverso molti studi, si è potuto osservare che negli organismi più elaborati, quali l'uomo e i mammiferi, data l'alta specializzazione dell'encefalo, vi sono vistose modificazioni connesse al sonno con coinvolgimento di tutte le complesse attività somato-psichiche che dalle stesse strutture encefaliche dipendono, mentre nelle specie in cui il sistema nervoso è più elementare, il sonno si esprime con modalità più semplificate, ad esempio attraverso la sola cessazione di ogni attività fisica apparente; inoltre nelle diverse classi di animali il sonno non ha le stesse funzioni. Esso può impedire agli animali di rimanere attivi in quelle ore del giorno in cui sarebbero più esposti al rischio di predazione. Ma restare inattivi non è proprio la cosa più sicura da fare, a meno che non ci si trovi al riparo dai pericoli. È possibile prevedere, infatti, la quantità di tempo che una specie dedica al sonno in base al suo rischio di rimanere vittima di predatori, e alla sua possibilità di accedere a un covo, una tana sotterranea o un nascondiglio sicuro in cui dormire. Animali come i cavalli, che dormono all'aperto e sono dunque a forte rischio di predazione, dedicano al sonno pochissimo tempo. Le specie predate che però utilizzano tane e nascondigli dormono molto, tenendosi in questo modo anche lontane dai pericoli. I predatori invece tendono a dormire ovunque e in qualunque momento desiderano, anche per lunghi periodi di tempi. Da sottolineare che in realtà solo raramente accade che la vittima sia sorpresa dal cacciatore nel sonno perché i due antagonisti condividono per lo più lo stesso ritmo sonno-veglia. Il sonno inoltre può costituire un compromesso fra la quantità di energia accumulabile e quella spendibile nell'arco delle 24 ore. Gli animali più piccoli, che tendono ad avere tassi metabolici più elevati, dormono in genere di più degli animali più grandi, che hanno tassi metabolici inferiori. Molti animali, in aggiunta, ricorrono al letargo per sopravvivere alla scarsità di cibo. Per quanto riguarda la quantità e la distribuzione del sonno nelle 24 ore in rapporto al ritmo luce/buio, vi sono delle differenze tra le diverse specie di Mammiferi. Nei Primati il sonno è monofasico e concentrato prevalentemente nelle ore notturne, con qualche pisolino diurno. Nella maggior parte dei Mammiferi, invece, è polifasico ed il periodo di sonno è interrotto da frequenti brevi risvegli. Il sonno REM sembrerebbe essere una prerogativa degli animali omeotermi (Mammiferi, Uccelli) con specifiche differente inerenti la presenza o meno della caratteristica atonia muscolare.

Ontogenesi

La qualità e quantità del sonno negli esseri umani varia molto significativamente lungo l'arco della vita nella sua struttura e nella sua periodicità. Tra la 20° e la 28° settimana di gestazione, il feto comincia a presentare cicli di riposo/attività. Alla nascita ci sono due tipi di sonno, individuabili già verso la 32° settimana di gestazione: il "sonno attivo" equivalente al sonno REM dell'adulto e "il sonno quieto". Il primo è

contraddistinto da un'attività EEG theta di medio voltaggio (25-50 µV) assai poco caratterizzata, dalla presenza di movimenti oculari, irregolarità del respiro, atonia muscolare e movimenti mimici del viso; il secondo è costituito o dal cosiddetto "tracciato alternante", cioè un'attività di basso voltaggio alternata ogni 7-8 secondi da scoppi di onde delta di alto voltaggio, oppure da un'attività lenta continua (0,5-2 Hz), con la presenza di respiro regolare e movimenti limitati a qualche scossa degli arti o del mento.

Nei neonati immaturi, il tipo di sonno è difficilmente classificabile quindi viene definito "sonno indeterminato". Verso la 6°-8° settimana di vita compaiono le spindles e a 2 mesi i complessi K.

Alla nascita il bambino trascorre in sonno circa il 70% del suo tempo. Esso è distribuito uniformemente nelle 24 ore secondo cicli ritmati di circa 4 ore sui pasti e sui bagnetti. Già dopo il 2° mese di vita comincia ad assumere un'organizzazione ciclica, infatti la maggior parte del sonno si concentra nelle ore notturne. Nei primi 3 anni di vita si verificano brevi sonnellini a metà mattina e nel primo pomeriggio. Dai 3 ai 5 anni scompare il sonnellino mattutino e poi, gradualmente quello pomeridiano. Verso i 4 anni di età la durata totale del sonno è di circa 10 ore, durante la pubertà intorno alle 8 ore mantenendosi sino alla maturità. Nelle persone anziane la durata si abbrevia su una media di 7 ore, mentre i risvegli notturni sono più frequenti e prolungati, ma la riduzione del sonno notturno è compensata dai sonnellini diurni, quindi il sonno nelle 24 ore viene ad essere quantitativamente uguale o superiore a quello di un adulto, ma è semplicemente più frammentato. Qualitativamente le modificazioni più marcate legate all'età riguardano le fasi NREM: nell'anziano le spindles diventano sempre meno numerose, il sonno lento profondo sempre meno rappresentato (le fasi 4 possono scomparire completamente) mentre aumentano le fasi 1.

Il sonno REM subisce con l'età poche variazioni sia qualitativamente che quantitativamente. Del tempo passato nel sonno il neonato trascorre il 35% nel sonno calmo e il 65% nel sonno attivo. Verso i 7 mesi il sonno REM si riduce fino ad una percentuale del 25-30% del sonno totale e si stabilizza nella pubertà su una percentuale di circa il 20%.

Con l'età varia anche la profondità del sonno, intesa come facilità di risvegliarsi ad uno stimolo: mentre è difficile svegliare un bambino dal sonno lento profondo, nelle persone anziane ciò lo si ottiene facilmente.

Neuroanatomia

La sede del principale orologio biologico che regola il ritmo sonno-veglia è stata localizzata nel nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo e la prossimità ai nervi ottici fornisce l'informazione necessaria sulla luce ambientale. Le connessioni con le altre parti dell'ipotalamo e con le due ghiandole dell'epifisi e dell'ipofisi gli permettono di influenzare i comportamenti ritmici attraverso il rilascio di ormoni.

Il principale determinante del sonno a onde lente è una particolare regione del prosencefalo (prosencefalo basale) localizzata anteriormente e dorsalmente all'ipotalamo, con ricche connessioni con il talamo e la corteccia cerebrale. I nuclei del rafe, situati lungo la linea mediana del tronco encefalico, partecipano anch'essi alla generazione del sonno ad onde lente. Queste strutture sembrano facilitare il sonno inibendo lo stato di attivazione (arousal) prodotto dalla formazione reticolare ascendente. Anche il *locus coeruleus* pontino è associato con la veglia; i livelli della sua

attività sono ridotti nel sonno ad onde lente e praticamente assenti nel sonno REM. Quest'ultimo è inibito anche dai nuclei del rafe e dalla produzione di serotonina.

Il sonno REM è attivato da segmenti interagenti della formazione reticolare caudale (la parte della formazione reticolare situata nel romboencefalo). È presente, infine, un gruppo di neuroni, che promuovono il sonno, nel nucleo preottico ventrolaterale dell'ipotalamo (circa due terzi di questi neuroni sono inattivi durante la veglia e attivi durante il sonno), con connessioni con le strutture del tronco encefalico coinvolte nel mantenimento della veglia.

Neurochimica

Il nucleo soprachiasmatico regola, e inoltre risponde all'ormone melatonina, secreta dall'epifisi. La melatonina è prodotta anche nella retina, dove funge da neuromormone o da neurotrasmettore. In entrambe le sedi la secrezione di melatonina avviene di notte. Nella specie Umana il livello di melatonina ha il suo picco intorno alle 4 del mattino, ora in cui risulta molto difficile restare svegli. Un altro ormone soggetto a fluttuazioni in accordo con il ciclo veglia-sonno è il cortisolo, prodotto dal surrene. I livelli di cortisolo sono di norma alti la mattina e bassi durante la notte. Livelli di questo ormone più alti si associano ad aumento della pressione sanguigna, accelerazione del battito cardiaco e mobilizzazione dell'energia dai depositi corporei. L'ormone della crescita viene rilasciato soprattutto durante gli stadi 3 e 4 del sonno.

Hanno un ruolo nei cicli veglia-sonno anche la dopamina, l'istamina, la serotonina, l'acetilcolina e il GABA. La dopamina ha un ruolo importante nello stato di arousal e il suo rilascio nel cervello è stimolato dalla formazione reticolare, attraverso le sue connessioni con i gangli della base, il talamo e il prosencefalo basale. L'istamina viene utilizzata come neurotrasmettore principale da un gruppo di neuroni del talamo, i quali hanno vaste proiezioni su tutto il prosencefalo. L'attività di questi neuroni è associata allo stato di vigilanza, infatti il livello di istamina è alto durante la veglia, ma relativamente basso durante il sonno ad onde lente e il sonno REM. La serotonina, rilasciata dai nuclei del rafe, ha un ruolo importante nella regolazione del sonno. L'acetilcolina è utilizzata nel controllo del sonno REM dai neuroni della formazione reticolare caudale. Raggiunge i livelli più alti non solo nel sonno REM ma anche durante la veglia e i livelli più bassi nel sonno ad onde lente. Il sonno REM è inibito dalla norepinefrina, prodotta nel locus coeruleus. Le modalità di integrazione di questi processi biochimici avviene grazie al nucleo preottico ventrolaterale, i cui neuroni rilasciano il GABA, un neurotrasmettore che inibisce lo stato di veglia.

Quando iniziamo ad addormentarci, l'attività di questo nucleo inibisce l'azione dei neuroni del tronco encefalico che mantengono lo stato di veglia. Questa inibizione riduce il rilascio di norepinefrina e di acetilcolina e può portare il sonno. L'attivazione dell'attività del nucleo preottico ventrolaterale può avvenire in risposta alla temperatura, alla luce o a messaggi chimici non ancora noti.

Macrostruttura del sonno

La valutazione elettroencefalografica insieme alla valutazione dei parametri vegetativi (respirazione, saturazione di ossigeno, attività cardiaca) e dei muscoli antigravitari consentono di identificare le variazioni dell'attività cerebrale caratteristiche delle varie fasi del sonno. Si ha desincronizzazione dell'attività cerebrale quando i neuroni non scaricano all'unisono, attività correlata con un comportamento più vigile, a differenza

della sincronizzazione che caratterizza gli stadi profondi del sonno.

La macrostruttura del sonno è costituita dall'insieme degli stadi che lo compongono. Il sonno consiste in fasi alternate di sonno ad onde lente (SWS, Slow Wave Sleep) e sonno REM (Rapid Eye Movement). Il sonno inizia con l'ingresso nello Stadio1, durante il quale l'EEG si distingue a malapena dall'EEG di una persona sveglia ma assonnata; nello Stadio1 si manifesta un'attività a onde theta (4-7 cicli al secondo). La frequenza cardiaca e la tensione muscolare iniziano a diminuire. Dopo 10-15 minuti dalla Stadio1 si passa allo Stadio2, in cui la frequenza cardiaca e la tensione si riducono ulteriore. Nel tracciato dell' EEG incominciano ad apparire i fusi del sonno, brevi treni di onde molto rapide, 12-14 cicli al secondo, che durano circa mezzo secondo. Il complesso K è un breve scoppio di attività osservabile solo nello Stadio2. Benché la loro insorgenza sia spontanea, possono anche manifestarsi in risposta a stimoli inattesi, ad esempio suoni molto forti. Fusi e complessi K possono riflettere il tentativo del cervello di continuare a monitorare l'ambiente esterno senza interrompere il sonno. Dopo circa 15 minuti di Stadio2 si entra nello Stadio3 e poi nello Stadio4 caratterizzati dalle onde delta, ovvero le onde più grandi, più lente (da 1 a 4 cicli al secondo) e più sincronizzate di tutte quelle che si manifestano durante il sonno. Gli Stadi 3 e 4 differiscono rispetto alla proporzione di onde delta: nello Stadio4 queste onde rappresentano almeno la metà di tutta l'attività registrata. Risvegliarsi da questa fase è piuttosto difficile; la persona può sperimentare un notevole disorientamento prima di essere del tutto sveglia. Dopo circa 90 minuti di sonno a onde lente, insorge il primo periodo di sonno REM. Questa fase del sonno è caratterizzata dall'associazione fra un'attività cerebrale simile a quella della veglia e l'aspetto esteriore del sonno profondo, il sonno REM infatti è chiamato anche sonno paradosso. La transizione dalla Stadio4 del sonno SWS alla fase REM è piuttosto rapida, ma di solito prevede brevi passaggi dagli Stadi SWS 3 e 2. I periodi di sonno REM ricorrono a intervalli di circa 90 minuti. In 8 ore di sonno, si hanno mediamente 5 periodi di sonno REM. Durante la fase REM l'attività EEG è molto simile alle onde beta (15-20 cicli al secondo) che si osservano nello stato di veglia, e ad esse si affiancano occasionalmente anche onde theta. I bulbi oculari compiono movimenti periodici. Il sistema nervoso autonomo diventa molto attivo e il battito cardiaco, la pressione sanguigna e il respiro possono accelerare o diventare irregolari.

In generale la prima metà della notte è caratterizzata da periodi SWS più lunghi, alternati a brevi periodi REM. Durante queste prime 4 ore sono particolarmente presenti gli Stadi 3 e 4. Nella seconda metà della notte il pattern del sonno cambia: il sonno REM diventa dominante e si hanno solo gli stadi più leggeri del sonno SWS. Durante le ultime 4 ore di sonno, gli Stadi 3 e 4 possono essere infrequentati o del tutto assenti. Di solito l'ultima mezz'ora, circa, di sonno è occupata da un periodo REM; di frequente infatti ci risvegliamo con la coscienza che stavamo sognando.

Microstruttura del sonno

La microstruttura del sonno è costituita da eventi fasici della durata di alcuni secondi e caratterizzati da fenomeni come i microrisvegli (arousals). I microrisvegli sono un indice indiretto di sonno discontinuo e frammentato; il loro numero aumenta linearmente con l'avanzare dell'età e rappresentano fenomeni fisiologici spontanei. La frequenza cardiaca varia in rapporto ai microrisvegli. Nel giovane si ha soltanto un lieve incremento di questo parametro, ma nell'anziano, se vi sono microrisvegli di una certa importanza, si può rilevare una notevole impennata della frequenza cardiaca. I

microrisvegli si presentano periodicamente e a fasi cicliche (fasi CAP intervallate a fasi non CAP). Il CAP rappresenta una modalità attiva che il cervello mette in atto per preservare il sonno, determinando continue fluttuazioni del livello di vigilanza. Il cervello che dorme infatti non è “staccato” dal mondo esterno, ma deve interagire con esso, quindi seleziona continuamente ed elabora le informazioni che arrivano dall'esterno. Vi è un gioco di forze tra stimoli risveglianti e stimoli ipnoinducenti.

Il Cyclic Alternating Pattern (CAP) è definito come un pattern EEG stereotipato e periodico del sonno NREM, caratterizzato da ripetute sequenze spontanee di eventi transienti che si stagliano chiaramente dal ritmo di fondo, con una brusca variazione della frequenza/ampiezza. Questi eventi transienti rappresentano la fase A del CAP, mentre il ritorno al ritmo di fondo coincide con l'intervallo che separa gli elementi ripetitivi (fase B). Sia la fase A che la fase B del CAP possono durare dai 2 ai 60 secondi. Questo pattern EEG è definito ciclico perché gli eventi transienti si ripetono ciclicamente. Ogni ciclo è formato da una fase A seguita da una fase B. Una successione di cicli CAP compone una sequenza CAP, più esattamente ci devono essere almeno due cicli CAP per avere una sequenza. Tutte le sequenze CAP iniziano con una fase A e finiscono con una fase B. In maniera più puntuale si può dire che una sequenza CAP è data da tre o più fasi A separate l'una dall'altra da almeno 2 secondi e non più di 60, con l'ultima fase A che deve chiudere la sequenza ma non deve essere inclusa in essa. Le restanti fasi A, separate da più di 60 secondi, sono considerate “isolate”, non sono incluse nella sequenza e di conseguenza non verranno conteggiate nel calcolo del CAP rate (la percentuale di sonno NREM occupato da sequenze CAP). Il CAP appare in tutti gli stadi del sonno NREM. La fase A del CAP è classificata in tre differenti tipi: A1, A2 e A3. Questa

classificazione si basa su una proporzione tra onde lente ad alto voltaggio (sincronizzazione EEG) e ritmi rapidi a bassa ampiezza (desincronizzazione EEG) per l'intera durata della fase A. Nel sottotipo A1 è preminente la sincronizzazione EEG, infatti, laddove presente, la desincronizzazione occupa <20% dell'intera durata della fase A. Il sottotipo A2, invece, è costituito da un mix di ritmi lenti e rapidi con il 20-50% occupato da desincronizzazione EEG. Le A2 si associano a moderato aumento del tono muscolare e/o della frequenza cardiorespiratoria. Il sottotipo A3 è caratterizzato da ritmi rapidi a basso voltaggio con più del 50% della durata della fase A di desincronizzazione. Le A3 si associano ad un notevole aumento del tono muscolare e/o del rate cardiorespiratorio. Da un punto di vista dell'architettura fisiologica del sonno, si può affermare che le A1 sono coinvolte nella “costruzione” e nel mantenimento del sonno profondo, mentre le A2 e A3 sono maggiormente presenti negli stadi di sonno leggero che precedono l'inizio della sincronizzazione EEG del sonno REM. Il CAP è un ottimo indice di sonno non ristoratore, l'aumento del CAP di fatto indica che uno o più fattori stanno interferendo con il processo di consolidamento del sonno. Diversamente, il non-CAP, cioè l'assenza di CAP per più di 60 secondi, si associa ad una globale condizione di stabilità dove tutti i sottosistemi che controllano ed influenzano i meccanismi del sonno hanno raggiunto una reciproca interazione bilanciata. Per CAP rate si intende il rapporto percentuale del tempo totale di CAP sul tempo totale di sonno NREM. Il CAP rate può essere misurato sia nel sonno NREM che nei singoli stadi del NREM (in questo caso sarà dato dal rapporto percentuale del tempo di CAP in un determinato stadio di sonno sulla durata totale dello stesso stadio). Il CAP rate è un indicatore della qualità del sonno, il suo rapporto è inversamente proporzionale alla

qualità del sonno: maggiore è il CAP rate peggiore è la qualità del sonno. E' uno degli indici del CAP più usati per scopi clinici.

I DISTURBI DEL SONNO

I disturbi del sonno sono molto frequenti e possono essere generati da anomalie dei meccanismi che regolano il sonno, da fattori psichici e da fattori ambientali. Secondo l'ICSD (International Classification of Sleep Disorders) sono raggruppati in tre categorie: dissonie, parassonne e disturbi del sonno secondari a patologie mediche e psichiche.

LE DISSONNIE

Le dissonie sono disturbi che riguardano gli aspetti quantitativi e qualitativi del sonno e comprendono: le insonnie, le ipersonnie e i disturbi del ritmo circadiano.

L'INSONNIA è una mancanza di sonno, che nel bambino presenta caratteristiche differenti rispetto a quelle dell'adulto. I quadri clinici variano a seconda dell'età del bimbo, infatti vengono classificate in: insonnie nel primo anno di vita, insonnie da un anno all'età scolare ed insonnie dell'adolescenza.

Le insonnie nel primo anno di vita sono:

- Sindrome da eccessiva ingestione notturna di liquidi: caratterizzata da più di tre risvegli notturni con difficoltà a riaddormentarsi senza ingerire cibo o bevande, la terapia è di tipo comportamentale;
- Coliche: frequenti nei primi 3-4 mesi di vita caratterizzate da attacchi di irritabilità, irrequietezza e pianto per più di tre ore al giorno, dovute ad un'alterazione dei processi di maturazione dei meccanismi di attivazione ed inibizione del ciclo sonno-veglia oppure ad un'alterazione della secrezione di melatonina, la terapia è una corretta igiene del sonno;
- Disturbo di inizio del sonno per associazione: il bambino ha un normale risveglio ma si addormenta solo se in presenza di certi oggetti o circostanze altrimenti piange, la terapia è di tipo comportamentale, eliminando gradualmente le associazioni errate;
- Insonnia da allergia alimentare: correlata all'assunzione di un alimento, spesso il latte vaccino, che provoca una risposta allergica che scompare con la rimozione dall'alimentazione dell'allergene.

Le insonnie da un anno all'età scolare sono:

- Insonnia da cause psicologiche e paure dell'addormentamento: legata ad un'alterazione della relazione madre-bambino che genera nel bambino una sensazione di inadeguata protezione e problematiche nell'area transizione del passaggio veglia-sonno;
- Disturbo da inadeguata definizione del limite: il bambino rifiuta di andare a letto nell'ora stabilita e si alza ripetutamente, è dovuto ad una difficoltà dei genitori nello stabilire e far rispettare le regole al momento dell'addormentamento, la terapia è di tipo comportamentale.

Le insonnie in adolescenza sono:

- ✓ Igiene del sonno inadeguata: dovuta a profondi cambiamenti sociali, a cui segue un'inversione del ritmo sonno-veglia, eccessiva sonnolenza o iperattività, difficoltà scolastiche e sociali, il trattamento è di tipo comportamentale;
- ✓ Insonnia da assunzione di farmaci o sostanze stimolanti.

Le IPERSONNIE sono disordini caratterizzati da eccessiva sonnolenza, che possono manifestarsi con irritabilità, iperattività, aggressività, disturbi dell'attenzione e disturbi dell'apprendimento. Vengono classificate in essenziali e secondarie.

Le principali ipersonnie essenziali sono:

- ❖ Narcolessia: caratterizzata da senso di stanchezza diurna, diminuzione di energie, attacchi di sonno, allucinazioni ipnagogiche, paralisi da sonno durante l'addormentamento o al risveglio, attacchi cataplettici (perdita del tono muscolare), causata probabilmente da un difetto biochimico del SNC di origine genetico, il trattamento terapeutico è di tipo comportamentale e farmacologico;
- ❖ Ipersonnia idiopatica centrale: costituita da episodi di sonno NREM diurno e prolungati periodi di sonno non riposante notturno e frequente negli adolescenti;
- ❖ Sindrome di Kleine-Levin: presenta sonnolenza diurna, iperfagia compulsiva e disturbi del comportamento sessuale, frequente in età prepuberale-adolescenziale, dovuta ad una disregolazione del sistema limbico-mesencefal-ipotalamo, terapia farmacologica.

Le ipersonnie secondarie sono:

- da cause mediche;
- da cause psichiche;
- da farmaci o sostanze tossiche;
- da apnee in sonno, dovute all'ipertrofia adenoidea.

I DISTURBI DEL RITMO CIRCADIANO sono causati dall'incoordinazione tra il ciclo sonno-veglia dell'individuo e le esigenze dell'ambiente in cui vive e si risolvono eliminando le condizioni che hanno causato lo scompenso dell'orologio biologico. Sono:

- Sindrome della fase di sonno ritardata: frequente in epoca adolescenziale, caratterizzata da un ritardo dell'orario di addormentamento e di risveglio, con conseguente disfunzione nell'ambito scolastico, lavorativo e sociale, causata da sindromi psicopatologiche o da abuso di sostanze (es.alcol);
- Sindrome della fase di sonno anticipata: costituita dalla fase di sonno che inizia e finisce prima dell'orario desiderato;
- Ritmo sonno-veglia irregolare: caratterizzata da episodi di sonno frazionati nelle 24 ore con conseguente sonnolenza diurna, difficoltà di concentrazione e insomma notturna, dovuta a disfunzioni cerebrali congenite o degenerative;
- Sindrome ipernictemerale: caratterizzata da periodi asintomatici alternati a periodi di insomma notturna e sonnolenza diurna, presente in bambini ciechi o con deficit cognitivo;
- Sindrome da salto dei fusi orari.

LE PARASONNIE

Le parassonne sono eventi comportamentali indesiderabili e complessi che si verificano nel sonno o in relazione a un arousal. Tali eventi sono la manifestazione di un'attivazione del SNC trasmessa alla muscolatura scheletrica e al sistema nervoso vegetativo. Non alterano mai la normale architettura del sonno e si verificano generalmente nelle fasi di transizione tra uno stadio e l'altro. Hanno un'elevata

familiarità e un'evoluzione benigna, infatti scompaiono durante l'adolescenza. Si distinguono in: disturbi dell'arousal, disturbi della transizione sonno-veglia, parassonnie associate al sonno REM e altre parassonnie.

I DISTURBI DELL'AROUSAL vengono chiamati così poiché il processo che si trova alla loro base è un risveglio incompleto che causa comportamenti caratterizzati da movimenti semifinalistici. Sono:

- Risveglio confusionale: caratterizzato da un esordio prima dei 5 anni con una durata dell'episodio da pochi minuti a un'ora, in cui il bambino sembra sveglio ma è confuso, disorientato e l'evento può iniziare con un lamento e sfociare in pianto;
- Sonnambulismo: esordio tra i 4 e gli 8 anni con picco a 12 anni, costituito da movimenti automatici più o meno complessi che possono sembrare finalizzati a cui si associano spesso vocalizzi incomprensibili, con una durata media di 10 minuti;
- Pavor nocturnus: esordio tra i 2 e i 4 anni, l'episodio inizia con un grido di terrore, poi intensa agitazione, pallore, sudorazione, sguardo fisso, tachicardia, tachipnea, assenza di risposte agli stimoli esterni, con successivo addormentamento ed amnesia al risveglio, durata di pochi minuti.

La terapia dipende dalla frequenza degli episodi, se è inferiore ad uno a settimana si consiglia di dare una regolarità al ritmo sonno-veglia, di non svegliare il bambino, di adottare tecniche di rilassamento e rendere più sicuro l'ambiente domestico, se invece è plurisettimanale viene utilizzato un trattamento farmacologico.

I DISTURBI DELLA TRANSIZIONE SONNO-VEGLIA si presentano appunto nel passaggio sonno-veglia, veglia-sonno e tra uno stadio e l'altro. Sono:

- ✓ Mioclonie ipniche: scosse miocloniche rapide con interessamento di tutto il corpo o prevalentemente degli arti inferiori, frequenti nell'infanzia, dovute ad irregolarità del ritmo circadiano, stress;
- ✓ Movimenti ritmici del sonno: movimenti ritmici, ripetitivi e stereotipati con interessamento di diversi distretti muscolari, tipicamente del capo, esordio tra i 6 e i 9 mesi;
- ✓ Sonniloquio: emissione di suoni inarticolati o discorsi senza che il soggetto che abbia coscienza, durata variabile;
- ✓ Crampi notturni: sensazioni dolorose di tensione muscolare agli arti inferiori, che possono svegliare il soggetto.

Il trattamento dipende dalla frequenza degli episodi.

Le PARASSONNIE ASSOCIATE A SONNO REM principali sono:

- ❖ Incubi: sogni terrificanti, che portano al risveglio del bambino che ne ricorda il contenuto spaventoso, con una durata di almeno 10 minuti, prevalente tra i 3 e i 6 anni, terapia farmacologica solo se gli episodi sono molto ricorrenti;
- ❖ Paralisi del sonno: impossibilità di compiere qualsiasi movimento volontario durante l'addormentamento o il risveglio con interessamento di tutti i muscoli tranne i respiratori e quelli estrinseci dell'occhio, con durata di qualche minuto, la terapia consiste nell'eliminazione di stress, depravazione e sostanze alcoliche ed se necessario farmacologica;

- ❖ Disordini comportamentali nella fase REM: raro in età evolutiva, presenza di comportamenti auto ed eteroaggressivi associati ad immagini simili al sogno, dovuto a volte a lesioni encefaliche, la terapia è di tipo farmacologica.

Le ALTRE PARASOONIE sono dei disturbi del sonno che non hanno associazioni con lo stadio di comparsa. Le principali sono:

- ✓ Bruxismo: digrignamento dei denti per una contrazione ritmica ed involontaria dei muscoli masseteri, possono esserci sintomi secondari al risveglio quali cefalea e dolore facciale, causato da malocclusione, stress e ansia, con esordio tra i 10 e i 20 anni, gli episodi durano 5-15 secondi e si ripetono durante il sonno, manifestandosi soprattutto nello stadio 2 NREM, per il trattamento si utilizzano apparecchi ortodontici, tecniche di rilassamento;
- ✓ Sindrome della morte in culla: dovuta probabilmente a una disfunzionalità del sistema nervoso autonomo coinvolto nel controllo dell'attività cardio-circolatoria e/o respiratoria, può colpire i lattanti tra un mese ed un anno di vita;
- ✓ Enuresi notturna: minzione involontaria in un bambino di età superiore ai 5 anni, per almeno 3 mesi e con una frequenza di due volte a settimana, dovuta a fattori genetici, ritardo di maturazione dei sistemi del mantenimento della continenza o parziale riduzione della secrezione di ormone antidiuretico, la terapia è di tipo comportamentale e farmacologica, se c'è anche l'interessamento di disturbi emotivi si associa intervento psicoterapeutico;
- ✓ Russamento idiopatico: causato dall'ipertrofia adenotonsillare e generalmente non causa sonnolenza diurna o disturbi del sonno;
- ✓ Distonia parossistica notturna: automatismi di tipo distonico e discinetico durante il sonno NREM con interessamento di tutti gli arti con durata variabile;
- ✓ Apnea del sonno infantile: episodi di completa o parziale ostruzione delle vie aeree superiori, la sindrome viene detta OSAS e determina un'alterazione respiratoria che compromette il sonno causando sonnolenza diurna, cefalea, incubi, disturbi del comportamento e difficoltà di apprendimento, la terapia include diversi approcci a seconda dell'età del bambino e della gravità;
- ✓ Mioclonia neonatale benigno: mioclonie asincrone degli arti, del tronco e anche del capo, esordio nella prima settimana di vita e si risolve spontaneamente entro i primi tre mesi di vita;
- ✓ Sindrome da ipoventilazione centrale congenita, definita anche Maledizione di Ondine: disturbo del controllo autonomo della respirazione che determina ipoventilazione alveolare, si manifesta con cianosi durante il sonno, cefalea e sonnolenza diurna, la terapia consiste nell'insegnare al bambino ad assumere il controllo della respirazione in veglia con successivo miglioramento anche nel sonno, o nell'uso di ventilatori meccanici.

I DISTURBI DEL SONNO SECONDARI sono detti secondari poiché dipendono da quadri psicopatologici, ad esempio la depressione, o da situazioni mediche. Essendo il sonno una funzione connessa alla maturazione del SNC, qualsiasi alterazione cerebrale (congenita o acquisita), può interferire con esso. I disturbi possono essere conseguenza di lesioni a livello diencefalico, dei nuclei del tronco e di tutte le strutture encefaliche coinvolte nel sonno.

DISTURBI RESPIRATORI DEL SONNO

Tra i disturbi del sonno molto frequenti risultano i disordini respiratori che rappresentano un gruppo eterogeneo di disturbi caratterizzati da anomalie respiratorie nel corso del sonno che vanno dalla riduzione del flusso respiratorio alla interruzione degli atti respiratori (apnea).

Secondo la vigente classificazione internazionale dei disturbi del sonno (ICSD-2) i Disturbi respiratori in sonno (DRS) vengono distinti in:

SINDROMI DELLE APNEE CENTRALI IN SONNO

Nelle sindromi delle apnee centrali del sonno vengono incluse quelle condizioni nelle quali la cessazione del respiro si associa ad un mancato sforzo respiratorio a causa di una disfunzione del sistema nervoso centrale o cardiaco; queste forme possono essere idiopatiche o secondarie a condizioni patologiche note.

Tali sindromi si distinguono in:

- Apnea centrale primaria del sonno
- Apnea centrale in sonno dovuta al modello di respirazione di Cheyne-Stokes
- Apnea centrale in sonno dovuta alla respirazione periodica ad alta quota
- Apnea centrale in sonno dovuta a condizioni mediche no Cheyne-Stokes
- Apnea centrale in sonno dovuta a farmaci o altre sostanze
- Apnea primaria in sonno dell'infanzia

Sindromi delle apnee ostruttive in sonno

Nelle sindromi delle apnee ostruttive del sonno vengono incluse quelle condizioni nelle quali la cessazione del respiro è determinata da una ostruzione dell'albero respiratorio che si associa ad uno sforzo respiratorio.

Le sindromi da apnee ostruttive in sonno (OSAS) si distinguono in:

- Apnee ostruttive in sonno dell'adulto
- Apnee ostruttive in sonno del bambino

Sindromi ipoventilatorie/ipoossiemiche in sonno

Questa condizione può realizzarsi sia in forma idiopatica in paziente con normale meccanica polmonare o essere secondaria a condizioni mediche che alterano le normali proprietà meccaniche dei polmoni, la parte toracica o i muscoli ventilatori. Nello specifico si distinguono:

- Ipoventilazione alveolare non ostruttiva del sonno, idiopatica
- Sindrome ipoventilatoria alveolare centrale congenita

Ipoveventilazione/ipossiemia in sonno dovuta a condizione medica

- Ipoveventilazione/ipossiemia in sonno dovuta a patologia del parenchima polmonare o patologia vascolare
- Ipoveventilazione/ipossiemia in sonno dovuto a ostruzione delle basse vie aeree
- Ipoveventilazione/ipossiemia in sonno dovuta a disordini neuromuscolari e della parete toracica

Altri disordini respiratori in sonno

- Apnea del sonno/ disordine respiratorio in sonno non specificato

Apnea centrale primaria del sonno

E' una condizione caratterizzata alla polisonnografia da ricorrenti apnee centrali a causa delle quali la ventilazione e lo sforzo ventilatorio cessano simultaneamente in modo ripetitivo durante la notte portando ad una frammentazione del sonno che causa frequenti risvegli notturni ed eccessiva sonnolenza diurna.

È un disturbo tipico dell'età adulta, può presentarsi in concomitanza ad alcuni disturbi neurologici quali l'atrofia multisistemica e il morbo di parkinson, quando è presente disfunzione autonomica.

L'eziologia non è ancora definita con chiarezza, tuttavia l'ipotesi maggiormente dimostrata è quella di una instabilità del sistema di controllo respiartorio nella fase di transizione dalla veglia al sonno e talvolta nella fase NREM del sonno.

La corretta diagnosi impone l'effettuazione di un esame polisonnografico che consenta di documentare le apnee centrali caratterizzate da una durata superiore ai 10 secondi e associate ad una lieve desaturazione dell'O₂, e ad una prevalenza di fasi di sonno leggero (1-2NREM) a scapito del sonno profondo (SWS)

La diagnosi di tale condizione viene posta secondo i seguenti criteri:

- A. Il paziente riporta almeno un sintomo tra:eccessiva sonnolenza diurna, frequenti arousals, risvegli in sonno, insomnia, risveglio con dispnea
- B. La polisonnografia mostra più di 5 apnee centrali per ora di sonno
- C. Il disturbo non è riconducibile ad altra patologia nota

Lo strumento principe per la diagnostica differenziale tra CSA e altre forme di DRS è la polisonnografia che consente di differenziare innanzitutto tra apnee centrali ed ostruttive consentendo una agevole distinzione tra CSA e Sindromi delle apnee ostruttive in sonno; inoltre è possibile differenziare la CSA da altre forme di Sindromi da Apnee centrali come il modello di respirazione di cheynestokes,che è a sua volta caratterizzato dal tipico modello in crescendo decrescendo della respirazione, assente nella CSA.

Apnea in sonno primaria dell'infanzia (Idiopathic Alert Life-Threatening Event)

IALTE è l'acronimo di Idiopathic Apparent Life-Threatening Event, termine che può essere tradotto come “Evento Apparentemente Rischioso per la Vita”; questa condizione si riferisce ad un’ampia varietà di episodi acuti caratterizzati da un comune esordio clinico, rappresentato dalla variabile associazione di: difficoltà respiratoria, cambiamento del colorito cutaneo (pallore, cianosi o eritrosi) e del tono muscolare (ipo o iper-tono).

Tali forme sono state classicamente considerate sinonimo di Apnea Infantile, cioè di episodi di apnea che si verificano nei neonati dopo la 37a settimana di età post-concezionale (EPC), epoca della teorica maturazione dei centri respiratori bulbari. Questa impostazione è fuorviante poiché numerose evidenze dimostrano come la natura degli IALTE è molto complessa ed è ancora sostanzialmente non chiarita: un deficit del controllo del respiro è verosimilmente alla base della particolare “instabilità” di questi bambini, peraltro transitoria, perché limitata ad una particolare fase della loro vita [2]. Le principali alterazioni fisiopatologiche chiamate in causa nell'eziopatogenesi degli IALTE possono essere così riassunte:

1. alterazioni del “drive” respiratorio, sotto forma di ridotta responsività alle prove di stimolazione ipossica ed ipercapnica, maggior numero di pause apnoiche incremento del periodismo respiratorio, malfunzionamento dei sistemi neuronali troncoencefalici coinvolti nel controllo del respiro durante il sonno.
2. alterazioni della funzionalità respiratoria quali la riduzione del flusso massimale medio alla capacità funzionale residua (Vmax FRC), aumento dell’angolo di fase e maggior numero di episodi ipossiemici durante il sonno.
3. alterazioni dell’architettura del sonno.
4. alterazioni delle vie aeree superiori contrassegnate da malformazioni cranio facciali in grado di compromettere la respirazione notturna, elevata incidenza di OSAS in nuclei familiari con SIDS/ALTE plurimi, ostruzione a livello laringeo nei neonati pretermine e ridotto sviluppo della mandibola.
5. alterazioni a carico del SNA evidenziate da riduzione della risposta cardiaca al tilt-test e ipotensione posturale, alterazione della regolazione della pressione sanguigna con incremento della soglia di arousal nei bambini con ALTE imputabili ad OSAS e ipertono vagale.

Dal punto di vista respiratorio si rileva una prevalenza di apnee di tipo misto che sono pari al 50-75% di tutte le apnee dei neonati prematuri, quelle di tipo ostruttivo corrispondono invece al 10-20%, quelle puramente centrali al 10-25%.

La polisonnografia rappresenta il gold standard per la diagnosi, anche se i pazienti con sintomi ALTE o che presentano apnee al di fuori del periodo neonatale presentano eventi anche diurni per cui la polisonnografia può talvolta risultare negativa.

Criteri diagnostici per l'apnea primaria del sonno dell'infante:

Apnea del prematuro:

- A. Prolungate pause respiratorie centrali di durata di 20 secondi o più (o eventi di durata inferiore che includono modelli di respirazione ostruttiva o mista e sono associati con una fisiologica compromissione, incluso una diminuzione nella frequenza cardiaca, ipossia, sintomi clinici, o il bisogno di intervento infermieristico), sono registrati in un infante che abbia meno di 37 settimane di età concezionale.

Apnea dell'infante:

- A. Prolungate pause respiratorie centrali di durate di 20 secondi o più (o eventi di durata inferiore che includono modelli di respirazione ostruttiva o mista e sono associati con bradicardia, cianosi, pallore, o ipotonja marcata), sono registrati in un infante con un'età concezionale di 37 settimane o più.
- B. Per entrambi le diagnosi, il disordine non è meglio spiegato da un altro corrente disordine respiratorio, disordine medico o neurologico, o da farmaco.

SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE IN SONNO (Obstructive Sleep Apnea Syndrome, OSAS)

La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) è caratterizzata sul piano clinico, così come definita nella International Classification of Sleep Disorders-2, da sonnolenza diurna e/o alterazioni delle performance diurne e russamento notturno. Sul piano fisiopatologico l'OSAS è caratterizzata dalla comparsa durante il sonno di episodi ripetuti di ostruzione parziale o completa delle prime vie aeree associati a fasiche cadute dell'osso nasale e conseguenti desaturazioni di ossigeno dell'emoglobina arteriosa.

Il grado di ostruzione delle vie aeree superiori può essere di varia entità dando luogo a diversi eventi respiratori:

1. Eventi con ostruzione completa o apnee ostruttive, caratterizzati da cessazione del flusso aereo e persistenza di movimenti respiratori toracici e/o addominali.
2. Eventi con ostruzione parziale, a loro volta distinguibili in:
 - A. Ipopnee, caratterizzate da marcata riduzione del flusso aereo (almeno il 50% rispetto ai valori basali) con persistenza di movimenti respiratori toracici e/o addominali, associate o meno a ipossia.
 - B. Respiratory Effort Related Arousal (RERA) caratterizzati da limitazione del flusso aereo, con progressivo incremento dello sforzo respiratorio, seguito da rapido sblocco con contestuale arousal corticale repertabile all'esame elettroencefalografico.

Secondo gli standard internazionali, perché un evento respiratorio di ciascuna delle tipologie descritte possa essere considerato tale, deve avere una durata non inferiore a 10 secondi e non superiore a 3 minuti.

Apnea ostruttiva nel sonno del bambino

L'OSA pediatrico è caratterizzato da prolungata parziale ostruzione delle vie aeree superiori, un intermittente completa o parziale ostruzione (apnea o ipopnea ostruttiva) che disturbano la normale ventilazione. Alcuni bambini hanno episodi ciclici di apnea ostruttiva simile a quelli degli adulti con la sindrome.

Alcuni pazienti, particolarmente i bambini più piccoli, hanno un modello di ipoventilazione ostruttiva, che consiste in lunghi periodi di persistente parziale ostruzione delle vie aeree respiratorie superiori associato ad ipercapnia, desaturazione arteriosa di ossigeno, o ipercapnia e desaturazione. Alcuni bambini possono presentare un modello di UARS simile a quello visto negli adulti, che include russamento, senza un ostruzione identificata del flusso d'aria e sempre più oscillazioni della pressione esofagea negativa e arousal. Nei bambini, l'ostruzione delle vie aeree superiori si verifica prevalentemente durante il sonno REM. I bambini spesso non hanno arousal corticali in risposta ad ostruzioni delle vie aeree superiori, sebbene possono avere movimenti o autonomici arousal. Probabilmente come risultato di questa soglia superiore degli arousal, l'architettura del sonno è di solito normale con normale quantità del sonno ad onde lente.

Spesso brevi apnee ostruttive possono essere associate con severa ipossia poichè il bambino presenta un ritmo respiratorio più veloce e minore capacità funzionale residua rispetto agli adulti.

Le manifestazioni cliniche del bambino sono rappresentate, in accordo con quanto definito dalle linee guida dell'American Thoracic Society e dell'American Academy of Pediatrics da russamento notturno abituale, disturbi neurocognitivi e comportamentali. Le complicanze possono includere ritardo della crescita, disturbi neurologici, e nei casi più severi, ipertrofia ventricolare destra e ipertensione polmonare oggi meno frequenti grazie a una diagnosi precoce e a un efficace trattamento. La patologia, pur presentando alcune analogie con quella dell'adulto, risulta molto differente tanto che le definizioni e i criteri utilizzati per fare diagnosi di OSAS non sono applicabili in età pediatrica.

L'OSAS interessa bambini di tutte le età. In letteratura risultano disponibili pochi lavori epidemiologici nei quali la prevalenza dei disturbi respiratori del sonno in età prescolare e scolare varia ampiamente: dal 3,2% al 12,1% per il russamento abituale e dall'1,1% al 2,9% per l'OSAS. In Italia Brunetti et al. hanno evidenziato in uno studio condotto su 1 207 bambini una prevalenza del 4,9% per il russamento abituale e dell'1,8% per l'OSAS. Un valore di prevalenza più basso per OSAS (0,69%) rispetto a quanto dimostrato negli studi occidentali, a causa probabilmente di una diversa impostazione metodologica, è stato messo in evidenza in un recente studio condotto su una popolazione pediatrica tailandese.

Al contrario degli adulti, dove l'OSAS colpisce maggiormente i maschi, nei bambini l'incidenza è pressoché equivalente tra maschi e femmine. I bambini con ostruzione delle alte vie respiratorie hanno più frequentemente ipopnee (riduzione del flusso aereo) piuttosto che apnee e la definizione basata sul numero di apnee per ora di sonno rischia di non diagnosticare delle OSAS importanti. A volte le ipopnee durano parecchi minuti configurando una ipoventilazione ostruttiva con ipercapnia.

Le alte vie respiratorie sono un complesso sistema anatomo funzionale che comprende: il naso, il faringe (nelle sue tre componenti nasofaringe, orofaringe, laringofaringe), la laringe e la trachea extratoracica. Qui hanno sede varie funzioni: la fonazione, la respirazione, la deglutizione.

Una corretta coordinazione di queste funzioni permette una buona fonazione, una deglutizione adeguata e una protezione delle basse vie respiratorie. Questo complesso si caratterizza per essere costituito da due porzioni rigide:

- una prossimale (il nasofaringe) e una distale (l'ipofaringe) alle quali si interpone
- una porzione semirigida (l'orofaringe) mantenuta pervia prevalentemente dall'attività muscolare. Schematicamente la performance delle alte vie aeree è garantita da tre componenti:
- una neuromuscolare, rappresentata dai muscoli dell'orofaringe;
- una anatomo strutturale che comprende la struttura craniofacciale, l'apparato stomatognatico e i tessuti molli (tessuto linfoide, mucose e tessuto adiposo che circonda il collo);
- una neurologica che assicura il controllo della respirazione e del meccanismo dell'*arousal*.

L'*arousal* è un microrisveglio, meglio un alleggerimento del sonno che permette di richiamare il controllo neurologico corticale quando si verificano eventi avversi o si percepisce un allarme.

La coordinazione e l'interdipendenza tra le varie strutture e funzioni sopra elencate garantiscono un corretto funzionamento delle alte vie respiratorie.

Aspetti neuromuscolari

Approssimativamente, 30 coppie di muscoli sono responsabili del complicato funzionamento delle alte vie aeree e, sebbene a ognuno corrisponda un'azione specifica, il tono delle vie aeree è garantito dall'azione sinergica di ogni gruppo di muscoli.

Da qui la difficoltà di studiare il peso della componente muscolare sull'eziopatogenesi della sindrome. Lo studio di singoli muscoli, infatti, non rappresenta quasi mai il reale stato delle vie aeree.

Per esempio, un aumento dell'attività del muscolo genioglosso (il maggior dilatatore del faringe) non sempre implica un aumento del calibro delle alte vie aeree [24]. Il costrittore del faringe innervato dal IX e X paio di nervi cranici, nelle sue componenti superiore, media e inferiore è uno dei più potenti muscoli ad attività restrittiva. Sull'altro versante, il genioglosso, innervato dal XII paio di nervi cranici, va dalla spina mentale superiore, sulla faccia posteriore della sifissi mentale, alla base della lingua e agisce

come uno dei più potenti dilatatori del faringe. La riduzione della sua attività è infatti associata a un incremento delle resistenze complessive delle alte vie.

In passato si pensava che la funzione venisse mantenuta da un'attività tra muscoli agonisti e antagonisti. In realtà, Kuna et al. hanno dimostrato che un'attivazione inspiratoria fasica del costrittore superiore del faringe è associata alla riapertura delle vie aeree dopo *arousal* in pazienti con apnee ostruttive. Si ipotizza, quindi, che il costrittore superiore del faringe aiuti ad aumentare la rigidità e quindi il tono delle vie aeree stabilizzando l'attività del genioglosso. I muscoli faringei agirebbero non solo come dilatatori o costrittori, ma anche come tensori nella regolazione della *compliance* della parete dell'orofaringe. Per comprendere perché le vie aeree superiori, ridotte di calibro per la presenza di vegetazioni adenoidee e ipertrofia tonsillare, durante la veglia mantengono una buona ventilazione, mentre durante la notte determinano eventi respiratori ostruttivi, bisogna pensare che il controllo del respiro e il controllo neuromuscolare si modifichino durante il sonno. Durante il sonno il controllo del respiro è affidato al sistema nervoso autonomo e tutti i muscoli respiratori sono ipotonici o atonici a eccezione del diaframma che, in fase inspiratoria, crea una depressione tale da far collassare il faringe nella sua parte a maggiore *compliance* (l'orofaringe). In questo modo, l'orofaringe tenderà naturalmente a collassare durante il sonno, in particolare durante il sonno REM quando l'ipotonica dei muscoli delle alte vie è più marcata. Questa è una caratteristica peculiare dei soggetti con OSAS.

Per quel che riguarda i tessuti molli, è utile sottolineare che l'ipertrofia del tessuto adenotonsillare è il più comune fattore di rischio nella genesi dei disturbi respiratori nel sonno. Già la presenza di tessuto adenoideo ipertrofico può essere causa di aumento delle resistenze delle alte vie; il naso, da solo, è responsabile del 50% delle resistenze respiratorie totali nel bambino sano. Pertanto, una riduzione della pervietà nasale può causare da sola disturbi respiratori nel sonno.

In questo contesto tutte le flogosi nasofaringee sia infettive sia immuno allergiche, aumentando il tessuto linfoide, contribuiscono all'aumento delle resistenze delle alte vie. L'ipertrofia adenotonsillare è responsabile di circa il 45-50% dei sintomi dell'OSAS, ma non è l'unico aspetto da considerare; non va infatti trascurata la posizione assunta dal bambino durante il sonno, come per esempio la flessione o la torsione del collo e la posizione prona che determinano una riduzione del calibro delle alte vie [27], e la struttura craniofacciale.

L'eccesso di tessuto adiposo che circonda il collo di un bambino obeso è anche esso un fattore ostruttivo che impegnă la respirazione soprattutto durante la notte.

Un ruolo rilevante va attribuito anche alle anomalie della struttura cranio facciale e stomatognatica: a parità d'ipertrofia adenotonsillare un paziente con una struttura stomatognatica piccola tenderà ad avere più problemi ostruttivi notturni di un paziente con una struttura adeguata o relativamente grande.

La micrognazia, la retrognazia, un palato duro stretto (palato ogivale) e un palato molle allungato, un mascellare contratto saranno fattori che contribuiranno alla genesi dell'ostruzione. Quando la mandibola è retroposta, o il mascellare è contratto, la lingua non può posizionarsi correttamente nella bocca, né può compiere movimenti adeguati così che, diventata ipotonica, durante la notte cade nel retrofaringe e impedisce la respirazione. D'altra parte, la contrazione del mascellare e il palato ogivale determinano una riduzione delle cavità nasali (il palato è il pavimento del naso) con impedimento alla respirazione nasale e precoce induzione della respirazione orale che, a sua volta, diventa causa di ulteriori anomalie della struttura craniofacciale. In questa ottica, il medico dovrà sempre valutare non solo il grado d'ipertrofia tonsillare, ma anche la lunghezza del palato molle, lo spessore della lingua, le caratteristiche morfologiche del volto, la conformazione del palato duro e della mandibola, il tipo di occlusione dentale e la conformazione del mento.

Per questi motivi, alcune sindromi che presentano o una riduzione del tono muscolare (come la sindrome di Down, la sindrome dell'X fragile e la sindrome di Chiari I & II) o conformazioni craniofacciali a rischio (sindrome di Down, sindrome di Apert) o macroglossia (sindrome di Down, mucopolisaccarosi e acondroplasie) o ipoplasia mandibolare (sindrome di Pierre Robin, sindrome di Treacher Collins) comportano un maggior rischio di OSAS.

Aspetti Neurologici

Nonostante abbiano un'ipertrofia adenotonsillare o una struttura stomatognatica piccola molti bambini non sviluppano OSAS. Inoltre, la gravità delle OSAS non è proporzionale al grado di ipertrofia adenotonsillare. Queste osservazioni aprono la strada ad altre considerazioni patogenetiche. L'ostruzione nell'OSAS è frequentemente preceduta da una breve pausa respiratoria apparentemente di origine centrale. Nei soggetti normali il recupero dell'attività respiratoria al termine di un evento ostruttivo è rapido ed è mediato da un'attivazione del tono muscolare. In pazienti con OSAS, al contrario, il ripristino del tono muscolare è ritardato e richiede un alleggerimento del sonno (*arousal*) suggerendo che è presente una disfunzione del sistema di controllo autonomico. In aggiunta, la muscolatura delle alte vie respiratorie rimane praticamente ipo/atonica durante l'evento ostruttivo, mentre l'attività dei muscoli toracici e diaframmatici è conservata. Di recente si è ipotizzato che l'ipotonica della muscolatura in regione orofaringea sia dovuta a una alterazione di aree cerebrali specifiche. Macey et al. hanno evidenziato una riduzione della sostanza grigia studiata in vivo mediante tomografia a emissione di positroni (PET) in siti multipli del cervello nei pazienti con OSAS, inclusa la corteccia frontale e parietale, il lobo temporale, l'ippocampo e il cervelletto. La perdita di materia grigia avverrebbe in aree del cervello adibite al controllo motorio delle alte vie così come in aree che contribuiscono alle funzioni cognitive. Questo potrebbe spiegare i deficit cognitivi frequentemente riscontrati in pazienti con OSAS. Ulteriori studi

sono necessari per chiarire se questi eventi siano primitivi o se siano conseguenza del difetto respiratorio. Recenti studi dimostrano che alla base dei difetti ostruttivi potrebbero esserci anche alterazioni della funzione del controllo del respiro geneticamente determinate, come suggerito dal disturbo respiratorio nella sindrome di Ondine.

Dal punto di vista sintomatologico, il paziente con disturbi respiratori nel sonno presenta ostruzione nasale, respiro orale, russamento o respiro rumoroso durante la maggior parte o tutte le notti; talvolta i genitori riferiscono di aver osservato apnee durante il sonno. Spesso vi è sonno agitato, assunzione di posizioni particolari (iperestensione del capo, seduti sul letto in posizione antiversa) e sudorazione profusa. I genitori possono assistere, durante la notte, a una respirazione forzata con rientramento delle pinne nasali o, nei casi più gravi, rientramenti al giugulo e intercostali. Frequentemente i genitori riferiscono anche parassonie come presenza di *pavor nocturnus*, enuresi e sonniloquio. Al mattino, il bambino si alza con una sensazione di secchezza delle mucose della bocca e comunque chiede acqua anche durante la notte a causa della respirazione orale; talvolta presenteràcefalea mattutina. Durante il giorno i sintomi più caratteristici saranno:

- l'iperattività;
- la presenza di deficit attentivo con un conseguente scarso rendimento scolastico;
- l'irritabilità.

Spesso la voce risulta modificata, si ha rinolalia e difficoltà alla pronuncia delle consonanti nasali (n, m). La sonnolenza risulta un sintomo meno frequente nel bambino rispetto all'adulto: solo il 20%, infatti, riferisce stanchezza o sonnolenza diurna e questo è prevalente nei bambini più grandi. Tuttavia il sintomo in questione risulta avere una specificità molto alta ovvero, quando presente, in associazione al russamento o alle apnee notturne, è fortemente predittivo di disturbo respiratorio nel sonno.

All'esame obiettivo i bambini presenteranno sostanzialmente tre fenotipi:

- un fenotipo classico che corrisponde sostanzialmente alla vecchia descrizione della **facies adenoides**. Il volto è allungato, spesso asimmetrico, l'espressione apatica, sofferente, gli occhi alonati con respirazione prevalentemente orale. Le labbra appaiono ipotoniche con perdita del sigillo labiale; le cartilagini alari risultano ipotoniche con narici ridotte di volume. Spesso sono presenti dismorfismi del volto: naso insellato o deviazioni del setto, con presenza o assenza di ipertrofia dei turbinati. È caratteristica di questo fenotipo la malocclusione scheletrica (alterazione dei rapporti di combaciamento dei denti determinata da difetti di crescita della mascella superiore e dalla posizione della mandibola); il palato risulta ogivale e stretto con verticalizzazione della struttura stomatognatica; il palato molle può essere allungato e le tonsille sono ipertrofiche e spesso occludenti; non di rado il bambino ha un ritardo di accrescimento staturo ponderale e può presentare *pectus excavatum* a causa del lavoro e degli sforzi respiratori;

- il fenotipo definito ***adult type*** è quello simile all'adulto caratterizzato dalla presenza di un'obesità più o meno importante, un collo corto e tozzo spesso associato a dismorfismi cranio facciali caratterizzati da una riduzione della dimensione verticale del volto e da una riduzione del terzo inferiore sempre del volto;
- il terzo tipo è quello definito ***congenital type*** caratterizzato prevalentemente da micrognazia, ipoplasia mandibolare, retrognazia, contrazione del mascellare o anomalie cranio facciali complesse. Questo fenotipo ha come espressione completa, per esempio, la sindrome di Pierre Robin ed è caratteristica dei dismorfismi cranio facciali presenti nelle sindromi congenite.

L'OSAS, se non trattata, può portare a serie complicanze tra cui: ritardo della crescita, cuore polmonare, ritardo mentale, oggi meno frequenti grazie alla diagnosi e al trattamento precoce. Più che un ritardo staturo ponderale è documentato un incremento della velocità di crescita dopo adenotonsillectomia che sembrerebbe più dovuto alla riduzione dello sforzo e del lavoro respiratorio notturno che a un aumento dell'introito calorico.

Le complicanze cardiache sono oggi poco frequenti, sebbene si possano rilevare all'ecocardiografia lievi aumenti delle pareti ventricolari. I bambini con OSAS possono avere un'ipertensione polmonare asintomatica.

L'ipertensione sistematica, complicanza frequente nell'adulto, è invece meno frequente nell'età pediatrica: vi sono alcuni studi che hanno dimostrato che i pazienti con OSAS hanno una pressione diastolica più elevata. È buona regola, quindi, controllare spesso la pressione arteriosa in questi bambini. Negli ultimi anni la ricerca si è concentrata sui danni neuro cognitivi dell'OSAS. Da oltre un secolo si conoscono le implicazioni neurocognitive della sindrome delle apnee ostruttive nel sonno. Già nel 1892 Sir William Osler descrisse, nel bambino, una associazione fra il russamento notturno, l'ostruzione delle alte vie respiratorie e il ritardo intellettuivo. Nel 1889 William Hill confermò quanto precedentemente descritto da Osler e dimostrò che l'asportazione delle adenoidi e delle tonsille determinava la scomparsa non solo dei sintomi respiratori notturni ma anche il recupero della funzione intellettuiva. I bambini con OSAS possono infatti mostrare comportamenti diurni caratterizzati da aggressività, iperattività, sonnolenza diurna e scarso rendimento scolastico. Non si conosce esattamente quale sia il legame eziopatogenetico fra i disturbi respiratori notturni e i sintomi comportamentali diurni. Certamente la frammentazione del sonno dovuta ai frequenti microrisvegli (*arousal*), l'ipoventilazione e gli squilibri dei gas ematici che questi bambini sperimentano durante il sonno giocano un ruolo importante nella genesi di questi disturbi. Il dato rilevante è che il 20-30% dei bambini con OSAS o con russamento notturno ha problemi attentivi e di iperattività. Gozal et al., in uno studio condotto su una popolazione di 1.588 bambini scolarizzati di età compresa tra i 13 e i 14 anni, hanno dimostrato che bambini con rendimento scolastico basso riferivano, all'anamnesi, russamento e intervento di adenotonsillectomia durante i primi anni di vita, con una frequenza significativamente maggiore rispetto ai loro coetanei con

rendimento scolastico alto. Questi dati supportano l'ipotesi che i danni neurocognitivi conseguenti ai disturbi respiratori nel sonno che si verificano nei primi anni di vita (epoca del massimo sviluppo di tali funzioni) possano essere recuperabili solo in parte, creando una sorta di debito di apprendimento che potrà compromettere il futuro del bambino. Quale sia la prognosi a lungo termine dei bambini affetti da OSAS non è del tutto noto. Non è chiaro se l'OSAS del bambino sia precursore dell'OSAS dell'adulto o se questa sia una malattia diversa dalla forma adulta. Esiste un solo studio in letteratura sul *follow-up* a lungo termine. In tale studio è evidenziato come pazienti trattati con adenotonsillectomia da bambini presentavano, nel 13% dei casi, una recidiva nelle fasi successive della vita. In questi pazienti, fattori predisponenti come un faringe ridotto di volume, vie aeree ristrette, una riduzione del tono muscolare delle alte vie aeree, possono pregiudicare la respirazione notturna nell'età adulta. L'asportazione del tessuto linfatico determina un miglioramento temporaneo dei sintomi che nelle età successive, per il verificarsi di nuovi fattori di rischio (produzione di androgeni durante la pubertà, aumento di peso, eccessiva assunzione di alcol), possono riproporsi come OSAS di tipo adulto. Tale osservazione sottolinea la grande importanza nella scelta terapeutica: oltre alla risoluzione dei sintomi la terapia dovrebbe agire anche sulla rimozione dei fattori di rischio come la struttura craniofacciale e il controllo neuromuscolare. Non ci sono ancora evidenze scientifiche in questo campo. Il perché in alcuni bambini il tessuto linfatico, adenoidi e tonsille, si accresca così tanto da impedire la respirazione, è una domanda tuttora aperta.

LE CEFALEE PRIMARIE IN ETÀ EVOLUTIVA

La cefalea è un disturbo doloroso ricorrente o cronico, molto diffuso nella popolazione generale, che rappresenta anche una delle patologie più frequenti nell'infanzia e nell'adolescenza, come emerge da studi di prevalenza condotti nei paesi industrializzati e più recentemente anche nei paesi in via di sviluppo. Infatti, numerose evidenze epidemiologiche suggeriscono che la cefalea, e in particolare l'emicrania, si manifesta per la prima volta, in età evolutiva.

Il carattere disabilitante della cefalea, insieme alle ripercussioni sulla vita familiare e scolastica, ne fanno comunque una malattia con un notevole impatto sociale anche in questa fase della vita. I criteri classificativi della recente revisione dell'International Headache Society (IHS 2013- ICHD-3) rappresentano il punto di riferimento essenziale per un corretto inquadramento delle diverse forme di cefalea anche per l'età evolutiva (sebbene i criteri siano specificati per l'età pediatrica solo per l'emicrania senza aura e poche altre note sulle forme). Occorre, tuttavia, considerare che nel giovane paziente, soprattutto in età prescolare, le varie forme morbose possono assumere aspetti peculiari che talora si discostano da quelli propri dell'età adulta e, soprattutto, che non segue un rigido schema quanto piuttosto si propende attualmente a considerare il soggetto cefalalgico poiché è possibile presentare in fasi diverse sintomi differenti. In questa ottica la cefalea è da intendersi come un continuum con possibilità di periodi di franca emicrania frammati ad altri di chiara sintomatologia tensiva.

L'interesse che molti ricercatori dimostrano per la cefalea in età evolutiva dipende anche dal fatto che essa può essere studiata meglio nei suoi meccanismi etiopatogenetici rispetto a quella degli adulti; infatti dal momento dell'insorgenza dei primi sintomi fino a quello della diagnosi intercorre generalmente un breve intervallo di tempo durante il quale nel soggetto non sono ancora subentrato le trasformazioni croniche a livello dei neurotrasmettitori e neuromediatori del dolore e le sovrastrutture psicologiche secondarie allo stress e alla cronicizzazione del dolore .

Le difficoltà dell'anamnesi e dell'esame obiettivo sono inversamente proporzionali all'età esaminata e pertanto, solo attraverso l'osservazione del comportamento del bambino si possono quantificare sia l'intensità del dolore , generalmente in tre livelli, sia la presenza di sintomi quali la fonofobia o la fotofobia. Anche i termini relativi alla qualità del dolore devono essere esemplificati (ad esempio: pulsante: come " il cuore che batte nella testa" gravativo-costrittivo: " come un casco che stringe, che pesa; trafittivo:" come un ago che attraversa il cervello"). Notizie importanti circa la sede e la lateralizzazione del dolore o la presenza di sintomi dell'aura possono essere, infine, dedotte dal disegno, specie nei pazienti più piccoli.

Nell'odierna classificazione sono state introdotte, per l'età evolutiva, alcune modifiche relative alle caratteristiche dell'emicrania, quali la possibile minore durata dell'attacco (anche solo 1 ora) e la più frequente bilateralità del dolore, per lo più con localizzazione frontotemporale. Si dovrà, quindi, prestare maggiore attenzione al dolore in sede nucleare, in quanto possibile spia di una patologia strutturale endocranica. I limiti di tale classificazione, basata essenzialmente sui criteri descrittivi del pattern cefalalgico, risultano, pertanto, maggiori per l'età evolutiva e il clinico, affrontando il percorso diagnostico differenziale, deve possedere una specifica conoscenza di tale peculiarità e variabilità.

I numerosi sistemi nosologici per le cefalee che si sono avvicendati negli ultimi decenni hanno consentito di distinguere con maggiore chiarezza i vari quadri morbosi, di riconoscere nuove entità e di individuarne i precisi confini con le altre forme cliniche. Questo lavoro di revisione e modifica ha, quindi, comportato una discreta variabilità dei dati epidemiologici relativi alle diverse forme di cefalea, specie in età evolutiva.

Epidemiologia

L'epidemiologia delle cefalee riveste una grande importanza perché la conoscenza della vastità del fenomeno non solo contribuisce a stimolare la ricerca scientifica soprattutto dal punto di vista eziopatologico, ma anche a fornire utili elementi circa la diagnosi differenziale tra le varie forme di

cefalee primarie e tra queste e le forme secondarie. Inoltre essa consente di quantificare l'incidenza della cefalea sulla qualità di vita e sugli aspetti socioeconomici di una popolazione.

I dati epidemiologici in Italia e in Europa così come in altri continenti indicano la cefalea come una manifestazione di dolore cronico e riportano una importante diminuzione della qualità di vita del bambino. Secondo questa ottica devono essere interpretati la maggior parte degli ultimi studi.

E' stato calcolato che più del 50% della popolazione in Europa soffre di cefalea e almeno il 15% di emicrania.

Nei bambini la prevalenza dell'emicrania è inferiore, ma quella della cefalea generica uguaglia quella riscontrata negli adulti.

L'impatto economico in termini di assenza dal lavoro o di efficacia nel lavoro, coinvolgente il mondo degli adulti (numero di giorni di lavoro persi = 2-6/anno, riduzione del 35% della produttività), viene affrontato in un progetto europeo che prende in considerazione il "costo dei disordini neurologici in Europa".

Viene calcolato un costo di 100,00 euro per paziente in Svezia contro i 900,00 euro della Germania. In termini di disabilità 300.000 soggetti al giorno sono allettati a causa della cefalea negli USA . Mediante l'utilizzo della scala MIDAS, l'SF-36, validato strumento per la qualità di vita, è possibile rilevare che in Germania, su 1585 pazienti di età superiore a 7 anni, il 25% riporta disabilità e l'1,4% una disabilità severa. Un altro strumento validato in Italia e applicato su una vasta popolazione è rappresentato dal QLH-Y che ha evidenziato come la diminuzione della qualità di vita è rilevata in maniera inferiore dalla famiglia piuttosto che dai piccoli pazienti. Inoltre il calcolo sulle motivazioni delle assenze da scuola stima che l'1% è dovuto a cefalea.

Dalla comparazione di 12 studi su soggetti in età evolutiva, che includono una popolazione di 37.000 partecipanti, la cefalea incide per il 53%, dato sovrapponibile a quello degli adulti. In 2 studi riferiti all'età più precoce la prevalenza è del 36%, quella dell'emicrania è del 9,2% contro il 14,7% dell'età adulta, la cefalea tensiva è del 15,9% contro il 62% dell'adulto. La cefalea cronica incide per lo 0,9% contro il 3,3% dell'adulto. La cefalea a grappolo rimane sempre rara, con una prevalenza dello 0,4%, anche se rari casi sono riportati anche al di sotto dei 3 anni.

Alla luce dei dati ottenuti dai vari studi epidemiologici e considerando l'impatto negativo sulla qualità di vita e i costi sociali dell'emicrania - l'Organizzazione Mondiale della Sanità colloca l'emicrania al diciannovesimo posto (al dodicesimo posto per le donne) nella classifica delle malattie più invalidanti .

Emicrania

L'emicrania è una cefalea primaria caratterizzata da attacchi cephalgici di intensità moderata o forte, aggravata dai movimenti, associata a dolore pulsante, nausea, fotofobia e più raramente a vomito. Talvolta l'emicrania assume un andamento "evolutivo", divenendo quasi quotidiana: in tal caso si parla di emicrania cronica .

Essa ha un notevole impatto sulla vita sociale e lavorativa dei pazienti, soprattutto quando gli attacchi diventano molto frequenti o addirittura quotidiani.

Esistono due forme principali di emicrania: quella con aura, in cui la cefalea è preceduta da sintomi neurologici transitori e reversibili, nel complesso definiti aura emicranica, e quella senza aura, in cui tali disturbi sono assenti.

Forme più rare di emicrania sono: l'emicrania emiplegica, familiare e sporadica; l'emicrania retinica e gli equivalenti emicranici.

Vi sono poi alcuni quadri clinici, definiti come complicanze dell'emicrania, tra cui sono da menzionare la stessa emicrania cronica e l'infarto emicranico.

L'emicrania è la malattia neurologica più diffusa: colpisce infatti una persona su 8.

Essa presenta una prevalenza che varia dal 15% al 18% nel sesso femminile e dal 6% al 12% nel sesso maschile, con un rapporto F:M pari a 2-3:1. I fattori ormonali svolgono un ruolo di rilievo nella maggiore prevalenza dell'emicrania nel sesso femminile.

La prevalenza è superiore per l'emicrania senza aura (6-9%) rispetto all'emicrania con aura (4%).

Ambedue le forme prevalgono nettamente nel sesso femminile (11% e 5%, rispettivamente).

E' possibile che le due forme principali di emicrania si presentino in uno stesso paziente: questa evenienza interessa circa l'1% della popolazione.

L'aumento di prevalenza nel sesso femminile inizia e coincide con l'epoca del menarca, che nei Paesi industrializzati si verifica a una età media di 12 anni . Il picco di prevalenza viene raggiunto in età adulta, fra la terza e la quarta decade, tende poi a decrescere con l'avanzare dell'età, restando comunque superiore nel sesso femminile.

CRITERI CLASSIFICATIVI

L'attuale classificazione dell'International Headache Society, l'International Classification of Headache Disorders (ICHD-III, 2013), distingue una forma senza aura e una forma con aura.

EMICRANIA SENZA AURA

L'emicrania senza aura risulta la forma più frequente (circa l'85% delle cefalee emicraniche), definita, secondo l'attuale classificazione ICHD-III, di seguito riportata, " un disturbo cefalalgico ricorrente con attacchi della durata di 4-72 ore". Caratteristiche tipiche della cefalea sono la localizzazione unilaterale, il dolore pulsante, l'intensità moderata o severa, l'aggravamento in seguito all'attività fisica di routine e l'associazione con nausea, vomito, fonofobia e fotofobia associati.

Per l'età evolutiva, la medesima classificazione specifica che la cefalea può durare 1-72 ore (se non trattata o trattata senza successo ed è stata rifiutata la durata <5 minuti), localizzazione bilaterale (dall'adolescenza diviene più spesso unilaterale), dolore di tipo pulsante di intensità medio-forte, peggioramento in seguito a attività fisiche di routine.

Già Blau nel 1984 riconosceva nell'ambito del singolo attacco emicranico tre fasi:

- La fase dei sintomi premonitori
- La fase del dolore cefalico e dei sintomi di accompagnamento
- La fase di recupero

Vengono definiti come sintomi premonitori o prodromici quelli che precedono di 2-48 ore il dolore emicranico. Essi possono essere distinti, sulla base delle loro caratteristiche in sintomi di tipo eccitatorio (per esempio: irritabilità, iperattività fisica, insonnia, ecc) e sintomi di tipo inibitorio (per esempio: sensazione di faticabilità e debolezza, rallentamento psicofisico, difficoltà nell'espressione verbale, difficoltà di concentrazione, ecc).

Un'altra distinzione è quella che contempla i sintomi generalizzati, sintomi riguardanti il capo, ipersensibilità agli stimoli sensoriali e variazioni del tono dell'umore.

In età evolutiva i prodromi quali la disforia, l'irritabilità, la sonnolenza, lo sbadiglio, risultano più frequenti, nonostante le difficoltà dimostrate, da parte di questi bambini, nel riconoscerli in quanto tali. Lo sbadiglio come precursore dell'emicrania è stato identificato dal prof. Federigo Sicuteri come effetto della iperattivazione dopaminergica, prodromica alla attivazione algica.

Possibili fattori scatenanti o aggravanti l'attacco emicranico:

Fattori psicologici: Emozioni, stress, rilassamento dopo un periodo stressante, modificazioni del tono dell'umore

Fattori ormonali: Menarca, mestruazioni, contraccettivi orali, terapia ormonale sostitutiva

Fattori alimentari: Alcol, cibi e bevande contenenti nitrati: insaccati o carne pretrattata (cefalea da hot dog), glutammato: carni e zuppe in scatola, sughi di carne preconfezionati, patatine, condimenti per insalate e spezie (cefalea da ristorante cinese), tiramina: formaggi stagionati, fegato, patè, fichi, banane, feniletilanina: cioccolata

Altri alimenti: aceto, agrumi, aspartame

Fattori ambientali:fattori climatici (vento, caldo o freddo eccessivi, variazioni del tempo, umidità, pioggia, cambiamento di stagione), altitudine, esposizione al sole e alla luce intensa, rumori, odori forti (profumi, detergenti), fumo di sigaretta,

Fattori farmacologici:Estrogeni, coronarodilatatori.

Altri fattori: privazione e eccesso di sonno, digiuno e pasto abbondante, fatica fisica, febbre, lunghi viaggi, viaggi aerei.

La fase dolorosa è caratterizzata da un esordio graduale: spesso il piccolo paziente non è in grado di identificare bene la localizzazione del dolore, né di definirne le caratteristiche, per cui viene spesso ritardata l'assunzione della terapia sintomatica. Nell'arco di circa un'ora, con variazioni notevoli da paziente a paziente e da un attacco all'altro, l'intensità diventa severa ed il paziente va incontro ad una notevole limitazione nello svolgimento delle proprie attività quotidiane. Nei bambini più piccoli l'esordio è spesso pomeridiano, ma a partire dall'età puberale si può riscontrare già al risveglio. Non è infine infrequente l'esordio durante il sonno quando il dolore presenta un'intensità moderata o grave.

Gli attacchi emicranici hanno una ricorrenza variabile da soggetto a soggetto; in genere, in età evolutiva, essi si manifestano con una frequenza bisettimanale.

In genere il dolore inizia a livello della regione oculare e fronto-tempolare per poi diffondersi al resto del capo. Meno frequentemente la localizzazione iniziale del dolore è a livello della regione occipitale e del collo. Il dolore occipitale è raro nel bambino e necessita particolare attenzione diagnostica, potendo sottendere una patologia endocranica.

Il dolore viene descritto, nella maggioranza dei casi, come pulsante e di intensità moderata-severa. Attività fisiche di routine come salire la scale, fare movimenti del capo e sforzi fisici determinano un incremento dell'intensità del dolore nel 95% dei pazienti.

I sintomi di accompagnamento tipici dell'emicrania senza aura sono: nausea, vomito, fono-e fotofobia. Essi possono anche precedere l'attacco e persistere dopo la scomparsa del dolore. Tra questi provocano sicuramente più disagio i sintomi gastrointestinali. La nausea è riferita da circa l'80% dei pazienti; il vomito ricorre nel 50% dei pazienti. Altri sintomi associati sono: anoressia, intolleranza ai cibi, modificazioni dell'alvo, pallore, sensazione di freddo, osmofobia. Quest'ultima, in particolare, secondo gli autori, può essere di aiuto nella diagnosi differenziale con la cefalea di tipo tensivo.

La fase di risoluzione di un attacco emicranico presenta una durata variabile ed è tanto minore quanto più precoce è l'assunzione del trattamento sintomatico. Talvolta, il riposo o un episodio di vomito alleviano i sintomi dell'attacco, incluso il dolore cefalico, in particolare nei bambini. I sintomi residui si riscontrano in circa l'80% degli emicranici; i più frequenti sono quelli generali: sensazione di spossatezza, debolezza, sonnolenza, difficoltà di concentrazione, seguiti da modificazioni del tono dell'umore, da sintomi sensoriali come fono e fotofobia e da quelli digestivi come le modificazioni dell'appetito. Spesso la risoluzione degli attacchi può coincidere con un aumento della diuresi.

Risulta evidente, da quanto descritto, il notevole impatto degli attacchi emicranici sulla vita familiare, sociale e lavorativa, sia in termini di giorni di assenza dal lavoro sia di ridotta produttività.

La tipica raffigurazione del paziente emicranico è quella di un soggetto sofferente, che necessita di stare disteso, possibilmente in un ambiente buio e silenzioso, impossibilitato a svolgere le comuni attività quotidiane.

Patogenesi dell'emicrania

Negli ultimi tempi le evidenze sperimentali hanno dimostrato che nella fisiopatologia dell'emicrania sono rilevanti sia fattori vascolari che neuronali, in stretta correlazione tra loro. Negli

attacchi emicranici sembrano essere coinvolti meccanismi fisiopatologici, attivati da specifici fattori di innesco.

La pietra miliare negli studi sulla fisiopatologia dell'emicrania venne posta da Graham e Wolff che, all'inizio degli anni trenta, elaborarono una ipotesi vascolare. In particolare, essi suggerirono che l'aura emicranica fosse causata da una vasocostrizione intracranica e che il dolore dell'attacco emicranico comparisse in relazione ad una vasodilatazione reattiva dei grossi vasi extracranici. Questa ipotesi spiegava la qualità pulsante del dolore, la sua varia localizzazione e l'efficacia del trattamento con l'ergotamina, che riduceva la pulsabilità delle arterie con contemporanea remissione del dolore. Tale teoria, tuttavia, non spiegava efficacemente i sintomi neurovegetativi associati, quali la nausea, il vomito, l'intolleranza alla luce e ai rumori, e neppure l'efficacia dell'aspirina, priva di effetti vasocostrittori.

Nel 1972 Sicuteri propose una teoria alternativa centrata sull'ipotesi disnociettiva centrale; secondo la quale la cefalea era sottesa da una "lesione" biochimica del sistema di controllo del dolore. Questa teoria si basava sia sull'osservazione clinica (presenza di sintomi "centrali" quali i prodromi ecc.) sia su dati di farmacologia clinica, quali l'effetto negativo della reserpina e l'azione positiva di farmaci serotoninerigici, oltre che su dati strumentali di diminuzione della soglia del dolore.

In seguito si è giunti a riconoscere nell'attivazione del sistema trigemino-vascolare la via finale comune di estrinsecazione dell'attacco emicranico. Tale attivazione avrebbe luogo nei soggetti emicranici eventualmente attraverso fenomeni tipo "cortical spreading-depression" corticali, così come è stato documentato in esperimenti condotti su modelli animali. Durante tale attivazione verrebbe ad instaurarsi una condizione di infiammazione neurogenica sterile. Infatti, l'attivazione delle afferenze sensitive trigeminali comporta la liberazione locale di neuro-peptidi che conduce alla vasodilatazione (mediata dalla "calcitonin gene-relate peptide o CGRP) e all'aumento della permeabilità vascolare (mediata da sostanza P e neurokinina A), in uno con l'attivazione piastrinica e mastcellulare. La liberazione di CGRP, verificata anche nell'uomo con prelievi di sangue dalla vena giugulare nel corso di attacchi emicranici, supporta l'ipotesi dell'attivazione trigemino-vascolare quale responsabile delle successive modifiche biochimiche e dei flussi ematici intra ed extracranici e dell'insorgenza di impulsi nocicettivi lungo le afferenze viscerali che raggiungono il nucleo caudale del trigemino. In questo modo vengono, così, a integrarsi le precedenti teorie vascolari di Wolff e quella disnociettiva di Sicuteri nell'ipotesi trigemino-vascolare di Moskowitz. La convergenza delle afferenze viscerali (intracraniche) e somatiche (extracraniche) sul complesso trigemino-cervicale rende conto del dolore riferito anche al territorio delle radici cervicali superiori e della aumentata sensibilità delle strutture pericraniche. Infatti, come evidenziato dagli studi di Burstein e colleghi, durante gli attacchi di emicrania si instaura una condizione di allodinia cutanea ipsilaterale al dolore che può persistere per lungo tempo e può risultare presente ancora nel periodo intercritico. Il ricorrere delle crisi potrebbe quindi condurre ad una sensibilizzazione dei neuroni trigeminali e trigemino-cervicali, con un allargamento dei campi ricettivi anche al territorio pericranico e ad un abbassamento della soglia di attivazione dei terminali nocicettivi, sia periferici cutanei sia perivascolari meningei. In tale processo di sensibilizzazione delle strutture periferiche e centrali intervengono componenti liberati nel corso dell'infiammazione neurogenica come l'ossido nitrico. Quest'ultimo mediante l'attivazione della ciclossigenasi (COX), porta ad un aumento di sintesi di prostaglandine con conseguente incremento della vasodilatazione e facilitazione dei processi di sensibilizzazione mediati dai recettori N-Metil-D-Aspartato (NMDA) e dall'acido glutammico.

La componente genetica predisponente all'emicrania condiziona la soglia del dolore individuale per gli attacchi emicranici. Tuttavia, si ritiene che almeno il 50% dei soggetti portatori di un assetto genetico predisponente non presenterà attacchi nella sua vita, grazie a condizioni ambientali favorevoli. Viceversa, nella restante metà dei casi, si giunge alla espressione clinica del disturbo emicranico in conseguenza dell'intervento di fattori concomitanti che potenziano la penetranza genica (Nappi et al., 2000). Su questo terreno di predisposizione, definito "tratto emicranico",

interverrebbero incidentalmente fattori precipitanti o favorenti (fluttuazioni ormonali, ritmo sonno-veglia, fattori psicosociali) in grado di determinare il superamento della soglia del dolore durante gli attacchi.

Studi biochimici, neurofisiologici e di neuro-immagine associati alla risonanza magnetica spettroscopica concorrono nel definire l'emicrania un disturbo caratterizzato da uno stato di ipereccitabilità corticale, documentato da indagini condotte nell'intervallo libero da crisi. Si ipotizza che l'ipereccitabilità consegua direttamente a una disfunzione geneticamente determinata dei canali ionici, che potrebbe causare l'instabilità neuronale.

Le basi neurofisiologiche dell'abnorme eccitabilità neuronale dell'emicrania risiedono nella combinazione di tale intrinseca instabilità neuronale con altre alterazioni biochimiche, per esempio un deficit dei meccanismi di fosforilazione ossidativa a livello mitocondriale, con conseguente alterazione del metabolismo energetico, bassi livelli di magnesio intracellulare, una disfunzione del sistema GABAergico ed un eccesso di aminoacidi eccitatori.

APPROCCIO DIAGNOSTICO DIFFERENZIALE

Il primo obiettivo di fronte a un bambino con cefalea è innanzitutto quello di escludere le rare patologie secondarie, al fine di inquadrare la sintomatologia in una precisa forma clinica e di formulare successivamente un corretto piano terapeutico e prognostico. L'iter diagnostico differenziale si basa su: 1) iter anamnestico; 2) analisi del pattern cefalalgico; 3) esame obiettivo e neurologico; 4) eventuali indagini strumentali.

L'iter anamnestico va condotto con il bambino e con i genitori, ma separatamente con l'adolescente. Viene analizzato, innanzitutto il contesto familiare scolastico: particolare attenzione occorre dedicare, quindi, al "clima" nel quale si è sviluppato il sintomo cefalea, al possibile significato che tale disturbo ha in tale contesto e agli adattamenti che esso ha comportato.

Va indagata, inoltre, l'eventuale familiarità per cefalee ricorrenti, specie nei parenti di primo grado, quali genitori, fratelli o sorelle. Una familiarità positiva per emicrania si riscontra, infatti, in oltre il 50% dei giovani pazienti con tale patologia, tanto che nei primi sistemi classificativi delle cefalee in età evolutiva, tale riscontro veniva considerato un fattore anamnestico rilevante nell'inquadramento diagnostico differenziale tra le varie cefalee primarie. Un altro elemento anamnestico importante nel giovane cefalalgico è costituito dall'eventuale rilievo di antecedenti disturbi periodici, quali vomiti ciclici, dolori addominali ricorrenti o vertigini parossistiche dell'infanzia, da tempo riconosciuti quali "precursori emicranici", di più frequente riscontro, quindi, in soggetti predisposti a sviluppare un'emicrania nel corso del tempo.

Un peso preminente per il corretto inquadramento nosologico del sintomo cefalea spetta all'analisi del pattern cefalalgico: i principali quesiti a tale riguardo sono costituiti da: a) età di esordio della cefalea; b) frequenza, intensità e durata degli attacchi; c) sede e tipo di dolore; d) eventuali prodromi e sintomi di accompagnamento; e) fattori scatenanti e/o allevianti; f) modificazioni nel tempo del pattern cefalalgico; g) risposta ai diversi trattamenti. Dovrà, infine, essere richiesto se il paziente riconosca diversi tipi di cefalea, se vi sia un orario o determinate circostanze in cui il sintomo si manifesta più spesso, se si possano individuare dei fattori trigger (alimentari, farmacologici, correlati a specifiche situazioni o attività) e infine se l'andamento della cefalea sia ricorrente o cronico, progressivo o non progressivo.

E' opportuno effettuare non solo un completo esame fisico generale e neurologico, ma anche un controllo della pressione arteriosa, della temperatura corporea e dei parametri auxologici (altezza, peso e circonferenza cranica), nonché l'esame del fondo oculare. L'auscultazione dei principali tronchi arteriosi sovraortici a livello del collo permette di rilevare eventuali soffi, possibilmente correlati a stenosi vasali. E' inoltre indicata sia la palpazione di alcune aree del volto per indagare su eventuali patologie dei seni paranasali, sia la ricerca di rigidità nuclea, specie di fronte ad una cefalea ad insorgenza acuta con stato febbrale. Vanno, infine, ricercate eventuali anomalie della pelle e degli annessi, quali possibili spie di sindromi neuro-cutanee (neurofibromatosi, sclerosi

tuberosa, sindrome di Sturge-Weber) nel cui ambito la cefalea può correlarsi più spesso con patologie organiche cerebrali.

Le indagini specialistiche (visita oculistica, ORL, visita odontoiatrica) hanno indicazione solo in presenza di elementi anamnestico-clinici che indirizzino verso tali patologie. Analogamente, gli esami ematochimici di laboratorio hanno usualmente indicazione soprattutto nei casi in cui il profilo anamnestico e/o l'esame obiettivo ne suggeriscano l'opportunità.

Il ruolo dell' elettroencefalogramma (EEG) è stato molto ridimensionato negli ultimi anni, non risultando determinante per differenziare le cefalee secondarie da quelle primarie, né per differenziare i diversi sottotipi di queste ultime, risultando quindi un'indagine non indicata nella diagnostica differenziale delle cefalee in età evolutiva, per la scarsa sensibilità e specificità.

Tale indagine può risultare, invece, utile nella diagnosi differenziale tra emicrania con aura ed epilessie del lobo occipitale, data la possibile somiglianza dei sintomi visivi in tali patologie.

Infine vanno ricordate le indagini neuro radiologiche (TC / RMN), in grado di evidenziare anomalie strutturali, per lo più incidentali, vale a dire prive di correlazione con la cefalea e, comunque tali da non richiedere provvedimenti terapeutici (ad esempio minime malformazioni quali la sindrome di Chiari tipo I, cisti aracnoidee senza effetto massa, malformazioni vascolari venose, cisti della ghiandola pineale, ecc). A supporto della non indicazione a procedere di routine con tali indagini di neuroimaging concorre anche il rilievo che, nei rari casi (< 3%) con riscontro di lesioni chirurgiche da trattare, tutti i pazienti al momento della diagnosi mostravano anche segni o sintomi neurologici, quali deficit focali, anomalie della marcia o della motilità oculare, nistagmo o papilledema.

Le cefalee secondarie a processi morbosi gravi , risultano, quindi, molto rare in un setting di cure primarie. Tuttavia, vanno tenuti sempre presenti alcuni elementi anamnestico-clinici che possono essere una spia di possibili cause organiche. Tra i fattori predittivi considerati più rilevanti per possibili lesioni organiche cerebrali vanno ricordati: 1) l'insorgenza recente (< 1-3 mesi) di una cefalea, specie se intensa, o un suo peggioramento, 2) il riscontro di anomalie all'esame neurologico, quali disturbi della marcia, deficit focali, papilledema, alterazioni della motilità oculare; 3) la presenza di crisi epilettiche concomitanti; 4) l'esordio notturno; 5) il vomito, specie se indipendente dagli attacchi; 6) l'età prescolare; 7) la familiarità negativa per cefalea; 8) le atipie del pattern cefalalgico (ad esempio la localizzazione fissa del dolore); 9) sintomi sistemici (febbre, calo ponderale), endocrinologici (disturbi dell'accrescimento, poliuria, pubertà precoce) o del ciclo mestruale.

Emicrania con aura

Questo tipo di emicrania è caratterizzato dalla presenza di alcune manifestazioni cliniche che precedono l'attacco doloroso, manifestazioni che hanno una durata variabile da pochi minuti a 1-2 ore e vengono indicate con il termine aura. Possono, tuttavia, persistere durante l'attacco nel caso dell' emicrania accompagnata e, talvolta, perdurare oltre la fine dell' attacco emicranico, definita emicrania con aura prolungata.

Si tratta di disturbi sensoriali di tipo:

- Visivo (i più frequenti): scotomi scintillanti, fosfeni, modificazioni fugaci del campo visivo, emianopsia, micropsia, macropsia, spettri di fortificazione.
- Acustico : acufeni.
- Olfattivo: disosmie, iperosmie.
- Gustativo: alterazioni del gusto.

oppure di disturbi sensitivi quali:

- Parestesie o Ipoestesie, in genere unilaterali.
- Ipostenia unilaterale, solitamente limitata all' arto superiore.
- Afasia o altre alterazioni dell'eloquio(disartria).

Terapia farmacologica

In età evolutiva non esistono tante possibilità terapeutiche come per l'adulto, per cui spesso si ricorre all'utilizzo di prodotti a base di sostanze naturali (nutraceutici) a scopo profilattico in modo da diradare la frequenza e l'intensità degli attacchi emicranici. Tali prodotti nutraceutici contengono, in genere, derivati del Ginkolide B o derivati della Griffonia simplicifolia (deposito naturale di triptofano) uniti ad altre sostanze atte a potenziarne l'effetto (vitamine del gruppo B, coenzima Q10 oppure magnesio pidolato). Il ricorso a tali presidi terapeutici viene identificato come la prova della inconsistenza della sintomatologia cefalalgica in età pediatrica, affermazione molto frequente che ovviamente è da ritenersi infondata.

In età pediatrica vengono utilizzati a scopo profilattico anche il triptofano (sebbene non sempre efficace), la riboflavina (è dimostrato un ruolo nel riattivare il metabolismo mitocondriale che negli emicranici risulta alterato), la melatonina (dosaggio di 3 mg tutte le sere).

Le linee guida consentono, poi, di utilizzare solo due farmaci: pizotifene (nella dose di 0.04 mg pro kilo) e la flunarizina (da somministrarsi nella dose di 10 mg a sere alterne oppure di 5 mg tutte le sere). Ogni trattamento profilattico deve avere una durata di almeno 3 mesi.

Si procede alla terapia profilattica nel caso in cui la sintomatologia sia presente in almeno 4 attacchi al mese o nel caso in cui gli attacchi siano particolarmente disturbanti le attività routinarie o inficianti l'attività scolastica o sociale, anche se inferiori ai 4/mese.

Come terapia dell'attacco acuto si utilizza il paracetamolo (entro 10 minuti dall'inizio del dolore), e acetaminofene oppure i triptani. Si tratta di una classe di farmaci che agisce in maniera specifica sui recettori trigeminali serotonnergici 1B/1D. Il solo triptano che può essere prescritto in età evolutiva è il Sumatriptan 10 mg spray nasale solo a partire dai 12 anni, mentre dai 16 anni in poi cade questo vincolo, sebbene sia dimostrata l'assoluta tollerabilità ed efficacia in età pediatrica di farmaci come Almotriptan, Frovatriptan e Rizatriptan.

CEFALEA TENSIVA

La Classificazione internazionale delle cefalee definisce la cefalea tensiva come una algia di tipo gravativo-costrittivo, di intensità medio-moderata, frequentemente bilaterale, di durata variabile da pochi minuti a diversi giorni, talvolta associata a fotofobia o fonofobia (mai associate), osmofobia (sebbene il criterio non sia ancora codificato), in genere non associata a turbe gastrointestinali, né aggravata dall'attività fisica routinaria.

L'ICHD-II distingue una forma Episodica (ETTH) e una Cronica (CTTH).

La ETTH è una cefalea di tipo tensivo con ricorrenza inferiore ai 15 giorni/mese e distinguibile a sua volta in Episodica Infrequente (< 12 giorni/anno) e Episodica Frequente (tra 12 e 179 giorni/anno).

Per CTTH invece si intende una forma tensiva con una frequenza superiore ai 15 giorni/mese per almeno 6 mesi all'anno.

La diagnosi si fonda sostanzialmente sull'applicazione dei criteri di definizione codificati dalla ICHD-II, sulla scorta dei sintomi riferiti dal paziente, ma, nonostante la chiarezza dei criteri, la difficoltà da parte di molti pazienti in età evolutiva nel descrivere dettagliatamente il corredo sintomatologico rappresenta un importante ostacolo al corretto inquadramento diagnostico.

La TTH si caratterizza per una notevole variabilità di espressione clinica durante le diverse fasi del giorno e dell'anno, tale caratteristica rende ragione della necessità di una presa in carico per lunghi periodi in modo da consentire una diagnosi precisa ed efficace.

L'esordio della sintomatologia si colloca tipicamente intorno ai 7 anni di età, con una frequenza media di circa 2 attacchi per mese ed una durata intorno alle 2 ore, durata che- insieme alla frequente sovrapposizione di altri sintomi in età evolutiva- può rendere la diagnosi differenziale con le forme emicraniche, talvolta, poco agevole, sottolineando una sorta di continuum patogenetico e forse sintomatologico, che non sembra affatto esclusivo dell'età evolutiva.

In generale, TTH rappresenta la forma più comune di dolore cefalico sia in età evolutiva che nell'età adulta, con una prevalenza del 78% variabile in base ad età, sesso e localizzazione geografica.

In età evolutiva la sua prevalenza varia dal 10% al 25%, ma varia, inoltre, in base alla localizzazione geografica e sembra aumentare con l'età, senza significative differenze tra i sessi, sebbene uno studio del 2004 abbia evidenziato una prevalenza lievemente maggiore nelle adolescenti.

In età evolutiva CTTH è meno frequente rispetto all'età adulta. Studi condotti su popolazioni di diversi Paesi hanno riportato una prevalenza media di CTTH tra lo 0,5 e il 2%.

Considerando l'elevata frequenza di TTH in età evolutiva e l'impatto negativo sulla qualità della vita, è importante riconoscere e trattare efficacemente e tempestivamente questi pazienti, poiché interventi adeguati sono in grado di prevenire la progressione della sintomatologia e lo sviluppo di comorbidità.

Bisogna tuttavia tener conto dell'elevato rischio di insorgenza di abuso di farmaci soprattutto nell'ambito delle forme croniche, presente tra 0,9% e 2% dei soggetti adulti con CTTH e nello 0,5% degli adolescenti, problema che sembrerebbe insorgere tipicamente in epoca tardo-adolescenziale senza interessare le fasce d'età inferiori.

Nei bambini, inoltre, sembrerebbe esistere una connessione tra CTTH e stress psicosociale, come dimostrato da uno studio del 2001 in cui oltre il 50% di soggetti riportava un evento stressante.

Fisiopatogenesi

La prima edizione della classificazione delle cefalee proponeva una arbitraria suddivisione in sottotipi di cefalea tensiva in "con o senza dolorabilità dei muscoli pericranici"; di fatto, da allora, molta attenzione è stata dedicata al rapporto tra la cefalea e la suscettibilità muscolare dei muscoli pericranici. In pratica, si tratta di un punto nodale poiché pone il quesito se la cefalea sia l'evento principale che porta allo sviluppo della dolorabilità dei muscoli pericranici, o se sia la dolorabilità

pericranica il movens patogenetico ab initio per l'innesto della sintomatologia algica e della sua cronicizzazione.

In generale, il dolore della cefalea tensiva è una tipologia di dolore da sempre, erroneamente considerata a patogenesi muscolare, al punto da averla fatta denominare nel corso degli anni con il termine di cefalea muscolo-tensiva.

La patogenesi della TTH è da considerarsi, invece, complessa e multifattoriale, con il contributo di fattori sia centrali che periferici; infatti in passato, sono stati considerati meccanismi vascolari, muscolari (ad esempio, ipercontrattura costante dei muscoli pericranici) e fattori psicogeni.

La causa più probabile di questa tipologia di cefalea è ritenuta essere una anomala sensibilità neuronale associata alla facilitazione al dolore, abbandonando, quindi, la comune idea che i muscoli pericranici siano più contratti del normale e che tale ipercontrattura induca un dolore miofasciale irradiato al capo, comodalità e caratteristiche variabili, ma riconducibili all'alterazione dei muscoli/tessuti miofasciali del pericranio e/o del collo.

È evidente, però, che come la combinazione tra contrazione muscolare concentrica, provocata, per esempio, dalla masticazione forzata e il blocco ischemico dell'arteria temporale superficiale – che inducono acidosis metabolica e ipossia con conseguente facilitazione alla liberazione di BK (bradikinina), PGEa2 (Prostaglandina Ea2) e CGRP (peptide correlato al gene della calcitonina), e alla riduzione del pH – sia capace di indurre sperimentalmente, in soggetti sani, un dolore frontale gravativo, simile proprio alla CTTH.

L'ipotesi che i pazienti con cefalea tensiva possano avere una ischemia muscolare è stata anche supportata dalla significativa diminuzione del flusso ematico a livello dei muscoli trapezi durante l'esercizio fisico. Tuttavia, questo evento non si traduce in aumenti dei livelli di lattato, ma viene interpretato come l'effetto della differente soglia di eccitabilità e percezione dolorifica in tali soggetti che può portare ad una risposta simpatica vasocostrittrice disfunzionale che spiegherebbe la diminuzione del flusso. Del resto, che l'ipossia sia in qualche modo coinvolta nella genesi del dolore tensivo è evidente nei soggetti con la sindrome delle apnee ostruttive in sonno (OSAS), che annovera tra i suoi sintomi diurni anche la cefalea al risveglio che è appunto di tipo gravativo, come effetto della ipossia/iperkapnia notturna. Nelle forme croniche, poi, sono dimostrate sia alterazioni morfologiche nei muscoli cervicali sia atrofia dei muscoli retti del capo, che spiegherebbero la riduzione dell'output propriocettivo da questi distretti muscolari che contribuirebbero alla cronicizzazione del dolore. Inoltre, è anche dimostrato il ruolo predominante della ipersollecitazione dei suddetti muscoli.

D'altronde, gli stessi studi elettromiografici sono da ritenersi contraddittori e non conclusivi 28, pur senza escludere che la contrazione muscolare di per sé sia il punto di partenza per l'attivazione del processo nocicettivo, essenziale sia per la genesi che per il mantenimento dell'algia.

Inoltre, la palpazione manuale dei muscoli pericranici consente di evidenziare effettivamente una soglia del dolore più bassa nei pazienti con forme croniche rispetto a quelli con forme episodiche, presentando i primi una dolorabilità diffusa.

È però evidente che i modelli sperimentali di dolore muscolare non possano soddisfare completamente la patogenesi di TTH, soprattutto perché il dolore cefalico è da ritenersi indipendente dalla contrazione muscolare che a sua volta non corrella con la cefalea.

Bendtsen ha descritto la sensibilizzazione centrale a livello del corno dorsale spinale/nucleo trigeminale come effetto di un prolungato input nocicettivo dai tessuti pericranici miofasciali che induce cambiamenti centrali neuroplastici capaci di influenzare la regolazione dei meccanismi periferici con maggiore attività muscolare dei muscoli pericranici o di indurre il rilascio di neurotrasmettitori nel tessuto miofasciale. Questa sensibilizzazione centrale persisterebbe anche dopo che i fattori iniziali scatenanti sono stati normalizzati, con conseguente conversione da ETTH in CTTH. Certamente la sensibilità miofasciale nei muscoli pericranici è aumentata nei soggetti adulti affetti da CTTH, suggerendo la validità dello schema proposto da Bendtsen nel 2006 per le forme croniche che si snoda in 4 momenti principali: attivazione periferica, attivazione dei neuroni

di secondo ordine del nucleo caudale trigeminale, attivazione dei neuroni sopraspinali e diminuzione della azione inibitoria discendente della PAG.

Del resto, gli stimoli dolorosi muscolari ripetuti modificano la soglia nocicettiva più degli stimoli cutanei, con attivazione delle cellule delle corna posteriori spinali, per cui la contrattura muscolare cronica sarebbe il fattore rilevante per la cronicizzazione del dolore stesso. Attualmente, è ipotizzabile che solo pazienti con dolorabilità alla palpazione pericranica abbiano una reale iperalgesia centrale, suggerendo il ruolo dello stimolo cronico miofasciale come capace di indurre la sensibilizzazione dei sistemi nocicettivi centrali. Inoltre, la dolorabilità pericranica sarebbe un fenomeno importante precedente la stessa cefalea, mediante una sorta di maggiore ipervigilanza dolore-specifica corticale, come descritto da studi con laser CO₂.

Di certo, nelle CTTH esistono anomalie nelle aree interessate alla gestione del dolore ovvero il ponte dorsorostrale e ventrale, la corteccia cingolata anteriore, l'insula anteriore e posteriore, il lobo temporale posteriore destro, la corteccia orbitofrontale, l'ippocampo e il cervelletto destro, struttura in cui è stata evidenziata una diminuzione della sensitizzazione primaria rispetto ai controlli. In età evolutiva, però, la sensibilità muscolare pericraniale non sembra essere associata alla cefalea tensiva, almeno nella forma episodica, sebbene manchino specifici studi.

Per quanto riguarda i reperti laboratoristici, la quasi totalità dei dati deriva da studi effettuati su popolazioni di adulti e di fatto sono solo due gli studi su popolazione pediatrica che evidenziano una significativa variazione nelle concentrazioni di oppioidi endogeni plasmatici e intracellulari in bambini affetti da CTTH e la diminuzione di livelli salivari e serici di magnesio.

Altre sostanze trovate alterate nel periodo intercritico sono le beta endorfine che risultano diminuite, come ridotti sono i livelli sierici di metenkefalina.

Del resto, già nel 1985 Nappi aveva evidenziato la riduzione liquorale di beta endorfine nei soggetti affetti da CTTC, dato che supporta l'idea della compromissione dei sistemi antinocicettivi delle strutture somatiche, capace di indurre una suscettibilità sistemica al dolore stesso che si manifesterebbe a livello miofasciale.

Mentre per l'emicrania è noto il ruolo della alterazione serotoninergica, per quanto riguarda TTH sono noti dati contrastanti in quanto difficilmente comparabili per differente durata di malattia e differente distribuzione tra i sessi, spesso senza esclusione della psicopatologia, sebbene uno studio del 1994 evidenziava la relativa indipendenza della disfunzione nei livelli di monoamine rispetto alla presenza di sintomi psichiatrici nei soggetti con cefalea tensiva. Evidente, però, sarebbe una diminuzione di livelli plasmatici di serotonina come effetto del Cold Pressure Test, che suggerisce una compromissione dei processi endogeni di modulazione algica negli individui con TTH, deficit che incrementerebbe anche la vulnerabilità dei muscoli pericranici. Inoltre, è stato riportato anche un ridotto numero di siti di binding per l'imipramina che rifletterebbe un basso numero di trasportatori piastrinici, come anche la diminuzione del numero dei siti di binding per la ketanserina nei recettori 5-HT2A in pazienti con TTH, suggerendo una disfunzione serotoninergica a livello post-sinaptico.

In generale, le alterazioni qui riportate sono da interpretarsi più come una alterazione nella risposta generale allo stress, che come una peculiare caratteristica della TTH, e lascerebbero spazio anche all'ipotesi che in età pediatrica alcune sostanze potrebbero presentare variazioni differenti rispetto agli adulti, lasciando ipotizzare una possibile differente patogenesi.

Allodinia e iperalgesia sono, poi, altre manifestazioni note della sensibilizzazione centrale. In un recente studio Bigal ha dimostrato come l'allodinia sia un epifenomeno comune delle cefalee croniche, e infatti aumenta la frequenza e intensità della cefalea, con prevalenza maggiore soprattutto nei pazienti con più di 24 attacchi/anno rispetto a quelli con meno di 6/ anno.

Da quanto sinteticamente esposto, risulta evidente che la TTH sia un'entità complessa innescata da stress in soggetti predisposti che quando ripetuti possono tradursi in una sintomatologia dolorosa reale e persistente a causa del coinvolgimento del pathway del secondo messaggero, noto per essere coinvolto nella modulazione algica. In alcuni individui, la sintesi di NO (ossido nitrico) in quantità eccessive può provocare vasodilatazione nelle strutture vascolari innervate dal trigemino, e quindi

dolore acuto. Ancora, in soggetti geneticamente predisposti, una forma episodica ma persistente può trasformarsi in un dolore più intenso e prolungato, fino a innescare le condizioni per una diminuzione della soglia dolorifica e un aumento della sensibilità dei muscoli pericranici e quindi trasformarsi in una forma cronica. Questo avviene inizialmente attraverso la sensibilizzazione periferica delle strutture afferenti nociceettive viaggiando dai muscoli pericranici alle corna dorsali del complesso trigemino/cervicale. Una continua stimolazione, pertanto, nel corso del tempo tende ad aumentare l'efficienza sinaptica, la facilitazione omosinaptica ed eterosinaptica e, quindi, induce cambiamenti nella sensibilità post-sinaptica dei recettori dolorifici.

Il ciclico riflesso spino/bulbo/spinale elabora i segnali dolorifici e li ottimizza per la funzione biologica, tuttavia, una disfunzione genetica di attenuazione dolore in alcuni individui può permettere l'evoluzione in sensibilizzazione centrale. Nel corso del tempo, lo stress induce una sensibilizzazione centrale per l'attivazione persistente del recettore NMDA attraverso la produzione eccessiva di glutammato, alimentando un circolo vizioso. Questo stato di sovraeccitazione porta a sensibilizzazione ed interpretazione del dolore in centri superiori come la medulla rostroventrale, il talamo e l'amigdala, che provoca l'estensione della sindrome dolorosa rendendola anche più difficile da trattare.

Infine, la sovraeccitazione può portare ad apoptosi e atrofia cellulare in questi centri, come evidenziato nella RMN dei pazienti affetti da CTTH.

Comorbidità

La cefalea tensiva presenta alcune interessanti comorbidità, tali da dover essere considerate perché capaci di poter modificare l'andamento stesso della sintomatologia e della risposta al trattamento. Nel mondo Occidentale, l'obesità ha assunto carattere epidemico e in particolare in Italia, soprattutto nelle zone meridionali, la sua incidenza ha assunto allarmanti caratteri di emergenza sanitaria. In letteratura solo uno studio ha affrontato il rapporto tra obesità e cefalea tensiva tra gli adolescenti, riportandola come fattore capace di aumentare la frequenza degli attacchi e quindi il grado di disabilità.

Inoltre, fattori di stile di vita come sovrappeso, scarsa attività fisica, e tabagismo sono associati con una elevata frequenza di cefalea negli adulti, ma come sottolineato da Robberstad nel 2010 tali fattori possono essere associati alla cefalea ricorrente sia in modo indipendente sia in combinazione tra gli adolescenti, sebbene debbano essere considerati anche altri fattori come lo stato socioeconomico e la comorbidità psichiatrica.

Ancora, elevata è l'incidenza della scoliosi in corso di cefalea tensiva, riportata nel 19% dei soggetti rispetto ad una percentuale inferiore al 5% nella popolazione pediatrica nipponica, tale da consentire agli Autori di consigliare ai pazienti e ai loro genitori di minimizzare i fattori stressanti e di mantenere una corretta postura del tronco, uno dei possibili trigger per la cefalea tensiva, dato che consente di sottolineare il ruolo dello stress muscolare.

In accordo con tale dato, si può interpretare anche il risultato di dati polisonografici di soggetti in età pediatrica affetti da cefalea tensiva che rilevano un'interessante associazione con il bruxismo, sebbene anche i disturbi respiratori giochino un ruolo rilevante.

Sempre nell'ottica dello stress miofasciale devono essere letti anche i numerosi reports sulla comorbidità con le disfunzioni dell'articolazione temporo-mandibolare.

Del resto, anche la comorbidità psichiatrica è un fattore da considerare sempre poiché capace di modificare l'outcome terapeutico e di indurre la cronicizzazione. Sono soprattutto i sintomi internalizzanti (ansia e depressione) a essere quelli maggiormente evidenziati in tali soggetti, sebbene i dati presenti in letteratura risultino talvolta discordanti.

Terapia

Il trattamento della TTH si fonda sulla risoluzione dell'episodio doloroso e sulla prevenzione della ricorrenza degli stessi. Trattamento acuto e preventivo possono essere distinti, ed entrambi potrebbero richiedere un approccio sia comportamentale che farmacologico.

L'approccio non farmacologico rimane, comunque, la prima scelta di trattamento.

Terapie farmacologiche profilattiche sono necessarie per le forme ricorrenti, mentre il trattamento comportamentale è utile in tutti casi.

Trattamento farmacologico

Di recente, una task force della European Federation Neurological Societies ha redatto le linee guida per il trattamento della TTH solo negli adulti e linee guida in età evolutiva non sono ancora state pubblicate.

Inoltre, sebbene la TTH in età evolutiva venga spesso trattata farmacologicamente, sono noti solo pochi studi sull'efficacia in questo gruppo di età.

Sia il paracetamolo che i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono risultati efficaci nella terapia dell'attacco acuto della TTH episodica.

Paracetamolo e acido acetilsalicilico sono efficaci nel trattamento della TTH episodica moderata e severa nei pazienti oltre i 15 anni di età. Nei bambini sotto i 15 anni, l'aspirina non è raccomandata a causa della possibile insorgenza di sindrome di Reye, mentre il paracetamolo risulta sicuro anche nei bambini più piccoli 1.

L'ibuprofene è raccomandato per il trattamento dell'emicrania pediatrica, ma non ci sono studi sulla sua efficacia nei bambini con TTH.

Altri FANS (ketoprofene, diclofenac, naprossene) hanno mostrato efficacia nel trattamento della cefalea degli adulti, ma non esistono dati definitivi sul loro utilizzo sulla TTH pediatrica.

L'applicazione di terapie farmacologiche profilattiche andrebbe considerata nel trattamento della TTH cronica, allorquando la gestione con metodiche non farmacologiche non abbia sortito gli effetti sperati.

Non vi sono studi controllati sulla terapia profilattica in età evolutiva con TTH e soltanto pochi farmaci sono stati sperimentati con evidenza bassa (livello III o IV). Tuttavia, i loro possibili meccanismi d'azione sul controllo del dolore li rendono degni di nota, sebbene il loro utilizzo sia off-label.

L'Amitriptilina, per esempio, in dosi relativamente basse, è generalmente la prima scelta per la profilassi nella TTH e delle forme 'miste', con minimi effetti collaterali; altri antidepressivi mostrano efficacia negli adulti, ma non sono raccomandati nella TTH pediatrica.

Più di recente, è stata considerata l'efficacia del magnesio come trattamento profilattico per la TTH episodica pediatrica, con un significativo miglioramento dei sintomi e riduzione della frequenza degli attacchi e miglioramento degli aspetti disabilitanti della cefalea stessa.

Trattamento non farmacologico

Un diario delle cefalee può essere d'aiuto per identificare possibili fattori precipitanti la sintomatologia che possano essere corretti (es: stanchezza, riduzione dei pasti, attività fisica, stress ed irregolarità del sonno).

Altri approcci non farmacologici includono le terapie comportamentali, come tecniche di rilassamento, biofeedback, terapia cognitivo-comportamentale o combinazioni di questi trattamenti. Tali tecniche si sono dimostrate efficaci nel trattamento della cefalea pediatrica, e sono ben accettate dai pazienti e dai loro familiari anche perché esenti da effetti avversi e dal rischio di dipendenza.

Il più noto trattamento comportamentale per la TTH è il biofeedback elettromiografico (EMG) ed il biofeedback termico. In generale, i bambini trattati con EMG biofeedback mostrano un significativo miglioramento della sintomatologia, rispondendo meglio degli adulti, anche con trattamenti di breve durata.

Inoltre, due studi hanno confrontato l'effetto della terapia farmacologica e del rilassamento, in bambini e adolescenti con TTH ed in entrambi gli studi, i risultati di trattamento sono sovrappponibili.

Infine, stress psicosociali legati allo status socio economico, alle condizioni familiari e alle performance scolastiche, come anche la presenza di comorbidità psichiatriche e somatiche e problemi comportamentali possono contribuire all'insorgenza di TTH, o aggravando la sintomatologia suggerendo anche un approccio biopsicosociale, considerato che i bambini con TTH spesso vivono in un ambiente familiare deprivato sia dal punto di vista affettivo che economico e socioculturale o con relazioni parentali distaccate.

Cefalea a grappolo.

Una delle particolarità della cefalea a grappolo è che gli attacchi si ripetono ciclicamente seguendo sempre lo stesso schema dando luogo ai cosiddetti grappoli. Si caratterizza per accessi parossistici di dolore lancinante, ad insorgenza spesso notturna, di intensità severa, della durata variabile tra 15 e 180 minuti, a sede orbitaria, sovra-orbitaria e/o temporale, strettamente unilaterali (raramente cambia di lato in grappoli diversi). Il dolore spesso è accompagnato da sintomi quali: irrequietezza, lacrimazione, mucorreia, rossore all'occhio del lato colpito, ptosi palpebrale, pallore o sudorazione. Anche la cefalea a grappolo può presentare ipersensibilità ad alcuni stimoli esterni limitata solo al periodo di crisi. La causa della cefalea a grappolo non è nota con certezza, probabilmente una modificazione del funzionamento ipotalamico potrebbe spiegare la natura ricorrente e ciclica di questo tipo di cefalea. Non esistono criteri diagnostici specifici per l'età evolutiva e i pochi casi descritti in letteratura non consentono di codificarli né di proporre un trattamento specifico. Infatti, uno dei criteri è la responsività alla indometacina e/o all'ossigeno (10 volumi/minuto) ovvero gli stessi presidi terapeutici che vengono utilizzati per l'adulto.

ENCEFALOPATIE EPILETTICHE

Le Encefalopatie Epilettiche (EE) sono patologie in cui la presenza di frequenti crisi epilettiche difficili da controllare farmacologicamente, in associazione alla presenza anomalie EEG continue interictali, provocano progressivo deterioramento neurologico/cognitivo. Tali forme di epilessia sono spesso definite come "epilessie catastrofiche".

In particolare, la Task Force della ILAE (International League Against Epilepsy) ha proposto il termine "encefalopatie epilettiche" per riferirsi ad una categoria di epilessie in cui le anomalie epilettiformi EEG ictali ed interictali possono contribuire a una disfunzione cerebrale progressiva.

Questa categoria comprende le seguenti patologie: sindrome di Ohtahara, sindrome di West, Sindrome di Dravet, sindrome di Doose, sindrome di Lennox-Gastaut, Sindrome di Landau-Kleffner e lo stato epilettico elettrico durante il sonno (ESES). Di recente, è stata aggiunta una nuova categoria: "epilessia severa con focolai indipendenti".

Tuttavia, è opportuno sottolineare che per alcune entità come la sindrome di Dravet, il rapporto tra gravità della sintomatologia epilettica e il ritardo psicomotorio non è ancora stato chiarito. Le caratteristiche principali delle EE includono: (I) attività EEG parossistica che spesso è aggressiva e severa con una elevata quota di punte epilettiche o con una elevata densità di scariche parossistiche; (II) crisi multiformi e intrattabili, (III) severi deficit cognitivi, comportamentali e neurologici, (IV) a volte morte.

Tuttavia, lo spettro clinico di EE è vario a seconda della età di esordio, della attività parossistica, della specifica genetica e dei fattori ambientali. Infatti, le EE comprendono sia forme severe con deterioramento cognitivo e motorio grave sia forme lievi con un migliore decorso, inoltre alcuni studi suggeriscono che in alcuni bambini, il controllo delle crisi si traduce in un miglioramento dello sviluppo neuropsicomotorio.

Nel trattamento delle EE, il primo e più urgente livello è l'intervento farmacologico, tuttavia la risposta ai farmaci anticonvulsivanti (AEDs) è spesso scarsa, nonostante schemi terapeutici aggressivi e spesso off-label.

I nuovi farmaci antiepilettici come Gabapentin (GBP), topiramato (TPM), levetiracetam (LEV), zonisamide (ZNS) e rufinamide (RUF) hanno fornito nuove opzioni per il trattamento di pazienti con epilessia e, in particolare, con EE. Tuttavia, il 25-30% dei bambini affetti da epilessia sono refrattari alla terapia, pertanto accanto agli AEDs, altri terapie non convenzionali sono utilizzate nel trattamento delle crisi farmaco resistenti come dieta chetogenica, immunoglobuline, steroidi e ormone adrenocorticotropo (ACTH).

SINDROME DI OHTAHARA

Sindrome Ohtahara (OS) è stato descritto da Ohtahara et al. nel 1976 come la prima forma di EE età dipendente. La sindrome è caratterizzata fenotipicamente da esordio precoce (entro i primi mesi di vita) di spasmi tonici e crisi parziali (con o senza il clustering), ed è caratterizzata dalla grave e continua attività EEG chiamata "suppression burst" (SB). Questo peculiare pattern EEG è caratterizzato da esplosioni di scariche epilettiche alternate a fasi di soppressione dell'attività elettrica cerebrale con onde quasi piatte con un ritmo regolare. La caratteristica peculiare di SB in OS è l'aspetto coerente sia in veglia che in sonno con apparente regolare periodicità. La crisi caratteristica di tale sindrome è lo spasmo tonico, di durata 1-10 s, isolato o in cluster, sia in veglia che in sonno, generalizzati e simmetrici o lateralizzati. La frequenza delle crisi giornaliero è, in genere, molto elevata anche con 10-300 spasmi in 10-20 cluster.

Oltre agli spasmi tonici, possono verificarsi crisi motorie parziali, crisi emiconvulsive, o crisi toniche generalizzate in circa il 30 % dei casi. Le crisi miocloniche sono, invece, rare. In generale, le crisi sono difficili da controllare e i pazienti presentano ritardo mentale profondo. Una delle caratteristiche più notevoli e specifiche di tale sindrome è il suo essere età dipendente: circa il 75 % dei bambini con la sindrome Ohtahara evolve in sindrome di West

a circa 3-6 mesi di età e in seguito da WS diventa sindrome di Lennox- Gastaut (LGS) a 1-3 anni di età.

L'eziologia è molto eterogenea, ma sono costanti anomalie rilevanti della struttura cerebrale come displasia corticale bilaterale, pachigiria, agiria, emimegalencephalia, ipo o agenesia del corpo calloso, disgenesie del collicolo, e anomalie della fossa posteriore. La OS può anche essere criptogenetica legata a microdisgenesie cerebrali non rilevabili alla RMN o a disturbi della migrazione con progressiva atrofia, ma sono stati segnalati anche carenza della citocromo-ossidasi, iperglicemia non chetotica e mutazioni specifiche nella sequenza omeobox del gene ancestrale ARX (homeobox aristaless) nella regione Xp22.13, soprattutto in soggetti di sesso maschile. Recentemente, sono state identificate anche mutazioni eterozigote del gene che codifica per la proteina sintaxina binding-1 (Stxbp1, nota anche come Munc18-1), sequenza neuronale altamente conservata dal punto di vista evolutivo che è essenziale nel meccanismo di rilascio delle vescicole sinaptiche in diverse specie.

Le crisi sono estremamente intrattabili e la prognosi è molto grave con ritardo psicomotorio e morti premature nella prima infanzia.

Si utilizza politerapia farmacologica con Valproato (VPA) (20-30 mg / Kg / die), benzodiazepine come clobazam (CLB) 25-1mg/Kg/die o Clonazepam (CZP) 1-2 mg/Kg/die, ormone adrenocorticotropo (ACTH) (1.5-3 UI/Kg/die) e steroidi (2mg/Kg/die).

La tireotropina e la dieta chetogenica hanno effetto parziale in alcuni casi, mentre il trattamento con gamma-globuline (100-400 mg/Kg/die) è segnalato per avere una notevole efficacia, come anche l'utilizzo di cloralio idrato (58 mg/kg/giorno).

ACTH si è dimostrato efficace soprattutto nei casi evoluti in WS, in particolare in relazione all'età, i pazienti trattati prima dei 3 mesi di vita sembrano avere meno benefici, ma nonostante questo ACTH deve essere provato soprattutto nei casi di epilessie criptogenetiche e per provare di nuovo dopo la fase transitoria di WS in quelli senza sufficiente efficacia durante la fase di OS.

Vengono riportati casi aneddotici di efficacia di terapia combinata con CZP e acetazolamide (AZD). Il Vigabatrin (GVG) (dose iniziale di 40-50 mg/kg/die fino a 100-250 mg/kg /die) e ZnS (a dosaggi compresi da 2 a più di 12 mg/Kg/die) sembrano avere una qualche efficacia e la ZnS sembrerebbe aver funzionato in qualche caso con completa SB.

ZNS è segnalato per essere efficace negli attacchi parziali e per vari tipi di disturbi convulsivi, tra cui gli spasmi infantili (IS) dato il suo ampio profilo antiepilettico mediato da un effetto diretto sui canali del sodio voltaggio sensibili o sulle correnti dei canali del calcio voltaggio-dipendenti.

Le caratteristiche cliniche ed EEG di OS possono anche essere secondarie ad errori congeniti del metabolismo vitamínico (convulsioni piridossina dipendenti, convulsioni sensibili a acido folico, convulsioni piridossal-fosfato). Pertanto, buona norma nella pratica clinica testare la dipendenza in ogni neonato e in ogni bambino con crisi difficili da trattare, l'effetto di piridossina (100 mg ev in singola dose, da ripetere e possibilmente aumentata a 500 mg in totale), acido folinico (3-5 mg/kg/die per due o tre giorni) e PLP (30 mg/kg/die in tre dosi per almeno 24 ore).

La terapia neurochirurgica si dimostra efficace in casi selezionati con anomalie cerebrali come la megalencefalia, ma non si deve considerare tra le opzioni principali.

Epilessia parziale migrante dell'Infanzia

Questa condizione è un raro, specifico esempio di encefalopatia epilettica con un decorso maligno. Essa è caratterizzata da insorgenza nei primi 6 mesi di vita, dopo uno sviluppo apparentemente normale, di crisi epilettiche parziali multifocali quasi continue derivanti indipendentemente e in maniera sequenziale da entrambi gli emisferi. Progredisce attraverso un periodo di crisi epilettiche intrattabili, provoca successiva deterioramento neurologico o arresto dello sviluppo cognitivo e delle capacità motorie, e, nella maggior parte dei bambini, si assiste a riduzione dello sviluppo della circonferenza cranica. Descritta da Coppola nel 1995, rappresenta tutt'ora una sindrome epilettica di

difficile identificazione e trattamento, ma di certo con prognosi infausta. Non esiste un trattamento farmacologico codificato, ma solo dati limitati sull'uso della dieta chetogenica, con risultati contrastanti (cinque pazienti non hanno mostrato un miglioramento e in 2 pazienti è stata riportata da altri Autori una risposta > 50% dopo soli tre mesi di trattamento).

SINDROME DI WEST

La sindrome (WS), chiamato anche spasmi infantili (IS) o tic di Salaam. La sua incidenza è stimata circa 0.16-0.42 per 1000 nati vivi. Si tratta, quindi, di una patologia relativamente rara. Nella prima descrizione , è stato caratterizzato da una famosa triade che consiste di convulsioni/spasmi, caratteristiche anomalie EEG (ipsaritmia) e arresto/ritardo psicomotorio. La sindrome è molto eterogenea e può essere divisa in tre gruppi principali: sintomatica (sintomatologia epilettica associata a vari danni cerebrali a causa prenatale, perinatale e postnatale), criptogenetica e idiopatica. (entrambe restano di origine ignota nella maggior parte dei casi di pazienti che non soddisfa tutte i criteri della triade per WS).

Tipicamente la WS si verifica nel primo anno di vita, con un'età picco a 5 mesi. Le crisi sono eterogenee e consistono generalmente in spasmi improvvisi bilaterali e simmetrici del collo, tronco e le estremità (muscoli flessori, muscoli estensori o di tipo misto), con perdita di coscienza della durata di pochi secondi o minuti. Solitamente gli spasmi si verificano in cluster (da 20 a 100 spasmi per ogni cluster). In molti bambini le crisi si verificano al risveglio o durante il pianto. Quando gli spasmi sono asimmetrici, il quadro è da considerarsi più severo e più resistente alla terapia. Infatti, questa forma di epilessia è di solito farmaco resistente e per tale ragione la prognosi è da considerarsi severa, sebbene il trattamento precoce all'esordio dei sintomi diminuisca la probabilità di prognosi negativa o di passaggio a LGS dopo l'insorgenza.

Il riconoscimento del pattern EEG peculiare (ipsaritmia) è fondamentale per la diagnosi. Nel 1950 Gastaut e collaboratori hanno descritto le caratteristiche EEG associati con la WS e poi Gibbs ha coniato il termine ipsaritmia per definire un EEG caratterizzato da "onde lente casuali ad alto voltaggio, variabili nella forma momento per momento nella durata e in posizione: al momento della comparsa, sembrano essere focali e poi sembrano provenire da focolai multipli, in alcuni casi la scarica si generalizza".

L'ipsaritmia è, quindi, il pattern classico interictale (il pattern ictale coincide con gli spasmi che di fatto interrompe l'ipsaritmia) ed è caratterizzata da uno sfondo caotico con onde lente continue casuali asincrone ad alto voltaggio e punte derivanti da focolai multipli. Sono però descritte molte variazioni come sincronizzazione interemisferica, asimmetrie di voltaggio, episodi di generalizzata attenuazione del voltaggio. Sia l' ipsaritmia classica che le varianti hanno la medesima stessa prognosi.

La variazione in tale pattern EEG è possibile in base allo stadio di sonno, alla eziologia, al decorso della malattia , e al trattamento.

L' EEG, infatti, diventa frammentata e più sincronizzata durante le fasi di sonno NREM e relativamente normale durante le fasi REM.

La terza caratteristica tipica è la presenza di arresto/ritardo psicomotorio con severa prognosi quanto più è precoce l'esordio degli spasmi.

Nel 1958 Sorel e Dusaucy-Bauloye suggerirono l'effetto positivo dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) nel controllo degli spasmi, efficacia confermata da numerosi studi per il suo effetto di soppressione della sintesi di CRH, capace di indurre in tali pazienti alterazioni epilettogene nel tronco encefalico. Il trattamento ottimale per gli spasmi infantili non è stato ancora identificato, ma molte nuove opzioni terapeutiche sono state suggerite: GVG, ZNS , Nitrazepam (NZP), Methisergide, LEV, TPM, Lamotrigina (LTG), piridossina, dieta chetogenica, immunoglobuline.

L'ACTH è generalmente identificato come più efficace dei corticosteroidi e sembra modificare positivamente la prognosi a lungo termine nei casi criptogenetici più che in

quelli sintomatici, ma la sua efficacia è in stretta relazione alla precocità della somministrazione. Un programma comune comprende ACTH 20UI/die per via intramuscolare per due settimane e se non si verifica alcuna risposta, il dosaggio viene aumentato a 30 e poi 40 UI/die per im per ulteriori quattro settimane, poi l'ACTH viene sostituito dal prednisone orale (2mg/Kg/die per due settimane). Nel caso della persistenza degli spasmi, il prednisone è somministrato per ulteriori quattro settimane. Bisogna, però, considerare gli effetti collaterali di ACTH che comprendono iperglicemia, ipertensione, alterazioni elettrolitiche, disturbi gastrointestinali (stiticchezza ostinata), infezioni (compresa polmonite da *Pneumocystis carinii*, a causa dell'effetto immunosoppressivo dell'ACTH e dei corticosteroidi in genere) e transitoria restringimento cerebrale osservato ai reperti TC.

GVG è stato considerato i farmaci di prima scelta nei casi associati a sclerosi tuberosa e può anche essere una seconda linea con efficacia per dosi elevate (100-150 mg / Kg / die) rispetto alle dosi standard (40-100 mg/Kg/die). Purtroppo, la retinopatia da GVG con "visione a tunnel" rappresenta un limite per il suo utilizzo, sebbene non riscontrato di frequente. In ogni caso, un breve periodo a basso dosaggio minimizza la probabilità di tale difetto nel campo visivo. In caso di ancato miglioramento, GVG deve essere interrotto dopo 12 settimane. GVG è molto efficace nella WS associata a sclerosi tuberosa o a displasia corticale focale (FCD) o a sindrome di Down. Nel caso della FCD, il trattamento con GVG sembra essere in grado di prevenire la diffusione dell'attività parossistica esterna alla displasia.

La piridossina è stata segnalata per essere efficace per la IS in pazienti nipponici, ma non esistono studi controllati randomizzati su altre popolazioni.

La ZNS, le immunoglobuline per via endovenosa, i liposteroidi, la dieta chetogenica, TRH, TPM, sono stati somministrati per il trattamento di IS, ma non ci sono dati sufficienti per determinare se questi farmaci o combinazioni terapeutiche sono realmente efficaci.

Ad oggi, ACTH e GVG sono considerati i più efficaci sia per WS che IS, tuttavia per il potenziale rischio di più gravi effetti avversi con ACTH, molti medici in Canada preferiscono GVG come prima scelta. Ancora non esistono dati sui benefici a lungo termine delle diverse terapie in WS né sul controllo delle crisi né sugli effetti sullo sviluppo neuropsicomotorio.

Disfunzione respiratoria nei soggetti con encefalopatia epilettica

In linea generale epilessia e convulsioni hanno un profondo effetto sul sistema nervoso autonomo, come dimostrato dalle alterazioni acute della frequenza cardiaca e/o respiratoria in corso di convulsioni, effetto che si verifica quando l'attività ictale colpisce direttamente i centri di controllo autonomici. Inoltre, le stesse scariche interictali possono anche avere un effetto a lungo termine sulla funzione autonomica e non solo su quella centrale e quindi sulle funzioni superiori. Infatti, in pazienti con lunga durata di patologia epilettica o con epilessia farmaco resistente è presente una disfunzione cronica del controllo cardiaco autonomico, ma poco si sa degli effetti dell'epilessia sulla altre funzioni autonome come la respirazione.

La disfunzione respiratoria potrebbe essere un altro rischio fattore di morbilità e mortalità nei pazienti con epilessia.

Nel caso specifico la sindrome di West in quanto encefalopatia epilettica età-dipendente è un modello interessante per indagare l'effetto delle attività epilettica interictale sulla funzione autonomica.

Tipicamente in corso di spasmi si osservano variazioni respiratorie che sono dovute al coinvolgimento dei centri di controllo respiratori centrali, ma poco si sa degli effetti dell'attività epilettica interictale sul controllo respiratorio.

Il sistema nervoso autonomo è preposto al mantenimento dell'omeostasi dell'organismo, per cui un controllo autonomico inadeguato rappresenta un fattore di rischio per la salute generale, come provato dal fatto che molti sistemi di sopravvivenza innati sono innescati dall'attività vagale e simpatica. Per esempio i sistemi di difesa contro l'ipossia e contro l'asfissia sembrano ancora più importanti e più attivi nei bambini molto piccoli e il loro fallimento può provocare fenomeni come

l'ALTE (Apparent Life Threatening Events). Eventi critici sono stati riportati nel 25 % dei neonati che presentano un ALTE illustrando l'importante impatto sul controllo autonomo nei bambini. La respirazione normale è mediata dal controllo ipotalamico e dai nuclei del tronco cerebrale (medulla oblungata). Nello specifico, il midollo ventrolaterale genera il ritmo respiratorio con influenze del nucleo ambiguo e con influenze provenienti dai sistemi cerebrali superiori (corteccia frontale, insula).

La compromissione respiratoria acuta è ben documentata durante gli eventi convulsivi ed è probabilmente dovuta al diretto coinvolgimento di questi centri respiratori da parte dell'attività critica, per coinvolgimento a livello corticale o per propagazione della scarica nei centri respiratori del tronco cerebrale. Del resto, nei pazienti con epilessia, l'attività epilettica interictale induce anche alterazioni nei centri di controllo autonomo, meglio identificabili nel sistema cardiovascolare (tachicardia/aritmie cardiache in corso di crisi) e sembrano evolvere con il tempo e sono più gravi nei casi di epilessia refrattaria alla terapia o nei casi di epilessia di lunga durata.

Le alterazioni autonomiche descritte potrebbero essere importanti come uno dei meccanismi fisiopatologici per la SUDEP (morte improvvisa inspiegabile in pazienti con epilessia).

Nei pazienti con WS il ritmo respiratorio è meno variabile e quindi anche meno adattabile in situazioni acute, sottolineando come in tale patologia l'attività respiratoria prevale alle basse frequenze ed è meno attiva nella normale gamma di frequenza respiratoria. Questo dato indica una perdita di frequenza respiratoria al normale ritmo per l'età e la prevalenza di una quantità elevata di frequenza respiratoria lenta o anche di eventi apnoici. Questi risultati mostrano che vi è una chiara differenza nel controllo respiratorio autonomico in pazienti con sindrome di West, rispetto ai soggetti normali. Praticamente, nei soggetti con WS la respirazione è più fissa, contiene più eventi apnoici, ma tale dato non è sufficiente a definire tale alterazione del ritmo respiratorio come predisponenti alla SUDEP.

Una ipotesi potrebbe essere che il sistema di controllo respiratorio è più vulnerabile ai continui picchi interictali rispetto al sistema cardiovascolare e in questa ottica, un controllo respiratorio disfunzionale potrebbe essere considerato come un biomarcatore precoce nella prognosi delle encefalopatie epilettiche.

SINDROME DI DRAVET (Epilessia mioclonica severa dell'infanzia; SMEI; EMSI)

L'epilessia mioclonica severa dell'infanzia (SMEI; OMIM 607.208) è stata descritta nel 1982 da Dravet C et al. e riconosciuta come una sindrome specifica nel 1989, ma l'eponimo è stato codificato solo nel 2001.

La SMEI è una epilessia intrattabile dell'infanzia che si manifesta nel primo anno di vita in bambini precedentemente sani. In genere le convulsioni febbri sono le prime manifestazioni cliniche nei primi 6 mesi di età, spesso si manifesta come uno stato di male epilettico febbrile, seguito poi da convulsioni febbri, spesso cloniche e unilaterali, di lunga durata e frequente stato epilettico. Tra 1 e 4 anni di età si possono presentare altre crisi: scosse miocloniche, convulsioni focali e assenze atipiche. Le crisi possono essere scatenate dalla febbre o dall'acqua calda acqua.

Lo sviluppo neuropsicomotorio è normale nel primo anno di vita, con un successivo rallentamento a partire dal secondo anno di vita con un grave ritardo mentale prima dell'età di sei anni. Inoltre, altri segni neurologici sono atassia, segni piramidali e mioclonia interictale, le crisi sono resistenti alla terapia e possono persistere anche in età adulta. Inoltre, è descritta una sintomatologia con caratteristiche cliniche simili alla SMEI, ma con sintomatologia incompleta e viene definita borderline SMEI (SMEB).

L'EEG è normale nei primi dodici mesi di vita, poi compaiono grafoelementi specifici come punte generalizzata e complessi punte-onda complessi multifocali, con fotosensibilità in quasi la metà dei soggetti.

Gli studi neuroradiologici sono normali nella maggior parte dei pazienti, anche se possono essere diverse anomalie cerebrali.

Diversamente, i fattori genetici sembrano giocare un ruolo importante come una storia familiare di convulsioni febbri o di epilessia è presente fino al 64 % dei pazienti, e mutazioni del gene SCN1A (alfa-1 subunità del canale del sodio). I numerosi gruppi che descrivono le mutazioni SCN1A (troncamenti, alterazioni nel sito di splicing, delezioni, mutazioni mis-sense) si presentano in una quota compresa tra il 33 e il 100 % dei casi.

Inoltre la coesistenza di una storia familiare di disturbi convulsivi appartenenti al gruppo delle GEFS +, e l'alta percentuale (95%) di mutazioni de novo SCN1A, identifica forme più gravi. Recentemente si è stabilito che de novo mutazioni sono principalmente di origine paterna.

Una diagnosi precoce consente di avviare un trattamento che potrebbe essere in grado di ridurre il numero di convulsioni e, soprattutto, per prevenire gli episodi di stato epilettico, oltreché per migliorare l'impatto sullo sviluppo psicomotorio, considerato che è codificato che il ritardo dello sviluppo è proprio legato e dovuto alla insorgenza e alla frequenza dello stato epilettico. Inoltre, un trattamento precoce potrebbe ridurre il rischio di SUDEP che in tale encefalopatia è superiore rispetto alle altre forme di epilessia (15% contro 5%).

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, utili sono VPA , fenobarbital (PB) e BDZ [CPZ , lorazepam, mediante una riduzione della frequenza e della durata delle crisi epilettiche, mentre etosuccinamide e alte dosi di piracetam possono diminuire le crisi miocloniche. Diversi case reports sottolineano miglioramenti con bromuro, corticosteroidi, immunoglobuline, fenitoina. Inoltre, diversi studi hanno suggerito l'efficacia della terapia add-on con TPM (dose iniziale di 0,5-1 mg/kg/giorno, seguita da 2 settimane di titolazione a incrementi di 1-3 mg/kg/giorno fino ad una dose massima giornaliera di 12 mg/kg) e LEV (dose iniziale di 10 mg/ kg /die fino a 50 a 60 mg/ kg/giorno in due dosi). Inoltre, un inibitore di CYP450, stiripentolo è considerato efficace nei pazienti affetti da SMEI se associato a VPA e BDZ , mediante un aumento delle loro concentrazioni plasmatiche e una riduzione dei loro metaboliti. Inoltre, lo stiripentolo sembra aumentare anche la trasmissione GABAergica, suggerendo proprietà antiepilettici per sé.

La dose consigliata di stiripentolo è di 50 mg/kg/die con un massimo di 3500 mg/ die 2 o 3 volte al giorno , preferibilmente durante i pasti. In tale patologia, è importante notare che i farmaci antiepilettici specifici, quali LTG e carbamazepina (CBZ) possono esacerbare le crisi miocloniche. L'utilità della dieta chetogenica è stata dimostrata dalla effettiva riduzione delle crisi epilettiche.

Farmaci che agiscono principalmente come bloccanti i canali del sodio canali (LTG, CBZ, PTH) non dovrebbero essere usati più in tale patologia, in favore di farmaci che agiscono sul blocco dei canale del calcio voltaggio-dipendenti e il verapamil potrebbe essere utilizzato in add-on.

SINDROME DI DOOSE (EPILESSIA MIOCLONICA–ATONICA)

Il termine epilessia mioclonica-atonica (o astatico) (MAE) è stato usato per descrivere una epilessia generalizzata primaria dell'infanzia, caratterizzata da crisi miocloniche e/o astatiche come principali manifestazioni cliniche. Inizialmente questo termine è stato applicato da Doose ad un grande sottogruppo di epilessie idiopatiche con convulsioni atoniche e miocloniche. La classificazione ILAE la include nelle "sindromi epilettiche sintomatiche criptogenetica e sintomatiche", e, successivamente, nel gruppo delle epilessie generalizzate. Tale patologia insorge tra i 7 mesi e 8 anni di età con picco tra 1 e 5 anni e interessa prevalentemente i maschi con sviluppo normale prima dell'esordio delle crisi epilettiche.

In genere si osserva una rapida evoluzione verso pluriquotidiane crisi generalizzate e astatico con caduta. Convulsioni febbri sono, poi, osservate in un terzo dei casi.

Le crisi miocloniche-astatiche sono descritte come una sorta di breve strappo simmetrico e massivo o assiale del collo, delle spalle, delle braccia e gambe , della durata di 2-3 secondi , che, se intensa e associata a una perdita improvvisa del tono muscolare, può causare una caduta. Questi drop-attacks e cadute sono presenti in circa 2/3 dei pazienti e responsabili di traumatismi della testa e del viso. Altro tipo di crisi possono essere di tipo tonico-clonica generalizzate o tipo assenze atipiche.

I bambini possono mostrare anche stati non convulsivi che si presentano come una sorta di offuscamento della coscienza associata ad atassia o ipertono e contrazioni della muscolatura del viso e dei muscoli distali, questi episodi possono sorgere lentamente e persistere per ore, giorni o settimane.

Il quadro ictale EEG è caratterizzato da punte-onde e complessi di poli-punte onde a una frequenza di 2-4 Hz, mentre l'EEG interictale potrebbe essere inizialmente normale; successivamente, compaiono le scariche di punte-onda a 3 Hz, in particolare durante il sonno NREM. Frequenti è poi una attività theta ritmica a 4-7 Hz parietale e sulle regioni occipitali (theta di Doose) e bloccato dalla apertura degli occhi e frequente è anche la fotosensibilità. Nel caso di uno status di male non convulsivo, l'EEG mostra irregolari complessi di onde lente onde e di punte-onda.

L'esito del MAE al momento della diagnosi è assolutamente imprevedibile, poiché alcuni bambini possono avere un decorso grave con farmaco resistenza epilessia, mentre altri, con attacchi frequenti e gravi, possono vedere risoluzione delle crisi dopo un periodo di 3 anni circa.

Il risultato cognitivo dipende principalmente dal quadro clinico, infatti il numero, la frequenza e il tipo di crisi (cadute, assenze atipiche, crisi generalizzate, stati non convulsivi) sono stati associati con un pessimo risultato cognitivo. Del resto anche studi neuropsicologici suggeriscono che le anomalie EEG possono influire temporaneamente sulle funzioni cognitive e comportamentali, quadro che è sensibilmente migliorato dal trattamento farmacologico precoce.

Gli studi neuroradiologici sono generalmente normali.

Le basi genetiche della MAE non sono ancora chiarite, sebbene sia stata suggerita una qualche familiarità..

I farmaci antiepilettici usati in MAE sono principalmente VPA e ESM anche in associazione contro crisi miocloniche;. BDZ come CZP sono utili, sebbene il loro uso sia limitato da effetti sul comportamento. LTG può essere utilizzata per controllare le convulsioni generalizzate, mentre l'uso di CBZ e GVG non è raccomandato perché possono aumentare gli attacchi mioclonici. L'efficacia di altri farmaci, come il TPM, LEV, AZD, ESM e sulthiame, è stata segnalata solo da casi aneddotici. Alcuni studi hanno riportato il ruolo della dieta chetogenica in pazienti con epilessia mioclonica-atoniche, con riduzione delle crisi epilettiche o anche controllo completo delle crisi.

Sindrome di Lennox-Gastaut

LGS è una encefalopatia epilettica rara descritta per la prima volta nel 1960 da Lennox e dai suoi colleghi come una triade di sintomi comprendenti punte-onde lente generalizzate, deficit cognitivo e insorgenza precoce di molteplici e diversi tipi convulsioni.

Per quanto riguarda l'eziologia di solito è distinta in sintomatica e in criptogenetica, in base alla presenza o assenza di anomalie neurologiche concomitanti (es. paralisi cerebrale) o di cause specifiche. Il tipo più frequente è, quindi, la forma criptogenetica.

I casi sintomatici possono presentare diverse cause: encefalopatia ipossico-ischemica, danni vascolari, meningoencefaliti perinatali, sclerosi tuberosa, Sindrome di Down, traumi, tumori cerebrali e malformazioni cerebrali. Nel 10-25% dei pazienti con LGS è presente una precedente storia di WS.

Clinicamente il tipo di crisi sono diverse e variegate a seconda delle fasi della malattia; le crisi toniche sono le più frequenti e peculiari (convulsioni tonico-assiale, in particolare durante il sonno), ma non sono necessariamente presenti all'esordio.

I pazienti possono manifestare un movimento di flessione di testa e del tronco con apnea e breve grido associata all'abduzione degli arti, che di solito coinvolge le braccia, mentre in altri pazienti le crisi toniche possono coinvolgere più muscoli (attacchi tonici massivi).

La seconda tipologia di crisi associati con LGS è l'assenza atipica, caratterizzata da una breve perdita di coscienza . con atonia e drop-attacks (con caduta) e si verificano nel 56 % dei pazienti che presentano un quadro EEG di punte-onda lente, ma non sono diagnostici di LGS.

Di solito l'insorgenza di LGS è di circa 8 anni di età con picco tra 3 e 5 anni.

La prima manifestazione, soprattutto nella forma criptogenetica, è un drop-attack, seguito da altri tipi di convulsioni e le anomalie EEG non sono ancora presenti e lo sviluppo neuropsicomotorio/comportamentale sembra normale. Successivamente si verificano diversi tipi di crisi: toniche, atoniche, assenze atipiche, miocloniche, crisi parziali o generalizzate tonico-cloniche.

Il quadro EEG si presenta peculiare con “scoppi” di punte-onde diffuse a 2-2,5 Hz durante la veglia o scoppi rapidi di onde e polipunte lente e attività generalizzata rapida a circa 10 Hz durante il sonno; quest'ultimo pattern EEG è quasi patognomonico per LGS. Ancora durante il sonno NREM (in particolare nel corso dello stadio 2 di sonno NREM) si possono verificare episodi di improvvisa apertura degli occhi, che sono da interpretarsi come equivalenti delle crisi toniche generalizzate, come testimoniato dal contestuale aumento del tono muscolare all’EMG di superficie dei distretti antigravitari.

Nelle fasi tardive di malattia il quadro delle crisi cambia radicalmente, con un apparente lungo benessere legato alla “incapacità” della struttura cerebrale di scaricare le crisi, da interpretarsi come peggioramento clinico sebbene senza episodi critici massivi, ma con crisi residuali (soprattutto assenze atipiche). Infatti, con il passare del tempo il deficit cognitivo si aggrava e si arricchisce di alterazioni comportamentali legati alla perdita del controllo da parte della corteccia frontale. Tali sintomi da “disinibizione frontale” si manifestano come iperattività, dondolamenti, ipercinesia e crisi di auto o eteroaggressività.

In generale, la prognosi di questi pazienti è molto scarsa e spesso la loro epilessia rimane incurabile e refrattaria alla terapia, sebbene sia riportata una percentuale inferiore a 1% di guarigione clinica.

Per quanto riguarda il trattamento, i vecchi farmaci antiepilettici per il trattamento LGS includono BDZ [CLB, CZP, diazepam (DZP), LZP, NZP], PB, Primidone (PRM), PTH, VPA, GVG.

Le BZD sono ancora prescritte sebbene sia riportato il rischio specifico di precipitare lo stato tonico, ancora anche se possono controllare le crisi tonico-cloniche farmaci come PB e PRM devono essere evitati a causa degli importanti effetti cognitivi e della sedazione.

PTH può controllare le crisi tonico-cloniche e quelle solo toniche, ma tende ad aumentare la frequenza e ad aggravare le assenze atipiche e le crisi miocloniche.

Le più recenti proposte terapeutiche nel trattamento di LGS sono FBM, LTG, TPM e RUF. Nello specifico, il FBM è stato il primo ad essere approvato come terapia aggiuntiva mostrando un effetto significativo sulle crisi, ma con effetti avversi gravi, per cui risulta attualmente approvato solo nei casi di LGS refrattari ad altri farmaci antiepilettici.

Dati recenti hanno dimostrato l’efficacia della LTG contro crisi focali, crisi tonico-cloniche, crisi tonico, assenze e crisi atoniche, proponendola come opzione efficace nelle principali crisi, sebbene con scarsi effetti sulle crisi miocloniche.

Il TPM ha dimostrato efficacia nel controllo dei drop-attacks e nella riduzione della frequenza delle crisi atoniche con miglioramento della qualità della vita di tali pazienti.

La RUF è un nuovo AED che mostra una buona tollerabilità ed efficacia nel ridurre le crisi toniche e atoniche. Si tratta di un derivato triazolico che agisce per inibizione/modulazione dei potenziali d-azione neuronali sodio-dipendenti. Gli eventi avversi più comuni sono astenia, vomito, perdita di appetito,cefalea, sonnolenza e tremore.

Altri antiepilettici o altri farmaci usati come off-label sono AZD, Allopurinolo, Bromuro, Flunarizina, piridossina, ZNS.

In conclusione, non è ancora stato codificato un trattamento standard LGS e non esiste un farmaco certamente efficace, per cui ogni trattamento deve essere adeguato e cucito sul singolo paziente, valutando sempre il rischio costo-beneficio.

SINDROME DI LANDAU-KLEFFNER (Afasia epilettica)

La sindrome di Landau Kleffner (LKS) è una rara sindrome epilettica ad eziologia ignota più comune nei bambini tra i 5 e 7 anni di età. Descritta da William Landau e da Frank

Kleffner nel 1957 al seguito della osservazione di sei bambini affetti con diversi tipi di attacchi convulsivi e afasia acquisita. Questo disturbo comprende la perdita improvvisa del linguaggio in bambini precedentemente normali. La regressione del linguaggio lingua può essere improvvisa o prolungata e l'afasia è in genere inizialmente ricettivo e poi espressiva, quindi è all'inizio una agnosia uditiva verbale (perdita di comprensione verbale confusa con una sordità acquisita) e poi il bambino non riesce a pronunciare bene parole che conosce bene e poi rapidamente smette di parlare. Il bambino può divenire inconscio di suoni quotidiani con udito normale e inizia a presentare problemi comportamentali come importante irritabilità e labilità attentiva. Questa afasia è seguito da un peggioramento graduale anche nella produzione verbale e, infine, si arriva al mutismo e incapacità di rispondere a suoni non verbali.

Le crisi epilettiche sono variegate e comprendono episodi di flashes negli occhi o di deviazione oculare, caduta della testa e automatismi minori con generalizzazione secondaria; ma in altri casi le crisi possono anche essere generalizzate o focali o tonico-cloniche, assenze tipiche, crisi parziale complesse.

Il quadro EEG mostra punte temporali bilaterali o complessi punte-onda che aumentano durante il sonno profondo (stadi 3 e 4). In questi pazienti un EEG in veglia può mostrare una normale attività di fondo e anomalie epilettiformi focali sulle derivazioni temporali; raramente l'EEG in veglia può essere normale.

Il quadro EEG in sonno è simile a quello dell'ESES in quanto la differenza è legata alla differente densità delle punte-onda diffuse (<85% nella LKS), sebbene la presenza di un quadro ESES non è obbligatorio per fare la diagnosi di LKS, anche se è frequentemente associato.

La risposta precoce al trattamento e esito generale per quanto riguarda gli aspetti cognitivi può essere nettamente diverso se l'esordio è in fase pre-lingistica e questi bambini possono essere erroneamente diagnosticati come autistici a causa del deterioramento delle competenze linguistiche e delle alterazioni comportamentali.

Del resto, l'attività parossistica del lobo temporale nei bambini LKS interferisce con il rafforzamento dei contatti sinaptici ed è responsabile della disfunzione linguistica. Se presente, il quadro ESES è in grado di provocare una regressione maggiore cognitiva ed esecutiva.

L'aumento delle scariche in sonno nella maggior parte dei pazienti possono persistere mesi o anni causando, talvolta, grave deficit cognitivo, che può essere transitorio, fluttuante o, raramente, irreversibile.

Tra i farmaci antiepilettici disponibili, la CBZ può causare un peggioramento delle convulsioni e dovrebbe essere evitato. Il trattamento di scelta in LSK appare VPA come mono - terapia o in combinazione con una benzodiazepina. Alcuni autori suggeriscono che gli steroidi e ACTH dovrebbero essere considerati il trattamento di scelta soprattutto nei casi di insorgenza precoce della malattia, perché sembrano avere effetti positivi e duraturi, anche su condizioni di ESES.

La dose raccomandata di ACTH e degli steroidi ad alto dosaggio è per un periodo prolungato (80 UI/die per 3 mesi oppure prednisone 60 mg/die con 3 mesi). È stato anche notato che ci possono essere ricadute con la riduzione degli steroidi e che alcuni bambini possono avere bisogno di prendere steroidi per mesi o anni. Più precoce si inizia il trattamento e più breve è la durata per la quale è richiesta terapia steroidea e migliore è il risultato.

Altri farmaci come CLB, NZP, VPA, ESM e flunitrazepam sono stati usato con benefici, mentre PB, CBZ, PHT sono inefficaci o dannosi.

I pazienti trattati con alte dosi di corticosteroidi per via endovenosa migliorano con successo nelle abilità verbali. Anche l'utilizzo corretto di immunoglobuline per via endovenosa è noto, con buon risultato sulle funzioni linguistiche e sul quadro EEG.

La prognosi di LKS è benigno nella maggior parte dei casi, sebbene il miglioramento del linguaggio dipende dall'età di insorgenza (insorgenza pre o post -lingistica) e dalla gravità delle crisi epilettiche. L'esordio precoce rende la prognosi povera con difficoltà linguistiche persistenti anche in età adulta.

EPILESSIA CON PUNTE-ONDA CONTINUE DURANTE IL SONNO (ESES O CSWS)

ESES o CSWS è una EE responsabili di meno dell'1% delle epilessie infantili età-dipendente, verificandosi in genere tra il quinto e il settimo anno di vita. Anche se questi due termini sono considerati sinonimi, ESES, in primo luogo descritto da Tassinari, si riferisce al pattern EEG (complessi di punte-onda continue esclusivamente durante il sonno non-REM, con un indice di punte-onda che rappresentano almeno 80-85%) , mentre CSWS indica più correttamente sia le caratteristiche EEG che quelle cliniche.

Da un punto di vista clinico vari tipi di crisi sono possibili: crisi tonico-cloniche generalizzate durante il sonno, assenze atipiche, crisi mioclonica e atonica. Ritardo mentale e conseguente deterioramento dello sviluppo neuropsicomotorio con riduzione del quoziente intellettivo, perdita della parola, alterazioni comportamentali e coinvolgimento della motricità (con atassia, distonie, disprassia) sono spesso associate.

In CSWS può essere presente una storia naturale che consiste in tre fasi: 1) periodo iniziale con crisi, ma senza impatto sullo sviluppo neuropsicomotorio; 2) periodo intermedio con crisi epilettiche, con regressione neuropsicologica ed ESES; 3) periodo finale con solo deficit neuropsicologici. Tuttavia, questa evoluzione potrebbe essere assente e il quadro presentarsi senza crisi, ma "solo" con ritardo dello sviluppo ritardi e/o alterazioni comportamentali. In questi casi potrebbe essere utile eseguire un esame di video-Neuropolisonnografia per studiare l'organizzazione macrostrutturale del sonno.

Durante la pubertà, poi, è possibile osservare una remissione delle crisi, un miglioramento delle caratteristiche comportamentali e motorie e anche una normalizzazione del quadro EEG, anche se le anomalie EEG e i disturbi neuropsicologici generalmente tendono a essere permanenti.

Un tipo di epilessia parziale fortemente correlate al quadro ESES o CSWS è l'**epilessia atipica benigna parziale dell'Infanzia Infanzia (ABPEI)**, nota anche come "**Sindrome Pseudo-Lennox**", in primo luogo descritta da Aicardi e Chevrie. Tale sintomatologia è stata spesso scambiata , in passato, per LGS a causa delle ripetute crisi atoniche con caduta, per le assenze e per l'attività ad onde lente all'EEG.

Questa sindrome include crisi generalizzate, assenze atipiche e convulsioni atoniche-astatiche, mentre le crisi toniche convulsive assiali notturne che spesso si osservano in LGS non si verificano mai. ESES o CSWS possono essere anche associati a ABPEI o addirittura, in rari casi, con Epilessia rolandica. In realtà, ABI , ESES o CSWS e la Landau-Kleffner sono quattro condizioni epilettiche che si sovrappongono in modo chiaro e alcune discussioni esistono sul fatto che siano complicanze (o particolare evoluzione) della epilessia rolandica, o se invece rappresentano differenti condizioni epilettiche, anche se possono sovrapporsi.

Numerosi farmaci antiepilettici sono stati utilizzati per la trattamento di CSWS, come LTG, LEV, VPA, steroidi, BDZ, tra questi ultimi, alte dosi di DZP sono stati utilizzati con buoni risultati. Alcuni quadri di ESES o CSWS possono essere a volte particolarmente refrattari ai farmaci antiepilettici e alla terapia con corticosteroidi. ACTH o idrocortisone sono efficaci, ma gli effetti collaterali sono ben noti e da valutare caso per caso. Alte dosi di BDZ sono efficaci quando somministrate per infusione rapida venosa o per via rettale. Tuttavia, gli effetti favorevoli osservati dopo una singola somministrazione sono di troppo breve durata (poche ore o giorni). D'altra parte, prolungate remissioni sono state osservate dopo il continuo trattamento orale con BZP (LZP, NZP). La somministrazione rettale di DZP alla dose di 1 mg/kg, seguita da una dose orale di 0,5 mg/kg/die per un periodo di 3 settimane ha dato risultati positivi , con remissioni di durata diversi mesi in 9/15 casi di ESES (60%) e in un caso tipico di sindrome LKS.

Dieta Chetogena (KD)

Il digiuno come trattamento per l'epilessia è stata descritta già nel Vecchio Testamento, sebbene la sua codifica scientifica sia stata introdotta da Geyelin nel 1920, con successivo interesse clinico a partire dalla metà degli anni novanta.

KD è ormai utilizzato in tutto il mondo, ed è riconosciuta come un prezioso approccio terapeutica, soprattutto nei casi di epilessia farmaco resistente dell'infanzia. La KD classica, con un rapporto grassi-non grassi di 1:4, necessita di un regime che è ad alto contenuto di grassi, controbilanciato da proteine (1 g / kg/die) ma povera di carboidrati. Infatti, da 1 g di grassi è possibile ottenere 9 calorie contro le 4 calorie ottenute da 1 g di proteine o di carboidrati.

Tale regime dietetico è difficile da seguire e da mantenere a causa della sua natura restrittiva, ed ha potenzialmente gravi complicazioni.

Una valida alternativa è stata proposta da Atkins con un protocollo chiamato MAD, a basso indice glicemico e una dieta ricca di acidi grassi polinsaturi (PUFA), che sono di più sicuro utilizzo e sembrano consentire migliori risultati.

KD è un regime dietetico a basso contenuto di carboidrati e ad alto contenuto di grassi, con apporto proteico limitato, utile nei pazienti con epilessia refrattaria. Una revisione sistematica della letteratura ha mostrato completa cessazione delle crisi nel 16% dei bambini, con una riduzione del 90% delle crisi nel 32% dei soggetti, e superiore al 50% riduzione nel 56% dei bambini trattati.

Una recente revisione sul database Cochrane ha consentito di concludere che i risultati a breve-medio termine di KD nel controllo delle crisi epilettiche sono paragonabili ai moderni farmaci antiepilettici.

La versione modificata da Atkins (MAD) rappresenta un'alternativa meno restrittiva, poiché i carboidrati sono limitati a 10-20 grammi/ die, l'assunzione di grassi è attivamente incoraggiata, e le proteine possono essere assunte senza restrizioni. Studi al riguardo hanno dimostrato una efficacia simile alla classica KD della MAD.

In generale, KD è stato trovato particolarmente utile nei casi di sindrome di West e nel controllo delle sia delle crisi atoniche che di quelle miocloniche.

Le complicanze di KD sono identificabili principalmente nella scarsa tollerabilità di tale regime dietetico e in effetti potenzialmente gravi di questa dieta sbilanciata. Alcuni eventi avversi possono verificarsi entro pochi giorni o entro un mese dall'inizio, mentre altri anche dopo diversi mesi.

Effetti avversi comuni sono all'esordio disturbi gastrointestinali quali nausea/vomito, diarrea e costipazione, talvolta associate a gastrite da disbiosi intestinale e da intolleranza all'alto regime lipidico. Altri sintomi precoci sono in ordine di frequenza: ipertrigliceridemia, iperuricemia transitoria, ipercolesterolemia, infezioni, ipoglicemia sintomatica, ipoproteinemia, ipomagnesiemia, iponatriemia, diminuzione delle concentrazioni di lipoproteine ad alta densità, polmonite lipidica (da aspirazione), epatite non-alcolica, pancreatite acuta e persistente acidosi metabolica.

Complicanze ad insorgenza tardiva includono anche osteopenia, calcoli renali, cardiomiopatia, ipocarnitinemia secondaria e anemia sideropenica.

Necessario è, però, specificare che la maggior parte delle complicanze precoci e quelle ad esordio tardivo sono da ritenersi transitorie e possono essere gestiti con successo da un attento follow-up da strategie conservative, ma è anche opportuno rimarcare che il drop-out o l'interruzione è da ritenersi elevato (17,1 % in certi studi), proprio a causa delle complicanze più gravi e non è escluso l'exitus.

Quindi, poiché la KD è altamente restrittiva e presenta varie complicanze, è incoraggiato l'uso di regimi alternativi a minore contenuto di grassi e migliore bilanciamento tra cui MAD, LGID (dieta a basso indice glicemico), dieta ricca di PUFA.

La MAD (dieta Atkins) è stata creata nel 1970 da Dr. Robert C. Atkins, come mezzo per combattere l'obesità. Si tratta di una dieta quasi equilibrata (60 % di grassi, 30% di proteine, 10% di carboidrati rispetto al peso, oppure 77 % di grassi, 17 % di proteine, e il 6 % di carboidrati rispetto all'apporto calorico). Tale protocollo, quindi, suggerisce che i carboidrati dovrebbero essere limitato a 10 g al giorno nel primo mese..

La MAD contempla anche l'utilizzo a scopo intergrativo di complessi multivitaminici, calcio e vitamina D2.

Inoltre, si suggerisce che i pazienti misurano frequentemente i chetoni urinari a casa (raccomandazione da seguire soprattutto nel caso del regime chetogenico classico), soprattutto quando si verificano crisi epilettiche o la frequenza delle convulsioni aumenta. Il regime MAD è fortemente raccomandato per i pazienti tollerano poco o male la KD convenzionale, che è certamente efficace ma troppo restrittiva, così come per i pazienti che necessitano di una dieta a lungo termine.

Dieta a basso indice glicemico (LGID)

L'indice glicemico fornisce una misura di quanto velocemente i livelli di glucosio nel sangue aumentano dopo aver consumato un particolare tipo di cibo, rispetto al consumo di glucosio puro. Ogni alimento ha un proprio indice glicemico che non è necessariamente correlato alla dolcezza avvertita quando si assume. Tale regime dietetico ridurrebbe glicemia alterando la qualità e il tipo di carboidrati assunti. Il LGID per l'epilessia refrattaria è stata suggerito da Pfeifer e Thiele nel 2005. In sintesi, il glucosio ha un indice glicemico pari a 100 e questo protocollo prevede solo alimenti con un indice glicemico inferiore a 50; quindi il totale dei carboidrati è gradualmente diminuito a 40-60 g/die (circa il 10% delle calorie giornaliere).

Circa il 20-30% delle calorie sono rappresentate dalle proteine e il 60-70% sono fornite dai grassi. LGID sembra avere un'efficacia simile a quella osservata negli studi osservazionali con KD, ma non esistono ancora studi randomizzati studi controllati che abbiano confrontato KD *versus* LGID.

Dieta arricchita con PUFA

Gli acidi grassi sono il fattore più importante di apporto calorico nella KD e rappresentano essi stessi sia la ragione della sua efficacia terapeutica che delle sue complicanze. Purtroppo, però, è un regime che prevede utilizzo di una maggiore quota di più grassi saturi o monoinsaturi rispetto alla KD convenzionale essendo una dieta basata principalmente sul burro, panna e olio d'oliva. È opportuno sottolineare che un regime dietetico basato su una miscela di trigliceridi monoinsaturi è alla base anche del cosiddetto Olio di Lorenzo, utilizzato nella terapia della adrenoleucodistrofia.

In generale, i PUFA sono ritenuti benefici sia per il SNC che per l'apparato cardiovascolare e il loro utilizzo tende a stimolare la biogenesi mitocondriale e a migliorare l'utilizzo delle riserve energetiche, che porta a stabilizzare la funzione sinaptica e migliora il controllo delle crisi epilettiche.

La capacità dei bambini con epilessia farmacoresistente a tollerare il MAD o LGID è incoraggianti, suggerendo che questi regimi dietetici possono sostituire la KD convenzionale.

Terapia chirurgica

Nel 2010 la Lega Internazionale contro l'Epilessia (ILAE) ha ridefinito la definizione di encefalopatia epilettica includendo, di fatto, qualsiasi epilessia che può causare encefalopatia, con disturbo/alterazione globale delle funzioni cerebrali, indipendentemente dall'essere focale o lesionale. In considerazione del fatto che molti pazienti sono considerati farmacoresistenti fallimento di due AEDs opportunamente scelti), la chirurgia, anche se non comunemente eseguita in pazienti pediatrici con encefalopatia, può essere un'opzione di trattamento in pazienti opportunamente selezionati.

Attualmente, le opzioni chirurgiche comprendono: impianto dello stimolatore del nervo vago (VNS), callosotomia (CC), lesionectomia, lobectomia, emisferectomia, ablazione termica stereotassica, recisione subpiale (MST) e la stimolazione cerebrale profonda (DBS).

Stimolatore del Nervo Vago (VNS)

Posizionamento di un VNS comporta elettrodi intorno al nervo vago sinistro nel collo e collegamento dell'elettrodo ad una batteria sottocutanea, in modo che la stimolazione elettrica si

propaghi lungo le afferenze del nervo vago fino alla corteccia, secondo un meccanismo non ancora del tutto chiarito. VNS è un trattamento codificato e approvato dalla FDA (Food and Drug Administration) per le epilessie resistenti al trattamento.

Una recente metanalisi sull'efficacia di VNS ne ha sottolineato l'utilità in età pediatrica, con riduzione della frequenza delle crisi. A fronte della acclarata efficacia, però, non tutti i pazienti sono candidabili a tale procedura ed è essenziale il timing di impianto (non ancora codificato per cui non è chiaro se possa essere utilizzato in tempi precoci o aspettare un certo tempo di inefficacia dei farmaci). Ancora, prevede un monitoraggio e una ricalibrazione costante dello stimolatore, con controlli periodici molto ravvicinati e non esistono ancora studi di follow-up lunghi, ma sono riportati molti casi aneddotici. In ultimo, bisogna considerarne anche l'elevato costo e il fatto che si tratta di una procedura che richiede personale altamente specializzato ed esperto per il suo corretto impianto e gestione.

Callosotomia (CC)

Tale procedura comporta l'esecuzione di una craniotomia e divisione chirurgica del corpo calloso, in modo da evitare la propagazione delle crisi da un emisfero all'altro.

Complicanze comprendono acinesia, mutismo, emiparesi, afasia, sindrome da disconnessione e varie aprassie.

La maggior parte di questi deficit sono, però, transitori e si risolvono in poche settimane dopo l'intervento, ma necessitano di programmi riabilitativi specifici.

Dibattito esiste sull'efficacia del tipo di intervento (callosotomia parziale rispetto alla completa), sebbene sia preferito un approccio parziale prima e, nel caso di persistenza delle crisi, passare alla divisione completa.

Lobectomia consiste nella asportazione del lobo cerebrale in cui si origina il focolaio.

Emisferectomia comporta la rimozione dell'emisfero cerebrale mentre la **emisferotomia** comporta la disconnessione funzionale dei lobi frontale, parietale e occipitale attraverso un callosotomia completa e la resezione temporale mesiale. La emisferotomia ha, in generale, soppiantato l'emisferectomia sia anatomica che funzionale soprattutto in età pediatrica, in quanto minimizza il grado di resezione del tessuto e diminuisce il grado di emorragia intraoperatoria, della durata della degenza ospedaliera, della necessità di shunt e diminuisce la percentuale di re intervento. Sia la emisferotomia che la lobectomia hanno entrambi rischi chirurgici comuni: sanguinamento, infezioni, meningite asettica, ictus, idrocefalo e ricorrenza delle crisi che richiedono un ulteriore intervento chirurgico. La mortalità è pari a 1% con hemispherotomy.

L'ablazione termica stereotassica è una tecnica di distruzione mirata del focus epilettogeno tramite calore. Questo intervento può essere eseguita con radiofrequenza o mediante laser. Entrambi i metodi hanno minima invasività, soprattutto nel caso di utilizzo del laser che consente la massima distruzione del focus epilettogeno e minimi effetti collaterali.

La recisione subpiale (MST) è un'altra opzione palliativa per i pazienti con epilessia farmaco resistente, qualora non possano essere eseguite né lesionectomia né lobectomia, per presenza del focus in una zona funzionalmente non muta. In uno studio multicentrico di meta-analisi su 211 pazienti che hanno subito MST, i pazienti con epilessia generalizzata (senza la resezione focale) 71 % di essi hanno sperimentato una riduzione > 95 % degli attacchi mensile. Deficit postoperatori si sono verificati nel 19% e hanno incluso deficit di memoria, emiparesi, riduzioni nel campo visivo, con recupero dei deficit motori in sette settimane dopo MST.