www.sinpia.eu

Organo Ufficiale della
SOCIETÀ ITALIANA
di NEUROPSICHIATRIA
dell'INFANZIA e dell'ADOLESCENZA

Giornale di
NEUROPSICHIATRIA DELL'ETÀ EVOLUTIVA

Censita in PsycINFO e Elsevier Nursing Database EMcare

Periodico quadrimestrale - Aprile - POSTE ITALIANE SPA - Spedizione in Abbonamento Postale
D.L. 353/2003 conv.in L.27/02/2004 n°46 art.1, comma 1, DCB PISA - ISSN: 0392-4483 (Print) - ISSN 2611-2884 (Online)

VOL. 42
02 2022

PACINI EDITORE MEDICINA

Giornale di
NEUROPSICHIATRIA DELL'ETÀ EVOLUTIVA

Organo Ufficiale della
SOCIETÀ ITALIANA di NEUROPSICHIATRIA dell'INFANZIA e dell'ADOLESCENZA

Censita in PsycINFO e Elsevier Nursing Database EMcare

DIREZIONE

Direttore Editoriale

Elisa Fazzi (Presidente SINPIA)

Direttore Scientifico

Renato Borgatti

Vice-Presidenti SINPIA

Oliviero Fuzzi
Alessandro Zuddas

Consiglieri SINPIA

Costantino Antonella (Past president)
Rizzo Renata (Consigliere tesoriere)
Bravaccio Carmela (Direttore sito)
Camuffo Mauro (Consigliere)
Orcesi Simona (Consigliere)
Penge Roberta (Consigliere)
Scuccimarra Goffredo (Consigliere)
Zanus Caterina (Consigliere)
Mariani Alessandro (Segretario)
Margari Lucia (Revisore dei conti)
Monti Annalisa (Revisore dei conti)
Dalla Bernardina Bernardo (Membro)
Farrugguia Rocco (Membro)
Leuzzi Vincenzo (Membro)
Molteni Massimo (Membro)

Coordinatori Sezioni Scientifiche

Nardo Nardocci
Rosamaria Siracusano
Andrea Guzzetta
Elisa Colombi
Stefania Millepiedi
Michele Suprani

Segretari Regionali SINPIA

Ancora Enza (Lazio)
Capriotti Tiziana (Umbro-Marchigiana)
Cocchiaro Cecilia (Campano-Molisana)
Darra Francesca (Triveneta)
Landi Mario (Toscana)
Legge Maria Pia (Aprutina)
Nobili Lino (Liguria)
Paba Silvia (Sardegna)
Pirro Orazio (Piemonte-Valle d'Aosta)
Russo Giuseppina (Calabria)
Scifo Renato (Sicilia)
Ventura Patrizia (Apulo Lucana)
Visconti Paola (Emilia Romagna)
Vizziello Paola (Lombardia)

Comitato di Redazione

Brizzi Alessandra
Caporali Camilla
D'Amico Laura
Grumi Serena
Morelli Federica
Parravicini Stefano
Pasca Ludovica
Provenzi Livio
Varesio Costanza

Consiglio Scientifico SINPIA - Advisory Board

Alberini Cristina
Barthelemy Catherine
Cioni Giovanni
Fedrizzi Ermellina
Guerrini Renzo
Nardocci Franco
Vitiello Benedetto

Copyright by

Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SINPIA)

EDIZIONE

Pacini Editore Srl
Via Gherardesca, 1 - 56121 Pisa
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300
info@pacinieditore.it - www.pacinimedicina.it

Direttore Responsabile: Patrizia Alma Pacini

PACINI EDITORE MEDICINA

02/ VOL. 42 2022

INDICE

Editoriale

R. Borgatti, E.M. Fazzi 69

In Ricordo

In ricordo del Professor Alessandro Zuddas 71

Case report e Revisione letteratura

Sindrome opsoclono-mioclono in un'adolescente: una sfida diagnostica
Opsoclonus-myoclonus syndrome in a 13-year-old girl: a diagnostic challenge
V. Gambino, S. Gambara, E.M. Fazzi 73

Un disturbo del movimento ritmico sonno-correlato in età evolutiva
A sleep-related rhythmic movement disorder in developmental age
E. Schiavon, G. Milito, M. Martulli, L. Giordano, E. Fazzi 78

L'intervista

Intervista al Professor Lino Nobili, Professore Ordinario di Neuropsichiatria Infantile presso l'Università degli Studi di Genova
a cura di L. Pasca 84

Intervista alla Professoressa Renata Rizzo, Professore di Neuropsichiatria Infantile presso l'Università degli Studi di Catania e al Professor Cristiano Termine, Professore di Neuropsichiatria Infantile presso l'Università degli Studi dell'Insubria di Varese
a cura di A. Brizzi 86

Sezioni Scientifiche SINPIA

Neurologia dell'Età Evolutiva

La sfida terapeutica nell'atrofia muscolare spinale: evoluzione del panorama farmacologico e nuove prospettive
The therapeutic challenge in spinal muscular atrophy: evolution of the pharmacological landscape and new perspectives
E. Minacapilli, C. Dosi, E. Pagliano, R. Zanin, M.T. Arnoldi, T. Granata, R. Masson 88

Riabilitazione dell'Età Evolutiva

Intervento neuromotorio precoce nei bambini con o ad alto rischio di paralisi cerebrale (PC) di età tra 0 e 2 anni
Early motor intervention for children aged 0 to 2 years with or at high risk of cerebral palsy (CP)
Responsabili scientifici: A. Guzzetta, A. Cersosimo; Coordinatrici di gruppo: A.V. Bai, L. Rocchitelli; Coautori: V. Ancona, L. Beccani, L. Bedetti, M. Bertamino, N. Bertoncelli, D. Di Canio, G. Di Rosa, C. Fontana, C. Germiniasi, L. Lucaccioni, L. Lucarini, L. Lugli, M.C. Oliva, R. Pagano, O. Picciolini, C. Tacchino, P. Lugari, F. Pulvirent 94

Psichiatria dell'Età Evolutiva

Caratteristiche psicopatologiche e fattori predittivi nei disturbi alimentari in età evolutiva: risultati preliminari di uno studio clinico longitudinale
Psychopathological characteristics and predictive factors in eating disorders in developmental age: preliminary results of a longitudinal clinical study
G. Corrado, L. Russo, S. Spigno, S. Pisano, R. Siracusano, G. Auricchio, E. Sarnataro, M.P. Riccio, C. Bravaccio 100

Epidemiologia e Organizzazione dei Servizi NPIA

I disturbi dello spettro autistico. Dalla conoscenza del disturbo alla conoscenza della persona autistica
Autism spectrum disorders. From the knowledge of the disorder to the knowledge of the autistic person
R. Militerni 107

Recensione

Livio Provenzi. Psicobiologia dello sviluppo. Principi, processi e contesti. Roma: Carocci Editore 2021.
a cura di S. Grumi..... 114

Spazio Associazioni

Piccino Picciò - Associazione genitori neonati a rischio 115

Lettere

F. Perucco 116

Sezioni Regionali

SINPIA Sicilia..... 117

La Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza e Pacini Editore srl informano i lettori e gli utenti della Rivista Giornale di Neuropsichiatria dell'Età Evolutiva che gli articoli pubblicati rispecchiano esclusivamente la ricerca e l'opinione degli autori firmatari dei contenuti. Tali articoli quindi non rappresentano e non vogliono in alcun modo costituire indicazioni o linee guida della Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza stessa. Questo a differenza dei testi e contenuti che esplicitamente siano dichiarati di ufficiale matrice istituzionale e pubblicati nelle apposite rubriche della Rivista dedicate alle Linee Guida della Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza.
La Rivista Giornale di Neuropsichiatria dell'Età Evolutiva viene inviata a soci abbonati, medici, operatori sanitari, solo ed esclusivamente per l'aggiornamento professionale, informare e promuovere attività e prodotti/servizi strettamente inerenti e attinenti alla professione degli utenti, garantendo sempre una forte affinità tra il messaggio e l'interesse dell'utente. Si prega i prendere visione della Privacy Policy al seguente link: http://www.pacinimedicina.it/privacy-policy-informativa-privacy/. Per comunicazioni/informazioni: info@pacinieditore.it
L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: https://www.clearedi.org/topmenu/HOME.aspx. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 e adeguamenti al Regolamento UE GDPR 2016 (General Data Protection Regulation) a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa. Per ulteriori approfondimenti fare riferimento al sito web http://www.pacinieditore.it/privacy/.
Aut. Trib. di Milano n. 425 dell'14/11/198. Pubblicato online nel mese di dicembre 2021. Rivista registrata presso "Registro pubblico degli Operatori della Comunicazione" (Pacini Editore srl - n. di registrazione n. 6269 - 29/8/2001).

Finito di stampare nel mese di Dicembre 2022
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it

Editoriale

Renato Borgatti[1], Elisa Maria Fazzi[2]

[1] Direttore GINPEE; [2] Presidente SINPIA

Caro Lettore,

nel presentarti questo secondo numero dell'anno 2022 ci piace segnalarti la locandina che annuncia il 1[0] Convegno Nazionale degli Specializzandi di Neuropsichiatria Infantile che si terrà presso l'Aula Magna dell'Università di Brescia il 16 e 17 dicembre 2022 e che ha visto una foltissima adesione di medici in formazione (iscrizioni aperte e informazioni sul sito SINPIA https://www.eventi-sinpia.org/). La decisione di dedicare un evento congressuale specificamente ai giovani colleghi in formazione testimonia la grande attenzione che l'attuale Direttivo SINPIA vuole riservare al tema della formazione e al coinvolgimento delle future generazione di neuropsichiatri infantili nel dibattito societario. Noi stessi, con questo editoriale, vorremmo proporre alcune riflessioni al riguardo.
Due possono essere le dimensioni da considerare quando si parla di formazione: una relativa al percorso formativo dei giovani che si avvicinano per la prima volta alla disciplina e una seconda che riguarda l'aggiornamento continuo a opera di chi, già formato professionalmente, deve mantenersi al passo di un panorama scientifico, come quello delle neuroscienze, estremamente vasto e in continua evoluzione.
Le scuole di specializzazione sono, come tutta la formazione superiore, appannaggio delle università ma si nutrono dell'esperienza clinica maturata all'interno di strutture cliniche con esse convenzionate. Si può dibattere e si stanno trovando strade nuove su quanta parte della conoscenza clinica debba essere maturata negli ospedali e quanta invece debba poggiarsi su esperienze acquisite nei diversi ambiti ambulatoriali/territoriali. Sicuramente il mix ottimale sarebbe quello che offre al giovane variegate opportunità che spazino, ad esempio, dall'urgenza emergenza al follow-up del prematuro alla gestione dell'adolescente in stato di agitazione psicomotoria o che comprendano interventi farmacologici per malattie neurologiche parimente come terapie riabilitative e di sostegno psicologico ed educativo e alla certificazione di disabilità a bambini e famiglie colpiti da diversi gradi di disagio per arrivare alle frontiere della medicina di precisione. Non tutte le scuole sono al momento attrezzate per fornire un così vasto ventaglio di offerte formative e c'è molta disomogeneità fra le regioni anche nella presenza stessa di servizi di Neuropsichiatria Infantile che sono enormemente sottostimati in relazione al bisogno espresso dalla popolazione in età 0-18 anni, ma il tema è ben presente e dibattuto come avvenuto anche recentemente a Roma in occasione dell'incontro di tutti i docenti universitari di neuropsichiatria infantile. La discussione tuttavia non si esaurisce con il semplice confronto dei programmi didattici o con la realizzazione di percorsi formativi comuni. La riflessione deve portarci a considerare che «fornire nozioni» (informare) è solo una delle dimensioni dell'esperienza formativa. Altre concernono, ad esempio, il formare come «dare forma» (plasmare) o come «far scaturire» (esprimere) termini che nell'insieme rimandano all'immagine di un discente inteso come persona in cerca di costruzione di una propria identità sia personale che professionale piuttosto che come semplice accumulatore di conoscenze. D'altra parte l'attività clinica del neuropsichiatra infantile è, a tutti gli effetti, pienamente appartenente a una dimensione medica di diagnosi e cura ma non si esaurisce con essa in quanto, rivolgendosi al "benessere globale" della persona, supera la mera dimensione biologica per aprirsi ad altre competenze umane/umanistiche e scientifiche che per la loro complessità richiedono l'intervento di altre dimensioni del sapere come la pedagogia, la sociologia, l'antropologia, la psicologia, la filosofia per arrivare alle scienze genetico/biologiche, informatiche e statistiche e alle nuove tecnologie etc. Ne consegue che il neuropsichiatra infantile non può essere solo un medico esperto conoscitore delle discipline neurologiche e psichiatriche, e ancor di più neuropsichiatriche in una dimensione che le comprende inscindibilmente entrambe aumentando le possibilità di interpretazione e comprensione di quadri clinici complessi, del neurosviluppo e dei fattori ambientali che lo favoriscono o ostacolano. Al neuropsichiatra infantile è richiesto il difficile compito di accompagnare per tutto il periodo evolutivo e in fase di transizione il paziente ma anche i suoi familiari e, spesso, tutti gli operatori che a diverso titolo lo affiancano (terapisti, educatori, assistenti sociali, insegnanti, etc.), nel lungo e tortuoso cammino che la presenza di una malattia neuropsichica comporta. L'accettazione della malattia spesso cronica, delle disabilità, dei limiti correlati, la ricerca di compensi e di nuovi equilibri che a partire da un deficit sviluppino nuove competenze, sono compiti che non richiedono solo conoscenze tecniche ma altrettante

profonde doti umane. Le patologie di cui quotidianamente ci prendiamo cura sono situazioni che molto facilmente sviluppano nell'individuo, nella sua famiglie e, purtroppo spesso anche negli operatori, sensi di colpa, sentimenti depressivi e/o proiettivi, con rischio di stati ansiosi che possono comportare sentimenti persecutori e atteggiamenti distruttivi che a volte impediscono di trovare risposte e anche solo di accettare l'aiuto che si può offrire. Al neuropsichiatra infantile, regista dell'intero processo di cura trasversale e longitudinale, qui ora e nel tempo, è affidato peculiarmente il compito di contenere queste istanze negative innescando processi trasformativi che favorendo il cambiamento portino, a volte, alla guarigione altre al recupero o al miglioramento della condizione del bambino e della sua famiglia, con la possibilità di vedere altre facce della medaglia sviluppando pensieri e atteggiamenti propositivi. La sfida per il neuropsichiatra infantile è mantenere la speranza e non fomentare illusioni. Per Bion contenere è, sostanzialmente, la capacità di recepire messaggi e tollerare frustrazioni assorbendoli e metabolizzandoli in una sorta di digestione psicologica senza attivare processi espulsivi di tipo proiettivo. È indubbio che questa capacità dipenda molto dalle caratteristiche innate dell'individuo e dalla qualità delle esperienze precoci che ha potuto esperire ma è anche vero che può essere favorita e sviluppata nel corso della vita di un giovane adulto da un processo di formazione profondo e dal confronto con docenti, tutor e colleghi credibili, motivati e motivanti che mantengano nella pratica della nostra professione le motivazioni ideali e generose che sono alle radici della scelta. E il giovane specializzando in neuropsichiatria infantile deve trovare negli anni trascorsi nelle scuole di specialità gli spunti e la passione che lo invitino ad approfondire e sviluppare questo percorso personale che è un cammino di conoscenza, talvolta di dolore, ma cui nessuno di noi, vecchi neuropsichiatri infantili, può più rinunciare.

Un'altra dimensione della formazione riguarda la necessità di aggiornamento continuo in un momento storico caratterizzato da un rapido e vasto progresso di saperi. È un tema fondante l'azione del nuovo direttivo. Infatti oltre al congresso nazionale per tutti i soci SINPIA conclusosi lo scorso autunno che resta il momento principale di confronto della nostra comunità professionale, sono state avviate altre significative iniziative. La prima ha riguardato questa stessa rivista che si è deciso di mantenere in lingua italiana, rinunciando alla indicizzazione internazionale, con un'organizzazione degli articoli in modo da privilegiare, rispetto alla presentazione di contributi originali, la dimensione informativa attraverso case reports con mini-review, interviste, note dalle sezioni regionali, contatti con associazioni di pazienti. Una seconda importante iniziativa è stata l'avvio dei "mercoledì della SINPIA" con aggiornamenti rapidi e puntuali su temi di grande interesse e di attualità con ricadute pratico-applicative e facilmente fruibili in maniera snella tramite periodici webinar organizzati e coordinati dalle sezioni scientifiche. L'elevato numero di adesioni e la partecipazione dei soci ci conforta e ci fa pensare di aver intrapreso la strada giusta ma sarebbe comunque importante ricevere un feedback rispetto a queste iniziative e ai temi sollevati nell'editoriale magari utilizzando la rubrica "lettere" che con questo numero fa capolino per la prima volta.

Non possiamo concludere senza rivolgere un pensiero accorato e di infinito rimpianto al nostro amico e collega, vicepresidente della SINPIA, Alessandro che improvvisamente e prematuramente ci ha lasciato nello scorso mese di luglio. A proposito di formazione il Professor A. Zuddas era un punto di riferimento non solo per la scuola cagliaritana ma anche all'interno della SINPIA e di tante altre società scientifiche nazionali e internazionali. Trovate sul sito SINPIA tantissimi contributi che testimoniano il valore dell'Uomo oltre che del Clinico e del Maestro e altre iniziative sono in preparazione. Nel contesto di questo editoriale ci piace concludere con alcune righe prese dal caldo ricordo scritto dai suoi specializzandi «…*Non ha mai nascosto il suo amore per noi specializzandi. Fin dal primo giorno ci ha accolto con sincera curiosità e con interesse per le nostre storie e attitudini. Come Professore si è sempre posto come primo compito quello di farci sbocciare, come dei fiori, ognuno con la propria sfumatura di colore, che Lei ci ha sempre incoraggiato a difendere … Grazie Prof per gli insegnamenti generosi, per averci ispirato, per aver acceso la fiamma della nostra conoscenza, per averci fatto incuriosire e appassionare...*».

In Ricordo

Lo scorso 9 luglio è improvvisamente mancato il Professor Alessandro Zuddas, vicepresidente della SINPIA e figura di grande spicco nel panorama scientifico nazionale e internazionale.
La home page del sito web della SINPIA (https://sinpia.eu/) ha raccolto e tuttora raccoglie moltissime testimonianze di amici, studenti e colleghi che ne ricordano il valore scientifico ma anche le straordinarie doti umane.
Sono in programma numerose iniziative per rendere omaggio alla memoria del Professor Zuddas e la rivista dedicherà a lui il secondo numero del 2023.
Come redazione abbiamo ritenuto comunque doveroso dedicare l'apertura di questo numero al suo ricordo prendendo a prestito le parole della Presidente della SINPIA, dei Professori del collegio dei docenti italiani di NPI e degli allievi della scuola di specializzazione dell'Università di Cagliari.

"Con immenso dolore, a nome del Consiglio Direttivo della SINPIA, di tutti i soci e mia personale, condivido la tragica notizia dell'improvvisa e prematura scomparsa del Prof. Alessandro Zuddas, Vicepresidente della nostra Società. Il professor Zuddas è stato neuropsichiatra infantile competente e appassionato, clinico, docente universitario e ricercatore di fama nazionale ed internazionale, un punto di riferimento per tutti noi, dai più giovani ai più anziani. Abbiamo camminato con lui tanti anni, impegnati a portare avanti i valori in cui crediamo dal punto di vista clinico, scientifico, culturale ed umano. La sua perdita improvvisa ci priva di un amico e collega carissimo, benvoluto ed amato da tutti, anche da coloro che potevano professionalmente avere idee diverse,riconosciuto in modo unanime per la sua leale schiettezza, per il suo pensiero appassionato, per la sua disponibilità costante, per le sue notevoli competenze scientifiche e culturali. Oltre all'amico ci lascia un punto di riferimento della Neuropsichiatria infantile di oggi e di domani, la cui perdita sarà incolmabile. Assumendo insieme la responsabilità della SINPIA ci eravamo ripromessi di intraprendere tanti progetti e tante battaglie che stavamo portando avanti in armonia rara, nella dialettica e nella condivisione leale che fanno crescere le "cose", le istituzioni, le persone. La sua scomparsa lascia un vuoto immenso, un cratere che oggi non vediamo colmabile. Cercheremo di prenderne il testimone e di portarne avanti al meglio gli ideali e gli insegnamenti. A nome di tutti i neuropsichiatri infantili italiani ed a nome mio personale rivolgo ad Alessandro il nostro saluto pieno di lacrime, ma anche di riconoscenza ed affetto ed alla moglie, ai figli ed ai familiari tutti un corale , commosso sincero abbraccio. Il ricordo di Alessandro Zuddas vivrà nella Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza".
Prof.ssa Elisa Fazzi, Presidente SINPIA

"Caro Prof,
ecco che di nuovo ci ha sorpreso e ci ha colto impreparati, nonostante stavolta la lezione non fosse sui D2 bloccanti. Oggi ci siamo tutti, siamo tutti "connessi" e, Lei non ci crederà, persino puntuali. Anche stavolta di lunedì per il consueto nostro appuntamento. Abbiamo perso un direttore, un maestro e un padre. Il Professor Zuddas è stato un professore colto, appassionato, brillante e travolgente. Solide sono state la sua forza morale e la sua onestà intellettuale. Ispirava il rispetto e la fiducia che si danno a chi ha sempre lavorato seriamente e duramente, senza scorciatoie, senza servilismi o piaggerie. Ci ha dato testimonianza di una ricerca condotta in maniera rigorosa, incondizionata, critica e motivata dal rispondere ai bisogni reali dei pazienti. Non ha mai nascosto il suo amore per noi specializzandi. Fin dal primo giorno ci ha accolto con sincera curiosità e con interesse per le nostre storie e attitudini. Come Professore si è sempre posto come primo compito quello di farci sbocciare, come dei fiori, ognuno con la propria sfumatura di colore, che Lei ci ha sempre incoraggiato a difendere. Guardi che ricco e variegato giardino c'è oggi qui per Lei! Grazie Prof per gli insegnamenti generosi, per averci ispirato, per aver acceso la fiamma della nostra conoscenza, per averci fatto incuriosire e appassionare. In questi anni, ci ha spronato sempre a perseguire le nostre idee, a trovare soluzioni invece che problemi, a sfidare le certezze proprie ed altrui, e a trovare il coraggio di contraddirla quando necessario. "Allora, siete sopravvissuti?" non dimenticava mai di chiedere una volta superate le intemperie. Grazie per aver reso semplice il complesso e complesso il semplice. Ci ha insegnato a leggere da più prospettive e con vigile spirito critico. Nonostante la sua indiscussa grandezza, si è sempre posto affianco a noi e mai al di sopra, perché per Lei il confronto era così importante da annullare ogni tipo di gerarchia con noi e con i suoi pazienti. Ci ha accompagnato innanzi a tante porte importanti, eccetto quelle del reparto. Quelle no, a quelle dovevamo accompagnarla sempre noi perché

non aveva mai con sé il badge. Grazie per averci mostrato la strada di questo difficile mestiere e averci insegnato come scegliere la nostra. È stato per noi Luce che ha illuminato i nostri percorsi di crescita professionale e personale, un faro per chi di noi è approdato su quest'isola arrivando anche da lontano, e che qui ha mosso i primi passi da medico. Ci ha insegnato a credere che avremmo potuto fare qualsiasi cosa volessimo. Ora tutto questo ci sembra più difficile, perché ci manca l'ala sotto la quale sentirci al sicuro prima di imparare a volare da soli. Arrivederci Prof, Vogliamo ricordarla come quel giorno di un mese fa al congresso, circondato da nuovi e vecchi specializzandi, provenienti da tutta Italia, orgoglioso come un padre ed entusiasta come un bambino. Non potremo mai dimenticarla, ricordandoci sempre che…"siamo fatti per fare le cose che ci piacciono".
I suoi specializzandi, rigorosamente firmati in basso e a sinistra
Gli allievi della scuola di specializzazione di NPI Università di Cagliari

"La prematura scomparsa del prof. Alessandro Zuddas, prof. Ordinario di Neuropsichiatria Infantile presso l'Università degli Studi di Cagliari, lascia un vuoto incolmabile nel cuore di tutti i colleghi e nella disciplina che nel corso della sua carriera aveva contribuito con rigore ed intensa attività scientifica ad arricchire e sviluppare.
Il Prof. Alessandro Zuddas si era laureato in Medicina e Chirurgia all'Università di Cagliari ove aveva conseguito la specializzazione in Neurologia e Farmacologia e poi in Neuropsichiatria Infantile.
Aveva iniziato la sua carriera universitaria presso l'Istituto di Farmacologia di Pisa nel 1990 e dal 1996 si era spostato presso la Neuropsichiatria Infantile dell'Università di Cagliari. Professore associato della disciplina dal 2001, aveva conseguito il ruolo di professore ordinario nell'anno accademico 2015.
Ha sposato Manuela Pintor, collega specialista in Neuropsichiatra Infantile, e da allora sua compagna di vita, mentre si trovavano a Bethesda per le loro attività di ricerca.
I disturbi del neurosviluppo e la psicofarmacologia dell'infanzia e dell'adolescenza sono stati il suo campo di ricerca. Certamente studenti e colleghi ricorderanno le sue splendide lezioni di psicofarmacologia del bambino e dell'adolescente, l'estremo rigore metodologico delle sue analisi della letteratura e la qualità della sua produzione scientifica. Con il suo intenso lavoro ha definito in pochi anni, in modo originale e rigoroso, i criteri ed i limiti dell'approccio farmacologico ai disturbi psichiatrici del bambino e dell'adolescente. La sua autorevolezza scientifica ha consentito la nascita di una psicofarmacologia dell'età evolutiva in Italia, costituendo un riferimento costante per gli specialisti italiani nell'arco degli ultimi 20 anni.
Numerose le pubblicazioni scientifiche su prestigiose riviste internazionali ed importante in particolare il contributo al trattamento farmacologico di ADHD e depressione infantile.
Il Prof. Zuddas ha rappresento la neuropsichiatria infantile italiana nel contesto internazionale quale chair of the Child and Adolescent Neuropsychopharmacology Society. Ha inoltre rivestito numerosi incarichi all'interno della Società Italiana di Neuropsichiatria Infantile e della commissione ministeriale per la salute mentale del bambino e dell'adolescente.
Privati ora ingiustamente di anni importanti per la piena realizzazione dei suoi progetti, ricordiamo l'attenzione che Alessandro riservava ai giovani medici, il suo impegno costante nel migliorare l'offerta formativa della Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile e l'incrollabile attenzione al merito che ha sempre caratterizzato la sua condotta. Simpatia, franchezza e sottile ironia sono stati tratti del suo carattere sempre espressi combinando la sua cultura ed esperienza internazionale con il forte attaccamento alla sua terra di Sardegna.
Alla famiglia ed ai figli le nostre più sentite condoglianze".

Per il collegio dei docenti italiani di NPI
Prof.ssa Maria Rosaria Rizzo

CASE REPORT E REVISIONE LETTERATURA

Sindrome opsoclono-mioclono in un'adolescente: una sfida diagnostica

Opsoclonus-myoclonus syndrome in a 13-year-old girl: a diagnostic challenge

V. Gambino[1,2], S. Gambara[2], E.M. Fazzi[1,2]

[1] Dipartimento di scienze cliniche e sperimentali, Università degli Studi di Brescia; [2] Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile, ASST Spedali Civili, Brescia

Riassunto

La sindrome opsoclono-mioclono (OMS), anche nota come *Dancing Eye Syndrome o Kinsbourne Syndrome*, che per primo la descrisse nel 1962, è un raro disturbo acquisito del movimento caratterizzato dalla presenza di movimenti coniugati oculari anomali, rapidi e multidirezionali (opsoclono), una sindrome atassica talora con componente mioclonica ("non epileptic jerks" involontari a carico degli arti e del tronco), una marcata irritabilità e/o il disturbo del sonno. L'eziopatogenesi della sindrome è spesso paraneoplastica, associata nei bambini piccoli prevalentemente a un neuroblastoma (esordio tipico a 18 mesi), mentre nei più grandi o negli adolescenti ad altri tumori come l'adenocarcinoma mammario o il carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC). I meccanismi immunitari umorali e cellulo-mediati sono stati entrambi implicati nell'OMS paraneoplastica e idiopatica. Inoltre, in quest'ultimo caso, vi è una forte evidenza di un processo immunitario post-parainfettivo alla base, con conseguente disfunzione del sistema nervoso centrale.

Parole chiave: sindrome opsoclono-mioclono, OMS, OMAS, Mycoplasma Pneumoniae, autoanticorpi, anticorpi onconeurali, sindrome: paraneoplastica

Summary

Opsoclonus-myoclonus syndrome (OMS), as known as Dancing Eye Syndrome or Kinsbourne Syndrome, is a rare acquired movement disorder characterized by opsoclonus (fast, multidirectional, coniugated eye movements), ataxia sometimes with myoclonic components (non epileptic involuntary jerks at the level of the limbs and trunk), marked irritability and/or sleep disturbance. In some cases the etiopathogenesis of the syndrome is paraneoplastic, associated to an undiagnosed neuroblastoma, mainly in young children (typical onset at 18 months); in old children or adults we must also consider other cancers as breast adenocarcinoma or small cell lung cancer (SCLC). Humoral and cell mediated immune mechanisms have both been implicated in paraneoplastic and idiophatc OMS. Moreover, there is strong evidence for a post-parainfectious immune process resulting in Central Nervous System dysfuntion as pathogenesis of OMS.

Key words: OMS, OMAS, Opsoclonus-myoclonus-ataxia, movement disorders, pediatric, paraneoplastic, post-parainfective, antibodies

CASO CLINICO

Descriviamo il caso clinico di una ragazza di 13 anni, in precedenza sana, che nel Gennaio 2020 presentava un'insorgenza acuta di movimenti oculari parossistici, più frequenti al risveglio, e occasionali contrazioni involontarie distalmente agli arti inferiori.

In occasione del primo accesso presso il pronto soccorso pediatrico del nostro presidio, all'esame neurologico si segnalava un equilibrio instabile e la presenza di alcune fluttuazioni al test di Romberg. La madre mostrava, inoltre, un video in cui si osservava un disturbo del movimento oculare, inquadrabile come un nistagmo orizzontale con componente rotatoria.

Di rilievo, dal punto di vista anamnestico era la ricorrenza di episodi infettivi nei mesi precedenti: a ottobre 2019 una tracheite seguita da un'otite, entrambe trattate con claritromicina; a dicembre 2019 una polmonite trattata con amoxicillina-Ac. clavulanico e azitromicina.

Si ricoverava pertanto la paziente e, nei giorni successivi, veniva osservato progressivo incremento dei

CORRISPONDENZA

Valentina Gambino, Università degli Studi di Brescia, Spedali Civili di Brescia - E-mail: v.gambino@unibs.it

movimenti oculari anomali, descritti come movimenti coniugati, rapidi e accessuali, talora orizzontali con componente rotatoria e talora multidirezionali. Tali movimenti ricorrevano soprattutto nei cambi di fissazione e la paziente riferiva tentativi di inibizione degli stessi in quanto disturbata.
Il quadro neurologico si arricchiva con:

- comparsa di mioclonie palpebrali, mioclonie del capo/collo consensuali ai movimenti degli occhi, mioclonie distali agli arti superiori e occasionale tremore d'azione;
- presenza di una sindrome atassica con vertigini soggettive, disequilibrio, oscillazioni multidirezionali al test di Romberg (più frequenti a destra) e instabilità del passo con deviazione della marcia a occhi chiusi verso destra.

In aggiunta, notavamo la presenza di labilità emotiva e ipersonnia, associate a sintomi organici come perdita di peso (5-6 kg in circa un mese).
Nel sospetto di sindrome Opsoclono-Mioclono (OMS), venivano eseguite valutazioni cliniche multidisciplinari (reumatologiche, oncologiche, infettive, dermatologiche, pediatriche) ed effettuati approfondimenti diagnostici volti ad esplorare tutte le possibili cause della sindrome: paraneoplastica (neuroblastoma *vs* altre neoplasie) *vs* autoimmune *vs* post-parainfettiva.
In particolare:
Le prime indagini strumentali risultavano negative, compreso un elettroencefalogramma eseguito per escludere un'eziologia epilettica (sebbene non fosse mai stata segnalata una perdita di coscienza) (Tab. I).

Tabella I. Indagini di laboratorio: I step diagnostico.

Indagini strumentali	Risultati
RM encefalo	Negativa
EEG/PEV/BAEP/ PESS/ERG	Negativa
Ecografia addome-collo	Negativa ad eccezione di millimetrica lacuna colloido-cistica e area ipoecogena di 5x2.5 mm tiroidee

PEV: potenziali evocati visivi, BAEP: potenziali evocati troncoencefalici uditivi, PESS: potenziali evocati somatosensoriali, ERG: elettroretinogramma.

Le indagini di laboratorio di routine risultavano negative, tranne che per il riscontro di positività per le IgM e le IgG anti-Mycoplasma pneumoniae.
Poiché i neuroblastomi sono tumori neuroendocrini, si eseguivano sia le catecolamine urinarie con dosaggio di acido omovanillico e acido vanillilmandelico, che il dosaggio degli anticorpi onconeurali (Ri-HuD- Yo-Amphiphysin) e di Enolasi neuronale specifica (NSE), risultati tutti negativi (Tab. II).

Tabella II. Indagini di laboratorio: I step diagnostico.

Esami ematici	Risultati
Analisi gene SLC2A1 (GLUT-1)	Negativo
Routine siero-ematica	Negativa
IgM-IgG per virus e batteri: EBV, CMV, VZV, Enterovirus, Borrelia B., Mycoplasma Pneumoniae, TAS	Negative eccetto IgG e IgM per Mycoplasma Pneumoniae**
Anticorpi onconeurali (Ri-HuD-Yo-Amfifisina), NSE, LDH, Ferritina	Negativi

NSE: enolasi neuronale specifica; ** Sia il tampone faringeo per S. Pyogenes che la PCR per Legionella P., Mycoplasma P. e Chlamidia P. sono risultati negativi per infezioni attive.

Allo scopo di indagare l'autoimmunità ed escludere la presenza di eventi infiammatori/infettivi acuti a livello del SNC, eseguivamo rachicentesi e indagini in contemporanea sul siero della paziente, con riscontro di lieve pleiocitosi liquorale (10 cellule a prevalenza linfocitaria T CD4+) (Tab. III).

Tabella III. Diagnostica liquorale.

Liquor cefalo rachidiano (CSF)	Valori
CSF aspetto	Limpido
Cellule (n/uL), valori normali fino a 4/uL	10
Prevalenza linfociti T CD4+	
Bande oligoclonali	Assenti
Indice di Link (valori normali 0.1-0.7)	0.5
PCR per virus neurotropi (HSV1-2-6-8, VZV, CMV,Adenovirus e Parvovirus B19) e colturale su CSF	Negativi
Autoanticorpi contro antigene neuronale di superficie (anti-VGCC, VGKC, GLUR3, AMPA, NMDAR, GABAB1, CASPR2, LGII, GAD, ABGA)	Negativo il report parziale ricevuto alcune settimane dopo

A completamento diagnostico, in considerazione del disturbo del movimento, veniva anche eseguito il test genetico per SLC2A1 [1], risultato negativo.
In corso di degenza era stata eseguita anche valutazione neuropsicologica risultata nella norma.
Poiché è riportato in letteratura la risposta dell'opsoclono alla terapia steroidea, veniva effettuata terapia con metilprednisolone endovena a 1 gr/die per 3 giorni seguito da prednisone per via orale, a iniziale posologia di 1 mg/kg / die con tapering e stop dopo circa due settimane.

Con la terapia si assisteva a una remissione dell'opsoclono e al progressivo miglioramento del restante quadro neurologico (compresi i sintomi comportamentali). Tuttavia, comparivano altri sintomi quali palpitazioni, sudorazioni profuse notturne, e episodi di rash transitorio sulle superfici estensorie degli arti superiori, che continuavano a evocare e sostenere l'ipotesi paraneoplastica a genesi del quadro clinico.
Pertanto, venivano eseguite ulteriori indagini (diagnostica di secondo livello) per escludere sia altre neoplasie della linea ganglioneuronale ma anche altre neoplasie ematologiche o solide (linfoma, teratoma ovarico, SCLC, carcinoma mammario, melanoma, ecc.) come negli adulti (Tabb. IV, V).

Tabella IV. Indagini strumentali: II step diagnostico.

Indagini strumentali	Risultati
RM torace-addome-pelvi	Negativa eccetto lesione splenica di circa 5 mm di diametro suggestiva per cisti (follow-up ecografico a 3 mesi)
TC torace	Negativa

Tabella V. Indagini strumentali: II step diagnostico.

Esami di laboratorio	Risultati
Marker tumorali (CEA, CA19.9, CA15.3, CA125, HE4)	Negativi
Autoanticorpi per miositi e sclerodermia	Negativi eccettoper lieve positività per anti TIF1-gamma e anti PL-12
C3-C4, ANA, ENA, ANCA, Anticorpi antifosfolipidi	Negativi
Autoimmunità tiroidea	Negativi

CEA: antigene carcinoembrionario, CA19.9: antigene carboidratico 19-9, CA15.3: antigene carboidratico 15.3, CA125: antigene carboidratico125, ANA: Anticorpi antinucleo, HE4: Human Epididymis Protein 4, ENA: antigeni nucleari estraibili, ANCA: anticorpi anti citoplasma neutrofili, TIF1: Anti-transcription intermediary factor 1, PL12: anticorpi anti Alanil- Trna Sintetasi.

Abbiamo, quindi, effettuato *PET total body* (diagnostica di terzo livello), a tre settimane di distanza dalla sospensione della terapia steroidea, anch'essa negativa.
Alla luce della negatività di tutte le indagini, abbiamo riconsiderato gli accertamenti eseguiti e, data la positività di IgM e IgG contro il *Mycoplasma Pneumoniae*, in concomitanza con la storia recente di polmonite, abbiamo considerato l'ipotesi post-parainfettiva come causativa del quadro di OMS.
La remissione completa del quadro a circa un mese dall'esordio e l'assenza di ricadute nel corso del follow-up successivo (ultima valutazione clinica a maggio 2021), sosteneva l'ipotesi diagnostica.

Inoltre, la pleiocitosi nel liquor, come anche la positività degli anticorpi anti gangli della base (ABGA) nel siero della paziente, reperto giunto a un anno di distanza dalla remissione, erano suggestive della presenza, all'epoca, di uno squilibrio immunitario e di uno stato di neuroinfiammazione in corso di evento.

DISCUSSIONE E REVISIONE LETTERATURA

Definizione e dati epidemiologici

Nel 1962 Kinsbourne descrisse una "*Myoclonic encephalopathy of infancy*" [2], oggi nota come "Kinsbourne Syndrome", "*Dancing eye, dancing feet syndrome*" o anche sindrome *Opsoclonus-Myoclonus Syndrome* (OMS). In virtù della presenza dell'atassia come una delle caratteristiche di presentazione più frequenti, la sindrome è anche definita *Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome* (OMAS).
Si tratta di un raro e complesso disturbo del movimento acquisito su base neuroinfiammatoria, con una maggiore prevalenza tra 1-2 anni di vita [3], sebbene sia possibile l'esordio sia nei primi mesi di vita che in età adulta. Ha un'incidenza stimata di 0,18 casi per milione di popolazione generale/anno secondo uno studio inglese [4], mentre nella popolazione pediatrica, secondo uno studio giapponese [5], le stime dell'incidenza variano tra 0,27 e 0,40 casi per milioni di bambini/anno.
Nell'infanzia l'eziopatogenesi dell'OMS è associata in circa la metà dei casi a un neuroblastoma [6], con esordio mediano a 18 mesi (tuttavia, solo il 2-3% di dei bambini affetti da neuroblastoma sviluppa un'OMS come sindrome paraneoplastica) [7].
Una ipotesi che spiega questo dato è che i neuroblastomi, che derivano dalle cellule della cresta neurale e del sistema nervoso simpatico, possano andare incontro a remissione spontanea, come anche il dato che per il neuroblastoma vi è una minore frequenza di captazione di metaiodobenzilguanidina (MIBG) e di secrezione urinaria di catecolamine.
D'altra parte, nei ragazzi più grandi o negli adulti dobbiamo prendere in considerazione anche altri tipi di neoplasia, come l'adenocarcinoma della mammella o il carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) [8].
Circa la metà dei pazienti affetti viene, invece, spesso classificata come affetta da OMS idiopatica: in un ampio studio su adulti l'OMS è paraneoplastica nel 39% e idiopatica nel 61% dei casi [9]. Nei casi idiopatici vi è una forte evidenza di un processo immunitario post-parainfettivo con conseguente disfunzione del sistema nervoso centrale come patogenesi dell'OMS. In questi casi il *Mycoplasma Pneumoniae* è uno dei microrganismi coinvolti, in quanto in grado di agire in varie affezioni

extrapolmonari subacute con tre possibili meccanismi: tipo diretto, tipo indiretto (= disimmune/autoimmune) e occlusione vascolare; una delle manifestazioni neurologiche di tipo indiretto è la OMS [10].

Da uno studio di popolazione condotto su una coorte di 356 bambini in Gran Bretagna, pubblicato da Pranzatelli et al. [11] nel 2017, emerge che i dati neurologici, oncologici, epidemiologici, neuroimmunologici e neurofarmacologici, sono sostanzialmente sovrapponibili tra le due popolazioni di bambini "Tumor" ("paraneoplastico") e "No tumor" ("para/post-infettivo" o "idiopatico") – tuttavia, per via della composizione del campione e della rarità dell'OMS con l'aumento dell'età, le conclusioni non sono applicabili alla popolazione dopo i 9,8 anni di età. Tali risultati impongono un'attenta sorveglianza tumorale nei pazienti definiti non-paraneoplastici, ma anche un esteso *workup* per presunti patogeni nel gruppo di soggetti definiti come con OMS idiopatico-parainfettivo.

Sempre nello stesso studio entrambi i gruppi mostrano la maggiore prevalenza della sindrome tra l'età di 1-2 anni, con un'età di insorgenza dell'OMS leggermente più alta nel gruppo No Tumor per maggiore presenza di casi con *late-onset*.

Caratteristiche cliniche

In due recenti revisioni della OMAS nei bambini, pubblicate rispettivamente nel 2021 [12] e nel 2022 [13], vengono proposti quattro criteri clinici, che devono essere presenti in numero di 3 su 4 per poter fare diagnosi: (1) Opsoclono o *flutter* oculare, (2) atassia e/o mioclono, (3) cambiamenti nel comportamento e/o disturbo del sonno, (4) neuroblastoma.

In un lavoro analogo sulla popolazione adulta, pubblicato nel 2019 [8], i criteri proposti sono i medesimi ad eccezione della diagnosi di neuroblastoma, che viene sostituita dalla possibilità di riconoscimento o di condizione tumorale (quindi altra rispetto all'esclusività del neuroblastoma) e/o della presenza di anticorpi anti neuroni.

La diagnosi della sindrome è clinica e la sua presentazione è variabile, talora con forme fruste o con forme in cui l'opsoclono o le mioclonie sono assenti. In effetti, poiché i bambini spesso presentano come sintomo d'esordio uno squilibrio dell'andatura, la diagnosi iniziale può essere di atassia cerebellare acuta.

L'opsoclono presenta variazioni interindividuali e intraindividuali nella frequenza e nell'intensità (qualcuno può presentare un *flutter*) e può occasionalmente venire misdiagnosticato come nistagmo, la distinzione dal quale è importante per la gestione clinica [14]:

- l'opsoclono/*flutter* è caratterizzato da *bursts* di movimenti saccadici coniugati multidirezionali *back-to-back*, rapidi, apparentemente casuali, senza componente lenta (a differenza del nistagmo) e senza intervallo intersaccadico, con un ampiezza che va dai 18 ai 58° e una frequenza di 10-25 Hz. Quando sono solo orizzontali, vengono descritti come *flutter*;
- l'opsoclono è spesso intermittente (a differenza del nistagmo) e indotto da cambiamenti nella fissazione;

l'opsoclono/*flutter* per il bambino è disturbante e il piccolo può apparire visibilmente turbato durante i periodi di movimento oculare anomalo.

Talora all'esordio possono prevalere i disturbi comportamentali con la regressione, la marcata irritabilità, i disturbi del sonno (insonnia con frequenti risvegli). Tardivamente possono comparire alcune sequele neuropsicologiche, ad esempio nel versante dell'apprendimento o della memoria, deficit cognitivi, disturbo dell'attenzione [6].

Immunopatogenesi

I meccanismi immunitari umorali e cellulo-mediati sono stati entrambi implicati nell'OMS paraneoplastica e idiopatica. Sono state fatte varie ipotesi sul fatto che nel cervelletto o nel ponte possano risiedere i bersagli di un meccanismo autoimmune responsabile dei sintomi dell'OMAS: ad esempio si ritiene che l'opsoclono derivi da una disfunzione del cervelletto o dalla disfunzione dei neuroni omnipausali nel ponte [15].

Sebbene non si riescano a identificare specifici autoanticorpi (in uno studio di coorte retrospettivo su una popolazione di 114 adulti [9] era riportata la positività nel 19% dei casi per anticorpi antionconeurali e/o anticorpi contro antigeni di superficie neuronale, così come nella popolazione pediatrica sono riportati casi con positività per autoanticorpi come anti-Hu), i dati a disposizione sono suggestivi di una condizione di infiammazione intratecale nell'OMAS: la presenza di bande oligoclonali, o una pleocitosi minima, con un numero di cellule inferiore a 11 per mm e altri valori normali del liquor [6].

Molti biomarker sono in studio, ma a oggi non sono in grado di discriminare tra i casi paraneoplastici e non e mancano di sensibilità e specificità: tra gli esempi abbiamo la neopterina e neurofilamenti, questi ultimi in quanto marker di danno assonale sembrano associati all'outcome della sindrome.

Work-up diagnostico

Nel nostro caso clinico la scelta dell'iter diagnostico è stata effettuata sulla base dei dati di letteratura, sia *review* [8] che *case reports* [10,16-19], che sottolineano la necessità di un estesa diagnostica tumorale in questi pazienti.

Considerate le caratteristiche cliniche della sindrome, alcune indagini come la RM encefalo o la puntura lombare vengono effettuate anche per permettere una diagnostica differenziale con altre condizioni (lesioni occupati spazio, fenomeni infettivi, etc).

Le *flow-charts* diagnostiche proposte in una *review*

per la popolazione pediatrica [11] e per la popolazione adulta [7] risultano sovrapponibili per quanto concerne la diagnostica tumorale, infettiva, disimmune, fatta eccezione per l'utilizzo preferenziale nella popolazione pediatrica, in base alla disponibilità dei centri, delle tecniche di risonanza magnetica rispetto alla tomografia computerizzata, per via della esposizione a radiazioni con quest'ultima tecnica.
Se nella popolazione pediatrica l'utilizzo della scintigrafia con metaiodiobenzilguanidina (MIBG) è indicata in caso di indagini RM o TC negative nel sospetto di neuroblastoma, nella popolazione adulta viene consigliata l'esecuzione di PET total body con 18F-FDG, in grado di intercettare altre tipologie di tumori.

Terapia

La sindrome OMAS va di rado incontro a remissione spontanea, si associa a rischio di sequele cliniche e presenta un rischio di ricorrenza, soprattutto nei piccoli pazienti con genesi paraneoplastica, laddove invece un esordio più tardivo e l'eziologia postinfettiva sono più correlate a un decorso monofasico con remissione completa. Stante tutti questi elementi, pur non essendovi un accordo unanime sul trattamento ideale, le evidenze supportano l'impiego dell'immunoterapia come trattamento.
Vari regimi sono suggeriti [10] con utilizzo di corticosteroidi (desametasone per via orale, metilprednisolone endovena seguito da *tapering* per via orale), immunoglobuline endovena, ACTH intramuscolo come prima linea di trattamento, e impiego di rituximab o ciclofosmamide in seconda e terza linea di trattamento. Il ritardo nel trattamento si associa a outcome peggiori, così come schemi di trattamento prolungati (anche fino ad un anno) sono associati a minore frequenza di ricadute. Tuttavia, considerati anche i rischi correlati a questo tipo di trattamenti la scelta viene fatta dal clinico di caso in caso.

Bibliografia

1 Wang D, Pascual JM, De Vivo D. Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington 1993-2022.

2 Kinsbourne M. Myoclonic encephalopathy of infants. In: From the Hospital for Sick Children, Great Ormond Street, London. J Neurol Neurosurg Psychiat 1962;25:271.

3 Pranzatelli MR, Tate ED, McGee NR. Multifactorial analysis of opsoclonusmyoclonus syndrome etiology ("Tumor" vs. "No tumor") in a cohort of 356 US children. Pediatr Blood Cancer 2018;65:e2709.

4 Pang KK, de Sousa C, Lang B, et al. A prospective study of the presentation and management of dancing eye syndrome/opsoclonus-myoclonus syndrome in the United Kingdom. Eur J Paediatr Neurol 2010;14:156-161

5 Hasegawa S, Matsushige T, Kajimoto M, et al. A nationwide survey of opsoclonus myoclonus syndrome in Japanese children. Brain Dev 2015;37:656-660.

6 Pranzatelli MR, Tate ED, McGee NR. Demographic, clinical, and immunologic features of 389 children with opsoclonus-myoclonus syndrome: a cross-sectional study. Front Neurol 2017;8:468.

7 Galstyan A, Wilbur C, Selby K, et al. Opsoclonus-myoclonus syndrome: a new era of improved prognosis? Pediatr Neurol 2017;72:65-69.

8 Oh SY, Kim JS, Dieterich M. Update on opsoclonus-myoclonus syndrome in adults. J Neurol 2019;266:1541-1548.

9 Armangue T, Sabater L, Torres-Vega E, et al. Clinical and immunological features of opsoclonus–myoclonus syndrome in the era of neuronal cell surface antibodies. JAMA Neurol 2016;73:417-424.

10 Narita M. Classification of extrapulmonary manifestations due to Mycoplasma pneumoniae infection on the basis of possible pathogenesis. Front Microbiol 2016;7:23.

11 Pranzatelli MR, Tate ED, McGee NR. Multifactorial analysis of opsoclonusmyoclonus syndrome etiology ("Tumor" vs. "No tumor") in a cohort of 356 US children. Pediatr Blood Cancer 2018;65:e2709.

12 Bhatia P, Heim J, Cornejo P, et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in children. J Neurol 2022;269:750-757.

13 Rossor T, Yeh EA, Khakoo Y, et al.; OMS Study Group. Diagnosis and management of opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in children: an international perspective. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2022;9:e1153.

14 Osborne D, Theodorou M, Lee H, et al. Supranuclear eye movements and nystagmus in children: A review of the literature and guide to clinical examination, interpretation of findings and age-appropriate norms. Eye (Lond) 2019;33:261-273.

15 Panzer JA, Anand R, Dalmau J, et al. Antibodies to dendritic neuronal surface antigens in opsoclonus myoclonus ataxia syndrome. J Neuroimmunol 2015;286:86-92.

16 Park C, Aljabban I, Fanburg-Smith JC, et al. Pediatric whole MRI detects causative ovarian teratoma in opsoclonus Myoclonus syndrome. Radiol Case Rep. 2020;15:204-209.

17 Huber BM, Strozzi S, Steinlin M, et al. Mycoplasma pneumoniae associated opsoclonus-myoclonus syndrome in three cases. Eur J Pediatr 2010;169:441-445.

18 Shiihara T, Takahashi Y. Correspondence: A further case of opsoclonus-myoclonus syndrome associated with Mycoplasma pneumoniae infection. Eur J Pediatr 2010;169:639.

19 Storz C, Bares R, Ebinger M, et al. Diagnostic value of whole-body MRI in Opsoclonus-myoclonus syndrome: a clinical case series (3 case reports). BMC Med Imaging 2019;19:70.

Giornale di NEUROPSICHIATRIA DELL'ETÀ EVOLUTIVA 2022;42:78-83

CASE REPORT E REVISIONE LETTERATURA

Un disturbo del movimento ritmico sonno-correlato in età evolutiva

A sleep-related rhythmic movement disorder in developmental age

E. Schiavon[1], G. Milito[2], M. Martulli[1], L. Giordano[2], E. Fazzi[1]

[1] Dipartimento di scienze cliniche e sperimentali, Università degli Studi di Brescia; [2] Centro Regionale Epilessia, UO Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, ASST Spedali Civili di Brescia

Riassunto

Il disturbo del movimento ritmico sonno-correlato è caratterizzato da movimenti stereotipati e ripetitivi che si verificano a intervalli di circa 1 secondo, prevalentemente all'addormentamento e talvolta durante il sonno, di durata da pochi minuti a ore. Il disturbo del movimento ritmico, comune nella prima infanzia, tende a risolversi spontaneamente, con una riduzione della prevalenza con l'aumentare dell'età. In alcuni bambini, in particolare con disturbi del neurosviluppo, tuttavia, può persistere e interferire significativamente con la qualità del sonno, talvolta con conseguente sonnolenza diurna, e manifestarsi con quadri clinici di complessa interpretazione fenotipica ed eziologica.
Riportiamo ad esempio il caso di un bambino di 5 anni con un disturbo del movimento ritmico in sonno persistente che si inserisce in un quadro complesso, caratterizzato da disturbo dello spettro autistico, iperattività, anomalie elettroencefalografiche e disturbo respiratorio in sonno.

Parole chiave: disturbo del movimento ritmico del sonno

Summary

Rhythmic movement disorder consists of repetitive stereotyped movements that occur at approximately 1 s intervals, predominately at sleep onset and sometimes during sleep, and may last from a few minutes to hours. Rhythmic movement disorder, common in young children, have a developmental course with spontaneous resolution, becoming less prevalent with increasing age. For some children, expecially with neurodevelopmental disorders, it can persist, significantly interfere with sleep, sometimes causing daytime sleepiness and manifest with clinical pictures of complex phenotypic and etiologic interpretation.
The case reported concerns a 5 years old child with a persistent rhythmic movement disorder that is part of a complex picture characterized by autism spectrum disorder, hyperactivity, electroencephalographic abnormalities and sleep breathing disorder.

Key words: sleep rhythmic movement disorder

INTRODUZIONE

La classificazione internazionale dei disturbi del sonno (ICSD-III) [1] definisce il disturbo del movimento ritmico sonno-correlato (RMD) come caratterizzato da una serie di movimenti stereotipati, ripetitivi e ritmici che coinvolgono ampi gruppi muscolari in diverse aree corporee [1,2].
I movimenti ritmici si verificano a una frequenza tra 0,5 e 2 Hz [1,3], e sono maggiormente caratteristici delle fasi di transizione veglia-sonno (in particolare l'addormentamento) ma possono presentarsi anche durante il sonno profondo. Diversi studi su dati polisonnografici hanno confermato la presenza del disturbo del movimento ritmico in ogni fase del sonno, con un picco di frequenza nel sonno N2 [3-5] e, in alcuni casi, anche durante la fase REM [5,6].

La semeiologia dei movimenti è molto variabile. Le categorie di più frequente riscontro comprendono i movimenti di anteroversione del capo (*head-banging*), anteroversione del tronco (*body-rocking*) e dondolamento del capo (*head-rolling*). Altri movimenti osservabili sono il dondolamento del corpo (*body-rolling*), calci (*leg-banging*), dondolamento degli arti inferiori (*leg-rolling*), e movimenti di mani e arti superiori (*hand-banging* e *arm-banging*) [2]. Per la diagnosi devono presentarsi almeno 4 movimenti di questo tipo in successione, con episodi che possono essere brevi o durare fino a circa 20 minuti, ma complessivamente molto variabili in durata e frequenza nel corso della notte [3,5].
L'esordio avviene tipicamente durante il primo anno di vita e la risoluzione è spontanea durante l'infanzia, con

CORRISPONDENZA
Elisa Schiavon, Università degli Studi di Brescia, Spedali Civili di Brescia - E-mail: e.schiavon@unibs.it

una prevalenza dal 33% in bambini di 18 mesi diviene solo del 5% a 5 anni [7]. Tuttavia il disturbo può persistere in adolescenza e in età adulta. Uno studio effettuato nel 2007 ha individuato una prevalenza complessiva di movimenti ritmici in sonno del 9,2%, con un picco a 2 anni di età [8]. Uno studio più recente, pubblicato nel 2019 [9], ha valutato la presenza di tali movimenti non solo dal riferito dei genitori ma anche con l'uso di videoregistrazioni a domicilio, e ha stimato una prevalenza minore, compresa tra lo 0,3 e il 2,9%. In più studi emerge inoltre che il disturbo coinvolge maggiormente il sesso maschile [4,9].

Quando il RMD persiste oltre l'infanzia viene segnalata l'associazione con patologie del neurosviluppo [5,6], disabilità intellettiva, autismo e in particolare con l'ADHD, con il quale in particolare sembra sottendere un possibile meccanismo patogenetico in comune [5,10].

I movimenti ritmici possono compromettere la qualità del sonno, causare lesioni locali secondarie all'urto di una parte del corpo contro una superficie e disturbare gli altri membri della famiglia. A partire dalla seconda revisione del ICSD nel 2005 è stato introdotto il criterio che i movimenti ritmici siano accompagnati da conseguenze cliniche significative, quali traumi locali e/o compromissione della qualità del sonno e del funzionamento diurno, per definire la diagnosi di disturbo da movimento ritmico sonno-correlato.

La qualità del sonno potrebbe essere compromessa dalla presenza di persistenti movimenti all'addormentamento che limitano il tempo totale di sonno o dalla frequente presenza di movimenti durante le altre fasi del sonno [2,11]. Una cattiva qualità del sonno può avere conseguenze significative per il bambino, quali problemi comportamentali, difficoltà di concentrazione e compromissione della memoria [12]. Inoltre, uno studio ha rilevato che i bambini con disturbo del movimento ritmico presentavano il rischio più elevato di soffrire di sonnolenza diurna rispetto agli altri disturbi del sonno [13].

Il RMD rimane uno dei disturbi del sonno più scarsamente compresi [2]. Molti meccanismi sono stati studiati per comprenderne la fisiopatologia. Potrebbe essere provocato da una riduzione del controllo inibitorio GABAergico, meccanismo riconosciuto come coinvolto anche nel disturbo del movimento nel sonno REM [6]. Altre possibili vie neuronali che possono essere ipoteticamente coinvolte includono i tratti vestibolo-spinale, tetto-spinale e reticolo-spinale, che innervano i muscoli assiali e prossimali, e che completano la mielinizzazione durante i primi anni di vita, quando si osserva la maggior prevalenza dei movimenti ritmici [6]. Una recente teoria promossa da Tassinari nel 2012 [14] sostiene che i movimenti ritmici corrispondano a sequenze motorie ancestrali indotte da generatori centrali di pattern (*Central Pattern Generators*) collocati nel tronco encefalico; questi movimenti, soprattutto se complessi e di lunga durata, possono essere attivati da diversi livelli di risveglio (arousal) dal sonno.

Difatti, il disturbo del movimento ritmico potrebbe essere un sintomo di un altro disturbo del sonno sottostante che compromette la continuità del sonno, come il disturbo da movimento periodico degli arti (PLMD) o le apnee notturne [2].

L'eziologia del disturbo del movimento ritmico rimane al momento inspiegata e sostenuta solo da ipotesi che richiederebbero ulteriori studi [2]. È probabile che rappresenti un ultimo percorso comune di eziologie multiple [15]. Si è osservato che bambini con movimenti ritmici in sonno appaiono raggiungere le tappe dello sviluppo psicomotorio rapidamente; i ricercatori hanno suggerito che tali movimenti potrebbero conferire una maggiore stimolazione vestibolare e che questo possa costituire un vantaggio per lo sviluppo motorio (eccetto che per l'*head-rolling*, forse a causa della piccola ampiezza di tali movimenti) [16,17].

Un'altra teoria è che i movimenti ritmici costituiscano un comportamento volontario appreso che tranquillizza il bambino e favorisce l'induzione di sonno, utile per l'addormentamento e dopo i risvegli notturni. Sono stati studiati bambini che venivano cullati a frequenze di 0, 0,5, 1 e 1,5 Hz ed è stato osservato che con l'aumentare della frequenza del dondolio aumentava anche la percentuale di bambini che mantenevano il sonno [18,19].

Un'altra ipotesi suggerita da Vetrugno e Montagna è che il disturbo del movimento ritmico insorga a causa di una incapacità di coordinare le informazioni sensoriali e motorie durante la transizione sonno-veglia [20], sebbene questa teoria non sia supportata da dati clinici [2].

In generale è possibile che il comportamento inizialmente comporti un beneficio per indurre e mantenere il sonno, ma che nel tempo renda il bambino dipendente, trasformandosi in un comportamento debilitante e intrusivo [2]. Inoltre, la presenza del disturbo in tutte le fasi del sonno sembra essere predittivo di una forma più severa [2].

Alcuni case reports hanno descritto varie comorbidità associate al disturbo, in particolare disturbi d'ansia [19] o altri disturbi del sonno, tra cui bruxismo, sonniloquio, apnea ostruttiva del sonno (OSA), russamento primario [5], insonnia [21], sonnambulismo [13] e sindrome delle gambe senza riposo [20].

Per quanto riguarda la diagnosi, attualmente non esiste un *gold standard* per la misurazione o un approccio standardizzato per la valutazione dei disturbi ritmici del movimento nel sonno [2]. L'Accademia Americana di Medicina del Sonno descrive dei criteri di punteggio polisonnografico [1], tuttavia alcuni bambini possono non presentare movimenti in una singola notte di registrazione, e quindi vi è il rischio di sottostimare il disturbo, sebbene questa sia un'area promettente per la ricerca futura [22]. L'actigrafia da sola può quantificare l'ampiezza del movimento e la qualità

del sonno, ma non può distinguere i periodi di movimenti ritmici dai movimenti di un risveglio. La registrazione video-polisonnografica a domicilio risulta una valutazione valida, economica e permette di registrare il bambino nell'ambiente naturale e nel corso di più notti. Inoltre, fornisce una grande quantità di dati sulla gestione del rischio di lesioni e sull'igiene del sonno [2].

Per quanto riguarda il trattamento, una prima raccomandazione è di ridurre il rischio che il bambino si procuri lesioni, per esempio assicurandosi che il letto sia stabile, allontanandolo eventualmente dalla parete, utilizzando spondine, e, se necessario, anche un'imbottitura [11]. Interventi di miglioramento dell'igiene del sonno, terapie comportamentali o cognitivo-comportamentali sono state applicate in piccoli gruppi e solo a livello sperimentale [2].

La terapia farmacologica rimane consigliata per i casi in cui il disturbo è persistente e particolarmente invalidante sul comportamento diurno [2]. Non esistono studi randomizzati e controllati di trattamenti farmacologici e le conoscenze attuali si basano su studi di casi limitati [20,23,24]. Le benzodiazepine, in particolare il clonazepam e il flurazepam, sono considerate il trattamento di prima linea per i casi più gravi, e hanno un successo parziale nell'eliminare i movimenti ritmici, sebbene non abbiano effetto in alcuni pazienti e inducano un rapido sviluppo di tolleranza [2]. Attualmente il trattamento del RMD si basa molto sull'esperienza clinica, e sono pochi gli studi che forniscono una forte evidenza a favore di un particolare approccio terapeutico [2,7].

CASE REPORT

Il minore, di sesso maschile, nasce nel 2017 da genitori sani e non consanguinei. Ha una sorella nata nel 2013, sana. Viene segnalata familiarità per disturbo dello spettro autistico (cugino paterno), negata familiarità per disturbi del sonno o altri disturbi di interesse NPI.

La gravidanza è stata normodecorsa, con MAF percepiti in epoca validi sino al termine, il parto a termine, spontaneo. PN 3680 g, non problematiche perinatali.

L'accrescimento staturo-ponderale si è mantenuto regolare ai centili inferiori. Viene segnalato reflusso nei primi anni di vita, con svezzamento iniziato in epoca e ben tollerato. Lo sviluppo psicomotorio è stato caratterizzato da ritardo globale dello sviluppo, con primi passi in autonomia a 18 mesi di vita e con lo strutturarsi successivo di un modico impaccio sia grosso che fine motorio. Il controllo sfinterico completo è stato acquisito a 4 anni. Le prime paroline vengono segnalate verso i 24 mesi, con lento ampliamento del vocabolario. Il primo anno di vita appariva caratterizzato da numerosi broncospami, poi molto migliorati; i successivi controlli ORL e allergologici non ponevano particolari indicazioni.

Dai due anni di vita il bambino ha iniziato una presa in carico presso il Servizio di Neuropsichiatria Infantile territoriale di riferimento per ritardo psicomotorio e ritardo del linguaggio. Nel corso del follow-up ha eseguito esami genetici (CGH- array e FRAXA), negativi, e RM encefalo con riscontro di dismorfismi cerebrali (in particolare riscontro di brachicefalia con accenno a cresta frontale mediana; multipli spazi perivascolari focalmente ampliati nella sostanza bianca biemisferica; corpo calloso allungato e lieve dismorfismo delle porzioni posteriori dei VVLL). Presso il territorio di appartenenza all'età di 4 anni veniva posta diagnosi di disturbo dello spettro autistico. Attualmente prosegue con riabilitazione psicomotoria e logopedica.

La prima osservazione della famiglia di movimenti parossistici del sonno è avvenuta a 4 anni (settembre-novembre 2020). Il disturbo appariva caratterizzato da movimenti tipo rotolamento ritmico che si presentavo all'addormentamento, in seguito si interrompevano per 3-4 ore e riprendevano con tendenza a proseguire fino al risveglio. Anche in fase di addormentamento la madre osservava movimenti sovrapponibili a quelli descritti. Tali disturbi apparivano correlarsi con astenia diurna.

Per questo motivo il bambino a 4 anni ha effettuato un primo EEG con riscontro in sonno di anomalie tipo punte e polipunte diffuse in brevi sequenze. Iniziava quindi presa in carico epilettologica presso un altro Servizio, durante il quale si confermavano le anomalie descritte ma non venivano mai registrate crisi epilettiche. Durante il follow up ha eseguito anche un EEG 24 ore con riscontro di normale organizzazione di N-REM e REM, con normale durata e successione dei cicli. Alla luce del tracciato EEG veniva inizialmente introdotto Acido valproico microsfere a rilascio prolungato, non tollerato dal bambino (appariva ipoattivo), per cui a marzo 2021 veniva sostituito inizialmente con clobazam 10 mg e in seguito con clonazepam 0,5 mg. Con entrambe le benzodiazepine si osservava una riduzione delle anomalie epilettiformi, un discreto beneficio sul comportamento diurno e una riduzione del disturbo notturno, ma entrambe venivano sospese per ripresa dell'attività parossistica in sonno e di iperattività diurna dopo 1-2 mesi dalla modifica terapeutica.

La famiglia accedeva al Centro Regionale dell'Epilessia di Brescia ad agosto 2021. Si eseguiva approfondimento genetico con Esoma clinico che perveniva positivo con riscontro di variante eterozigote nonsenso del gene PHF21A classificata come patogenetica, ereditata come de novo. Varianti in eterozigosi di tale gene causano disordine dello sviluppo intellettivo con anomalie del comportamento e dismorfismi craniofacciali con o senza epilessia, ma non sono segnalati in letteratura disturbi del sonno associati a varianti di questo gene [25,26].

Il bambino veniva quindi inviato presso il nostro Ambulatorio dei disturbi del sonno a febbraio 2022, all'età di 5 anni e 5 mesi. L'esame neurologico appariva compatibile con il disturbo di base, si segnalava all'ispezione

il riscontro di una forma palatale anomala, ampia sul piano orizzontale con denti spaziati e morsus non chiuso; a livello motorio un modico impaccio. Peso 27 kg.
Il disturbo si presentava con le medesime caratteristiche descritte, come un rotolamento ritmico che iniziava dopo alcune ore dall'addormentamento e tendeva a mantenersi costante durante tutta la restante parte del sonno notturno, se il bambino non veniva contenuto fisicamente (al contatto si interrompeva per circa 40 minuti, in seguito riprendeva). Non venivano riferiti risvegli notturni. L'addormentamento veniva descritto come rapido, in circa 8-10 minuti. La mattina il bambino si presentava stanco e sonnolento, effettuava un pisolino pomeridiano di circa un'ora senza presentare movimenti parossistici. Veniva segnalato di genitori russamento soprattutto in fase di addormentamento e tendenza ad apnee notturne. La madre osservava inoltre che i disturbi comportamentali e le stereotipie diurne si presentavano maggiormente quando il bambino aveva avuto una notte più disturbata. Si indagava il disturbo del sonno con questionari specifici (*Sleep Disturbance Scale for Children*, SDSC, *Morningness-Eveningness Questionnaire Short Form*, MEQ-SF, *Epworth Sleepiness Scale*, ESS) e si chiedevano esami ematici di approfondimento, con riscontro di deficit di vitamina D e di ferritina, e assetto tiroideo e screening celiachia nella norma. Si proponeva quindi alla famiglia di iniziare una terapia integrativa con vitamina D e ferro, che veniva impostata dal medico curante. Per il riscontro di russamento notturno e della forma palatale anomala si consigliava alla famiglia di effettuare una visita ORL: veniva riscontrata un'ipertrofia adenoidea occludente l'80%, per cui il bambino è stato trattato con terapia cortisonica e inserito in lista per l'intervento di adenoidectomia. Con la terapia impostata dall'otorino si riscontrava beneficio sulla respirazione e sonno, con minore intensità e frequenza degli episodi di body rolling. Persistevano russamento e apnee.
Si poneva quindi diagnosi di "Disturbo del movimento ritmico sonno-correlato" e, alla luce dell'entità del disturbo e della compromissione sul comportamento diurno (con sonnolenza mattutina e iperattività), si proponeva quindi alla famiglia una terapia specifica per il disturbo del sonno. A febbraio 2022 si reintroduceva il clobazam 10 mg la sera, ottenendo un beneficio iniziale completo, ma temporaneo, con ripresa dei movimenti nel sonno e peggioramento comportamentale dopo 20 giorni, per cui il farmaco è stato sospeso. A marzo 2022 si introduceva il gabapentin fino ad 800 mg (con aumento posologico di 200 mg ogni 2 giorni): anche in questo caso si otteneva un beneficio sul disturbo limitato nel tempo, con ripresa dei movimenti in sonno dopo soli 3 giorni dal dosaggio pieno. A maggio 2022 si proponeva quindi alla famiglia l'introduzione di melatonina 1 mg a rilascio modificato in add on. La famiglia accettava la proposta terapeutica ma spontaneamente modificava il farmaco passando a melatonina 1 mg con l'integrazione di triptofano. Con tale terapia non venivano riferiti movimenti all'addormentamento e per le prime 4 ore di sonno. Nella notte i movimenti si presentavano meno frequenti (da 2 a 6-7 episodi), con interruzione spontanea dopo 7 oscillazioni. Nel corso della giornata apparivano ridotti iperattività e stereotipie.
Il bambino veniva infine sottoposto a intervento di adenoidectomia in data 20.06.22 con immediato evidente beneficio respiratorio e interruzione completa del disturbo del sonno. Si è iniziata quindi una progressiva riduzione del gabapentin, diminuendo la dose assunta di 200 mg ogni 7 giorni. Al momento attuale il bambino sta assumendo melatonina 1 mg con integrazione di triptofano e gabapentin 400 mg die e non ha più presentato il disturbo del movimento ritmico in sonno.

DISCUSSIONE

Il disturbo del movimento ritmico sonno-correlato, dai dati disponibili in letteratura, è un disturbo comune che si presenta prevalentemente nell'infanzia con risoluzione spontanea in età prescolare in molti casi. Risulta molto importante da riconoscere, innanzitutto per poter rassicurare i genitori sulle caratteristiche benigne e la tendenza ad autolimitarsi, e secondariamente perché non venga erroneamente diagnosticato e trattato come un disturbo di origine epilettica. La SHE (*sleep-related hypermotor epilepsy*) è l'unico disturbo del movimento di natura epilettica che si verifica durante il sonno e che può presentare una ritmicità, ma che si delinea con caratteristiche differenti che possono consentire una corretta diagnosi differenziale [27]. La SHE può comprendere crisi epilettiche di diversa eziologia, all'interno di un quadro di epilessia sintomatica o idiopatica. La possibilità che si presenti con movimenti ritmici può indicare una possibile origine comune con l'RMD [27] . Nel caso in cui le caratteristiche cliniche siano molto simili, la diagnosi differenziale si basa su una diversa frequenza e distribuzione degli eventi, che si verificano, nel caso di un disturbo del movimento ritmico in sonno in genere in modo sporadico e meno stereotipato nella prima parte della notte, nel caso di una SHE in modo più frequente, estremamente stereotipato e uniformemente distribuito nel corso della notte [28].
Il disturbo del movimento ritmico in sonno in alcuni rari casi può persistere anche oltre l'età prescolare. In una review del 2017 [2], considerando che la ICSD-III [1] non fornisce un limite di età per la diagnosi e che la prevalenza del disturbo risulta molto bassa dopo i 5 anni di età, è stato definito "RMD persistente" il disturbo che non si risolve spontaneamente prima dei 5 anni di età [2]. Quando il disturbo è persistente e presente frequentemente

nel corso della notte, con conseguenze sul funzionamento diurno, risulta indicata la terapia farmacologica secondo un approccio multi-step [2]. In questi casi la sfida oltre che diagnostica è anche terapeutica; il nostro caso dunque rientra in questa categoria.
I fattori associati alla persistenza del disturbo in letteratura sono poco chiari, anche se sono state studiate associazioni con l'ADHD e con i disturbi del neurosviluppo [2,11], la disabilità intellettiva e disturbi psichiatrici [6]. Come dimostra un articolo di Prihodova del 2019 [29], i disturbi del neurosviluppo (in particolare ADHD, i disturbi dello spettro autistico, le sindromi di Tourette e Rett), spesso in comorbilità con l'epilessia, possono predisporre allo sviluppo di un disturbo del movimento ritmico del sonno. Probabilmente questi disturbi promuovono alterazioni delle reti neurali dei *Central Pattern Generators* del tronco encefalico responsabili dei movimenti ritmici [27]. In particolare, se le stereotipie del dondolio vengono descritte come più tipiche del sonno NREM nelle fasi di transizione, i movimenti di rotolamento sono stati più tipicamente associati al sonno REM, in quanto la perdita transitoria della fisiologica atonia muscolare dei muscoli permetterebbe la disinibizione dei *Central Pattern Generators* [30].
Il disturbo dello spettro autistico, la presenza di anomalie epilettiformi all'EEG e l'iperattività diurna caratterizzano anche il nostro caso. In particolare i sintomi dell'ADHD (che la madre riportava come un sintomo del mancato funzionamento della terapia) sono stati molto studiati in correlazione con l'RMD: il disturbo dell'attenzione potrebbe essere il risultato di un sonno disturbato, come il disturbo del movimento ritmico in sonno e l'ADHD potrebbero condividere una predisposizione comune all'aumento dell'attività motoria [31].
In letteratura è stata inoltre studiata l'associazione del disturbo del movimento ritmico nel sonno con un concomitante disturbo respiratorio in sonno.
Uno studio del 2017 ha raccolto 5 casi di disturbo da movimenti ritmici sonno-correlati negli adulti, fascia di età dove sono molto rari (4 casi su 5 avevano una storia del disturbo iniziata nell'infanzia), osservando che i movimenti ritmici si sono presentati in associazione a eventi respiratori patologici, prevalentemente di lunga durata, soprattutto durante lo stadio del sonno profondo. Si è quindi ipotizzato che le apnee notturne possano agire come innesco di eventi motori ritmici attraverso un meccanismo di trigger respiratorio in soggetti geneticamente predisposti. Questo potrebbe spiegare anche l'inefficacia del trattamento con benzodiazepine che avviene in questi casi [32]. Anche in uno studio trasversale sui disturbi del sonno in 1471 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni è stata individuata una correlazione significativa tra la frequenza del russamento (riferita dai genitori) e la presenza di movimenti ritmici [33].
Groswasser ha analizzato l'associazione in modo inverso: ha studiato gli effetti dell'introduzione di un materasso a dondolo per 18 neonati con disturbi respiratori per due notti utilizzando la polisonnografia. Con il dondolamento si è ridotta in modo significativo la frequenza di eventi respiratori ostruttivi [34].
La correlazione positiva tra il disturbo respiratorio e il disturbo del sonno nel nostro caso appare confermata, in quanto la terapia steroidea per il trattamento dell'occlusione adenoidea e l'intervento chirurgico di adenoidectonia appaiono aver contribuito al buon andamento del disturbo.
Infine, ulteriore elemento da tenere in considerazione risulta la terapia integrativa di ferro e vitamina D. Difatti sono ormai assodate in letteratura le correlazioni tra la carenza di vitamina D [35] e la carenza di ferritina [36] (anche in presenza di sideremia nella norma) con la presenza di disturbi del sonno, in particolare disturbi del movimento periodici agli arti.
Risulta quindi difficile, se non azzardato, nella complessità di questo caso, individuare un unico intervento o fattore risolutivo del disturbo. Pensiamo invece che il beneficio che abbiamo ottenuto sia stato dato dall'integrazione di più interventi terapeutici.
Le caratteristiche cliniche, la persistenza del disturbo e il quadro patologico di base del nostro caso, lo rendono un interessante e utile esempio di come la valutazione e il trattamento di un disturbo del sonno debbano essere inseriti all'interno della complessità della sua fenomenologia, affinché sia possibile ottenere un beneficio, se non una completa risoluzione, del disturbo, anche in un caso resistente alla terapia.

Bibliografia

1 American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders – Third Edition (ICSD-3) (Online). American Academy of Sleep Medicine ed. 2014.

2 Gwyther ARM, Walters AS, Hill CM. Rhythmic movement disorder in childhood: An integrative review. Sleep Med Rev 2017;35:62-75. https://doi.org/10.1016/J.SMRV.2016.08.003

3 Dyken ME, Lin-Dyken DC, Yamada T. Diagnosing rhythmic movement disorder with video-polysomnography. Pediatr Neurol 1997;16:37-41. https://doi.org/10.1016/S0887-8994(96)00259-7

4 Mayer G, Wilde-Frenz J, Kurella B. Sleep related rhythmic movement disorder revisited. J Sleep Res 2007;16:110-116. https://doi.org/10.1111/J.1365-2869.2007.00577.X

5 Stepanova I, Nevsimalova S, Hanusova J. Rhythmic movement disorder in sleep persisting into childhood and adulthood. Sleep 2005;28:851-857. https://doi.org/10.1093/SLEEP/28.7.851

6 Kohyama J, Matsukura F, Kimura K, et al. Rhythmic movement disorder: polysomnographic study and summary of reported cases. Brain Dev 2002;24:33-38. https://doi.org/10.1016/S0387-7604(01)00393-X

7 Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L, et al. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. Pediatrics 2003;111:302-307. https://doi.org/10.1542/PEDS.111.2.302

8 Petit D, Touchette É, Tremblay RE, et al. Dyssomnias and parasomnias in early childhood. Pediatrics 2007;119:e1016-e1025. https://doi.org/10.1542/PEDS.2006-2132

9 Gogo E, van Sluijs RM, Cheung T, et al. Objectively confirmed prevalence of sleep-related rhythmic movement disorder in pre-school children. Sleep Med 2019;53:16-21. https://doi.org/10.1016/J.SLEEP.2018.08.021

10 Konofal E, Lecendreux M, Cortese S. Sleep and ADHD. Sleep Med 2010;11:652-658. https://doi.org/10.1016/J.SLEEP.2010.02.012

11 Haywood PM, Hill CM. Rhythmic movement disorder: managing the child who head-bangs to get to sleep. Paediatr Child Health (Oxford) 2012;22:207-210. https://doi.org/10.1016/J.PAED.2012.02.010

12 Stores G. Aspects of sleep disorders in children and adolescents. Dialogues Clin Neurosci 2009;11:81-90. https://doi.org/10.31887/dcns.2009.11.1/gstores

13 Nevéus T, Cnattingius S, Olsson U, et al. Sleep habits and sleep problems among a community sample of schoolchildren. Acta Paediatr 2001;90:1450-1455. https://doi.org/10.1080/08035250152708888

14 Tassinari CA, Gardella E, Cantalupo G, et al. Relationship of central pattern generators with parasomnias and sleep-related epileptic seizures. Sleep Med Clin 2012;7:125-134. https://doi.org/10.1016/J.JSMC.2012.01.003

15 Kuhn BR, Elliott AJ. Treatment efficacy in behavioral pediatric sleep medicine. J Psychosom Res 2003;54:587-597. https://doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00061-8

16 Sallustro F, Atwell CW. Body rocking, head banging, and head rolling in normal children. J Pediatr 1978;93:704-708. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(78)80922-6

17 Clark DL, Kreutzberg JR, Chee FKW. Vestibular stimulation influence on motor development in infants. Science 1977;196:1228-1229. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.300899

18 Vrugt D Ter, Pederson DR. The Effects of vertical rocking frequencies on the arousal level in two-month-old infants. Child Dev 1973;44:205. https://doi.org/10.2307/1127705

19 Etzioni T, Katz N, Hering E, et al. Controlled sleep restriction for rhythmic movement disorder. J Pediatr 2005;147:393-395. https://doi.org/10.1016/J.JPEDS.2005.06.045

20 Vetrugno R, Montagna P. Sleep-to-wake transition movement disorders. Sleep Med 2011;12 (Suppl 2):S11-S16. https://doi.org/10.1016/J.SLEEP.2011.10.005

21 Attarian H, Ward N, Schuman C. A multigenerational family with persistent sleep related Rhythmic Movement Disorder (RMD) and Insomnia. J Clin Sleep Med 2009;5:571. https://doi.org/10.5664/jcsm.27660

22 Walters AS, Lavigne G, Hening W, et al. The Scoring of Movements in Sleep. J Clin Sleep Med 2007;3:155-167. https://doi.org/10.5664/JCSM.26817

23 Manni R, Terzaghi M. Rhythmic movements during sleep: a physiological and pathological profile. Neurol Sci 2005;26:s181-s185. https://doi.org/10.1007/S10072-005-0484-8

24 Walters AS. Clinical identification of the simple sleep-related movement disorders. Chest 2007;131:1260-1266. https://doi.org/10.1378/CHEST.06-1602

25 Kim HG, Kim HT, Leach NT, et al. Translocations disrupting phf21a in the potocki-shaffer-syndrome region are associated with intellectual disability and craniofacial anomalies. Am J Hum Genet 2012;91:56-72. https://doi.org/10.1016/J.AJHG.2012.05.005

26 Hamanaka K, Sugawara Y, Shimoji T, et al. De novo truncating variants in PHF21A cause intellectual disability and craniofacial anomalies. Eur J Hum Genet 2018;27:378-383. https://doi.org/10.1038/s41431-018-0289-x

27 Silvestri R, Walters AS. Rhythmic movements in sleep disorders and in epileptic seizures during sleep. Sleep Sci Pract 2020;4:1-9. https://doi.org/10.1186/S41606-020-0042-6

28 Vignatelli L, Bisulli F, Provini F, et al. Interobserver reliability of video recording in the diagnosis of nocturnal frontal lobe seizures. Epilepsia 2007;48:1506-1511. https://doi.org/10.1111/J.1528-1167.2007.01121.X

29 Prihodova I, Skibova J, Nevsimalova S. Sleep-related rhythmic movements and rhythmic movement disorder beyond early childhood. Sleep Med 2019;64:112-115. https://doi.org/10.1016/J.SLEEP.2019.05.021

30 Shah B, Bhat S, Polos P, et al. Co-occurrence of respiratory event-related and spontaneous rhythmic movements in REM sleep. Sleep Med 2018;51:115-117. https://doi.org/10.1016/J.SLEEP.2018.07.005

31 Walters AS, Silvestri R, Zucconi M, et al. Review of the possible relationship and hypothetical links between Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and the simple sleep related movement disorders, parasomnias, hypersomnias, and circadian rhythm disorders. J Clin Sleep Med 2008;4:591. https://doi.org/10.5664/jcsm.27356

32 Chiaro G, Maestri M, Riccardi S, et al. Sleep-related rhythmic movement disorder and obstructive sleep apnea in five adult patients. J Clin Sleep Med 2017;13:1213. https://doi.org/10.5664/JCSM.6778

33 Liukkonen K, Virkkula P, Aronen ET, et al. All snoring is not adenoids in young children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2008;72:879-884. https://doi.org/10.1016/J.IJPORL.2008.02.018

34 Groswasser J, Sottiaux M, Rebuffat E, et al. Reduction in obstructive breathing events during body rocking: a controlled polygraphic study in preterm and full-term infants. Pediatrics 1995;96:64-68. https://doi.org/10.1542/PEDS.96.1.64

35 Prono F, Bernardi K, Ferri R, et al. The role of vitamin D in sleep disorders of children and adolescents: a systematic review. Int J Mol Sci 2022;23:1430. https://doi.org/10.3390/IJMS23031430

36 Youssef J, Singh K, Huntington N, et al. Relationship of serum ferritin levels to sleep fragmentation and periodic limb movements of sleep on polysomnography in autism spectrum disorders. Pediatr Neurol 2013;49:274-278. https://doi.org/10.1016/J.PEDIATRNEUROL.2013.06.012

L'INTERVISTA

Intervista al Professor Lino Nobili, Professore Ordinario di Neuropsichiatria Infantile presso l'Università degli Studi di Genova

a cura di Ludovica Pasca della Redazione SINPIA

Oggetto dell'intervista: Nobili L, Beniczky S, Eriksson SH, Romigi A, Ryvlin P, Toledo M, Rosenzweig I. *Expert Opinion: Managing sleep disturbances in people with epilepsy.* Epilepsy Behav 2021;124:108341. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108341. Epub ahead of print. PMID: 34619543.

Visualizza qui la video intervista https://vimeo.com/756369324

Gentile Prof. Nobili, le chiediamo di parlarci brevemente dell'ideazione di questo lavoro e dei suoi autori

R. Grazie per l'invito. Si tratta di una *Expert opinion* a cui hanno partecipato epilettologi ed esperti in disturbi del sonno di varie nazionalità. L'Italia è rappresentata da me e dal Dott. Andrea Romigi; ci sono poi il Dr. Philippe Ryvlin (Svizzera), il Dr. Toledo (Spagna), il Dr. Sandor Beniczky (Danimarca), infine la Dr.ssa Sophia Eriksson e la Dr.ssa Ivana Rosenzweig (Londra).
Qualche anno fa è stata istituita una task force con membri provenienti da tre diverse società (*European Sleep Research Society; European Academy of Neurology, European Chapter dell'Intenational League Against Epilepsy*), con la finalità di redigere un manoscritto che rappresentasse le procedure standard da adottare per studiare pazienti con un'epilessia sonno-relata e per approfondire eventuali disturbi del sonno in comorbidità con l'epilessia. È così emersa l'importanza di attenzionare i disturbi del sonno nei soggetti con epilessia, anche alla luce dell'impatto negativo che un disturbo del sonno può avere rispetto alla gestione dell'epilessia stessa. Epilessia e sonno spesso vanno di pari passo: l'epilessia può favorire l'insorgenza di un disturbo del sonno e, viceversa, un disturbo del sonno può aggravare un'epilessia. Questa *Expert opinion* muove quindi dall'intenzione di fornire una revisione della letteratura e indicazioni specifiche sulla gestione dei pazienti con epilessia e disturbi del sonno.

A chi è principalmente rivolto questo lavoro e quali sono i suoi obiettivi?

R. Il lavoro è rivolto a tutti i neurologi e neuropsichiatri infantili che si occupano di epilessia e disturbi del sonno. Si tratta di patologie estremamente diffuse nella nostra attività clinica ambulatoriale e specialistica, tali da rendere questo lavoro di estremo interesse.

Può parlarci della metodologia utilizzata?

R. Innanzitutto abbiamo svolto una revisione della letteratura. Successivamente, utilizzando la metodologia Delphi, è stata ottenuta una "Consensus" che ha prodotto diverse raccomandazioni utili per la corretta gestione di pazienti affetti da epilessia e da un potenziale disturbo del sonno. Dopo tre "round" di valutazione, è stato possibile arrivare ad una condivisione totale delle raccomandazioni.

Quali sono i risultati più rilevanti?

R. Il dato più importante risiede nell'evidenza che tutti gli esperti partecipanti ritengono indicato, ogni volta che ci si ritrova davanti a un paziente con diagnosi di epilessia, ritagliare un tempo minimo per indagare la possibile presenza di un disturbo del sonno o dell'organizzazione del ritmo sonno-veglia. Abbiamo quindi suggerito un elenco di domande brevi e puntuali che permettano di fare rapidamente uno screening mirato per ottenere, ad esempio, informazioni utili sulla eventuale presenza di insonnia o di particolari attività motorie durante il sonno. Una volta individuato il disturbo del sonno, è dapprima necessario indagare se si tratta di un disturbo specifico o piuttosto di una condizione derivante da una cattiva igiene del sonno. Per quest'ultima vengono suggerite indicazioni e regole comportamentali. Nel lavoro infatti, forniamo dei riferimenti rispetto a quanto intendiamo per igiene del sonno, per aiutare

il clinico a indirizzare il paziente verso una regolare organizzazione del ritmo sonno-veglia. Non è detto che mettendo a posto l'igiene del sonno il soggetto cessi di presentare un disturbo, che può essere una frammentazione del sonno, oppure, molto frequentemente nei pazienti con epilessia, una sonnolenza diurna. Il lavoro offre quindi una sorta di algoritmo-guida per indirizzare al meglio il disturbo del sonno. Se ci troviamo di fronte a un soggetto con insonnia, con sonno notturno frammentato, vengono date indicazioni per capire qual sia la causa. Nel caso di un soggetto con epilessia, la causa potrebbe risiedere nelle crisi stesse, magari anche subcliniche, oppure nella presenza di un disturbo del sonno in comorbidità per cui possono essere utilizzati questionari di screening. Talora può risultare necessaria una valutazione più oggettiva, ad esempio con una polisonnografia o una video-polisonnografia. L'insonnia può essere anche una conseguenza iatrogena. Ci sono alcuni farmaci che hanno la capacità di "attivare" il soggetto e quindi andrebbe ottimizzata la distribuzione del farmaco durante la giornata. Evitare il farmaco anti-epilettico di questo tipo nelle ore serali può ridurre questa attivazione e favorire il sonno, così come è importante considerare farmaci che vengono dati in associazione e che possono causare insonnia, ad esempio gli steroidi o i beta-bloccanti e diuretici. Può essere utile quindi pensare a una cronobiologia di come dovremmo disporre il farmaco nella giornata. Lo stesso vale se ci troviamo di fronte a un paziente epilettico che soffre di sonnolenza diurna: bisogna capire se il sonno sia frammentato per la presenza di crisi non individuate oppure per un disturbo del sonno. Anche in questo caso le indicazioni sono le stesse: l'utilizzo di un questionario e/o l'esecuzione di una polisonnografia notturna. È importante trattare il disturbo del sonno, ma va considerato anche che la sonnolenza possa essere data dalla terapia farmacologica, cercando quindi di ottimizzare la gestione del farmaco antiepilettico in funzione delle sue proprietà sedative. Per un farmaco che può dare sonnolenza, meglio prevederlo alla sera, oppure spostare la dose maggiore la sera, se possibile.

Qual è quindi il take-home message?

R. I disturbi del sonno nei soggetti con epilessia sono molto più frequenti rispetto alla popolazione generale, la letteratura riporta una frequenza doppia o addirittura tripla, quindi dedichiamo un po' di tempo della nostra pratica clinica anche alla valutazione di questo aspetto. La qualità del sonno influenza la qualità della vita e anche l'outcome epilettologico. Quindi, il take-home message più forte è ricercare il disturbo del sonno e utilizzare le raccomandazioni e gli algoritmi proposti per tale intento.

L'INTERVISTA

Intervista alla Professoressa Renata Rizzo, Professore di Neuropsichiatria Infantile presso l'Università degli Studi di Catania e al Professor Cristiano Termine, Professore di Neuropsichiatria Infantile presso l'Università degli Studi dell'Insubria di Varese

a cura di Alessandra Brizzi della Redazione Sinpia

Oggetto dell'intervista: Roessner V, Eichele H, Stern JS, Skov L, Rizzo R, Debes NM, Nagy P, Cavanna AE, Termine C, Ganos C, Münchau A, Szejko N, Cath D, Müller-Vahl KR, Verdellen C, Hartmann A, Rothenberger A, Hoekstra PJ, Plessen KJ. *European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0 Part III: pharmacological treatment.* Eur Child Adolesc Psychiatry 2022;31:425-441. https://doi.org/10.1007/s00787-021-01899-z

Visualizza qui la video intervista https://vimeo.com/756402238

Gentile Professoressa Rizzo, le chiediamo di presentarci brevemente l'ideazione di questo lavoro e dei suoi autori

R. Ringrazio il GINPEE per l'interesse manifestato per questo lavoro.
Il lavoro è frutto della ricerca di un gruppo all'interno della *European Society for the Study of Tourette Syndrome*, una società scientifica che mette insieme sia clinici che ricercatori di base, neurologi e neuropsichiatri infantili, al fine di approfondire lo studio e la conoscenza della sindrome di Tourette. La sindrome di Tourette colpisce l'infanzia con una prevalenza compresa tra l'1 e il 3% in età tra i 5 e i 18 anni. Tale sindrome, purtroppo, è ancora oggi poco conosciuta e questo comporta un notevole ritardo diagnostico.
L'*European Society for the Study of Tourette Syndrome* è stata fondata circa 20 anni fa e sono onorata di esserne stata Presidente negli scorsi anni. Il Board della Società ha svolto un lavoro essenziale nella promozione della ricerca in ambito internazionale e nella formazione di clinici e psicologi per il trattamento del disturbo di Tourette, organizzando delle training school che hanno avuto cadenza annuale in tutta Europa. Un lavoro enorme è stato fatto per diffondere la conoscenza di questo disturbo al fine del trattamento e dell'inquadramento corretto dei numerosi bambini che ne sono affetti.

Quali sono i principali obiettivi del lavoro?

R. Questo lavoro è un update delle prime linee guida che sono state pubblicate nel 2011. L'articolo è stato pubblicato su *European Child Adolescence Psychiatry,* una delle riviste più diffuse nell'ambito della Neuropsichiatria Infantile europea, con la finalità di fornire uno strumento utile dal punto di vista pratico, soprattutto ai neuropsichiatri infantili che hanno in cura bambini affetti da sindrome di Tourette. Lo scopo è quindi offrire uno strumento che dia delle informazioni quanto più aggiornate e basate non solo sulle evidenze che vengono dai trial clinici, che purtroppo non sono numerosi, ma volte ad integrare tali informazioni con le metanalisi e con l'esperienza di clinici esperti nel trattamento dei pazienti affetti da sindrome di Tourette. La finalità del lavoro è dunque quella di fornire uno strumento maneggevole con informazioni aggiornate, così che i clinici possano usare al meglio i dati provenienti dalla letteratura scientifica e dalla ricerca.

Passando la parola al Professor Termine, quale è stata la metodologia di svolgimento del lavoro?

R. Con molto piacere integro quanto appena esposto dalla Professoressa Rizzo. Partendo dalle recenti linee guida per il trattamento dei tic dell'*American Academy of Neurology*, stilate nel 2019 e basate sulle evidenze ricavabili da metanalisi, review sistematiche e studi randomizzati e controllati, sono stati selezionati i farmaci per i quali è stato fatto un aggiornamento della letteratura pubblicata successivamente al 2019. Considerato che le evidenze disponibili per i farmaci sono risultate di livello basso-moderato, si è fatto ricorso a

un questionario che è stato proposto e compilato online da 59 clinici afferenti alla *European Society for the Study of Tourette Syndrome* e nel quale si chiedeva di indicare i farmaci di prima, seconda e terza scelta per il trattamento dei tic nella loro pratica clinica quotidiana. Pertanto, al di là dei dati di efficacia che provengono dalla letteratura, nel lavoro vengono presentate le preferenze degli esperti di sindrome di Tourette relativamente alla scelta dei diversi farmaci oggi disponibili. Il lavoro consente dunque una comparazione tra le evidenze scientifiche e la prassi seguita da clinici che si occupano quotidianamente di questi disturbi.
Le linee guida così ricavate forniscono indicazioni in merito alle opzioni terapeutiche a oggi disponibili e l'ordine di scelta tra le diverse molecole. A tale proposito nel lavoro viene presentata la comparazione delle abitudini di prescrizione farmacologica degli esperti tra il 2011 e il 2021: in dieci anni sono cambiate le pratiche di prescrizione. Per dirne una: il risperidone e la pimozide erano ai primi posti nel 2011, mentre nel 2021 l'aripiprazolo è diventata la molecola più prescritta per il trattamento dei tic.

Sulla base dei risultati ottenuti, quali sono gli insights più rilevanti per la pratica clinica?

R. Considerare che le evidenze più forti per il trattamento dei tic sono relative alle terapie comportamentali, che sono quindi il trattamento di prima scelta. La psicoeducazione del bambino, dei genitori e degli insegnanti è sempre necessaria. Qualora si debba considerare la scelta di una terapia farmacologica è innanzitutto indispensabile comparare la percezione del bambino relativamente al grado di compromissione funzionale derivante dai tic, rispetto a quanto percepito dai genitori. Vi sono spesso dissociazioni importanti su questo punto: ad esempio i genitori percepiscono i tic molto più disturbanti di come li percepiscono i bambini. In molti casi è sufficiente tranquillizzare i genitori e il bambino e sostenerli con un percorso psicoeducativo. In molto casi si potranno dunque evitare terapie farmacologiche che non sono prive di possibili effetti collaterali. Quando è invece necessario trattare i tic con un farmaco, in quanto le manifestazioni sono particolarmente intense e invalidanti, compromettono la qualità di vita o creano problemi nelle relazioni sociali, le evidenze scientifiche indicano l'aripiprazolo come farmaco di prima scelta. La scelta di altri farmaci certamente efficaci nella soppressione dei tic, ma gravati da maggior probabilità di effetti collaterali vengono lasciati come seconda o terza scelta. Quando ci sono quadri clinici in comorbidità con l'ADHD, è indicata la somministrazione della Clonidina. L'assesment di un paziente con tic deve necessariamente prevedere il depistaggio delle comorbidità più frequenti: ADHD e disturbo ossessivo-compulsivo. Questi disturbi in molti pazienti sono più invalidanti dei tic e per tale ragione diventano il target primario del trattamento. Infine, chi si occupa di tic e di sindrome di Tourette sa bene che spesso trovare un farmaco efficace non è semplice, quindi è necessario saper prescrivere diversi farmaci e prevedere nel tempo l'utilizzo di più molecole.

Professoressa Rizzo, quali sono i take-home messages che si possono evincere da questo lavoro?

R. I punti fondamentali quando si inizia il trattamento dei pazienti affetti da sindrome di Tourette sono, come emerge dalle linee guida, per prima cosa un processo diagnostico attento che prenda in esame non solo i tic ma anche le psicopatologie associate. Questo significa valutare in maniera oggettiva la gravità dei tic e i disturbi psicopatologici in comorbilità, quali il disturbo ossessivo-compulsivo, l'ADHD, l'autismo, ma anche disturbo d'ansia, disturbo da discontrollo degli impulsi, le crisi di rabbia etc. Agire sulle comorbilità, per esempio sull'ansia, significa, a volte, ridurre la sintomatologia ticcosa. Quindi il clinico deve scegliere la terapia in relazione alla gravità del disturbo: nel caso di un disturbo lieve sarà sufficiente tranquillizzare la famiglia e il bambino e spiegare le cause del disturbo. Nel caso di un disturbo moderato l'ideale è iniziare con la terapia cognitivo comportamentale, che si è dimostrata estremamente efficace, senza effetti collaterali. Nel caso di un disturbo grave con tic che inficiano la qualità della vita del paziente o che creano problemi sociali, come bullismo, o isolamento oppure che causano dolore o lesioni secondarie è indicata la terapia farmacologica. La terapia farmacologica deve sempre essere iniziata con un dosaggio basso ed è necessario proseguire con una titolazione lenta. Occorre, inoltre, spiegare ai genitori quali sono i risultati attesi della terapia. Infatti, se le attese sono sovrastimate, ad esempio la scomparsa totale della sintomatologia, i genitori e il bambino stesso saranno sempre frustrati. Nel caso, per esempio, di una comorbilità con ADHD si possono utilizzare come farmaci di prima scelta i noradrenergici (es. clonidina). In estrema sintesi: cautela, andare avanti lentamente, buona valutazione del bambino e ottima psicoeducazione sono i punti fondamentali. Occorre sempre spiegare cause e andamento del disturbo. Quest'ultimo infatti è ondulante; di conseguenza, talvolta, può sembrare che un farmaco sia stato estremamente efficace se ci si trova nella curva discendente del disturbo, ma di fatto si scopre che così non è.

Giornale di NEUROPSICHIATRIA DELL'ETÀ EVOLUTIVA 2022;42:88-93

Sezioni Scientifiche SINPIA

Neurologia dell'Età Evolutiva

La sfida terapeutica nell'atrofia muscolare spinale: evoluzione del panorama farmacologico e nuove prospettive

The therapeutic challenge in spinal muscular atrophy: evolution of the pharmacological landscape and new perspectives

E. Minacapilli[1,2], C. Dosi[1], E. Pagliano[1], R. Zanin[1], M.T. Arnoldi[1], T. Granata[1], R. Masson[1]

[1] UO Neurologia dello Sviluppo, Dipartimento di Neuroscienze Pediatriche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano;
[2] Dipartimento di Science Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano

Riassunto

In Italia, i pazienti affetti da atrofia muscolare spinale (SMA) possono attualmente ricevere tre diversi trattamenti farmacologici in monoterapia, *nusinersen*, *onasemnogene abeparvovec e risdiplam*, mentre l'uso combinato delle stesse non è rimborsabile. L'obiettivo del presente studio retrospettivo, monocentrico, osservazionale è di descrivere l'esperienza nella gestione della terapia farmacologica nella popolazione di pazienti con SMA afferenti alla UO Neurologia dello Sviluppo, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta (Milano), tra l'1 gennaio 2021 e il 30 giugno 2022.
Risultati: 113 pazienti (49 SMA 1, 48 SMA 2 e 16 SMA 3) sono stati inclusi nello studio. Questo primo dato riflette un'evoluzione epidemiologica rispetto al passato, con un incremento dei pazienti SMA 1 dovuto all'aumento di sopravvivenza degli stessi. L'analisi delle terapie farmacologiche ha evidenziato una situazione di maggiore variabilità di trattamento nel tipo 1 rispetto ai tipi 2 e 3. Inoltre, nel nostro centro, un numero maggiore di pazienti con SMA di tipo 1 risulta inserito in trials farmacologici rispetto alle altre forme. Infine, si è osservata una maggiore prevalenza di cambi terapeutici nei pazienti con SMA 1. Nonostante l'assenza di dati che comparino l'effetto dei diversi farmaci, questo fatto può essere motivato sia da ragioni di tipo clinico, che di tipo gestionale rispetto al farmaco e alle potenziali complicanze.
In conclusione, in assenza di un algoritmo terapeutico condiviso dalla comunità scientifica, la scelta della terapia si basa sull'esperienza del centro clinico, sui dati di letteratura disponibili e loro analisi, sul confronto con le necessità e richieste delle famiglie.

Parole chiave: atrofia muscolare spinale (SMA), terapie SMA, nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam

Summary

In Italy, patients with spinal muscular atrophy (SMA) can currently receive three different pharmacological treatments in monotherapy, nusinersen, onasemnogene abeparvovec and risdiplam, while their combined use is not refundable. The objective of this retrospective, single-center, observational study is to describe the experience in the management of drug therapies in a population of patients with SMA enrolled at the Developmental Neurology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta (Milan), between 1 January 2021 and 30 June 2022.
Results: 113 patients (49 SMA 1, 48 SMA 2 and 16 SMA 3) were included in the study. This reflects an epidemiological evolution compared to the past, with an increase in SMA 1 patients due to their increased survival. The analysis of the administration of treatments highlighted a situation of greater variability of therapies in type 1 compared to types 2 and 3. Furthermore, in our center, a greater number of patients with type 1 SMA are included in pharmacological trials compared to the other forms . Finally, a higher prevalence of therapeutic switches was observed in patients with SMA 1. Despite the absence of data comparing the effect of the different therapies, this fact can be motivated by both clinical and management reasons, the latter with respect to the drugs and potential complications.
In conclusion, in the absence of a therapeutic algorithm shared by the scientific community, the choice of therapy is based on the experience of the clinical center, on the available literature data and their analysis, on the discussion on the needs and requests of families.

Key words: Spinal Muscular Atrophy (SMA), SMA treatments,nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam

CORRISPONDENZA
Riccardo Masson, UO Neurologia dello Sviluppo, Dipartimento di Neuroscienze Pediatriche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano - Tel.: 0223942371 - E-mail: riccardo.masson@istituto-besta.it

INTRODUZIONE

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una grave patologia neurologica su base genetica dovuta alla degenerazione dei motoneuroni spinali. La malattia è determinata dalla carenza di proteina SMN (*survival motor neuron*), esito della delezione o mutazione in omozigosi del gene SMN1. La degenerazione dei motoneuroni spinali determina progressiva ipotonia e ipostenia della muscolatura scheletrica, la cui principale complicanza è l'insufficienza respiratoria, principale causa di morte nei pazienti affetti dalle forme più gravi della patologia [1].

Il gene SMN2, paralogo di SMN1, differisce dal precedente per una variante nucleotidica nell'esone 7 che determina un trascritto tendenzialmente instabile e capace di produrre, in condizioni fisiologiche, circa il 10-15% di proteina SMN funzionale.

Il numero di copie di SMN2 è il principale modificatore della gravità del fenotipo clinico della SMA. Classicamente, la SMA viene distinta in tre forme cliniche principali, sulla base dell'età di esordio della malattia e della massima competenza motoria raggiunta [1]. La *SMA di tipo 1* è caratterizzata da esordio entro i 6 mesi di età e impossibilità da parte del paziente di raggiungere la posizione seduta. Questi pazienti presentavano, secondo la storia naturale della patologia, un'aspettativa di vita o di indipendenza dalla respirazione invasiva continuativa inferiore ai 2 anni di età [2-4]. La *SMA di tipo 2* si manifesta entro i 18 mesi di età e i pazienti non raggiungono la capacità di deambulare in autonomia. Nella *SMA di tipo 3* i pazienti presentano un esordio in età infantile o adolescenziale, con acquisizione della deambulazione autonoma che tuttavia viene successivamente persa nel corso dell'evoluzione della malattia.

Attualmente, grazie all'approvazione di tre terapie farmacologiche per la SMA, la storia naturale della patologia è drasticamente cambiata. La sopravvivenza dei pazienti affetti dalla forma di tipo 1 è preservata nella maggior parte dei pazienti, mentre frequentemente si osservano acquisizioni dello sviluppo motorio non previste dalla storia naturale della malattia (secondo la classificazione nelle specifiche sottoforme). Per tale ragione, è stata proposta una classificazione funzionale dei pazienti in *non sitters*, *sitters* e *walkers*, che descrive meglio lo stato clinico dei pazienti trattati e consente una più adeguata pianificazione riabilitativa [5].

I pazienti affetti da SMA possono attualmente ricevere, in Italia, tre terapie farmacologiche approvate da AIFA, sebbene con diverse indicazioni di rimborsabilità: nusinersen, onasemnogene abeparvovec e risdiplam. Nusinersen è il primo farmaco ad essere stato approvato (settembre 2017), è un oligonucleotide antisenso che modifica la trascrizione del gene SMN2 favorendo la produzione di proteina SMN funzionale. La somministrazione di nusinersen avviene per via intratecale, con una fase di carico iniziale e successivo mantenimento con infusioni ogni quattro mesi. Onasemnogene abeparvovec, approvata nel marzo 2021, è una terapia di sostituzione genica basata su vettore virale AAV9, che rilascia nelle cellule bersaglio una molecola di DNA contenente il gene SMN1 umano. Risdiplam, l'ultima terapia approvata (gennaio 2022), è una piccola molecola a somministrazione orale che funge da modificatore dello splicing di SMN2 e aumenta la produzione della proteina SMN [6].

Le terapie approvate si sono dimostrate straordinariamente efficaci nel modificare la storia naturale della malattia, ma non sono attualmente disponibili evidenze rispetto al confronto di efficacia tra le diverse terapie farmacologiche. Il principale elemento che emerge è l'importanza della somministrazione precoce dei farmaci, in particolare nella SMA tipo 1, dove ritardare il trattamento oltre le due settimane dalla diagnosi potrebbe determinare esiti clinici significativi [7]. Decisamente meglio conosciuti sono i profili di sicurezza delle terapie, almeno per il periodo di monitoraggio disponibile.

Obiettivo del presente studio è descrivere l'esperienza nella gestione della terapia farmacologica per la SMA in una popolazione di pazienti afferenti ad un centro di terzo livello di neurologia infantile, l'Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano, presidio della Rete Malattie Rare di regione Lombardia e riferimento per l'Atrofia Muscolare Spinale. Il lavoro si focalizzerà sui trattamenti farmacologici somministrati e sulle modifiche della terapia effettuate, in relazione alla tipologia di SMA.

METODI

Il presente studio retrospettivo monocentrico descrive una popolazione di pazienti in età pediatrica con diagnosi clinica e genetica di SMA, afferiti alla Sezione Disordini dello Sviluppo Motorio, U.O. Neurologia dello Sviluppo, Dipartimento di Neuroscienze Pediatriche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano, nel periodo compreso tra l'1 gennaio 2021 e il 30 giugno 2022. Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti in possesso di almeno una valutazione ambulatoriale nel periodo indicato, avvenuta nel contesto di protocolli di follow-up standardizzati associati alla somministrazione di terapie farmacologiche o come monitoraggio clinico longitudinale in pazienti riferiti al centro per seconda opinione rispetto al trattamento farmacologico. Il campione incluso nello studio è stato descritto in base al tipo di SMA (tipo 1, tipo 2 e tipo 3), alla terapia in corso al momento della valutazione ed eventuali terapie pregresse o concomitanti. I pazienti arruolati in trial farmacologici presso il nostro centro sono stati inclusi nello studio senza specifiche rispetto al farmaco somministrato e ai relativi protocolli.

Lo studio è di tipo osservazionale, pertanto non sono state individuate specifiche ipotesi o piani di analisi statistica.

RISULTATI

Sono stati inclusi nello studio 111 pazienti pediatrici e 2 pazienti giovani adulti, inclusi nello studio in quanto arruolati in una sperimentazione clinica presso il nostro centro. Tutti i pazienti sono attualmente in follow-up e risultano così suddivisi, sulla base del tipo di SMA: 49 (43%) con diagnosi di SMA 1, 48 (42%) di SMA 2 e 16 (15%) di SMA 3.

Il 98% dei pazienti (n = 111) era in trattamento farmacologico al momento dell'ultima valutazione. I 2 pazienti privi di trattamento farmacologico presentavano

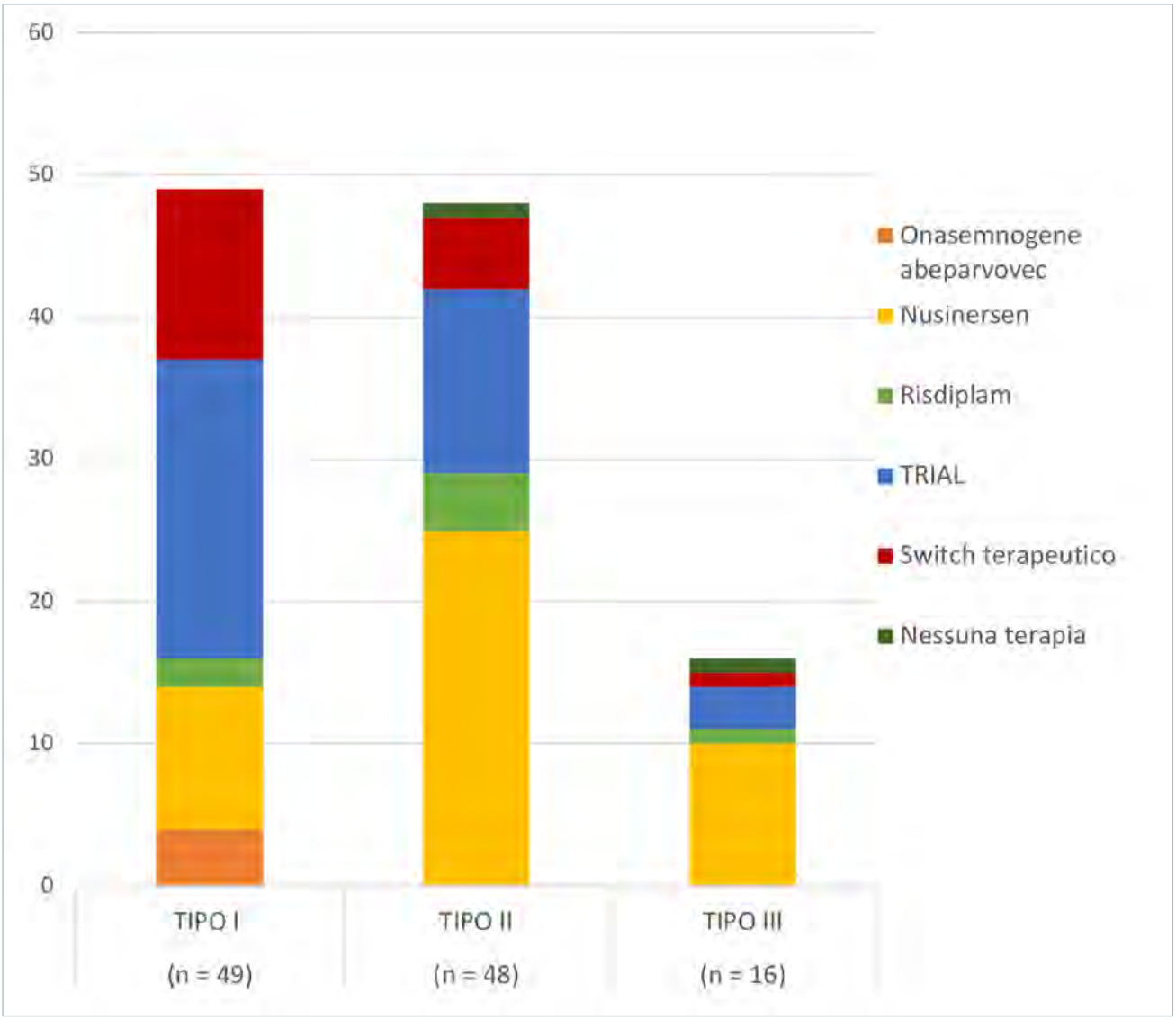

Figura 1. Distribuzione delle terapie per sottotipo di SMA.
La figura mostra la distribuzione del campione di popolazione in follow-up presso l'U.O. Neurologia dello sviluppo dell'Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano, in funzione del sottotipo di SMA (SMA di tipo I; SMA di tipo II; SMA di tipo III) e del tipo di terapia farmacologica in corso al momento dell'ultimo controllo. In particolare, vengono identificati i pazienti in monoterapia con onasemnogene abeparvovec (in arancione), nusinersen (in giallo) risdiplam (in verde), senza storia di switch terapeutici e/o di farmaci aggiuntivi. Sono rappresentati in blu i pazienti attualmente arruolati in protocolli di ricerca farmacologica, senza distinzione tra i farmaci utilizzati (onasemnogene abeparvovec, nusinersen e/o risdiplam). Infine, viene identificato in rosso il gruppo di pazienti che ha eseguito almeno uno switch terapeutico, ossia un cambio di terapia in corso di follow-up.

rispettivamente una diagnosi di SMA 2 e SMA 3: il primo paziente aveva una lunga storia di malattia e condizioni cliniche compromesse, con rifiuto da parte dei genitori di procedere alla terapia; il secondo paziente aveva ricevuto la diagnosi poco prima della valutazione e i genitori non avevano ancora acconsentito all'inizio di una terapia farmacologica, nonostante l'indicazione del centro.
Nel complesso, 23 pazienti hanno ricevuto terapia di sostituzione genica (onasemnogene abeparvovec, OA), 68 pazienti sono stati trattati con nusinersen e 44 pazienti con risdiplam.
La distribuzione delle terapie in atto al momento dell'ultimo controllo ambulatoriale, suddivise per sottotipo clinico di atrofia muscolare spinale (Fig. 1) è la seguente:

- SMA di tipo 1 (n = 49): 4 pazienti in monoterapia con onasemnogene abeparvovec (OA), 10 pazienti in monoterapia con nusinersen, 2 pazienti in monoterapia con risdiplam; 12 pazienti hanno effettuato almeno un cambiamento di terapia nel corso del follow-up e precedentemente all'ultima valutazione considerata; 21 pazienti erano inseriti in trials farmacologici;
- SMA di tipo 2 (n = 48): 25 pazienti in monoterapia con nusinersen, 4 pazienti in monoterapia con risdiplam; 5 pazienti hanno effettuato almeno un cambiamento di terapia nel corso del follow-up e precedentemente all'ultima valutazione considerata; 13 pazienti erano inseriti in trials farmacologici;
- SMA di tipo 3 (n = 16): 10 pazienti in monoterapia con nusinersen, 1 paziente in monoterapia con risdiplam; 1 paziente ha effettuato un cambiamento di terapia nel corso del follow-up e precedentemente all'ultima valutazione considerata; 3 pazienti erano inseriti in trials farmacologici.

Analizzando la distribuzione dei sottotipi di SMA per ciascun protocollo terapeutico, escludendo i pazienti inclusi in sperimentazioni cliniche, si osserva quanto segue:

- monoterapia con onasemnogene abeparvovec: 100% pazienti affetti da SMA di tipo 1;
- monoterapia con nusinersen: 22,2% SMA di tipo 1, 55,6% SMA di tipo 2 e 22,2% SMA di tipo 3;
- monoterapia con risdiplam: 44,4% SMA di tipo 1, 50%% SMA di tipo 2 e 5,6% SMA di tipo 3.

Infine, considerando i pazienti non inclusi in trial farmacologici (n = 76), si identificano un totale di 18 soggetti (23,69%) che hanno effettuato, nel corso del follow-up, almeno un cambio di terapia (*switch* terapeutico)

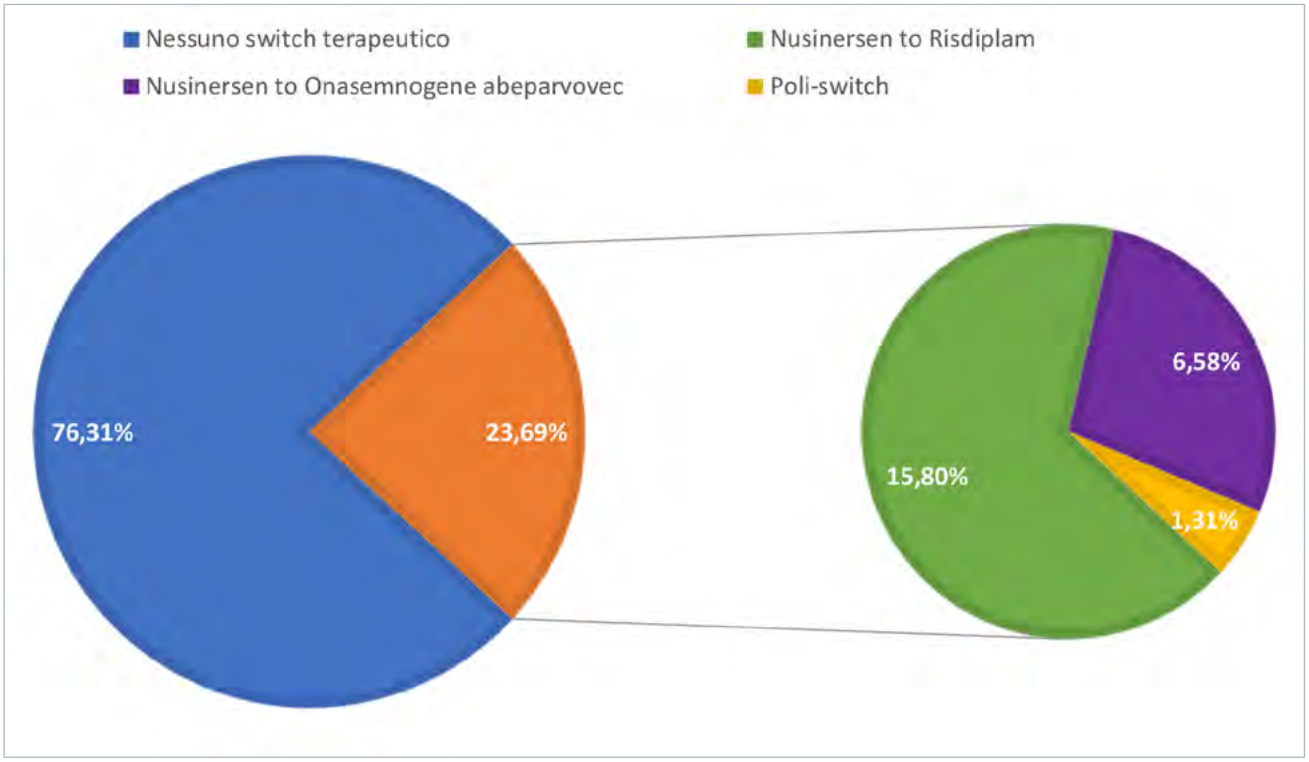

Figura 2. Distribuzione delle terapie per sottotipo di SMA.
La figura mostra la distribuzione dei pazienti che hanno effettuato, nel corso del follow-up clinico, almeno un cambio di terapia. Si nota come, sul totale del campione, il 23,69% dei soggetti ha richiesto almeno un cambio farmacologico. Questi sono consistiti, nella quasi totalità dei casi, in passaggi dalla terapia a infusione intratecale nusinersen alla terapia orale risdiplam o alla terapia di sostituzione genica onasemnogene abeparvovec. In un solo caso si è assistito a un poli-switch, ossia un doppio cambio di terapia farmacologica.

(Fig. 2). Il 6,58% dei pazienti ha effettuato uno *switch* da nusinersen a terapia genica, mentre il 15,80% dei soggetti ha ricevuto risdiplam dopo un precedente trattamento con nusinersen. Nessun soggetto, al momento dello studio, aveva effettuato uno *switch* da risdiplam a nusinersen, probabilmente anche a causa della recente approvazione di risdiplam. Un paziente ha effettuato due cambi terapeutici presso due diversi centri clinici, ricevendo in prima battuta nusinersen, successivamente risdiplam e infine, anche in relazione ad un dubbio peggioramento clinico motorio, la somministrazione di onasemnogene abeparvovec. Nessun altro paziente ha effettuato un cambio da risdiplam a terapia genica.
Attualmente, nessuna terapia combinata è consentita dai criteri di rimborsabilità AIFA e questa possibilità esiste solamente nel contesto di trials farmacologici specifici. Per questa ragione, al momento dello studio, nessun paziente al di fuori di sperimentazioni cliniche ha ricevuto un contemporaneo trattamento con almeno due farmaci disponibili.
Rispetto al sottotipo di SMA, del totale dei pazienti che ha effettuato almeno un cambio di terapia, 12 pazienti avevano una diagnosi di SMA di tipo 1, 5 pazienti di SMA di tipo 2 e 1 paziente di SMA di tipo 3.

DISCUSSIONE

I risultati del presente studio evidenziano, in prima battuta, l'evoluzione epidemiologica della popolazione dei pazienti con SMA afferenti ad un centro di riferimento di terzo livello. A differenza di quanto descritto in passato relativamente alla prevalenza delle singole forme di SMA [1], attualmente si osserva un incremento del numero di pazienti con diagnosi di SMA tipo 1, come conseguenza dell'aumento della sopravvivenza di tali pazienti dovuto alle terapie farmacologiche. Nel nostro campione, la percentuale di pazienti affetti da SMA 1 uguaglia quella dei pazienti affetti da SMA 2. Variazioni nella proporzione tra le diverse forme di SMA nella popolazione prevalente sono state descritte in altre casistiche internazionali [8].
L'analisi delle terapie farmacologiche somministrate evidenzia alcune rilevanti differenze tra le diverse forme di SMA, con una situazione più complessa e dinamica nel tipo 1, meno variabile e più lineare nel tipo 3, intermedia tra le precedenti nel tipo 2 (Fig. 1).
Innanzitutto, sulla base dei criteri di rimborsabilità AIFA, i pazienti affetti da SMA 1 (a differenza dei soggetti con SMA 2 e 3) possono accedere a tutti i farmaci approvati, compreso onasemnogene abeparvovec. La terapia di sostituzione genica si presenta quindi come una ulteriore possibilità nei pazienti SMA 1 di nuova diagnosi, oltre che come potenziale trattamento di *switch*.
In secondo luogo, la maggior parte dei pazienti inclusi in trial farmacologici presso il nostro centro è affetto da SMA 1 (n = 21), seguiti dai pazienti SMA 2 (n = 13), mentre solo un piccolo numero di pazienti SMA 3 partecipa in sperimentazioni cliniche (n = 3). Tale dato riflette il fatto che la maggior parte dei trial farmacologici multicentrici internazionali sono stati disegnati per valutare l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti nella forma più grave della patologia [9, 10, 11], con pochi esempi di studi rivolti alla popolazione affetta da SMA 2 o 3 e con più elevato livello funzionale [12]. Il maggiore coinvolgimento di pazienti affetti da SMA 1 in trial farmacologici consente una maggiore disponibilità di dati relativi a questa categoria di soggetti, a fronte di una carenza di informazioni rispetto all'effetto dei farmaci su altri gruppi di pazienti. Dall'altro lato, i disegni degli studi pubblicati, con i loro specifici criteri di inclusione ed esclusione, rendono sostanzialmente impossibile un diretto confronto di efficacia tra i tre farmaci disponibili per i pazienti con SMA 1, che sono tuttavia accomunati dal clamoroso impatto positivo sulle aspettative cliniche e di sopravvivenza.
La difficoltà nel comparare l'effetto dei diversi farmaci su specifiche funzioni compromesse dalla patologia, come lo sviluppo motorio, la deglutizione e la funzione respiratoria (difficoltà particolarmente evidente nella SMA tipo 1), unitamente alla speranza dei genitori di poter osservare continui progressi clinici, spiegano in parte l'alto tasso di *switch* terapeutici che si osserva nel gruppo di pazienti SMA 1 (n = 12) comparato con i pazienti SMA 2 e 3 (Fig. 1). Nella casistica di SMA 1, le motivazioni più frequenti alla base dello *switch* da nusinersen a terapia di sostituzione genica o risdiplam sono di tipo clinico (es. potenziale effetto sistemico, potenziale impatto sulla funzione deglutitoria e nutrizione, rallentamento o arresto delle acquisizioni motorie con la precedente terapia) o di gestione del trattamento e sue potenziali complicanze (es. interruzione dell'esecuzione di punture lombari, possibilità di ricevere una terapia "one shot" senza necessità di somministrazione cronica).
Nel gruppo dei pazienti affetti da SMA 2 e 3, lo *switch* da nusinersen a risdiplam è prevalentemente motivato dalla difficoltà nel continuare le somministrazioni intratecali di nusinersen, sia per ragioni tecniche relative alla puntura lombare (es. peggioramento della scoliosi) che per la ridotta tolleranza all'esecuzione delle procedure da parte dei pazienti.
In assenza di un algoritmo terapeutico internazionalmente condiviso, riteniamo che i criteri che possono guidare la scelta farmacologica siano essenzialmente tre. Il primo è la *potenziale efficacia* del trattamento rispetto alle funzioni maggiormente compromesse nello specifico paziente (effetto sullo sviluppo motorio? Sulla deglutizione? Sulla funzione respiratoria? Altro?). La continua raccolta dati e l'analisi degli stessi, provenienti non solo dalle

sperimentazioni cliniche, ma soprattutto dai dati di real world e registri, fungerà da continuo confronto e correzione delle considerazioni in merito all'efficacia.
Il secondo aspetto è il *profilo di sicurezza del farmaco nello specifico paziente*. La nostra attuale conoscenza dei potenziali effetti avversi delle terapie nella popolazione SMA è piuttosto puntuale, meno la capacità di prevedere il rischio di potenziali effetti collaterali nei singoli soggetti. In questo senso, sarà necessario continuare a raccogliere informazioni in merito ai potenziali marcatori biologici suggestivi del rischio di sviluppo di complicanze (es. quali possono essere i fattori predittivi dello sviluppo di microangiopatia trombotica dopo la somministrazione di onasemnogene abeparvovec?).
Il terzo elemento è la *gestione della terapia farmacologica*. Indipendentemente dalla potenziale parità o differenza di efficacia tra le diverse terapie, nello specifico paziente bisogna considerare il percorso necessario al trattamento, che differisce nettamente in base alla terapia somministrata. Onasemnogene abeparvovec richiede una breve ospedalizzazione e uno stretto monitoraggio nei primi mesi dopo la terapia, con necessità di somministrazione di una terapia cortisonica immunomodulante. Nusinersen viene somministrato per via intratecale, sempre in contesto ospedaliero, con una fase di carico iniziale e successivamente dosi di mantenimento ogni quattro mesi. Risdiplam viene assunto giornalmente per via orale e richiede una conservazione domiciliare del farmaco e periodico rifornimento al paziente. Pertanto, la scelta della terapia deve prendere in considerazione la sostenibilità del percorso di trattamento per il paziente in questione e la sua famiglia.
La discussione approfondita dei tre aspetti descritti consente di giungere a una decisione sulla terapia da somministrare, che sia condivisa dalla famiglia, garantisca una buona aderenza terapeutica (in particolare ai controlli periodici necessari da standard di cura) e una adeguata alleanza medico-paziente. Solo in questo contesto è possibile infatti analizzare con la famiglia il raggiungimento degli obiettivi posti all'inizio del trattamento, la loro rivalutazione e l'eventuale opportunità di un cambiamento terapeutico.
In conclusione, un'accurata raccolta dei dati provenienti dalle esperienze di *real world*, assieme ai dati provenienti dalle sperimentazioni cliniche, sarà necessaria per definire algoritmi terapeutici e criteri clinici o laboratoristici alla base delle scelte terapeutiche. Attualmente, in assenza di un algoritmo terapeutico condiviso dalla comunità scientifica che suggerisca la prima linea di trattamento e le eventuali alternative per i diversi profili clinici che un paziente può presentare, la scelta della terapia deve necessariamente basarsi sull'esperienza del centro clinico, sui dati di letteratura disponibili e loro analisi nel contesto di tavoli di lavoro comprendenti i centri esperti nella patologia, infine sul confronto con le necessità e richieste della famiglia.

Bibliografia

1 Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. Neurol Clin 2015;33:831-846. https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.004

2 Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. Neurology 2014;26;83:810-817. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000741

3 Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. Ann Neurol 2017;82:883-891. https://doi.org/10.1002/ana.25101

4 Cances C, Vlodavets D, Comi GP, et al. Natural history of Type 1 spinal muscular atrophy: a retrospective, global, multicenter study. Orphanet J Rare Dis 2022;17:300. https://doi.org/10.1186/s13023-022-02455-x

5 Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscul Disord 2018;28:103-115. https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005

6 Nicolau S, Waldrop MA, Connolly AM, et al. Spinal muscular atrophy. Semin Pediatr Neurol 2021;37:100878. https://doi.org/10.1016/j.spen.2021.100878

7 Govoni A, Gagliardi D, Comi GP, et al. Time is motor neuron: therapeutic window and its correlation with pathogenetic mechanisms in spinal muscular atrophy. Mol Neurobiol 2018;55:6307-6318. https://doi.org/10.1007/s12035-017-0831-9

8 Belter L, Jarecki J, Reyna SP, et al. The cure SMA membership surveys: Highlights of key demographic and clinical characteristics of individuals with spinal muscular atrophy. J Neuromuscul Dis 2021;8:109-123. https://doi.org/10.3233/JND-200563

9 Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Bełdzińska M, et al. Risdiplam-Treated infants with type 1 spinal muscular atrophy versus historical controls. N Engl J Med 2021;385:427-435. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102047

10 Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med 2017;377:1723-1732. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702752

11 Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. Lancet Neurol 2021;20:832-841. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00251-9

12 Mercuri E, Baranello G, Boespflug-Tanguy O, et al. Risdiplam in types 2 and 3 spinal muscular atrophy: a randomised, placebo-controlled, dose-finding trial followed by 24 months of treatment. Eur J Neurol 2022;00:1-12. https://doi.org/10.1111/ene.15499

Sezioni Scientifiche SINPIA

Riabilitazione dell'Età Evolutiva

Intervento neuromotorio precoce nei bambini con o ad alto rischio di paralisi cerebrale (PC) di età tra 0 e 2 anni

Early motor intervention for children aged 0 to 2 years with or at high risk of cerebral palsy (CP)

Responsabili scientifici: A. Guzzetta[1], A. Cersosimo[2]; Coordinatrici di gruppo: A.V. Bai[1], L. Rocchitelli[1]; Coautori: V. Ancona[3], L. Beccani[4], L. Bedetti[5], M. Bertamino[6], N. Bertoncelli[7], D. Di Canio[8], G. Di Rosa[8], C. Fontana[9], C. Germiniasi[10], L. Lucaccioni[11], L. Lucarini[12], L. Lugli[7], M.C. Oliva[13], R. Pagano[14], O. Picciolini[15], C. Tacchino[6], P. Lugari[16], F. Pulvirenti[17]

[1] IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa; [2] IRCCS AUSL Bologna; [3] IRCSS Eugenio Medea, Associazione la Nostra Famiglia, Treviso; [4] Unità Disabilità Gravi Età Evolutiva, Ausl Reggio Emilia; [5] PhD in Clinical and Experimental Medicine University of Modena and Reggio Emilia, Modena; [6] IRCCS Giannina Gaslini, Genova; [9] Neonatologia, AOU di Modena, Modena; [8] Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva G. Barresi, UOC di Neuropsichiatria Infantile Policlinico Universitario G. Martino, Messina; [9] Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; [10] IRCCS Medea Associazione La Nostra Famiglia, Bosisio Parini; [11] Pediatria, AOU di Modena, Modena; [12] Usl Umbria 2, Terni; [13] IRCCS Medea Associazione La Nostra Famiglia, Brindisi; [14] Referente del GIS FT Pediatrico, Salerno; [15] UOSD Medicina Fisica e Riabilitativa Pediatrica, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano;[16] UA DATeR Riabilitazione Ospedale Maggiore, UOCMRI Bologna; [17] IRCCS delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOCMRI, Bologna

Riassunto

La paralisi cerebrale (PC) è la disabilità fisica più comune nell'infanzia. È fondamentale avviare precocemente un intervento abilitativo specifico per i bambini di età inferiore ai 2 anni con o ad alto rischio di PC. Sono state recentemente pubblicate le linee guida internazionali di pratica clinica basate su revisioni sistematiche inerenti all'intervento precoce nei bambini con o ad alto rischio di PC nella fascia d'età tra 0 e 2 anni.
Dalle raccomandazioni si evince la necessità di impostare un trattamento di abilitazione precoce, con interventi basati sulla pratica ad alta intensità di compiti e attività di vita quotidiana, attraverso movimenti attivi e intenzionali, finalizzati al raggiungimento di obiettivi fissati dal bambino stesso, uniti all'arricchimento ambientale per la promozione delle performance task specifiche. Emerge inoltre l'importanza del coinvolgimento dei genitori come parte attiva del processo decisionale e del programma di intervento.
Il gruppo italiano di esperti che lavora alla stesura delle care-pathways nazionali per la riabilitazione nella PC ha tradotto e commentato tali raccomandazioni e, in questa sezione scientifica, riporta le evidenze relative all'intervento neuromotorio precoce, associate alla descrizione degli strumenti diagnostici specifici.

Parole chiave: paralisi cerebrale, riabilitazione precoce, abilità motorie, intervento centrato sulla famiglia

Summary

Cerebral palsy (CP) is the most common physical disability in childhood. It is essential to start an early specific enabling intervention for children under the age of 2 with (or at high risk of) CP. International clinical practice guidelines have recently been published, based on systematic reviews focused on the early intervention in children with (or at high risk of) CP between 0 and 2 years of age.
The recommendations showed the need to set up an early enabling treatment, with interventions based on the high intensity practice of tasks and activities of daily life, through active and intentional movements, aimed at achieving the goals set by the child himself, combined with an enriched environment for the promotion of specific performance tasks. The importance of parental involvement as an active part of the decision-making process and of the intervention program also emerged.
The Italian group of experts working on the national care-pathways for rehabilitation in CP translated and commented on these recommendations and, in this scientific section, reports the evidence on early neuromotor intervention, associated with the description of specific diagnostic tools.

Key words: cerebral palsy, early intervention, motor skills, family centered care

CORRISPONDENZA
Andrea Guzzetta, IRCCS Fondazione Stella Maris, viale del Tirreno 331, Calambrone (PI) - E-mail: a.guzzetta@fsm.unipi.it

INTRODUZIONE

La PC rappresenta la più frequente causa di disabilità neurologica in età infantile. Tutti i bambini affetti da PC presentano un disturbo motorio e difficoltà nei task che prevedano una performance di tipo motorio [1].
Esiste una curva delle competenze grosso-motorie che descrive il potenziale motorio e il punto in cui il suo sviluppo raggiunge il plateau. Bambini deambulanti con PC raggiungono il 90% del loro potenziale di sviluppo grosso-motorio entro i 5 anni, mentre bambini non deambulanti raggiungono il 90% del loro sviluppo grosso-motorio entro i 3,5 anni. Prima che il bambino raggiunga il plateau, è importante concentrarsi sullo sviluppo attivo delle competenze. Tale curva, dunque, può dare informazioni fondamentali per sviluppare un progetto di trattamento realistico e individualizzato per ogni bambino [2].
L'importanza di un intervento motorio precoce è sostenuta da diversi studi nel bambino a rischio di PC e da evidenze derivanti da studi preclinici. Nei primi mesi di vita è presente una elevata plasticità cerebrale e la predisposizione all'apprendimento motorio; sfruttare questa finestra di opportunità con un intervento basato sull'evidenza sui soggetti con lesione cerebrale precoce, massimizza i risultati funzionali e riduce al minimo le complicanze.
Il gruppo italiano di esperti che lavora alla stesura delle *care-pathways* nazionali per la riabilitazione nella PC ha tradotto e commentato le raccomandazioni recentemente pubblicate all'interno delle linee-guida internazionali di pratica clinica, basate su revisioni sistematiche inerenti all'intervento precoce nei bambini con (o ad alto rischio di) PC nella fascia d'età tra 0 e 2 anni [3]. In questo documento vengono riportate le evidenze relative all'intervento neuromotorio precoce.
La valutazione delle abilità motorie dovrebbe essere sempre effettuata in un monitoraggio periodico, al fine di pianificare e ri-adeguare il programma riabilitativo individuale. Al fine di guidare il clinico nell'impostazione di un trattamento specifico e individualizzato, il gruppo italiano ha ritenuto opportuno condurre una ricerca specifica in merito agli strumenti disponibili in letteratura per l'inquadramento diagnostico specifico della PC nella fascia d'età di riferimento.
La discussione nasce dal confronto degli esperti alla luce delle evidenze di letteratura e dell'applicabilità sul territorio italiano.

MATERIALI E METODI

Le linee guida internazionali sono state sviluppate utilizzando il metodo *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) e il metodo *Appraisal of Guidelines, Research, and Evaluation* (AGREE) II [4]. Sono state condotte ricerche sistematiche, utilizzando il metodo Cochrane, per i 9 domini d'intervento relativi alla fascia di età target utilizzando il metodo *Patient, Intervention, Comparison, and Outcome* (PICO) [5]. I criteri di inclusione sono stati: (1) revisioni sistematiche rispondenti al PICO; (2) laddove non disponibili revisioni sistematiche, nuova revisione sistematica per identificare le sperimentazioni cliniche randomizzate (RCT) o, laddove non disponibili revisioni sistematiche e RCT, i migliori livelli di evidenza più bassi disponibili [6]; o (3) in assenza di dati specifici per la PC nei bambini di età compresa tra 0 e 2 anni, nuova ricerca per RCT in pazienti con altre disabilità dello sviluppo neurologico o in bambini più grandi con PC. Ogni articolo selezionato è stato valutato tramite strumenti specifici: A *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews* (AMSTAR) [7] per le revisioni sistematiche e *Cochrane Risk of Bias tool* [8] per gli RCTs. Gli autori hanno infine formulato raccomandazioni utilizzando il metodo GRADE [9] (a seconda della evidenza: forte a favore, condizionale a favore, condizionale contro e forte contro).
Utilizzando lo stesso protocollo metodologico sopra descritto, il gruppo italiano ha condotto, inoltre, una ricerca specifica in merito agli strumenti disponibili in letteratura per l'inquadramento diagnostico, riportando i test dotati di maggiore evidenza.

RISULTATI

Inquadramento diagnostico

La valutazione della disfunzione motoria, l'identificazione di una postura alterata e/o il riscontro di un ritardo nell'acquisizione delle tappe motorie può essere difficile nella prima infanzia. Nella pratica clinica vengono utilizzati strumenti standardizzati, specifici per una valutazione motoria precoce, che permettono non solo di progettare e individualizzare l'intervento abilitativo delle abilità fino e grosso-motorie, ma anche di stimare gli effetti e i cambiamenti del trattamento nel tempo (Tabb I, II).
Per la descrizione delle funzioni grosso-motorie nei bambini con PCI, anche in prospettiva prognostica, in maniera universale viene utilizzato il *Gross Motor Function Classification System – Expanded and Revised* (GMFCS – E & R; Tab. III.), sistema di classificazione su 5 livelli indicativi del funzionamento del bambino con PCI nella vita quotidiana [21]. I bambini sotto i 2 anni, se prematuri, dovrebbero essere valutati secondo la loro età corretta. Le distinzioni tra livello I e livello II non sono così marcate come le differenze tra gli altri livelli, in particolare in questa fascia d'età.
Per la descrizione dell'abilità manuale nei bambini con PC, di età compresa tra 1 e 4 anni, viene utilizzato il

Tabella I. Strumenti di valutazione delle competenze motorie globali.

Test	Descrizione
PDMS-2 (Peabody Developmental Motor Scales, Seconda edizione, Van Hartingsveldt et al. 2005) [10]	Test motorio di performance specifiche per la fascia età da 0 a 5 anni, che permette una valutazione specifica delle abilità fino e grosso-motorie, in modo qualitativo e quantitativo, così che le abilità carenti possano essere identificate e tradotte in obiettivi personalizzati.
BSITD-III (Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Terza edizione, Ferri et al. 2015) [11]	Strumento somministrabile a partire da 16 giorni di vita fino ai 3 anni e mezzo di età, suddiviso in 5 aree, tra cui la scala motoria: fine-motricità che esamina la manipolazione di oggetti, la presa e la risposta all'informazione tattile; grosso-motricità che valuta la postura, il movimento dinamico, l'equilibrio e la pianificazione motoria.
AIMS (Alberta Infant Motor Scale, Piper et al. 1992, Novak et al. 2017) [12,13]	Strumento di screening per identificare un ritardo di sviluppo grosso-motorio per bambini da 0 ai 18 mesi di età (cammino autonomo). In base ai dati della letteratura, sono stati sviluppati 58 items per l'osservazione delle abilità dei bambini in quattro posizioni: prona, supina, seduta ed eretta. Ogni item si concentra su 3 parametri di performance: il carico, l'allineamento posturale e i movimenti antigravitazionali. L'AIMS ha un valore predittivo dell'86% per l'identificazione di un outcome motorio anormale.
GMDS-R (Griffiths Mental Developmental Scales - Revised, Battaglia et al, 2007) [14]	Test per bambini da 0 a 2 anni, tramite le sottoscale Locomotoria, Coordinazione Occhio-Mano e Performance, permette di indagare i vari punti di forza e debolezza su cui impostare l'intervento specifico.
TIMP (Test of Infant Motor Performance, Campbell et al. 1995) [15]	Progettato per neonati dalle 34 settimane fino ai 4 mesi (età corretta). Si compone di due scale, una per valutare i movimenti spontanei e l'altra per valutare le risposte del bambino dopo essere stato posizionato e manipolato in una varietà di orientamenti spaziali e sottoposto ad una serie di input visivi o uditivi.
IMP (Infant Motor Profile, Heineman et al. 2008) [16]	Nuovo strumento basato su videoregistrazioni per valutare lo sviluppo motorio dei bambini dai 3 ai 18 mesi. Viene osservato il comportamento motorio spontaneo in posizione supina, prona, seduta, in piedi, del cammino e durante il raggiungimento e l'afferramento. L'IMP fornisce informazioni sul repertorio motorio del bambino, sulle sue capacità di selezionare strategie motorie adattive e sul rendimento grosso e fino-motorio. Si compone di cinque domini: variabilità del movimento, adattabilità, performance, simmetria e fluidità. Gli studi iniziali hanno mostrato una buona affidabilità e una validità promettente.

Tabella II. Strumenti di valutazione delle performance manuali.

Test	Descrizione
Kids-AHA (Kids - Assisting Hand Assessmen, Holmefur & Krumlinde-Sundholm 2016; Louwers et al. 2016) [17,18] Mini - Assisting Hand Assessment (Greaves et al. 2013) [19]	*Kids-Assisting Hand Assessmen*t (Kids-AHA) valuta il funzionamento della mano plegica nelle attività di gioco bimanuali, in bambini con paralisi cerebrale emiplegica o unilaterale. Permette inoltre di pianificare in maniera mirata il trattamento in base al livello di abilità del bambino e di valuta l'efficacia dell'intervento abilitativo. • Per i bambini dai 18 mesi ai 5 anni viene utilizzata la versione Small-Kids AHA. • È disponibile anche una versione per bambini di età compresa tra gli otto e i 18 mesi, denominata Mini-AHA.
HAI (Hand Assessment for Infants, Ek et al. 2019) [20]	Strumento di valutazione basato su videoregistrazioni che ha lo scopo di quantificare la funzionalità dell'arto superiore e della mano a partire dal 3° fino al 12° mese di vita post-termine. È costituito da 17 items che descrivono diversi aspetti dell'uso funzionale della mano, al fine di rilevare e misurare eventuali asimmetrie e monitorare gli effetti del trattamento nel tempo. Permette di stabilire in che modo il bambino interagisce spontaneamente con gli oggetti elicitando azioni sia uni che bimanuali (*reaching, holding, grasping ed exploring*).

Mini-Manual Ability Classification System (Mini-MACS; Tab. IV). È un sistema di classificazione su 5 livelli indicativi della complessiva abilità manuale in relazione all'utilizzo di oggetti della vita quotidiana, dunque alla capacità spontanea e alla necessità di assistenza o di adattamenti particolari [22]. Il sistema Mini-MACS comprende l'intero spettro delle limitazioni funzionali riscontrabili nei bambini con PCI e ne include tutti i sottotipi.

Strategie di intervento

Raccomandazioni relative al dominio dell'intervento neuromotorio precoce nei bambini con o ad alto rischio

Tabella III. *Gross Motor Function Classification System – Expanded and Revised* (GMFCS – E & R) – prima dei 2 anni.

Livelli	Descrizione
I	I bambini si alzano e si siedono a terra con entrambe le mani libere per manipolare oggetti. Gattonano, si alzano in piedi e camminano aggrappandosi ai mobili. I bambini camminano tra 18 mesi e 2 anni di età senza necessità di alcun ausilio per la mobilità.
II	I bambini mantengono la posizione seduta a terra ma potrebbero necessitare dell'uso delle mani come sostegno per mantenere l'equilibrio. Strisciano o gattonano. Possono alzarsi in piedi e camminare aggrappandosi ai mobili.
III	I bambini mantengono la posizione seduta a terra con sostegno alla parte inferiore del tronco. Rotolano e strisciano.
IV	I bambini hanno il controllo del capo ma è necessario il sostegno del tronco per la posizione seduta a terra. Raggiungono rotolando la posizione supina e possono rotolare in posizione prona.
V	Le menomazioni fisiche limitano il controllo volontario del movimento. In posizione prona e in posizione seduta i bambini non sono in grado di sostenere il capo e il tronco contro gravità. Necessitano di assistenza per rotolare.

Tabella IV. *Mini-Manual Ability Classification System* (Mini-MACS).

Livelli	Descrizione
I	Gestisce gli oggetti facilmente e con successo. Il bambino può avere qualche lieve limitazione nello svolgere azioni che richiedono precisione e coordinazione tra le due mani ma le porta comunque a termine. Se confrontato con altri bambini della stessa età, può richiedere un po' più assistenza da parte dell'adulto quando utilizza gli oggetti.
II	Gestisce la maggioranza degli oggetti ma la qualità e/o la velocità nel compiere l'azione sono piuttosto ridotte. Alcune azioni possono essere svolte e portate a termine solo con qualche difficoltà e dopo averle provate. Il bambino può tentare una strategia alternativa come l'usare una mano sola. Rispetto ai bambini della sua età, necessita più frequentemente dell'assistenza dell'adulto per gestire gli oggetti.
III	Gestisce gli oggetti con difficoltà. La modalità di svolgimento delle azioni è lenta con varietà e qualità limitate. Gli oggetti facili da maneggiare vengono gestiti in modo autonomo per breve tempo. Per usare gli oggetti il bambino necessita spesso di aiuto e supporto da parte dell'adulto.
IV	Gestisce una selezione limitata di oggetti facili da maneggiare in azioni semplici. Le azioni sono svolte lentamente, con fatica e/o casualmente. Per usare gli oggetti il bambino necessita di aiuto e supporto costante da parte dell'adulto.
V	Non gestisce gli oggetti e ha abilità molto limitate anche nello svolgere azioni semplici. Nel migliore dei casi, e in costante interazione con un adulto, il bambino può spingere, toccare, premere o trattenere pochi oggetti.

di PC nella fascia d'età tra 0 e 2 anni [3].

Per bambini con diagnosi o ad alto rischio di sviluppo di PC unilaterale o bilaterale:

1. avvio precoce dell'intervento (Evidenza: Forte a favore) a sfavore del *"wait and see"* (Evidenza: Forte contro). È raccomandato l'avvio dell'intervento al momento del sospetto della diagnosi, nel rispetto delle richieste di intervento precoce dei genitori, al fine di sfruttare la neuroplasticità attraverso un training specifico. Non è raccomandato l'atteggiamento *"wait and see"*, in quanto si corre il rischio di perdere la finestra critica per la plasticità neuromuscolare;
2. Training motorio compito-specifico (Evidenza: Forte a favore)

È raccomandato un training motorio compito-specifico che includa:

- la scoperta intenzionale dell'ambiente e soluzioni per affrontare le sfide motorie;
- la selezione di attività motorie impegnative ma realizzabili che richiedono persistenza per il successo;
- la pratica quotidiana ripetuta (per quanto possibile) per l'acquisizione e il perfezionamento delle abilità;
- il *coaching* dei genitori per strutturare la pratica oltre le sessioni terapeutiche programmate (per un dosaggio adeguato;
- la creazione di ambienti arricchiti che promuovano la varietà del movimento e una pratica intensa e divertente.

3. Movimento passivo (Evidenza: Forte contro). Non sono raccomandate tecniche di manipolazione passive, controllate dal terapista per l'attivazione del movimento o per le attività.

Per bambini con diagnosi o ad alto rischio di sviluppo di PC Unilaterale:

4. CIMT o terapia bimanuale (Evidenza: Forte a favore). È raccomandata l'applicazione di protocolli CIMT e/o bimanual training nel momento del sospetto di una diagnosi di PCI unilaterale, poiché i benefici superano il rischio del danno dovuto al non utilizzo delle finestre di plasticità e di diagnosi falso-positive. Si raccomandano brevi intervalli di CIMT (30-60 min di programmi domiciliari supervisionati dal terapista per 6 settimane) nella prima infanzia, aumentando l'intensità con l'età.

DISCUSSIONE

Le evidenze più recenti indicano la necessità di iniziare tempestivamente l'intervento abilitativo, al fine di sfruttare i processi di neuroplasticità associati all'intervento precoce [23,24]. Pertanto, nella pratica comune, in un bambino con storia anamnestica significativa, l'osservazione dei genitori e la loro preoccupazione è importante e risulta essere una ragione sufficiente per avviare l'intervento abilitativo e di supporto, anche quando il bambino non ha una diagnosi definitiva di PC [25].
Considerando l'elevato valore predittivo degli strumenti diagnostici disponibili, non è buona pratica l'approccio "*wait and see*", che consiste nel limitarsi a osservare e attendere l'insorgenza di chiari sintomi clinici riferibili ad un disturbo o a un ritardo motorio. Piuttosto, appare necessario avviare l'intervento e solo successivamente, quando il progresso delle abilità motorie del bambino sarà sufficiente ad escludere la diagnosi di PC, si può suggerire ai genitori di ridurre o interrompere tale trattamento [26].
È buona pratica disegnare e implementare un intervento che includa la scoperta autonoma dell'ambiente e soluzioni per movimenti finalizzati [1,3,26]. Le evidenze, sebbene limitate ma di grado da moderato ad alto, sono a favore di "compiti di movimento" che mettano il bambino alla prova e che il bambino sia in grado di portare a termine, attraverso tentativi ed errori fino al successo del compito stesso [1, 3].
I clinici dovrebbero coinvolgere i genitori e i caregivers, secondo i principi della *Family Centered Care*, in modo che siano parte attiva nella pratica dell'esercizio del bambino al di fuori delle sessioni di terapia programmata. Infatti, i genitori svolgono un ruolo centrale nella definizione degli obiettivi dell'intervento e nell'ideare compiti di difficoltà appropriata per il proprio bambino (*just right challenge*). La partecipazione dei genitori all'intervento è essenziale per molteplici ragioni, incluso il bisogno dei bambini di essere esposti con sufficiente frequenza ed intensità ad attività motorie piacevoli e svolte in un ambiente arricchito, così da sviluppare ed interiorizzare le nuove competenze motorie [3,26,27].
Approcci tipo *Goals – Activity – Motor Enrichment* (GAME, basati sulla combinazione di training motori, interazione con l'ambiente, arricchimento ambientale e coaching genitoriale) [28] e *Small Step Program* (basato sulla promozione delle abilità grosso-motorie e posturali, dell'uso delle mani per l'esplorazione dell'ambiente e della comunicazione) [29] rappresentano un chiaro esempio della messa in atto dei principi appena esposti.
Alla luce di quanto esposto, non rientra nei principi di buona pratica avviare interventi basati sulle teorie neuro-maturazionali dello sviluppo o comunque interventi in cui il bambino sia un partecipante passivo e in cui il terapista effettui parte o gran parte del movimento del bambino [1,3,26,30]. La Neurodevelopmental Therapy, come definito e descritto nella maggior parte degli studi esaminati, non ha mai dimostrato maggiore efficacia rispetto alle terapie di controllo, a causa della sua natura passiva; le evidenze dell'intervento su bambini più grandi con PC raccomandano di non utilizzare approcci passivi [1, 3]. Si tratta, tuttavia, di studi datati, mentre le più recenti versioni del trattamento non sono state ancora sottoposte a studi randomizzati.
Al fine di pianificare un intervento che sia personalizzato per il bambino, risulta fondamentale tenere conto delle caratteristiche topografiche della compromissione motoria. Nel caso di bambini con diagnosi di PC unilaterale o con un quadro di rilevante asimmetria tra gli arti superiori ed elevato rischio di sviluppo di danno unilaterale è indicato avviare precocemente un intervento specifico per l'arto superiore con l'obiettivo primario di contrastare il sottoutilizzo del repertorio motorio e la progressiva strutturazione dell'apprendimento al non uso. Sulla scorta della neuroplasticità cerebrale nei primissimi anni di vita (0-24 mesi) è pertanto indispensabile una precocità di intervento di adeguata intensità, ad elevato coinvolgimento familiare condiviso, affidato alle figure tecniche che adattino progressivamente le indicazioni di sostegno e supporto all'emergere della funzione [3].
Anche in questo caso non è buona pratica clinica seguire il metodo "*wait and see*": il beneficio potenziale nell'utilizzo precoce e frequente dell'arto superiore coinvolto supera il rischio limitato di effetti nocivi in caso di diagnosi errata.
Le strategie di intervento che sono maggiormente supportate dalla letteratura sono rappresentate da interventi tempestivi, intensivi e task-oriented quali la baby CIMT e il trattamento intensivo bimanuale fondati sull'apprendimento motorio, riadattati per bambini sotto l'anno di vita (per cui si parla di baby-CIMT e baby-bimanual) [31,32]. Le due modalità di intervento non sono alternative, ma possono essere integrate; sia la pratica clinica che diversi trial clinici in corso prevedono infatti l'integrazione delle due metodiche.
Va infine sottolineato che la letteratura sull'intervento precoce nei neonati ad alto rischio con una qualità metodologica sufficiente è limitata, eterogenea e fornisce evidenze deboli sugli outcome. È pertanto necessario avviare ulteriori studi e implementare le ricerche future [3,33].

Bibliografia

1 Novak I, Morgan C, Fahey M, et al. State of the evidence traffic lights 2019: systematic review of interventions for preventing and treating children with cerebral palsy. Curr Neurol Neurosci Rep 2020;20;1-21.

2 Rosenbaum PL, Walter SD, Hanna SE, et al. Prognosis for

gross motor function in cerebral palsy: creation of motor development curves. Jama 2002;288:1357-1363.

3 Morgan C, Fetters L, Adde L, et al. Early intervention for children aged 0 to 2 years with or at high risk of cerebral palsy: international clinical practice guideline based on systematic reviews. JAMA Pediatr 2021;175:846-858.

4 Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ 2010;182:E839-E842.

5 da Costa Santos CM, de Mattos Pimenta CA, Nobre MR. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. Rev Lat Am Enfermagem 2007;15:508-511.

6 Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. Plast Reconstr Surg 2011;128:305-310.

7 Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. J Clin Epidemiol 2009;62:1013-1020.

8 Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2011;343:d5928.

9 Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14, going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. J Clin Epidemiol 2013;66:719-725.

10 Van Hartingsveldt M, Cup E & Oostendorp RAB. Reliability and validity of the fine motor scale of the Peabody Developmental Motor Scales–2. Occup Ther Intern 2005;12:1-13.

11 Ferri R, Orsini A, Rea M, et al. Bayley: scales of infant and Toddler development. Terza Edizione. Contributo alla taratura italiana. Firenze: Giunti O.S. 2005.

12 Piper MC, Pinnell LE, Darrah J, et al. Construction and validation of the Alberta Infant Motor Scale (AIMS). Can J Public Health 1992;83 Suppl 2:S46-50.

13 Novak I, Morgan C, Adde L, et al. Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment. JAMA Pediatr 2017;171:897-907.

14 Battaglia FM, Savoini M, Huntley M. GMDS-R: Griffiths mental development scales, revised: 0-2 anni. Manuale/ Ruth Griffiths Edizione italiana a cura di Battaglia FM Savoini M. Firenze: Giunti O.S. 2007.

15 Campbell SK, Kolobe TH, Osten ET, et al. Construct validity of the test of infant motor performance. Phys Ther 1995;75:585-596.

16 Heineman KR, Bos AF, Hadders-Algra M. The Infant Motor Profile: a standardized and qualitative method to assess motor behaviour in infancy. Dev Med Child Neurol 2008;50:275-282.

17 Holmefur MM, Krumlinde-Sundholm L. Psychometric properties of a revised version of the Assisting Hand Assessment (Kids-AHA 5.0). Dev Med Child Neurol 2016;58:618-624.

18 Louwers A, Beelen A, Holmefur M et al. Development of the Assisting Hand Assessment for adolescents (Ad-AHA) and validation of the AHA from18 months to 18 years. Dev Med Child Neurol 2016;58:1303-1309.

19 Greaves S, Imms C, Dodd K, et al. Development of the Mini-Assisting Hand Assessment: evidence for content and internal scale validity. Dev Med Child Neurol 2013;55:1030-1037.

20 Ek L, Eliasson AC, Sicola E, et al. Hand Assessment for Infants: normative reference values. Dev Med Child Neurol 2019;61:1087-1092.

21 https://canchild.ca/system/tenon/assets/attachments/000/000/071/original/GMFCS-ER_Translation-Italian.pdf?license=yes

22 https://www.macs.nu/files/Mini-MACS_Italian_2016.pdf

23 Kolb B, Harker A, Gibb R. Principles of plasticity in the developing brain. Dev Med Child Neurol 2017;59:1218-1223.

24 Guttmann K, Flibotte J & DeMauro SB. Parental perspectives on diagnosis and prognosis of neonatal intensive care unit graduates with cerebral palsy. J Pediatr 2018;203:156-162.

25 Byrne R, Duncan A, Pickar T, et al. Comparing parent and provider priorities in discussions of early detection and intervention for infants with and at risk of cerebral palsy. Child Care Health Dev 2019;45:799-807.

26 Morgan C, Darrah J, Gordon AM, et al. Effectiveness of motor interventions in infants with cerebral palsy: a systematic review. Dev Med Child Neurol 2016;58:900-909.

27 Hielkema T, Boxum AG, Hamer EG, et al. LEARN2MOVE 0-2 years, a randomized early intervention trial for infants at very high risk of cerebral palsy: family outcome and infant's functional outcome. Disabil Rehabil 2019;42:1-9.

28 Morgan C, Novak I, Dale RC, et al. Single blind randomised controlled trial of GAME (Goals - Activity - Motor Enrichment) in infants at high risk of cerebral palsy. Res Dev Disabil 2016;55:256-267.

29 Holmström L, Eliasson AC, Almeida R, et al. Efficacy of the small step program in a randomized controlled trial for infants under 12 months old at risk of cerebral palsy (CP) and other neurological disorders. J Clin Med 2019;8:1016.

30 Zanon MA, Pacheco RL, Latorraca CDOC, et al. Neurodevelopmental treatment (bobath) for children with cerebral palsy: a systematic review. J Child Neurol 2019;34:679-686.

31 Eliasson AC. The effectiveness of Baby-CIMT in infants younger than 12 months with clinical signs of unilateral-cerebral palsy; an explorative study with randomized design. Res Dev Disabil 2018;72:191-201.

32 Chamudot R, Parush S, Rigbi A, et al. Effectiveness of modified constraint-induced movement therapy compared with bimanual therapy home programs for infants with hemiplegia: a randomized controlled trial. Am J Occup Ther 2018;72:7206205010p1-7206205010p9.

33 Hadders-Algra M, Boxum AG, Hielkema T, et al. Effect of early intervention in infants at very high risk of cerebral palsy: a systematic review. Dev Med Child Neurol 2017;59:246-258.

Giornale di NEUROPSICHIATRIA DELL'ETÀ EVOLUTIVA 2022;42:100-106

Sezioni Scientifiche SINPIA

Psichiatria dell'Età Evolutiva

Caratteristiche psicopatologiche e fattori predittivi nei disturbi alimentari in età evolutiva: risultati preliminari di uno studio clinico longitudinale

Psychopathological characteristics and predictive factors in eating disorders in developmental age: preliminary results of a longitudinal clinical study

G. Corrado[1], L. Russo[1], S. Spigno[2], S. Pisano[1], R. Siracusano[2], G. Auricchio[2], E. Sarnataro[2], M.P. Riccio[2], C. Bravaccio[1]

[1] UOSD di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Universitario di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II di Napoli; [2] UOSD di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Materno-Infantile, AOU Federico II di Napoli

Riassunto

I disturbi del comportamento alimentare (DCA) nei paesi occidentali rappresentano uno dei problemi di salute più comuni tra i giovani, soprattutto di sesso femminile, con un aumento dei casi e un esordio sempre più precoce. L'anoressia nervosa (AN) e la bulimia nervosa (BN) sono i due disturbi alimentari meglio caratterizzati dal Manuale Statistico e Diagnostico dei disturbi mentali-Quinta Edizione (DSM-5); tuttavia, i DCA più frequentemente riscontrati nella popolazione generale sono rappresentati dalla categoria più ampia ed eterogenea di Disturbi della nutrizione o dell'alimentazione non altrimenti specificati (DCA-NAS). Il presente studio esamina il modificarsi delle caratteristiche psicopatologiche generali e specifiche durante il follow-up di un campione di pazienti afferito all'UOSD di Neuropsichiatria Infantile del Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali dell'Università degli Studi di Napoli Federico II. Il gruppo selezionato è composto da 48 pazienti (F: 47, M: 1) di età compresa tra 128 e 215 mesi con una diagnosi di anoressia nervosa o disturbo dell'alimentazione o nutrizione con altra specificazione. I soggetti selezionati sono stati sottoposti a valutazione dei parametri auxologici e vitali e ad approfondimento psicodiagnostico; di tale gruppo, i dati sono attualmente disponibili per 19 pazienti in follow-up a 6 mesi e 6 pazienti in follow-up a 1 anno. Nel corso del follow-up si assiste a un miglioramento globale degli indici psicopatologici generali e specifici, con miglioramento significativo dei sintomi alimentari, dei sintomi depressivi e d'ansia generalizzata. Tutte le pazienti a 6 mesi hanno ripristinato un peso corporeo fisiologico, in un range tra il 25° e 75° pc per età. Dalle valutazioni effettuate non è possibile individuare fattori predittivi del ripristino del peso fisiologico, né tra le variabili di rischio psicopatologico specifico e generale, né tra i parametri auxologici e condizioni psicologiche iniziali.

Parole chiave: disturbi della nutrizione e alimentazione, fattori predittivi, outcome clinico, outcome psicopatologico, età evolutiva

Summary

Eating disorders (ED) in Western countries represent one of the most common health problems in young people, especially in female, with increasing cases and earlier and earlier onset. Anorexia nervosa (AN) and bulimia nervosa (BN) are the two eating disorders best characterized by the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fifth Edition (DSM-5); however, the most frequently encountered EDs in the general population are represented by the broader and more heterogeneous category of Nutrition or Eating Disorders Not Otherwise Specified (ED-NOS). The present study examines the change in general and specific psychopathological features during the follow-up of a sample of patients referred to the UOSD of Child Neuropsychiatry of the Department of Translational Medical Sciences of the University of Naples Federico II. The selected group consisted of 48 patients (F: 47, M: 1) aged between 128 and 215 months with a diagnosis of anorexia nervosa and Eating or Nutrition Disorder with other specification. The selected subjects underwent assessment of auxological and

CORRISPONDENZA

Maria Pia Riccio, UOSD di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Materno-Infantile, AOU Federico II di Napoli - Tel.: 0817463398 - E-mail: piariccio@gmail.com

vital parameters and psychodiagnostic investigation; of this group, data are currently available for 19 patients at 6-month follow-up and 6 patients at 1-year follow-up. During follow-up, there is an overall improvement in general and specific psychopathological indices, with significant improvement in eating symptoms, depressive symptoms, and generalized anxiety symptoms. All patients at 6 months restored physiological body weight, in the range of 25° to 75° pc for age. From the evaluations performed, our data do not identify predictive factors of physiological weight restoration, either among specific and general psychopathological risk variables or among auxological parameters and initial psychological conditions.

Key words:*eating and nutrition disorder, predictive factors, clinical outcome, psychological outcome*

INTRODUZIONE

I disturbi della nutrizione e dell'alimentazione possono essere definiti come disturbi alimentari persistenti o comportamenti volti a controllare la forma e il peso del corpo, che danneggiano la salute fisica o il funzionamento psicologico non secondari a nessuna condizione medica o psichiatrica conosciuta [1]. Sia il Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi mentali (DSM-5) che la Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-11), riconoscono sei principali disturbi della nutrizione e dell'alimentazione: anoressia nervosa (AN), bulimia nervosa (BN), disturbo da alimentazione incontrollata (DAI), disturbo evitante restrittivo dell'assunzione di cibo, pica e disturbo da ruminazione [2]. Nei paesi occidentali i disturbi della condotta alimentare (DCA) rappresentano uno dei problemi di salute più comuni nei giovani, soprattutto nel sesso femminile, con un aumento dei casi e un esordio sempre più precoce. Un limite considerevole dell'affidabilità dei dati epidemiologici DCA in letteratura è la mancanza di omogeneità nelle classificazioni diagnostiche di riferimento e negli strumenti diagnostici utilizzati, che rende complesso il confronto tra studi e generalizzazione dei risultati. L'AN e la BN sono i due disturbi alimentari meglio caratterizzati dal DSM-5; tuttavia, i DCA più frequentemente riscontrati nella popolazione generale sono rappresentati dalla categoria più ampia ed eterogenea di disturbi della nutrizione o dell'alimentazione non altrimenti specificati (DCA-NAS) [3]. DCA-NAS sono associati a morbilità psichiatrica e medica paragonabile ai disturbi alimentari specifici [4]. I dati epidemiologici forniti dal Ministero della Salute mostrano un'incidenza di AN di 8 nuovi casi x 100.000 persone in un anno nelle donne e 1,4 nuovi casi x 100.000 persone in un anno negli uomini; un'incidenza di BN di 12 nuovi casi x 100.000 persone in un anno nelle donne e 0,8 nuovi casi x 100.000 persone in un anno negli uomini [5]. La maggiore prevalenza di DCA nel sesso femminile è nota da tempo in letteratura, con un rapporto maschio-femmina di circa 1/10 sia per AN che per BN; vi è inoltre evidenza di una significativa riduzione dell'età di esordio e di un aumento delle forme parziali: si stima che su 100 ragazze di età compresa tra 12-25 anni, almeno 10 presentano un DCA-NAS [6] e il 25% dei bambini in età prescolare presenta un DCA [7]. Il lavoro presenta i dati relativi ad un campione di soggetti afferiti presso la UOSD di Neuropsichiatria Infantile del Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali dell'Università Federico II di Napoli, nel biennio 2020-2021. Il lavoro si propone di esaminare le caratteristiche cliniche e psicopatologiche del campione e di individuare possibili fattori esplicativi per un esito prognostico migliore o peggiore durante il follow-up dopo 6 mesi e dopo 1 anno dalla presa in carico. Valuta inoltre il modificarsi delle caratteristiche psicopatologiche generali e specifiche del campione durante il follow-up.

PAZIENTI E METODI

La popolazione di pazienti si compone di soggetti afferiti consecutivamente presso la UOSD di Neuropsichiatria Infantile del Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali dell'Università degli Studi di Napoli Federico II nel periodo relativo al biennio 2020-2021 per la presenza di un DCA. I pazienti sono stati seguiti in follow-up per un anno; lo studio presentato di seguito riporta i dati del campione in follow-up a 6 mesi.

Il campione di studio è stato selezionato in base ai seguenti criteri di inclusione:

- l'età all'osservazione ≥ 120 mesi;
- diagnosi di anoressia nervosa o disturbo della nutrizione o dell'alimentare con altra specificazione;
- livello cognitivo nella norma per età e scolarizzazione.

La diagnosi è stata posta in riferimento ai criteri del DSM-5.

Il gruppo selezionato si compone di 48 pazienti (F: 47, M: 1) di età compresa tra 128 e 215 mesi con una diagnosi di anoressia nervosa e Disturbo dell'alimentazione o nutrizione con altra specificazione. Di tale gruppo, i dati sono attualmente disponibili per 19 pazienti in follow-up a 6 mesi.

Il campione è stato sottoposto a una valutazione psicodiagnostica costituita da colloqui clinici e scale di valutazione specifiche per il disturbo alimentare (EAT-26, BUT, EDI-3) [8-10] e valutazione cognitiva (WISC - IV) [11].

Al fine di indagare la presenza di eventuali comorbidità,

sono state somministrate i seguenti questionati e scale di valutazione: *Children depression inventory* (CDI) per i disturbi depressivi; *Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders – Child Version* (SCARED) [12] per i disturbi d'ansia; Test del temperamento ciclotimico-ipersensibile – Versione bambino/adolescente (CTHQ) [13]; *Child Behaviour Checklist* (CBCL/6–18) [14], per la valutazione del rischio psicopatologico; l'intervista *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Present and Lifetime Version* (K-SADS-PL) [15]; l'intervista *Structured Clinical Interview for DSM IV Axis II* (SCID-II) [16].

Le variabili categoriche sono state espresse come numero di soggetti e percentuali, mentre le variabili continue sono state presentate come media ± deviazione standard in base alla loro distribuzione. Tutte le variabili sono state confrontate al baseline (T0) e al follow-up a 6 mesi (T1) per i 19 pazienti del campione totale che hanno raggiunto T1.

Le differenze sono state valutate utilizzando il test di $\chi 2$ per le variabili categoriche; T-test a campioni accoppiati e Correlazione di Pearson per le variabili continue. Infine, è stata utilizzata un'analisi di regressione lineare multivariata per valutare i fattori predittivi del BMI al T1 del sottocampione (19/48 pazienti).

Un valore $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo per tutti i test. L'analisi statistica è stata eseguita attraverso l'uso del programma SPSS Statistics – Versione 27.

RISULTATI

Il campione analizzato è composto di 48 pazienti di età compresa tra 128 e 215 mesi (M età = 14,56 ± 1,55 anni). Nella popolazione si è riscontrata una netta prevalenza del sesso femminile, pari al 97,9% (47 ss), mentre solo il 2,1% (1 ss) è di sesso maschile.

I soggetti con diagnosi di AN sono 21/48 (43,8%), mentre 27/48 (56,2%) hanno ricevuto diagnosi di disturbo dell'alimentazione e della nutrizione con altra specificazione, presentando, nella maggioranza dei casi i criteri diagnostici per la presenza di anoressia atipica di tipo restrittivo.

Il 45,8% del campione presenta fattori di rischio per lo sviluppo di un disturbo del comportamento alimentare, in particolare la presenza di familiarità per patologie psichiatriche.

L'età media d'insorgenza del disturbo alimentare nel campione in esame è di 13,75 ± 1,61 anni, la durata media del disturbo al momento della presa in carico è di 9,36 ± 8,85 mesi.

Il 43,8% dei pazienti all'ingresso presenta un disturbo del sonno; il 64,6% dei pazienti all'ingresso (31 ss) pratica esercizio fisico eccessivo a scopo compensatorio e il 63,5% è in amenorrea secondaria, con una durata media di 3,96 ± 3,99 mesi.

Il valore medio di BMI all'ingresso è di 16,61 (DS: 2,63) con un range compreso tra 10,9 e 21,0. La maggior parte dei soggetti ha un BMI pc inferiore al 5° (43,8%).

All'ingresso il 39,6% dei pazienti ha ricevuto un trattamento farmacologico con un antipsicotico atipico (aripiprazolo/olanzapina), il 22,9% con un inibitore del reuptake della serotonina – SSRI (fluoxetina/sertralina) in monoterapia o in associazione con l'antipsicotico; 17 soggetti (35,4%) hanno necessitato di fluidoterapia per disidratazione o squilibri elettrolitici; 5 soggetti (10,4%) di nutrizione enterale tramite sondino naso-gastrico, e 1 soggetto di nutrizione parenterale. Dall'analisi delle comorbidità del campione totale (N = 48), assegnate in base ai criteri del DSM-5, si evince che: il 41,7% (20 ss) presenta una comorbidità psichiatrica; il 20,8% (10 ss) due comorbidità; il 6,3% (3 ss) tre comorbidità; il 2,0% (1 ss) quattro comorbidità; il restante 29,2% (14 ss) non presenta comorbidità associate al disturbo alimentare. Le più frequentemente riscontrate sono: Disturbo d'ansia generalizzato e Disturbo depressivo. Dalla somministrazione dell'intervista SCID-II per l'individuazione di tratti patologici di personalità si evince che: il 54,2% dei pazienti del campione totale (N = 48) incontra i criteri diagnostici per la presenza di un disturbo di personalità; il 22,9% (11 ss) per due disturbi di personalità; il 16,7% (8 ss) per tre disturbi di personalità. Il restante 4,2% (2 ss) non presenta tratti di personalità patologici associati al disturbo alimentare. I disturbi di personalità più frequentemente riscontrati sono: il disturbo evitante, il disturbo ossessivo-compulsivo, il disturbo paranoide e il disturbo borderline di personalità. Del campione totale (N = 48), 19 soggetti (39,6%) hanno raggiunto in follow-up a 6 mesi, 15 soggetti (31,3%) sono stati persi al follow-up; i restanti 14 soggetti (29,1%) sono ancora in corso di follow-up tra T0 e T1. È stata effettuata un'analisi descrittiva delle caratteristiche generali del campione a T0 (N = 48) confrontate con le caratteristiche del campione a T1 (N = 19), che ha mostrato le differenze statisticamente significative evidenziate nella Tabella I.

Per quanto concerne l'outcome diagnostico, il 5,2 % dei pazienti (1 ss) a 6 mesi di follow-up ha presentato remissione del DCA, una piccola percentuale di pazienti è passata da una condizione di AN a una condizione di BN (21,1%, 4 ss). Il passaggio transdiagnostico più frequente resta quello tra AN e DCA-NAS. A 6 mesi di follow-up, il BMI aumenta da un valore medio iniziale di 16,61 ± 2,63 kg/m^2 a un valore di 20,03 ± 1,23 kg/m^2 ($p < 0.001$). Tutti i soggetti presentano un BMI pc tra il 25° e 75° pc, guadagnando pertanto una condizione di normopeso. Il 94,7% non presenta più una condizione di amenorrea, solo il 26,3% continua a praticare esercizio

fisico intensivo a scopo compensatorio. Al follow-up aumenta la quota di soggetti in trattamento polifarmacologico (il 68,4% assume un antipsicotico atipico; il 73,7% un SSRI in monoterapia o in associazione all'antipsicotico; 15,8% assume sali di litio in politerapia con SSRI e antipsicotico). L'osservazione dei valori medi risultati alla somministrazione dei reattivi psicometrici nel campione totale, mette in luce l'elevata incidenza di altri tratti psicopatologici oltre quelli specifici nei pazienti con disturbo del comportamento alimentare. In particolare per quanto riguarda i punteggi di ansia, sintomi depressivi e problemi internalizzanti si riscontrato valori significativamente al sopra dei cut-off previsti dalle scale di valutazione.
Il confronto dei valori medi risultati ai reattivi psicometrici nel campione a T0 e nel campione a T1, per mezzo del T-test a campioni accoppiati, ha mostrato i risultati riportati in Tabella II.
Sono state inoltre confrontate le singole sottoscale che compongono l'EDI-3 al fine di valutare l'andamento dei tratti psicopatologici specifici che sottendono il disturbo del comportamento alimentare nel corso del follow-up. Si assiste ad un globale miglioramento in tutte le scale psicopatologiche indicate, ad eccezione della sottoscala dell'EDI-3 che indaga i sintomi bulimici, in aumento nel campione di follow-up rispetto all'ingresso; si registra, invece, un miglioramento clinicamente significativo delle sottoscale dell'EDI-3 che indagano le difficoltà interpersonali (p = 0,014), i deficit interocettivi (p = 0,030) e l'alienazione interpersonale (p = 0,013), con un miglioramento dell'indice di disadattamento psicopatologico generale clinicamente significativo (p = 0,04).

Tabella I. Descrizione generale del campione con p-value al Chi-quadrato* e al T-test per campioni accoppiati (T0 N19; T1 N19)**.

	Campione T0 (N = 48)	Campione T1 (N = 19)	P
Diagnosi **AN** **BN** **DCA-NAS** **Remissione**	 43,8% 0% 56,2% 0%	 0% 21,1% 73,7% 5,2%	0,594*
Peso medio (kg) **DS**	42,24 7,46	52,23 5,35	> 0,001**
BMI medio (kg/m2) **DS**	16,61 2,63	20,03 1,23	> 0,001**
BMI pc **< 5°** **5-10°** **10-25°** **25-50°** **50-75°**	 43,8% 4,2% 25,0% 16,7% 10,3%	 0% 0% 0% 36,8% 63,2%	0,890*
Amenorrea da almeno 3 mesi **Assente** **Presente**	 37,5% 62,5%	 94,7% 5,3%	0,485*
Durata amenorrea media (mesi) **DS**	3,96 3,99	6,37 5,45	> 0,001**
Esercizio fisico **Regolare** **Eccessivo**	 35,4% 64,6%	 73,7% 26,3%	0,111*
Antipsicotico **Si** **No**	 39,6% 60,4%	 68,4% 31,6%	0,013*
SSRI **Si** **No**	 22,9% 77,1%	 73,7% 26,3%	0,077*
Litio **Si** **No**	 0% 100%	 15,8% 84,2%	

Tabella II. Analisi dell'andamento dei risultati ai reattivi psicometrici con p-value al T-test per campioni accoppiati a tempo zero e a sei mesi di follow-up.

	Campione T0 (N = 19)	Campione T1 (N = 19)	P (Sign. a 2 code)
EAT-26 **DS**	38,39 21,76	17,83 13,19	> 0,01
BUT **DS**	2,46 1,48	1,85 1,32	0,062
CDI **DS**	19,33 9,98	15,28 12,59	0,198
CHT **DS**	11,39 5,45	11,83 5,50	0,706
SCARED – Totale **DS**	37,50 22,66	31,17 19,87	> 0,01
SCARED – Disturbo da panico **DS**	8,61 7,73	8,44 7,73	0,800
SCARED – Ansia Generalizzata **DS**	11,44 4,62	9,17 5,16	> 0,01
SCARED – Ansia da separazione **DS**	3,78 3,19	3,94 3,04	0,717
SCARED – Ansia sociale **DS**	8,33 4,30	6,78 4,39	0,073
SCARED – Evitamento scolare **DS**	3,58 2,57	2,74 2,56	> 0,01
CBCL – Totale **DS**	53,56 13,00	50,61 9,36	0,249
CBCL – Internalizzanti **DS**	61,22 15,59	55,39 10,24	0,120
CBCL – Esternalizzanti **DS**	45,56 19,65	46,67 8,81	0,816

Tabella III. Analisi di Correlazione di Pearson con p-value e Coefficiente di Pearson tra variabile di BMI a T0 e variabili psicopatologiche a T0 e a T1.

	BMI (T0) (N = 48)	BMI (T1) (N = 19)
EAT		
Coeff.	,208	-,056
P value	,164	,825
BUT		
Coeff.	,028	-,015
P value	,855	,954
EDI – Impulso alla magrezza		
Coeff.	,158	,028
P value	,294	,911
EDI – Bulimia		
Coeff.	,321	,292
P value	,030	,240
EDI – Insoddisfazione per il corpo		
Coeff.	,164	,235
P value	,277	,347
EDI – Bassa autostima		
Coeff.	,224	,101
P value	,135	,691
EDI – Alienazione personale		
Coeff.	,303	,245
P value	,041	,327
EDI – Insicurezza interpersonale		
Coeff.	,003	,181
P value	,982	,473
EDI – Alienazione interpersonale		
Coeff.	,069	,295
P value	,651	,235
EDI – Deficit interocettivi		
Coeff.	,275	-,028
P value	,064	,914
EDI – Disregolazione emotiva		
Coeff.	,485	-,016
P value	>,001	,949
EDI - Perfezionismo		
Coeff.	,223	,317
P value	,136	,200
EDI - Ascetismo		
Coeff.	,395	,045
P value	,007	,860
EDI – Paura della maturità		
Coeff.	,136	,067
P value	,366	,793
EDI - Inadeguatezza		
Coeff.	,133	,183
P value	,379	,467
EDI – Problemi interpersonali		
Coeff.	-,067	,188
P value	,657	,456
EDI – Problemi affettivi		
Coeff.	,229	-,023
P value	,127	,927
EDI – Ipercontrollo		
Coeff.	,265	,212
P value	,075	,399
EDI – Rischio di disturbo alimentare		
Coeff.	,249	,200
P value	,095	,426
EDI – Disadattamento psicologico generale		
Coeff.	,318	,191
P value	,031	,447
CDI		
Coeff.	,200	-,127
P value	,184	,614
CHT		
Coeff.	,289	,105
P value	,049	,677
SCARED – Totale		
Coeff.	-,062	-,132
P value	,680	,603
CBCL – Totale		
Coeff.	,305	-,046
P value	,039	,855

Si assiste, inoltre, ad una riduzione clinicamente significativa dei sintomi alimentari (EAT26), dei sintomi d'ansia (SCARED totale, SCARED ansia generalizzata e SCARED evitamento scolare) ma con persistenza o peggioramento dei sintomi d'ansia acuta (SCARED disturbo da panico) e d'ansia da separazione (SCARED ansia da separazione).

Al fine di valutare variabili positivamente o negativamente correlate al ripristino del peso fisiologico è stata effettuata un'analisi mediante Correlazione di Pearson tra la variabile BMI e le variabili psicopatologiche specifiche e generali sia all'ingresso (T0), che al follow-up (T1). I risultati sono riportarti in Tabella III.

Non sono state riscontrate correlazioni statisticamente significative tra le variabili a T1, , a differenza di T0, dove è stata riscontrata una correlazione clinicamente significativa tra il BMI ed alcune sottoscale dell'EDI-3 (bulimia, disregolazione emotiva, alienazione personale ed ascetismo), tra BMI e temperamento ciclotimico, tra BMI e rischio psicopatologico totale (CBCL totale).

Al fine di valutare eventuali fattori predittivi del ripristino del peso fisiologico al follow-up sono stati creati due modelli, con regressione lineare multivariata, che utilizzano il BMI a T1 come variabile dipendente. Tra le variabili indipendenti, valutate come possibili fattori predittivi, sono state prese in esame nel primo modello: BMI, Rischio di disturbo alimentare (EDI – 3), Rischio psicopatologico totale (CBCL – Totale) a T0. Nel secondo modello sono state prese in esame come variabili indipendenti: BMI, durata di malattia, durata di amenorrea e Disadattamento psicologico generale (GPMC – EDI-3) a T0.

I risultati non mostrano associazioni significative (p-value < 0,05) tra il rischio psicopatologico generale e specifico, durata di malattia, durata di amenorrea e il ripristino del peso fisiologico.

DISCUSSIONE

In accordo con quanto riscontrato in letteratura, questo studio rileva un'alta incidenza di disturbi del comportamento alimentare soprattutto in soggetti di sesso femminile (97,9%). L'età media dei pazienti è di 14,56 anni, mentre l'età d'insorgenza dei sintomi alimentari si colloca in media intorno ai 13,75 anni; dato che mette in evidenza l'elevata incidenza in età puberale ma anche la sempre più precoce epoca d'insorgenza dei sintomi alimentari.
Il BMI percentile all'ingresso risulta inferiore al 5° nel 43,8% dei pazienti. Rispetto alla diagnosi, la maggioranza dei soggetti è affetta da DCA-NAS con una frequenza del 56,2%, mentre il 43,8% ha ricevuto diagnosi iniziale di AN. Tale dato concorda con quanto riportato in letteratura rispetto alla maggiore prevalenza dei DCA-NAS nella popolazione generale.
In considerazione della scarsità di studi longitudinali condotti in letteratura in età evolutiva per i DCA, lo studio si è posto l'obiettivo di analizzare il modificarsi delle caratteristiche psicopatologiche generali e specifiche nel corso del follow-up del campione in studio a sei mesi dalla presa in carico presso i nostri servizi di Neuropsichiatria Infantile, anche al fine di individuare eventuali fattori esplicativi di un miglior o peggior esito prognostico.
Per quanto concerne l'outcome diagnostico, il 5,2% (1 ss) dei pazienti a sei mesi di follow-up ha presentato remissione del DCA, una piccola percentuale di pazienti è passata da una condizione di AN a una condizione di BN (21,1%). Il passaggio transdiagnostico più frequente resta quello tra AN e DCA-NAS, dato anch'esso che concorda con quanto riscontrato anche in letteratura [17].
Nel corso del follow-up si è inoltre assistito a un miglioramento clinico di quasi tutti gli indici psicopatologici specifici e generali. In particolare si assiste a una riduzione clinicamente significativa dei sintomi alimentari, dei sintomi d'ansia generalizzata e scolare, ma con persistenza o peggioramento dei sintomi d'ansia acuta e ansia da separazione. Tale riscontro potrebbe essere spiegato dalla ripresa delle attività di vita quotidiana e sociale da parte dei pazienti nel corso del follow-up e a dimissione da ricovero ordinario, che potrebbe spiegare l'aumento dell'ansia di separazione dalle figure genitoriali e i sintomi di ansia acuta per esposizione a stimoli e contesti che prima erano ridotti per la predominanza della sintomatologia alimentare.
Si assiste infine a un miglioramento clinicamente significativo delle sottoscale dell'EDI-3 che indagano le difficoltà interpersonali, i deficit interocettivi e l'alienazione interpersonale, con un miglioramento dell'indice di disadattamento psicopatologico generale clinicamente significativo.
Dopo sei mesi di follow-up, il BMI aumenta da un valore medio iniziale di 16,61 kg/m^2 a un valore di 20,03 kg/m^2. Tutti i soggetti guadagnano una condizione di normopeso.
Da quest'ultima osservazione è scaturita la necessità di valutare eventuali fattori esplicativi del ripristino del peso fisiologico. I risultati delle valutazioni effettuate, tuttavia, non hanno mostrano associazioni significative tra il rischio psicopatologico generale e specifico, durata di malattia, durata di amenorrea, BMI all'ingresso, disadattamento psicologico generale e il ripristino del peso fisiologico.
I risultati di questo studio , dunque, confermano l'elevato passaggio transdiagnostico da una condizione di AN a una condizione di DCA-NAS nei pazienti in corso di follow-up per un disturbo alimentare di tipo restrittivo. È confermata l'elevata prevalenza di comorbidità psichiatriche nei pazienti con DCA, tra i disturbi più frequentemente riscontrati ci sono il disturbo depressivo e il disturbo d'ansia. Di frequente riscontro è inoltre la presenza di tratti patologici di personalità, quali tratti evitanti, ossessivo-compulsivi, paranoidei e borderline.
In una prospettiva futura è sicuramente auspicabile l'ampliamento del campione di studio con raccolta dei dati dei pazienti attualmente in corso di follow-up sia a sei mesi sia a un anno, così come l'ampliamento del campione totale; al fine di consentire su una più vasta numerosità campionaria un'analisi più precisa e puntuale per il riconoscimento di eventuali fattori esplicativi del ripristino del peso fisiologico.
Sarebbe inoltre auspicabile considerare altre variabili e fattori, già disponibili per i pazienti in esame, eventualmente esplicativi del buon esito nell'andamento del BMI osservato al follow-up quali ad esempio parametri nutrizionali e altri dati clinici (p.e. input calorico, composizione corporea, metabolismo basale, profili ormonali, aspetti endocrinologici di base).

Bibliografia

1 Treasure J, Duarte TA, Schmidt U. Eating disorders. Lancet 2020;395:899-911. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30059-3
2 WHO. (2019) International Classification of Diseases 11th Revision (ICD-11). https://icd.who.int/en (accessed Oct 10, 2019).
3 Fairburn CG, Bohn K. Eating disorder NOS (EDNOS): an example of the troublesome "not otherwise specified"

(NOS) category in DSM-IV. Behav Res Ther 2005;43:691-701.

4 Thomas JJ, Vartanian LR, Brownell KD. The relationship between eating disorder not otherwise specified (EDNOS) and officially recognized eating disorders: meta-analysis and implications for DSM. Psychol Bull 2009;135:407-433.

5 Istituto Superiore di Sanità (2013) Consensus Conference on Eating Disorders (ED) in adolescents and young adults. Rapporti ISTISAN 13/06. Roma

6 Galmiche M, Déchelotte P, Lambert G, et al. Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review. Am J Clin Nutr 2019;109:1402-1413.

7 American Psychiatric Association. DSM-5. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Milano: Raffaello Cortina Editore 2014.

8 Cuzzolaro M, Petrilli A. Validazione versione italiana dell'E-AT-40 (Eating Attitude Test di D.M. Garner e P.E. Garfinkel). Psichiatria dell'infanzia e dell'Adolescenza 1988;55:209-217.

9 Cuzzolaro M, Vetrone G, Marano GF, Battacchi MW. BUT: una nuova scala per la valutazione del disagio relativo all'immagine del corpo. Psichiatria dell'infanzia e dell'Adolescenza 1999;66: 417-28.

10 Garner DM. EDI-3. Eating Disorder Inventory-3: Professional Manual. 2004.

11 Kaufman AS, Flanagan DP, Alfonso VC, et al. Test review: Wechsler intelligence scale for children, (WISC-IV). J Psychoeduc Assess 2006;24:278-295.

12 Birmaher B, Khetarpal S, Brent D, et al. The screen for child anxiety related emotional disorders (SCARED): Scale construction and psychometric characteristics. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997;36:545-553.

13 Pisano S, Senese VP, Bravaccio C, et al. Cyclothymic-hypersensitive temperament in youths: Refining the structure, the way of assessment and the clinical significance in the youth population. J Affect Disord 2020;271:272-278.

14 Albores-Gallo L, Lara-Muñoz C, Esperón-Vargas C, et al. Validity and reability of the CBCL/6-18. Includes DSM scales. Actas Esp Psiquiatr 2007;35(6):393-399.

15 Kaufman J, Rao U, Ryan N, Birmaher B. K-SADS-PL. Intervista diagnostica per la valutazione dei disturbi psicopatologici in bambini e adolescenti. Manuale e protocolli. Edizioni Erickson 2004.

16 Salbach-Andrae H, Bürger A, Klinkowski N, et al. Diagnostik von Persönlichkeitsstörungen im Jugendalter nach SKID-II [Diagnostic of personality disorders in adolescence according to SCID-II]. Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother 2008;36:117-125. German. https://doi.org/10.1024/1422-4917.36.2.117

17 Fichter MM, Quadflieg N, Crosby RD, et al. Long-term outcome of anorexia nervosa: Results from a large clinical longitudinal study. Int J Eat Disord 2017;50(9):1018-1030. https://doi.org/10.1002/eat.22736

Sezioni Scientifiche SINPIA

Epidemiologia e Organizzazione dei Servizi NPIA

I disturbi dello spettro autistico
Dalla conoscenza del disturbo alla conoscenza della persona autistica

Autism spectrum disorders
From the knowledge of the disorder to the knowledge of the autistic person

R. Militerni

Neuropsichiatra Infantile

Riassunto

Il presente contributo traccia una breve storia dell'autismo. Nel sottolineare le contraddizioni che spesso hanno caratterizzato il percorso di questa complessa entità clinica, il presente contributo segnala che persistono ancor oggi notevoli incertezze che riguardano le cause e, soprattutto, le modalità dell'approccio educativo-abilitativo. In merito a questo aspetto, viene segnalato che se una diagnosi categoriale è un passo iniziale necessario nel procedimento diagnostico-terapeutico, la formulazione di un progetto terapeutico deve mirare alla conoscenza della persona autistica, con l'originalità del suo profilo funzionale.

Parole chiave: autismo, storia, diagnosi

Summary

This paper traces a brief history of autism. In underlining the contradictions that have often characterized the path of this complex clinical entity, this contribution points out that considerable uncertainties still persist today regarding the causes and, above all, the modalities of the educational and therapeutic approach. With regard to this aspect, it is pointed out that if a categorical diagnosis is a necessary initial step in the diagnostic-therapeutic procedure, the formulation of a therapeutic project must aim at the knowledge of the autistic person, with the originality of his functional profile.

Key words: autism, history, diagnosis

AUTISMO, AUGURI

Il prossimo anno, nel 2023, l'autismo secondo un'idea corrente compie 80 anni. L'idea corrente, infatti, è che l'autismo è stato "scoperto" da Leo Kanner che affidò alle stampe la descrizione dettagliata di 11 pazienti da lui seguiti.

Purtroppo, questo non è il solo luogo comune che riguarda la storia dell'autismo e, peraltro, non riguarda solo l'autismo ma anche altre situazioni psicopatologiche.

"*Ever since I entered the Department of Psychiatry of the University of Vienna as a psychiatric trainee in 1968, I have struggled with understanding what is meant by the diagnosis of schizophrenia, and 50 years later I am not sure yet*".

Lui è Heinz Katschnig, Professor Emeritus of Psychiatry, Medical University of Vienna e IMEHPS, Research Institute for Social Psychiatry, Vienna. L'articolo è del 2018 ed è apparso sul Journal of Evaluation of Clinical Practice [1].

In effetti la lettura del titolo rende più esplicito il senso dell'articolo dell'Autore: "Psychiatry's contribution to the public stereotype of schizophrenia: Historical considerations". Nel corso dell'articolo, infatti, l'Autore

CORRISPONDENZA

Roberto Militerni, corso Vittorio Emanuele 167/C, 80121 Napoli - E-mail: roberto.militerni@gmail.com

attraverso una rivisitazione storica della schizofrenia segnala le dispute, le contraddizioni e le discussioni tra i diversi psichiatri che si sono succeduti nel tempo; controversie che, oltre ad impedire un orientamento unanimemente condiviso, hanno alimentato nel grosso pubblico una serie di stereotipi di diverso tipo quali schizofrenia sinonimo di "follia", di "personalità doppia", di "comportamenti imprevedibili e pericolosi", di "malattia cronica ingravescente".

L'articolo appena citato induce a riflettere su una serie di stereotipi e luoghi comuni che sembrano riguardare anche l'Autismo.

Comunemente, come appena accennato, viene riferito che la "nascita" dell'Autismo, così come oggi lo conosciamo, sia databile: la data di nascita viene fatta risalire al 1943 quando Leo Kanner pubblicò il suo storico resoconto di 11 casi sulla rivista "*Nervous Child*" introducendo il lavoro in questo modo:

"Since 1938, there have come to our attention a number of children whose condition differs so markedly and uniquely from anything reported so far, that each case merits – and, I hope, will eventually receive – a detailed consideration of its fascinating peculiarities".

(Fin da 1938 sono giunti alla nostra osservazione una serie di bambini il cui quadro clinico differiva in una maniera così marcata e unica rispetto a quelli abitualmente visti, tale che ciascun caso merita – e io spero che la riceverà – una dettagliata considerazione per le sue affascinanti particolarità) [2].

E l'articolo di Kanner ricevette particolare considerazione dagli psichiatri dell'epoca con puntate polemiche rivolte soprattutto alla rarità e alla sua presunta "unicità".

Ciò che, infatti, non viene detto o viene detto in maniera molto superficiale è che Eugene Bleuler nel 1908, non solo usò il "termine" di Autismo, ma lo Individuò quale elemento caratterizzante un quadro clinico definito da Emil Kraepelin come *Dementia praecox*.

Eugene Bleuler pur riconoscendo l'autonomia nosografica del quadro clinico descritto da Kraepelin, rese pubbliche le sue perplessità sul termine di *Dementia Precox*. Bleuler, infatti, segnalò che il termine "dementia", riferito ai casi in discussione, era improprio, in quanto l'aspetto cognitivo e il suo deterioramento non erano gli elementi caratterizzanti il quadro clinico. Egli propose piuttosto la denominazione di Schizofrenia, rifacendosi al significato etimologico del termine: dissociazione delle funzioni mentali.

"Con il nome di *Dementia praecox* o di schizofrenia indichiamo un gruppo di psicosi che decorrono in modo cronico ora a poussé, potendo a ogni stadio arrestarsi o regredire, ma senza mai consentire la completa *restitutio ad integrum*. Sono caratterizzate da specifiche alterazioni, non riscontrabili altrove, del pensiero, del sentimento e del rapporto con il mondo esterno. In ogni caso, sussiste una più o meno chiara scissione delle funzioni psichiche" [3].

L'aspetto che viene riportato come annotazione storica di poco conto è che Bleuler accanto al disturbo delle **A**ssociazioni, individuava come sintomi centrali della schizofrenia, i disturbi dell'**A**ffettività, l'**A**mbivalenza e l'**A**utismo. Si tratta delle famose "quattro A di Bleuler".

In una monografia pubblicata nel 1911 [4], dal titolo "Il pensiero autistico" Bleuler esordiva nel modo seguente: "Uno dei sintomi più importanti della schizofrenia è la predominanza della vita interiore assieme a un distacco attivo dal mondo esterno. Nei casi più gravi si ha un completo ripiegamento su sé stessi, nei casi più leggeri si trovano gradi meno acuti del fenomeno. Questo sintomo l'ho denominato *autismo*". Secondo Bleuler "l'autismo è la diretta conseguenza della scissione schizofrenica della psiche. Quando esegue delle operazioni logiche, il soggetto sano tende a consultare tutto il materiale che lui ha a disposizione, indipendentemente dalle valenze affettive. Il rilassamento schizofrenico della logica porta invece all'esclusione di tutte quelle associazioni che si contrappongono ad un complesso a sfondo emotivo".

Risulta alquanto singolare, facendo riferimento all'orientamento attuale nei riguardi della schizofrenia, il fatto che secondo Bleuler sintomi quali i disturbi formali del pensiero, le allucinazioni e il delirio fossero da considerare sintomi "accessori", in quanto secondari a "le quattro A" (**A**ssociazioni allentate, **A**ffettività inappropriata, **A**mbivalenza per il passare bruscamente da stati di forte attivazione emotiva di segno opposto nei confronti di dati del mondo esterno, **A**utismo inteso distacco dalla realtà e ripiegamento sul mondo interno).

Kraepelin guardò con molto interesse il concetto di Autismo proposto da Bleuler. Si legge, infatti, in uno dei suoi lavori: "È un'esperienza comune che i pazienti con *Dementia praecox* siano più o meno inaccessibili e che si isolino dal mondo esterno. Bleuler ha descritto questo importante sintomo come autismo. Il rifiuto di ogni contatto psichico è spesso mostrato nel comportamento globale dei pazienti non appena ci si cominci a occupare di loro". Va, tuttavia, segnalato che, anche all'epoca, era fondamentale la differenza tra i due ricercatori: Bleuler aveva subìto fortemente l'influenza del pensiero freudiano, mentre Kraepelin era profondamente radicato nella cultura della psichiatria accademica tedesca [5].

In seguito alla diffusione del pensiero di Bleuler, la schizofrenia trovò una forte collocazione nosografica in tutti i Paesi del mondo. Peraltro, l'etichetta diagnostica di "schizofrenia infantile" cominciò ad entrare anche nel mondo dei disordini mentali dell'età evoluiva. Era il periodo in cui tutti i disordini mentali, o almeno quelli più gravi, entravano nel grande capitolo del funzionamento mentale "difettivo" e il percorso obbligato per i casi più severi, gli "idioti", era l'istituzionalizzazione (1910-1960).

Le affermazioni di Bleuler – e dello stesso Kraepelin – che la schizofrenia potesse in una percentuale non trascurabile di casi esordire molto precocemente, stimolò diversi ricercatori a riconoscere nell'ambito dei pazienti in età evolutiva che seguivano negli Istituti in cui lavoravano sintomi riconducibili alla schizofrenia: Associazioni labili, Ambivalenza, Affettività inappropriata e, soprattutto, Autismo inteso in senso bleuleriano.

Sante De Sanctis descrisse una serie di casi "…at least five…" che per la presenza di alcune caratteristiche clinico-comportamentali si distinguevano dai casi di *mental deficiency with insanity only* (deficienza mentale semplice) ed assumevano le connotazione di una *Dementia praecox* che denominò *Dementia praecocissima* [6].

Lauretta Bender responsabile della sezione dell'età evolutiva della Divisione Psichiatrica dell'Ospedale Bellevue di New York in un lavoro del 1933 fornì la seguente definizione di schizofrenia infantile: "…un'entità clinica che insorge prima degli 11 anni e che si esprime con disturbi del comportamento a tutti i livelli e in tutte le aree di integrazione o di organizzazione di pattern all'interno del funzionamento del sistema nervoso centrale. Le aree funzionali del sistema nervoso vegetativo, della motricità, dell'organizzazione percettiva, delle competenze intellettive, dell'adattamento emozionale e sociale, sono tutte coinvolte". Emerge quindi il concetto di Bleuler di una *Dissociazione* delle funzioni mentali [7].

Mildred Creak del Maudsley Hospital di Londra nel 1937 affermava che la schizofrenia infantile poteva essere definita come "…la tendenza alla frammentazione e alla interruzione dei processi di pensiero, un pensiero dereistico responsabile di comportamenti ed enunciati verbali bizzarri; la tendenza a una stereotipia di pensieri, azioni ed espressioni; una labilità emozionale con risposte inappropriate e povertà dell'affettività, apatia e negativismo e, per finire, una tendenza alla regressione a livelli di funzionamento semplici e di livello arcaico" [8].

Luise Despert in un lavoro del 1938 scriveva che la schizofrenia infantile non è così rara così come comunemente ritenuto. E definiva la schizofrenia infantile come un processo patologico in cui la perdita del contatto affettivo con la realtà determinava la comparsa di un pensiero autistico e si accompagnava a specifici fenomeni di regressione e dissociazione [9].

Clemens Benda, psichiatra, in una sua pubblicazione del 1948 concordava con la relativa elevata frequenza della schizofrenia infantile identificata come un sottogruppo denominato "hopeless idiots" ("idioti senza speranza"). In effetti, Benda era direttore della ricerca alla *Walter Fernald Devevelopmental Center* di Boston; un Centro originariamente chiamato *Experimental School for Teaching and Training Idiotic Children*. "Che cosa è che distingue gli schizofrenici dagli idioti?", si domandava Benda. Secondo l'Autore un approfondimento diagnostico permetteva di rilevare una disarmonia cognitiva per la presenza di una serie di competenze in alcune aree, unitamente a una marcata chiusura in sé stessi [10].

Hans Asperger, all'epoca in cui si svolsero i fatti, risulta un personaggio poco attendibile nel creare una "storia" dell'Autismo. In effetti nella sua "scuola" ad orientamento educativo sembra che il regime nazista gli permettesse di lavorare solo con alcuni soggetti che presentavano alcune doti speciali ("i miei piccoli scienziati") per i quali Asperger aveva coniato la categoria diagnostica della Psicopatia autistica. Purtroppo si sa poco degli altri disabili, quelli "gravi" che viceversa seguivano il percorso previsto dalla pulizia etnica e genetica [11].

Nel complesso il quadro storico-culturale appena accennato era chiaramente indicativo di una grande confusione! In effetti i lavori di Kraepelin, prima, e di Bleuler, poi, erano riusciti tuttavia a smuovere le acque: nell'ambito del grosso calderone dei ragazzini con "Deficienza mentale" le loro indicazioni fornirono la possibilità di distinguere tra *mental defect* e *mental illness*. Nell'area della *mental illness*, tuttavia le diagnosi di autismo, schizofrenia e psicosi erano usate in maniera intercambiabile il che denotava la mancanza di modelli interpretativi unanimemente condivisi. Si tratta di un'affermazione parzialmente vera, in quanto un modello esisteva ed era quello psicoanalitico. Ciò nonostante, a partire dallo stesso Bleuler per finire agli altri psichiatri infantile dell'epoca, pur se tutti convinti dell'esistenza di una base neurobiologica per i quadri di autismo e/o di psicosi e/o di schizofrenia, chi più chi meno, chi più apertamente chi più celatamente, individuavano nelle vicissitudine emozionali e relazioni con l'ambiente significativo un fattore determinante, o quanto meno, scatenante l'insorgenza del quadro clinico sulla base di un terreno neurobiologico predisposto.

Questo era, dunque, il panorama culturale quando nel 1943 Leo Kanner pubblicò il suo lavoro "storico" sulla rivista "Nervous Child":

In effetti, a ben vedere, nel lavoro di Kanner non c'era niente di originale, né in termine lessicali che concettuali. Infatti, concetti come "autismo", "contatto affettivo con la realtà", "ripiegamento su sé stesso", "comportamenti insoliti e bizzarri", "ripetitività", "assenza di linguaggio o linguaggio non funzionale", e così via, erano stati ampiamenti utilizzati dai Colleghi contemporanei di Kanner. Probabilmente l'unica vera novità era l'età di esordio del quadro clinico: Kanner, infatti, lo definì come "un disturbo congenito". Sotto questo aspetto va segnalato che già nel titolo Kanner si rifaceva al concetto bleuleriano di "contatto affettivo con la realtà": non una "perdita" come affermava Bleuler, ma "una mancata emergenza" di tale contatto affettivo con la realtà.

In effetti, tra affermazioni e smentite Kanner era convinto

che “l’estremo isolamento dalle altre persone, che è la caratteristica principale dell’autismo infantile precoce, ha una somiglianza così stretta con il ritiro schizofrenico che la relazione tra le due condizioni merita una seria considerazione” e l’autismo infantile precoce “può essere considerato come la prima manifestazione possibile della schizofrenia infantile” [12].

Pertanto, anche l’Autismo di Kanner, all’epoca, si disperse nel *mare magnum* delle diagnosi utilizzate per etichettare ragazzini atipici e non “semplicemente” deficitari.

Ma allora, quando è che l’autismo è diventato autismo? È l’interrogativo che si pone Bonnie Evans; un interrogativo che riguarda il momento in cui la diagnosi di Autismo ha assunto il significato che oggi gli viene comunemente attribuito.

La risposta della Evans è decisa. L’Autrice infatti si sente di datare questo momento negli anni ’70. D’accordo con molti altri ricercatori, negli anni ’70 si verificò una riformulazione del concetto di autismo unitamente ad un definitivo abbandono del termine di “schizofrenia infantile” a favore di quello di “autismo” [13].

Che cosa successe negli anni ’70?

Certamente non è possibile individuare un evento specifico. Quel che si verificò negli ’70 a ben vedere è stata piuttosto una congiuntura di eventi, che possono essere schematicamente riassunti nei punti riportati di seguito.

1. La confusione internazionale, in termini concettuali, relativamente alle diagnosi da utilizzare per soggetti in età evolutiva, sicuramente atipici, ma ciascuno con caratteristiche diverse, era ormai diventata insostenibile. Era una situazione in cui etichette diagnostiche come “psicosi”, “autismo”, “schizofrenia”, “ritardo mentale con innesto psicotico” erano utilizzate ormai come diagnosi intercambiabili, con il risultato che ragazzini che avevano uno stesso disturbo finivano per avere “diagnosi” diverse, così come ragazzini con disturbi molto diversi finivano per avere la stessa “diagnosi”. La misura era colma.
2. A partire dagli anni ’70 prese sempre più piede un approccio maggiormente “scientifico” allo studio degli sviluppi atipici; un approccio che faceva riferimento non solo al singolo ragazzino, studiato caso per caso, ma all’estrapolazione di comportamenti obiettivi, osservabili, replicabili e, come tali, utili a definire le caratteristiche del “disturbo”, inteso come categoria sindromicamente definita. In pratica, ciò coincideva con l’inizio di indagini epidemiologiche che potevano ormai contare su criteri comportamentali unanimemente definiti.
3. Una maggiore attenzione alle esigenze del bambino e alle caratteristiche del suo sviluppo neuropsicologico. Una rivoluzione sia etica che scientifica. Sul piano etico, con gli anni ’70 si entra nell’era della rivendicazione dei diritti; rivendicazione di diritti che fortunatamente non risparmiò i diritti dei soggetti in età evolutiva che cominciarono ad essere considerate sempre più come “persone”. Peraltro, ciò coincideva sul piano scientifico con le prime mosse del costruttivismo, che con Piaget e Vygosky cominciò a proporre modelli interpretativi sul funzionamento della mente, sganciati dall’approccio psicoanalitico fin a quel momento esclusivo.
4. Il pragmatismo americano espresso nel comportamentismo trovò nuove forme di implementazione clinica traducendosi in pratiche operative “manualizzate” in maniera rigorosa e alquanto rigida. Il riferimento in particolare è all’*Applied Behavior Analysis* (ABA), una metodologia di lavoro che rinunciava a speculazioni interpretative di carattere mentalistico, centrando, almeno all’inizio, le finalità dell’intervento a “insegnare” comportamenti e a “modificare” i comportamenti-problema [14].
5. Ed è proprio dal comportamentismo che in qualche modo si stacca il Cognitivismo che esplode negli anni ’70 grazie all’apporto di contributi di discipline diverse: oltre alla psicologia di impronta neocomportamentista, la linguistica, la teoria dell’informazione, la cibernetica, le neuroscienze e la filosofia della mente.
6. La riflessione critica degli psichiatri “degli adulti” nei confronti della schizofrenia.

Il lavoro di Bleuler aveva profondamente influenzato i ricercatori dell’epoca. Alcuni concetti, tuttavia, stentavano a far presa sulla maggioranza di essi. In particolare, Bleuler nell’enfatizzare il pensiero autistico e la perdita del contatto con la realtà, aveva relegato le allucinazioni, i deliri e i disturbi formali del pensiero a caratteristiche “secondarie”, conseguenti cioè al ripiegamento su un mondo “personale” sganciato dalla realtà. In effetti, Kurt Schneider nella sua monografia *Clinical Psychopathology* formalizzò il suo pensiero relativamente alla schizofrenia riproponendo concetti che aveva già espresso in anni precedenti; concetti in aperta antitesi con il pensiero di Bleuler. Secondo Schneider, infatti, la schizofrenia riconosceva come elementi caratterizzanti aspetti come le allucinazioni, i deliri e i disturbi formali del pensiero; aspetti che definì come sintomi di primo-rango [15]. La diffusione del pensiero di Schneider cominciò a prendere sempre più piede, per cui risultava difficile formulare una diagnosi di “schizofrenia infantile” per soggetti, nei quali per le caratteristiche stesse della fase evolutiva, non era possibile mettere in evidenza sintomi come allucinazioni, deliri e/o disturbi formali del pensiero.

Anche volendo datare l’inizio dell’autismo, così come lo conosciamo oggi, negli anni ’70, vanno comunque tenuti in debita considerazione una serie di cambiamenti a carico dei sintomi caratterizzanti il disturbo.

Dagli anni ‘70 in poi, infatti, dal “grave ritiro affettivo”

sottolineato da Kanner quale elemento caratterizzante il disturbo, si passò alla compromissione del linguaggio e di altre anomalie cognitive e percettive, individuate come il "vero" elemento dominante il quadro clinico. Mentre Eisenberg e Kanner consideravano le difficoltà nello sviluppo del linguaggio una conseguenza del disturbo fondamentale nel contatto affettivo [16], molti ricercatori a partire dagli anni '70 cominciarono a sostenere che il difetto fondamentale nell'autismo era l'incapacità di sviluppare in maniera adeguata l'uso e la comprensione del linguaggio verbale, in combinazione con un difetto globale nell'integrazione degli altri stimoli sensoriali.
Peraltro, i primi studi longitudinali sull'autismo mostravano che il disturbo nel contatto affettivo e l'isolamento profondo ritenuto da Kanner quale elemento caratterizzante il quadro clinico tendevano a diminuire considerevolmente man mano che il bambino autistico cresceva. Viceversa, altri sintomi come i deficit linguistici e le atipie cognitive tendevano a persistere e a rendersi sempre più manifeste [17].
Inoltre, questi studi sperimentali mostravano che le difficoltà comunicative dei soggetti autistici non si limitavano al linguaggio verbale, ma riguardavano anche l'uso e la comprensione del gesto. L'approfondimento delle caratteristiche comunicative dei soggetti verbali permise anche di mettere in evidenza la compromissione di molteplici competenze, da quelle morfo-sintattiche a quelle narrative e, soprattutto, pragmatiche.
Tutto sembrava suggerire un difetto nei processi di elaborazione centrale degli stimoli [18].
Anche la resistenza al cambiamento suggerita da Kanner come un sintomo "nucleare" cominciò a essere considerato un sintomo "secondario", interpretabile come conseguenza del deficit nell'elaborazione e integrazione dell'informazione percettiva visiva [19].
Questi cambiamenti nel modo di concepire e teorizzare gli elementi caratterizzanti il disturbo autistico furono recepiti dai principali sistemi di nosografia codificata. In particolare il Manuale Diagnostico e Statistico del Disturbi Mentali (DSM), la cui terza edizione vide la luce nel 1980 tra gli elementi caratterizzanti l'Autismo Infantile riportava con dovizia di particolari una compromissione della comunicazione verbale e non verbale.
Dal DSM-III (1980):

Impairment in communication includes both verbal and nonverbal skills. Language may be totally absent. When it develops, it is often characterized by: immature grammatical structure, delayed or immediate echolalia, pronominal reversals (use of the pronoun "you" when "I" is the intended meaning), nominal aphasia (inability to name objects), inability to use abstract terms, metaphorical language (utterances whose usage is idiosyncratic and whose meaning is not clear), and abnormal speech melody, such as questionlike rises at ends of statements.

Un aspetto sicuramente deprecabile, o quanto meno erroneo, riguarda l'inserimento nella revisione del DSM-III di una "Assenza di attività immaginative, come la recitazione dei ruoli degli adulti, di personaggi fantastici, o di animali; mancanza di interesse per il racconto di storie immaginarie" (DSM-III-R).
Si tratta di un aspetto che non è mai stato più ripreso nelle edizioni successive del DSM, anche in relazione ad una ulteriore rivisitazione dei criteri "caratterizzanti" il disturbo autistico, in rapporto alle indicazioni di una psichiatra sicuramente dotata di un particolare carisma: Lorna Wing. Negli anni '80, infatti, la Wing, in base a uno studio epidemiologico condotto a Londra ridimensionò l'importanza delle competenze linguistiche nel caratterizzare l'autismo, individuando piuttosto il vero deficit nell'incapacità di entrare in una relazione realmente condivisa con l'Altro. In questa prospettiva ciò che era veramente patognomonico non era tanto il difetto della Comunicazione intesa in termini linguistici, ma il deficit dell'Interazione Sociale. Di fatto era il deficit dell'Interazione Sociale che impediva alla Comunicazione di diventare una Comunicazione Sociale, in cui due o più persone riescono ad entrare in relazione accedendo allo stato mentale l'uno dell'altro e viceversa. In particolare, la Wing sosteneva con forza, trovando ampio seguito, che la compromissione sociale dell'autismo non poteva essere intesa come "estrema solitudine autistica", ma come un deficit nell'uso e nella comprensione delle "regole non scritte del comportamento sociale" [20].
Peraltro il deficit dell'interazione e della comunicazione sociale poteva declinarsi con modalità diverse configurando almeno tre tipologie:

- soggetti inaccessibili che richiamavano alla mente i "vecchi casi" di Kanner;
- soggetti passivi, che stavano lì nel loro mondo autistico, fin a quando, con opportune chiavi di accesso, non si riusciva ad agganciarli in sequenze di interazioni che lasciavano spesso sbalorditi gli stessi esaminatori;
- gli attivi ma bizzarri, soggetti cioè che prendevano l'iniziativa nell'avviare o mantenere uno scambio relazionale, violando tuttavia le abituali regole dei rapporti interpersonali.

Nella formulazione di questa terza categoria di soggetti, "gli attivi, ma bizzarri", la Wing fu fortemente influenzata dagli scritti di Hans Asperger, che lei stessa si era presa la briga di far tradurre e di diffondere. Nel suo saggio sulla "psicopatia autistica" del 1944, Hans Asperger aveva descritto "un tipo di bambino particolarmente interessante e altamente riconoscibile". Questo tipo di bambino mostrava "la caratteristica essenziale di un disturbo di adattamento all'ambiente sociale". A parte questa caratteristica essenziale, Asperger descrisse che spesso questi bambini mostravano in alcuni campi

delle abilità inaspettate ("i miei piccoli scienziati").
Wing sostenne che entrambi i disturbi autistici, quello di Kanner e quello di Asperger, condividevano una caratteristica comune ed essenziale: la compromissione bi-direzionale dell'interazione sociale. Questa compromissione:

non è dovuta principalmente al desiderio di ritirarsi dal contatto sociale. Il problema nasce dalla mancanza di capacità di comprendere e di utilizzare le regole che governano il comportamento sociale. Queste regole non sono scritte e non sono dichiarate; esse sono viceversa complesse, costantemente mutevoli e influenzano i gesti, il linguaggio, la postura, i movimenti complessi, il contatto visivo, la scelta dell'abbigliamento, la vicinanza agli altri e molti altri aspetti del comportamento [21].

Sorse un nuovo modo di pensare all'autismo: da un disturbo raro, caratterizzato da una pervasiva mancanza di interesse alla relazione con deficit grossolani nello sviluppo del linguaggio a un disturbo legato alle competenze socio-comunicative.
Con gli inizi del 2000 si afferma in campo psichiatrico il concetto di "neurodiversità"; un termine che entra ufficialmente nella letteratura sull'argomento, nel 1990, con la pubblicazione di un saggio di Judy Singer, una sociologa alla quale era stata fatta diagnosi di Sindrome di Asperger [22].
Il concetto di "neurodiversità" nasce, quindi, dalla constatazione che nell'ambito di una popolazione vengono abitualmente a definirsi delle sottopopolazioni o dei gruppi che relativamente ad alcune caratteristiche si comportano in maniera "diversa". Gli esempi che vengono abitualmente riportati a chiarimento del concetto sono quelli relativi al mancinismo o all'orientamento sessuale. In accordo alla prospettiva della "neurodiversità", il modo di essere e di relazionarsi del soggetto autistico non sarebbe "alterato", "distorto" o "patologico", ma sarebbe piuttosto "diverso", quale espressione di una organizzazione neurofunzionale "originale", "diversa" [23].
Peraltro questa prospettiva interpretativa è stata recepita dai curatori della V edizione del DSM i quali hanno incluso il disturbo dello spettro dell'autismo nella meta-categoria dei disturbi del neurosviluppo.

AUTISM, WHERE ARE YOU GOING?

Tutto quanto appena detto non vuole essere una critica "distruttiva" nei confronti dell'autismo né tanto meno della sua esistenza in natura.
La critica riguarda piuttosto il fatto che queste disquisizioni su dati puramente comportamentali hanno contribuito a creare una serie di stereotipi spesso difficili da "curare".
L'autismo è ...
L'autismo ha ...
L'autismo è dovuto a ...
L'autismo si cura con ...
L'autismo non si modifica ...
L'autismo si associa a ...
La preoccupazione degli specialisti e di quanti sono coinvolti nel progetto terapeutico riguarda l'orientamento dei "non addetti ai lavori" che a volte sono quasi depistati dalla diagnosi categoriale. La maggioranza dei non addetti ai lavori – in cui rientrano molti operatori della scuola – è convinta che la diagnosi categoriale racchiuda in sé tutte le caratteristiche necessarie per mettere in atto provvedimenti educativo-abilitativo preconfezionati. Si arriva quindi al paradosso di cercare una cura per l'autismo, senza pensare alla persona autistica. L'aggettivazione del termine "autismo" non è casuale. Si vuole infatti sottolineare che esiste prima la persona e poi l'autismo: ogni persona autistica vive il suo autismo in una maniera tutta sua sempre originale.
Pertanto, se è vero come è vero che a monte di un percorso diagnostico-terapeutico deve esserci una diagnosi nosograficamente definita, vale a dire una diagnosi che può anche essere categoriale, è altrettanto vero che quando si passi a lavorare per la formulazione di un progetto terapeutico per una persona autistica è necessario procedere a una accurata ed esaustiva valutazione del suo profilo funzionale. Lo scopo è quello di creare un qualcosa di "personalizzato" che risponda alle esigenze della particolare fase evolutiva che il soggetto sta attraversando. In questa prospettiva è altrettanto vero che dal momento che nel tempo cambia il bambino, cambiano le circostanze attuali, cambiano gli operatori con cui il bambino si interfaccia, la "personalizzazione" del progetto deve prevedere modifiche e aggiustamenti. Si tratta di modifiche e aggiustamenti che riguardano il profilo funzionale della Persona in crescita, mentre la "sua" diagnosi categoriale, salvo rari casi, resta immodificata denotando uno stile relazionale e comunicativo "neurodiverso".
Dovendo quindi optare necessariamente per una diagnosi categoriale come momento iniziale di un percorso diagnostico-terapeutico, la undicesima edizione della classificazione ICD risulta forse più pratica ed operativa rispetto al DSM.
Il *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali*, nella sua quinta edizione (DSM-5), infatti, ha messo in atto un patetico tentativo di inserire nella "categoria" dei disturbi dello spettro dell'autismo una classificazione di carattere dimensionale riferendosi a un presunto Livello di Severità. Ha così individuato tre Livelli di Severità da applicare "separatamente" ai due sintomi nucleari del Disturbo: lieve, moderato e grave [24].
Qualsiasi commento risulta superfluo in quanto sia in una prospettiva sincronica sia, soprattutto, in una prospettiva diacronica risulta impossibile definire la severità, soprattutto quando riferita alla "necessità di supporto".

L'ultima edizione dell'*International Classification of Diseases*, l'ICD-11, relativamente ai disturbi dello spettro dell'autismo si pone in maniera completamente differente nel senso che ha privilegiato un approccio caratterizzato da una sotto-categorizzazione [25]. In particolare, facendo riferimento a due variabili di frequente riscontro in comorbilità, rappresentate dal livello cognitivo e dalle competenze linguistiche, ha individuato diversi sottogruppi, come riportati in Tabella I.

Tabella I. Classificazione del disturbo dello spettro dell'autismo secondo l'ICD-11.

6A02	DISTURBO DELLO SPETTRO DELL'AUTISMO	
	6A02.0	Disturbo dello spettro dell'autismo **senza** disturbo dello sviluppo intellettivo e con **lieve o assente** compromissione del linguaggio funzionale
	6A02.1	Disturbo dello spettro dell'autismo **con** disturbo dello sviluppo intellettivo e con **lieve o assente** compromissione del linguaggio funzionale
	6A02.2	Disturbo dello spettro dell'autismo **senza** disturbo dello sviluppo intellettivo e **con** compromissione del linguaggio funzionale
	6A02.3	Disturbo dello spettro dell'autismo **con** disturbo dello sviluppo intellettivo e **con** compromissione del linguaggio funzionale
	6A02.5	Disturbo dello spettro dell'autismo **con** disturbo dello sviluppo intellettivo e **con assenza** del linguaggio funzionale

Tali sottogruppi possono fornire maggiori possibilità di individuare campioni omogenei su cui poter effettuare indagini genetiche, neurobiologiche e di neuroimmagini. Si tratta di un aspetto che viene riconosciuto da tutti, ma che non ha trovato ancora a tutt'oggi un'adeguata risposta.

Bibliografia

1 Katschnig H. Psychiatry's contribution to the public stereotype of schizophrenia: Historical considerations. J Eval Clin Pract 2018;24:1093-1100.

2 Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. Nervous Child 1943;2:217-250.

3 Bleuler E. Dementia Praecox oter gruppe der schizophrenien. Franz Deuticke, Leipzig und Wien 1911. Formato Kindle 2017.

4 Bleuler E. Das autistische Denken. Trad. It., a cura di Mecacci L. Il pensiero autistico. Pisa: Edizioni ETS 2015.

5 Pancheri P. Schizofrenia. In: Cassano GB, Pancheri P, Pavan I, et al. Trattato Italiano di Psichiatria. Milano: Masson Editore 1999.

6 De Sanctis S. Sopra alcune varietà della dementia praecox. Rivista Sperimentale di Freniatria 1906;32:141-165.

7 Bender L. Childhood schizophrenia. Psychiatric Quarterly 1953;27:663-681.

8 Creak M. Psychoses in Childhood. Br J Psychiatry 1951;97:545-554.

9 Despert JL. Some considerations relating to the genesis of autistic behavior in children. Am J Orthopsychiatry 1951;21:335-350.

10 Benda CE, Farrell MJ, Chipman CE. The inadequacy of present-day concepts in mental deficiency and mental illness in child psychiatry. Am J Psychiatry 1951;107:721-729.

11 Asperger H. Die "Autistischen Psychopathen" im Kindesalter. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten 1944;117:76-136. In: Frith U, ed. Autism and Asperger Syndrome. Cambridge: Cambridge University Press 1991.

12 Kanner L. Problems of nosology and psychodynamics of early infantile autism. Am J Orthopsychiatry 1949;19:416-426.

13 Evans B. How autism became autism: The radical transformation of a central concept of child development in Britain. Hist Hum Sci 2013;26:3-31.

14 Baer DM, Wolf MM, Risley TR. Some current dimensions of applied behavior analysis. J Appl Behav Anal 1968;1:91-97.

15 Schneider K. Klinische Psychopathologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1950.

16 Eisenberg L, Kanner L. Early infantile autism, 1943-55. Am J Orthopsychiatry 1956;26:556-566.

17 Lockyer L, Rutter M. A five- to fifteen-year follow-up study of infantile psychosis. British J Psychiatry 1969;115:865-882.

18 Rutter M, Bartak L. Causes of infantile autism: some considerations from recent research. J. Autism Dev Disord 1971;1:20-32.

19 Wing L, Wing JK. Multiple impairments in early childhood autism. J. Autism Dev Disord 1971;1:256-266.

20 Wing L. Language, social, and cognitive impairments in autism and severe mental retardation. J Autism Dev Disord 1981a;11:31-44.

21 Wing L. Asperger's syndrome: a clinical account. Psychological Medicine 1981b;11:115-129.

22 Singer J. Neurodiversity: the birth of an idea. Formato Kindle 2016.

23 Mottron L. A radical change in our autism research strategy is needed: Back to prototypes. Autism Research 2021;14:2213-2220.

24 American Psychiatric Association. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, 5a Edizione. Raffaello Cortina Editori 2013.

25 Organizzazione Mondiale della Sanità. Classificazione Internazione delle Malattie, 11a Edizione. https://icd.who.int/browse11/l-m/en

Recensione

Livio Provenzi. *Psicobiologia dello sviluppo. Principi, processi e contesti.* Roma: Carocci Editore 2021.

a cura di Serena Grumi

Laboratorio di Psicobiologia dello Sviluppo, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

La psicobiologia dello sviluppo è un'area di ricerca relativamente recente, in rapida espansione e le cui molteplici implicazioni scientifiche e cliniche stanno modificando il modo in cui comprendiamo le differenze individuali e le influenze dell'ambiente in cui viviamo, inteso non solo in senso fisico, ma, soprattutto, relazionale. Con psicobiologia dello sviluppo possiamo indicare, infatti, l'indagine dei meccanismi neurofisiologici, neuroendocrini ed epigenetici che contribuiscono all'emergere di variazioni individuali nello sviluppo del bambino nel suo contesto e che possono aiutarci a comprendere come l'ambiente e la biologia possano programmare traiettorie di sviluppo più o meno adattive nei primi anni di vita.

La psicobiologia dello sviluppo rappresenta dunque un panorama scientifico che si situa nell'interfaccia tra più discipline, tra cui psicologia, biologia, neurofisiologia, genetica, neuroendocrinologia. Il suo sviluppo ha ricevuto grande impulso, come riporta l'autore, da due importanti "rivoluzioni": l'*Infant Research* prima e l'epigenetica comportamentale poi. L'attenzione specifica dell'*Infant Research* alle interazioni significative dell'individuo con il suo ambiente di cura e ai meccanismi che regolano le interazioni precoci tra genitore e bambino ha guidato infatti la curiosità dei ricercatori a esplorare anche i processi fisiologici e neurobiologici che potessero rendere conto dei *mismatch* riscontrati storicamente tra attese teoriche e dati empirici. Tale spinta all'indagine della complessità per meglio comprendere variazioni individuali e connessioni comportamentali ha implicato un'apertura a contaminazioni extrapsicologiche, in particolare con l'epigenetica comportamentale. L'epigenetica comportamentale pone il suo focus non su variazioni di tipo strutturale "stabili", ma su come l'ambiente e le nostre esperienze possano "finire sotto-pelle" modificando il funzionamento del nostro DNA. Tali fertili ibridazioni ci hanno permesso quindi di studiare attraverso una nuova lente le interazioni tra genetica e cultura, natura e ambiente. L'incrocio multidisciplinare di metodologie validate e innovative, ha condotto già a un'ampia mole risultati con implicazioni non solo per la ricerca scientifica, ma anche per la formazione e, non da ultime, per la pratica clinica e per il modo in cui ci prendiamo cura dei bambini.

Trattandosi di un'area di indagine complessa, giovane e, di conseguenza, non "sistematizzata", il libro, con un linguaggio semplice e appassionato, si propone di fornire una guida alla piscobiologia dello sviluppo per chi si voglia avvicinare in modo scientifico alla materia, mettendone in luce i principi di base, alcuni dei meccanismi e processi biologici più studiati e la loro applicazione nei contesti d'interesse della psicologia clinica dello sviluppo. In particolare, il volume si articola in 12 capitoli raccolti in tre parti: *i principi, i processi e i contesti*. La prima parte presenta i concetti fondamentali dell'*Infant Research*, le nuove frontiere nello studio dell'intersoggettività dal punto di vista neuroscientifico e neurobiologico e i principi del funzionamento neurofisiologico di base, fornendo una sufficiente overview per comprendere le successive parti del volume. La parte riguardante i *processi* presenta i macrosistemi biologici maggiormente indagati negli studi psicobiologici, sia su modello animale che umano. L'ultima parte include invece diverse rassegne della letteratura che mostrano i processi delineati precedentemente "in azione" in specifiche popolazioni e contesti, tra cui: la programmazione prenatale, il bambino nato pretermine, la transizione alla genitorialità e traumi individuali e collettivi.

L'epilogo riprende e snocciola tutti i concetti cardine attorno ai quali si snoda l'intero volume: la complessità dei sistemi dinamici; le connessioni neurobiologiche e interumane e le reciproche influenze tra loro; il (quasi) adattamento al proprio ambiente come movimento a tendere mai dato una volta per tutte; gli apprendimenti biologici intenzionali in risposta alle minacce o sfide ambientali. Il volume si chiude inoltre con delle note sull'attualità e sugli effetti psicobiologici della "pandemia nascosta", così come viene definita dall'autore, sulla salute materno-infantile.

Spazio Associazioni

Piccino Picciò è una associazione di volontariato di genitori di bambini nati prematuri o ricoverati alla nascita in Terapia Intensiva Neonatale.
Nascere prima del tempo, oppure nascere con patologie tali che hanno richiesto subito il ricovero in un reparto di Terapia Intensiva Neonatale, questo è quello che è accaduto ai nostri figli.
Le condizioni dei nostri bambini hanno richiesto un lungo periodo di ricovero presso la Terapia Intensiva Neonatale, e qualche anno fa, la conseguenza era il forzato distacco del bambino dalla propria famiglia, con orari di visita limitati a poche ore al giorno. Durante questo difficile periodo ci siamo resi conto di quanto fossero importanti per i nostri bambini, oltre alle necessarie cure mediche, la presenza e il contatto con noi genitori. Di quanto fosse importante per noi mamme e papà poter condividere ansie, dubbi, paure, speranze e "voglia di farcela" con altri genitori che già avevano vissuto quello che stava accadendo a noi. E ci siamo resi conto che lavorando insieme agli operatori qualcosa sarebbe potuto cambiare.
Da questa difficile esperienza personale è nato "Piccino Picciò", un'Associazione di volontariato fondata da noi genitori ma aperta al contributo di tutti.
In questi anni abbiamo donato attrezzature e materiale necessario ai reparti con i quali collaboriamo. Abbiamo sostenuto le famiglie dei bambini ricoverati, moralmente e materialmente, quando ce n'è stata necessità. Ci siamo impegnati molto anche su altri fronti, abbiamo collaborato con Vivere Onlus per migliorare il Congedo di Maternità, abbiamo collaborato alla formazione propedeutica all'apertura 24h della TIN dell'AOU Careggi – Firenze e del Meyer – Firenze e con il gruppo CARE dell'ospedale Santo Stefano di Prato per l'apertura 24h dopo il trasferimento nel nuovo ospedale. Insieme agli operatori abbiamo fatto qualcosa di importante, quello che noi avremmo voluto quando i nostri figli erano ricoverati, ossia dare alla famiglia il suo ruolo come caregiver primario nella cura e nell'accudimento del proprio bambino e soprattutto una TIN aperta 24h, perché i genitori possano rimanere con il proprio bambino senza limiti di orario.
Poi è arrivato il COVID che ha purtroppo rimesso tutto in discussione, ma forti delle indicazioni e raccomandazioni della Società Italiana di Neonatologia e della stretta collaborazione con il di Gruppo di Studio sulla Care Neonatale della stessa Società, abbiamo lottato molto affinché si modificasse il meno possibile l'orario di accesso alle TIN e prima possibile si tornasse all'apertura 24h, nel rispetto delle indicazioni contro la diffusione del virus.
Piccino Picciò opera in stretta collaborazione con il personale medico e infermieristico della Neonatologia dell'AOU Careggi, dell'Ospedale Meyer, dell'Ospedale San Giovanni di Dio di Firenze e dell'Ospedale Santo Stefano di Prato, con il supporto di altri specialisti ospedalieri e di pediatri di base. Siamo in contatto e in rete con associazioni analoghe in altre città d'Italia e all'estero. Siamo soci fondatori di Vivere Onlus Coordinamento Nazionale delle Associazioni per la Neonatologia. Siamo membri, fondatori promotori, della Fondazione AMI Prato.
Fra i nostri scopi c'è quello di creare una rete di sostegno, fin dal periodo perinatale, per tutti gli altri genitori che si preparano o si trovano a dover affrontare la nostra stessa esperienza.

- Promuovere iniziative concrete per migliorare la cura e l'assistenza dei neonati ricoverati nei reparti di Terapia Intensiva Neonatale, estendendo il sostegno fino a dopo la dimissione;
- Stimolare e favorire la ricerca scientifica, l'informazione pubblica e l'educazione sanitaria nell'ambito delle problematiche relative alle patologie che si sviluppano durante la gravidanza e del "neonato a rischio".

Una grande attenzione è volta al dopo dimissione affinché le famiglie non si trovino da sole a doversi districare nel difficile passaggio ospedale-territorio, in particolare nei casi in cui un bambino ha delle problematiche derivanti dalla nascita pretermine e quando non è previsto un percorso di follow-up da parte dell'ospedale.
Molti dei nostri progetti sono anche dedicati alla formazione e all'aggiornamento degli operatori delle Terapie Intensive Neonatali.
Potrete trovare ulteriori informazioni e aggiornamenti nel nostro sito www.piccinopiccio.it e nei canali social Facebook, Instagram e Twitter.

Piccino Picciò Associazione genitori neonati a rischio onlus. Indirizzo postale Sede legale e operativa: via E. De Amicis 99/a C/o Centro Il Baobab 50137 Firenze - Tel.: 333 4037122

Lettere

Si apre con il contributo della dott.ssa Francesca Perucco la sezione *Lettere* della nuova edizione del *Giornale di Neuropsichiatria dell'Età Evolutiva*. In questa sezione possono essere indirizzati contributi concisi finalizzati a stimolare un confronto o porre quesiti su una qualsiasi tematica rilevante per la neuropsichiatria infantile, la ricerca, la prevenzione, l'etica o l'organizzazione dei Servizi.
Questa lettera solleva l'interessante tema dell'uso (e abuso) dello smartphone in adolescenza, sottolineando la necessità di individuare nuove pratiche per la gestione del fenomeno, a partire da un confronto sulle misure adottate nelle varie realtà ospedaliere e residenziali presenti sul territorio. Vi invitiamo a contribuire al confronto su tale tematica inviandoci un breve commento sulla vostra esperienza.
La redazione

Secondo gli ultimi dati ISTAT circa l'85% degli adolescenti italiani tra gli 11 e i 17 anni usa quotidianamente lo smartphone. L'utilizzo giornaliero supera le 4 ore al giorno nell'80% degli adolescenti (ricerca condotta dall'Osservatorio scientifico del Movimento Etico Digital), tempo speso in gran parte sui social network. Si tratta di un fenomeno in crescita il cui impatto sulla salute psicologica ed emotiva degli adolescenti inizia a essere oggetto di interesse nella comunità scientifica e ci pone di fronte a nuove riflessioni.
La confisca dello smartphone al momento del ricovero è pratica consolidata in una buona parte dei reparti di degenza delle NPIA. I ragazzi si trovano così scollegati dalla dimensione virtuale, esperienza la cui intensità e complessità non risultano trascurabili al confronto con la vita cosiddetta reale. Sui social network gli adolescenti si relazionano e creano comunità, in uno spazio che si definisce in autonomia rispetto al mondo degli adulti.
È anche attraverso l'esperienza in questa dimensione che sperimentano il loro mondo emotivo in una fruizione frenetica di contenuti creati per comunicare efficacemente esperienze, sensazioni e suscitare reazioni polarizzate di apprezzamento o diniego. In un recente studio condotto su una popolazione di adolescenti ricoverati per comportamenti suicidari, i pazienti individuavano, attraverso interviste semi-strutturate, effetti positivi e negativi generati dall'utilizzo dello smartphone. Tra gli effetti negativi è stata rilevata in primis una certa difficoltà nell'autoregolazione del suo utilizzo, arrivando a forme di dipendenza che interferiscono con le attività quotidiane (studio, sonno, etc.) e amplificano il senso di isolamento e di solitudine dell'adolescente. Come ulteriore motivo di disagio, è stato riportato il sentimento di inadeguatezza che può comparire di fronte a contenuti che rappresentano modelli estetici, esperienze o beni di consumo desiderabili. L'adolescente in difficoltà, inoltre, sui social network, può facilmente trovare risonanza dei propri stati emotivi in contenuti che rinforzano comportamenti disfunzionali. D'altra parte, gli intervistati riconoscevano come vitale la possibilità offerta dal mezzo di mantenere e creare connessioni sociali, superando il limite della distanza fisica. I social media venivano apprezzati, infine, come strumento di informazione e di accesso a conoscenze relative anche ai temi della salute psicologica. La maggior parte degli adolescenti intervistati mostrava sentimenti ambivalenti rispetto alla prospettiva di riconnettersi al termine della degenza. Di fianco alla voglia di rientrare nella dimensione sociale virtuale, è emersa la preoccupazione di non essere in grado di gestire l'intensità e la velocità degli stimoli, il giudizio altrui e l'esposizione a contenuti ritenuti sensibili.
Comprendere e gestire oggi questo fenomeno richiede nuovi sforzi e nuove pratiche. Una prima riflessione potrebbe partire dal confronto sulle misure adottate nelle varie realtà ospedaliere e residenziali presenti sul territorio. La condivisione delle esperienze potrebbe guidare nuove pratiche virtuose a sostegno dell'adolescente e delle famiglie, volte a sostenere un percorso di educazione all'uso più consapevole dello strumento.

Francesca Perucco,
specializzanda in Neuropsichiatria Infantile, Università di Genova

Bibliografia

ISTAT, Indagine conoscitiva su bullismo e cyberbullismo. Online a: https://www.istat.it/it/archivio/228976

Weinstein E, Kleiman EM, Franz PJ, et al. Positive and negative uses of social media among adolescents hospitalized for suicidal behavior. J Adoles 2021;87:63-73.

Sezioni Regionali

La sezione regionale SINPIA prevede, da più di 7 anni, una struttura operativa e funzionale costituita da un Direttivo regionale che ha un rappresentante per ciascuna UOC territoriale, ospedaliera e universitaria, eletto dagli iscritti operanti all'interno della UO che rappresenterà. In particolare, in Sicilia sono presenti 9 Unità operative territoriali, ciascuna per Azienda Sanitaria Provinciale (ASP), 2 UO ospedaliere, Palermo e Acireale-ASP Catania, 3 universitarie, Palermo, Catania e Messina, 1 IRCCS (Oasi Troina). È stato inserito, inoltre, nel direttivo un eletto in rappresentanza dei neuropsichiatri infantili delle strutture convenzionate riabilitative ex art. 26 e un rappresentante di sezione regionale giovani, in linea con l'organizzazione nazionale. Il Direttivo si riunisce almeno tre volte l'anno e viene sempre consultato e informato dal segretario regionale riguardo ogni decisione inerente proposte formative o iniziative scientifiche (es. patrocini), raccordo con l'operatività del direttivo nazionale e delle sezioni nazionali, elaborati dei tavoli tecnici regionali in Assessorato sanità, in cui la SINPIA è ufficialmente rappresentata. Tutti gli iscritti e gli operatori, anche di profili multidisciplinari operanti nei servizi NPIA, sono attivamente invitati a partecipare ai gruppi di lavoro tematici, coordinati da un iscritto di esperienza nel topic del Gruppo di Lavoro (GdL). Al momento sono operativi i seguenti GdL: Disturbi del Comportamento Alimentare, ADHD, Cefalea Età Evolutiva, Encefalopatie Epilettiche, Psicopatologia adolescenziale, Psicofarmacologia, Disturbi neuropsicomotori del neonato e lattante, sezione giovani. Il coordinatore di ciascun gruppo propone gli obiettivi annuali, raccogliendo le proposte di tutti i partecipanti e autonomamente, informando per conoscenza il segretario, organizza le proprie riunioni (in presenza o da remoto).

L'annuale Congresso regionale SINPIA Sicilia ospita sempre una sessione dedicata alla presentazione del lavoro di ciascun GdL.

La sezione Sicilia ha ottenuto il proprio rappresentante, nella figura del segretario, all'interno del Tavolo Tecnico regionale per l'Autismo, che ha redatto il Piano Regionale Unitario per la rete dei servizi dedicati all'Autismo, decretato su Gazzetta Ufficiale Regionale, dall'Assessore Sanità, un proprio rappresentante nel Tavolo Tecnico sui DCA con emanazione di Linee Guida regionali, un proprio rappresentante nel Tavolo Tecnico Salute Mentale, uno nel Tavolo Tecnico sui DSA. Da 4 anni è costituito il Tavolo tecnico dedicato alla NPIA, con obiettivo di recepire e declinare le Linee di Indirizzo Nazionali sui Disturbi neuropsicologici e psichiatrici dell'età evolutiva (come da decretato in Conferenza Stato Regione). La costituzione del Tavolo è stata richiesta al segretario regionale SINPIA che ha indicato dei Direttori di UOC rappresentativi dei diversi territori e diversa tipologia di servizi (territoriali, universitari, ospedalieri). Sembra significativo inoltre che sia il precedente che l'attuale garante regionale per la persona disabile è un collega iscritto e attivo nel direttivo SINPIA.

Sebbene la calendarizzazione e concretizzazione degli obiettivi posti dai tavoli tecnici abbia pesantemente risentito delle interruzioni da pandemia, oltre che dalle "parafisiologiche o parapatologiche" lentezze della macchina politico-amministrativa regionale, l'interlocuzione è ufficialmente attiva e consente alla SINPIA di intervenire nei passaggi cruciali di riorganizzazione dei servizi, di definizione di PDTA, di autorizzazione di molecole di interesse NPIA nel Prontuario Farmaceutico Regionale e nella individuazione coerente di centri prescrittori.

Il Gruppo di lavoro su ADHD ha formalizzato la proposta, concordata con l'Assessorato regionale alla Salute, di consentire a ciascuna Azienda Sanitaria territoriale di chiedere di accreditare la propria UOC di NPIA quale Centro prescrittore per i farmaci indicati e per i quali è necessaria l'applicazione del protocollo che prevede ancora la registrazione sul portale AIFA. Ciò al fine di consentire un servizio di prossimità, integrando i Centri prescrittori ospedalieri già accreditati e attivi da anni, che costringono gli utenti a spostamenti verso gli stessi (in una regione molto grande e con difficoltà orografiche e di collegamenti viari), per prescrizioni che invece, dopo il primo assessment ed eventuali controlli periodici concordati con le UOC territoriali, dovrebbero consentire alle stesse (come già da anni attuato nell'ASP Catania tra territorio e ospedale di Acireale) di attuare coerentemente la presa in carico, con l'indispensabile lavoro scolastico e familiare, integrandolo con l'intervento farmacologico. Particolare attenzione si sta ponendo nel richiedere un percorso di continuità per l'età adulta, ricordando che in Sicilia le NPIA è nei Dipartimenti di Salute Mentale, onde permettere il diritto alla cura e presa in carico anche quando termina il compito della NPIA. Sempre nello sforzo di colmare il vulnus riguardante il passaggio della nostra utenza più fragile nell'età adulta, il gruppo di lavoro dedicato al PDTA per le Encefalopatire epilettiche, sta elaborando un percorso, insieme alle altre società scientifiche interessate (SIN, Lice), alle associazioni dei familiari e col supporto del garante regionale per la persona disabile, che crei continuità coerente di presa in carico globale anche per questa tipologia di utenza.

La SINPIA Sicilia ha inoltre elaborato le declinazioni regionali del progetto Nida (sull'intervento precoce in rete con neonatologi, pediatri LS e UONPIA) e i due Progetti Quality of Life per elaborazione di Progetti di Vita per persone

con autismo, promossi e finanziati da Istituto Superiore di Sanità, con avvio degli stessi dopo individuazione di un ente coordinatore e la costruzione di rete delle UONPIA.
Oltre al già citato Congresso regionale annuale e al patrocinio di diversi momenti regionali scientifici patrocinati da Sinpia Sicilia, fiore all'occhiello della sezione regionale è certamente il Corso residenziale di formazione in elettro-encefalografia dell'età evolutiva, da 26 anni svolto a cura del gruppo agrigentino capitanato da Antonio Vetro, ma sempre col contributo di tutti i servizi regionali di NPIA in cui si svolge attività clinica di epilettologia, organizzato direttamente da Sinpia (spesso in sinergia con altre società scientifiche, quali la LICE), per tanti anni nella splendida location di Siculiana marina e nell'ultimo biennio direttamente ad Agrigento. Giovani neuropsichiatri, pediatri e tecnici di neurofisiopatologia si formano e si confrontano annualmente con i loro colleghi più esperti e con ospiti di grande livello scientifico nazionale e internazionale. Proprio quest'anno abbiamo ricordato l'indimenticabile figura di Annette Beaumanoir, recentemente scomparsa, il cui contributo scientifico e umano è stato fondamentale nelle prime edizioni del corso.
L'attivismo della sezione viene premiato da un numero sempre molto alto di iscritti, sia storici che di giovani colleghi neo-iscritti.

Renato Scifo
Segretario SINPIA Sicilia

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

Il G*iornale di Neuropsichiatria dell'Età Evolutiva* pubblica editoriali, articoli scientifici originali, articoli brevi, review e casi clinici attinenti alla Disciplina. I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca. Il Giornale pubblica inoltre numeri monografici e forum tematici.

La Redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

Norme per l'invio dei manoscritti di cui si fa richiesta di pubblicazione

per posta elettronica all'indirizzo:
redazione.sinpia@gmail.com

1) Dichiarazione sottoscritta dagli Autori: "I sottoscritti Autori del lavoro … trasferiscono, nel caso della pubblicazione nel Giornale di Neuropsichiatria dell'Età Evolutiva, tutti i diritti d'Autore all'Editore. Essi garantiscono l'originalità del contenuto, che è conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca, e la non contemporanea valutazione del lavoro presso altre Riviste. Gli Autori affermano di essere in possesso delle necessarie autorizzazioni nel caso si tratti di sperimentazioni o di ricerche che coinvolgono l'uomo, svolte secondo i principi riportati nella Dichiarazione di Helsinki (1975, rev. 2000) e di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per l'eventuale riproduzione di immagini. Gli Autori dichiarano, nel caso si tratti di studi su cavie animali, che sono state rispettate le relative leggi nazionali e le linee guida istituzionali. Gli Autori dichiarano di essere gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo".
2) Conflitto di interessi. Gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti, donazioni o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Aziende i cui prodotti sono citati nel testo. Questa dichiarazione verrà trattata dal Direttore come una informazione riservata e non verrà inoltrata ai revisori. I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.

L'Editore fa presente che ogni autore o coautore di articoli pubblicati nella rivista è responsabile del materiale inviato e ogni autore o coautore si impegna a rispettare pienamente il Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016 relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati): Articolo 9. Trattamento di categorie particolari di dati personali - È vietato trattare dati personali che rivelino l'origine razziale o etnica, le opinioni politiche, le convinzioni religiose o filosofiche o l'appartenenza sindacale, nonché trattare dati genetici, dati biometrici intesi a identificare in modo univoco una persona fisica, dati relativi alla salute o alla vita sessuale o all'orientamento sessuale della persona.

Norme generali per la preparazione dei manoscritti
Il testo, in lingua italiana o inglese, dovrà essere redatto salvando i file in formato .RTF, .DOC o .DOCX. Non utilizzare, in nessun caso, programmi di impaginazione grafica (es. Adobe Indesign™). Non formattare il testo in alcun modo (evitare stili, bordi, ombreggiature ...); utilizzare solo gli stili di carattere come corsivo, grassetto, sottolineato. Non inviare il testo in PDF.

Il testo, in lingua italiana o inglese, dovrà essere corredato di:
a) Titolo del lavoro (in italiano e in inglese).
b) I nomi degli Autori e l'Istituto o Ente di appartenenza.
c) La rubrica cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio del Direttore).
d) Il nome, l'indirizzo, il recapito telefonico e l'e-mail dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.
e) 3-5 parole chiave (in italiano e in inglese).
f) Riassunto (in italiano e in inglese) che non deve superare i 2000 caratteri spazi inclusi per ciascuna lingua.
g) Bibliografia: va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi tre Autori, eventualmente seguiti da "et al". Le riviste devono essere citate secondo le abbreviazioni riportate su Pubmed. Esempi di corretta citazione bibliografica per:
articoli e riviste: Aarons GA, Brown SA, Hough RL, et al. Prevalence of adolescent substance use disorders across five sectors of care. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 2001;40:419-26.

libri: Carratelli TJ, Ferrara M, Monniello G, et al. Adolescenti e ricovero psichiatrico. Milano: F. Angeli 1998.
capitoli di libri o atti di Congressi: Milla PJ. Electrogastrography in childhood: an overview. In: Chen JDZ, McCallum RW, eds. Electrogastrography Principles and Applications. New York: Raven Press Ltd 1994, pp. 379-396.

h) Ringraziamenti, indicazioni di grants o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.
i) Le note, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo, a piè di pagina.

Le tabelle, numerate progressivamente con numeri romani e corredate di relativa didascalia, dovranno essere inserite alla fine del dattiloscritto, mentre i richiami alle stesse dovranno essere inserite all'interno del testo per permettere il corretto posizionamento nell'impaginato.
Le immagini dovranno essere fornite in file separati, salvate in formato .jpeg, .tiff, .pdf o .ppt. e con risoluzione di 300 dpi. Le didascalie possono essere inserite alla fine del testo ma i richiami alle figure dovranno essere inserite all'interno del testo per permettere il corretto posizionamento nell'impaginato. Non verranno accettate immagini inseriti in file di .DOC.
Tabelle e figure desunte da altre fonti dovranno sempre essere accompagnate dal permesso scritto del detentore del copyright (solitamente l'Editore) e la fonte originale sempre citata.
I farmaci vanno indicati col nome chimico. Solo se inevitabile potranno essere citati col nome commerciale (scrivendo in maiuscolo la lettera iniziale del prodotto e inserendo il nome della relativa casa farmaceutica, la città e il paese di appartenenza).
Agli Autori è riservata la correzione ed il rinvio (entro e non oltre 3 gg. dall'invio) delle sole prime bozze del lavoro.

Norme specifiche per le singole rubriche

1. Editoriale: a cura del Direttore Scientifico o su invito, entro 5000 caratteri spazi inclusi.

2. Case report e revisione letteratura: 20000 caratteri spazi inclusi compresi riassunto italiano e inglese, tabelle, figure e voci bibliografiche (massimo 15 voci), max 4 tra figure e tabelle.

3. Interviste+Articolo: entro 10000 caratteri spazi inclusi.

4. Area Sezioni Scientifiche SINPIA (neurologia, psichiatria, neuropsicologia, riabilitazione, epidemiologia):
autori (responsabili delle sezioni scientifiche o loro rappresentanti); forma articoli orginali.
Devono essere suddivisi nelle seguenti parti: Introduzione, Materiale e Metodi, Risultati, e Discussione. Di regola non devono superare i 40.000 caratteri spazi inclusi, compresi riassunto, tabelle (max 3), figure (max 3) e voci bibliografiche (massimo 20 voci). Il riassunto, in lingua italiana e inglese, non deve superare le 2000 battute (spazi inclusi) per ciascuna lingua. È richiesta la suddivisione nelle seguenti 4 sezioni: Introduzione (Introduction), Metodi (Methods), Risultati (Results), Discussione (Discussion). Nella sezione Introduzione va sintetizzato con chiarezza l'obiettivo (o gli obiettivi) del lavoro, vale a dire l'ipotesi che si è inteso verificare; nei Metodi va riportato il contesto in cui si è svolto lo studio (struttura ospedaliera, centro specialistico…), il numero e il tipo di soggetti analizzati, il disegno dello studio (randomizzato, in doppio cieco…), il tipo di trattamento e il tipo di analisi statistica impiegata. Nella sezione Risultati vanno riportati i risultati dello studio e dell'analisi statistica. Nella sezione Discussione va riportato il significato dei risultati soprattutto in funzione delle implicazioni cliniche.

5. Spazio Associazioni (pazienti/famiglie): 5000 caratteri spazi inclusi.

6. Recensione di un Libro: a cura della redazione, 5000 caratteri spazi inclusi.

7. Lettere (segnalazione di problematiche cliniche/ casi clinici, criticità cliniche/organizzative, aree di ricerca innovative, aspetti organizzativi e buone prassi): entro 3000 caratteri spazi inclusi.

I dati personali dell'Autore saranno gestiti dall'Editore, nel pieno rispetto della vigente normativa sulla tutela della Privacy, ai sensi dell'art. 13 del regolamento UE 2016/679. Ai sensi degli articoli 15-20 del GDPR l'Autore potrà esercitare specifici diritti, tra cui quello di ottenere l'accesso ai dati personali in forma intelligibile, la rettifica, l'aggiornamento o la cancellazione degli stessi. L'Autore avrà inoltre diritto ad ottenere dall'Editore la limitazione del trattamento, potrà inoltre opporsi per motivi legittimi al trattamento dei dati. Nel caso in cui l'Autore ritenga che i trattamenti che Lo riguardano violino le norme del GDPR, ha diritto a proporre reclamo all'Autorità Garante per la Protezione dei Dati Personali ai sensi dell'art. 77 del GDPR. Titolare del trattamento dei dati, ai sensi dell'art. 4.1.7 del GDPR è Donatella Paoletti per Pacini Editore Srl., con sede legale in 56121 Pisa, Via A Gherardesca n. 1. Per esercitare i diritti ai sensi del GDPR di cui al punto 6 L'Autore potrà effettuare ogni richiesta di informazione al seguente indirizzo di posta elettronica: privacy@pacinieditore.it. Per ulteriori approfondimenti fare riferimento al sito web http://www.pacinieditore.it/privacy/