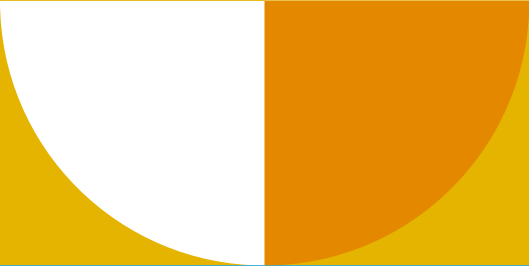




Organo Ufficiale della
SOCIETÀ ITALIANA
di **NEUROPSICHIATRIA**
dell'**INFANZIA** e dell'**ADOLESCENZA**

www.sinpia.eu



Giornale di **NEUROPSICHIATRIA** **DELL'ETÀ EVOLUTIVA**

Censito in PsycINFO e Elsevier Nursing Database EMcare



VOL. 43
01 2023



PACINI
EDITORE
MEDICINA



Censito 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)

Farruggia Rocco (Membro)

Leuzzi Vincenzo (Membro)

Molteni Massimo (Membro)

Coordinatori Sezioni Scientifiche

Nardo Nardocci

Rosamaria Siracusanò

Andrea Guzzetta

Elisa Colombi

Stefania Millepiedi

Michele Suprani

Segretari Regionali SINPIA

Ancora Enza (Lazio)

Capriotti Tiziana (Umbro-Marchigiana)

Cocchiario 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

D'Amico Laura

Grumi Serena

Morelli Federica

Parravicini Stefano

Pasca Ludovica

Perucco Francesca

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@pacineditore.it - www.pacinieditore.it

Direttore Responsabile: Patrizia Alma Pacini



INDICE

Introduzione

R. Borgatti, E.M. Fazzi	1
-------------------------------	---

Editoriale

La psicofarmacologia in età adolescenziale M. Del Zompo	2
--	---

Case report e Revisione letteratura

Schizofrenia a esordio precoce in un adolescente con intossicazione da cannabis: causalità o correlazione? <i>Early-onset schizophrenia in an adolescent with cannabis intoxication: causality or correlation?</i> R. Murtas, V. Barrui, M.G. Ledda	3
---	---

“Si arrampica in maniera eccessiva?” Importanza di un corretto inquadramento diagnostico dell'ADHD nei pazienti con la Sindrome di Duchenne <i>“Often runs or climbs excessively”</i> : importance of an accurate ADHD diagnosis in Duchenne Muscular Dystrophy L. Di Natale, R. Origliasso, C. Balia	7
---	---

Area Sezioni Scientifiche

ADHD e metilfenidato: il progetto europeo ADDUCE (<i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects</i>) <i>ADHD and methylphenidate</i> : <i>The ADDUCE (Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects) project</i> S. Carucci	11
--	----

Terapia con metilfenidato e autismo: vent'anni dopo <i>Methylphenidate and autism: twenty years later</i> A. Di Martino, N. Adamo	18
---	----

Dimensioni del temperamento in bambini e adolescenti con Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività-Impulsività (DDAI) e in controlli sani <i>Temperament dimensions in children and adolescents with Attention-Deficit, Hyperactivity-Impulsivity Disorder (ADHD) and healthy controls</i> A. Carta, S. Sotgiu	24
---	----

L'intervista

Il ricordo del Prof. Alessandro Zuddas: intervista al Dott. Gabriele Masi, Responsabile dell'UOC di Neuropsichiatria-Psichiatria e Psicofarmacologia dell'Età Evolutiva dell'IRCCS Stella Maris, Pisa <i>a cura della Dott.ssa S. Carucci</i>	34
--	----

Il ricordo del Prof. Alessandro Zuddas: intervista alla Prof.ssa Antonella Gagliano, Professoressa Associata di Neuropsichiatria Infantile presso l'Università di Messina <i>a cura della Dott.ssa R. Siracusano</i>	37
---	----

Sezioni Regionali

Sezione regionale SINPIA Sardegna	40
---	----



Spazio Associazioni

AIFA APS - Associazione Italiana Famiglie ADHD	41
--	----

Recensione

Tobia Banaschewski, David Coghill, Alessandro Zuddas. <i>Oxford Textbook of Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i> . Oxford: Oxford University Press 2018. a cura di G. Masi	42
--	----

Lettere

Saluto dei medici della clinica di Cagliari	44
Saluto del Prof. Luigi Mazzone	44
Saluto degli Specializzandi	45
Saluto del Collegio dei professori universitari	45
Saluto del Prof. Samuele Cortese	46

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 di prendere visione della Privacy Policy al seguente link: <http://www.pacinieditore.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. Cherardesca 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 Maggio 2023
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it



Introduzione

Renato Borgatti¹, Elisa Maria Fazzi²

¹ Direttore GINPEE; ² Presidente SINPIA

Caro Lettore,

difficile aprire questo primo numero del 2023 senza sentimenti di commozione e di rimpianto. È un numero davvero speciale questo che il Direttivo della nostra società ha voluto interamente dedicare al ricordo del Professor Alessandro Zuddas, che ci ha lasciato nel luglio del 2022.

È stato realizzato grazie ai contributi di tanti compagni di viaggio che di Alessandro sono stati maestri, amici, colleghi e allievi; persone che hanno condiviso la dimensione scientifica ma anche la carica umana che Alessandro ha saputo mettere in tutto ciò che ha fatto. Come redazione siamo veramente molto grati agli Autori per aver testimoniato tutto questo negli scritti che ci sono pervenuti.

Abbiamo pensato di non modificare il tradizionale format del giornale ma di personalizzarlo intorno alla figura di Alessandro, per confezionare un numero che fosse allo stesso tempo in linea con la tradizione ma anche “speciale” come speciale è stato il Professore.

Troverete quindi un *editoriale* a cura della Professoressa Del Zoppo che introduce il delicato tema della psicofarmacologia in età evolutiva, a cui Alessandro ha dedicato molto dei suoi studi e del suo impegno clinico e formativo. I *case reports* sono stati affidati ai giovani colleghi della scuola di specializzazione di Cagliari, mentre gli *articoli originali* sono stati appannaggio di allievi del professore ormai affermati che hanno affrontato i temi a lui più cari. Le *interviste*, che invitiamo ad ascoltare anche sul sito della SINPIA, sono forse la parte più emozionante del numero perché hanno coinvolto “compagni di viaggio” della avventura scientifica di Alessandro. Infine sono state mantenute le classiche rubriche del giornale adattandole al contesto: così *Sezioni Regionali* è dedicata alla Sardegna, nella rubrica *Associazioni* è stata presentata AIFA (Associazione Italiana Famiglie ADHD) e come *Libro* è stato scelto uno degli ultimi editati dal Professor Zuddas. Nella sezione *Lettere* avremmo voluto riportare le tante testimonianze di stima e affetto che sono arrivate alla SINPIA e che si possono trovare sul sito web ufficiale: ne abbiamo trascritte alcune, che nell'insieme trasmettessero l'idea degli aspetti poliedrici della personalità del professo Zuddas.

Il Direttivo della SINPIA ha voluto che questo numero, oltre che on-line per tutti i Soci della nostra società, circolasse anche in formato cartaceo. L'intento è che il fascicolo non riposi su uno scaffale ma giri tra le mani di tante persone attivando pensieri, stimolando dibattiti e indirizzando non solo la ricerca ma anche la pratica clinica. È l'eredità che ci ha lasciato Alessandro Zuddas: studio e ricerca al servizio della persona.

La psicofarmacologia in età adolescenziale

Maria Del Zompo

Professore Emerito di Farmacologia presso il Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Cagliari

Le neuroscienze studiano il cervello sottoposto a una notevole varietà di stimoli, anche in vivo, e iniziano a chiarire i complessi circuiti che presiedono alle decisioni, evidenziando come la rottura degli equilibri strutturali e funzionali cerebrali porti alla comparsa di patologie psichiatriche gravi, diffuse anche nella popolazione infantile, che devono essere curate con terapie adeguate come gli psicofarmaci.

La psicofarmacologia è stata indispensabile per lo sviluppo delle moderne neuroscienze e ora disponiamo di farmaci efficaci per la sintomatologia della maggior parte dei disturbi psichiatrici. Il limite principale dei trattamenti disponibili è la mancanza di specificità di target farmacologici e di aree cerebrali; per questo vengono colpiti un numero variabile di bersagli e compaiono anche reazioni avverse da farmaco. Sarebbe importante avere a disposizione trattamenti più specifici, ma questo ora non è possibile a causa della limitata conoscenza della funzionalità del cervello e, di conseguenza, della patogenesi dei disturbi mentali. Questo è il problema della medicina moderna che, nella stragrande maggioranza dei casi, cura i sintomi ma non riesce a guarire le malattie. Per questo la ricerca è sempre più orientata a scoprire i meccanismi fisiopatologici regionali dei disturbi psichiatrici anche con studi di genetica e di epigenetica.

Gli psicofarmaci hanno rafforzato l'armamentario dei clinici, ma anche trasformato la concettualizzazione dei disturbi psichiatrici, perciò anche il ruolo del neuropsichiatra infantile è cambiato e la conoscenza della psicofarmacologia è un requisito per la buona pratica psichiatrica nel periodo infantile. La sfida oggi è bilanciare la gestione dei farmaci con un approccio alla cura incentrato sul paziente, al fine di stabilire la migliore alleanza terapeutica possibile, che a sua volta migliora l'impegno terapeutico e l'aderenza ai farmaci.

La nuova generazione di psicofarmaci ha mostrato alcuni vantaggi di efficacia clinica e maggiore controllo delle reazioni avverse rispetto ai più vecchi, ma ha fatto emergere nuovi problemi di tollerabilità e sicurezza, ancora più critici in età infantile. Infatti non più di un terzo dei farmaci attualmente prescritti ai bambini non è stato specificamente studiato per la sicurezza e l'efficacia in età pediatrica. Inoltre, i meccanismi d'azione che portano agli effetti clinici degli psicofarmaci non sono del tutto chiariti. Un aiuto può venire dalla nomenclatura basata sulle neuroscienze che aiuta nella scelta della molecola migliore per quel dato disturbo.

Nell'ultimo decennio c'è stato un costante calo nella scoperta di nuovi farmaci psicotropi, a causa della assenza di ricerca e sviluppo delle multinazionali del farmaco, stimolando così ricercatori e clinici a studiare nuovi approcci e nuovi target e a progettare studi clinici che dimostrino i vantaggi clinici e il rapporto rischio/beneficio nell'uso degli psicofarmaci. La scoperta di nuove molecole potrà permettere di avere maggiori e migliori opzioni terapeutiche e di far progredire la nostra comprensione della fisiopatologia delle malattie psichiatriche nell'infanzia. O viceversa!

Ci sono considerazioni importanti nel trattamento farmacologico dei disturbi psichiatrici, oltre l'efficacia e la tollerabilità dei composti. L'aumento dei tassi di prescrizione di psicofarmaci in età infantile ha destato l'attenzione da parte dei media. Si sottolinea il pericolo che altre componenti essenziali dell'assistenza clinica vengano trascurate, col rischio che i neuropsichiatri infantili vengano considerati poco più che "spacciatori di pillole". Gli oppositori dei farmaci psicotropi per i bambini alimentano il dibattito denunciando la "sovra-medicazione" dei bambini. In Italia sono gli antiepilettici a coprire più della metà del consumo e i farmaci psicotropi vengono prescritti ai minori sulla scorta di un piano terapeutico redatto da specialisti e, nel caso del metilfenidato, esiste un Registro nazionale di farmacovigilanza presso l'ISS che consente anche di mantenere i pazienti sotto osservazione.

Dobbiamo contrastare questo resoconto, provocatorio e incompleto, sostenendo il ruolo del cervello e del suo malfunzionamento nel provocare i disturbi mentali presenti anche in età infantile. L'approccio deve tuttavia essere prudente, personalizzato e integrato; il dibattito sgombrato da emotività e posizioni precostituite, e fondato su evidenze scientifiche. Stimolare la divulgazione delle ricerche e combattere lo stigma sulle malattie mentali in età infantile sono due battaglie che neuropsichiatri infantili e neuroscienziati devono combattere insieme, per raccontare sia le scoperte sia la lunga strada che ancora abbiamo davanti per comprendere il funzionamento del cervello e, di conseguenza, le sue malattie. Certo siamo ancora lontani dalla comprensione di tutti i meccanismi alla base del malfunzionamento del cervello, ma approfondire le ricerche in questo campo ci permetterà di studiare nuove soluzioni per vincere la sfida contro quel "male oscuro" che è la malattia mentale, a partire dall'età infantile.

CASE REPORT E REVISIONE LETTERATURA

Schizofrenia a esordio precoce in un adolescente con intossicazione da cannabis: causalità o correlazione?

Early-onset schizophrenia in an adolescent with cannabis intoxication: causality or correlation?

Rita Murtas¹, Vanessa Barrui¹, Maria Giuseppina Ledda²

¹ Dipartimento di Scienze Biomediche, Sezione Neuroscienze e Farmacologia Clinica, Università degli Studi di Cagliari; ² SC Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Ospedale Microcitemico "A. Cao", ASL Cagliari

Riassunto

I disturbi dello spettro schizofrenico si manifestano più di frequente in adolescenza e più di rado nella fanciullezza. A caratterizzare tali disturbi è l'alterazione del *reality testing* con conseguente compromissione del funzionamento globale in tutti i contesti di vita (familiare, sociale e scolastico). Se i sintomi si manifestano tra i 13 e i 17 anni, si configura una schizofrenia a esordio precoce (*Early Onset Schizophrenia*, EOS) mentre se si manifestano prima dei 13 anni si definisce schizofrenia a esordio molto precoce (*Very Early Onset Schizophrenia*, VEOS). L'insorgenza dei disturbi dello spettro schizofrenico è mediata da fattori genetici ereditabili e da fattori precipitanti (stressors) tra cui l'abuso di sostanze (in particolare la cannabis). È da tempo dimostrato che nei pazienti schizofrenici maschi, l'uso di cannabis è associato a un esordio molto precoce, a una maggiore incidenza di sintomi negativi, a una minore risposta alla terapia farmacologica e a una prognosi peggiore. Il caso che esponiamo è quello di un ragazzo di 17 anni giunto in urgenza per un severo esordio psicotico caratterizzato dalla compresenza di sintomi positivi, negativi, bizzarrie comportamentali e grave compromissione del funzionamento globale. Il ragazzo dall'età di 11 anni inizia a usare cannabinoidi in modo continuativo. Durante il ricovero presenta positività per SARS-CoV-2 e rialzo febbrile, pertanto per escludere psicosi dovute a cause infiammatorie e autoimmuni è stato sottoposto a RMN encefalo, rachicentesi, pannello immunitario: tutti nella norma. Dopo sette mesi di follow-up di astinenza da cannabis e di buona *compliance* alla terapia farmacologica, si osserva la persistenza di sintomi positivi, negativi e cognitivi. Questi aspetti pongono interrogativi sull'inquadramento diagnostico attuale: psicosi secondaria indotta da cannabinoidi o psicosi primaria slatentizzata dai cannabinoidi?

Parole chiave: schizofrenia, psicosi, uso precoce di cannabis, maturazione cerebrale in adolescenza

Summary

Schizophrenia spectrum disorders begin most frequently in adolescence and less frequently in childhood. When the symptoms occur between the ages of 13 and 17, it is defined as early onset schizophrenia (EOS); very early schizophrenia (VEOS) when the age of onset is < 13 years. The early onset forms show a more severe evolution, a higher frequency of negative symptoms and greater evidence of exposure to drugs or substances compared to adults. Their etiopathogenesis involves multifactorial factors (heritable genetic substrates) and precipitating factors, such as life stressors and substance abuse (particularly cannabis). Regular cannabis use can unleash the symptoms of schizophrenia in predisposed subjects. Patients with schizophrenia who regularly use cannabinoid show an earlier age of onset, more psychotic symptoms, less response to drug therapy, and a worse prognosis compared to those who are not habitual cannabinoid users. This case report is about a 17 year-old male who developed a first psychotic disorder with positive and negative symptoms, odd behaviors and severe global functioning impairment. From the age of 11, the boy started to use cannabinoids in a continuous manner. During hospitalization he tested positive for SARS-CoV-2 and presented with fever; inflammatory causes were excluded by brain MRI, lumbar puncture, immune panel: all negative. He was discharged from the children's psychiatric hospital, with a diagnosis of schizophreniform disorder and cannabis use disorder. After 7 months of follow-up and cannabis abstinence, in spite of his overall improvement and good compliance with drug treatment, he still showed positive, negative and cognitive symptoms. These features raise questions about the current diagnostic framework: a psychosis secondary to the use of highly concentrated cannabinoids or a primary psychosis eased by cannabinoid exposure itself?

Key words: schizophrenia, psychosis, drug-induced psychosis, brain maturation in adolescence

CORRISPONDENZA

Rita Murtas, Università degli studi di Cagliari, S.C Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Ospedale Pediatrico Microcitemico "A. Cao", Cagliari - Email: murtas.ri@gmail.com

INTRODUZIONE

La schizofrenia è un disturbo del neurosviluppo che causa un'alterazione del *reality testing* e del funzionamento globale in tutti i domini, personale, sociale e lavorativo ¹. I criteri diagnostici della malattia comprendono: a) sintomi positivi come allucinazioni, deliri, disturbi formali del pensiero e comportamento bizzarro; b) sintomi negativi come appiattimento affettivo, alogia, apatia, anedonia; c) sintomi cognitivi che includono deficit nella memoria verbale e di lavoro, tempi di elaborazione delle informazioni prolungati, difficoltà nel ragionamento astratto e disturbi dell'attenzione. Il disturbo esordisce tipicamente nella tarda adolescenza o nella prima età adulta e colpisce circa 21 milioni di persone al mondo; la prevalenza media a livello globale si aggira tra lo 0,5-1,0% della popolazione ². Nella schizofrenia a esordio precoce (*Early Onset Schizophrenia*, EOS) i sintomi si manifestano tra i 13 e i 17 anni, mentre se l'esordio avviene prima dei 13 anni la schizofrenia viene definita a esordio molto precoce (*Very Early Onset Schizophrenia*, VEOS). Diversi studi evidenziano che VEOS/EOS rappresentano forme più severe di schizofrenia con una frequenza più elevata di allucinazioni, sintomi negativi, bizzarrie comportamentali e una prognosi peggiore ³. L'eziologia è multifattoriale: fattori genetici, ambientali, sociali e processi patologici a carico del cervello svolgono un ruolo preponderante nella sua determinazione. La schizofrenia è associata ad alterazioni nell'architettura cerebrale e cambiamenti nella neurotrasmissione della dopamina, quest'ultima direttamente correlata ad allucinazioni e deliri ⁴.

L'abuso di cannabis è un fenomeno comune tra gli adolescenti. La sostanza psicoattiva dominante nella Cannabis sativa è il tetraidrocannabinolo (THC). Il THC agisce come gli endocannabinoidi sui recettori CB1 e CB2, agendo come un agonista parziale (non puro) ⁵. L'adolescenza è un periodo di profonda vulnerabilità evolutiva in cui si verificano cambiamenti neurali strutturali e funzionali cruciali per il neurosviluppo. Prove cliniche e precliniche hanno rivelato numerosi effetti dannosi di lunga durata indotti dal consumo cronico di cannabis durante l'adolescenza. Nello specifico, l'esposizione al THC nell'età evolutiva è stata associata a un'ampia gamma di disturbi cognitivi, a una maggiore vulnerabilità per disturbi neuropsichiatrici e a significative anomalie neuroanatomiche e disfunzioni nel sistema mesocorticolimbico. Prove recenti mostrano che l'attivazione del recettore CB1 da parte del THC può diminuire la produzione del fattore di crescita neuronale, interferendo sulla maturazione neuronale e la sinaptogenesi. Questi fattori giocano un ruolo importante nello sviluppo del cervello durante la pubertà, ecco perché l'azione del THC impatta maggiormente sul cervello dell'adolescente rispetto a quello dell'adulto ⁶⁻⁷.

L'associazione tra cannabis e psicosi negli ultimi decenni è stata ampiamente documentata ⁸. L'uso protratto di cannabis è associato a maggiori probabilità di riportare una diagnosi di schizofrenia/psicosi nel corso della vita. Da una recente revisione sistematica emerge che i fattori prognostici negativi siano: l'età di abuso, il consumo protratto nel tempo e il sesso maschile ⁹.

Il trattamento iniziale della psicosi acuta prevede l'utilizzo di D2-bloccanti, altrimenti noti come farmaci antipsicotici orali di seconda generazione (SGA). Diversi SGA hanno mostrato una superiorità rispetto al placebo nei disturbi psicotici. Tra i più utilizzati il risperidone (1-6 mg) ¹⁰ e il lurasidone (40-80 mg/die), che nel 2017 ha ricevuto l'approvazione della FDA per il trattamento della schizofrenia negli adolescenti e si è mostrato efficace sui sintomi positivi e negativi ¹¹. La schizofrenia richiede una diagnosi clinica, sono tuttavia indispensabili indagini di laboratorio e radiografiche specifiche per escludere cause responsabili di psicosi secondarie: TC/RM encefalo, elettroencefalogramma, funzionalità tiroidea, sierologia per malattie autoimmuni, screening tossicologico ¹².

CASO CLINICO

L., 17 anni, è unicogenito di genitori separati da quando aveva due anni. L. ha trascorso l'infanzia e l'adolescenza con la madre vedendo saltuariamente il padre. Riferita familiarità per patologie psichiatriche: madre affetta da disturbo depressivo maggiore in parziale remissione e disturbo borderline di personalità; in giovane età ha presentato ideazione suicidaria attiva e tentativi suicidari; zio materno affetto da disturbo schizofrenico paranoideo. Il padre fa uso di sostanze cannabinoidi (in passato anche cocaina) e ha trascorso un periodo di reclusione in regime carcerario. Gravidanza normodecorsa. Parto cesareo d'urgenza per sofferenza fetale. Sviluppo psicomotorio riferito nella norma. Scuola materna a tre anni, riferita buona socializzazione e rispetto delle regole. L. durante gli anni della Scuola primaria e Secondaria di I grado sviluppa sintomi psicopatologici di tipo internalizzante (come ansia e depressione) ed esternalizzante (comportamenti oppositivo provocatori, etero-aggressività verso oggetti, problemi di condotta).

STORIA DEL DISTURBO

L. ha 17 anni quando, a metà luglio 2022, giunge alla nostra osservazione per "sospetto episodio psicotico". Dall'anamnesi emerge che il ragazzo nel mese di gennaio interrompe la 3^a classe dell'Istituto alberghiero trasferendosi nel domicilio dei nonni paterni. A maggio i familiari riportano ritiro sociale e uso abituale di cannabinoidi, povertà dell'eloquio, difficoltà a seguire il senso

delle conversazioni, comportamenti inusuali e sospettosità (andava in giro con un coltello). Si apprende, inoltre, che L. inizia a usare cannabinoidi all'età di 11 anni; tale consumo nel tempo è diventato pluriquotidiano. Nel giugno 2018, la madre si era rivolta alla Neuropsichiatria Infantile del territorio dove erano stati proposti interventi di sostegno psicologico e di supporto, mai attivati per scarsa compliance del ragazzo.

In merito allo stato psichico al momento dell'ingresso in reparto, il livello di coscienza appare fluttuante, con alterazioni dello stato psichico e riduzione della capacità attentive. Durante il colloquio L. si mostra mutacico, risponde alle domande con distacco, facies amimica, contatto visivo scarso. L'umore è irritabile e instabile, l'affettività inappropriata con risate incongrue. Il ragazzo appare ipervigile, preoccupato e teso, il range emozionale è smorzato. Emergono alterazioni delle senso-percezioni intuibili dal comportamento non verbale e disturbi del contenuto del pensiero, critica e *insight* sono assenti. Durante il ricovero L. presenta positività per SARS-CoV-2 e rialzo febbrile (38,4 °C). Per escludere encefaliti infiammatorie e autoimmuni viene sottoposto a RMN encefalo, rachicentesi, pannello immunitario: tutti nella norma. La valutazione del livello cognitivo (WAIS-IV) mostra i seguenti punteggi: ICV 94, IRP 79, IML 75, IVE 64, QI 74. L'intervista (Kiddie-SADS-PL DSM 5) alla madre rivela che all'età di 14 anni L. aveva mostrato (dopo rottura sentimentale) umore depresso, marcata apatia, anedonia, crisi di pianto che si sarebbero protratti per mesi. Nel quadro attuale emergono umore irritabile, crisi di rabbia, pensieri di morte, idee di riferimento, deliri di controllo e di persecuzione, contenuto insolito del pensiero, allucinazioni uditive, voci dialoganti e allucinazioni somatiche. Alla Brief Psychiatric Rating scale (BPRS) emergono sintomi positivi quali insolito contenuto del pensiero, allucinazioni, sospettosità, e negativi, come appiattimento affettivo, ritiro emotivo, affettività inappropriata, ma anche comportamenti bizzarri, ansia, sentimenti di colpa, depressione, distraibilità ed eccitazione.

TERAPIA FARMACOLOGICA

Il 28 luglio si introduce il risperidone sino alla posologia di 5 mg/die. A partire dalla terza settimana L. appare meno agitato e più accessibile. Per la presenza di marcati sintomi affettivi quali irritabilità, rabbia, grandiosità, agitazione si introduce il litio solfato (Resilient 83 mg) fino alla dose di 1 cp + 1/2 (litiemia 0.49 mm/L). Il 30 agosto viene dimesso e sulla base dei dati anamnestici, delle valutazioni cliniche e del criterio temporale si pone la diagnosi di disturbo psicotico indotto da cannabis. Dopo un mese di terapia, L. mostra parziale regressione sintomatologica, aumento di peso e rallentamento. Il 15 settembre si effettua switch farmacologico dal

risperidone al lurasidone fino alla posologia di 111 mg, con il quale si osserva una graduale riduzione delle dispersezioni e dei disturbi della forma e del contenuto del pensiero. Persistono fluttuazioni dell'umore con irritabilità e alcune bizzarrie comportamentali. Dopo sette mesi di follow-up e di astinenza da cannabinoidi si osserva miglioramento clinico, permangono tuttavia idee di riferimento, appiattimento affettivo e disturbi cognitivi.

DISCUSSIONE

L. è stato esposto in età precoce a numerosi eventi stressogeni: ha subito ipossia perinatale, è cresciuto in un ambiente familiare disfunzionale e ha iniziato precocemente a fare uso continuativo di cannabinoidi. L'uso della cannabis in adolescenza implementa l'associazione tra rischio genetico di schizofrenia e alterazioni nella maturazione corticale¹³. Tale effetto sembra più evidente nel sesso maschile, in quanto aumentati livelli di testosterone potenziano l'azione degli agonisti del CB1 distribuiti soprattutto nell'ippocampo e nella corteccia prefrontale. L'attivazione del recettore CB1 da parte del THC altera il normale funzionamento del sistema endocannabinoide implicato nelle normali funzioni cognitive ed emotive⁵. L'esposizione cronica alla cannabis altera lo spessore corticale, riduce la plasticità cerebrale e riduce i livelli plasmatici di fattori neurotrofici, (es. BDNF), essenziali per lo sviluppo neuronale e la plasticità sinaptica¹⁴.

Nel nostro caso, il persistere della sintomatologia psicotica nel ragazzo dopo un follow-up di sette mesi di astinenza da cannabis ci pone di fronte a dei quesiti diagnostici: si tratta di un disturbo psicotico indotto da cannabis oppure di un disturbo psicotico primario slatentizzato dall'uso precoce e prolungato di sostanze? Quest'ultima sembrerebbe l'ipotesi più probabile considerata anche la familiarità per schizofrenia e l'esposizione precoce a numerosi eventi interferenti sullo sviluppo cerebrale; è verosimile tuttavia che soltanto un follow-up più prolungato consentirà di formulare una diagnosi più accurata¹⁴. La complessità di questi disturbi necessita di una accurata valutazione psichiatrica e medica e di interventi multimodali: 1) utilizzo di antipsicotici SGA per ridurre i sintomi negativi e migliorare i sintomi cognitivi; 2) valutare l'inserimento di farmaci che possano stabilizzare l'umore e ridurre l'ansia e l'irritabilità; 3) effettuare accurato monitoraggio farmacologico per valutare l'andamento dei sintomi e individuare effetti avversi; 4) favorire interventi psicoterapici e di skills training per migliorare le abilità cognitive, sociali e occupazionali; 5) Screening tossicologici per le sostanze di abuso per impedire il rischio di una ricaduta¹.

“Is the party over?”, si legge in un report sugli effetti della cannabis sui disturbi psichiatrici giovanili¹⁵. Considerando gli effetti tossici della cannabis sul neurosviluppo forse la “festa” è davvero finita. Da un recente studio è emerso che durante il lockdown si è verificato un raddoppiamento dell’uso di cannabinoidi tra gli adolescenti con concomitante riduzione della percezione del rischio associato: i ragazzi credono sempre meno che l’uso quotidiano di cannabis possa predisporre a disturbi psichiatrici¹⁴. Considerando che l’adolescenza rappresenta un periodo di spiccata vulnerabilità durante la quale gli insulti esterni possono indurre profondi rimodellamenti nella maturazione e nella funzionalità del cervello, risulta cruciale attuare politiche di prevenzione sanitaria per sensibilizzare l’opinione pubblica sui rischi dell’esposizione alla cannabis, sull’importanza di ritardare l’età del suo utilizzo e di limitare il suo consumo.

Bibliografia

- 1 McClellan J, Stock S. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52:976-90.
- 2 Faden J, Citrome L. Schizophrenia: One Name, Many Different Manifestations. *Med Clin North Am* 2023;107:61-72.
- 3 Coulon N, Godin O, Bulzacka E et al. Early and very early-onset schizophrenia compared with adult-onset schizophrenia: French FACE-SZ database. *Brain Behav* 2020;10:e01495.
- 4 Howes OD, Shatalina E. Integrating the Neurodevelopmental and Dopamine Hypotheses of Schizophrenia and the Role of Cortical Excitation-Inhibition Balance; *Biol Psychiatry* 2022;92:501-513.
- 5 Hurd YL, Manzoni OJ, Pletnikov MV et al. Cannabis and the Developing Brain: Insights into Its Long-Lasting Effects. *J Neurosci* 2019;39:8250-8258.
- 6 Kaur N, Bastien G, Gagnon L et al. Variations of cannabis-related adverse mental health and addiction outcomes across adolescence and adulthood: A scoping review. *Front Psychiatry* 2022;13:973988.
- 7 Dhein S. Different Effects of Cannabis Abuse on Adolescent and Adult Brain. *Pharmacology* 2020;105:609-617.
- 8 Tirado-Muñoz, J, Lopez-Rodriguez AB, Fonseca F et al. Effects of cannabis exposure in the prenatal and adolescent periods: Preclinical and clinical studies in both sexes. *Front Neuroendocrinol* 2020;57:100841.
- 9 Fischer AS, Tapert SF, Louie DL et al. Cannabis and the Developing Adolescent Brain. *Curr Treat Options Psychiatry* 2020;7:144-161.
- 10 Fiorillo A, Cuomo A, Sampogna G et al. Lurasidone in adolescents and adults with schizophrenia: from clinical trials to real-world clinical practice. *Expert Opin Pharmacother* 2022;23:1801-1818.
- 11 Orzelska-Górka J, Mikulska J, Wiszniewska A et al. New Atypical Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia and Depression. *Int J Mol Sci* 2022;23:10624.
- 12 Hany M, Rehman B, Azhar Y et al. Schizophrenia. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing 2023.
- 13 Cheon EJ, Bearden CE, Sun D et al. Cross disorder comparisons of brain structure in schizophrenia, bipolar disorder, major depressive disorder, and 22q11.2 deletion syndrome: A review of ENIGMA findings. *Psychiatry Clin Neurosci* 2022;76:140-161.
- 14 De Felice M, Laviolette SR. Reversing the Psychiatric Effects of Neurodevelopmental Cannabinoid Exposure: Exploring Pharmacotherapeutic Interventions for Symptom Improvement. *Int J Mol Sci* 2021;22:7861.
- 15 Rey JM, Martin A, Krabman P. Is the party over? Cannabis and juvenile psychiatric disorder: the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:1194-1205.

CASE REPORT E REVISIONE LETTERATURA

“Si arrampica in maniera eccessiva?” Importanza di un corretto inquadramento diagnostico dell'ADHD nei pazienti con la Sindrome di Duchenne

“Often runs or climbs excessively”: importance of an accurate ADHD diagnosis in Duchenne Muscular Dystrophy

Lorenzo Di Natale¹, Roberto Origliasso¹, Carla Balia²¹ Dipartimento di Scienze Biomediche, Sezione Neuroscienze e Farmacologia Clinica, Università degli Studi di Cagliari; ² SC Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Ospedale Microcitemico A. Cao, ASL Cagliari

Riassunto

La distrofia muscolare di Duchenne (DMD) è una patologia neuromuscolare caratterizzata da progressiva riduzione delle capacità motorie del paziente, fino alla perdita della deambulazione autonoma. Tra le comorbidità della DMD si annoverano diverse condizioni neuropsichiatriche quali: disabilità cognitiva, disturbo d'ansia, disturbo dell'umore, Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (*Attention-Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD). Il caso che presentiamo è un ragazzo di 14 anni seguito per ADHD e DMD. Si evidenzia la difficoltà a utilizzare le interviste/scale che indagano l'iperattività in un ragazzo con grave compromissione motoria, ma che, tuttavia, vive le stesse difficoltà e disagi che caratterizzano tutti i ragazzi iperattivi con possibili conseguenti sintomi d'ansia e depressivi, impattanti sulla socializzazione e sulla vita scolastica. L'introduzione di Metilfenidato (MPH) è risultata utile per ridurre la sintomatologia da ADHD, con beneficio anche rispetto agli stati ansioso-depressivi associati. In particolare, il ragazzo riconosce le positive ricadute sociali e scolastiche correlabili al controllo dei sintomi inattentivi e di non avvertire più la frustrazione di “sentirsi mosso da un motorino” in un corpo che non riesce a “sfogare” irrequietezza e impulsività.

Parole chiave: Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD), distrofia muscolare di Duchenne (DMD), metilfenidato (MPH)

Summary

Duchenne Muscular Dystrophy is a neuromuscular pathology characterized by a progressive reduction of the patient's motor skills, up to the loss of walking autonomy. Among the DMD comorbidities there are several neuropsychiatric disorders such as: cognitive impairment, anxiety disorder, mood disorder, Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). We discuss the case of a 14 year-old boy which is followed up for ADHD and DMD. We underline the difficulty of using diagnostic interviews/scales that investigate hyperactivity in a boy with severe motor impairment, but who experiences the same difficulties and discomforts as all hyperactive children with possible related subclinical symptoms of anxiety and mood disorder, impacting social and school life. In the case discussed, the introduction of methylphenidate proved to be useful for reducing symptoms of inattentiveness and hyperactivity, with satisfaction and benefit also towards the associated anxious-depressive status. The boy tells that he doesn't feel anymore the frustration of “feeling moved by an engine” in a body that is unable to vent restlessness and impulsivity, in addition to the social and scholastic positive effects of the attenuation of the inattentive framework.

Key words: attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), Duchenne muscular dystrophy (DMD), methylphenidate (MPH)

INTRODUZIONE

La distrofia muscolare di Duchenne (DMD) è una grave malattia progressiva che determina atrofia muscolare.

La sintomatologia esordisce a circa 2-3 anni di età, con difficoltà a salire le scale e frequenti cadute¹. La malattia progredisce sino all'utilizzo della sedia a rotelle intorno ai 12 anni e alla necessità di usufruire della ventilazione

CORRISPONDENZA

Lorenzo Di Natale, Dipartimento di Scienze Biomediche, Sezione Neuroscienze e Farmacologia Clinica, Università degli Studi di Cagliari - E-mail: l.dinatale@studenti.unica.it

assistita a circa 20 anni; nonostante il miglioramento nelle cure, la maggior parte dei pazienti muore tra i 20 e i 40 anni per insufficienza respiratoria². La patologia è stimata affliggere tra i 0,9 e i 16,8 su 100000 maschi e tra i 5,3 e i 28,2 nati³. Nel sesso femminile si esprime prevalentemente come condizione di “portatrice sana”, anche se è riportata una aumentata suscettibilità a cardiomiopatie⁴. Nelle donne con Sindrome di Turner si può manifestare un fenotipo sovrapponibile a quello del sesso maschile, caratterizzato da perdita di capacità deambulatoria e grave compromissione muscolo-scheletrica⁵. La patologia è dovuta a mutazioni del gene DMD situato sul cromosoma X, che codifica per forme differenti della distrofina. Mutazioni diverse determinano una diversa espressione fenotipica di gravità variabile⁶. Il coinvolgimento dell’isoforma cerebrale determina, in circa un terzo dei soggetti, deficit cognitivi, difficoltà di apprendimento e comportamentali⁶. La DMD determina, inoltre, un coinvolgimento sistemico, per cui richiede un inquadramento multidisciplinare: pneumologico, cardiologico, ortopedico, endocrinologico, gastrointestinale, urologico, neurologico e psichiatrico per la frequente comorbidità con Disturbi d’Ansia e Disturbi dell’Umore⁷.

Il trattamento della DMD prevede l’utilizzo di corticosteroidi (prednisone o deflazacort) per rallentare la degenerazione muscolare e incrementare la massa muscolare attraverso la stimolazione di fattori di crescita e tramite un’azione antinfiammatoria che agisce sulla produzione di citochine e sulla reazione linfocitaria⁸.

La DMD si associa a un più alto rischio di ricorrenza di patologie del neurosviluppo come Disturbi dell’Apprendimento (19,6%), Disturbi dello Spettro Autistico (7,6%) e Disturbo da Deficit dell’Attenzione/iperattività (ADHD) (31,4%)⁹. L’ADHD è il più comune disturbo del neurosviluppo, caratterizzato da difficoltà attentive, impulsività e disregolazione del comportamento con impatto pervasivo nella vita del bambino, dell’adolescente e dell’adulto. L’ADHD è maggiormente diagnosticato nella popolazione maschile e la sua prevalenza mondiale è stimata al 5,3% nell’età evolutiva e al 2,8% nella popolazione adulta¹⁰. Tali dati sono sovrapponibili a quelli della popolazione pediatrica italiana¹¹.

La comorbidità di ADHD e DMD è stata descritta per la prima volta nel 2004¹². Appariva già evidente la difficoltà a intercettare sintomi di iperattività in questi ragazzi per via dei problemi motori.

Diverse mutazioni esitano in un diverso fenotipo comportamentale; in particolare mutazioni a carico del promoter e del primo esone, sono tra quelle segnalate per la maggiore ricorrenza di ADHD e disabilità cognitiva. Questo potrebbe essere spiegato dall’espressione di isoforme del prodotto proteico del gene della distrofina nel Sistema Nervoso Centrale¹³.

Il trattamento farmacologico steroideo per la DMD non sembra correlare con variazioni della prevalenza e della gravità dell’ADHD, mentre sintomi affettivi, mediati dagli effetti sul sistema serotonergico, rappresentano un effetto collaterale del trattamento. La terapia con deflazacort si caratterizza per maggiore efficacia clinica e minori effetti collaterali, anche per quanto riguarda i sintomi comportamentali¹⁴.

Il metilfenidato (MPH) è il trattamento farmacologico d’elezione per l’ADHD nella popolazione pediatrica generale e uno studio retrospettivo pubblicato nel 2018 ne ha dimostrato l’efficacia anche nei bambini e ragazzi maschi affetti da DMD¹⁵. In questa popolazione non è stata riportata maggior ricorrenza di disturbi cardiologici; tuttavia si raccomandano controlli frequenti sia per la farmacovigilanza del metilfenidato sia per la presa in carico multidisciplinare della Sindrome di Duchenne.

CASE REPORT

M. è un ragazzo di 14 anni seguito per ADHD e DMD presso la SC Clinica di Neuropsichiatria dell’Infanzia e dell’Adolescenza dell’Ospedale Microcitemico di Cagliari.

STORIA CLINICA

All’età di 6 mesi è riportato un riscontro occasionale di ipertransaminasemia e iperCPKemia, a seguito del quale, all’età di 9 mesi, è stata effettuata biopsia muscolare, risultata compatibile per DMD per cui viene formulata diagnosi all’età di 11 mesi. In seguito, sono stati effettuati test che portano all’identificazione della delezione dell’esone 1 e del promoter muscolare Dp427C, medesima mutazione riscontrata nella madre, nella zia e nella nonna materne.

Compaiono i primi sintomi riconducibili alla DMD all’età di 5 anni, a cui segue perdita della capacità deambulatoria a 11. A 7 anni, a seguito dell’inserimento scolastico, emergono le prime difficoltà con sintomi di iperattività e inattenzione, per cui viene posta diagnosi di ADHD.

ANAMNESI FARMACOLOGICA

Il ragazzo è in terapia farmacologica con deflazacort dall’età di 6 anni, Vitamina D e ace-inibitori (lisinopril prima, ramipril poi) in assenza di effetti collaterali degni di rilievo. Inizia la terapia per ADHD con MPH a rilascio modificato all’età di 8 anni, assunta regolarmente e con riferita efficacia fino all’estate 2022 quando si trasferisce nella nostra regione all’età di 14 anni.

PRESA IN CARICO ATTUALE

A novembre 2022 il paziente giunge alla nostra attenzione con la richiesta di intraprendere nuovamente terapia con MPH. Viene effettuata valutazione tramite colloqui clinici, esame psichico e somministrazione di scale e questionari standardizzati al ragazzo, alla madre e agli insegnanti. Alla madre vengono somministrati i questionari *Strengths and Difficulties Questionnaires* (SDQ), *Child Behaviour Check-List* (CBCL) e *Conners' Parent Rating Scale* (CPRS) da cui si evidenziano punteggi significativi per ansia/timidezza, iperattività/impulsività e ADHD combinato. Non risultano, invece, significativamente elevati i punteggi nei questionari somministrati agli insegnanti: SDQ, *Teacher's Report Form* (TRF) e *Conners' Teacher Rating Scale* (CTRS). M. non raggiunge inoltre punteggi significativi per alcun disturbo psicopatologico, ADHD incluso, nei questionari SDQ, *Youth Self Report* (YSR) e *Conners' Adolescent Self-Report Scale* (CASS). Nella scala SNAP-IV (*Parent Rating Scale di Swanson, Nolan e Pelham*) somministrata alla madre emergono punteggi positivi per iperattività/impulsività.

Nei colloqui clinici il ragazzo esprime disagio per i sintomi inattentivi e l'iperattività e conferma un peggioramento di tale sintomatologia da quando non ha potuto assumere il farmaco, con impatto negativo in ambito scolastico e nella vita sociale e familiare. La madre conferma la presenza di sintomi ADHD evidenti nei vari contesti di vita (quali difficoltà nel mantenimento dell'attenzione, facile distraibilità, irrequietezza psichica con scarsa tolleranza all'attesa e alle frustrazioni).

A seguito di tali valutazioni viene riconfermata la diagnosi di ADHD e introdotta terapia con MPH a rilascio modificato.

La distrofia viene monitorata presso l'ambulatorio di malattie rare del nostro presidio: all'ultimo controllo si evidenziava piede cavo-varo e ginocchio flesso bilaterale, deficit della muscolatura intrinseca delle mani, rachide in asse, algie dorsali e lombari che cessano con il riposo.

A febbraio 2023, dopo l'introduzione della terapia farmacologica per l'ADHD, M. si mostra più sicuro e soddisfatto delle prestazioni scolastiche, come confermato anche dalla madre. Emerge buona efficacia sui sintomi inattentivi e sulla sensazione soggettiva di irrequietezza psicomotoria, per tutta la mattina, evidente anche alla SNAP nuovamente somministrata al follow-up (dopo 5 settimane di terapia). Non vengono lamentati effetti indesiderati, tranne lieve inappetenza a pranzo, effetto collaterale di frequente riscontro che, se gestito e monitorato, non controindica l'assunzione della terapia. L'efficacia della terapia sui sintomi ADHD sembra inoltre aver giovato indirettamente sui sintomi subclinici di ansia e sui sentimenti di frustrazione precedentemente

manifestati. Per garantire una riduzione dei sintomi anche nel pomeriggio è stata suggerita l'aggiunta di MPH a rilascio immediato dopo pranzo, da assumere secondo necessità.

CONCLUSIONI

L'ADHD è un'importante comorbidità nella DMD, contribuendo alla comparsa di stati ansiosi, frustrazione e sintomi depressivi che si possono manifestare in questa patologia.

Dal punto di vista diagnostico non è facile individuare l'iperattività in un quadro di compromissione neuromotoria.

Nel caso clinico presentato, abbiamo notato alcune incongruenze tra le valutazioni degli insegnanti, le osservazioni della madre sul comportamento e i vissuti del ragazzo. M. descrive accuratamente la sintomatologia ADHD, esprimendo intenso disagio e vissuti di inadeguatezza a scuola durante le settimane di interruzione della terapia farmacologica. L'osservazione della madre coincide con quella del ragazzo, riportando il peggioramento del quadro e le problematiche affettive e comportamentali. Gli insegnanti, invece, fanno fatica a riconoscere i sintomi di iperattività in un bambino con importante disabilità motoria e questo, almeno in parte, spiegherebbe le divergenze tra le valutazioni degli insegnanti (negative) e quelle della madre (positive per ADHD combinato, ansia/timidezza e iperattività/impulsività).

Si evince dunque la complessità di adattare a condizioni di grave disabilità motoria le scale di valutazione che indagano i sintomi di irrequietezza e iperattività con domande quali “ti arrampichi spesso sugli alberi?”, “il bambino ha difficoltà a stare fermo su una sedia?”, che rischiano di sottostimare i sintomi inducendo a misconoscere il disturbo anche quando associato a un elevato livello di compromissione.

Infine, il miglioramento del tono dell'umore del ragazzo e la sua minore frustrazione a scuola dopo la ripresa della terapia farmacologica, evidenziano che trattare efficacemente l'ADHD contribuisce a un maggior inserimento sociale e maggiore senso di autoefficacia nei ragazzi affetti da DMD, aumentandone la qualità della vita e l'autorealizzazione.

Bibliografia

- 1 Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet* 2019;394:2025-2038.
- 2 Mendell JR, Shilling C, Leslie ND et al. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2012;71:304-313.

- ³ Crisafulli S, Sultana J, Fontana A et al. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:1-20.
- ⁴ Florian A, Rösch S, Bietenbeck M et al. Cardiac involvement in female Duchenne and Becker muscular dystrophy carriers in comparison to their first-degree male relatives: a comparative cardiovascular magnetic resonance study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:326-333.
- ⁵ Satre V, Monnier N, Devillard F et al. Prenatal diagnosis of DMD in a female foetus affected by Turner syndrome. *Prenat Diagn* 2004;24:913-917.
- ⁶ Monaco AP, Bertelson CJ, Liechti-Gallati S et al. An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. *Genomics* 1988;2:90-95.
- ⁷ Thangarajh M, Hendriksen J, McDermott MP et al. Relationships between DMD mutations and neurodevelopment in dystrophinopathy. *Neurology* 2019;93:e1597-e1604.
- ⁸ Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol* 2018;17:251-267.
- ⁹ Darmahkasih AJ, Rybalsky I, Tian C et al. Neurodevelopmental, behavioral, and emotional symptoms common in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2020;61:466-474.
- ¹⁰ Coghill D, Banaschewski T, Cortese S et al. The management of ADHD in children and adolescents: bringing evidence to the clinic: perspective from the European ADHD Guidelines Group (EAGG). *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2021:1-25.
- ¹¹ Reale L, Bonati M. ADHD prevalence estimates in Italian children and adolescents: A methodological issue. *Ital J Pediatr* 2018;44:1-9.
- ¹² Stein MT, Pachter LM, Schwartz L et al. Disruptive Classroom Behavior in an Amish School-Age Child with Muscular Dystrophy. *J Dev Behav Pediatr* 2004;25:280-284.
- ¹³ Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 2009;126:51-90.
- ¹⁴ Sienko S, Buckon C, Fowler E et al. Prednisone and Deflazacort in Duchenne Muscular Dystrophy: Do They Play a Different Role in Child Behavior and Perceived Quality of Life? *PLoS Curr* 2016;8:ecurrents.md.7628d9c014bfa29f821a5cd19723bbaa
- ¹⁵ Lionarons JM, Hellebrekers DMJ, Klinkenberg S et al. Methylphenidate use in males with Duchenne muscular dystrophy and a comorbid attention-deficit hyperactivity disorder. *Eur J Paediatr* 2019;23:152-157.

AREA SEZIONI SCIENTIFICHE

ADHD e metilfenidato: il progetto europeo ADDUCE (Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects)

ADHD and methylphenidate: The ADDUCE (Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects) project

Sara Carucci^{1,2,3}¹ Unità di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Ospedale Pediatrico "A. Cao", ASL 8, Cagliari;² Università degli Studi di Cagliari; ³ Consorzio ADDUCE

Riassunto

Il metilfenidato (MPH) è il trattamento di prima linea del Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (ADHD) in Europa con il miglior rapporto efficacia/sicurezza nei bambini e negli adolescenti. Sebbene sia risaputo che i suoi benefici superano i rischi, al fine di acquisire maggiori informazioni sugli effetti a lungo termine, la Commissione Europea ha richiesto nuove ricerche sugli effetti a lungo termine del metilfenidato in bambini e adolescenti affetti da ADHD. Il programma di ricerca ADDUCE (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects*) è stato quindi progettato per rispondere a questa richiesta. Il programma ADDUCE si compone di una serie di sotto-progetti (*Work-Packages*, WPs) volti a fornire informazioni sugli effetti del metilfenidato su crescita e sviluppo, salute psichiatrica, salute neurologica, e sistema cardiovascolare.

Il fulcro di questo programma è uno studio longitudinale, naturalistico, di farmacovigilanza, della durata di 2 anni, condotto in 4 paesi europei (Regno Unito, Germania, Ungheria e Italia) che comprende 3 coorti di bambini e adolescenti (età 6-17): Gruppo 1 "Medicated ADHD": bambini e adolescenti drug-naive con una diagnosi clinica di ADHD e in procinto di iniziare il trattamento con metilfenidato per la prima volta; Gruppo 2 "Unmedicated ADHD": bambini e adolescenti con diagnosi di ADHD che non sono mai stati trattati con farmaci per l'ADHD e che non avevano intenzione di intraprendere tale terapia e il Gruppo 3 "Non-ADHD": bambini e adolescenti non affetti da ADHD.

Il presente lavoro riassume i principali risultati dell'intero programma e informa sulle implicazioni cliniche più significative derivanti da tali evidenze.

Parole chiave: ADHD, metilfenidato, eventi avversi, crescita, cardiovascolare, neurologici, psichiatrici

Summary

Methylphenidate is the first line treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in Europe with the best safety/coverage ratio in children and adolescents. Although its benefits outweigh the risks, following concerns about its safety, the European Commission called for research into the long-term effects of methylphenidate on children and adolescents with ADHD. The Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects (ADDUCE) research programme was therefore designed to address this call.

The ADDUCE programme has a number of empirical work packages (WPs) aimed to provide information about the effects of methylphenidate on growth and development, psychiatric health, neurological health, and cardiovascular function.

At the heart of this programme is a 2-year longitudinal, naturalistic, pharmacovigilance study, conducted in 4 European countries (UK, Germany, Hungary and Italy) including 3 cohorts of children and adolescents (aged 6-17): Group 1 "Medicated ADHD": ADHD medication-naïve children and adolescents with a clinical diagnosis of ADHD about to start methylphenidate treatment for the first time; Group 2 "Unmedicated ADHD": children and adolescents with a clinical diagnosis of ADHD who have never been treated with ADHD medication and have no intention of beginning medication, and Group 3 (Non-ADHD): children and adolescents without ADHD.

The present work summarizes the main results of the entire programme and informs about the most significant clinical implications deriving from such evidence.

Key words: ADHD, methylphenidate, adverse effects, growth, cardiovascular, neurological, psychiatric

CORRISPONDENZA

Sara Carucci, Unità di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Ospedale Pediatrico "A. Cao", ASL 8, Cagliari - E-mail: sara.carucci@gmail.com

INTRODUZIONE

Il Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività è uno dei più frequenti disturbi del neurosviluppo, caratterizzato da persistenti sintomi di inattenzione, iperattività e impulsività. Il trattamento per l'ADHD si basa su un approccio multimodale che combina interventi psicoeducativi e farmacologici ¹ e il farmaco di prima scelta in età evolutiva è il metilfenidato ². Centinaia di *trials* clinici confermano l'efficacia degli stimolanti sui sintomi core dell'ADHD ², mentre i dati di sicurezza e tollerabilità nel breve termine riportano effetti indesiderati (riduzione dell'appetito, irritabilità, cefalea, tachicardia, dolori addominali, etc.), generalmente lievi, transitori e facilmente gestibili dallo specialista di riferimento ³. Nonostante l'ampio utilizzo del metilfenidato e il significativo aumento delle sue prescrizioni in Europa negli ultimi decenni, i dati di sicurezza nel lungo termine risultano limitati, pertanto, nel 2007, la Commissione Europea richiedeva maggiori chiarimenti al Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) per tutti i prodotti contenenti metilfenidato. Nel gennaio 2009 il CHMP concludeva che i benefici del MPH superano i rischi, tuttavia, venivano richieste maggiori informazioni sugli effetti a lungo termine, con ulteriori ricerche in bambini e adolescenti, in particolare riguardo a: 1) crescita e maturazione puberale; 2) sistema cardiovascolare; 3) salute neurologica; 4) salute psichiatrica.

Al fine di rispondere a tale interrogativo e acquisire nuove conoscenze, nel 2012, in risposta alla *Call* del 7° programma Quadro, è stato quindi costituito il consorzio *Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects* (ADDUCE), formato da clinici esperti nel campo dell'ADHD, della farmacovigilanza, della neuropsicofarmacologia e della ricerca cardiologica ⁴.

Gli obiettivi principali del progetto includevano:

1. Effettuare una serie di studi di farmacovigilanza che conducessero a conoscenze innovative rispetto agli effetti avversi del metilfenidato nel lungo termine;
2. Rispondere a specifiche domande riguardo la prevalenza, la significatività clinica e i fattori moderatori e/o mediati le quattro classi di eventi avversi: crescita, effetti neurologici, psichiatrici e cardiovascolari;
3. Sviluppare nuovi strumenti di ricerca per rispondere alle domande di sicurezza da applicarsi a futuri studi di farmacovigilanza per il trattamento dell'ADHD;
4. Diffondere le conoscenze acquisite tramite il progetto al fine di promuovere un uso più sicuro e consapevole del metilfenidato.

Il presente lavoro riassume i principali risultati del progetto e informa rispetto alle più significative implicazioni cliniche derivabili da tali evidenze.

METODI

Il progetto è articolato in diversi sotto-progetti (*Work-Packages*, WP).

Il cuore del progetto, il WP3 ⁴, è uno studio di coorte, prospettico, longitudinale, multicentrico, di farmacovigilanza, della durata di due anni, sulla sicurezza a lungo termine del Metilfenidato in bambini e adolescenti tra i 6 e i 17 anni al cui interno sono state confrontate 3 coorti: Gruppo 1 "*Medicated ADHD*": bambini e adolescenti *drug-naive* con una diagnosi clinica di ADHD e in procinto di iniziare il trattamento con metilfenidato per la prima volta; Gruppo 2 "*Unmedicated ADHD*": bambini e adolescenti con diagnosi di ADHD che non sono mai stati trattati con farmaci per l'ADHD e che non avevano intenzione di intraprendere tale terapia e il Gruppo 3, "*Non-ADHD*": bambini e adolescenti non affetti da ADHD.

I dati dello studio prospettico sono stati raccolti dal 1° febbraio 2012 al 31 gennaio 2016, in quattro Paesi europei: Gran Bretagna, Germania, Ungheria e Italia. In Italia, coordinati dalla Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza di Cagliari (Prof. A. Zuddas/Dr S. Carucci), hanno contribuito alla raccolta dati i seguenti centri:

- IRCCS Stella Maris, Calambrone, Pisa (Dott. G. Masi);
- UOC di Neuropsichiatria Infantile, AOU Policlinico G. Martino, Università di Messina (Prof.ssa A. Gagliano/Dr Marco Lamberti);
- U.O.C di Neuropsichiatria Infantile, di San Donà di Piave (Dr. Dino Maschietto);
- IRCCS Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico, Polo Ospedaliero UONPIA, Milano (Dr A. Costantino);
- Unità Operativa di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, AO Lodi (Dr P. Morosini);
- AO Spedali Civili di Brescia, Polo Ospedaliero, UONPIA (Prof.ssa M.E. Fazzi).

Gli altri principali sotto-progetti, suddivisi per area di ricerca, sono i seguenti:

- WP5 = effetti del metilfenidato nel lungo termine su crescita e maturazione puberale;
- WP6 = effetti del metilfenidato nel lungo termine sulla salute neurologica;
- WP7 = effetti del metilfenidato nel lungo termine sulla salute psichiatrica;
- WP8 = effetti del metilfenidato nel lungo termine sul sistema cardiovascolare.

All'interno di ogni WP, la ricerca sugli effetti del metilfenidato nel lungo termine è stata condotta attraverso le seguenti metodiche:

- revisione e, qualora possibile, meta-analisi dei dati di letteratura;

- analisi retrospettiva di dati raccolti in pre-esistenti database europei;
- analisi dei dati raccolti all'interno dello studio prospettico, longitudinale, della durata di 2 anni.

RISULTATI

Il consorzio ADDUCE ha attualmente esaminato l'impatto del metilfenidato sulla crescita e sul sistema cardiovascolare attraverso due revisioni sistematiche e meta-analisi ^{5,6} e attraverso l'analisi retrospettiva dei dati contenuti all'interno del dataset tedesco KIGGS ⁷. È stata inoltre effettuata un'analisi dei dati di letteratura relativamente agli effetti a lungo termine del metilfenidato sulla salute psichiatrica e neurologica ⁸, ed è stato sviluppato un questionario per valutare i possibili effetti avversi del metilfenidato a livello emotivo, cognitivo e motivazionale ⁹.

Sono stati inoltre condotti due studi prospettici longitudinali di valutazione della sicurezza nel lungo termine del metilfenidato. All'interno del primo studio, condotto tra il 1° febbraio 2012 e il 31 gennaio 2016, sono stati inclusi 756 ADHD in trattamento farmacologico con MPH (Medicated ADHD, età media 9,22 anni), 391 soggetti ADHD che non assumevano terapia farmacologica (Unmedicated ADHD, età media 8,74 anni) e 263 soggetti di controllo non ADHD (Non-ADHD, età media 10,25 anni) e confrontati rispetto all'impatto del metilfenidato sulla velocità di crescita e sugli effetti neurologici, psichiatrici e cardiovascolari (pressione arteriosa e frequenza cardiaca) ¹⁰.

Il secondo studio prospettico ha invece incluso adolescenti e giovani adulti affetti da ADHD (range di età 12-25 anni) di cui 162 soggetti (età media 15,6 anni) trattati con MPH per più di due anni e 71 soggetti ADHD di controllo (età media 17,4 anni) che non avevano mai assunto terapia farmacologica confrontati tra loro tramite holter pressorio delle 24h ed ecocardiografia ¹¹.

EFFETTI DEL METILFENIDATO NEL LUNGO TERMINE SULLA CRESCITA E LA MATURAZIONE PUBERALE

Altezza, peso e BMI

Uno degli effetti avversi più comuni degli stimolanti è l'inappetenza, con conseguente perdita di peso e riduzione della crescita con l'uso prolungato ¹². Il meccanismo con cui gli stimolanti condizionano negativamente la crescita non è stato ancora completamente chiarito. La diminuzione dell'appetito, e la conseguente riduzione dell'apporto calorico, rappresenta una delle possibili cause del rallentamento della crescita. Altri potenziali meccanismi che giustificano un possibile ritardo della crescita includono effetti diretti sul SNC, sui fattori di

crescita epatici così come un effetto diretto sulla cartilagine ¹³.

Secondo alcuni studi, il deficit di altezza sarebbe pari a circa 1 cm/anno durante i primi tre anni di trattamento, altri dati suggeriscono che tale effetto tenda ad attenuarsi nel tempo con una normalizzazione in tarda adolescenza e durante l'età adulta ¹⁴. Altri autori riportano che gli alterati parametri di crescita possono invece rappresentare una caratteristica intrinseca alla condizione stessa di ADHD e non rappresentano quindi solo una conseguenza della terapia farmacologica ¹⁵. Sebbene, in media, gli effetti degli stimolanti sulla crescita siano considerati modesti, alcuni soggetti potrebbero comunque sperimentare un impatto significativo ¹³.

L'MTA Cooperative Group (2017), esaminando i dati di *follow-up* negli adulti, ha rilevato che con l'uso prolungato del MPH il gruppo ADHD risultava in media $1,29 \pm 0,55$ cm più basso rispetto al gruppo di controllo ($p < 0,01$, $d = 0,21$). Sulla base dell'aderenza al trattamento, i soggetti classificati come maggiormente aderenti (*consistent or inconsistent pattern*) erano in media $2,55 \pm 0,73$ cm più bassi rispetto ai soggetti appartenenti al sottogruppo con una minore *compliance* (*the negligible pattern*, $p < 0,0005$, $d = 0,42$) ¹⁶.

La revisione sistematica e meta-analisi condotta dal consorzio ADDUCE, che ha incluso 18 studi comprendenti dati di 4868 bambini e adolescenti con ADHD, ha evidenziato come il MPH fosse associato a una differenza statisticamente significativa, seppur lieve, nel confronto pre-post trattamento con minimo impatto clinico sullo Z score sia dell'altezza (SMD = 0,27, 95% IC 0,16-0,38) che del peso (SMD = 0,33, 95% IC 0,22-0,44). L'impatto sul peso è risultato essere prevalente durante i primi 12 mesi di terapia, mentre sull'altezza nei primi 24-30 mesi di trattamento ⁶.

Lo studio prospettico, longitudinale, di farmacovigilanza, ADDUCE ¹⁰, nel corso dei due anni di valutazione, non ha invece evidenziato alcuna differenza nella velocità di crescita per l'altezza tra il gruppo farmacologico (*Medicated ADHD*) e il gruppo non trattato farmacologicamente (*Unmedicated ADHD*) in nessuno dei *follow up* eseguiti ogni 6 mesi. La velocità di crescita per il peso ha invece subito un iniziale rallentamento esclusivamente nei primi sei mesi di trattamento nel gruppo con MPH ($p < 0,0001$). Non è stata riscontrata alcuna differenza tra gruppi per il BMI.

Maturazione puberale

I dati sull'impatto del MPH sulla maturazione puberale risultano al momento limitati e contrastanti.

Nello studio di Spencer et al. ¹⁷, in cui venivano confrontati 124 bambini e adolescenti ADHD di sesso maschile con un gruppo di controllo, attraverso un questionario di auto-valutazione della maturazione puberale, non

emergeva alcuna influenza del MPH. A conclusioni analoghe è giunto uno studio che ha incluso 124 ragazze ADHD¹⁸. Le recenti analisi di *follow up* dello studio MTA sembrano confermare l'assenza di evidenze sulla possibile influenza degli stimolanti sull'età di insorgenza della pubertà. Poulton et al.¹⁹ hanno invece riportato un ritardo nella maturazione puberale nel lungo termine (3 anni di trattamento continuativo con stimolanti) in adolescenti di età compresa tra i 14 e 16 anni, mentre non venivano rilevate differenze significative nello stadio di pubertà di un campione di ragazzi di età compresa tra i 12 e i 14 anni. Tale dato potrebbe suggerire che la terapia farmacologica possa ritardare il tasso di maturazione durante la pubertà ma non necessariamente interferire sull'età di esordio della stessa.

EFFETTI DEL METILFENIDATO NEL LUNGO TERMINE SUL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

Gli stimolanti sono agenti simpaticomimetici che aumentano la trasmissione noradrenergica e dopaminergica, pertanto, sulla base del loro meccanismo d'azione, è prevedibile un effetto cardiovascolare con un aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa²⁰. Sebbene alcuni autori suggeriscano che gli eventi di morte improvvisa siano estremamente rari, e che il metilfenidato induca solo incrementi modesti della pressione e della frequenza cardiaca senza alterazioni del tratto QTc, dati derivati da studi individuali suggeriscono che accanto a minimi incrementi medi della pressione arteriosa (≤ 5 mmHg) e della frequenza cardiaca (≤ 10 bpm), circa il 5-15% dei soggetti può presentare incrementi di pressione o frequenza più elevati o riportare altri effetti avversi cardiovascolari durante il trattamento con i farmaci per l'ADHD²⁰.

Lo studio MTA a 10 anni di *follow up* non ha evidenziato alcun impatto significativo del metilfenidato sulla pressione diastolica o sistolica; tuttavia, l'uso del farmaco risultava associato a un incremento della frequenza cardiaca dopo 3 e 8 anni di trattamento²¹.

La meta-analisi condotta dal consorzio ADDUCE⁵ eseguita su 18 *trials* che includevano 5837 bambini e adolescenti ADHD, trattati con MPH, Amfetamine (AMP) o Atomoxetina (ATX) (durata media del trattamento 28,7 settimane), ha evidenziato che tutte e tre le molecole risultavano associate con un lieve, comunque significativo, aumento della pressione sistolica. Rispetto all'AMP, il trattamento con MPH non risultava associato a un impatto sulla pressione diastolica o sulla frequenza cardiaca. La sospensione del trattamento per qualsiasi evento cardiovascolare è stata osservata soltanto nel 2% dei pazienti. Nessun cambiamento nei parametri elettrocardiografici (PR, QRS, e QT) è stato associato all'uso di MPH e ATX. In una recente network meta-analisi, che ha incluso 11018 bambini e adolescenti

e 5362 adulti, la pressione sistolica risultava lievemente aumentata con l'uso di anfetamine (SMD 0,09, 95% IC 0,01-0,18) nella popolazione in età evolutiva e con l'uso del MPH (0,17, 0,05-0,30) negli adulti. Per quanto riguarda la pressione diastolica, l'uso di AMP (0,21, 0,12-0,31) e MPH (0,24, 0,14-0,33) sia nei bambini che negli adulti, e l'uso di MPH (0,20, 0,08-0,32) solo negli adulti, risultava inoltre correlabile alla terapia farmacologica rispetto al placebo².

Studi epidemiologici non riportano alcuna associazione tra i farmaci per l'ADHD ed eventi avversi cardiovascolari gravi²⁰. Numerosi studi condotti su dati raccolti tramite grandi registri suggeriscono che i farmaci per l'ADHD, quando monitorati correttamente, non risultano associati a un incremento di effetti cardiovascolari degni di nota.

All'interno dello studio prospettico ADDUCE¹⁰, le analisi entro i gruppi hanno evidenziato un aumento della pressione sistolica media tra le rilevazioni al *baseline* e al 24° mese nei soggetti trattati con metilfenidato (da 108 a 113 mmHg; $p < 0,0001$) e in quelli ADHD non trattati (da 104 a 108 mmHg, $p < 0,0001$) ma non nel gruppo di controllo (da 109 a 111 mmHg; $p = 0,08$). A differenza degli altri due gruppi, nei soggetti trattati con metilfenidato, è stato riscontrato anche un incremento della pressione diastolica media (da 65 a 67 mmHg; $p = 0,02$) e della frequenza cardiaca (da 80 a 83 battiti per minuto). Le analisi tra gruppi hanno inoltre confermato un maggior incremento pressorio nel gruppo trattato con metilfenidato rispetto ai soggetti non trattati, al *follow up* a 6, 12 e 24 mesi rispetto al *baseline*. La frequenza cardiaca risultava aumentata nel gruppo trattato con metilfenidato a 12 e 24 mesi ma non al *follow up* a 6 e 18 mesi rispetto al gruppo non farmacologico. La valutazione con l'holter pressorio ha evidenziato un aumento della pressione sistolica e della frequenza cardiaca, durante il giorno, nei soggetti in trattamento con metilfenidato rispetto ai soggetti di controllo non trattati farmacologicamente; tuttavia, non sono state riscontrate differenze significative durante la notte, a indicare una possibile correlazione di tale effetto con la cinetica del farmaco. Anche la misurazione della massa ventricolare sinistra non è risultata differente nei due gruppi e la posologia, così come la durata del trattamento, non sono risultate correlabili alle variazioni strutturali né pressorie¹¹.

EFFETTI DEL METILFENIDATO NEL LUNGO TERMINE A LIVELLO NEUROLOGICO

Tics

Gli stimolanti sono noti per aumentare l'attività dopaminergica a livello dei gangli della base, pertanto, teoricamente, possono contribuire a esacerbare la severità

dei tic. In passato la comorbidità con tic o la familiarità per Tourette venivano considerati una controindicazione all'utilizzo del metilfenidato. Tuttavia, in alcuni casi di comorbidità ADHD-Tic, il trattamento con gli stimolanti, può determinare un miglioramento sia dei sintomi ADHD che dei tic, in altri casi i tic potrebbero invece peggiorare.

Una meta-analisi che ha incluso 9 *trials* controllati contro placebo in doppio cieco (soggetti $n = 477$), ha concluso che in soggetti ADHD che presentano una comorbidità con un disturbo da Tic, il metilfenidato generalmente non peggiora la severità dei tic nel breve termine, sebbene sia possibile osservare un peggioramento in alcuni casi specifici²². Stessi risultati sono confermati dalla revisione sistematica della Cochrane di Pringsheim et al.²³.

La recente pubblicazione di Krininger et al.⁸ per il consorzio ADDUCE ha evidenziato che il metilfenidato è generalmente ben tollerato in soggetti che non abbiano una storia di tic ma che sia necessaria maggiore cautela per i soggetti che presentano tic o una comorbidità con un Disturbo da Tic soprattutto nella gestione nel lungo termine. Ciò a conferma della revisione sistematica di Cohen et al. (2015)²⁴ che ha mostrato come il peggioramento dei tic nei soggetti in trattamento con metilfenidato sia in realtà simile a quelli trattati con placebo (risk ratio = 0,99, 95% IC = 0,78–1,27, $z = -0,05$, $p = 0,962$).

All'interno dello studio prospettico ADDUCE¹⁰ la prevalenza dei tic, nei due anni di *follow up*, risultava diminuita in tutti e tre i gruppi. I due gruppi ADHD (*Medicated ADHD vs Unmedicated ADHD*) non differivano significativamente tra loro per il tasso di riduzione dei tic a sei mesi. Dopo 12 mesi, la riduzione dei tic risultava maggiore per il gruppo non trattato farmacologicamente (odds ratio 4,71; $p = 0,041$). Al 24° mese la prevalenza dei tic nel gruppo farmacologico risultava del 2,4% mentre la prevalenza nel gruppo non farmacologico risultava pari a 0.

EFFETTI DEL METILFENIDATO NEL LUNGO TERMINE A LIVELLO PSICHIATRICO

Ideazione e comportamenti suicidari

Comportamenti e ideazione suicidaria sono stati largamente studiati in relazione al trattamento con i farmaci per l'ADHD e il trattamento con metilfenidato nel lungo termine appare inversamente correlato ai comportamenti suicidari.

Tre grandi studi di coorte e due studi più piccoli hanno dimostrato come il metilfenidato possa essere protettivo rispetto ai comportamenti suicidari⁸. Un recente studio di popolazione ha evidenziato che l'incidenza dei tentativi di suicidio risultava più elevata nel periodo

immediatamente antecedente all'inizio del trattamento con metilfenidato, rimanendo elevata nel periodo immediatamente successivo all'inizio del trattamento e ritornando ai livelli *baseline* nel periodo di prosecuzione del trattamento. Ciò andrebbe probabilmente a riflettere la richiesta di un consulto medico nel momento di insorgenza dei sintomi psichiatrici, che poi condurrebbe il medico di medicina generale alla prescrizione del metilfenidato per il controllo dei sintomi inattentivi²⁵. Studi di popolazione confermano che i farmaci per l'ADHD risultano associati a una riduzione nel lungo termine (3 anni) dei sintomi depressivi, con un effetto protettivo sui comportamenti suicidari²⁶.

Anche nello studio prospettico ADDUCE¹⁰ la prevalenza di ideazione e comportamenti suicidari risulta diminuire in tutti e tre i gruppi. Non sono state riscontrate differenze significative tra il Gruppo trattato farmacologicamente e il Gruppo non trattato a tutti i tempi di follow up (6, 12 e 24 mesi). Tali risultati rimanevano invariati considerando ideazione e comportamenti suicidari separatamente.

Depressione

Deflessione del tono dell'umore e sintomi depressivi vengono descritti tra i potenziali eventi avversi del trattamento nel lungo termine con metilfenidato; tuttavia, numerosi studi riporterebbero invece un effetto protettivo del metilfenidato sull'insorgenza di umore depresso/depressione⁸.

Nello studio prospettico ADDUCE, i sintomi depressivi, valutati mediante questionari compilati sia dai genitori che dai partecipanti (*Mood and Feeling Questionnaire*), risultavano significativamente ridotti in tutti e tre i gruppi; il miglioramento maggiormente significativo è stato rilevato nel gruppo trattato con metilfenidato rispetto al gruppo ADHD non trattato, al 24° mese di follow up¹⁰.

Psicosi e sintomi simil-psicotici

I farmaci per l'ADHD raramente sono stati associati a psicosi o sintomi psicotici come possibili eventi avversi. Due studi hanno evidenziato che il MPH riduce il rischio di insorgenza di sintomi simil-psicotici, mentre un altro studio ha dimostrato che il metilfenidato riduce il rischio di ospedalizzazione per psicosi. Tuttavia, alcuni studi clinici di estensione in aperto hanno riportato la sospensione del trattamento per insorgenza di sintomi psicotici e due studi di comparazione suggeriscono la necessità di procedere con cautela⁸.

Al contrario, alcune esperienze cliniche positive sono state riportate nella gestione dei sintomi ADHD nel contesto di un disturbo psicotico. Uno studio ha evidenziato che il trattamento con MPH nell'infanzia potrebbe determinare un effetto protettivo, riducendo tratti schizotipici negli adulti. Uno studio di popolazione²⁷

derivato da un largo *database* ha evidenziato che su 20,586 pazienti che iniziavano il trattamento a un'età media di 6,95 anni e seguiti con un *follow-up* medio di circa 10 anni, solo 103 soggetti riportavano un episodio psicotico, con un'incidenza di eventi psicotici durante il trattamento con MPH pari a 6,14 per 10,000 pazienti/anno. Come nel caso dei comportamenti suicidari, non veniva riscontrato un maggior rischio di insorgenza di sintomi psicotici nei periodi di esposizione al farmaco rispetto ai periodi di sospensione del trattamento e il maggior rischio veniva rilevato nel periodo immediatamente precedente all'avvio del trattamento, probabilmente correlabile alla presenza di sintomi comportamentali e deficit attentivi, ascrivibili all'insorgenza di un episodio psicotico, che poi portavano alla prescrizione del metilfenidato.

All'interno dello studio prospettico ADDUCE, la prevalenza di sintomi simil-psicotici è risultata diminuita per tutti e tre i gruppi. Non sono state rilevate differenze significative tra il gruppo con metilfenidato e il gruppo non trattato ai 24 mesi rispetto al basale ¹⁰.

Uso incongruo e abuso di sostanze

I farmaci che rilasciano dopamina possono essere potenzialmente utilizzati per un uso improprio sia dai pazienti che dalle famiglie. Le formulazioni a rilascio prolungato risultano meno soggette a diversione perché la somministrazione una volta al giorno riduce la necessità di assumere farmaci durante l'orario scolastico e rende più facile la supervisione dei genitori, e perché, in base alle loro caratteristiche fisiche, le formulazioni a rilascio prolungato possono meno facilmente essere frantumate in polvere per essere sniffate o iniettate.

Sono state sollevate inoltre preoccupazioni relative al fatto che l'uso terapeutico di farmaci per l'ADHD possa provocare dei fenomeni di "sensibilizzazione" e quindi aumentare il rischio di sviluppare un disturbo da uso di sostanze (SUD) più avanti nella vita. Tuttavia, l'ADHD stesso è associato all'impulsività e ai disturbi della condotta, e ciò rappresenta di per sé un fattore di rischio per il SUD. Gli studi di *follow-up* naturalistico non supportano la tesi secondo cui i farmaci per l'ADHD aumenterebbero il rischio di SUD: uno studio svedese ha rilevato che l'uso di farmaci per l'ADHD è anzi associato a tassi ridotti di uso di sostanze nei pazienti con ADHD ²⁸.

All'interno dello studio prospettico ADDUCE, i tassi di prevalenza dei fumatori risultavano bassi al basale in tutti e tre i gruppi (4,9% per metilfenidato, 2,8% per non-metilfenidato e 3,0% per controllo) e sono rimasti bassi in tutti i gruppi per l'intero periodo di 24 mesi, con un maggiore *trend* in diminuzione nel gruppo metilfenidato. Il consumo di alcol era significativamente meno presente in entrambi i gruppi ADHD rispetto al gruppo di controllo al basale (0,5% in entrambi i gruppi ADHD

vs 2,3% nel gruppo di controllo) ed è rimasto al di sotto del livello del gruppo di controllo durante tutto il periodo di osservazione. L'uso di marijuana risultava raro al basale in tutti e tre i gruppi ed è rimasto basso per tutto il periodo di osservazione (meno dell'1% in tutti i gruppi a tutti i tempi). Non sono stati riscontrati effetti negativi del metilfenidato sul fumo, sull'uso di alcol o sull'uso di marijuana per tutta la durata dello studio ¹⁰.

CONCLUSIONI

Il metilfenidato rappresenta il farmaco di prima scelta nel trattamento dell'ADHD, in bambini e adolescenti, con il miglior rapporto efficacia/sicurezza in età evolutiva. I risultati delle revisioni sistematiche e delle meta-analisi, dell'analisi retrospettiva di *database* pre-esistenti e dello studio prospettico, longitudinale, multicentrico di farmacovigilanza ADDUCE, della durata di due anni, confermano un profilo accettabile di tollerabilità e sicurezza del metilfenidato. I dati prospettici non supportano l'ipotesi che il metilfenidato sia associato a un significativo impatto sulla crescita e il trattamento nel lungo termine con metilfenidato risulta addirittura protettivo rispetto ad alcuni sintomi psichiatrici (ideazione suicidaria, depressione, uso di sostanze). Eventi avversi cardiovascolari gravi risultano estremamente rari, tuttavia l'incremento dei valori pressori e della frequenza cardiaca risultano più frequenti e, seppur minimi in media, richiedono un regolare monitoraggio clinico individuale. Sulla base delle conoscenze attuali è bene continuare ad attenersi ai suggerimenti proposti dalle linee guida europee per la gestione e il monitoraggio degli eventi avversi dei farmaci per l'ADHD ¹². Aspetti cruciali per il futuro nella ricerca sull'ADHD dovranno prevedere lo sviluppo di ulteriori studi di efficacia e sicurezza nel lungo termine che includano studi randomizzati con disegni di sospensione del trattamento, studi di popolazione con metodologie di controllo individuale e studi longitudinali di *follow up*. Sarà, inoltre, fondamentale, considerare *outcome* funzionali che riguardino l'individuo nella sua interezza compresa la qualità di vita e gli aspetti relazionali-familiari.

Bibliografia

- 1 NICE National Institute for Clinical Excellence. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management. Nice Guideline NG87. London 2018.
- 2 Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2018;5:727-738.

- 3 Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J, et al. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011;20:17-37.
- 4 Inglis SK, Carucci S, Garas P, et al. Prospective observational study protocol to investigate long-term adverse effects of methylphenidate in children and adolescents with ADHD: the Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects (ADDUCE) study. *BMJ Open* 2016;6:e010433.
- 5 Hennissen L, Bakker MJ, Banaschewski T, et al. Cardiovascular Effects of Stimulant and Non-Stimulant Medication for Children and Adolescents with ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials of Methylphenidate, Amphetamines and Atomoxetine. *CNS Drugs* 2017;31:199-215.
- 6 Carucci S, Balia C, Gagliano A, et al. Long term methylphenidate exposure and growth in children and adolescents with ADHD. A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;120:509-525.
- 7 McCarthy S, Neubert A, Man KKC, et al. Effects of long-term methylphenidate use on growth and blood pressure: results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *BMC Psychiatry* 2018;18:327.
- 8 Krinzinger H, Hall CL, Groom MJ, et al. Neurological and psychiatric adverse effects of long-term methylphenidate treatment in ADHD: A map of the current evidence. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;107:945-968.
- 9 Kovshoff H, Banaschewski T, Buitelaar JK, et al. Reports of Perceived Adverse Events of Stimulant Medication on Cognition, Motivation, and Mood: Qualitative Investigation and the Generation of Items for the Medication and Cognition Rating Scale. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016;26:537-547.
- 10 Man KKC, Häge A, Banaschewski T, et al. Long-term safety of methylphenidate in children and adolescents with ADHD: 2-year outcomes of the Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects (ADDUCE) study. *Lancet Psychiatry* 2023;10:323-333.
- 11 Buitelaar JK, van de Loo-Neus GHH, Hennissen L, et al. Long-term methylphenidate exposure and 24-hours blood pressure and left ventricular mass in adolescents and young adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022;6:64:63-71.
- 12 Cortese S, Holtmann M, Banaschewski T, et al. Practitioner review: current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 2013;54:227-246.
- 13 Faraone SV, Biederman J, Morley CP, et al. Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:994-1009.
- 14 Peyre H, Hoertel N, Cortese S, et al. Long-term effects of ADHD medication on adult height: results from the NESARC. *J Clin Psychiatry* 2013;74:1123-1124.
- 15 Swanson JM, Elliott GR, Greenhill L, et al. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:1015-1027.
- 16 Swanson JM, Arnold LE, Molina BSG, et al. Young adult outcomes in the follow-up of the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder: symptom persistence, source discrepancy, and height suppression. *J Child Psychol Psychiatry* 2017;58:663-678.
- 17 Spencer TJ, Biederman J, Harding M, et al. Growth deficits in ADHD children revisited: evidence for disorder-associated growth delays? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1460-1469.
- 18 Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, et al. Growth deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder revisited: impact of gender, development, and treatment. *Pediatrics* 2003;111:1010-1016.
- 19 Poulton AS, Melzer E, Tait PR, et al. Growth and pubertal development of adolescent boys on stimulant medication for attention deficit hyperactivity disorder. *Med J Aust* 2013;198:29-32.
- 20 Hammerness PG, Perrin JM, Shelley-Abrahamson R, et al. Cardiovascular risk of stimulant treatment in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: update and clinical recommendations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50:978-990.
- 21 Vitiello B, Elliott GR, Swanson JM, et al. Blood pressure and heart rate over 10 years in the multimodal treatment study of children with ADHD. *Am J Psychiatry* 2012;169:167-177.
- 22 Bloch MH, Panza KE, Landeros-Weisenberger A, et al. Meta-analysis: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with comorbid tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:884-893.
- 23 Osland ST, Steeves TD, Pringsheim T. Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD007990.
- 24 Cohen SC, Mulqueen JM, Ferracioli-Oda E, et al. Meta-Analysis: Risk of Tics Associated With Psychostimulant Use in Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54:728-736.
- 25 Man KKC, Coghill D, Chan EW, et al. Association of Risk of Suicide Attempts With Methylphenidate Treatment. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1048-1055.
- 26 Chen Q, Sjölander A, Runeson B, et al. Drug treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and suicidal behaviour: register based study. *Bmj* 2014;348:g3769.
- 27 Man KK, Coghill D, Chan EW, et al. Methylphenidate and the risk of psychotic disorders and hallucinations in children and adolescents in a large health system. *Transl Psychiatry* 2016;6:e956.
- 28 Lichtenstein P, Halldner L, Zetterqvist J, et al. Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *N Engl J Med* 2012;367:2006-2014.

Terapia con metilfenidato e autismo: vent'anni dopo

Methylphenidate and autism: twenty years later

Adriana Di Martino¹, Nicoletta Adamo^{2,3}

¹ Autism Center, Child Mind Institute, New York, New York, USA; ² Servizio per l'Autismo e i Disturbi del Neurosviluppo, Maudsley Hospital, Michael Rutter Centre, De Crespigny Park, London, UK; ³ Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK

Riassunto

Nei bambini e adolescenti con autismo, sintomi tipici del deficit di attenzione/iperattività (ADHD) sono molti frequenti e causano una compromissione funzionale significativa a breve e lungo termine. Alla luce dei suoi benefici e della sua tollerabilità in bambini con ADHD senza autismo, il trattamento con metilfenidato è stato considerato in individui con autismo. Tuttavia, dati di studi condotti su questo farmaco tra gli anni Settanta e Novanta hanno suggerito un rischio di effetti indesiderati in bambini con autismo, scoraggiando l'uso del metilfenidato in questa popolazione. Il presente manoscritto riassume le evidenze ottenute da studi condotti negli ultimi venti anni sul metilfenidato in giovani con autismo. A questo scopo, il manoscritto inizia con un sommario dei risultati di uno studio aperto pilota condotto in bambini con autismo sotto la guida del Professor Zuddas all'Università di Cagliari in Italia. Il manoscritto poi continua con una revisione della letteratura pubblicata successivamente e basata su studi randomizzati con placebo. I risultati della letteratura indicano che il metilfenidato può essere utile nel trattamento dell'iperattività a dosaggi medio alti (tra 0,35 e 0,6 mg/kg/die) in bambini e adolescenti che non mostrano chiari effetti collaterali all'inizio della terapia. Tuttavia, la letteratura moderna sul metilfenidato nell'autismo rimane limitata in diversi aspetti (es., effetti a lungo termine, caratteristiche individuali che moderano la risposta al farmaco), che vengono sottolineati e discussi per le loro implicazioni nella pratica clinica e di ricerca.

Parole chiave: ADHD, autismo, metilfenidato, eventi avversi, efficacia

Summary

In children and adolescents with autism, typical symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) are very frequent and cause significant short- and long-term functional impairment. In light of its benefits and tolerability in children with ADHD without autism, treatment with methylphenidate has been considered in individuals with autism. However, data from studies conducted on this drug in the 1970s and 1990s suggesting a risk of side effects in this population, have raised concerns on its use in individuals with autism. In response, this manuscript provides a synopsis of the evidence obtained from studies conducted over the past twenty years. It begins with a summary of the empirical results of an open-label pilot study of methylphenidate in children with autism conducted under the leadership of Professor Zuddas at the University of Cagliari, Italy. Then, the manuscript continues with a review of subsequent randomized controlled clinical trials (RCT). The results of the literature review indicate that methylphenidate may be useful in the treatment of hyperactivity at medium-high doses (0.35-0.6 mg/kg/diem) in children and adolescents with autism who do not show clear side effects at the beginning of treatment. However, the modern literature on methylphenidate in autism remains limited in several aspects (e.g., long-term effects, individual characteristics that moderate drug response), which are highlighted and discussed for their implications in clinical practice and future research.

Key words: ADHD, autism, methylphenidate, adverse effects, efficacy

INTRODUZIONE

L'autismo, o disturbo dello spettro autistico, è un disturbo del neurosviluppo caratterizzato da sintomi di

una compromissione qualitativa della comunicazione reciproca e da un pattern di comportamenti e/o interessi ristretti e ripetitivi¹. Tipicamente l'autismo esordisce nei primi anni dell'infanzia e continua in età adulta con

CORRISPONDENZA

Adriana Di Martino, Child Mind Institute, Autism Center, New York, New York, USA - E-mail: Adriana.Dimartino@childmind.org

diversi gradi di compromissione². Insieme ai sintomi cardinali dell'autismo, la comorbidità psichiatrica contribuisce significativamente alla compromissione funzionale a breve e lungo termine, ed è perciò considerata un importante target terapeutico³.

Il termine comorbidità psichiatrica si riferisce alla presenza di due o più disturbi psichiatrici nello stesso individuo che occorrono con una probabilità più alta di quella osservata nella popolazione generale. Questo fenomeno è molto comune in neuropsichiatria ed è particolarmente importante nell'autismo^{3,4}. Infatti, circa l'80% di bambini e adolescenti con autismo presentano una o più comorbidità⁴. In età scolare e in adolescenza, sintomi simili a quelli caratteristici del deficit di attenzione/iperattività (ADHD) sono spesso osservati nell'autismo⁵. La letteratura riporta la frequenza di questi sintomi tra il 28% (in studi con campioni epidemiologici)⁴ e il 70% (in studi basati su campioni clinici)⁶. La presenza dell'ADHD in comorbidità con autismo è associata ad una prognosi peggiore in termini di capacità di adattamento, qualità della vita, e funzioni esecutive⁷⁻⁹. Per queste ragioni i trattamenti tipicamente utilizzati per bambini con ADHD senza autismo sono considerati come possibili opzioni terapeutiche per i bambini con autismo e sintomi di iperattività, impulsività e inattenzione. Tra questi, il metilfenidato – un inibitore del *reuptake* della dopamina e della noradrenalina – è il trattamento di prima linea nei bambini con ADHD altrimenti neurotipici¹⁰, alla luce della sua efficacia e generale tollerabilità. Tuttavia, risultati di studi condotti tra gli anni Settanta e Novanta hanno evidenziato un aumentato rischio di effetti collaterali in bambini con autismo in comorbidità con ADHD trattati con metilfenidato, e hanno a lungo scoraggiato l'uso del metilfenidato in questa popolazione (es.¹¹).

Alla luce di queste considerazioni, circa venti anni fa, guidati dal Professor Zuddas nella clinica di Neuropsichiatria Infantile dell'Università di Cagliari, Di Martino et al. hanno condotto uno studio pilota in aperto per testare la tollerabilità e i potenziali benefici della terapia con metilfenidato in bambini con autismo e sintomi di iperattività e impulsività¹². Nei vent'anni successivi, sono stati pubblicati diversi studi controllati randomizzati per investigare gli effetti del metilfenidato in contrasto con placebo in giovani con autismo in comorbidità con ADHD. Per una revisione sistematica di questi studi ci riferiamo a recenti pubblicazioni¹³⁻¹⁵. L'obiettivo del presente manoscritto è di sottolineare i progressi ottenuti negli ultimi venti anni nella conoscenza del trattamento con metilfenidato in giovani con autismo, per orientare la pratica clinica e la ricerca futura. A tal fine, questo articolo: 1) riassume i risultati dell'originale studio pilota condotto nella clinica di Neuropsichiatria Infantile

di Cagliari circa venti anni fa da Di Martino et al.¹²; e 2) sottolinea le evidenze dello studio pilota replicate ed estese con studi controllati condotti nei venti anni successivi.

STUDIO PILOTA SULLA TOLLERABILITÀ E L'EFFICACIA DEL MPH IN AUTISMO: VENT'ANNI FA

METODI

Per valutare l'efficacia e la tollerabilità del metilfenidato a rilascio immediato in bambini con autismo e sintomi significativi di iperattività e impulsività, lo studio pilota condotto in aperto da Di Martino et al.¹² è stato disegnato senza una condizione di controllo in due fasi: la fase 1 ha compreso una somministrazione di una singola dose di metilfenidato, la fase 2 ha comportato un trattamento continuato sino a 12 settimane.

La fase 1 era finalizzata ad identificare i bambini a rischio di effetti collaterali. A questo scopo, l'efficacia e la tollerabilità di una singola dose orale di metilfenidato (0,4 mg/kg) è stata valutata in persona dopo circa un'ora dalla somministrazione. I bambini con punteggi corrispondenti a un peggioramento nella scala di *global improvement* della *Clinical Global Impression* (CGI) non hanno proseguito nella fase successiva di trattamento. I bambini con punteggi corrispondenti a diversi gradi di miglioramento o alla mancanza di un cambiamento osservabile hanno proseguito nella fase 2 dello studio. Lo scopo di questa fase era di valutare l'efficacia e la tollerabilità di un trattamento continuato con metilfenidato. In questa fase il metilfenidato è stato somministrato alla dose iniziale di 0,4 mg/kg; titolata poi individualmente. La severità dei sintomi correlati all'ADHD e a comportamenti oppositivi, è stata valutata ad 1, 4 e 12 settimane di trattamento con scale standardizzate completate dai genitori ed insegnanti. Analisi *intent-to-treat* sono state applicate ai dati di tutti i pazienti arruolati per la terapia in corso utilizzando il modello dell'ultima osservazione portata avanti (*last observation carried forward*). L'effetto del trattamento misurato è stato valutato con analisi della varianza a misure ripetute. Risultati con una alfa < 0,05 sono stati considerati statisticamente significativi.

RISULTATI

13 bambini (12 maschi, età: 7,9 ± 2,1 anni) con diagnosi di autismo e sintomi di iperattività e impulsività hanno partecipato allo studio completando almeno la fase 1.

Fase 1: circa un'ora dopo la somministrazione di una singola dose di MPH, 5 bambini hanno mostrato aumento dell'iperattività e/o stereotipie e/o tic motori e/o

disforia; i loro punteggi nella scala *global improvement* della CGI corrispondevano a diversi gradi di peggioramento, perciò questi 5 bambini non sono stati arruolati nella fase di trattamento continuato.

Fase 2: I rimanenti 8 bambini hanno proseguito il trattamento con MPH in maniera continuativa. Dopo una titolazione individuale, la dose media di metilfenidato era di $0,5 \pm 0,2$ mg/kg/diem (dosaggio massimo raggiunto 0,7 mg/kg/diem). Due soggetti hanno interrotto il trattamento dopo la prima settimana perché la sintomatologia era rimasta invariata alle dosi massime tollerate. Gli altri bambini (6) hanno proseguito il trattamento per 12 settimane. I risultati delle analisi hanno indicato un miglioramento significativo dei punteggi di severità dei sintomi di iperattività e impulsività, così come per sintomi di comportamento oppositivo. Invece le misure dei sintomi cardinali dell'autismo non sono cambiate significativamente durante e dopo il trattamento. Nessuno degli 8 soggetti arruolati nella seconda fase dello studio ha presentato effetti collaterali significativi.

Sebbene preliminari, i risultati di questo studio pilota hanno in parte contribuito a motivare successivi studi randomizzati del metilfenidato vs. placebo in bambini autistici con ADHD. I progressi raggiunti in base agli studi condotti negli ultimi vent'anni sono brevemente riassunti nella sezione successiva di questo articolo.

PROGRESSI RAGGIUNTI NEGLI ULTIMI VENT'ANNI

In accordo con gli obiettivi del presente lavoro e considerata la marcata eterogeneità della presentazione clinica ed eziopatologica dell'autismo², questo manoscritto si focalizza su studi randomizzati controllati, che 1) hanno valutato il metilfenidato vs. un placebo, 2) sono stati pubblicati dopo il 2003, e 3) includono campioni di almeno 20 soggetti.

Ad oggi 4 studi su 5 pubblicati dopo il 2003 soddisfano i nostri criteri di inclusione¹⁶⁻¹⁹. Lo studio escluso presentava un campione minore di 20 soggetti²⁰.

Dei quattro studi presi in considerazione tre studi, basati sullo stesso campione, hanno esaminato gli effetti di metilfenidato a rilascio immediato¹⁶⁻¹⁸. Uno studio condotto su un campione indipendente, riporta gli effetti di un utilizzo combinato di metilfenidato a rilascio prolungato e a rilascio immediato¹⁹. Complessivamente, questi studi includono poco meno di 100 individui con una grandezza del campione che varia da $N = 24$ a $N = 66$ partecipanti tra i 5 e i 14 anni e un range di abilità intellettive ampio (il range della media del quoziente intellettivo varia da 85 a 62 ± 16 e 32). Tutti e quattro gli studi hanno incluso una fase di *cross over* e hanno studiato gli effetti del placebo in un trattamento a

breve termine con dosi fisse di metilfenidato, ciascuna per una settimana. È doveroso notare che, in base a precedenti revisioni sistematiche e metaanalisi,^{13,14} la qualità di questa letteratura è bassa secondo i criteri del *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)²¹.

Nel riassumere i progressi fatti da questi lavori, il presente articolo si focalizza su quattro aree di interesse selezionate in base alle evidenze preliminari dello studio pilota riassunto precedentemente e alla loro rilevanza per orientare la pratica clinica e futuri studi di ricerca.

1. I sintomi target. Stabilire quale specifico profilo sintomatologico risponde alla terapia con metilfenidato nell'autismo è necessario per offrire chiare indicazioni per il trattamento. Nello studio pilota del 2004¹² i sintomi di iperattività ed impulsività e i comportamenti oppositivi sono migliorati con il trattamento. Invece, sintomi di inattenzione e quelli cardinali dell'autismo sono risultati statisticamente immutati in risposta al trattamento. In accordo con i risultati preliminari dello studio pilota, gli studi controllati pubblicati successivamente hanno consistentemente riportato una buona risposta al metilfenidato sui sintomi di iperattività a fronte di una risposta meno robusta sui sintomi di inattenzione. Specificatamente, l'*effect size* nella risposta al trattamento con metilfenidato è risultata da media a grande per l'iperattività e come media per inattenzione. In particolare, il miglioramento dell'iperattività è stato quantificato in misure di severità ottenute sia dai genitori che dagli insegnanti, mentre quello sull'attenzione è stato principalmente quantificato sulla base delle risposte degli insegnanti¹⁴. I risultati degli studi controllati sugli effetti dei sintomi oppositivo-provocatori sono invece eterogenei. Differenze non significative su questi sintomi sono state osservate nel campione dello studio condotto dalla *Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network* in risposta al metilfenidato relativamente al placebo^{16,18}. Invece, in un altro campione Pearson et al.¹⁹ hanno riportato una riduzione significativa dei punteggi di severità dei comportamenti oppositivo-provocatori nella maggior parte delle scale completate dai genitori e insegnanti. Infine, tre dei quattro studi controllati hanno esaminato gli effetti del metilfenidato sui sintomi autistici¹⁷⁻¹⁹, utilizzando misure di diversi domini sintomatologici che variano dalle capacità sociali ai comportamenti ripetitivi. Due studi hanno riportato benefici del trattamento con metilfenidato su aspetti relativi all'interazione sociale e alla comunicazione. Uno studio ha riportato un miglioramento dell'attenzione congiunta in un'analisi secondaria

di un campione parziale selezionato dal campione RUPP¹⁷. L'altro studio¹⁹ ha riportato una riduzione del linguaggio stereotipato /inappropriato e miglioramento delle abilità sociali in un campione indipendente¹⁹. Infine, un altro studio basato sul campione RUPP, che ha esaminato i comportamenti ripetitivi non ha osservato nessun cambiamento statisticamente significativo in questo dominio¹⁸.

2. Il profilo di tollerabilità. Alla luce dei dati precedenti della letteratura e dei risultati dello studio pilota del 2004, una valutazione delle evidenze sulla tollerabilità basata sugli studi controllati con placebo è necessaria. Complessivamente, questi studi non hanno riportato effetti collaterali gravi. Tuttavia, il trattamento con metilfenidato è stato associato ad un alto rischio di interruzione dovuto alla comparsa di effetti indesiderati, inclusi riduzione dell'appetito, disturbi del sonno, irritabilità e labilità emotiva. Riguardo all'irritabilità, tuttavia, è importante notare che nello studio basato su un campione relativamente piccolo senza disabilità cognitiva importante (QI:85 ± 16)¹⁹, la terapia con metilfenidato ha apportato un miglioramento dei sintomi di irritabilità come dimostrato in misure ottenute sia dai genitori che dagli insegnanti. Questo dato sottolinea l'importanza che caratteristiche individuali possano predire la risposta al trattamento come discusso nella sezione che segue. Nell'interpretare i risultati sulla tollerabilità è importante notare che, come nello studio pilota del 2004¹², anche negli studi controllati presi in considerazione, solo i bambini che non presentavano effetti collaterali alle somministrazioni iniziali di metilfenidato sono stati arruolati per il trattamento continuativo. Per esempio, nello studio RUPP, l'8% dei partecipanti inizialmente arruolati non hanno tollerato il metilfenidato e perciò sono stati esclusi dalla fase di randomizzazione successiva¹⁶. Pertanto è possibile che esista un *bias* di selezione che limita la conoscenza sulla tollerabilità in questa popolazione. Questo limite, insieme all'osservazione che gli studi controllati sono stati condotti a breve termine, rimane una lacuna di conoscenza importante da considerare per la pratica clinica e la ricerca.

3. Il dosaggio ottimale. Lo studio pilota del 2004¹² e gli studi precedenti sull'uso del metilfenidato in autismo non hanno sistematicamente analizzato la risposta a diverse dosi del farmaco. Fortunatamente, gli studi controllati esaminati in questo articolo hanno valutato gli effetti di dosi fisse del metilfenidato in tre o quattro livelli. Perciò, i loro risultati possono offrire le evidenze necessarie per guidare la scelta del dosaggio che ottimizza i benefici minimizzando il rischio di effetti collaterali. Nel complesso, i risultati

di efficacia indicano che miglioramenti sui sintomi sono osservati con dosi medie o alte (es. 0,22-0,36 e 0,22-0,36 mg/kg/day). Tuttavia, ad alte dosi la tollerabilità del farmaco è risultata inferiore.

4. I fattori che moderano la risposta al farmaco.

L'autismo è estremamente eterogeneo sia in termini di presentazione clinica che di eziologia. La variabilità tra individui con autismo è marcata in termini di presentazione dei sintomi cardinali, di capacità intellettive e di adattamento e di comorbidità anche quando si presenta con i sintomi dell'ADHD. Inoltre, l'eziopatogenesi dell'autismo e delle sue diverse comorbidità non sono note ed è plausibile che i sintomi dell'ADHD in autismo possano emergere da diversi meccanismi fisiopatologici. Perciò bambini con gli stessi sintomi possono avere diversi profili di risposta al trattamento. In aggiunta, sebbene in un campione piccolo e in uno studio pilota, i risultati di Di Martino et al.¹² suggeriscono variabilità nel profilo di tolleranza. Riconoscere le caratteristiche che predicono la risposta al trattamento è fondamentale per ottenere trattamenti personalizzati. Studi controllati con campioni relativamente grandi permettono analisi di moderazione non altrimenti fattibili. Purtroppo, quando possibili fattori di moderazione della risposta farmacologica sono stati analizzati (es. età, funzionamento cognitivo, peso), i risultati non hanno identificato effetti significativi sui risultati di efficacia e tollerabilità.

CONCLUSIONI

Brevemente, sia lo studio pilota in aperto¹², che gli studi randomizzati con placebo discussi in questo articolo¹⁶⁻¹⁹, sebbene di bassa qualità^{13,14}, supportano l'uso del metilfenidato per il trattamento dell'iperattività associata all'autismo in bambini e adolescenti. In contrasto, le evidenze in supporto dell'utilizzo di questo farmaco per il trattamento dell'inattenzione, altri sintomi comportamentali associati e sintomi cardinali dell'autismo sono meno chiare. Questo in parte può essere dovuto alla breve durata degli studi controllati. Infatti, con l'eccezione di dati ottenuti in aperto per 12¹² o 8¹⁶ settimane, ad oggi, gli studi controllati sul metilfenidato sono stati condotti a breve termine (una settimana per ciascun dosaggio esaminato). Pertanto, anche se le osservazioni basate su dati collezionati in aperto sono incoraggianti in termini di mantenimento del miglioramento dei sintomi di iperattività e del profilo di tollerabilità, studi a lungo termine in bambini con autismo sono urgentemente necessari per informare la pratica clinica. In accordo con studi sul trattamento con stimolanti per giovani con una diagnosi di ADHD senza autismo, la

risposta al metilfenidato in bambini e adolescenti con autismo e ADHD migliora a dosi medio alte (es. 35-.6 mg/kg/day), sebbene con un effetto inferiore rispetto ai bambini senza autismo.

Riguardo al profilo di sicurezza del farmaco, i dati suggeriscono l'assenza di effetti collaterali gravi in bambini selezionati per minimo rischio di intollerabilità in base alla risposta ad una singola dose o a dosi iniziali nei primi giorni di terapia. Questo suggerisce che la tollerabilità al metilfenidato varia per i soggetti con autismo e sintomi associati. Sfortunatamente, i fattori individuali che possono servire come predittori della risposta al metilfenidato, ad oggi, non sono noti. Tuttavia, i risultati della letteratura suggeriscono che l'utilizzo di una singola dose può facilitare il riconoscimento dei soggetti a minor rischio di sviluppare effetti collaterali, che perciò possono beneficiare di un trattamento continuato con metilfenidato. Anche se questa pratica può aumentare il carico sulle risorse dei servizi all'inizio del trattamento, a lungo termine potrebbe ridurre il numero di visite successive necessarie per stabilire l'utilità della terapia o gestire l'insorgenza di effetti collaterali. Per tanto, in futuro studi sul rapporto tra costo ed efficacia del trattamento con metilfenidato per i sintomi dell'ADHD in giovani autistici sono necessari. Infine, alla luce della marcata eterogeneità delle presentazioni cliniche dei giovani con autismo, i numeri limitati di partecipanti, e di studi condotti a tutti oggi, sottolineano il bisogno di lavori finalizzati all'identificazione di predittori della risposta al trattamento. Collettivamente, nonostante, le lacune di conoscenza sottolineate, la letteratura degli ultimi venti anni sul metilfenidato in bambini con autismo e sintomi associati all'ADHD offre informazioni più chiare della letteratura precedente sulla sua sicurezza ed efficacia guidando lo sviluppo di protocolli¹³ da testare in futuri studi di ricerca.

Bibliografia

- 1 American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC: Author 2013.
- 2 Lord C, Elsabbagh M, Baird G, et al. Autism spectrum disorder. *Lancet* 2018;392(10146):508-520.
- 3 Lai MC, Kasseh C, Besney R, et al. Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2019;6:819-829.
- 4 Simonoff E, Pickles A, Charman T, et al. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:921-929.
- 5 Antshel KM, Russo N. Autism Spectrum Disorders and ADHD: overlapping phenomenology, diagnostic issues, and treatment considerations. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21:34.
- 6 Joshi G, Faraone SV, Wozniak J, et al. Symptom Profile of ADHD in youth with high-functioning Autism Spectrum Disorder: a comparative study in psychiatrically referred populations. *J Atten Disord* 2017;21:846-855.
- 7 Sikora DM, Vora P, Coury DL, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, adaptive functioning, and quality of life in children with autism spectrum disorder. *Pediatrics* 2012;130 Suppl 2:S91-7.
- 8 Rao PA, Landa RJ. Association between severity of behavioral phenotype and comorbid attention deficit hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorders. *Autism* 2014;18:272-280.
- 9 Sinzig J, Morsch D, Bruning N, et al. Inhibition, flexibility, working memory and planning in autism spectrum disorders with and without comorbid ADHD-symptoms. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008;2:4.
- 10 Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* 2018;5:727-738.
- 11 Birmaher B, Quintana H, Greenhill LL. CASE STUDY Methylphenidate Treatment of Hyperactive Autistic Children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988;27:248-251.
- 12 Di Martino A, Melis G, Cianchetti C, et al. Methylphenidate for pervasive developmental disorders: safety and efficacy of acute single dose test and ongoing therapy: an open-pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:207-218.
- 13 Rodrigues R, Lai MC, Beswick A, et al. Practitioner review: pharmacological treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children and youth with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2021;62:680-700.
- 14 Sturman N, Deckx L, van Driel ML. Methylphenidate for children and adolescents with autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD011144.
- 15 Persico AM, Ricciardello A, Lamberti M, et al. The pediatric psychopharmacology of autism spectrum disorder: a systematic review - part I: The past and the present. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2021;110:110326.
- 16 Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1266-1274.
- 17 Jahromi LB, Kasari CL, McCracken JT, et al. Positive effects of methylphenidate on social communication and self-regulation in children with pervasive developmental disorders and hyperactivity. *J Autism Dev Disord* 2009;39:395-404.
- 18 Posey DJ, Aman MG, McCracken JT, et al. Positive effects of methylphenidate on inattention and hyperactivity in pervasive developmental disorders: an analysis of secondary measures. *Biol Psychiatry* 2007;61:538-544.

- ¹⁹ Pearson DA, Santos CW, Aman MG, et al. Effects of extended release methylphenidate treatment on ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and associated behavior in children with autism spectrum disorders and ADHD symptoms. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013;23:337-351.
- ²⁰ Ghuman JK, Aman MG, Lecavalier L, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover study of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in preschoolers with developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19:329-339.
- ²¹ Green S, Higgins JPT. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons 2011.

Dimensioni del temperamento in bambini e adolescenti con Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività-Impulsività (DDAI) e in controlli sani

Temperament dimensions in children and adolescents with Attention-Deficit, Hyperactivity-Impulsivity Disorder (ADHD) and healthy controls

Alessandra Carta, Stefano Sotgiu

Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, Università degli studi di Sassari, Sassari, Italia

Riassunto

Obiettivo. Indagare l'associazione tra ADHD e tratti associati al disturbo (oppositivi-provocatori e d'ansia) e le tre dimensioni del temperamento, così denominate: *Effortful Control* (EC) o temperamento caratterizzato da scarsa capacità di tenere sotto controllo volontario le emozioni durante l'espletamento di funzioni esecutive, il temperamento *Surgency/Extraversion* (SE) o temperamento caratterizzato da alta ricerca di novità con scarso senso del pericolo e tendenza all'estroversione ed il temperamento *Negative Affectivity* (NA), caratterizzato da affettività negativa, scarse capacità di *coping* e di auto-consolabilità.

Metodi. Sono stati raccolti i dati attraverso questionari sul temperamento compilati dai genitori di 82 bambini con ADHD e di 70 controlli con sviluppo tipico di pari età.

Risultati. Rispetto ai controlli con sviluppo tipico, i giovani con ADHD hanno mostrato EC inferiore, NA più elevata, ma non differivano in SE. Risultati simili sono emersi nelle analisi dimensionali che collegano i tratti del temperamento ai sintomi di disattenzione e iperattività-impulsività. I risultati sono rimasti invariati quando si controllava la presenza di tratti correlati di oppositività, provocatorietà e d'ansia.

Conclusioni. Sono emerse associazioni significative tra l'ADHD e una scarsa autoregolazione emotiva e cognitiva e del temperamento.

Parole chiave: ADHD, temperamento, disturbo oppositivo-provocatorio, ansia

Summary

Objective. To investigate whether temperament dimensions, *Effortful Control* (EC), *Surgency-Extraversion* (SE), and *Negative Affectivity* (NA), are associated with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and related traits (oppositional-defiant and anxiety traits).

Methods. Parent-rated temperament questionnaires were collected from 82 children with ADHD and 70 age-matched controls.

Results. Compared to controls, youths with ADHD showed lower EC, higher NA, but did not differ in SE. Similar findings emerged in dimensional analyses linking temperament traits to inattention and hyperactivity-impulsivity symptoms. The results remained unchanged when controlling for the presence of co-occurring opposition-defiance and anxiety traits.

Conclusions. Poor temperamental emotional and cognitive self-regulation showed significant associations with ADHD.

Keywords: ADHD, temperament, oppositional and defiant disorder, anxiety

INTRODUZIONE

Il temperamento si definisce come caratteristica fisiologica alla base neurobiologica della personalità, mostrandosi come un tratto stabile nel tempo in ciascun

individuo¹. Si ritiene che le inclinazioni temperamentali nell'infanzia abbiano substrati biologici^{2,3} e giochino un ruolo chiave in diverse traiettorie del sviluppo tipico e atipico del bambino⁴. La ricerca in quest'ambito ha stabilito delle correlazioni consistenti tra i vari profili

CORRISPONDENZA

Alessandra Carta, Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, Università degli studi di Sassari - E-mail: carta.ale84@gmail.com

temperamentali e i disturbi del neurosviluppo, come il Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD)^{5,6}; tuttavia, i meccanismi neurobiologici alla base di tali associazioni rimangono poco indagati. Gli studi precedenti che hanno valutato il temperamento di bambini e adolescenti con ADHD e anche di controlli sani, compilati dai rispettivi genitori, hanno indagato in che modo le tre dimensioni del temperamento si relazionino con il disturbo, sia in termini di diagnosi categoriale che in termini di intensità e severità dei sintomi dimensionali. Da questi studi sono state evidenziate, tre categorie principali che possono definire il temperamento in età evolutiva: *Effortful Control* (EC), che è caratterizzato dalla capacità di tenere sotto controllo volontario tutti gli aspetti cognitivi e le funzioni esecutive “fredde”; il temperamento *Surgency/Extrovert* (SE), caratterizzato da alta ricerca di novità e tendenza all'estroversione, con alta ricerca delle novità in generale e scarso senso del pericolo; infine il temperamento *Negative Affectivity* (NA), caratterizzato da sentimenti di rabbia e angoscia per basse soglie alla frustrazione e scarse capacità di *coping*. Rispetto agli individui con un neurosviluppo tipico, è stato riscontrato che i bambini e i giovani con ADHD hanno una bassa capacità di autocontrollo normativo delle emozioni (EC) sui processi prettamente cognitivi, con capacità meno efficienti di autoregolazione dell'attenzione e del comportamento, un'elevata affettività negativa (NA) associata ad alti livelli di reattività emotiva negativa con scarse capacità di *coping* e di autoconsolabilità e un aumento della tendenza all'estroversione (SE) con risposte positive ai nuovi stimoli in generale e alle novità⁶⁻⁸. Per quanto riguarda gli studi condotti con analisi dimensionali, questi hanno altresì riscontrato una relazione tra minori tratti temperamentali EC ed elevati sintomi di disattenzione e iperattività-impulsività⁹⁻¹⁶. Al contrario, alti livelli di tratti temperamentali SE sono più comunemente associati a più alti sintomi iperattivo-impulsivi¹². Oltre all'ADHD, ci sono prove che anche altre condizioni psichiatriche, i disturbi del comportamento dirompente, che spesso si verificano in comorbidità con l'ADHD, incluso il Disturbo Oppositivo Provocatorio (*oppositional defiant disorder*, ODD), sono anch'essi correlati alla dimensione temperamentale della NA^{6,12,17,18}. Infine, è stato dimostrato come i sintomi di ansia (ANX) sono associati ad elevati livelli di temperamento caratterizzato da NA e a bassi livelli di temperamento caratterizzato da capacità di tenere sotto controllo volontario le emozioni e gli aspetti della cognizione (EC)^{6,19,20}.

Il nostro studio si prefigge come obiettivo generale quello di studiare le differenze nella presentazione clinica dei pazienti ADHD in termini di dimensione sintomatologica, diagnostica e di comorbidità. A tal fine abbiamo preso in esame la misura neurobiologica del temperamento, comparando i pazienti affetti da ADHD ed un gruppo di

controllo di stessa età, con una traiettoria di sviluppo neurotipico, che definiamo come *Typically Developing Controls*, da ora in poi detti nel testo come (TDC). Abbiamo analizzato quindi se queste tre dimensioni del temperamento possano aiutarci a caratterizzare i sintomi del disturbo ADHD e se possano essere utilizzate come markers nella valutazione dello stato di arousal e della risposta inibitoria, così come nel predire traiettorie evolutive verso comorbidità specifiche. A tal fine sono state formulate due domande di ricerca specifiche:

1. prendendo in considerazione le tre dimensioni del temperamento sono osservabili differenze significative tra i due gruppi presi in analisi?
2. le dimensioni del temperamento si associano ai sintomi ADHD nei due gruppi presi in analisi?

In ultimo è stata effettuata una domanda di ricerca supplementare nel solo gruppo degli ADHD, volta alla valutazione dell'impatto delle comorbidità principali (ODD e ANX) sul temperamento nei soli soggetti affetti da ADHD, così formulata:

Sono osservabili associazioni tra dimensioni del temperamento e sintomi psichiatrici frequentemente associati come comorbidità (come ODD e ANX) nel solo gruppo degli ADHD?

MATERIALI E METODI

I partecipanti con ADHD sono stati reclutati presso la Clinica di Neuropsichiatria Infantile dell'azienda ospedaliera universitaria di Sassari, Sassari (Italia), durante il 2017. In questi abbiamo successivamente studiato l'interazione tra sintomi di ADHD e i livelli delle tre dimensioni del temperamento. Il progetto ed i metodi dello studio sono stati approvati dal Comitato Etico locale (numero di approvazione: 2472/CE) e sono regolarmente registrati su Clinical Trials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04326543>) il 25 marzo 2020. Lo studio è pertanto stato condotto seguendo le linee guida della “*good clinical practice*”.

Tutti i pazienti con pregressa diagnosi di ADHD secondo il DSM-5 sono stati invitati a partecipare alla ricerca. È stato richiesto a genitori e tutori (ed ai bambini se > 12 anni) di firmare un consenso informato scritto.

La valutazione del gruppo di controllo è stata realizzata direttamente nelle scuole attraverso un colloquio, non strutturato, effettuato da un medico in presenza di un insegnante e dei genitori, dopo aver ottenuto il consenso informato dai genitori e l'assenso dai bambini di età superiore i 12 anni. Un medico ha somministrato il test SNAP-PL ai genitori di tutti i partecipanti per escludere la presenza di sintomi ADHD. Successivamente, i genitori sono stati invitati a completare il questionario del temperamento di Mary Rothbart per determinare le dimensioni

del temperamento di ogni partecipante. La valutazione dei tratti ADHD e delle comorbidità è stata svolta con la collaborazione di genitori ed insegnanti, ai quali è stato richiesto di svolgere rispettivamente il CPRS-R:L (*Conners' Parents Rating Scale*) ed il CTRS-R:L (*Conners' Teachers Rating Scale*). Successivamente tutti i dati raccolti sono stati ricodificati e tutte le informazioni identificative eliminate, così da garantire l'anonimato ai partecipanti. Come criteri di selezione per i partecipanti abbiamo definito un'età compresa tra i 4-16 anni al momento del reclutamento e la presenza di diagnosi di ADHD coerente con i criteri definiti dal DSM-5. Comorbidità quali ODD, Disturbi d'Ansia, Disturbo della Condotta, Disturbi dello Spettro Autistico e Disturbi dell'Umore non sono stati considerati criteri d'esclusione. Criteri d'esclusione sono stati invece un Quoziente Intellettivo inferiore ai 70 punti, disturbi neurologici e psichiatrici non inclusi nelle comorbidità già elencate, condizioni mediche e/o genetiche che potessero mimare sintomi ADHD. La terapia farmacologica con sostanze psicotrope non prescritte specificamente per il trattamento dell'ADHD è stato un altro criterio d'esclusione. Un totale di 98 partecipanti è stato ammesso allo studio. Successivamente un totale di 10 partecipanti è stato escluso per: diagnosi di Neurofibromatosi ($n = 2$), Sindrome di Down ($n = 1$), Difficoltà d'apprendimento ($n = 2$), Epilessia in trattamento con acido valproico ($n = 1$), Miastenia Gravis in trattamento con piridostigmina ($n = 1$), Diabete Mellito in trattamento con insulina ($n = 1$) e Disturbo Bipolare II in trattamento con carbolitio ($n = 1$). Dei rimanenti 88 partecipanti, 6 sono stati esclusi perché in trattamento con sia metilfenidato (MPH) che con neurolettici, sia tipici che atipici. Il gruppo dei casi con ADHD consisteva in un campione di 82 bambini e adolescenti. Di questi 43 bambini (52,43%) non assumevano terapia farmacologica ed i restanti 39 bambini (42,68%) erano in trattamento con Metilfenidato. Per il gruppo di controllo (TDC) sono stati reclutati 73 bambini e adolescenti con profilo di sviluppo normale dalle scuole materne (4-6 anni), elementari (7-11 anni) e medie (12-14 anni) della provincia di Sassari. È stata ottenuta l'approvazione dal comitato etico locale al reclutamento nelle scuole dell'area di Sassari. Sono stati applicati gli stessi criteri di esclusione del gruppo campione clinico. Sono stati esclusi due partecipanti per via di questi criteri: diagnosi di Paralisi Cerebrale Infantile ($n = 1$) e DM1 ($n = 1$). Il temperamento è stato verificato dunque in 71 bambini, tuttavia 1 è stato escluso in fase finale a causa dell'elevato punteggio per la sintomatologia inattentiva a seguito della somministrazione preliminare dell'intervista semi-strutturata SNAP-PL. Il gruppo di controllo consisteva pertanto in settanta (70) bambini (46,05%). Il campione finale totale consisteva in 152 bambini e adolescenti (82 con ADHD e 70 TDC).

MISURE

Tratti dell'ADHD

La presenza o l'assenza di sintomi dell'ADHD in tutti i partecipanti è stata accertata attraverso la somministrazione della scala SNAP-IV (*Swanson, Nolan e Pelham Rating Scale-IV*)^{21,22}. La SNAP-IV è composta da 26 item valutati su una scala a 4 punti (per niente, molto poco, abbastanza, molto). Gli item sono divisi in tre sottoscale: disattenzione (nove item), iperattività/impulsività (nove item) e oppositività (otto item). I punteggi di ciascuna sottoscala vengono calcolati creando una media. Qui, abbiamo utilizzato i punteggi delle sottoscale di disattenzione e iperattività/impulsività, per un totale di 18 item. Gli item di disattenzione e iperattività/impulsività possono essere combinati per creare un punteggio ADHD combinato²¹. Punteggi più alti corrispondono alla presenza di più sintomi problematici. Nel nostro studio, la SNAP-IV è stata somministrata da un medico ai genitori. La ricerca ha dimostrato la validità della SNAP-IV, dimostrando che i bambini con punteggi più alti alla SNAP-IV avevano maggiori probabilità di ricevere una diagnosi di ADHD basata sui criteri del DSM-5²³.

Dimensioni temperamentali

I genitori di tutti i partecipanti hanno compilato la versione italiana del *Temperament Questionnaire di Mary Rothbart*²⁴ (<https://research.bowdoin.edu/rothbart-temperament-questionnaires/instrument-descriptions/the-early-adolescent-temperamentquestionnaire>), una scala di valutazione compilata dal caregiver, progettata per fornire una valutazione dettagliata del temperamento. Abbiamo usato il questionario CBQ (*Children Behavior Questionnaire*)²⁴ per i bambini di età compresa tra 4 e 7 anni. Per quelli di età compresa tra 7 e 10 anni, abbiamo somministrato il questionario TMCQ (*Temperament in Middle Childhood Questionnaire*)²⁵. Infine, il questionario EATQ (*Early Adolescents' Temperament Questionnaire*)²⁶ è stato utilizzato per i giovani di età compresa tra 11 e 16 anni. Per ogni item, i punteggi variavano da 1 a 7 nel CBQ e da 1 a 5 nel TMCQ e EATQ. Per ogni partecipante sono state misurate le dimensioni comportamentali EC, SE, NA, utilizzando le scale suggerite da Rothbart et al.²⁴. I punteggi della scala composita sono stati generati invertendo i punteggi degli elementi selezionati e calcolando il punteggio medio. L'affidabilità delle scale per misurare le dimensioni del temperamento è stata precedentemente dimostrata^{2,27,28}.

Tratti oppositivo-provocatori e ansiosi

La scala CPRS-R:L (*Long Version of Conners' Parents Rating Scale*) e la scala CTRS-R:L (*Long Version of*

Conners' Teachers Rating Scale)²⁹ sono state utilizzate per stimare i livelli dei tratti oppositivo-provocatori e ansiosi nei bambini e adolescenti affetti da ADHD (n = 82). La scala CPRS era disponibile per 59 partecipanti, mentre la scala CTRS era disponibile per 69 partecipanti con ADHD. I tratti oppositivo-provocatori sono stati misurati utilizzando i 10 item della scala Oppositività (etichettata come scala A) mentre i tratti di ansia sono stati misurati utilizzando gli otto elementi della scala Ansia-timidezza (etichettata come scala D) del CPRS-R:L. I risultati qui riportati corrispondono ai punteggi totali per queste due scale. Per calcolare gli indici di affidabilità per ciascuna scala è stato utilizzato il test di affidabilità di Cronbach (*Cronbach's Alpha reliability test*) da cui è emerso un $\alpha = 0,65$ e $0,66$ rispettivamente per la scala Oppositività e per la scala Ansia. Mentre, in linea con l'interpretazione di George e Mallery³⁰, un alfa superiore a $0,6$ è discutibile, altri ritengono che un alfa compreso tra $0,5$ e $0,7$ rifletta una moderata affidabilità³¹. In linea con Nunally e Bernstein³², li abbiamo quindi considerati come indici accettabili ai fini di questa ricerca basata sulla relazione tra ADHD (e tratti psichiatrici correlati) e le dimensioni del temperamento.

ANALISI STATISTICHE

Le analisi statistiche sono state svolte attraverso l'utilizzo del software R (versione 3.4.1).

Le analisi della co-varianza sono state svolte, al fine

di per valutare le differenze nelle tre dimensioni del temperamento tra il gruppo ADHD ed il gruppo TDC. Il test Shapiro-Wilk, utilizzato per verificare la normalità del campione, ha rivelato che i punteggi riguardanti le dimensioni del temperamento ed i sintomi ADHD non erano normalmente distribuiti; per risolvere questa distribuzione non standardizzata, dopo aver aggiustato per il sesso, che tra le misure demografiche era la sola a differire tra i due campioni, abbiamo utilizzato una serie di correlazioni parziali sfruttando il metodo di correlazione per ranghi di Spearman. È stato anche svolto un test supplementare per valutare la differenza tra le due correlazioni indipendenti: in particolare tra il coefficiente di correlazione del gruppo ADHD ed il coefficiente di correlazione del gruppo di controllo³³. Il livello di significatività è stato fissato con p -value $< 0,05$.

RISULTATI

Dati demografici: i gruppi ADHD e TDC corrispondevano per età ma differivano significativamente per la distribuzione in base al sesso ($X^2 = 36,77$; $df = 1$; $p < 0,001$) (Tab. Ia). Come previsto, i punteggi ottenuti dalle valutazioni di genitori, insegnanti e medici su tutti i punteggi per i sintomi ADHD erano significativamente più elevati negli appartenenti al gruppo ADHD rispetto che ai controlli, sia per quanto riguarda i sintomi di inattenzione ($F = 627,61$; $df = 1,135$; $p < 0,001$) che per i

Tabella Ia. Caratteristiche del campione totale.

	ADHD		TDC		COMPARAZIONE DEI GRUPPI		
	N = 82		N = 70		X ²	df	P
	n	%	n	%			
Maschi (%)	75	91,46	34	48,57	36,77	1	<0,001
Sottogruppo per età (4-6 aa)	10	12,19	13	18,50	0,75	1	386
Sottogruppo per età (7-10 aa)	44	53,65	27	38,57	6,71	1	<0,01
Sottogruppo per età (11-16 aa)	28	34,14	30	42,85	1,56	1	210
ADHD-I	17	20,73	-	-	-	-	-
ADHD-H/I	12	14,63	-	-	-	-	-
ADHD-C	53	64,63	-	-	-	-	-
					ANOVA		
	Media	SD	Media	SD	F	df	P
Età (anni)	9	3,09	10	3,09	2,26	1,15	134
SNAP-IV							
Inattenzione	21,85	3,7	4,68	4,27	627,61	1,135	<0,001
Iperattività/impulsività	22,14	4,48	3,64	3,86	671,12	1,135	<0,001
Punteggio totale ADHD	43,97	7,24	8,31	7,22	831,91	1,135	<0,001
Punteggio ODD	17,02	5,52	4,55	4,96	193,60	1,135	<0,001

ADHD-I: manifestazione clinica prevalentemente inattentiva; ADHD-H/I: prevalentemente iperattivo/impulsivo; ADHD-C: manifestazione clinica combinata; SNAP-IV: Swanson, Nolan and Pelham Evaluation Scale - IV rating scale.

Tabella Ib. Caratteristiche del campione nel solo gruppo degli ADHD (N = 82).

CPRS-R:L (n = 69)	Mean	SD
ADHD Index	77,00	11,68
Sintomi ODD	71,10	9,22
Ansietà/Timidezza	57,61	14,40
DSM-IV Inattenzione	75,15	12,73
DSM-IV Iperattività/Impulsività	74,44	14,38
DSM-IV Total	77,24	13,54
CTRS-R:L (n = 59)	Mean	SD
ADHD Index	73,83	9,80
Sintomi ODD	69,45	16,46
Ansietà/Timidezza	55,52	16,46
DSM-IV Inattenzione	71,66	8,16
DSM-IV Iperattività/Impulsività	73,81	12,31
DSM-IV Total	74,98	9,36

CPRS-RL = Conners Parent Rating Scale - Revised Long Version; CTRS-RL = Conners Teacher Rating Scale - Revised Long Version.

sintomi di iperattività/impulsività ($F = 671,12$; $df = 1, 135$; $p < 0,001$) (Tab. Ia). Nella Tabella Ib sono mostrate, ai fini di una descrizione più accurata delle caratteristiche del campione con ADHD, sia medie (mean) che deviazioni standard (SD) dei punteggi della *Long Version of Conners Parents and Teacher self-report Rating Scale* (CPRS-R:L e CTRS-R:L) per i sintomi ADHD, ODD e di

ansietà/timidezza (*anxiety/shyness*). Trentotto dei bambini e adolescenti esaminati presentano sia diagnosi di ADHD che di ODD ($n = 38$; $\% = 46,34$ dei partecipanti con ADHD) – tuttavia, piuttosto che come diagnosi, abbiamo preferito considerare queste due comorbidità come varianti estreme nei punteggi di severità dei sintomi stessi.

A seguire, i risultati specifici delle tre domande di ricerca poste:

1. prendendo in considerazione le tre dimensioni del temperamento sono osservabili differenze significative tra i due gruppi presi in analisi?

Rispetto al TDC, i partecipanti con ADHD hanno dimostrato livelli di EC inferiori ($F = 24,72$; $df = 1, 150$; $p < 0,001$) ed aumentati livelli di NA ($F = 5,18$; $df = 1, 150$; $p < 0,05$). Per quanto riguarda i livelli di SE non abbiamo osservato differenze significative ($F = 1,35$; $df = 1, 150$; $p = 0,24$) (Fig. 1).

2. Le dimensioni del temperamento si associano ai sintomi ADHD nei due gruppi presi in analisi?

Per quanto riguarda le valutazioni svolte dai clinici per l'inattenzione, queste sono associate negativamente ai punteggi EC sia nei partecipanti ADHD ($\rho = -0,25$; $p < 0,05$) che nel TDC ($\rho = -0,47$; $p < 0,001$) – ad indicare che una maggiore inattenzione è associata ad un minore EC (Fig. 2). Al contrario non è stata riscontrata alcuna associazione con i livelli di SE o NA né nel gruppo ADHD (SE: $\rho = 0,01$,

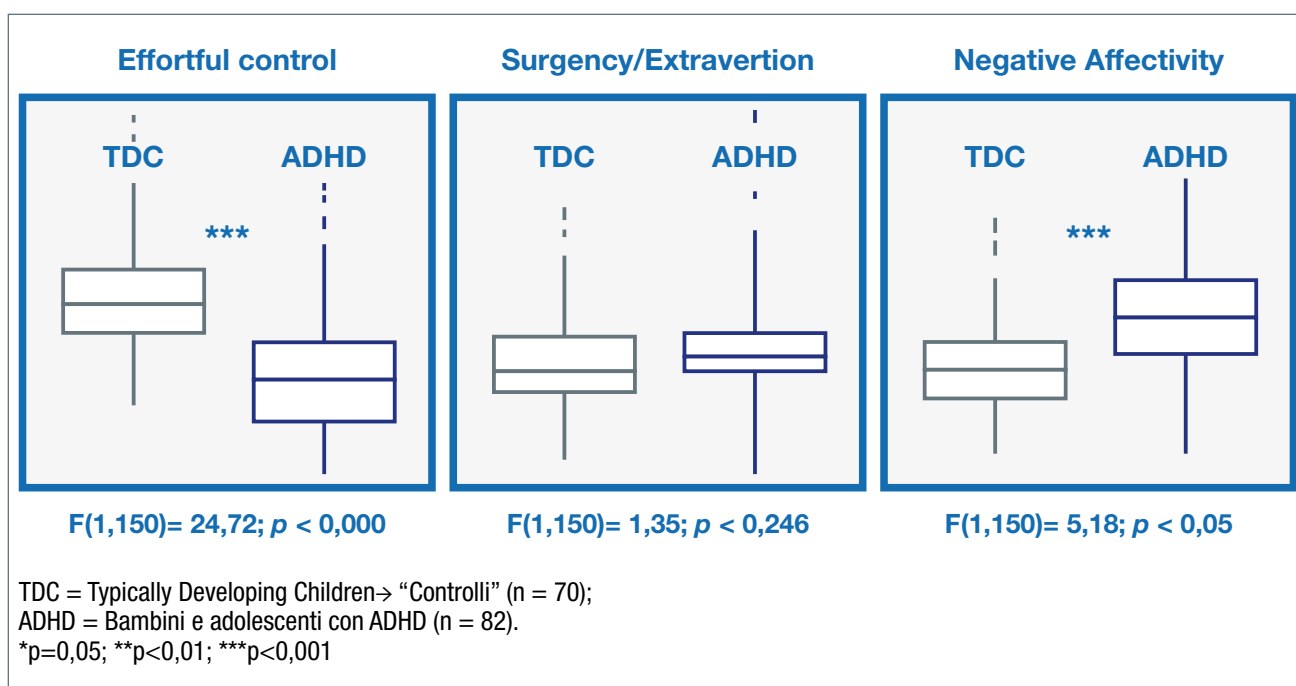


Figura 1. Rappresentazione delle analisi di comparazione tra gruppi delle tre dimensioni del temperamento negli ADHD e nei controlli (TDC).

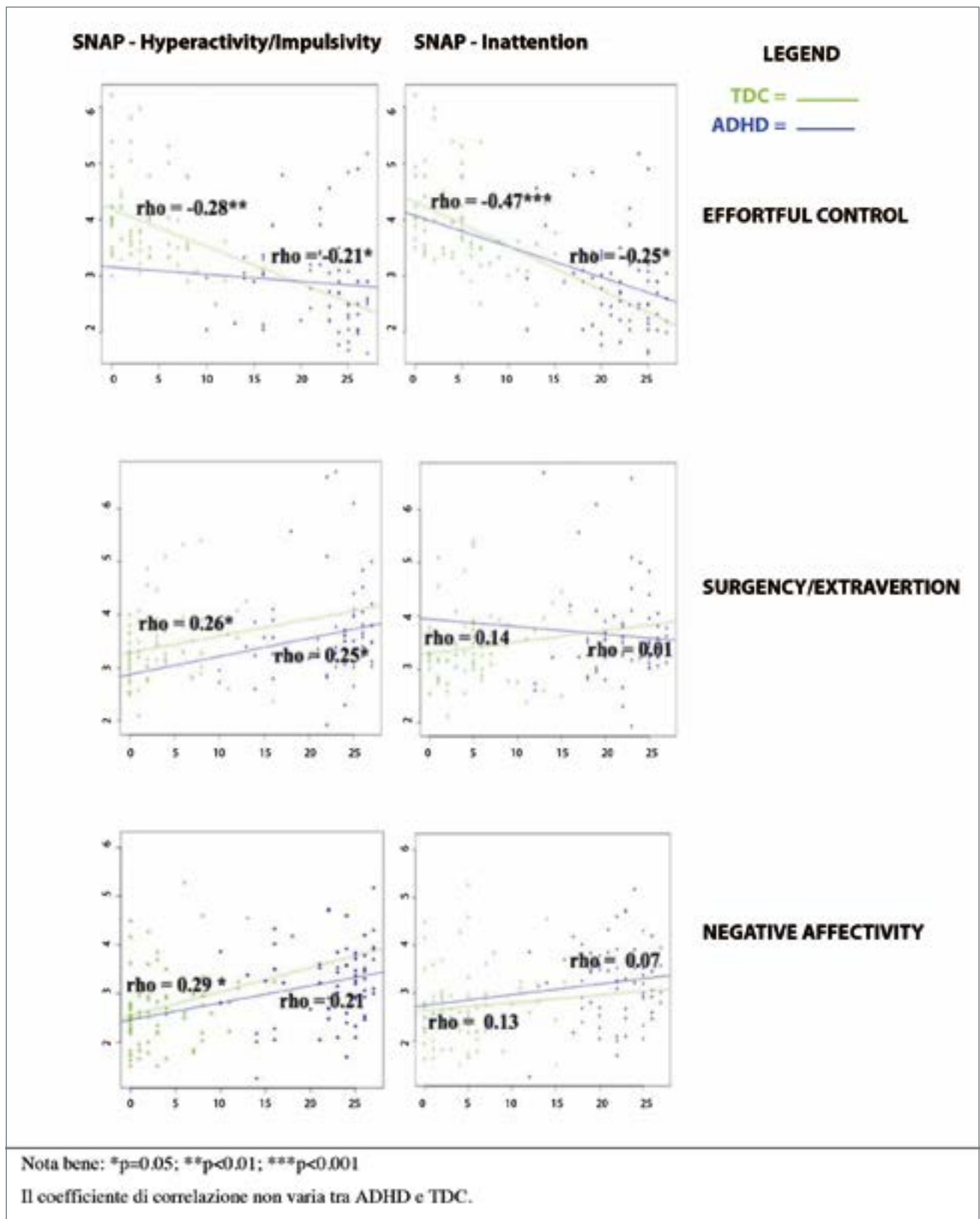


Figura 2. Associazione tra temperamento e sintomi core dell'ADHD.

$\rho = 0,88$; NA: $\rho = 0,07$, $p = 0,54$) né nel TDC (SE: $\rho = 0,14$, $p = 0,23$; NA: $\rho = 0,13$, $p = 0,28$) in relazione ai sintomi inattentivi (Fig. 2). I sintomi di iperattività/impulsività sono negativamente associati nel gruppo TDC ($\rho = -0,28$; $p < 0,05$) in relazione alla NA (Fig. 2) contrariamente al gruppo ADHD dove l'associazione non ha raggiunto valori statisticamente significativi ($\rho = 0,21$; $p = 0,07$). I sintomi di iperattività/impulsività sono anche stati associati positivamente con i punteggi SE sia nei partecipanti del gruppo ADHD ($\rho = 0,25$; $p < 0,05$) che del gruppo TDC ($\rho = 0,26$; $p < 0,05$). Un'associazione positiva tra sintomi di iperattività/impulsività e NA è infine emersa nel gruppo TDC ($\rho = 0,29$; $p < 0,05$), ma non ha raggiunto valori statisticamente significativi nel gruppo ADHD ($\rho = 0,21$; $p = 0,07$). Il test sul coefficiente di correlazione per sintomi ADHD e temperamento, svolto tra i due gruppi indipendenti, non ha mostrato significative differenze né per i sintomi di inattività né per i sintomi di iperattività/impulsività, ricercando rispettivamente l'associazione con EC (I: $z = 1,421$; $p = 0,155$; H/I: $z = 0,618$; $p = 0,537$), SE (I: $z = 0,522$; $p = 0,602$; H/I: $z = 0,062$; $p = 0,951$) e NA (I: $z = 0,460$; $p = 0,645$; H/I: $z = 0,363$; $p = 0,717$). Per quanto riguarda la valutazione dell'impatto delle comorbidità principali ODD e ANX sul temperamento, nel gruppo dei soli bambini e adolescenti affetti da ADHD, a seguire si riportano i risultati della nostra domanda di ricerca supplementare: sono osservabili associazioni tra dimensioni del temperamento e sintomi psichiatrici frequentemente associati come comorbidità (come ODD e ANX) nel solo gruppo degli ADHD? Le valutazioni genitoriali dei tratti oppositivo-provocatori (ODD) sul gruppo ADHD sono associate negativamente con EC ($\rho = -0,27$; $p < 0,05$) e positivamente con NA ($\rho = 0,31$; $p < 0,05$) ma non

hanno dimostrato essere significativamente associabili ai punteggi SE ($\rho = -0,08$; $p = 0,46$) (Tab. II). Le valutazioni degli insegnanti sugli stessi tratti non si sono dimostrate associabili statisticamente ad alcuna delle dimensioni del temperamento (Tab. II). Le valutazioni genitoriali dei tratti ansiosi dei partecipanti ADHD sono associate negativamente sia con EC ($\rho = -0,25$; $p < 0,05$) che con SE ($\rho = -0,23$; $p < 0,05$), ma non con NA ($\rho = 0,16$; $p = 0,17$) (Tab. II), mentre le valutazioni degli insegnanti sugli stessi tratti non sono risultate associate ad alcuna delle dimensioni del temperamento. Abbiamo infine condotto un'analisi supplementare riguardante l'associazione tra dimensioni del temperamento e tratti oppositivo-provocatori ed ansiosi, controllando per i sintomi ADHD. Abbiamo osservato che la correlazione tra inattenzione e bassi livelli di EC e alti livelli di NA e bassi livelli di SE si conferma significativa. Le valutazioni genitoriali dei tratti ansiosi (ANX) dei partecipanti ADHD sono associate negativamente sia con EC ($\rho = -0,25$; $p < 0,05$) che con SE ($\rho = -0,23$; $p < 0,05$), ma non con NA ($\rho = 0,16$; $p = 0,17$) (Tab. III), mentre le valutazioni degli insegnanti sugli stessi tratti non è stata associata ad alcuna delle dimensioni del temperamento. Abbiamo infine condotto un'analisi supplementare riguardante l'associazione tra dimensioni del temperamento e tratti oppositivo-provocatori ed ansiosi, controllando per i sintomi ADHD. Abbiamo osservato che la dimensione EC, quando si controlla per i sintomi di inattività, non presenta associazioni significative con tratti oppositivo-provocatori o ansiosi. Al contrario la correlazione con alti livelli di NA e bassi livelli di SE si conferma significativa.

Tabella II. Risultati delle correlazioni parziali aggiustando per il sesso nel sottogruppo dei partecipanti con ADHD e tratti oppositivo-provocatori.

N ADHD = 82	Parent ratings for ODD traits (CPRS-R:L)	Teacher ratings for ODD traits (CTRS-R:L)
	n CPRS = 69	n CTRS = 59
Effortful Control	$\rho = -0,27$; $p = 0,02^*$	$\rho = 0,22$; $p = 0,08$
Surgency/ Extraversion	$\rho = -0,08$; $p = 0,46$	$\rho = 0,03$; $p = 0,76$
Negative Affectivity	$\rho = 0,31$; $p = 0,008^{**}$	$\rho = 0,06$; $p = 0,61$

ODD = Disturbo oppositivo-provocatorio; CPRS-RL = *Conners Parent Rating Scale - Revised Long Version*; CTRS-RL = *Conners Teacher Rating Scale - Revised Long Version*.

Tabella III. Risultati delle correlazioni parziali aggiustando per il sesso nel sottogruppo dei partecipanti con ADHD e tratti d'ansia.

N ADHD = 82	Valutazioni genitoriali per i tratti A/T (CPRS-RL)	Valutazioni degli insegnanti per i tratti A/T (CTRS-RL)
	n CPRS = 69	n CTRS = 59
Effortful Control	$\rho = -0,25$; $p = 0,03^*$	$\rho = -0,08$; $p = 0,52$
Surgency/ Extraversion	$\rho = -0,23$; $p = 0,04^*$	$\rho = 0,02$; $p = 0,85$
Negative Affectivity	$\rho = 0,16$; $p = 0,17$	$\rho = 0,23$; $p = 0,07$

A/T = Ansia/timidezza; PRS-RL = *Conners Parent Rating Scale - Revised Long Version*; CTRS-RL = *Conners Teacher Rating Scale - Revised Long Version*.

^a I livelli di cortisolo salivare al risveglio erano disponibili per 63 partecipanti del gruppo ADHD e 65 del gruppo TDC.

DISCUSSIONE

Basandoci su ipotesi precedenti che correlano le dimensioni del temperamento ai modelli biologici^{2,3,5,34}, abbiamo esaminato la reattività temperamentale, l'emotività e l'autoregolazione in bambini e adolescenti con ADHD e nei controlli. Le nostre scoperte sono in linea con gli studi precedenti e mostrano che anche le dimensioni del temperamento sono associate all'ADHD.

I risultati del presente studio dimostrano che ridotti livelli di EC ed elevati livelli di NA si associano alla sintomatologia ed alla diagnosi stessa di ADHD.

I bambini e gli adolescenti con ADHD hanno mostrato minori capacità di autocontrollo e di regolazione delle emozioni negative, ma non è emersa nessuna differenza nella SE e ricerca delle novità rispetto ai controlli. Associazioni simili sono state riscontrate nelle analisi dimensionali riguardanti EC con le sottodimensioni dell'ADHD (disattenzione e iperattività-impulsività) ma non per la SE. La difficoltà di regolazione delle emozioni temperamentali, misurata come NA, era presente indipendentemente dai tratti correlati oppositivo-provocatori e d'ansia associati ai sintomi di iperattività-impulsività.

Abbiamo inoltre osservato che i tratti oppositivo-provocatori ed i tratti ansiosi sono rispettivamente associati ad elevati livelli di NA ed a ridotti livelli SE nei bambini e negli adolescenti del gruppo ADHD. Anche i ridotti livelli di EC erano associati significativamente con i tratti oppositivo-provocatori e con i tratti ansiosi. Questi risultati sono coerenti con un'ampia letteratura che suggerisce che i bambini con ADHD mostrano capacità di regolazione delle emozioni negative e di auto-controllo inferiori rispetto ai controlli^{3,6-8} e sono in linea con gli studi che mostrano un'associazione di queste dimensioni temperamentali con i sintomi ADHD nelle analisi dimensionali^{9,12-14,16,18,20}. La relazione tra iperattività-impulsività e bassi punteggi di EC ha raggiunto la significatività statistica nei controlli, ma non nel gruppo ADHD.

Come suggerito da Nigg et al.³⁵, è probabile che i disturbi cognitivi e la labilità emotiva alla base di questi tratti nell'ADHD siano multifattoriali e siano necessarie ulteriori indagini per districare i sottoprofili cognitivi ed emotivi che si riferiscono a caratteristiche cliniche specifiche nell'ADHD. In linea con questa idea, la disregolazione emotiva è stata collegata a un rischio più elevato di depressione e disturbi somatoformi in un recente studio su adulti con ADHD¹¹. Inoltre, ampi studi longitudinali su adolescenti della popolazione generale hanno mostrato che un basso autocontrollo volontario era correlato a sintomi depressivi elevati³⁵ ed a un livello di istruzione inferiore³⁶ nei giovani adulti. Pertanto, come suggerito in precedenza³⁷, ulteriori studi longitudinali nelle popolazioni cliniche sono giustificati per verificare ulteriormente se la NA e lo scarso autocontrollo volontario rilevati

nell'infanzia e nell'adolescenza possano aiutare a prevedere esiti avversi nei bambini con ADHD, guidando in ultima analisi la progettazione di programmi preventivi.

Nonostante alcune correlazioni suggestive ma non significative tra i sintomi dell'ADHD e la SE, la mancanza di differenze nei gruppi dei tratti della SE o un collegamento di questi con i sintomi dell'ADHD nei nostri dati contrasta con i risultati precedenti, che indicano una possibile associazione di SE con ADHD e tratti di iperattività e impulsività^{10,15,20}. Futuri studi su ampi campioni di popolazione clinica e con follow-up, potranno confermare ulteriormente il ruolo del temperamento nello spiegare l'eterogeneità dell'ADHD. Tuttavia, data la potenza relativamente ridotta nelle nostre analisi riguardo la sottoscala SE, studi futuri su campioni di popolazione clinica più ampi dovranno esaminare ulteriormente il ruolo della SE nello spiegare l'eterogeneità dell'ADHD. Nelle nostre analisi, la NA ha anche mostrato una relazione con i tratti di oppositività-provocatorietà e ansia nei partecipanti con ADHD. Ciò è in linea con precedenti riscontri di scarse capacità di regolazione delle emozioni negative in bambini e adolescenti con ADHD e un ODD^{6,18,20} o un disturbo d'ansia^{6,20}.

In sintesi, la scarsa capacità di regolazione comportamentale, attentiva e temperamentale e l'affettività negativa sono stati confermati come caratteristiche associate all'ADHD in un campione di bambini e giovani, indipendentemente dalla co-occorrenza di sintomi oppositivo-provocatori e di ansia. L'inclusione di un campione rappresentativo di giovani con diagnosi di ADHD e l'indagine sulle dimensioni del temperamento sono i punti di forza di questo studio. Tuttavia, vale la pena segnalare i limiti di questo studio. In primo luogo, a causa della maggiore prevalenza di ADHD nei maschi rispetto alle femmine, il nostro campione clinico includeva solo un piccolo numero di ragazze con ADHD. Considerata l'evidenza che le differenze temperamentali precoci nei bambini con ADHD siano legate al rischio di comorbidità psichiatriche nel tempo, la correlazione di un basso EC con tratti ODD e ansia nel nostro studio suggerisce che i profili temperamentali possono rappresentare la base di programmi di diagnosi precoce per l'ADHD.

La stratificazione di campioni più ampi in base ad altri tratti psichiatrici concomitanti, ad esempio la presenza di tratti di disturbo della condotta o dell'umore³⁷⁻⁴¹, può essere ulteriormente presa in considerazione per testare la relazione del temperamento con l'ADHD⁴².

In conclusione, in linea con quanto già descritto in una percentuale ridotta di soggetti dello stesso database e attraverso analisi statistiche differenti, date le sue caratteristiche di stabilità nel tempo, il temperamento potrebbe rivelarsi una misura utile per studiare gli outcome a distanza dell'ADHD⁴³; tuttavia studi di follow-up sono necessari per valutare questo aspetto.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori desiderano ricordare con affetto e riconoscenza il Professor Alessandro Zuddas che, attraverso preziosi e costanti suggerimenti, ha fortemente sostenuto questo progetto e contribuito alla sua realizzazione, dall'iniziale valutazione del temperamento nei giovani con ADHD, sino alle revisioni finali.

Un sentito grazie alla Dr.ssa Nicoletta Adamo, alla Dr.ssa Isabella Vainieri, alla Dr.ssa Anna Sophie Rommel e alla Professoressa Jonna Kuntsi del Social, Genetic and Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, United Kingdom, per aver sostenuto la strutturazione scientifica del presente progetto sino alla finalizzazione, favorendo lo scambio e la crescita della ricerca in merito all'ADHD.

DICHIARAZIONE DI DISPONIBILITÀ DEI DATI

I dati grezzi a supporto delle conclusioni di questo articolo saranno resi disponibili dagli autori senza riserve.

DICHIARAZIONE ETICA

Gli studi che hanno coinvolto partecipanti umani sono stati rivisti e approvati dall'Ethical Review Board dell'Università di Sassari (Numero ID dello studio di approvazione etica: 2472/CE; Numero NCT NCT04326543). Il consenso informato scritto per la partecipazione a questo studio è stato fornito dal tutore legale/genitore più prossimo dei partecipanti.

FINANZIAMENTI

Questo studio è stato sostenuto dai fondi di ricerca dell'Università di Sassari e dai Programmi Erasmus Plus (Erasmus+) - Anno Accademico 2016/2017.

Bibliografia

- Eisenberg N. Temperamental effortful control (self-regulation). *Encycl Early Childh Dev* 2012;1-5. Available online at: <http://www.child-encyclopedia.com/temperament/according-experts/temperamental-effortful-control-self-regulation>
- Karalunas SL, Fair D, Musser ED, Aykes K, Iyer SP, Nigg JT. Subtyping attention-deficit/hyperactivity disorder using temperament dimensions: toward biologically based nosologic criteria. *JAMA Psychiatry* 2018;75:408-409. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0013>
- Karalunas SL, Fair D, Musser ED, et al. Subtyping attention-deficit/hyperactivity disorder using temperament dimensions: toward biologically based nosologic criteria. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1015-1024. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.763>
- Frick MA, Forslund T, Fransson M, et al. The role of sustained attention, maternal sensitivity, and infant temperament in the development of early self-regulation. *Br J Psychol* 2018;109:277-298. <https://doi.org/10.1111/bjop.12266>
- Crowell JA. Review of becoming who we are: temperament and personality in development, by Mary K. Rothbart. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016;26:309-310. <https://doi.org/10.1089/cap.2015.29048.jac>
- Nigg JT, Goldsmith HH, Sachek J. Temperament and attention deficit hyperactivity disorder: the development of a multiple pathway model. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2004;33:42-53. https://doi.org/10.1207/S15374424JCCP3301_5
- De Pauw SSW, Mervielde I. The role of temperament and personality in problem behaviors of children with ADHD. *J Abnorm Child Psychol* 2011;39:277-291. <https://doi.org/10.1007/s10802-010-9459-1>
- Rabinovitz BB, O'Neill S, Rajendran K, et al. Temperament, executive control, and attention-deficit/hyperactivity disorder across early development. *J Abnorm Psychol* 2016;125:196-206. <https://doi.org/10.1037/abn0000093>
- Einziger T, Levi L, Zilberman-Hayun Y, et al. Predicting ADHD symptoms in adolescence from early childhood temperament traits. *J Abnorm Child Psychol* 2018;46:265-276. <https://doi.org/10.1007/s10802-017-0287-4>
- Foley M, McClowry SG, Castellanos FX. The relationship between attention deficit hyperactivity disorder and child temperament. *J Appl Dev Psychol* 2008;29:157-69. <https://doi.org/10.1016/j.appdev.2007.12.005>
- Hirsch O, Chavanon ML, Christiansen H. Emotional dysregulation subgroups in patients with adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a cluster analytic approach. *Sci Rep* 2019;9:5639. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42018-y>
- Martel MM, Nigg JT. Child ADHD and personality/temperament traits of reactive and effortful control, resiliency, and emotionality. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:1175-1183. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01629.x>
- Martel MM, Nigg JT, von Eye A. How do trait dimensions map onto ADHD symptom domains? *J Abnorm Child Psychol* 2009;37:337-348. <https://doi.org/10.1007/s10802-008-9255-3>
- Nigg JT. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Dir Psychol Sci* 2010;19:24-29. <https://doi.org/10.1177/0963721409359282>
- Sánchez-Pérez N, Putnam SP, Gartstein MA, et al. ADHD and ODD symptoms in toddlers: common and specific associations with temperament dimensions. *Child Psychiatry Hum Dev* 2020;51:310-320. <https://doi.org/10.1007/s10578-019-00931-3>
- Willoughby MT, Gottfredson NC, Stifter CA; Family Life Project Investigators. Observed temperament from ages 6 to 36 months predicts parent- and teacher-reported attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in first grade. *Dev Psychopathol* 2017;29:107-120. <https://doi.org/10.1017/S0954579415001236>
- Frick PJ, Morris AS. Temperament and developmental pathways to conduct problems. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2004;33:54-68. https://doi.org/10.1207/S15374424JCCP3301_6

- 18 Martel MM, Gremillion ML, Roberts B. Temperament and common disruptive behavior problems in pre-school. *Pers Individ Dif* 2012;53:874-879. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2012.07.011>
- 19 Eisenberg N, Valiente C, Spinrad TL, et al. Longitudinal relations of children's effortful control, impulsivity, and negative emotionality to their externalising, internalising, and co-occurring behavior problems. *Dev Psychol* 2009;45:988-1008. <https://doi.org/10.1037/a0016213>
- 20 Martel MM, Nigg JT, Lucas RE. Trait mechanisms in youth with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Res Pers* 2008;42:895-913. <https://doi.org/10.1016/j.jrp.2007.12.004>
- 21 Bussing R, Fernandez M, Harwood M, et al. Parent and teacher SNAP-IV ratings of attention deficit hyperactivity disorder symptoms: psychometric properties and normative ratings from a school district sample. *Assessment* 2008;15:317-328. <https://doi.org/10.1177/1073191107313888>
- 22 Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:168-179. <https://doi.org/10.1097/00004583-200102000-00011>
- 23 Hall CL, Guo B, Valentine AZ, et al. The validity of the SNAP-IV in children displaying ADHD symptoms. *Assessment* 2020;27:1258-1271. <https://doi.org/10.1177/1073191119842255>
- 24 Rothbart MK, Ahadi SA, Hershey KL, et al. Investigations of temperament at three to seven years: the children's behavior questionnaire. *Child Dev* 2001;72:1394-408. <https://doi.org/10.1111/1467-8624.00355>
- 25 Simonds J, Kieras JE, Rueda MR, et al. Effortful control, executive attention, and emotional regulation in 7-10-year-old children. *Cogn Dev* 2007;22:474-488. <https://doi.org/10.1016/j.cogdev.2007.08.009>
- 26 Capaldi DM, Rothbart MK. Development and validation of an early adolescent temperament measure. *J Early Adolesc* 1992;12:153-173. <https://doi.org/10.1177/0272431692012002002>
- 27 Davis EP, Donzella B, Krueger WK, et al. The start of a new school year: individual differences in salivary cortisol response in relation to child temperament. *Dev Psychobiol* 1999;35:188-196. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2302\(199911\)35:3<188::AID-DEV3>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2302(199911)35:3<188::AID-DEV3>3.0.CO;2-K)
- 28 Rothbart MK. Commentary: differentiated measures of temperament and multiple pathways to childhood disorders. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2004;33:82-87. https://doi.org/10.1207/S15374424JCCP3301_8
- 29 Connors CK, Sitarenios G, Parker JD, et al. The revised connors' parent rating scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol* 1998;26:257-268. <https://doi.org/10.1023/A:1022602400621>
- 30 George D, Mallery P. IBM SPSS Statistics 26 Step by Step: A Simple Guide and Reference. 6th ed. London: Routledge 2019.
- 31 Perry RH, Charlotte B, Isabella M. SPSS Explained. 1st ed. London: Routledge Taylor and Francis Group 2004. <https://doi.org/10.4324/9780203642597>
- 32 Nunnally JC, Bernstein IH. *Psychometric Theory*. 3rd ed. New York, NY: McGraw Hill 1994.
- 33 Hinton P, McMurray I, Brownlow C. SPSS Explained. London: Routledge 2014.
- 34 Nunnally JC, Bernstein IH. *Psychometric Theory*. New York, NY: McGraw-Hill 1994. <http://www.worldcat.org/oclc/753339529>
- 35 Nigg JT, Karalunas SL, Feczko E, Fair DA. Toward a revised nosology for attention-deficit/hyperactivity disorder heterogeneity. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2020;5:726-737. <https://doi.org/10.1016/j.bp-sc.2020.02.005>
- 36 Armstrong RA. When to use the Bonferroni correction. *Ophthalmic Physiol Opt* 2014;34:502-508. <https://doi.org/10.1111/opo.12131>
- 37 Eisenberg N, Vaughan, Hofer. Temperament and peer relationships. In: Rubin K, Bukowski W, eds. Guilford: Handbook of Temperament Press 2012, pp. 461-750.
- 38 Dinovo SA, Vasey MW. Reactive and self-regulatory dimensions of temperament: interactive relations with symptoms of general distress and anhedonia. *J Res Pers* 2011;45:430-40. <https://doi.org/10.1016/j.jrp.2011.05.002>
- 39 Taylor SG, Sicheloff ER, Roberts AM, Bradley WJ, Bridges RM, Lorch EP, et al. Emotion dysregulation and sluggish cognitive tempo as moderators of cortisol responsivity in children with ADHD. *Adv Neurodev Disord* 2020;4:227-40. <https://doi.org/10.1007/s41252-020-00156-9>
- 40 Calkins SD. Temperament and Its Impact on Child Development: Comments on Rothbart, Eisenberg, Kagan, Schermerhorn, and Bates. *Encyclopedia on Early Childhood Development*, University of North Carolina, United States 2012). p. 1-6.
- 41 Lahey BB. Commentary: role of temperament in developmental models of psychopathology. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2004;33:88-93. https://doi.org/10.1207/S15374424JCCP3301_9
- 42 Taurines R, Schmitt, Renner T, Conner AC, Warnke A, Romanos M. Developmental comorbidity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Atten Deficit Hyperact Disord* 2010;2:267-89. <https://doi.org/10.1007/s12402-010-0040-0>
- 43 Carta A, Vainieri I, Rommel AS, et al. Temperament Dimensions and Awakening Cortisol Levels in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Front Psychiatry* 2022;13:803001. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.803001>

L'INTERVISTA

Il ricordo del Prof. Alessandro Zuddas: intervista al Dott. Gabriele Masi

a cura della Dott.ssa Sara Carucci



Visualizza qui la video intervista <https://vimeo.com/820584392?share=copy>

Buongiorno a tutte e a tutti, questa edizione delle interviste del GINPEE è dedicata alla memoria del Prof. Alessandro Zuddas, e pertanto abbiamo deciso di invitare il Dott. Masi, responsabile dell'Unità Complessa di Psichiatria e Psicofarmacologia dell'Età Evolutiva dell'IRCCS Stella Maris di Pisa, sia in qualità di collega, che negli ultimi 30 anni insieme al prof. Zuddas ha rappresentato un pilastro italiano per la psichiatria dell'età evolutiva, ma soprattutto per la profonda e sincera amicizia che da sempre li ha uniti.

Gabriele, ti andrebbe innanzitutto di raccontarci dove e in quale occasione tu e Alessandro vi siete conosciuti? È stato un colpo di fulmine?

R. Ci siamo conosciuti ad Anversa, era un meeting scientifico. Io non l'avevo mai incontrato, nonostante lui fosse stato per un breve periodo qui a Pisa, presso l'Istituto di Farmacologia dell'università (Alessandro aveva una doppia veste di farmacologo e di clinico), prima di andare a Cagliari, dove avrebbe iniziato la sua brillante carriera di neuropsichiatra infantile. Avevo sentito parlare di Zuddas come di un esperto farmacologo, erano i primi anni '90, gli albori della psicofarmacologia nell'età evolutiva. Avevo scritto all'epoca un piccolo libro sulla psicofarmacologia dell'età evolutiva, all'epoca piuttosto inusuale, e a questo meeting di farmacologia condividemmo questo interesse comune. Fu un colpo di fulmine, a livello umano certamente, ma anche a livello professionale, tant'è vero che avevamo scoperto che entrambi avremmo trascorso di lì a poco un breve periodo negli Stati Uniti, al NIH (National Institutes of Health, ndr). La seconda volta che ci vedemmo fu proprio negli Stati Uniti, e lì passammo alcune settimane insieme, fu un'occasione di approfondimento sull'ADHD e in generale sulla psichiatria. Ci trovavamo al Building 10 dell'NIH a Bethesda, uno dei centri mondiali della psichiatria, diretto da Judith Rapoport. C'era Xavier Castellanos che all'epoca aveva una macchina con la targa personalizzata con la scritta ADHD, e questo la dice lunga sui suoi interessi. E c'era Benedetto Vitiello,

già allora con un ruolo di grande rilievo nell'NIH. Da lì è nato un rapporto professionale ma anche di profonda amicizia, che ha portato noi (e le nostre famiglie) a condividere iniziative, congressi e vacanze per 30 anni.

Può apparire non credibile, ma in trent'anni non ci sono stati fra noi contrasti né conflitti, nonostante ci sia stata la condivisione praticamente di tutto. Ancora a distanza di molti mesi, come tutti quelli che l'hanno conosciuto, mi ritrovo in una situazione quasi di straniamento, di depersonalizzazione, e faccio fatica a non sentire la telefonata in cui dice "Dobbiamo parlare di due o tre cose" (lui con una mentalità più organizzata, rispetto alla mia, più anarchica e livornese). La nostra è stata una realtà di amicizia e di condivisione che ha accompagnato trent'anni di neuropsichiatria infantile attraverso varie vicissitudini e cambiamenti, per merito di tutti, e forse anche per un piccolo contributo anche nostro. Certamente, questo lo posso dire, se non ci fosse stata questa stranissima, atipica armonia tra noi due, a livello personale, personologico, e questa complementarità, probabilmente quel piccolo contributo che abbiamo dato nel corso di questi anni sarebbe stato diverso.

Avete avuto tante occasioni di collaborazione, ti viene in mente qualche progetto a cui sei particolarmente legato, e che grazie alla presenza di Alessandro ha avuto maggiore successo?

R. Più che parlare di un progetto come tale, parlerei delle centinaia, e centinaia di occasioni di iniziative congressuali, ma soprattutto di formazione, che abbiamo condiviso. In anni lontani. Già in anni lontani, il prof. Gabriel Levi, professore a Roma, ci chiamava "Bibì e Bibò", e il prof. Mario Bertolini di Milano ci chiamava più dottamente "Castore e Polluce". Molti ci chiamavano "Masiezzudas", tutto attaccato. E questa era la realtà, la continuità degli incontri che abbiamo fatto, mettendo insieme la complementarità non solo delle nostre personalità (lui più serio e posato, io più caotico e torrenziale), ma anche delle nostre competenze. Come tutti sanno, lui è stato un profondo conoscitore della farmacologia

ed è riuscito ad applicare e diffondere le sue conoscenze di farmacologia di base nei vari incontri, mentre io portavo il mio contributo clinico. Voglio parlare anche di una condivisione alla quale forse entrambi eravamo molto legati, il nostro corso di Psicofarmacologia di Pisa, che si tiene da tempo immemorabile nel mio ospedale. Nelle prossime settimane ci sarà la nuova edizione, dopo vent'anni di incontri annuali in cui noi abbiamo costruito, con Giulio Perugi e altri che poi si sono avvicinati accanto a noi nel tempo, un percorso che ha coinvolto generazioni di neuropsichiatri infantili. Questa forse è l'esperienza, al contempo formativa e umana, di contatto con i neuropsichiatri infantili, a cui eravamo probabilmente più legati, e che poi avrebbe avuto nel 2022 un iniziale riflesso in Sardegna, su un piano più prettamente farmacologico (il corso di Pisa è più clinico). Quello dello scorso anno in Sardegna era il primo di quella che avrebbe dovuto essere una serie di incontri annuali, che avrebbe rappresentato il corrispettivo più farmacologico del corso di Pisa. È stata anche l'ultima volta in cui io ho visto Alessandro di persona (altri incontri successivi per convegni e seminari li abbiamo fatti per via telematica). Se dovessi stabilire un elemento centrale nella connessione professionale tra me e Alessandro lo individuerei nel tema della formazione, un elemento molto importante per entrambi. Lo prendevo in giro perché io, come molti sanno, spesso improvviso, lui invece era estremamente rigoroso, guardava le diapositive fino all'ultimo momento, rielaborandole attentamente, e soprattutto comportandosi allo stesso modo sia per andare al congresso all'American Academy, sia per andare a parlare con gli insegnanti della scuola. Lo vedevate fino all'ultimo minuto, seduto in fondo, nell'ultima fila della sala, a mettere a posto le diapositive della presentazione. Questa è un po' una fotografia del suo rigore e del suo rispetto per chi lo veniva ad ascoltare. Ho voluto parlare di iniziative formative, umane e scientifiche allo stesso tempo, perché credo che questo fosse quello che rappresentava il cemento della nostra vita professionale.

Confermo che voi siete i grandi pilastri della psichiatria infantile, e a proposito di ADHD. Alessandro è noto a tutti per il suo grandissimo impegno nella diffusione delle conoscenze e per la ricerca nell'ambito dei disturbi del neurosviluppo e in particolare per l'ADHD. Numerosissime sono le pubblicazioni in merito e gli eventi scientifici e formativi che ha condotto su questo tema. Secondo te, qual è stato il contributo scientifico principale di A. nel campo dell'ADHD?

R. Noi abbiamo vissuto questa vicenda, partendo da una realtà nella quale l'ADHD non esisteva. All'epoca, in

Italia un'ampia maggioranza dei colleghi diceva "l'ADHD non esiste, è un'invenzione americana, io in 30 anni non ho mai visto un bambino ADHD...". Siamo partiti insieme ma con lui che spingeva me. La partenza è stata per lo più mossa da lui, mentre io, che ero principalmente esperto di disturbi dell'umore e altro, come molti, ho acquisito da lui lo stimolo a imparare. Certamente in questa fase in cui l'ADHD non esisteva in Italia, un elemento importantissimo è stata la famosa consensus conference di Cagliari, organizzata da Alessandro, mi sembra nel 2002, assieme a Maurizio Bonati dell'Istituto Mario Negri di Milano e a me, a cui parteciparono rappresentanti di moltissime società scientifiche italiane, dalla neuropsichiatria infantile, alla psichiatria dell'adulto, alla psicologia, alle famiglie dei bambini ADHD, ma anche con organismi istituzionali (AIFA, Istituto Superiore di Sanità), in cui si gettarono le basi per poter introdurre in Italia il metilfenidato. All'epoca il farmaco non esisteva sul territorio nazionale, e solo i due centri di Cagliari e Pisa lo importavano. In quella consensus conference del 2003 si definì anche l'istituzione del famoso registro e la costituzione di una commissione scientifica con l'Istituto Superiore di Sanità e l'AIFA. In tutta quest'attività, Alessandro, che era molto più bravo di me anche negli aspetti organizzativi e politici, fu molto più che fondamentale. In quell'epoca, per accelerare il processo, scrivemmo sulle pagine del GINPEE, le linee guida sull'ADHD, che furono paradossalmente le prime linee guida riportate sul giornale, quando ancora la maggior dei neuropsichiatri infantili sosteneva che l'ADHD non esisteva. Queste prime linee guida erano indispensabili, in quanto l'AIFA e l'ISS erano disponibili a far partire questo percorso solo in presenza di linee guida condivise. Le scrivemmo io e Alessandro, le mandammo con richiesta di tacito assenso, e queste furono le prime linee guida sull'ADHD. Da lì, nel 2008 è arrivato il metilfenidato in Italia, con il Registro, ancora attivo. In quel momento, la situazione era abbastanza complessa, perché l'ADHD era diventato un esempio dell'approccio clinico, e quindi anche farmacologico, alla neuropsichiatria infantile, che suscitava molti anticorpi, anche esterni alla nostra disciplina, e a quell'epoca io e Alessandro eravamo facili bersagli, essendo (abbastanza) giovani, soprattutto per gli standard accademici italiani, poco protetti, e soprattutto in prima linea. In quel periodo alcuni momenti furono piuttosto complicati, poi le cose si sono modificate gradualmente nel corso degli anni. Soprattutto Alessandro è stato fondamentale nell'inserire l'esperienza italiana in una prospettiva europea, non solo relativamente all'ADHD, ma anche in altri aspetti all'interno della psichiatria infantile europea. Anche in questo caso cito l'esempio della scuola di psicofarmacologia di San Servolo, da lui promossa e organizzata, a cui partecipavano una cinquantina di giovani psichiatri infantili da tutta Europa,

due per ogni nazione, anche questo un momento di incontro, una full immersion cui partecipavano docenti da tutta Europa. Quindi certamente il contributo relativo all'ADHD è importante, ma c'è tanto altro. Ci sarebbero altre ore in cui potrei parlare ma mi autolimito, almeno per questa volta...

Purtroppo il nostro tempo a disposizione è limitato, avremmo veramente voglia di continuare a ricordare la grandezza di quest'uomo che ci ha accompagnato in questo periodo di vita. Ti ringrazio, Gabriele, per queste condivisioni e per queste fotografie personali che ci hai voluto regalare.

L'INTERVISTA

Il ricordo del Prof. Alessandro Zuddas: intervista alla Prof.ssa Antonella Gagliano

a cura della Dott.ssa Rosamaria Siracusano



Visualizza qui la video intervista <https://vimeo.com/820575820?share=copyù>

Buongiorno, siamo qui oggi con la Professoressa Antonella Gagliano, Professoressa Associata di Neuropsichiatria Infantile dell'Università di Messina, che, negli ultimi anni, ha avuto il piacere di lavorare con il Professore Alessandro Zuddas e oggi ci racconterà qual è stata l'esperienza lavorativa con lui, in particolare riguardo a un argomento quale le urgenze-emergenze psichiatriche in età evolutiva. Negli ultimi anni, infatti, si è assistito a un significativo incremento delle emergenze-urgenze psichiatriche in età evolutiva. Il trend era già in aumento in epoca pre-COVID, ma negli ultimi anni ha assunto una dimensione imponente, tale da mettere a dura prova i Servizi di Neuropsichiatria Infantile. Sappiamo che questo è stato un argomento di interesse privilegiato per il Professor Zuddas.

Qual era il suo pensiero in merito?

R. Il professore Zuddas è stato indubbiamente un grande maestro per la Psichiatria dell'età evolutiva e ha proposto protocolli innovativi in tutti gli ambiti e i settori di cura. Negli ultimi anni, la gestione delle urgenze psichiatriche era stata al centro del suo interesse perché sentiva forte il dovere di rispondere alle crescenti richieste di aiuto per condizioni di acuzie sintomatologica (raddoppiate negli ultimi 10 anni in Italia) a fronte di un numero invariato e molto ridotto di servizi preposti a gestirla (es. solo 325 posti letto di ricovero ordinario dedicati in Italia).

Già nel 2015, aveva curato l'edizione italiana del saggio di Haddad e Gerson "Le emergenze psichiatriche nei bambini e negli adolescenti" (ed. Edra, Milano 2015), concludendo la presentazione del libro con un auspicio "... che le maggiori conoscenze pratiche e nosografiche possano da un lato contribuire a diminuire lo stigma che spesso accompagna tali patologie, dall'altro a garantire ai minori in crisi un aiuto rapido e adeguato, finalizzato sia alla gestione della crisi in atto sia al benessere generale (la "salute neuropsichica") e alla migliore qualità della vita possibile nelle successive età della vita".

I dati raccolti in quel periodo a Cagliari per una tesi di

specializzazione (dott. Gianni Molinas), in linea con quelli provenienti da altre regioni italiane (AUSL Modena), riportavano, come principali cause di ospedalizzazione in urgenza, i comportamenti aggressivi (soprattutto per i maschi) e il rischio suicidario (soprattutto per le femmine), con percentuali di prevalenza su tutti gli accessi che, seppure al di sotto di quelle degli studi internazionali (40% per i comportamenti esternalizzanti e 47% per il cluster suicidalità), erano comunque inquietanti. Venivano, proprio in quel periodo, licenziate le Linee di indirizzo per l'emergenza-urgenza psichiatrica in Età Evolutiva, redatte dalle Sezioni Scientifiche di Psichiatria e di Epidemiologia e Organizzazione dei Servizi dalla SINPIA e approvate in Consiglio Direttivo SINPIA il 15.02.2018 e dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri il 25.07.2019. Eravamo allora in era pre-pandemica e nessuno poteva immaginare la marea montante di emergenze psichiatriche che si stava preparando all'orizzonte e che avrebbe messo duramente alla prova il fragile sistema italiano di gestione dell'urgenza psichiatrica in età evolutiva.

Allo scoppio della pandemia il Professor Zuddas intuì da subito l'enorme rischio che quell'esperienza avrebbe rappresentato per la salute mentale di bambini e adolescenti. Investe molto tempo e risorse per l'organizzazione della complessa macchina dell'assistenza da remoto, chiedendone la ratifica come prestazione sanitaria ufficialmente riconosciuta dal SSN. Intanto promuove e partecipa attivamente al gruppo di lavoro dell'Istituto Superiore di Sanità con la stesura del primo documento "Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno della salute mentale nei minori di età durante la pandemia COVID-19", del 31 maggio 2020 (Rapporto ISS COVID-19 n. 43/2020).

Già alla fine del 2020 agitazione e suicidalità divenivano, anche in Italia, i principali motivi di accesso al Pronto Soccorso. Da una ricerca effettuata a Cagliari, si rilevava che a ricorrere più frequentemente all'assistenza sanitaria in urgenza erano i soggetti già in carico presso i servizi di NPIA (aggravamento di patologie già esistenti). Ma non solo: anche ragazzini per i quali i *life events*

legati alla pandemia erano stati un trigger per la slatenizzazione di condizioni psichiatriche

Nei mesi successivi il Professor Zuddas avviava numerose collaborazioni con gruppi di lavoro internazionali per valutare l'impatto della pandemia (es. CRISIS, guidato da Adriana Di Martino per l'autismo, European ADHD Guidelines Group per l'ADHD). In quel periodo, appariva più che mai, instancabile sul lavoro. Sembrava volesse porre un argine alla inevitabile sofferenza di bambini e ragazzi legata alle conseguenze della pandemia.

Qual è il maggior contributo che il Professor Zuddas ha dato sui protocolli di gestione delle emergenze-urgenze psichiatriche?

R. Il Professor Zuddas non si limitava a dare insegnamenti teorici, ma mostrava *cosa fare e come agire*. Se il Medico di guardia lo consultava, ogni volta che poteva, interveniva personalmente (anche di notte e nei festivi) con due obiettivi prioritari: il primo aiutare i ragazzi a superare la crisi e il secondo trasferire agli altri (specializzandi, psicologi, infermieri e colleghi) conoscenze e competenze.

Raccomandava di non affidarsi solo all'intuito nel rapportarsi ai ragazzini in crisi, ma di prepararsi adeguatamente, studiando in modo rigoroso i metodi di intervento farmacologico e non farmacologico. Periodicamente, organizzava corsi di formazione per gli infermieri e il personale del reparto, diretti a migliorare la capacità di gestire le situazioni di rabbia, con le tecniche di *de-escalation verbale*. Dei presidi farmacologici da usare nelle emergenze, esigeva che tutti conoscessero in dettaglio le proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche, il rationale d'uso, le interazioni con altri farmaci, gli effetti avversi. Non ricordo mai di avergli visto usare una molecola senza che ne motivasse l'uso e ne spiegasse tutte le caratteristiche. Ma non ricordo neanche di averlo mai visto gestire il paziente agitato solo con i farmaci. Dai dati raccolti a Cagliari nel 2018, si rilevava che era stato utilizzato un intervento farmacologico per fronteggiare l'urgenza psichiatrica solo nel 9% degli accessi e che la maggior parte delle crisi era stata risolta con il solo intervento di de-escalation con contenimento verbale. L'ascolto empatico e gli interventi comportamentali erano sempre al centro dell'intervento. L'obiettivo era utilizzare il momento dell'emergenza come una finestra privilegiata per entrare in contatto con i ragazzi. E lui ci riusciva benissimo. Non era raro che, se aveva accolto lui in urgenza un ragazzino, questi chiedesse anche successivamente di parlare proprio con lui, identificandolo come la figura più solida e competente, capace di farlo uscire dalla crisi.

Il Professor Zuddas aveva anche ottenuto di allestire

un reparto degenze strutturalmente adatto a gestire l'acuzie psichiatrica (cosa non affatto scontata in Italia). E non si era limitato a tutelare l'incolumità dei ragazzi, curando nei minimi dettagli le infrastrutture (es. finestre con vetri antisfondamento, stanza priva di oggetti contundenti, videosorveglianza costante, etc), ma lo aveva soprattutto immaginato come un luogo di recupero e ripartenza.

Aveva fortemente potenziato attività da svolgere nelle aree comuni sotto la guida degli educatori (momenti ricreativi e culturali con pittura, musica, libri, film); aveva voluto che un'operatrice insegnasse ai ragazzi le tecniche di rilassamento e le strategie di *coping*; aveva ottenuto la collaborazione di un *team* di insegnanti che proponesse ai ragazzi attività didattiche; e tanto altro. Favoriva, insomma, ogni iniziativa che potesse rendere il tempo del ricovero un tempo di crescita e non solo di risoluzione dell'acuzie sintomatologica.

Al tempo stesso, il suo modello di gestione delle emergenze psichiatriche era proiettato sin da subito oltre il momento drammatico della crisi, al *"dopo il ricovero"*. La sofferenza attuale doveva essere, quanto più rapidamente possibile, trasformata in progetto. *"Avete previsto cosa fargli fare alla dimissione?"* era la domanda che poneva al personale medico già dai primi giorni di degenza. Richiedeva da subito di avviare un dialogo con i professionisti della rete territoriale (*"Chi ha sentito i colleghi dell'UONPIA per questo paziente?"*). Occorreva tempestivamente definire e attuare percorsi assistenziali comuni e condivisi, efficaci nel favorire, dopo la frattura della crisi, la ripresa immediata del percorso esistenziale e il recupero funzionale, limitando così il rischio di cronicizzazione delle condizioni patologiche.

Qual è l'insegnamento più importante che il Professor Zuddas ci ha lasciato?

R. Il Professor Zuddas ha modificato profondamente la Psichiatria dell'età evolutiva in Italia perché ne ha cambiato, per sempre, metodi e obiettivi. Il rigore scientifico con cui studiava la mente nei suoi aspetti neurobiologici, neuropsicologici e sociali è un modello di studio, ma anche un *modus operandi* per le nuove generazioni di professionisti della salute mentale.

Come lo è stato il suo modo di accostarsi alla conoscenza, potentemente critico e creativo. *"Quando leggete un lavoro scientifico, cercatene i punti deboli, i limiti e provate ad andare oltre, a fare meglio. Quando qualcuno vi propone una nuova idea, accettatela se vi sembra buona, ma non prima di averla messa in discussione"*.

Le lezioni che il professore Zuddas teneva sulle urgenze psichiatriche erano centrali nei suoi programmi didattici, tanto per i neuropsichiatri infantili in formazione quanto

per gli studenti dei corsi di laurea delle professioni sanitarie (es. Educazione Professionale, Assistenza Sanitaria, etc). Pensava che solo formando adeguatamente i professionisti del futuro si può migliorare l'assistenza ai minori in crisi. Era un vero *Magister*, nell'accezione latina del termine (*magis, superiore, colui che comanda, che sa o sa fare più degli altri*). Aveva un grande rispetto per tutti gli allievi, che poneva al centro dei suoi interessi.

Parlando delle urgenze psichiatriche, le descriveva come eventi drammatici che non solo coinvolgevano il paziente, ma anche tutto il suo contesto di vita (es. la famiglia, la scuola, la comunità). Raccomandava di considerare la crisi acuta non solo come una frattura nel funzionamento personale, sociale e scolastico, ma come un'opportunità e un'occasione privilegiata di contatto con il paziente, una finestra aperta attraverso la quale entrare nella casa in fiamme per spegnere l'incendio. Ricordava come le urgenze psichiatriche comportino costi elevati, sia in termini umani che sanitari, e sollecitava le diverse figure a sentirsi responsabili, ognuno con le proprie specificità, nell'elaborare percorsi specifici e nel cooperare, da futuri professionisti, a creare una rete di servizi efficace nel proteggere la salute mentale dei minori.

Alessandro Zuddas ha più volte rilevato la consuetudine della NPIA italiana a privilegiare, in termini di attenzione

e risorse, l'area neuro-riabilitativa pediatrica rispetto a quella psichiatrica dell'adolescenza e della pre-adolescenza. Si è costantemente confrontato, in modo propositivo e appassionato, con le mancate risposte della sanità alle esigenze dei ragazzi con problemi psichiatrici, informando, lottando, chiedendo, anche in modo veemente, di tutelare i diritti di pazienti che tutti considerano "*brutti, sporchi e cattivi*", come spesso diceva con tragica ironia, citando il titolo di un noto film di Ettore Scola.

Lui era un condottiero e un guerriero indomabile. E un pensatore originale. La sua mente intuitiva e geniale era sempre in cerca di nuove conoscenze e di nuove soluzioni. Voleva scardinare lo stigma sulla malattia mentale e rendere visibili le esigenze di ragazzi che, più di altri, necessitano di una grande attenzione da parte del mondo adulto. Voleva ottenere politiche sanitarie più rispondenti alle esigenze di bambini e adolescenti con disturbi psichiatrici. Questo Alessandro ci chiede di continuare a fare. Dobbiamo raccogliere il testimone e tentare, con tutte le nostre forze, di costruire consapevolezza, tanto nell'opinione pubblica che nei decisori politici. Dobbiamo lottare per far comprendere che questi ragazzi "*brutti, sporchi e cattivi*" sono in realtà la parte più sensibile (*ergo* più sofferente) della comunità e che, se non li difendiamo, danneggeremo l'intero corpo sociale.

SEZIONI REGIONALI

Sezione regionale SINPIA Sardegna

La sezione SINPIA Sardegna si articola in un organismo funzionale composto dai soci e da un Direttivo regionale, costituito da dieci componenti, di cui uno per ASL o Unità Operativa Semplice/Complessa di NPI Territoriale e per Unità Complessa Ospedaliero-Universitaria, un rappresentante per i colleghi NPI della specialistica ambulatoriale, un rappresentante degli specializzandi e un rappresentante dei giovani NPI di età inferiore ai 35 anni.

Il Direttivo si riunisce periodicamente per i necessari aggiornamenti, la condivisione di buone prassi e la strutturazione di percorsi omogenei di presa in carico nei vari territori, orientati al miglioramento del lavoro di rete socio-sanitaria, di transizione e di integrazione ospedale-territorio. Negli anni la costante e preziosa collaborazione tra la segreteria regionale SINPIA e i Direttori delle Cliniche Universitarie di Cagliari e Sassari, tra cui è doveroso ricordare l'illustre Prof. Alessandro Zuddas, scomparso recentemente, lasciando anche il ruolo di vice-presidente nazionale SINPIA, ha permesso una proficua attività densa di eventi scientifici di rilievo nazionale e internazionale oltretutto incentivato lo scambio culturale tra diverse generazioni di colleghi NPI e l'apertura ad approcci più critici e innovativi. Si annoverano negli anni eventi sui principali temi della psicopatologia dell'età evolutiva, neurologia dello sviluppo e psicofarmacologia, coinvolgendo anche servizi sanitari affini, agenzie educative, enti locali e autorità giudiziarie. La SINPIA ha promosso anche eventi intersocietari (SINPIA-SINFER, SINPIA-SIP, SINPIA-SINPF), potendo contare sulla collaborazione anche degli esponenti sardi della sezione nazionale SINPIA di Psichiatria. La SINPIA regionale è stata cooptata anche nell'ambito delle attività della Consulta Regionale Pediatrica della Sardegna, che dal 2019 promuove il raccordo con i pediatri territoriali, ospedalieri e universitari appartenenti alle società scientifiche di pediatria, e si interfaccia costantemente con l'Assessorato della Sanità in merito alla organizzazione dei servizi per l'età evolutiva (inclusi quelli di NPIA), contribuendo alla sensibilizzazione rispetto al ruolo centrale della salute mentale in età evolutiva. La SINPIA Sardegna inoltre si è fatta promotore delle declinazioni in ambito territoriale dei progetti regionali e ministeriali dell'Istituto Superiore della Sanità; durante il congresso regionale dell'ultimo anno si è creato il confronto tra realtà territoriali e ospedaliere e sono stati diffusi gli esiti dei progetti di ricerca, al fine di implementare percorsi di cura innovativi e sviluppare nuovi obiettivi di rete.

La sezione regionale SINPIA incentiva e monitorizza la stesura degli atti normativi regionali in materia di NPI, ponendosi in molteplici occasioni come interlocutore competente: sono stati istituiti negli anni numerosi tavoli tematici, con al loro interno i rappresentanti della SINPIA regionale, in materia di organizzazione dei Servizi, Autismo, DCA, residenzialità, malattie neuromuscolari, malattie rare, esitati in delibere di giunta, piani operativi, creazione del sistema informativo regionale NPI-Point. Tuttavia al momento non è presente un tavolo tecnico permanente né un osservatorio epidemiologico per la NPIA, per cui questo si colloca come obiettivo primario e non differibile per la SINPIA sarda, anche al fine di revisionare le linee di indirizzo regionali per i servizi di NPI in linea con i documenti nazionali SINPIA. La complessa situazione politica e di programmazione sanitaria della Sardegna in soli sei anni ha previsto dapprima l'unificazione delle ASL in un'unica azienda sanitaria regionale ATS con l'istituzione di un tavolo aziendale regionale dedicato alla NPIA, poi successivamente la ri-frammentazione in aziende sanitarie distinte, e previsto il transito di afferenza dei Servizi di NPI dai Distretti Socio-Sanitari ai Dipartimenti di Salute Mentale e Dipendenze (DSMD): tali passaggi hanno comportato turn-over di interlocutori/decisori e repentini riadattamenti organizzativi nei Servizi di NPI, richiedendo alla SINPIA di assumersi il ruolo di unico organismo di riferimento nel garantire percorsi di cura condivisi e omogenei sia per i servizi ospedalieri che territoriali. In particolare durante la pandemia da COVID-19 e il lockdown, è stata creata una quotidiana comunicazione via mail tra i soci e i vari esponenti dei Servizi NPI territoriali per la condivisione di misure organizzative e la messa in campo di procedure efficienti rispetto alla prosecuzione della presa in carico degli utenti della NPIA. La sezione regionale SINPIA, insieme ai Direttori delle Cliniche Universitarie, ha sensibilizzato l'Assessorato, le Direzioni ASL e dei DSMD sui rischi evolutivi dell'isolamento sociale, proposto soluzioni sulla gestione dei minori con psicopatologia già in carico o nuovi utenti, promuovendo misure di sostegno efficaci tra cui la telemedicina e la teleriabilitazione. La SINPIA ha contribuito recentemente al monitoraggio del nuovo Piano Sanitario Regionale e degli Atti aziendali nelle singole ASL, ponendo l'attenzione alla formalizzazione delle costituenti Unità operative di NPI al fine di evitare riorganizzazioni che possano comportare depauperamento di personale o discontinuità nei percorsi di presa in carico, a fronte dell'incremento sempre più esponenziale dei pazienti. Aree critiche restano l'offerta semiresidenziale e residenziale specie nelle fasi di post-acuzie e i percorsi di transizione all'età adulta per i principali disturbi del neurosviluppo.

Silvia Paba
Segretario SINPIA Sardegna

SPAZIO ASSOCIAZIONI

AIFA APS - Associazione Italiana Famiglie ADHD

In Italia si è iniziato a parlare di ADHD (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder) più di 25 anni fa. Nonostante ancora oggi esista una sottovalutazione della possibile gravità dei sintomi dell'ADHD, una sotto-diagnosi e una presa in carico insufficiente e disomogenea nel SSN, descrivere la situazione in cui si trovavano le famiglie a quei tempi sembra incredibile.

Le poche famiglie che erano riuscite ad avere la diagnosi di ADHD per un figlio incontravano difficoltà enormi a trovare informazioni, venivano discriminate dalle scuole e dai pediatri. Rarissimi erano gli psicoterapeuti cognitivo-comportamentali, era possibile trovarli solo nell'ambito dell'autismo grave e del ritardo mentale. Lo stigma arrivava a colpire anche i professionisti (<https://bit.ly/Consensus2002>).

La terapia farmacologica a base di metilfenidato non era disponibile in Italia: il Prof. Alessandro Zuddas a Cagliari faceva arrivare il farmaco tramite la farmacia ospedaliera e prendeva in carico già molte famiglie da tutte le regioni; altre famiglie erano seguite all'estero per poter garantire ai figli la terapia multimodale. Il Prof. Zuddas non era l'unico in Italia, ma sicuramente era il più impegnato per l'appropriato utilizzo del farmaco di prima scelta per l'ADHD.

Nel 2000, genitori provenienti da regioni diverse – che avevano ricevuto una diagnosi dal nome strano per i propri figli con intensità del quadro clinico e comorbidità differenti – facendo ricerche in internet, trovarono un unico sito creato e gestito da un pediatra di Napoli, il Dr. Raffaele D'Errico, che, con precisione e semplicità, descriveva l'ADHD, i sintomi e le terapie. Cominciammo così a entrare in contatto, a condividere le storie e le informazioni. Questo ci aiutò a far crescere in modo migliore i nostri figli: non eravamo più soli.

Nell'estate del 2002 organizzammo un incontro, tra le famiglie e con i figli, che chiamammo Raduno: fu emozionante, stringemmo amicizia e approfondimmo la conoscenza sui disturbi anche attraverso documenti messi a disposizione dal Prof. Zuddas tramite il Dr. D'Errico: imparammo cosa fosse una Linea guida, i criteri diagnostici del DSM, la presa in carico multimodale, la medicina basata sulle evidenze. Decidemmo di diventare associazione e di avere quindi un'identità precisa: l'Associazione Italiana Famiglie ADHD. La scelta dell'acronimo ADHD fu spontanea per il gruppo dei soci fondatori perché la letteratura scientifica esisteva solo in inglese. Ci prefiggemmo in particolare due scopi: dare sostegno alle famiglie e operare una divulgazione scientificamente corretta.

Il progetto "Parents for Parents" (<https://bit.ly/parents-for-parents>) divenne parte integrante dello statuto dell'associazione AIFA che nacque il 5 ottobre del 2002 a Napoli e da allora abbiamo realizzato tanti degli obiettivi che ci eravamo ripromessi di attuare.

Come sarebbe stata "l'Italia dell'ADHD" senza il Prof. Alessandro Zuddas?

I passi fondamentali sono stati opera del Prof. Zuddas o sono stati realizzati grazie alla sua preparazione, alla sua lucidità e alla sua dedizione.

Nel giugno 2002 vennero approvate dalla SINPIA le "Linee-guida per la diagnosi e la terapia farmacologica del Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività (ADHD) in età evolutiva" curate dal Prof. A. Zuddas e dal Dr. G. Masi.

Cominciammo l'attività di Associazione con un Convegno nel novembre 2002 a Napoli e il Prof. Zuddas fu tra i relatori. Quella fu solo la prima volta: accettò sempre tutti gli inviti da parte dell'associazione AIFA e lo fece sempre gratuitamente. Innumerevoli sono i contesti in cui il Prof. Zuddas fece formazione a medici e professionisti della salute.

Il primo passo istituzionale importante in Italia fu la Consensus Nazionale sull'ADHD (<https://bit.ly/Consensus-Cagliari>) che si tenne nel marzo 2003 a Cagliari. Fu invitato a partecipare anche il Dr. D'Errico, allora presidente dell'Associazione AIFA. La Commissione Unica del Farmaco diede l'incarico all'Istituto Superiore di Sanità di elaborare un percorso sicuro per la reintroduzione in Italia del metilfenidato per l'età evolutiva. Il Decreto, che conteneva il "Protocollo diagnostico e terapeutico della sindrome da iperattività e deficit di Attenzione per il Registro Nazionale ADHD", fu pubblicato nella G.U. n. 95 nell'aprile del 2007. Nuovamente la collaborazione del Prof. Zuddas fu determinante.

Nel 2008 l'Associazione AIFA fu tra i soci fondatori di ADHD Europe (<https://adhdeurope.eu>). L'Organizzazione riunisce circa 30 associazioni di pazienti e il Prof. Zuddas fu l'unico italiano invitato a far parte del comitato scientifico europeo ma, a causa dei molteplici impegni, fu costretto a rifiutare.

Ci sarebbe ancora molto da dire, la morte del Prof. Zuddas ci ha reso tutti orfani. Auspico l'impegno nello studio, nell'approfondimento dei temi relativi all'ADHD e della sua presa in carico terapeutica per tutti gli specializzandi e neuropsichiatri infantili affinché molti in Italia possano continuare quanto da lui intrapreso e realizzato.

Patrizia Stacconi
Presidente Associazione Italiana Famiglie ADHD

RECENSIONE

Tobia Banaschewski, David Coghill, Alessandro Zuddas. *Oxford Textbook of Attention Deficit Hyperactivity Disorder.* Oxford: Oxford University Press 2018.

a cura di Gabriele Masi

UOC Neuropsichiatria-Psichiatria e Psicofarmacologia dell'Età Evolutiva, IRCCS Stella Maris, Pisa

Alessandro Zuddas ha legato la sua attività scientifica soprattutto allo studio e alla diffusione delle conoscenze sul disturbo da deficit di attenzione e iperattività, iniziando in un periodo in cui gran parte dei neuropsichiatri infantili italiani ignorava tale disturbo o ne negava l'esistenza. La sua attività scientifica e formativa ha contribuito a cambiare radicalmente il panorama italiano per quanto concerne la diagnosi e la cura di questo disturbo. Ma negli anni la sua competenza si è estesa anche al panorama europeo, con una serie di iniziative e di rapporti che hanno consentito di inserire l'esperienza italiana in un più ampio contesto internazionale. Il frutto ultimo di tale attività, e per certi versi uno dei più significativi elementi della sua eredità scientifica, di cui Alessandro Zuddas andava legittimamente orgoglioso, è stato questo libro, di cui è stato curatore assieme a due importanti ricercatori e cari amici, Tobias Banaschewski e David Coghill, che più volte hanno partecipato a iniziative congressuali in Italia. Quest testo, che vede coinvolti gruppi di ricerca da tutto il mondo, può essere considerato allo stato attuale il testo "definitivo" sull'ADHD, che abbraccia tutti gli ambiti del disturbo, nelle diverse fasce di età e nelle diverse articolazioni, dalle basi biologiche, alle diverse espressioni della clinica, alle diverse comorbidità, fino alle diverse strategie di trattamento. Appare in questo senso un testo di consultazione prezioso, non solo per gli studiosi, ma anche per coloro che sul campo operano nella diagnosi e nel trattamento del disturbo.

SCHEDA TECNICA

Il libro si articola 47 capitoli suddivisi in 8 sezioni:

SECTION 1 - INTRODUCTION

1. Development of the concept
2. ADHD in the 21st century: Biology, context, policy, and the need for integrative perspectives

SECTION 2 - AETIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

3. ADHD genetics
4. Conceptualizing and investigating the role of the environment in ADHD: Correlate, cause, consequence, context and treatment
5. Gene-environment interactions
6. Brain volumes and intrinsic brain connectivity in ADHD
7. ADHD brain function
8. Insights from neuroanatomic imaging into ADHD throughout the lifespan
9. Neurophysiology
10. Cognitive functioning in ADHD: Inhibition, memory, temporal discounting, decision making, timing, and reaction time variability
11. Emotional dysregulation and ADHD
12. Neuropsychological functioning and ADHD: A developmental perspective

SECTION 3 - EPIDEMIOLOGY

13. Epidemiology

SECTION 4 - CLINICAL PRESENTATION

14. Current diagnostic criteria: DSM, ICD, and future perspectives

15. Sluggish cognitive tempo

16. Sex differences in ADHD

17. Quality of life and impairment in ADHD

18. Adult ADHD and employment

19. Adult ADHD: Clinical presentation and assessment.

SECTION 5 - COMORBIDITY

20. Conduct disorder in ADHD

21. Irritability, disruptive mood, and ADHD

22. Comorbidity: Depression and anxiety

23. ADHD and substance misuse

24. Autism spectrum disorder

25. Intellectual impairment and neurogenetic disorders

26. Influence of tics and/or obsessive-compulsive behaviour on the phenomenology of ADHD

27. Developmental coordination disorder

28. ADHD and communication disorders

29. ADHD and reading disorder

30. ADHD and sleep

31. The relationship of ADHD to obesity and allergy

SECTION 6 - CLINICAL ASSESSMENT

32. Children and adolescents: Assessment in everyday clinical practice

33. ADHD in adults, assessment issues.

SECTION 7 - INTERVENTIONS

34. Long-term outcomes in the multimodal treatment study of children with ADHD

35. Behavioural interventions for preschool ADHD

36. Cognitive-behavioural treatment in childhood and adolescence

37. Behavioural (adolescent /adult)

38. Cognitive training approaches for ADHD: Can they be made more effective?

39. Neurofeedback

40. Nutritional intervention for ADHD

41. ADHD treatment: Psychostimulants

42. Non-stimulants in the treatment of ADHD

43. ADHD and transitions to adult mental health services

44. ADHD and school

SECTION 8 - CLINICAL MANAGEMENT

45. Organizing and delivering treatment for ADHD

46. Treatment in Adult ADHD

47. The next steps: Future clinical and research developments in ADHD

SALUTO DEI MEDICI DELLA CLINICA DI CAGLIARI

Mi ha colpito la reazione. Lo sgomento, l'incredulità alla notizia della morte del Prof. Zuddas. Il non volerci credere, e il non volersi quasi rassegnare neanche dopo aver fugato ogni dubbio. La reazione, sì. Al singolare. Perché è stata all'unisono. E non è tanto il pianto, comune ai più, di tutte le voci spezzate che ho avuto modo di sentire, quanto l'intensità del dolore, della mancanza. Sinceri. La consapevolezza di tutti di aver perso una persona speciale, seguita dalla domanda spontanea "e adesso come si fa? Adesso come facciamo noi senza di lui?". Sì, perché diciamolo, alcune persone sono davvero speciali, uniche, insostituibili, e pace per tutti noi altri comuni mortali che camminiamo leggeri su questa terra. Il Prof. Zuddas, Sandro, era un uomo davvero speciale. Non solo un luminare nel suo campo che ha contribuito alla ricerca mondiale come pochi altri nella sua materia, dando lustro e prestigio all'università di Cagliari, ma anche un trascinatore. E un vero maestro. Con la sua sconfinata passione e col suo ostinato entusiasmo ha formato tantissime generazioni di psichiatri dell'infanzia, che ora grazie a lui sono un'eccellenza non solo a livello regionale e nazionale, ma anche a livello internazionale. Perché la sua eredità è già tangibile da diverso tempo. Certo, parliamoci chiaro: sostituire lui sarà impossibile. Nessuno ci pensa proprio. Persone come lui ne nascono raramente, e la sua preparazione, la sua sconfinata cultura e conoscenza della materia, le sue intuizioni, non saranno comuni a nessun altro. Ma la sua eredità si vede già da tempo, e ciò che ha seminato con cura e dedizione continuerà a crescere e dare i suoi frutti. Impensabile che a breve la clinica di Neuropsichiatria Infantile di Cagliari non porti il suo nome. Per sempre.

Nel frattempo lui, per come ho avuto modo di conoscerlo io, alla mano, sorridente, disponibile, sarà incasinato da qualche parte a scusarsi se se n'è andato troppo presto, che non voleva, ma aveva mille cose per la testa, progetti da inventare, amici e colleghi da sentire, cene da cucinare, opere da guardare, aerei da prendere, studenti da interrogare, farmaci da sperimentare, whisky giapponesi da assaggiare, convegni da organizzare, problemi da risolvere, allievi da confortare, e poi sì, in fondo in fondo oggi voleva solo godersi un po' il nostro splendido mare. E allora buon mare Sandro, che il viaggio sia buono. Ah, ci mancherai, sappilo. Grazie di tutto.

SALUTO DEL PROF. LUIGI MAZZONE

Ciao Alessandro!

Un colpo al cuore la telefonata che mi annunciava che Alessandro Zuddas non c'era più.

"Camminava in spiaggia" mi hanno detto... la sua spiaggia.

Alessandro era oggettivamente una bella persona, di quelle che rimangono scolpite nel cuore e nella mente. Intelligente, arguto, riusciva a intravedere strade percorribili dove altri invece si perdevano o si arrestavano.

Per la mia generazione di Neuropsichiatri Infantili che ci siamo caratterizzati maggiormente per aver approfondito la parte "psichiatrica" della nostra disciplina Alessandro, insieme a Gabriele Masi, ha rappresentato una guida, un baluardo al quale aggrapparsi, una speranza di crescita per il futuro.

Alessandro è stato un clinico, uno scienziato di uno spessore enorme e uno dei pochi in Italia nel campo della psichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza con una reale caratura internazionale.

Rigoroso e metodico nella ricerca ma straordinariamente empatico con colleghi e pazienti riusciva a trasmettere amore e passione per tutte le tematiche del neurosviluppo e in particolare per la psicofarmacologia dell'età evolutiva. Aveva incarichi in importanti società scientifiche internazionali e uno spessore e una visione dell'accademia futuristica, sganciata da vecchie dinamiche e rivolta ai giovani medici neuropsichiatri infantili.

L'ultima volta che ci siamo visti è stata qualche settimana fa a Roma, in occasione di un meeting scientifico dell'ANGSA (Associazione Nazionale Genitori Soggetti Autistici). Alla fine del congresso l'ho accompagnato in aeroporto, durante il tragitto era il solito Alessandro, pieno di progetti, suggerimenti e prospettive sul futuro.

Oggi mi sento più solo senza di lui e i suoi consigli, ma il pensiero corre alla sua famiglia, ai suoi affetti più cari e a tutte le persone che l'hanno amato e voluto bene.

Per quanto ci riguarda abbiamo la responsabilità e il dovere di continuare sulla strada tracciata da Alessandro: valori, verità e scienza i caposaldi frammisti a empatia umana e spirito di servizio nei confronti del paziente.

Un patrimonio che abbiamo il dovere di non disperdere nel ricordo di una grande medico che rimarrà per sempre nel cuore di tutti noi

SALUTO DEGLI SPECIALIZZANDI

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.

SALUTO DEL COLLEGIO DEI PROFESSORI UNIVERSITARI

La prematura scomparsa del Prof. Alessandro Zuddas, Ordinario di Neuropsichiatria Infantile presso l'Università degli Studi di Cagliari, lascia un vuoto incalcolabile 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 le specializzazioni 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 Neuropsichiatria 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 rappresentato 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.

SALUTO DEL PROF. SAMUELE CORTESE

Ricordo in particolare il primo incontro con Alessandro. Era il 2005. All'epoca stavo organizzando un convegno sull'ADHD a Verona, dove lavoravo come specializzando. Decisi di chiamare Alessandro, che non avevo mai incontrato personalmente, per invitarlo come relatore, in quanto ovviamente era l'autorità italiana (e non solo) in fatto di ADHD. Quando iniziai la conversazione con la frase standard "Buongiorno Professore, anzitutto, volevo ringraziarLa per..." Alessandro mi interruppe subito: "Diamoci del tu, siamo colleghi...". Questo era Alessandro; una persona straordinaria, con l'umiltà di chi non ha bisogno di ostentare la propria posizione professionale o le proprie conoscenze.

Pur risiedendo all'estero, ho avuto la fortuna e l'onore di lavorare a stretto contatto e frequentemente con Alessandro per quasi 15 anni, nell'ambito di vari network internazionali. Ricordo le molte ore spese insieme ad Alessandro e agli altri colleghi dell'European ADHD Guidelines Group, per preparare revisioni sistematiche della letteratura, meta-analisi e raccomandazioni cliniche, condividendo fermamente la necessità di promuovere pratiche basate sull'evidenza empirica. O i molti convegni dell'EUropean NETwork for Hyperkinetic DISorders (EUNETHYDIS), di cui Alessandro era uno di "pilastri" storici. E, nonostante i numerosissimi impegni a livello locale, nazionale, e internazionale, Alessandro c'era sempre. Sì, Alessandro era così, c'era sempre. Ricordo, per esempio, un corso sulle network meta-analisi a Oxford, cui Alessandro non solo aveva mandato "qualcuno dei suoi" ...era in prima fila ad imparare con studenti e post-doc. Un network cui Alessandro era particolarmente affezionato era l'*European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) - child section*, per conto del quale era responsabile dell'organizzazione del corso di formazione annuale, a Venezia, destinato ai giovani clinici o ricercatori nella nostra disciplina a livello europeo. E il motivo per cui Alessandro teneva molto a questo corso era appunto perché era destinato ai giovani. Alessandro amava stare con i giovani colleghi, di qualsiasi paese; gli piaceva ascoltarli, dar loro consigli, stare in contatto con loro anche dopo il corso, creare connessioni, opportunità, sfide. Aveva capito fin da subito che, senza valorizzare e supportare i giovani, non ci sarebbe stato un futuro solido per la nostra disciplina.

In tutti questi gruppi internazionali, Alessandro non era solo rispettato – era qualcosa che è molto più difficile da conseguire, in ambienti accademici, che essere rispettati – era amato da tutti.

Quello che, da italiano all'estero, ho forse potuto apprezzare maggiormente, rispetto a miei colleghi a livello internazionale, erano le "battaglie" che Alessandro affrontava ogni giorno a livello locale per migliorare la presa in carico e aiutare i molti pazienti e le loro famiglie che afferrivano al suo servizio. Non cedeva facilmente. Il frutto di queste battaglie non si vedeva in PubMed, nell'H-index o nelle conferenze internazionali... ma ha avuto un impatto positivo enorme per moltissimi pazienti e famiglie.

Così, Alessandro ci ha insegnato non solo la Psicopatologia e Psicofarmacologia dell'Età Evolutiva, ma anche e soprattutto a darci del tu come famiglia di NPI, valorizzando tutti, e in particolare i giovani, e ad avere una prospettiva internazionale, confrontandosi con differenti visioni, senza necessariamente accettare acriticamente, tutto quello che i colleghi all'estero ci propongono, come unico modo per crescere veramente dal punto professionale e, come ultimo fine, aiutare i nostri pazienti.

Ma Alessandro non era solo un clinico e accademico di alto profilo. Era anche una bella persona, genuina, con cui era molto piacevole stare. Ricordo, durante i vari congressi cui ho partecipato assieme ad Alessandro, quando (da sardo), spiegava a me (veneto) la storia e l'arte di Venezia, o i vini spagnoli, o le terme di Budapest, o i musei di New York, o, naturalmente, la storia della sua amata Cagliari.

Riposa in pace, Alessandro. Ci mancheranno il tuo sapere, la tua esperienza clinica, la tua dedizione per i pazienti e le loro famiglie, la tua voglia di aiutare e far crescere tutti i colleghi, in particolare i giovani, e il tuo sorriso piacevole e rassicurante.

Ma quello che hai messo in moto non dovrà e non potrà fermarsi.
Grazie, Alessandro...

