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

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

VOL. 44
01 2024

PACINI EDITORE MEDICINA

Giornale di
NEUROPSICHIATRIA DELL'ETÀ EVOLUTIVA

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

Censito in PsycINFO e Elsevier Nursing Database EMcare

DIREZIONE

Direttore Editoriale

Elisa Fazzi (Presidente SINPIA)

Direttore Scientifico

Renato Borgatti

Vice-Presidenti SINPIA

Oliviero Fuzzi
Carmela Bravaccio

Consiglieri SINPIA

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

Coordinatori Sezioni Scientifiche

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

Segretari Regionali SINPIA

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

Comitato di Redazione

Brizzi Alessandra
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@pacinieditore.it - www.pacinimedicina.it

Direttore Responsabile: Patrizia Alma Pacini

PACINI EDITORE MEDICINA

01 / VOL. 44 2024

INDICE

Editoriale

R. Borgatti, E.M. Fazzi 1

Case report e Revisione letteratura

La sindrome NEDAMSS da mutazione di IRF2BPL, tra sfide diagnostiche e complessità della presa in carico: descrizione di una casistica di tre pazienti
Diagnostic challenges and complex management of NEDAMSS syndrome due to IRF2BPL mutations: description of a case series
C. Bosetti, M. Cocciante, D. Di Cicco, I. Minacapelli, M. Orsi, R. Milone, R. Battini 2

Sindrome da iperfosfatasia e ritardo mentale di tipo 3 (HPMRS3) da mutazione di PGAP2: complessità fenotipica e assistenziale di un caso clinico
Case report of Hyperphosphatasia mental retardation syndrome-3 (HPMRS3) due to PGAP2 mutation: the complexity of clinical manifestations and care pathway
C. Bosetti, C. Salluce, G. Sorella, E. Bartolini, R. Battini 8

Area Sezioni Scientifiche

Effetti del metilfenidato sui deficit socio-pragmatici nei pazienti con disturbo da deficit di attenzione/iperattività in età evolutiva: proposta di un trial clinico
Efficacy of methylphenidate on socio-pragmatic deficits in patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: proposal for a clinical trial
M. Catauro, N. Marani, G. Auricchio, M.P. Riccio, R. Siracusano, E. Sarnataro, E. Sgueglia, F. Cavallaro, S.F. Aruta, S. Carucci, G. Masi, S. Pisano, C. Bravaccio 15

Indicatori clinici, specificatori patogenetici e ipotesi di trattamento nel deficit di SSADH: descrizione di un'ampia casistica di pazienti e revisione della letteratura
Clinical markers, pathogenetic specifiers and treatment hypotheses in SSADH deficiency: a wide case series description and literature review
A. Almesberger, C. Covelli, C. Gnasso, F. Maccarrone, S. Massara Manzo, M. Schifino, M.G. Alessandrì, A.R. Ferrari, R. Milone, R. Battini 21

L'intervista

Intervista alla Dott.ssa Anna Ardissone, neuropsichiatra infantile della S.S. Malattie metaboliche, degenerative e neuromuscolari della NPI-1 - IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano e professoressa a contratto della scuola di specializzazione di Neuropsichiatria Infantile dell'Università Statale di Milano
a cura di S. Parravicini 32

Intervista alla Dott.ssa Anna Rosati responsabile della UOC di Neuropsichiatria Infantile di Trento e Presidente dell'IPSE Group
a cura di C. Zanus 35

Sezioni Regionali

Attività della Sezione Toscana SINPIA Anno 2023
M. Landi, R. Leonetti, R. Lo Parrino, R. Turchi, C.A. Murano, B. Sales, N. Landi 38

Spazio Associazioni

Il filo lilla 40

Recensione
(Ri)trovato in libreria: letture da riscoprire

Giorgio Bert. Il medico immaginario e il malato per forza. Feltrinelli Editore 1974
di C. Zanus 42

Lettere

Il conflitto israelo-palestinese e la salute mentale dei minori: il punto di vista del neuropsichiatra infantile
R. Scifo 44

Paralisi cerebrale infantile: dai care pathways al progetto riabilitativo integrato e individualizzato
E. Pagliano 45

Supplementazione con palmitoiletanolamide ultramicronizzata (PEA-um) in bambini con disturbo dello spettro autistico. Osservazioni preliminari
D. Bove 46

Primo Congresso Nazionale sulla Continuità di Cura in Neuropsichiatria Infantile: un momento di condivisione per affrontare una tematica attuale e di fondamentale importanza
V. De Giorgis 48

Abstract Presentazioni Orali "SINPIA-RESIDENTS' DAY 2023"

AA.VV. 49

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

Editoriale

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

[1] Direttore GINPEE; [2] Presidente SINPIA

Caro Lettore, cara Lettrice,

con il primo numero del 2024 portiamo alla tua attenzione un tema che in questo momento riscuote grande interesse sia nella comunità scientifica che sui tavoli di lavoro della politica sanitaria. È la necessità di individuare modelli di collaborazione tra specialisti che operano in ambito pediatrico e specialisti che si occupano di adulti per consentire il passaggio della presa in carico di tutti i pazienti con patologie ad esordio in età evolutiva non destinate a risolversi ma a proseguire anche dopo il compimento della maggiore età.
Comunemente questo tema va sotto il termine di "transition", una parola che ci suona straniera non solo perché mutuata dalla lingua anglosassone, ma anche perché di questo passaggio bambino/adulto sottolinea maggiormente un elemento di discontinuità piuttosto che di continuità delle cure. Letteralmente "transizione" infatti sta ad indicare il passaggio da una situazione a un'altra, sia in senso statico, come condizione intermedia definita, che in senso dinamico, contenendo l'idea di un'evoluzione in atto. Implica un cambiamento, una trasformazione. Al contrario, il termine "continuità" rappresenta un'estensione, non interrotta nei tempi, nei modi e nello spazio, di un processo che si immagina possa perpetuarsi.
Il modello di intervento della NPIA italiana è unico al mondo e consente di affrontare le malattie croniche e multiproblematiche dello sviluppo neuropsichico del bambino e dell'adolescente con un modello assistenziale fortemente integrato tra ospedale e territorio, nell'ambito di una rete specialistica multidisciplinare dedicata, in grado di garantire risposte contemporaneamente specifiche per età, fase di sviluppo e disturbo, con il coinvolgimento attivo delle famiglie, nell'ambito di percorsi di cura complessi e in continua trasformazione alla luce dei rapidi cambiamenti nelle evidenze scientifiche e nella società.
Si tratta di un modello molto funzionale per seguire bambini affetti da patologie ad esordio precoce che nel corso della vita possono evolvere assumendo via via col tempo nuove facce, e con esse nuove nomenclature, senza mai peraltro risolversi pienamente. Modificandosi, la malattia porta alla ribalta aspetti diversi e nuove problematicità ed è naturale, in un modello centrato sul bambino, affrontare, insieme alla famiglia, i tanti problemi cercando risposte ai bisogni via via emergenti. Non è altrettanto facile indurre un simile approccio nei Colleghi abituati a porre al centro del loro intervento la patologia e solo in un secondo momento la persona che ne è affetta. Si tratta di cambiare paradigma, prospettiva di cura. E per farlo serve un lavoro di confronto e scambio tra specialisti, in modo che tutti riescano ad abbandonare vecchi schemi per costruirne di nuovi, fluidi, mobili, accoglienti. E in un momento storico in cui la programmazione sanitaria si sta rinnovando cercando nuovi modelli organizzativi al passo coi tempi e con le mutate richieste di salute, il tema della "continuità di cura life-span" è sicuramente uno dei più fertili e stimolanti, potendo produrre riflessioni non circoscritte allo specifico ma aperte a sviluppi di ben altro respiro. Si tratta dunque di una sfida che vedrà tutti impegnati nell'imminente futuro, una sfida nella quale i neuropsichiatri infantili si dichiarano presenti.

CASE REPORT E REVISIONE LETTERATURA

La sindrome NEDAMSS da mutazione di *IRF2BPL*, tra sfide diagnostiche e complessità della presa in carico: descrizione di una casistica di tre pazienti

Diagnostic challenges and complex management of NEDAMSS syndrome due to IRF2BPL mutations: description of a case series

Chiara Bosetti[1,2], Marco Cocciante[1,2], Dea Di Cicco[1,2], Irma Minacapelli[1,2], Maria Orsi[1,2], Roberta Milone[2], Roberta Battinii[1,2]

[1] Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa, Pisa; [2] Dipartimento di Neuroscienze dell'Età Evolutiva, IRCCS Fondazione Stella Maris, Calambrone (Pisa)

Riassunto

Il crescente interesse per i disturbi complessi del neurosviluppo, unitamente al progresso nel sequenziamento genico, ha condotto alla recente individuazione della sindrome NEDAMSS (*neurodevelopmental disorder with regression, abnormal movements, loss of speech and seizures*), associata a mutazioni del gene *IRF2BPL*. Il prodotto proteico di quest'ultimo, espresso a livello di molti organi e tessuti, in particolare nel sistema nervoso centrale, gioca un ruolo chiave nello sviluppo e nel mantenimento dell'omeostasi neuronale. Mutazioni determinanti la perdita di funzione di tale gene determinanoun fenotipo complesso, caratterizzato da ritardo globale dello sviluppo e/o regressione, epilessia, disturbi del movimento, segni piramidali ed extrapiramidali, neuropatia assonale, disturbi dell'umore, cui si possono aggiungere coinvolgimento oculare, anomalie endocrinologiche e, talora, segni dismorfici. Riportiamo una casistica di tre pazienti affetti da sindrome NEDAMSS, con particolare riguardo all'evoluzione del quadro clinico, all'eterogeneità fenotipica e ai campanelli di allarme condivisi che potrebbero guidare nella diagnosi etiopatogenetica di quadri complessi associati a mutazioni di *IRF2BPL*.

Parole chiave: NEDAMSS, disturbi del neurosviluppo, malattie rare, regressione, neurodegenerazione

Summary

The growing interest in complex neurodevelopmental disorders, coupled with the progress in gene sequencing techniques, has led to the recent detection of Neurodevelopmental Disorder with Regression, Abnormal Movements, Loss of Speech, and Seizures (NEDAMSS) syndrome related to mutations of IRF2BPL. The protein product of IRF2BPL, expressed in many organs and tissues, particularly in the central nervous system, plays a key role in the development and maintenance of neuronal homeostasis. Mutations resulting in the loss of function of this gene can lead to a complex phenotype, characterized by global developmental delay and/or regression, epilepsy, movement disorders, pyramidal and extrapyramidal signs, axonal neuropathy, mood disorders, along with ocular involvement, endocrinological abnormalities, and occasionally, dysmorphic features. We present a case series of three patients affected by NEDAMSS syndrome, focusing on the clinical evolution, on the phenotypic heterogeneity of the pathology, and on the shared red flags that may guide the etiopathogenetic diagnosis of complex conditions associated with IRF2BPL mutations.

Keywords: NEDAMSS, neurodevelopmental disorders, rare diseases, regression, neurodegeneration

INTRODUZIONE

IRF2BPL (*interferon regulatory factor 2 binding protein like*, MIM: *611720, noto anche come *EAP1* o *c14orf4*) è un gene privo di introni che mappa sul locus14q24.3, il cui prodotto proteico, localizzato prevalentemente a livello nucleare [1,2] viene espresso in molti organi e tessuti, ivi compreso il sistema nervoso centrale (SNC), in particolar modo a livello cerebellare [3].

CORRISPONDENZA
Roberta Battini - E-mail: roberta.battini@fsm.unipi.it

IRF2BPL possiede due geni paraloghi, *IRF2BP1* e *IRF2BP2*, i cui prodotti proteici appartengono alla famiglia IRF2BP, con i quali sembra essere coinvolto nel processo post-traduzionale di SUMOilazione [4] e con cui condivide due domini altamente conservati: un dominio *zinc-finger* all'estremità N-terminale ed un dominio *ring-finger* all'estremità C-terminale [5]. La proteina IRF2BPL [1,6] interagisce con il sistema ubiquitina-proteasoma (UPS), localizzato a livello nucleare, che raggiunge attraverso il segnale di localizzazione RKRK (tratti di poliglutammina e di polialanina in posizione intermedia).
IRF2BPL inoltre riveste un ruolo nello sviluppo neurale a livello embrionale, nonché nel mantenimento dell'omeostasi neuronale dopo la nascita e nella vita adulta [2,3].
Recenti studi hanno proposto un ruolo chiave di *IRF2BPL* anche nei meccanismi patogenetici del tumore gastrico [3,7] e mammario [8] e nella regolazione della trascrizione dell'ormone GHRH[9].
Le mutazioni di *IRF2BPL* sono state descritte per la prima volta nel 2018, in 7 pazienti con disturbo del neurosviluppo il cui quadro clinico risultava estremamente variabile [3]; è stata successivamente definita la sindrome NEDAMSS (MIM#618088), caratterizzata da ritardo globale dello sviluppo, regressione, epilessia, disturbi del movimento, segni piramidali ed extrapiramidali, neuropatia assonale, paralisi verticale di sguardo, disturbi dell'umore, anomalie endocrinologiche e, talora, segni dismorfici [1,3,10,11]. È stata inoltre ipotizzata una correlazione diretta di alcune mutazioni di *IRF2BPL* con l'insorgenza di cheratocono [12-14]. Diversi autori [15,16] hanno proposto una suddivisione delle manifestazioni cliniche derivanti da mutazioni di *IRF2BPL* in quattro gruppi fenotipici:

- disordine del neurosviluppo progressivo, caratterizzato da regressione di grado severo, disturbo del linguaggio ed encefalopatia epilettica ad esordio, solitamente, nei primi anni di vita;
- disturbi del movimento (es. distonia ed atassia) con sintomatologia ad esordio prevalente durante l'infanzia o l'adolescenza;
- sindrome ad esordio tardivo, progressiva, caratterizzata da andatura atassica, distonia e severa disartria, segni piramidali ed extrapiramidali, sintomi cognitivi e psichiatrici di varia entità;
- fenotipo epilettico prevalente, caratterizzato da epilessia mioclonica progressiva (*progressive myoclonus epilepsy,* PME) classica o PME/atassia mioclonica progressiva.

Il primo gruppo fenotipico rappresenta quello più documentato in letteratura, associato a varianti insorte *de novo* [1]. Sono stati segnalati pochissimi casi caratterizzati da un fenotipo ad esordio tardivo e sono noti solo due casi ereditari con esordio all'inizio della terza decade [13,14].
Il quadro clinico rimane tuttavia caratterizzato da estrema variabilità fenotipica, comune a molte malattie neurogenetiche e suggestivo della presenza di meccanismi genetici ed epigenetici ancora sconosciuti [15].
Si riporta di seguito una casistica di 3 soggetti con differenti mutazioni di *IRF2BPL*, verosimilmente causative del quadro clinico di tali pazienti. Nella Tabella I sono riportati in dettaglio principali dati anamnestici e manifestazioni cliniche di ciascun paziente, in accordo con le caratteristiche fenotipiche già descritte quali sintomi cardine della NEDAMSS.

Paziente 1

Probando di 16 anni. Nato da prima gravidanza ottenuta mediante fecondazione in vitro con trasferimento di embrioni (FIVET) ed espletata a 42 settimane con parto eutocico. Allattamento caratterizzato da difficoltà di suzione. Si segnalano episodio convulsivo febbrile a 18 mesi ed ipospadia trattata chirurgicamente. Sviluppo motorio in epoca, con deambulazione caratterizzata da appoggio in equinismo. Riferito ritardo di sviluppo del linguaggio, con diagnosi in età prescolare di disturbo del linguaggio espressivo associato a deficit di attenzione ed instabilità motoria. A 5 anni emergeva disturbo oppositivo-provocatorio associato a disregolazione emotivo-comportamentale e sviluppo cognitivo in area limite. Dagli 11 anni si evidenziava un decadimento delle competenze motorie, minore intellegibilità dell'eloquio, progressiva perdita di autonomie personali e regressione cognitiva. All'obiettività neurologica si rilevavano un lieve deficit di forza prossimale e distale, tono fluttuante agli arti inferiori e segni piramidali. A 14 anni si riscontrava un quadro di disartria, paraparesi spastica con perdita della deambulazione autonoma e disabilità intellettiva lieve. Si associavano inoltre obesità con ipercolesterolemia e flessione timica.
All'elettroencefalogramma (EEG) in veglia si rilevavano anomalie lente a sede temporo-parieto-occipitale destra. Le risonanze magnetiche (RM) encefalo eseguite all'età di 5 e 12 anni mostravano rispettivamente aspecifiche aree di iperintensità in T2 nella sostanza bianca sottocorticale insulare bilaterale, da riferire verosimilmente a spazi perivascolari prominenti, e della porzione centrale dei centri semiovali bilateralmente. Lo *screening* neurometabolico era nella norma. L'elettroneurografia (ENG) risultava nella norma, mentre l'elettromiografia (EMG) evidenziava un minimo interessamento miopatico. Si rilevava exotropia alternante, prevalente a sinistra, con scosse di nistagmo nelle posizioni fisse di sguardo laterale.
L'analisi del cariotipo, del gene *FMR1*, l'array-CGH e l'analisi mediante *Next Generation Sequencing* (NGS) del pannello per paraparesi spastiche ereditarie, sono risultate negative. Il sequenziamento dell'intero esoma (WES) ha rilevato una variante nonsenso eterozigote *de*

Tabella I. Caratteristiche cliniche e diagnostico-strumentali della coorte oggetto di studio.

	Paziente 1	Paziente 2	Paziente 3
Sesso	M	F	F
Mutazione	*de novo* c.499C > T p. (Gln167Ter) nonsenso in eterozigosi	*de novo* c.490_496delGCGGTGG;p. (a164nf*13) frameshift in eterozigosi	*de novo* c.519C > G (p.Y173X) nonsenso in eterozigosi
Età di esordio dei primi sintomi	5 anni	3 anni	5 anni
Età alla diagnosi	12 anni	10 anni	9 anni/5 mesi
Età attuale	16 anni	15 anni	11 anno
Ritardo di sviluppo[2,10,11,14,18,20,26]	Ritardo di sviluppo del linguaggio	Ritardo di sviluppo del linguaggio	No
Regressione motoria[2,5,10,13-15,18,21,2]/ età di insorgenza	Sì/11 anni	Sì/ 3 anni	Sì/ 5 anni
Regressione linguaggio[2,5,13-15,20,21]/ età di insorgenza	Sì/11 anni	Sì/9-10 anni	Sì/5 anni
Epilessia[2,10,11,14,18,20,21,23,26,27]/ età di insorgenza	No	No	No
Disturbi oromotori[2,10,11,14,15,21]/ età di insorgenza	No	Sì/10 anni	SI/9 anni
Disturbo del movimento[2,5,10,11,13-15,18,21,26,27] /età di insorgenza	No	SI/discinesie e distonie/5 anni	SI/discinesie agli arti superiori/5-6 anni
Segni cerebellari[2,10,11,13,15,20,21,26,27]/ età di insorgenza	Scosse di nistagmo nelle posizioni laterali di sguardo, incoordinazione oculomotoria, Disartria/14 anni	Disartria/6 anni	Atassia, incoordinazione oculomotoria, brevi scosse di nistagmo orizzontale disartria/5 anni
Spasticità[2,10,11,13,15]/età di insorgenza	Sì/11 anni	Sì/6 aa	Sì/5-6 anni
Altri segni neurologici/età di insorgenza	No	Mioclonie/6 anni	No
Coinvolgimento oculare[10,11,13-15,21,26]/ età di insorgenza	SI/Exotropia alternante/11 anni	SI/miopia e astigmatismo/5 anni cheratocono/14 anni	SI/Astigmatismo ipermetropico composto/6 a
Regressione cognitiva[5,11,13-15,20,21,23,26,27]/ età alla diagnosi	Sì/11 anni	Sì/10 anni	Sì/7 anni
Disturbi psichiatrici[10,11,14,15,20,21,27]/ tipologia/età alla diagnosi	Disturbo oppositivo-provocatorio, disregolazione emotiva/5 aa	Disturbo dell'umore/15 anni	No
Segni dismorfici[10,11,18]/descrizione	Microcefalia, padiglioni auricolari ampi ed a basso impianto, retrognazia	No	No
Anomalie EEG[10,11,14,20,21,26,27]/ età di insorgenza	Sì/5 anni	SI/6 anni	SI/6 anni
Anomalie RM encefalo[3,10,11,13-15,21,26]/ età di insorgenza	Sì/5 anni	No	No
Segni di accumulo[11,14,15,21,26]/ età alla diagnosi	Non indagati	Lisosomiale/ 6 anni	Non indagati

*Le voci bibliografiche riportate in Tabella fanno riferimento a quanto riportato nei casi descritti in letteratura.

novo in *IRF2BPL* c.499C > T p. (Gln167Ter).

Paziente 2

Probanda di 15 anni, già precedentemente descritta [17]. Nata da prima gravidanza normodecorsa, espletata a termine mediante taglio cesareo per presentazione podalica. Sviluppo motorio nella norma; riferito ritardo di sviluppo del linguaggio. Dall'età di 3 anni presentava una progressiva regressione motoria, successiva insorgenza di segni piramidali agli arti inferiori con peggioramento fino alla perdita della deambulazione autonoma a 7,5 anni e allo sviluppo di un quadro di tetraparesi spastico-distonica ipoposturale all'età di circa 10 anni, cui si è associata presenza di movimenti involontari coreo-ballistici dai 5 anni. Sul piano linguistico comparsa di disartria ingravescente dall'età di 6 anni, fino a perdita del linguaggio espressivo dall'età di circa 11 anni. Concomitavano deterioramento cognitivo con disabilità intellettiva moderata, scialorrea e riduzione dell'acuità visiva a fronte di disco ottico e retinogramma

nella norma. Agli EEG seriati sono stati rilevati in veglia complessi punta-onda multifocali sulle regioni posteriori bilateralmente, in sonno complessi polipunta-onda irregolari pseudoperiodici; presenti inoltre mioclonie palpebrali e massive a livello muscolare, tuttavia non correlate alle anomalie EEG. Presente marcata risposta fotoparossistica, su tracciato di fondo nella norma.
Menarca ai 12 anni con aumento della frequenza delle manifestazioni miocloniche in corso di mestruazioni. Dall'età di 14 anni si riscontrava cheratocono bilaterale; si associava flessione timica.
Le RM encefalo effettuate a 8 e 10 anni risultavano nella norma (ad eccezione di uno spessore della porzione intermedia del corpo calloso ai limiti inferiori della norma al secondo esame). La biopsia cutanea eseguita nel 2015 mostrava in microscopia elettronica un incremento del numero di lisosomi, che apparivano di dimensioni aumentate e contenenti materiale osmiofilo granulare, associato a strutture tubulari nell'8-10% delle cellule (perlopiù fibrociti). Sono state effettuate indagini genetiche (cariotipo, SNP-Array, analisi gene *ARX* e *FMR1*, analisi NGS di geni implicati nelle ceroidolipofuscinosi, pannello NGS per malattie complesse con disturbi del movimento), risultate negative. L'analisi con metodica WES ha rilevato variante *de novo* c.490_496delGCGGTGG;p.(a164nf*13) frameshift in eterozigosi a carico di *IRF2BPL.*

Paziente 3

Probanda di 11 anni. Nata da seconda gravidanza, decorsa regolarmente; parto eutocico. Sviluppo psicomotorio nella norma fino a 5 anni, quando si rilevava progressivo sviluppo di andatura atassica. Dai 7 anni perdita della deambulazione autonoma fino allo sviluppo di un quadro di tetraparesi spastico-discinetica ipoposturale. Si assisteva inoltre a regressione linguistica, con sviluppo di disartria; attualmente il linguaggio si limita a singole parole o suoni. Presenti difficoltà oromotorie nella masticazione e nella deglutizione, tosse post-deglutitoria e scialorrea.
Sono stati effettuati EEG seriati, il primo dei quali, all'età di 5 anni, risultava nella norma; a 6 anni si riscontravano in sonno punte-onde lente sulle derivazioni centro-anteriori di destra. A 8 anni l'EEG mostrava in veglia, attività di fondo piuttosto lenta, e in sonno anomalie epilettiformi a proiezione diffusa, talora prevalenti a destra, più evidenti rispetto al precedente tracciato. All'EMG a 6 anni emergeva un'alterazione della conduzione prossimale, mentre a 8 anni si rilevava una marcata sofferenza neurogena con aspetti di denervazione e segni di riorganizzazione dell'Unità Motoria. I potenziali evocati (PE) multimodali mostravano alterazioni della conduzione centrale, specie a carico della via sensitiva, associate ad alterazioni elettroretiniche di tipo misto insorte dagli 8 anni e ad alterazioni di conduzione tronco-encefalica. L'ENG, inizialmente nella norma per età, mostrava a 8 anni modesta riduzione delle velocità di conduzione motoria dei nervi esaminati, come da perdita assonale. Le RM encefalo, effettuate a 5, 6 e 8 anni, risultavano nella norma.
Sul piano genetico eseguiti studio della regione Prader Willi-Angelman, Array CGH e analisi del gene *MECP2,* risultate nella norma. Seguivano pannello NGS dei geni correlati ad atassie e WES che non rilevavano mutazioni di rilievo.
Successivamente a 9 anni si avviava ricerca di mutazioni specifiche dei geni *PLA2G6* e *IRF2BPL* che mostrava la presenza di una variante *de novo* stopgain c.519C > G p.(Y173X) sul gene *IRF2BPL*.

DISCUSSIONE

Il crescente interesse per l'eziologia dei disturbi del neurosviluppo e l'avanzamento delle tecniche genetiche di sequenziamento di nuova generazione (WES, Whole *Genome Sequencing*) [18] sta favorendo l'individuazione di geni causativi sottostanti quadri clinici complessi. Tale è il caso anche di *IRF2BPL*, le cui mutazioni correlate a NEDAMSS vengono rilevate spesso mediante un approccio "inverso", ricercando le correlazioni con il fenotipo a partire dall'analisi del genotipo.
IRF2BPL è considerato un gene altamente intollerante alla perdita di funzione, che può derivare da mutazioni nonsenso o missenso, le quali rispettivamente comportano la produzione di una proteina troncata o funzionalmente alterata [10]. È stato ipotizzato che le varianti *nonsenso* causino più tipicamente regressione, disturbo del movimento e ritardo severo dello sviluppo, mentre le varianti missenso siano più frequentemente associate a fenotipi più lievi, seppur caratterizzati da ritardo di sviluppo e crisi epilettiche [2,9]. Come già esposto, i tre pazienti giunti alla nostra attenzione presentano due differenti mutazioni nonsenso ed una *frameshift* con formazione di un codone di stop prematuro del gene *IRF2BPL*, verosimilmente causative di un quadro clinico severo.
I meccanismi patogenetici alla base del processo neurodegenerativo, che sembra scaturire dalla perdita di funzione di *IRF2BPL,* dipendono dalla perturbazione del sistema di omeostasi e trasduzione del segnale cellulare [2,3], dal momento che il prodotto proteico di tale gene è implicato nella regolazione del processo di ubiquitinazione di numerosi substrati attraverso l'UPS. In particolare, la degradazione UPS-mediata è coinvolta nello sviluppo e nella funzione neuronale, mediante la regolazione dei neurotrasmettitori, della plasticità sinaptica e della formazione di dendriti ed assoni [19,20]. È stato

ampiamente dimostrato come la perdita di regolazione della ubiquitina ligasi E3 e/o l'accumulo di aggregati proteici ubiquitinati non degradati siano causa di molti disordini neurodegenerativi e di encefalopatie epilettiche, nonché di ritardo del neurosviluppo [19-21], come accade ad esempio con la perdita di funzione del gene *UBE3A* nella Sindrome di Angelman [22], e come si ipotizza possa dunque accadere anche nel caso della presenza di varianti patogenetiche di *IRF2BPL*.
Inoltre, si ritiene che mutazioni di *IRF2BPL* possano determinare accumulo lisosomiale [17] mediante un processo ancora non del tutto compreso. L'identificazione di accumulo osmiofilo nei lisosomi dei fibroblasti in uno dei pazienti descritti (Paziente 2) potrebbe essere legato alla variante genetica riscontrata, che determina un'interruzione prematura della proteina portando alla mancanza del segnale di localizzazione nucleare e del dominio RING-finger C-terminale[17]. Ne conseguirebbe ridotta degradazione ed errata localizzazione della proteina con alterazione del UPS [19]. Tale ipotesi è supportata da studi che dimostrano come la proteina troncata si localizzi a livello citoplasmatico e non più a livello nucleare [17].
La disregolazione del UPS è stata già descritta per altre condizioni neurodegenerative che colpiscono l'adulto (Malattia di Alzheimer, morbo di Parkinson, malattia di Huntington) in cui si assiste ad un accumulo intracellulare di materiale proteico neurotossico [21], e in una forma di ceroidolipofuscinosi legata a mutazione del gene *KCTD7* determinante alterata localizzazione proteica e interazione con un'ubiquitina-ligasi, con andamento clinico simile a quello della nostra Paziente 2 [23]. Tali evidenze potrebbero suggerire un comune meccanismo patogenetico di accumulo lisosomiale con quello riscontrato nella probanda.
L'epilessia rappresenta una delle manifestazioni cliniche principali, riportata in più del 50% dei casi di NEDAMSS [10,11] per cui è stata proposta l'inclusione di *IRF2BPL* nei pannelli NGS per epilessia [11]. Questo ha condotto inoltre alla definizione di *IRF2BPL* quale possibile gene causativo, ove mutato, di encefalopatia dello sviluppo ed epilettica (*developmental and epileptic encephalopathy, DEE*) [1].
Dal punto di vista patogenetico, è possibile ipotizzare che l'alterazione dello sviluppo e dell'omeostasi dei circuiti neuronali a livello del SNC, causata da mutazioni di *IRF2BPL* comporti anche una facilitazione nei meccanismi epilettogeni. Nei pazienti *IRF2BPL*-mutati, l'epilessia può presentarsi con crisi focali, tonico-cloniche generalizzate, miocloniche, assenze o spasmi infantili[24], associate ad anomalie EEG compatibili in più della metà dei casi, cui si aggiunge frequente riscontro di risposta fotoparossistica [24].
Con riferimento alla classificazione fenotipica proposta per i pazienti con mutazioni di *IRF2BPL* [15,16], il quadro clinico prevalente nella nostra casistica risulta parzialmente sovrapponibile al primo dei gruppi fenotipici, pur non essendo presente nei nostri pazienti l'epilessia. In due dei casi, inoltre, si rileva la compresenza di disturbo del movimento descritto nel secondo gruppo, pertanto tale classificazione, con l'aumentare dei casi descritti, potrebbe progressivamente risultare meno applicabile.
In letteratura è stata evidenziata una correlazione significativa tra il numero di domini neurologici interessati (epilessia, distonia, atassia, spasticità e disturbi oculari) e la presenza di anomalie alla RM [24], che consistono in atrofia corticale/sottocorticale focale o diffusa, atrofia cerebellare ed assottigliamento del corpo calloso [24]. Inoltre, tra i risultati clinici, è emerso che solo l'epilessia fosse significativamente associata ad anomalie alla RM [24].
Le minime anomalie alla RM encefalo rilevate in due dei nostri pazienti a carico della sostanza bianca non sembrano correlare con il quadro EEG espresso. Nella nostra casistica, inoltre, non è stata osservata una correlazione significativa tra le anomalie al *neuroimaging* e la gravità del quadro clinico, in quanto quest'ultimo sembra aver seguito un'evoluzione del tutto indipendente dal quadro RM. Tale dato necessita comunque di ulteriore conferma tramite *follow up*, alla luce anche dei reperti atrofici o di accumulo di ferro riportati in età adulta [25].
Data l'elevata eterogeneità fenotipica, la diagnosi differenziale con altre sindromi genetiche [1] risulta complessa. L'iter diagnostico dovrebbe considerare quelle condizioni che condividono ritardo/regressione dello sviluppo con scarso interessamento extra-neurologico ed un quadro clinico almeno parzialmente sovrapponibile a quello causato dalle varianti *IRF2BPL*, quali ad esempio quelli da mutazione di *GRIN2A* o *SCN8A*, la ceroidolipofuscinosi neuronale, il deficit di guanidinoacetato metiltransferasi, la sindrome di Dravet, Leigh, Rett e altre [24], pur con le dovute specifiche.

CONCLUSIONI

Il presente lavoro si pone l'obiettivo di aumentare le conoscenze in merito ai fenotipi determinati dalla mutazione del gene *IRF2BPL* e di contribuire ad una migliore definizione della storia clinica di questi pazienti.
L'eterogeneità delle manifestazioni clinico-strumentali potrebbe portare a riconsiderare la classificazione sintomatologica proposta da altri autori [15], risultando peraltro di difficile identificazione i biomarcatori significativi/specifici per la sindrome da mutazioni di *IRF2BPL*; permane dunque tutt'oggi la necessità del ricorso ad un approccio genotipico attraverso le tecniche NGS, al fine di aumentare il successo diagnostico [15] e la possibilità di un appropriato *counseling* in termini prognostici.
Studi futuri potrebbero mirare ad incrementare

l'attendibilità di determinati marcatori clinici o biologico-strumentali individuati al fine di permettere un più rapido inquadramento diagnostico ed una conseguente presa in carico mirata e multimodale.

Ringraziamenti

Lo studio risulta parzialmente supportato dal Ministero Italiano della Salute, Ricerca Corrente 2023 Linea 1, IRCCS Fondazione Stella Maris

Bibliografia

1 Tran Mau-Them F, Guibaud L, Duplomb L, et al. De novo truncating variants in the intronless IRF2BPL are responsible for developmental epileptic encephalopathy. Genet Med Off J Am Coll Med Genet 2019;21:1008-1014.

2 Marcogliese PC, Dutta D, Ray SS, et al. Loss of IRF2BPL impairs neuronal maintenance through excess Wnt signaling. Sci Adv 2022;8:eabl5613.

3 Marcogliese PC, Shashi V, Spillmann RC, et al. IRF2BPL Is Associated with Neurological Phenotypes. Am J Hum Genet 2018;103:456.

4 Barysch SV, Stankovic-Valentin N, Miedema T, et al. Transient deSUMOylation of IRF2BP proteins controls early transcription in EGFR signaling. EMBO Rep 2021;22:e49651.

5 Mueller JK, Koch I, Lomniczi A, et al. Transcription of the human EAP1 gene is regulated by upstream components of a puberty-controlling Tumor Suppressor Gene network. Mol Cell Endocrinol 2012;351:184-198.

6 von Mikecz A, Chen M, Rockel T, Scharf A. The nuclear ubiquitin-proteasome system: visualization of proteasomes, protein aggregates, and proteolysis in the cell nucleus. Methods Mol Biol Clifton NJ 2008;463:191-202.

7 Higashimori A, Dong Y, Zhang Y, et al. Forkhead Box F2 Suppresses Gastric Cancer through a Novel FOXF2-IRF2BPL-β-Catenin Signaling Axis. Cancer Res 2018;78:1643-1656.

8 Yeung KT, Das S, Zhang J, et al. A novel transcription complex that selectively modulates apoptosis of breast cancer cells through regulation of FASTKD2. Mol Cell Biol 2011;31:2287-2298.

9 Heger S, Mastronardi C, Dissen GA, et al. Enhanced at puberty 1 (EAP1) is a new transcriptional regulator of the female neuroendocrine reproductive axis. J Clin Invest 2007;117:2145-2154.

10 Gardella E, Michelucci R, Christensen HM, et al. IRF2BPL as a novel causative gene for progressive myoclonus epilepsy. Epilepsia 2023;64:e170-e176.

11 Horovitz DDG, de Faria Domingues de Lima MA, Pires L de C, et al. Neurological Phenotypes of IRF2BPL Gene Variants: A Report of Four Novel Variants. J Cent Nerv Syst Dis 2023;15:11795735231181467.

12 Kafantari E, Andréasson S, Säll T, Puschmann A. Do variants in IRF2BPL cause both neurological disorders and keratoconus 8? Parkinsonism Relat Disord 2020;79:138-140.

13 Prilop L, Buchert R, Woerz S, et al. IRF2BPL mutation causes nigrostriatal degeneration presenting with dystonia, spasticity and keratoconus. Parkinsonism Relat Disord 2020;79:141-143.

14 Ganos C, Zittel S, Hidding U, et al. IRF2BPL mutations cause autosomal dominant dystonia with anarthria, slow saccades and seizures. Parkinsonism Relat Disord 2019;68:57-59.

15 Antonelli F, Grieco G, Cavallieri F, et al. Adult onset familiar dystonia-plus syndrome: A novel presentation of IRF2BPL-associated neurodegeneration. Parkinsonism Relat Disord 2022;94:22-24.

16 Costa C, Oliver KL, Calvello C, et al. IRF2BPL: A new genotype for progressive myoclonus epilepsies. Epilepsia 2023;64:e164-e169.

17 Ginevrino M, Battini R, Nuovo S, et al. A novel IRF2BPL truncating variant is associated with endolysosomal storage. Mol Biol Rep 2020;47:711-714.

18 Arnett AB, Wang T, Eichler EE, Bernier RA. Reflections on the genetics-first approach to advancements in molecular genetic and neurobiological research on neurodevelopmental disorders. J Neurodev Disord 2021;13:24.

19 Qian X-H, Liu X-Y, Zhu Z-Y, et al. Neurodevelopmental disorder caused by a truncating de novo variant of IRF2BPL. Seizure 2021;84:47-52.

20 Küry S, Besnard T, Ebstein F, et al. De Novo Disruption of the Proteasome Regulatory Subunit PSMD12 Causes a Syndromic Neurodevelopmental Disorder. Am J Hum Genet 2017;100:352-363.

21 Zheng Q, Huang T, Zhang L, et al. Dysregulation of Ubiquitin-Proteasome System in Neurodegenerative Diseases. Front Aging Neurosci 2016;8:303.

22 Yang L, Shu X, Mao S, et al. Genotype-Phenotype Correlations in Angelman Syndrome. Genes 2021;12:987.

23 Staropoli JF, Karaa A, Lim ET, et al. A homozygous mutation in KCTD7 links neuronal ceroid lipofuscinosis to the ubiquitin-proteasome system. Am J Hum Genet 2012;91:202-208.

24 Pisano S, Melis M, Figorilli M, et al. Neurological phenomenology of the IRF2BPL mutation syndrome: Analysis of a new case and systematic review of the literature. Seizure 2022;99:12-15.

25 Skorvanek M, Dusek P, Rydzanicz M, et al. Neurodevelopmental disorder associated with IRF2BPL gene mutation: Expanding the phenotype? Parkinsonism Relat Disord 2019;62:239-241.

26 Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med Off J Am Coll Med Genet 2015;17:405-424.

27 Rohrbaugh M, Clore A, Davis J, et al. Identification and characterization of proteins involved in nuclear organization using Drosophila GFP protein trap lines. PloS One 2013;8:e53091.

CASE REPORT E REVISIONE LETTERATURA

Sindrome da iperfosfatasia e ritardo mentale di tipo 3 (HPMRS3) da mutazione di PGAP2: complessità fenotipica e assistenziale di un caso clinico

Case report of Hyperphosphatasia mental retardation syndrome-3 (HPMRS3) due to PGAP2 mutation: the complexity of clinical manifestations and care pathway

Chiara Bosetti[1, 2], Carmen Salluce[1, 2], Guido Sorella[1, 2], Emanuele Bartolini[2], Roberta Battini[1, 2]

[1] Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa, Pisa; [2] Dipartimento di Neuroscienze dell'Età Evolutiva, IRCCS Fondazione Stella Maris, Calambrone (Pisa)

Riassunto

La sindrome con iperfosfatasia e ritardo mentale di tipo 3 (HPMRS3) è una malattia rara ad ereditarietà autosomica recessiva causata da mutazioni del gene *PGAP2*, codificante per una proteina coinvolta nel processo di glicosilazione di un ampio numero di molecole ancorate alla membrana cellulare di molti organi e tessuti. Le manifestazioni cliniche possono variare da disabilità intellettiva isolata associata a iperfosfatasia ad un quadro sintomatologico molto severo tipicamente caratterizzato da iperfosfatasia, epilessia, ipotonia, ritardo globale dello sviluppo, disabilità intellettiva e, talora, dismorfismi facciali. Descriviamo il caso di un paziente affetto da HPMRS3 da mutazione di *PGAP2* in eterozigosi composta, ponendo particolare attenzione alla complessità e severità del quadro sindromico e alle caratteristiche clinico-strumentali che hanno guidato il processo diagnostico, terapeutico e di monitoraggio.

Parole chiave: PGAP2, HPMRS, iperfosfatasia, malattie rare

Summary

Hyperphosphatasia mental retardation syndrome-3 (HPMRS3) is a rare autosomal recessive inherited disease, caused by mutations in the PGAP2 gene, which encodes a protein involved in the glycosylation process of a wide range of molecules anchored to the cell membrane of several organs and tissues. Clinical manifestations can vary from isolated intellectual disability associated with hyperphosphatasia to a very severe symptomatology typically characterized by hyperphosphatasia, epilepsy, hypotonia, global developmental delay, intellectual disability, and sometimes facial dysmorphisms. We describe here the case of a patient affected by HPMRS3 with compound heterozygosity mutation in PGAP2, paying particular attention to the complexity and severity of the syndromic features and to the clinical and instrumental characteristics that guided the diagnostic and therapeutic process and the follow-up.

Keywords: PGAP2, HPMRS, hyperphosphatasia, rare diseases

INTRODUZIONE

I disturbi congeniti della glicosilazione (*Congenital Disorders of Glycosylation*, CDG) sono un gruppo eterogeneo di patologie dovute a difetti nel processo della glicosilazione.

I quadri di CDG presentano un'ampia variabilità clinica e fenotipica anche nella stessa forma genetica: alcune presentano interessamento prevalente di singolo organo (compromissione epatica isolata in MEM199-CDG; esostosi multipla in EXT1/EXT2-CDG), mentre la maggior parte consiste in malattie multisistemiche a prevalente compromissione neurologica. Quest'ultima può essere di grado variabile, così come i dismorfismi, e può essere variamente associata a segni di interessamento multisistemico (quali epatopatia, problemi gastrointestinali, turbe della coagulazione, alterazioni endocrinologiche, deficit immunitari). Dei CDG fanno

CORRISPONDENZA
Chiara Bosetti - E-mail: chiara.bosetti@fsm.unipi.it

parte, tra gli altri, anche i difetti della biosintesi del glicosilfosfatidilinositolo (GPIBD), responsabili di differenti quadri sindromici, tra cui la sindrome da iperfosfatasia e ritardo mentale (HPMRS); tale quadro sindromico deriva da mutazioni a carico di 6 geni che sono implicati nella biosintesi del glicosilfosfatilinositolo (PIGV, PIGO, PIGW, PIGY) o che stabilizzano le proteine ancorate al GPI (GPI-APs) (PGAP2, PIGAP3). Tutti questi geni codificano per enzimi idrolitici, molecole di adesione, recettori, inibitori di proteasi, regolatori del complemento. Da ciò deriva l'ampio spettro fenotipico che può risultare da mutazioni nei geni coinvolti nel processo di sintesi di tali molecole [1,2]. Nello specifico, il difetto di biosintesi GPI di tipo 8 (GPIBD8), meglio noto come HPMRS3 o sindrome di Mabry, è una rara malattia ad ereditarietà autosomica recessiva, dovuta a mutazioni di uno dei geni coinvolti nel processo di rimodellamento post-attacco del GPI alle proteine, PGAP2; ad oggi sono stati segnalati in letteratura 21 casi [2-9].

Descriviamo di seguito il caso di un paziente affetto da un quadro sindromico a prevalente interessamento neurologico, giunto alla nostra attenzione all'età di 6 mesi, nel quale è stata identificata una mutazione in doppia eterozigosi del gene *PGAP2*, considerata causativa del complesso quadro clinico.

CASO CLINICO

Il paziente, di sesso maschile, è giunto per la prima volta alla nostra osservazione all'età di 6 mesi per ritardo globale dello sviluppo psicomotorio e ipotonia generalizzata. Genitori non consanguinei, presente familiarità per ritardo dello sviluppo psicomotorio, sia in linea materna che paterna. Il bambino ha un fratello maggiore, sano; è nato da seconda gravidanza decorsa con assunzione materna di insulina per diabete gestazionale dal sesto mese, ed esitata in parto indotto farmacologicamente per rallentamento della dilatazione cervicale. Il periodo perinatale è decorso regolarmente. All'età di due mesi, il bambino ha presentato esordio di esotropia alternante, successivamente trattata chirurgicamente a 3 anni e mezzo; persiste attualmente nistagmo orizzontale incostante, comparso anch'esso nei primi anni di vita.

Sin dai primi mesi di vita, inoltre, viene riportato un disturbo del sonno importante, con frequenti risvegli notturni e difficoltà a riaddormentarsi, solo parzialmente responsivo alla terapia farmacologica con melatonina e successivamente con trazodone.

In occasione della prima valutazione il paziente effettuava un primo elettroencefalogramma (EEG) sonno-veglia, con presenza di rallentamento del ritmo di fondo e frequenti anomalie a tipo onda-lenta diffuse in sonno; la prima risonanza magnetica (RM) encefalo veniva refertata nella norma per l'età.

Gli approfondimenti neurometabolici (sialotransferrine, acidi grassi a lunga catena, acidi organici urinari, mucopolisaccaridi urinari, amminoacidogramma plasmatico e liquorale, lattato liquorale) risultavano nella norma, così come il dosaggio dei neurotrasmettitori liquorali.

La biopsia muscolare, effettuata a 14 mesi di vita, rilevava moderata sofferenza muscolare associata a segni di alterato metabolismo ossidativo. Il dosaggio dell'attività enzimatica della catena respiratoria mitocondriale mostrava tuttavia una attività nella norma.

Il controllo in RM encefalo, eseguito a 18 mesi di vita, evidenziava un dubbio ritardo di mielinizzazione della sostanza bianca, da porre in diagnosi differenziale con un aspetto di ipomielinizzazione, nonché corpo calloso lievemente assottigliato e possibile cisti aracnoidea della fossa cranica media bilaterale, associata a ipoplasia del polo temporale.

Lo studio della velocità di conduzione nervosa (VCN), condotto in quel periodo, risultava nella norma. Risultavano presenti, tuttavia, segni di interessamento miopatico all'elettromiografia.

Si segnalava, a partire dai 18 mesi, un riscontro persistente di innalzamento dei valori plasmatici di fosfatasi alcalina (ALP) e ossea.

Nel corso degli anni sono stati inoltre effettuati numerosi esami genetici: il pannello NGS di geni correlati ad epilessia, l'analisi del cromosoma 15 nel sospetto di Prader-Willi/Angelman e l'array-CGH risultavano negativi.

Una nuova RM encefalo intorno ai 30 mesi confermava il quadro di ritardo di mielinizzazione.

Quest'ultimo dato, insieme al dato della iperfosfatasia e al grave ritardo psicomotorio, portavano dunque ad effettuare pannello NGS per geni responsabili di difetti congeniti della glicosilazione, con riscontro di mutazioni in doppia eterozigosi nel gene *PGAP2*: c.549dupA p.(Gln184Thrfs*26) ereditata dalla madre e c.686C > T p.(Ala229Val) ereditata dal padre, considerate patogenetiche e, dunque, causative del quadro clinico del piccolo paziente.

Per quanto concerne lo sviluppo psicomotorio, negli anni si è confermato grave ritardo nell'acquisizione delle fisiologiche tappe con impossibilità al sostegno autonomo del tronco e alla deambulazione autonoma – per cui i genitori utilizzano attualmente carrozzina basculante –, persistenza di importante ipotonia e iperlassità ligamentosa, iporeflessia e comparsa di stereotipie nonché di disturbo del movimento misto a prevalenti componenti rapide di tipo distonico e coreico. Dal punto di vista ortopedico, si segnala comparsa di cifosi dorsolombare e scoliosi sinistro convessa ingravescente – per le quali il bambino ha indossato solo saltuariamente corsetto – nonché sublussazione dell'epifisi femorale di destra, caratteristiche insorte sin dai primi anni di vita. Il bambino

ha intrapreso un percorso riabilitativo psicomotorio a partire dai 12 mesi di vita, che prosegue tutt'oggi ed è stato integrato, negli anni più recenti, con trattamento fisioterapico a cadenza plurisettimanale.
Per quanto concerne lo sviluppo cognitivo, nel corso del tempo si è confermata una disabilità intellettiva severa/profonda. Il linguaggio risulta assente, avendo subito un arresto dopo l'iniziale lallazione, le competenze comunicativo-relazionali risultano limitate allo sporadico sorriso sociale e a vocalizzazioni in risposta a stimoli esterni. Dal punto di vista delle competenze oromotorie e deglutitorie, recentemente si è riscontrato un peggioramento associato ad alcuni episodi di polmonite ab ingestis e disfagia per solidi e liquidi, che ha portato posizionamento di gastrostomia percutanea endoscopica (PEG). Si segnala inoltre la presenza di importante scialorrea sin dai primi mesi di vita, solo parzialmente responsiva al trattamento farmacologico con triesifenidile.
Dal punto di vista epilettologico a circa due anni il bambino ha iniziato a presentare crisi a tipo assenza atipica, per cui si è intrapresa terapia con etosuccimide, con limitato beneficio elettro-clinico. Al controllo successivo, dopo sei mesi dall'inizio della terapia, l'EEG permaneva marcatamente alterato con alterazioni del ritmo di fondo, ridotta strutturazione dei grafoelementi fisiologici, presenza di anomalie critiche di complessi punta-onda lenta ritmici a 2,5-3 Hz, associate ad anomalie critiche focali correlate clinicamente con revulsione dei globi oculari. Pertanto, veniva aggiunto levetiracetam, sospeso dopo circa due mesi per la comparsa di irritabilità e sostituito con acido valproico; anche in questo caso non si riusciva a raggiungere un controllo completo degli episodi critici. Fin da subito, dunque, l'epilessia ha assunto caratteristiche di farmacoresistenza, con conseguente deterioramento neurologico. All'età di 9 anni il paziente ha inoltre presentato uno stato epilettico focale, con crisi focali subentranti ad esordio posteriore destro responsive a diazepam endorettale. A seguito di tale episodio veniva aggiunto in terapia clobazam. All'ultimo controllo, all'età 10 anni, all'EEG in veglia presente attività a tipo punta-onda lenta subcontinua a prevalente espressione anteriore alternata a momenti di attenuazione del segnale, configurando pertanto un quadro elettro-clinico a tipo Lennox-Gastaut, per cui veniva aggiunto in terapia cannabidiolo con, al momento, apparente beneficio clinico dall'attuale politerapia (etosuccimide, acido valproico, clobazam, cannabidiolo).
In aggiunta, il bambino ha introdotto, nel tempo, ulteriori trattamenti farmacologici e integrativi: attualmente egli continua l'assunzione di trazodone, triesilfenidile, lansoprazolo, coenzima Q10 e trattamento multivitaminico, triptofano e melatonina.

DISCUSSIONE

La sindrome di Mabry, anche nota come HPMRS, comprende ad oggi 6 fenotipi differenti [10-12], risultanti da mutazioni autosomiche recessive in almeno 6 geni coinvolti nel *pathway* della biosintesi del GPI; tali mutazioni sono state recentemente identificate mediante le più moderne tecniche di sequenziamento genico (sequenziamento dell'intero genoma e dell'intero esoma) [2].
Le manifestazioni cliniche associate alle HPMRS sono condivise da molti GPIBDs: tra le più comuni si annoverano il ritardo globale di sviluppo, la disabilità intellettiva (ID), l'ipotonia, l'epilessia con crisi di varia tipologia e i dismorfismi facciali. Nelle HPMRS si aggiunge, in maniera specifica, anche la spiccata iperfosfatasia, oltre alla possibile manifestazione di ipoplasia ungueale, brachitelefalangia, nonché, più raramente, di microcefalia, ipoacusia, contratture articolari, difetti cardiaci congeniti, difetti delle vie urinarie e anomalie scheletriche [2].
Il paziente da noi presentato risulta affetto da HPMRS3, dovuto a mutazione del gene *PGAP2*. Tale gene mappa sul cromosoma 11 (11p15.4). La proteina codificata da *PGAP2* è coinvolta nella fase di rimodellamento lipidico dell'ancora GPI nell'apparato di Golgi; il rimodellamento lipidico, catalizzato tra gli altri da PGAP2, è fondamentale per la formazione di zattere lipidiche nella membrana plasmatica [13]. Le mutazioni del gene *PGAP2* correlano ad una ridotta funzionalità della proteina PGAP2, con una conseguente alterazione della stabilità delle proteine ancorate al GPI all'interno delle zattere lipidiche [4,14].
Le proteine ancorate al GPI vengono dunque secrete in eccesso dalle cellule, una volta raggiunta la membrana: tra queste ritroviamo anche la fosfatasi alcalina (ALP), normalmente ancorata alla superficie cellulare, che risulta dunque essere presente nel plasma in quantità molto superiori alla norma, configurando una caratteristica cardine delle HPMRS [1,3].
Gli individui con HPMRS sviluppano tipicamente i primi segni e sintomi durante l'infanzia, più spesso nel primo anno di vita [2]. Dalla revisione dei casi affetti da HPMRS3 riportati in letteratura (Tab. I), l'esordio precoce della sintomatologia è confermato nella totalità di essi, così come è accaduto anche per il nostro paziente.
I primi casi di HPMRS3 sono stati descritti nel 1970 da Mabry [15], il quale non giunse tuttavia alla diagnosi etiopatogenetica a causa della disponibilità limitata di metodiche di indagine genetica; i due pazienti sopravvissuti più a lungo della famiglia descritta da Mabry sono stati successivamente rivalutati da Thompson et al. in anni più recenti [7], ed è stato possibile rilevare la mutazione di *PGAP2* causativa del grave quadro clinico sindromico. Krawitz et al. nel 2013 sono stati dunque formalmente i primi, nell'ultimo decennio, a caratterizzare due pazienti affetti da HPMRS3 con manifestazioni cliniche molto

Tabella I. Casi con mutazione PGAP2 configurante un quadro di HPMRS-3: revisione della letteratura.

	Krawitz et al., 2013[3]	Hansen et al., 2013[4]	Naseer et al., 2016[5]	Jezela-Stanek et al., 2016[9]	Perez et al., 2017[6]	Thompson et al., 2020[7]	Thompson et al., 2023[2]	Saracino et al., 2024[8]	Probando
Epilessia (Sì/No; n/tot)/tipologia di crisi (n/tot)	Sì (2/2)/ tonico-cloniche generalizzate (2/2), miocloniche (1/2)	Sì (1/7)/ assenza	Sì (2/2)/ spasmi infantili	Sì (1/1); West-like	Sì (1/4)/non specificato	Sì (3/3)/ tonico-cloniche generalizzate	Sì (1/1)/non specificato	Sì (1/1)/focali	Sì/Lennox-Gastaut
Disabilità intellettiva (Sì/ No; n/tot)	Sì (2/2);	Sì (7/7)	Sì (2/2)	Sì (1/1)	Sì (4/4)	Sì (3/3)	Sì (1/1)	Sì (1/1)	Sì
Ritardo dello sviluppo psicomotorio (Sì /No; n/tot)	Sì (1/2)	Sì (3/7)	Sì (2/2); regressione	Sì (1/1)	Sì (2/2)	Sì (3/3)	Sì (1/1)	Sì (1/1)	Sì
Segni neurologici (Sì/No; n/tot)/ descrizione	Sì (1/2)/ ipotonia	Sì (3/7)/ ipostenia, ipotonia	Non specificati	Sì (1/1); ipotonia, iporeflessia	No	Sì (3/3)/ipotonia	Sì (1/1)/ ipotonia	Sì (1/1)/ ipocinesia, persistenza dei riflessi arcaici, tono muscolare fluttuante	Sì/ipotonia globale, iporeflessia, disturbo del movimento misto a prevalenti componenti rapide, nistagmo orizzontale
Compromissione del linguaggio (Sì/No; n/tot)	Sì (1/2)/ assenza di linguaggio	Sì (1/7); dati non disponibili per gli altri membri del campione)	Sì (2/2)	Sì (1/1)	Sì (3/4)	Sì (3/3)	Sì (1/1)	Non specificato	Sì/assenza di linguaggio
Compromissione oculare (Sì/ No; n/tot)/ descrizione	No	Sì (2/7)/ strabismo	No	Non specificato	No	Non specificato	No	Sì (1/1)	Sì/esotropia alternante
Compromissione uditiva (Sì/No; n/tot)	Sì (1/2)	Dati non disponibili	Sì (2/2)	Non specificato	No	Non specificato	No	Non specificato	No
Dismorfisimi (Sì/No; n/tot) / descrizione	Sì (1/2)/ fessure palpebrali e bocca ampie, unghie larghe, unghia del V dito ipoplasica bilaterale, microcefalia	No	Sì (2/2)/ Microcefalia	Sì (1/1); occipite piatto alla nascita, pectus excavatum	No	Sì (3/3)/non specificato	Sì (1/1)/ punta del naso ampia	No	Sì/ Microcefalia, brachitelefalangia
Iperfosfatasia (Sì/No; n/tot)	Sì (2/2)	Sì (2/7; non disponibile dosaggio ALP negli altri soggetti)	Non specificato	Sì (1/1)	Sì (4/4)	Sì (3/3)	Sì (1/1)	Sì (1/1)	Sì
Neuroimaging positivo (Sì/ No; n/tot)/ descrizione anomalie	Sì (1/2)/ ipoplasia del corpo calloso (1/2)	Sì (3/7)/atrofia cerebrale, girazione anomala	Non specificato	Non specificato	No (dati non disponibili per tutti i soggetti affetti)	Non specificato	Non specificato	Sì (1/1)/lieve ipoplasia del verme inferiore e del corpo calloso e modesta riduzione quantitativa della sostanza bianca	Sì/ ipomielinizzazione, lieve ipoplasia del corpo calloso, cisti aracnoidea della fossa cranica media bilaterale associata ad ipoplasia del lobo temporale

Continua

Tabella I. *Segue*..

	Krawitz et al., 2013[3]	Hansen et al., 2013[4]	Naseer et al., 2016[5]	Jezela-Stanek et al., 2016[9]	Perez et al., 2017[6]	Thompson et al., 2020[7]	Thompson et al., 2023[2]	Saracino et al., 2024[8]	Probando
Altro (n/tot)	Scoliosi (1/2), palatoschisi (1/2), morbo di Hirschsprung (1/2), difetto del setto interatriale (1/2)	Malformazione di Dandy-Walker (1/7), disturbi del sonno (2/7), ridotti movimenti fetali (1/7), atrofia alla biopsia muscolare (1/7)	No	Biopsia muscolare: ridotta attività della citocromo ossidasi, accumulo di lipidi e anomalie aspecifiche della differenziazione delle fibre (1/1)	No	No	No		Scoliosi, sublussazione dell'anca, compromissione funzionalità oromotoria e deglutitoria (recente PEG), disturbo del sonno, interessamento miopatico all'EMG, biopsia muscolare con moderata sofferenza e alterazione del metabolismo ossidativo

Legenda: n/tot = numero di soggetti/totale soggetti presentati; PEG = gastrostomia endoscopica percutanea; EMG = elettromiografia

Nell'ultima colonna a destra, sotto la voce "probando", sono riportate le caratteristiche clinico-strumentali del paziente descritto nel presente case report.

eterogenee fra loro [3]; merita particolare menzione uno dei due soggetti descritti, affetto da ID isolata associata ad iperfosfatasia, nel quale è stata riscontrata mutazione di *PGAP2* in eterozigosi composta, correlata dagli stessi autori ad una verosimile minore gravità del quadro clinico rispetto all'altro soggetto in esame, affetto invece da mutazione in omozigosi. Ciò risulterebbe in contrasto con il corteo sintomatologico severo mostrato dal nostro paziente, il quale presenta tuttavia mutazione di *PGAP2* in eterozigosi composta. In letteratura, fatta eccezione per Krawitz et al., vengono riportati soltanto altri due soggetti affetti da HPMRS3 derivata da mutazione di *PGAP2* in eterozigosi composta, e il cui quadro clinico sembrerebbe oltretutto avvicinarsi maggiormente a quello del nostro paziente [8,9]; le rimanenti mutazioni su questo gene, riportate in letteratura, risultano invece in omozigosi. Il nostro paziente sarebbe dunque il quarto caso noto di HPMRS3 da mutazione di *PGAP2* in eterozigosi composta, con presentazione clinica molto differente da quella del soggetto descritto da Krawitz [3]. A tal proposito, e per meglio definire la correlazione genotipo-fenotipo, potrebbe rendersi utile, nel nostro caso, lo studio funzionale della proteina mutata.

Tra le manifestazioni cliniche più frequentemente riportate in letteratura come caratteristiche della HPMRS3 si ricordano il ritardo globale dello sviluppo, l'ipotonia e l'epilessia, oltre al riscontro costante di elevazione significativa dei valori di fosfatasi alcalina sierica. Per quanto concerne l'epilessia, il nostro paziente ha esordito all'età di 2 anni con assenze atipiche, a cui hanno fatto seguito crisi focali a prevalente origine occipitale, stato epilettico all'età di 9 anni e crisi toniche fino all'attuale quadro elettroclinico di Lennox-Gastaut. La maggior parte degli individui affetti sviluppa epilessia nella prima infanzia [5]; le crisi possono iniziare anche nel periodo neonatale, ma non sono presenti in tutti i casi di mutazione accertata [14]. La semeiologica critica, la gravità e la risposta al trattamento sono di grado variabile. Le crisi possono essere di tipo tonico generalizzato, tonico-clonico, miocloniche generalizzate [1], assenze [5]. Due pazienti hanno manifestato sin dai primi mesi di vita sindrome di West con pattern EEG di ipsaritmia e *suppression-burst*, seguiti da progressivo deterioramento neurologico, iporeflessia e ipotonia, presentando il decorso più grave della malattia, con epilessia farmacoresistente, dipendenza dalla ventilazione artificiale e piressia persistente [8,9]. Proprio l'epilessia farmacoresistente, come presentata anche dal nostro paziente, in letteratura risulta dunque associata alla HPMRS3 in maniera incostante e abbastanza sporadica, anche se tale dato potrebbe essere sottostimato. Un altro paziente, invece, dagli 8 mesi ai 2,5 anni, ha sofferto di crisi febbrili e a 8 anni ha iniziato ad avere crisi tonico-cloniche, responsive all'acido valproico; a 22 anni, i farmaci antiepilettici sono stati sospesi e non ha manifestato alcuna recidiva. Un altro dall'età di 7 mesi ha manifestato crisi miocloniche e tonico-cloniche, che hanno risposto bene agli anticonvulsivanti. In letteratura, manca una caratterizzazione elettroencefalografica, all'EEG sono possibili anomalie intercritiche di tipo punte-onde multifocali[3], o in un caso sono segnalate punte, onde lente, o punte-onda lente interictali generalizzate più prominenti anteriormente con ritmo di fondo conservato [6].

Si ricorda inoltre l'importanza del riscontro di valori elevati di ALP, i quali dovrebbero sempre fungere da campanello di allarme meritevole di approfondimento per sospetta HPMRS, in quanto l'iperfosfatasia risulta caratteristica comune a tutti i soggetti affetti ad oggi noti.

La gestione della sintomatologia della HPMRS3 può includere combinazioni di terapia fisica, terapia occupazionale e misure palliative. Una dieta chetogenica è stata talora utilizzata per gestire l'epilessia resistente al trattamento, mentre la gastrostomia e la tracheostomia combinate con la ventilazione artificiale sono state utilizzate per trattare rispettivamente i problemi di alimentazione e di respirazione [9]; anche il nostro paziente ha recentemente richiesto il posizionamento di PEG, a causa dell'incipiente disfagia per solidi e liquidi la quale avrebbe provocato due episodi di polmonite ab ingestis.

Il ritardo diagnostico nei casi di HPMRS3 è purtroppo, ad oggi, evenienza ancora abbastanza comune. Tale patologia, così come più in generale tutti i GPIBD, va posta in diagnosi differenziale con quadri sindromici con i quali condivide numerose caratteristiche cliniche. Tra essi, si annovera ad esempio la sindrome di Prader-Willi, caratterizzata tuttavia da un quadro neurologico meno grave e da un esordio più tardivo delle crisi epilettiche, nonché la sindrome da monosomia 1p36, nella quale la presenza di spasmi infantili risulta essere caratteristica abbastanza specifica da consentire spesso diagnosi differenziale con i GPIBD [1].

In generale, i GPIBD dovrebbero essere presi in considerazione nei soggetti che presentano disturbi convulsivi gravi a esordio precoce, configuranti spesso un quadro di encefalopatia epilettica, ritardo psicomotorio e ipotonia, unitamente a numerose, seppur meno frequenti, caratteristiche cliniche segno di coinvolgimento di vari organi e apparati [1].

CONCLUSIONI

Il caso clinico descritto vuole offrire un contributo allo studio di un quadro sindromico raro ad oggi ancora poco conosciuto, la HPMRS3 associata a mutazione di *PGAP2*. L'importanza della diagnosi precoce attraverso il riconoscimento di alcune caratteristiche cardine del disturbo, seppur condivise in parte da altre patologie, risulta infatti parte imprescindibile della presa in carico dei soggetti affetti, allo scopo di offrire un adeguato monitoraggio clinico-strumentale e un trattamento riabilitativo e farmacologico che, seppur ad oggi non risolutivo, possa volgere quantomeno al miglioramento della qualità di vita dei piccoli pazienti e dei loro *caregivers*. Appare utile, inoltre, vista la rarità del disturbo, segnalare e descrivere dettagliatamente i casi futuri al fine di permettere una migliore caratterizzazione fenotipica ed evidenziare eventuali correlazioni genotipo-fenotipo che possono cambiare l'*outcome* clinico dei pazienti. Studi futuri, clinici e preclinici, potrebbero mirare all'identificazione più puntuale dei meccanismi patogenetici alla base di questo disturbo, nonché alla definizione di biomarcatori precoci che possano contribuire ad una presa in carico sempre più personalizzata e tempestiva.

Bibliografia

1 Paprocka J, Hutny M, Hofman J, et al. Spectrum of Neurological Symptoms in Glycosylphosphatidylinositol Biosynthesis Defects: Systematic Review. Front Neurol. 2022;12. https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2021.758899. Accessed February 13, 2024.

2 Thompson MD, Li X, Spencer-Manzon M, et al. Excluding Digenic Inheritance of PGAP2 and PGAP3 Variants in Mabry Syndrome (OMIM 239300) Patient: Phenotypic Spectrum Associated with PGAP2 Gene Variants in Hyperphosphatasia with Mental Retardation Syndrome-3 (HPMRS3). Genes 2023;14:359.

3 Krawitz PM, Murakami Y, Rieß A, et al. PGAP2 mutations, affecting the GPI-anchor-synthesis pathway, cause hyperphosphatasia with mental retardation syndrome. Am J Hum Genet 2013;92:584-589.

4 Hansen L, Tawamie H, Murakami Y, et al. Hypomorphic mutations in PGAP2, encoding a GPI-anchor-remodeling protein, cause autosomal-recessive intellectual disability. Am J Hum Genet 2013;92:575-583.

5 Naseer MI, Rasool M, Jan MM, et al. A novel mutation in PGAP2 gene causes developmental delay, intellectual disability, epilepsy and microcephaly in consanguineous Saudi family. J Neurol Sci 2016;371:121-125.

6 Perez Y, Wormser O, Sadaka Y, et al. A Rare Variant in PGAP2 Causes Autosomal Recessive Hyperphosphatasia with Mental Retardation Syndrome, with a Mild Phenotype in Heterozygous Carriers. BioMed Res Int 2017;2017:3470234.

7 Thompson MD, Knaus AA, Barshop BA, et al. A post glycosylphosphatidylinositol (GPI) attachment to proteins, type 2 (PGAP2) variant identified in Mabry syndrome index cases: Molecular genetics of the prototypical inherited GPI disorder. Eur J Med Genet 2020;63:103822.

8 Saracino A, Totaro M, Politano D, et al. PGAP2-Related Hyperphosphatasia-Mental Retardation Syndrome: Report of a Novel Patient, Toward a Broadening of Phenotypic Spectrum and Therapeutic Perspectives. Neuropediatrics 2024;55:129-134.

9 Jezela-Stanek A, Ciara E, Piekutowska-Abramczuk D, et al. Congenital disorder of glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchor biosynthesis--The phenotype of two patients with novel utations in the PIGN and PGAP2 genes. Eur

J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc 2016;20:462-473.

10 Cole DEC, Thompson MD. Neurogenetic Aspects of Hyperphosphatasia in Mabry Syndrome. Subcell Biochem 2015;76:343-361.

11 Knaus A, Pantel JT, Pendziwiat M, et al. Characterization of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis defects by clinical features, flow cytometry, and automated image analysis. Genome Med 2018;10:3.

12 Bellai-Dussault K, Nguyen TTM, Baratang NV, et al. Clinical variability in inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency disorders. Clin Genet 2019;95:112-121.

13 Maeda Y, Kinoshita T. Structural remodeling, trafficking and functions of glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins. Prog Lipid Res 2011;50:411-424.

14 Lukacs M, Roberts T, Chatuverdi P, Stottmann RW. Glycosylphosphatidylinositol biosynthesis and remodeling are required for neural tube closure, heart development, and cranial neural crest cell survival. eLife 2019;8:e45248.

15 Mabry CC, Bautista A, Kirk RF, et al. Familial hyperphosphatase with mental retardation, seizures, and neurologic deficits. J Pediatr 1970;77:74-85.

Area Sezioni Scientifiche

Effetti del metilfenidato sui deficit socio-pragmatici nei pazienti con disturbo da deficit di attenzione/iperattività in età evolutiva: proposta di un trial clinico

Efficacy of methylphenidate on socio-pragmatic deficits in patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: proposal for a clinical trial

Mirko Catauro[1], Nadia Marani[1], Gianfranca Auricchio[2], Maria Pia Riccio[2], Emilia Sarnataro[2], Elma Sgueglia[2], Francesca Cavallaro[2], Salvatore Ferdinando Aruta[2], Sara Carucci[3], Gabriele Masi[4], Simone Pisano*[1,2], Carmela Bravaccio*[1,2]

[1] Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali Università Federico II di Napoli; [2] AOU Federico II Napoli; [3] Dipartimento di Psichiatria e Psicofarmacologia dell'Infanzia, IRCCS Stella Maris, Calambrone, Pisa; [4] SC Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, PO Microcitemico ASL di Cagliari e Università degli Studi di Cagliari; *Shared last author

Riassunto

Introduzione. Il disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) è un disturbo del neurosviluppo comune. Spesso tale condizione risulta associata ad altri disturbi del neurosviluppo, tra cui il deficit della comunicazione sociale (pragmatica). Questo studio si propone l'obiettivo di valutare l'efficacia del trattamento farmacologico con metilfenidato (MPH) sui deficit socio-pragmatici in soggetti ADHD in comorbidità con disturbo della comunicazione sociale (pragmatica).

Materiali e metodi. Per questo studio multicentrico, longitudinale, prospettico, osservazionale circa 150 bambini e/o adolescenti con ADHD e sintomi socio-pragmatici verranno sottoposti ad attenta valutazione neuropsichiatrica. Verrà effettuata rivalutazione delle competenze sociali e pragmatiche rispettivamente dopo un mese e tre mesi dall'avvio del trattamento con MPH.

Discussione. Al momento la possibile efficacia del MPH sui sintomi socio pragmatici non è nota. Esso potrebbe esercitare una azione diretta o indiretta (ad es. attraverso un allungamento dei tempi attentivi o un miglioramento della impulsività) oppure potrebbe essere inefficace. I risultati di questo studio potrebbero indicare una strada per migliorare la prognosi generale di pazienti complessi.

Parole chiave: disturbo da deficit di attenzione/iperattività, disturbo della comunicazione sociale (pragmatica), metilfenidato

Summary

Introduction. *Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a common neurodevelopmental disorder. This condition is often associated with other neurodevelopmental disorders, including social communication (pragmatic) deficits. This study aims to evaluate the effectiveness of methylphenidate on socio-pragmatic deficits in subjects with ADHD in comorbidity with Social (Pragmatic) Disorder.*

Methods. *For this multicenter, longitudinal, prospective, observational study about 150 children and/or adolescents with ADHD and socio-pragmatic symptoms will undergo careful neuropsychiatric evaluation. Re-assessment of social and pragmatic skills will be carried out one month and three months after starting MPH treatment, respectively.*

Discussion. *Currently, the possible efficacy of Methylphenidate on sociopragmatic symptoms is not known. It could exert a direct or non-direct (via an improvement of attention and/or impulsivity) effect on them or it could be ineffective. The results of this study could point a way to improve the overall prognosis of complex patients.*

Keywords: attention deficit hyperactivity disorder, social (pragmatic) communication disorder, methylphenidate

INTRODUZIONE

Il disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) è un disturbo del neurosviluppo ad esordio in età evolutiva, comune, eterogeneo e, talora, altamente impattante il funzionamento generale del paziente che ne soffre e della sua famiglia. Si caratterizza per

CORRISPONDENZA
Simone Pisano - E-mail: pisano.simone@unina.it

sintomi di disattenzione, iperattività e impulsività che compaiono prima dei 12 anni di età in differenti contesti di vita (scuola, casa, famiglia, sport), limitando la funzionalità globale del soggetto, con conseguenze sull'andamento didattico, sulle relazioni interpersonali e sull'assetto emotivo. La prevalenza dell'ADHD varia sensibilmente a seconda della nazione di provenienza. Una meta-analisi su oltre 100 studi condotti nei diversi continenti ha stimato la prevalenza dell'ADHD nei bambini e negli adolescenti intorno al 3,4% [1]. Nei bambini e negli adolescenti, l'ADHD è più frequente nei maschi con rapporto 4:1 negli studi clinici e 2,4:1 in quelli di popolazione. Nei pazienti tardo adolescenti o adulti con diagnosi di ADHD, vi è un rischio maggiore di comorbidità psichiatriche rispetto alla popolazione generale; nello specifico: disturbo di condotta, abuso di sostanze, disturbo dell'umore, disturbo d'ansia, disturbo antisociale di personalità. Il 30-35% dei bambini presenta un'attenuazione dei sintomi all'inizio dell'età adulta, sebbene possano persistere le conseguenze della patologia trascinatesi dall'epoca prepuberale, con compromissione di varie aree del funzionamento, tra cui le abilità sociali, difficoltà di cooperazione, difficoltà nel riconoscere i problemi e identificare soluzioni adeguate, difficoltà lavorative con conseguente limitazione delle relazioni sociali [2]. Appare necessario, pertanto, avviare un tempestivo e adeguato trattamento al fine di evitare l'evoluzione verso quadri più complessi. I trattamenti per l'ADHD sono di tipo multimodale e includono interventi psicoeducativi, comportamentali e farmacologici. Nello specifico la psicoeducazione con *parent-training* e la terapia cognitivo-comportamentale con il coinvolgimento di genitori ed insegnanti sono al momento tra le terapie non farmacologiche con dimostrati effetti positivi sulla sintomatologia dell'ADHD, sui sintomi oppositivi spesso associati e sulla relazione genitore-bambino [3]. È prassi clinica consolidata, sostenuta da numerose linee guida, l'uso possibile della terapia psicofarmacologica, preferibilmente associata alla terapia psicoeducativa e/o psicoterapia. In seguito allo studio MTA del 2001, in cui furono valutati i benefici della terapia farmacologica a 14 e 24 mesi di trattamento, furono evidenziati per la prima volta i benefici del trattamento combinato rispetto al solo trattamento riabilitativo. Dei diversi farmaci utilizzati per il disturbo da deficit dell'attenzione ed iperattività, in Italia, sono approvati dal 2007 solo metilfenidato e atomoxetina. Gli psicostimolanti, in particolare il metilfenidato, al momento rappresentano il trattamento farmacologico di prima linea per l'ADHD in Europa a partire dai 6 anni di età. Un'importante metanalisi del 2018 ha dimostrato che al momento questa categoria di farmaci è quella con la migliore efficacia tra i farmaci disponibili [4]. Il meccanismo attraverso cui gli stimolanti, ed in particolare il metilfenidato, riducono i sintomi dell'ADHD non è stato completamente chiarito; tuttavia, è noto che blocca il reuptake pre-sinaptico della dopamina e della noradrenalina. Il principale meccanismo d'azione si svolge a livello dei recettori della dopamina (DAT) e noradrenalina (NET), prevalentemente nello striato, nel nucleo accumbens e nella corteccia prefrontale. Il metilfenidato, infatti, agisce antagonizzando tali recettori, bloccando la ricaptazione della dopamina e noradrenalina ed incrementandone i livelli nello spazio intersinaptico, Sebbene non sia del tutto chiaro, i dati suggeriscono che i recettori D1 e dei recettori noradrenergici nella corteccia prefrontale possano avere particolare rilevanza per l'effetto terapeutico del metilfenidato, mentre i recettori D2 siano maggiormente coinvolti negli effetti di reward e nella progressiva sensibilizzazione al MPH [5].

La pragmatica si riferisce all'utilizzo appropriato ed efficace del linguaggio in contesti sociali. È il dominio del linguaggio che gestisce il modo in cui gli altri aspetti del linguaggio verbale (fonologia, semantica, morfologia e sintassi) e non (mimica, gestualità) vengono utilizzati in contesti conversazionali. Include abilità come avviare interazioni sociali e comunicare utilizzando parole o i gesti, regolando le proprie emozioni e il proprio comportamento a seconda dell'interlocutore [6]. Soggetti con deficit in questo ambito hanno difficoltà a comprendere situazioni non esplicite, presentano difficoltà nel capire e adoperare le metafore e i modi di dire e nel riconoscere i contesti delle conversazioni e dei dialoghi. Mostrano, inoltre, difficoltà nel rispettare i turni conversazionali e nel mantenere il topic del discorso oltre che nel comprendere i significati non verbali. Le conseguenze sono rilevanti non solo sul piano linguistico, ma anche su quello emotivo e socio-relazionale, a causa del distacco che si crea tra il parlante con difficoltà pragmatiche e l'interlocutore.

Il disturbo della comunicazione sociale (pragmatica) (SPCD) è un disturbo del neurosviluppo caratterizzato da difficoltà nell'uso sociale della comunicazione verbale e non verbale (difficoltà ad adattare la conversazione all'interlocutore e contesto, mancato rispetto delle regole conversazionali, mancata comprensione di modi di dire, metafore) che impatta, pertanto, sul funzionamento sociale, scolastico e/o professionale del soggetto. Tale entità nosografica, nonostante l'inserimento all'interno del DSM-5, appare controversa, soprattutto alla luce della complessità e ambiguità della definizione di pragmatica, dalla scarsità di strumenti di valutazione attendibili e di dati normativi culturalmente validi. È inoltre controverso il criterio di esclusione con altri disturbi del linguaggio e di altri disturbi del neurosviluppo. In letteratura, infatti, numerosi autori hanno assunto posizioni differenti ritenendo l'SPCD come una forma lieve dello spettro autistico oppure descrivendo una sorta di continuum diagnostico tra spettro autistico e disturbi

del linguaggio con la possibilità di quadri settoriali specifici con difetti della pragmatica verbale relativamente selettivi [7]. La difficile collocazione nosografica del SPCD è dovuta anche alla ridotta prevalenza di deficit socio-pragmatici isolati (0-1,3%) a fronte di una maggiore prevalenza di tali sintomi in presenza di disturbi strutturali del linguaggio o dello spettro dell'autismo (6,1%-10,5%) [8].

Una recente metanalisi di 14 studi ha evidenziato una maggiore prevalenza di deficit pragmatici in pazienti con ADHD rispetto alla popolazione generale (*effect size* - 1,55) [9]. In tali soggetti, i deficit della comunicazione pragmatica correlano con la presenza di deficit di interazione sociale per le difficoltà ad adeguare la conversazione al contesto e all'interlocutore e nel comprendere quanto riferito dall'altro; ne conseguono evidenti difficoltà relazionali e rifiuto dei pari [10]. Sul piano neuropsicologico, i deficit socio-pragmatici nei pazienti con ADHD possono essere spiegati da un comune deficit delle funzioni esecutive, processi cognitivi di ordine superiore, inclusi il processo decisionale, la pianificazione e la memoria di lavoro che contribuiscono guidando la capacità delle persone di reagire in modo adeguato nelle situazioni sociali [11]. Le abilità pragmatiche come rispettare i turni conversazionali o non parlare eccessivamente, così come la capacità di controllare l'irrequietezza e l'impulsività potrebbero essere regolate dalle funzioni esecutive "calde" come capacità di autoregolazione. Gli aspetti delle interazioni sociali, invece, come mantenere l'adeguato argomento della conversazione e pianificare un discorso coerente potrebbero essere regolate dalle funzioni esecutive "fredde" come la *working memory* [12]. Queste difficoltà nell'ADHD sono comprensibili da un punto di vista neurobiologico, in quanto è stato dimostrato che la cognizione sociale (che include il linguaggio pragmatico) è mediata dalla corteccia prefrontale del cervello, un'area in cui è stata regolarmente riscontrata una disfunzione nelle persone con ADHD [13].

È evidente, quindi, la stretta correlazione inversa tra iperattività/impulsività con pragmatica ed abilità sociali. Tale associazione, infatti, si riscontra anche in pazienti con ADHD in comorbidità con disturbo dello spettro dell'autismo (ASD) in cui l'iperattività e l'impulsività risultano direttamente correlate ai deficit sociali, con probabile nesso causale [14]. Questo studio si propone l'obiettivo di valutare l'efficacia del trattamento farmacologico con MPH sui sintomi socio-pragmatici in soggetti con ADHD in comorbidità con disturbo della comunicazione sociale (pragmatica).

Obiettivi ed ipotesi specifiche

Il presente studio è stato progettato per studiare gli effetti del trattamento con MPH sul dominio pragmatico del linguaggio nei bambini e negli adolescenti con ADHD in comorbidità con disturbo della comunicazione sociale (pragmatica). Al momento la possibile efficacia del metilfenidato sui sintomi socio-pragmatici non è nota. Esso potrebbe esercitare un'azione diretta su essi, riducendoli, oppure potrebbe esercitare un'azione indiretta, riducendoli solo successivamente alla riduzione dei sintomi core ADHD o potrebbe essere inefficace. I risultati di questo studio potrebbero indicare una strada per migliorare la prognosi generale di pazienti complessi.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

Studio multicentrico, longitudinale, prospettico, osservazionale di somministrazione del metilfenidato su 150 bambini e/o adolescenti (dimensione stimata del campione) con ADHD in comorbidità con disturbo della comunicazione sociale (pragmatica).

Partecipanti

Lo studio includerà circa 150 pazienti tra i 6 e gli 11 anni con diagnosi di ADHD e SPCD, arruolati dai centri coinvolti nel trial (Unità di Neuropsichiatria infantile dell'Università degli studi di Napoli "Federico II", Università degli Studi di Cagliari e IRCCS Fondazione Stella Maris). I partecipanti saranno arruolati secondo i seguenti criteri di eleggibilità:

- criteri di inclusione: bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 11 anni, di entrambi i sessi, con diagnosi di ADHD e SPCD secondo i criteri diagnostici DSM-5-TR [15] ed elegibili al trattamento con metilfenidato.
- Criteri di esclusione: pazienti con diagnosi di ADHD non eleggibili al trattamento con metilfenidato o che sono già in trattamento con metilfenidato; pazienti con diagnosi di ADHD e SPCD di età > 11 anni per i limiti dei materiali testistici utilizzati (validazione CCC-2 fino agli 11 anni); pazienti con disabilità intellettiva e/o ASD; pazienti già in trattamento psicofarmacologico; compromissione del linguaggio (linguaggio di espressione verbale non valutabile); deficit sensoriali uditivi gravi.

Si specifica che tutti i partecipanti inclusi nello studio potranno proseguire le cure ed il trattamento previsto per la loro condizione clinica di base (intervento psicologico, intervento neuropsicomotorio, intervento logopedico) purché questo rimanga stabile in termini di tipologia e frequenza nel corso dello studio. I genitori saranno tenuti a comunicare eventuali variazioni nella struttura dell'intervento terapeutico del proprio figlio/a al medico che li segue per questo studio.

Ad entrambi i genitori dei bambini inclusi nel presente studio, verrà fatto sottoscrivere il consenso informato, il quale costituirà prerequisito essenziale per la partecipazione allo studio.

Procedure

I pazienti selezionati per lo studio saranno sottoposti ad accurata valutazione neuropsichiatrica (T0) e, se eleggibili al trattamento con metilfenidato, avvieranno trattamento con lo stesso (circa 1 mg/kg/die, flessibile sulla base di tipo formulazione ed età) e monitoraggio con successiva rivalutazione (T1 e T2).

Lo studio prevede le seguenti tempistiche: T0, T1, T2.

- **T0 baseline (prima dell'assunzione del metilfenidato):** prima dell'assunzione del metilfenidato, i bambini e gli adolescenti arruolati saranno sottoposti ad una valutazione a T0, che prevede una raccolta anamnestica accurata, sia neuropsichiatrica che di tipo internistico e la somministrazione di questionari ed interviste previsti nella comune pratica clinica del disturbo da deficit di attenzione/iperattività e nel disturbo della comunicazione sociale (pragmatica) quali: WISC-IV (se ultima WISC-IV > 2 anni); questionari compilati dai genitori: *Revised Conners' Parents Rating Scale - Long version* (CPRS-R:L), *Children's Communication Checklist 2nd edition* (CCC-2), sottoscala "Problemi sociali" della *Child Behavior Checklist* (CBCL); altri questionari: *Child Global Assessment Scale* (CGAS); interviste ai genitori: K-SADS-PL DSM-5. Vedi paragrafo "Materiali" per specifici dettagli.
- **T1 (dopo 1 mese di trattamento con metilfenidato):** dopo 1 mese di assunzione, i pazienti e i genitori saranno sottoposti alla medesima valutazione del T0 (eccetto WISC-IV e Vineland-II).
- **T2 (dopo 3 mesi di trattamento con metilfenidato):** dopo 4 mesi di assunzione, i pazienti e i genitori saranno sottoposti alla medesima valutazione del T1.

Strumenti

Valutazione delle abilità cognitive:

- ***Wechsler Intelligence Scale for Children* 4° edizione (WISC-IV)** [16] che permette di valutare il funzionamento intellettivo di domini cognitivi specifici e di ottenere un punteggio composito che rappresenta la capacità intellettiva generale.

Valutazione dei disturbi psicopatologici:

- **Intervista K-SADS-PL DSM-5** [17] è un'intervista diagnostica per la valutazione dei disturbi psicopatologici (passati e attuali) in bambini e adolescenti dai 6 ai 17 anni secondo i criteri del DSM-5, somministrata ai ragazzi e ai loro genitori.

Valutazione delle capacità attentive-iperattività-impulsività:

- ***Revised Conners' Parents Rating Scale - Long version*** (CPRS-R:L) [18] è un questionario fornito in autosomministrazione ai genitori che indaga comportamenti psicopatologici o problematici di bambini e adolescenti, con una focalizzazione sull'ADHD e una valutazione ad ampio spettro di disturbi e/o difficoltà che possono verificarsi in comorbilità, come problemi di condotta e problemi sociali.

Valutazione del comportamento:

- ***Child Behavior Cheklist*** [19] di cui esiste una versione per bambini in età prescolare e una in età scolare e indaga la presenza di problemi comportamentali internalizzanti ed esternalizzanti.

Valutazioni delle competenze pragmatiche:

- ***Children's Communication Checklist 2nd edition* (CCC-2)** [20] un test che valuta la presenza di problemi nel linguaggio e nella comunicazione di bambini e ragazzi dai 4 agli 17 anni (validazione italiana fino agli 11 anni). Nello specifico consente di individuare i problemi comunicativi di natura pragmatica e aiuta, inoltre, a identificare quei bambini e ragazzi che possono richiedere ulteriori valutazioni per un disturbo dello spettro autistico.

Valutazione della risposta al trattamento:

- ***Child Global Assessment Scale* (CGAS)** [21] è una scala numerica che valutare il funzionamento generale dei giovani di età inferiore ai 18 anni. I punteggi vanno da 1 a 100, con punteggi elevati che indicano un funzionamento migliore. Alcune versioni omettono l'intervallo da 91 a 100, in quanto punteggi in questo intervallo significherebbero un "funzionamento superiore", che raramente si riscontra tra le persone che richiedono servizi sanitari.

Misure d'esito

Lo studio clinico avrà le seguenti misure di esito primario e secondario:

Misura di esito primaria:

1. Riduzione dei sintomi pragmatico-sociali a seguito dell'avvio del trattamento con metilfenidato [*time point*: T1, T2]: Tale rilevazione verrà effettuata tenendo conto dei risultati del questionario CCC-2. Potrà, inoltre, essere valutato, nello specifico, il GPS (General Pragmatics Score) composto dalle scale da E (domanda 5, 21, 35, 37, 45, 59, 70), F (11, 18, 23, 30, 42, 61, 62), G (15, 19, 28, 34, 41, 54, 60), H (8, 14, 20, 31, 39, 56, 65) [22].
2. Miglioramento dei sintomi del nucleo ADHD [*time point*: T1, T2] valutato con CPRS-R:L.

Si confronteranno le due misure d'esito primario per valutare la loro correlazione:

- una correlazione diretta potrebbe indicare un effetto indiretto del MPH sui sintomi socio-pragmatici;
- un miglioramento indipendente delle abilità

socio-pragmatiche potrebbe indicare un effetto diretto del MPH.

Misure di esito secondarie:

1. Miglioramento globale del quadro clinico [*time point*: T1, T2] valutato mediante CGAS.
2. Miglioramento delle abilità sociali [*time point*: T1, T2] valutato mediante la sottoscala "Problemi sociali" della CBCL.

Una volta completato il reclutamento e il follow-up a T2, il database sarà chiuso e verranno analizzate le misure di esito primario e secondario. Le analisi finali degli esiti primari e secondari saranno eseguite quando il database sarà completo e la dimensione del campione sarà raggiunta, considerando come variabili indipendenti le misure a T0, T1 e T2.

DISCUSSIONE

I deficit socio-pragmatici isolati sono poco frequenti, mentre si riscontrano più frequentemente in associazione a disturbi strutturali del linguaggio o ad altri disturbi del neurosviluppo, ad esempio in soggetti con ADHD. La presenza di tali deficit impatta sul funzionamento sociale e scolastico di tali pazienti che, per la presenza dei sintomi nucleari dell'ADHD, risulta già notevolmente compromesso. Le abilità pragmatiche, infatti, giocano un ruolo fondamentale nell'adeguato sviluppo socio-emotivo del bambino, permettendo di adeguare la conversazione ed il comportamento al contesto e all'interlocutore. Deficit del dominio pragmatico possono comportare, pertanto, difficoltà di socializzazione, rifiuto da parte dei pari e problemi emotivo-comportamentali. Le abilità linguistiche pragmatiche meritano, pertanto, una maggiore sorveglianza e adeguati programmi di intervento e supporto, specialmente quando in comorbidità con ADHD. Vari sono i modelli riabilitativi proposti per questi pazienti (SCIP, SCERTS, potenziamento delle funzioni esecutive) [7] tuttavia l'eterogeneità fenotipica e le frequenti comorbidità con cui si presentano possono interferire con l'efficacia di tali interventi, rendendo disomogeneo l'*outcome*. Pochi sono gli studi relativi all'efficacia dei trattamenti riabilitativi in pazienti con ADHD e deficit socio-pragmatici. È largamente riconosciuto che gli psicostimolanti riducono le interazioni sociali negative e migliorano il funzionamento sociale e l'empatia nei soggetti con ADHD, probabilmente mediante un'azione sul sistema dell'ossitocina [23]. Tali effetti sono stati dimostrati anche in modelli murini selezionati per presenza di tratti callosi. Dosi di 3 mg/kg sono risultate efficaci nel ridurre l'aggressività ed incrementare la socialità [24]. Al momento, tuttavia, la sua possibile efficacia sui sintomi strettamente pragmatici non è nota. Esso potrebbe esercitare una azione diretta su essi, potrebbe esercitare una azione indiretta e potrebbe essere inefficace. Lo scopo di tale studio sarà, quindi, quello di esplorare questa correlazione, valutando l'efficacia del trattamento con MPH su tali sintomi. Sulla base dei modelli neurobiologici della cognizione sociale, si potrebbe supporre che l'effetto di uno stimolante dopaminergico eserciti un effetto diretto anche sulla pragmatica del linguaggio. Si può supporre altresì che l'efficace risposta sui sintomi core dell'ADHD potrebbe avere un effetto benefico indiretto e successivo sull'area pragmatica. La riduzione dell'iperattività e dell'impulsività, infatti, potrebbe avere un impatto positivo sul rispetto dei turni conversazionali e ridurre la verbosità, mentre il miglioramento dell'attenzione permetterebbe di mantenere il focus della conversazione. I risultati di questo studio, quindi, potrebbero indicare una strada per migliorare la prognosi generale di pazienti complessi.

Bibliografia

1 Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. J Child Psychol Psychiatry 2015;56(3):345-365. https://doi.org/10.1111/JCPP.12381.

2 Ros R, Graziano PA. Social Functioning in Children With or At Risk for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. J Clin Child Adolesc Psychol 2018;47(2):213-235. https://doi.org/10.1080/15374416.2016.1266644.

3 Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A, et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. PloS One 2017;12(7):0180355. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180355.

4 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(9):727-738. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30269-4.

5 Shellenberg TP, Stoops WW, Lile JA, et al. An update on the clinical pharmacology of methylphenidate: therapeutic efficacy, abuse potential and future considerations. Expert Rev Clin Pharmacol 2020;13(8):825-833. https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1796636.

6 Russell RL, Social communication impairments: pragmatics. Pediatr Clin North Am 2007;54(3):483-vi. https://doi.org/10.1016/j.pcl.2007.02.016.

7 Roberto Padovani, Disturbo della Comunicazione Sociale (Pragmatica) nel DSM-5. Una proposta di approccio clinico per la diagnosi funzionale, differenziale e per le ipotesi riabilitative. Psicologia clinica dello sviluppo 2015;3:367-392. https://doi.org/10.1449/81772.

8 Saul J, Griffiths S, Norbury CF. Prevalence and functional

impact of social (pragmatic) communication disorders. J Child Psychol Psychiatry 2023;64(3):376-387. https://doi.org/10.1111/jcpp.13705.

9 Kessler PB, Ikuta T. Pragmatic Deficits in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. J Atten Disord 2023;27(8):812-821. https://doi.org/10.1177/10870547231161534.

10 Leonard MA, Milich R, Lorch EP. The role of pragmatic language use in mediating the relation between hyperactivity and inattention and social skills problems. J Speech Lang Hear Res 2011;54(2):567-579. https://doi.org/10.1044/1092-4388(2010/10-0058).

11 Martin, I, McDonald S. Weak coherence, no theory of mind, or executive dysfunction? Solving the puzzle of pragmatic language disorders. Brain Lang 2003;85(3):451-466. https://doi.org/10.1016/s0093-934x(03)00070-1.

12 Hawkins E, Gathercole S, Astle D. Language Problems and ADHD Symptoms: How Specific Are the Links? Brain Sci 2016;6(4):50. https://doi.org/10.3390/brainsci6040050.

13 Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: The medial frontal cortex and social cognition. Nat Rev Neurosci 2006;7(4):268-277. https://doi.org/10.1038/nrn1884.

14 Sokolova E, Oerlemans AM, Rommelse NN, et al. A Causal and Mediation Analysis of the Comorbidity Between Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Autism Spectrum Disorder (ASD). J Autism Dev Disord 2017;47(6):1595-1604. https://doi.org/10.1007/s10803-017-3083-7.

15 American Psychiatric Association. (2022). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed, text rev.). https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787.

16 Baron IS. Test review: Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition (WISC-IV). Child Neuropsychol 2005;11(5):471-475. https://doi.org/10.1080/09297040590951587.

17 Matuschek T, Jaeger S, Stadelmann S, et al, Implementing the K-SADS-PL as a standard diagnostic tool: Effects on clinical diagnoses. Psychiatry Res 2016;236:119-124. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.12.021.

18 Biancardi A, Stoppa E. Il test delle Campanelle modificato: una proposta per lo studio dell'attenzione in etá evolutiva [The Bells Test revised: A proposal for the study of attention in childhood]. Psichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza 1997;64(1):73-84.

19 Conners CK, Sitarenios G, Parker JD, et al. The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. J Abnorm Child Psychol 1998;26(4):257-268. https://doi.org/10.1023/a:1022602400621.

20 Achenbach TM. Child Behavior Checklist. In: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B, eds. Encyclopedia of Clinical Neuropsychology. New York, NY: Springer 2011. https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3_1529.

21 Wellnitz SAC, Kästel I, Vllasaliu L, et al. The Revised Children's Communication Checklist-2 (CCC-R): Factor Structure and Psychometric Evaluation. Autism Res 2021;14(4):759-772. https://doi.org/10.1002/aur.2467.

22 Shaffer D, Gould MS, Brasic J, et al. A children's global assessment scale (CGAS). Arch Gen Psychiatry 1983;40(11):1228-31. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790100074010.

23 Kuijper SJ, Hartman CA, Bogaerds-Hazenberg ST, et al, Narrative production in children with autism spectrum disorder (ASD) and children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Similarities and differences. J Abnorm Psychol 2017;126(1):63-75. https://doi.org/10.1037/abn0000231.

24 Levi-Shachar O, Gvirts HZ, Goldwin Y, et al. The effect of methylphenidate on social cognition and oxytocin in children with attention deficit hyperactivity disorder. Neuropsychopharmacology 2020;45(2):367-373. https://doi.org/10.1038/s41386-019-0522-5.

25 Zoratto F, Franchi F, Macrì S, et al, Methylphenidate administration promotes sociability and reduces aggression in a mouse model of callousness. Psychopharmacology 2019;236(9):2593-2611. https://doi.org/10.1007/s00213-019-05229-9.

Area Sezioni Scientifiche

Indicatori clinici, specificatori patogenetici e ipotesi di trattamento nel deficit di SSADH: descrizione di un'ampia casistica di pazienti e revisione della letteratura

Clinical markers, pathogenetic specifiers and treatment hypotheses in SSADH deficiency: a wide case series description and literature review

Azzurra Almesberger[1,2], Chiara Covelli[1,2], Carmen Gnasso[1,2], Federica Maccarrone[1,2], Silvia Massara Manzo[1,2], Mariapaola Schifino[1,2], Maria Grazia Alessandrì[2], Anna Rita Ferrari[2], Roberta Milone[2], Roberta Battini[1,2]

[1] Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa, Pisa; [2] Dipartimento di Neuroscienze dell'età evolutiva, IRCCS Fondazione Stella Maris, Calambrone, Pisa

Riassunto

Il deficit di succinico semialdeide deidrogenasi (SSADH-D) è un raro disturbo neurometabolico a trasmissione autosomica recessiva causato da mutazioni bialleliche in omozigosi o eterozigosi composta del gene *ALDH5A1*. Il deficit enzimatico conseguente a tali mutazioni altera la degradazione del neurotrasmettitore inibitore acido gamma-amminobutirrico, con conseguente accumulo neurotossico di acido gamma-idrossibutirrico (GHB). Il fenotipo clinico appare eterogeneo e spesso inizialmente aspecifico, caratterizzato da ritardo globale delle tappe dello sviluppo, particolarmente del linguaggio, sfumati segni neurologici, epilessia, disabilità intellettiva con comorbidità psichiatriche. L'iter diagnostico comprende il dosaggio degli acidi organici urinari e approfondimenti con neuroimaging ed elettroencefalogramma, con conferma diagnostica attraverso l'analisi genetico-molecolare. Ad oggi non esistono terapie specifiche per la malattia, ma sono stati tentati approcci con vigabatrin (GVG) in grado di intervenire sulla via metabolica implicata nella sintesi di GHB.

Scopo dello studio è stato quello di confrontare i dati osservazionali di 9 pazienti afferenti all'IRCCS Fondazione Stella Maris con quanto riportato in letteratura per ampliare le conoscenze di tale disturbo neurometabolico. In particolare, sono stati analizzati aspetti clinici, strumentali e terapeutici, al fine di provare ad ottenere specificatori che possano guidare il sospetto diagnostico ed il monitoraggio clinico-terapeutico.

Parole chiave: *ALDH5A1*, acido gamma-amminobutirrico, acido gamma-idrossibutirrico, vigabatrin, disprassia verbale

Summary

Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (SSADH-D) is a rare autosomal-recessively inherited neurometabolic disorder caused by biallelic mutations of ALDH5A1 gene. The enzyme deficiency alters the catabolism of gamma-aminobutyric acid, an inhibitory neurotransmitter, resulting in neurotoxic accumulation of gamma-hydroxybutyric acid (GHB). The resulting clinical phenotype appears to be heterogeneous and often aspecific, characterized by global developmental delay, especially language disease, soft neurological signs, epilepsy, intellectual disability and psychiatric comorbidities. The diagnostic procedures include urinary organic acid assay and neuroimaging and neurophysiological investigations, with diagnostic confirmation by genetic-molecular analysis. To date, there are no disease-specific therapies, but approaches with Vigabatrin, aimed to intervene in the metabolic pathway involved in GHB synthesis, have been attempted. The scope of this study is to compare observational data of 9 patients admitted to IRCCS Fondazione Stella Maris with literature data, expanding knowledge about this neurometabolic disease. Special attention has been dedicated to clinical, instrumental and therapeutic data, trying to obtain specifiers that could guide the diagnostic suspicion and the monitoring also with pharmacological approaches.

Key words: *ALDH5A1*, gamma-aminobutyric acid, gamma-hydroxybutyric acid, vigabatrin, apraxia of speech

CORRISPONDENZA
Roberta Battini - E-mail: roberta.battini@fsm.unipi.it

INTRODUZIONE

Il deficit di succinico semialdeide deidrogenasi (SSADH-D, MIM#271980) è un raro disturbo neurometabolico monogenico ad ereditarietà autosomico-recessiva e causato da un deficit enzimatico che compromette la degradazione dell'acido gamma-amminobutirrico (GABA). In condizioni fisiologiche, il GABA subisce un processo di transaminazione a semialdeide succinica (SSA) [1]. L'enzima succinico semialdeide deidrogenasi (SSADH), insieme all'acido gamma-amminobutirrico transaminasi, converte il GABA in acido succinico, che concorre alla genesi di adenosina trifosfato (ATP) nei mitocondri cerebrali. Il deficit dell'enzima SSADH comporta l'accumulo di SSA, a sua volta ridotta a gamma-idrossibutirrato (GHB), il cui ruolo come neuromodulatore o neurotrasmettitore è ancora dibattuto, sebbene si pensa possa agire come agente neurotossico [2]. Parallelamente all'accumulo di GHB si verifica un incremento dei livelli di GABA nel sistema nervoso centrale (SNC), con possibili interferenze sullo sviluppo neurologico dell'embrione per accentuazione dello stato eccitatorio e squilibrio nella neurotrasmissione GABAergica/glutammatergica. Inoltre, il GABA svolge un ruolo chiave nella migrazione neuronale, nella mielinizzazione e nella sinaptogenesi [3]. Diversi studi hanno evidenziato che un'alterata neurotrasmissione GABAergica è implicata nella patogenesi delle principali caratteristiche cliniche di SSADH-D, che includono ritardo globale dello sviluppo (specie linguistico e psicomotorio), ipotonia, epilessia, manifestazioni extrapiramidali e iporeflessia [4]. In comorbidità, sono frequenti il disturbo dello spettro autistico (ASD), il disturbo da deficit d'attenzione e iperattività (ADHD) e i disturbi comportamentali esternalizzanti e internalizzanti [1].

L'iter diagnostico si caratterizza, sul piano biochimico, per il dosaggio urinario di GHB, con riscontro di un significativo incremento della sua escrezione (100-1200 mmol/mol creatinina; valori normali < 5 mmol/mol creatinina) [5]. Il GHB si accumula anche nel plasma e nel liquor, sebbene i suoi livelli mostrino una variazione in relazione inversa all'età del paziente [6]. La gascromatografia-spettrometria di massa è ad oggi il metodo *gold standard* per rilevare gli aumenti di GHB nei fluidi biologici nel sospetto di SSADH-D [7]. In ambito strumentale, la risonanza magnetica nucleare (RMN) dell'encefalo può caratterizzarsi per una iperintensità tendenzialmente bilaterale nelle sequenze T2 pesate a livello del globo pallido, del nucleo dentato del cervelletto e del nucleo subtalamico [4]; il campionamento spettroscopico in RM può rilevare elevati livelli di GABA e incremento del picco glutammina-glutammato [8]. All'elettroencefalogramma (EEG) sono rilevabili più frequentemente un rallentamento diffuso del ritmo di base ed eterogenee anomalie parossistiche tendenzialmente generalizzate [2]. La conferma diagnostica avviene mediante rilevazione di mutazioni bialleliche in omozigosi o eterozigosi composta al sequenziamento del gene *ALDH5A1* (locus 6p22.3) [9]. Sono state identificate circa 70 varianti patogenetiche che possono spiegare l'ampia gamma del fenotipo [9]. È ancora oggetto di studio il modo in cui ciascuna variante influisce sull'attività enzimatica nei pazienti, tuttavia, esistono dati promettenti sull'esistenza di una correlazione genotipo-proteina-fenotipo [10].

L'incidenza effettiva della patologia ad oggi risulta sconosciuta. In letteratura sono descritti circa 450 pazienti nel mondo [11]. Si stima che il SSADH-D sia effettivamente sotto-diagnosticato, probabilmente per la aspecificità del fenotipo clinico. L'età mediana riportata alla diagnosi è di 5 anni, con il 10% dei casi rilevati solo in adolescenza e in età adulta [12].

Attualmente, l'intervento terapeutico per SSADH-D è stato limitato ad agenti antiepilettici, in particolare al vigabatrin (GVG), che, agendo da inibitore irreversibile della GABA transaminasi, si associa a incremento della concentrazione di GABA libero e totale nel SNC e a diminuzione dei livelli di SSA e GHB [7]. Gli usi clinici e i rapporti sull'effetto del GVG nel SSADH-D sono ancora aneddotici, benché in letteratura siano stati riportati benefici sui sintomi neurologici e psichiatrici [7]. L'effetto collaterale più limitante del GVG è la possibile riduzione irreversibile del campo visivo (DCV) [13], per cui questo va monitorato con la perimetria prima e durante la terapia con GVG. Risultano anche in uso bloccanti dei canali del sodio, in particolare la lamotrigina [7], inibitore del rilascio di glutammato, che è il principale precursore del GABA. Vengono, inoltre, adoperati farmaci specifici in relazione al trattamento dei sintomi psichiatrici [11]. L'acido valproico (VPA) non dovrebbe in genere essere impiegato, almeno come farmaco di prima linea, poiché causerebbe l'inibizione dell'attività enzimatica residua di SSADH; tuttavia, sono stati descritti miglioramenti della sintomatologia epilettica, in seguito al suo utilizzo [14].

MATERIALI E METODI

Nel presente studio è stata analizzata una coorte di 9 pazienti (6M, 3F), di etnia caucasica, che hanno effettuato accesso presso l'Istituto IRCCS Fondazione Stella Maris di Pisa. L'età alla diagnosi è compresa fra i 4 mesi ed i 22 anni (con una media di 6 anni e 3 mesi); in un solo paziente la diagnosi è stata effettuata in età adulta. L'età attuale dei pazienti presi in esame è compresa tra i 6 anni e 6 mesi e i 28 anni (con una media di 14,6 anni). I pazienti descritti sono identificati con le sigle ID1-9.

È stato condotto uno studio osservazionale al fine di identificare un protocollo condiviso per la presa in carico ed il monitoraggio in follow-up dei pazienti con SSADH-D.

Tabella I. Caratteristiche cliniche del campione oggetto di studio.

Paziente	Età attuale	Età alla diagnosi	Età ultimo Follow-up	Mutazione genetica	Segni cerebellari	Altri segni neurologici	Disturbo del linguaggio	Disordine del neurosviluppo e quadro psicopatologico	Fenotipo
ID 1 ♂	27	22	27	Omozigosi c.1441+1G > T	No	Ipotono, iporeflessia	DLR-E, DVE, DO	DI	Moderato
ID 2 ♀	21	4,4	12	Eterozigosi composta c.1557T > G (esone 10) c.278G > T (esone 1)	No	Iporeflessia	DLR-E, DVE, DO	DI	Lieve-Moderato
ID 3 ♂	19	7,9	18	Eterozigosi composta c.612 G > A c. 667 T > G	Disturbo equilibrio statico, adiadococinesia	Ipotono	DLR-E, DVE, DO	DI, ansia	Lieve-Moderato
ID 4 ♂	18	5	16	Omozigosi c.1226 G > A	Adiadococinesia	Iporeflessia	DLR-E, Disartria, DVE, DO	DI, ADHD, disregolazione emotiva	Moderato
ID 5 ♂	14	0,4	9	Omozigosi c.278 G > T	No	Ipotono	DVE	DI, ASD, ADHD Disturbo oppositivo-provocatorio	Grave
ID 6 ♂	13	2	1,6	Eterozigosi composta c.278 G > T c.1265 G > A	Dismetria, tremore, disturbo equilibrio statico	Ipotono, iporeflessia, progressiva comparsa successiva di segni piramidali sfumati	Disartria con alterazioni motorie prassiche	DI, ADHD, disregolazione emotivo-comportamentale	Moderato
ID 7 ♀	9	1,1	2	Omozigosi c.1468 C > T	No	Ipotono	DO	DI	Lieve-Moderato
ID 8 ♀	7	6,7	7	Eterozigosi composta c.1020 T > G c.1211 C > A	Disturbo equilibrio statico, dismetria	Iporeflessia	DVE, DLR-E DO	DI, ADHD	Lieve
ID 9 ♀	6	5,7	_	Eteozigosi composta c.27del/p. Cys10Valfs* c.1020T > G	Elementi atassici e disturbo equilibrio statico, incoordinazione bimanuale e oculomanuale	Sfumati segni piramidali all'arto inferiore sinistro	DLE	DI, ADHD, ASD, disregolazione emotiva	Lieve

Legenda: -: dato mancante; ADHD: disturbo da deficit di attenzione e iperattività; ASD: disturbo dello spettro dell'autismo; DI: disabilità intellettiva; DLE: disturbo del linguaggio espressivo; DLR-E: disturbo del linguaggio recettivo-espressivo; DO: disprassia orale; DVE: disprassia verbale evolutiva

Nel campione il follow-up clinico strumentale si è svolto mediamente ogni 12 mesi; tuttavia, la compliance delle famiglie, l'evoluzione del quadro clinico e la mancanza di un protocollo standardizzato comune, almeno per i primi pazienti arruolati, sono state variabili che hanno influito sul follow-up.

La diagnosi di SSADH-D si è basata sull'analisi dei dati metabolici, oltre che sulla clinica, confermata poi dall'indagine genetica mirata. A completamento diagnostico sono stati inoltre proposti studi di neuroimaging e neurofisiologia.

Il dosaggio degli amminoacidi quantitativi su sangue e

urine è stato fatto con analizzatore di amminoacidi mediante derivatizzazione con ninidrina e quello degli acidi organici con gascromatografia-spettrometria di massa (GC/MS). I valori indicativi di un incremento di GHB sono > 5 micromol/mmol creat su urine e > 2 micromol/L su plasma.
Il profilo clinico-funzionale è stato indagato mediante valutazione neuropsicologica con test psicometrici standardizzati (scale di Wechsler, Leiter, Bayley, Griffiths, MS4-8) o attraverso la valutazione del funzionamento adattivo (Scale Vineland).
La valutazione linguistico-verbale ha previsto un bilancio logopedico completo, corredato anche da un protocollo specifico per la disprassia orale (DO), composto composto da Test delle Prassie Singole, valutazione prassie sequenziali e parallele, valutazione completa secondoi principi dell'*Oral Motor Therapy*. Per la rilevazione della disprassia verbale evolutiva (DVE) è stato utilizzato il protocollo per l'individuazione dei parametri del controllo motorio dello speech.
Il monitoraggio degli eventuali effetti collaterali del GVG è avvenuto mediante valutazione del campo visivo con perimetria cinetica comportamentale.
È stata effettuata una stratificazione di gravità globale sulla base del giudizio dei clinici che hanno condotto questo studio, in assenza di strumenti standardizzati, tenendo conto del livello di sviluppo intellettivo, delle abilità linguistiche, della presenza di episodi critici e di comorbidità psichiatriche impattanti sulla qualità del funzionamento globale (Tab. I).

RISULTATI

ID1

Familiarità positiva per epilessia, anamnesi pre-peri-postnatale nella norma. Ipotonia alla nascita, non problemi di suzione. Deambulazione autonoma a 17 mesi; prime parole a 3-4 anni, dopo trattamento logopedico. A 4 anni obiettivati ipotonia dei muscoli adduttori e riflessi osteotendinei rotulei ipoevocabili; riscontro di DO e DVE e disabilità intellettiva (DI) lieve. All'EEG in sonno rari elementi aguzzi e punte sulle regioni fronto-centrali. Nella norma le analisi del cariotipo e del gene *FMR1*. Il dosaggio degli acidi organici urinari appariva di dubbia interpretazione per limiti legati alla strumentazione dell'epoca. Alla RMN encefalo (6 anni) evidenza di interessamento bilaterale simmetrico dei nuclei pallidi nelle sequenze a TR lungo, veniva quindi avviata analisi del DNA mitocondriale (negativa). Ai follow-up strumentali, a 8 e 9 anni, conferma degli aspetti sopradescritti. A 17 anni episodio critico in sonno apparentemente generalizzato, con rapida ripresa, senza reliquati, per cui veniva eseguita TC encefalo (negativa). Nello stesso anno, ripetuto dosaggio degli acidi organici urinari (nella norma) ed EEG v/s (tracciato sovrapponibile al precedente), pertanto non sussisteva indicazione a trattamento farmacologico antiepilettico. Tra i 18 e i 20 anni documentate recidive di crisi ed episodi di mioclonie massive in assenza di modifiche del tracciato EEG v/s. Si avviava trattamento con VPA a rilascio prolungato (500 mg/die). Al controllo di RMN encefalo (20 anni), accentuazione del segnale nelle sequenze T2 nelle porzioni ventrali di entrambi i nuclei pallidi e della sostanza bianca sottocorticale del giro frontale superiore di entrambi i lati, con elementi suggestivi di aspetto atrofico del cervelletto. Condotto studio Array-CGH, nella norma. A 22 anni effettuata diagnosi di SSADH-D (mutazione in omozigosi del gene *ALDH5A1*) tramite pannello esteso di geni associati a malattie mitocondriali; dopo nuovo dosaggio degli acidi organici urinari identificati anomali livelli di GHB su plasma e urine. Libertà da crisi fino a 26 anni, successiva insorgenza di crisi tonica in veglia (breve, a risoluzione spontanea). Si incrementava VPA a lento rilascio fino a 750 mg, dato anche il riscontro di valproatemia di 34,4 mcg/mL. All'ultimo controllo (28 anni) quadro clinico e RMN encefalo stabili.
I dati clinico-genetici e quelli biochimico-strumentali e terapeutici sono stati riassunti rispettivamente in Tabella I e Tabella II.

ID2

Anamnesi familiare e precoce muta. Deambulazione autonoma a 14 mesi; prime parole a 30 mesi, successiva stagnazione del linguaggio. Alla valutazione all'età di 4 anni e mezzo diagnosi di disturbo del linguaggio espressivo-recettivo e DI lieve. Cariotipo standard e analisi gene *FMR1* nella norma, incremento di GHB su plasma e urine. Al sequenziamento del gene *ALDH5A1* mutazioni in eterozigosi composta. Alla RMN encefalo lesioni multifocali bilaterali e simmetriche dei pallidi, in sequenze non specificate secondo i dati a disposizione. A 6 mesi dalla diagnosi introdotto GVG (1000 mg/die). Eseguito follow-up per i successivi 13 anni: a 8 anni riscontro di deficit del campo visivo monoculare, per cui è stata effettuata riduzione posologica di GVG e integrazione con Piridossina, con impatto positivo sulla campimetria. All'ultimo follow-up, profilo funzionale caratterizzato da DI moderata e disturbo del linguaggio recettivo-espressivo, complessivo miglioramento delle competenze socio-comunicative, linguistiche e comportamentali, adeguato funzionamento adattivo.
I dati clinico-genetici e quelli biochimico-strumentali e terapeutici sono stati riassunti rispettivamente in Tabella I e Tabella II.

ID3

Familiarità positiva per ritardo del linguaggio. Anamnesi pre-peri-postnatale negativa. Deambulazione autonoma a 17 mesi; prime parole a 12 mesi con successiva stagnazione del linguaggio. A 1 anno diagnosi di ritardo globale dello sviluppo e disturbo del linguaggio espressivo. Alla RMN encefalo (6 anni) riscontro di simmetrica iperintensità di segnale dei pallidi e dei dentati del cervelletto nelle sequenze a TR lungo, assenza di impregnazione dopo mezzo di contrasto. Effettuate analisi cariotipo standard, dei riarrangiamenti subtelomerici ed EEG v/s (nella norma). A 8 anni profilo funzionale caratterizzato da DI moderata, assenza di linguaggio espressivo e instabilità comportamentale. Al dosaggio degli acidi organici urinari, incremento di GHB e concomitante aumento nel liquor, per cui, nel sospetto di SSADH-D, si avviava l'analisi del gene *ALDH5A1*, con riscontro di mutazioni in eterozigosi composta. Introdotta terapia farmacologica (GVG) gradualmente incrementata, nel corso degli 8 anni di follow-up, fino al dosaggio di 1000 mg/die. All'ultimo controllo (16 anni), profilo funzionale caratterizzato da DI severa, disturbo del linguaggio e disturbo d'ansia multiplo. In tale occasione, per problematiche comportamentali, veniva introdotto VPA (fino a 500 mg/die). Concomitava riduzione della posologia del GVG (fino a 500 mg/die), per deficit del campo visivo, e contestuale integrazione di Piridossina, per evidenza di beneficio clinico in ID2.
I dati clinico-genetici e quelli biochimico-strumentali e terapeutici sono stati riassunti rispettivamente in Tabella I e Tabella II.

ID4

Anamnesi familiare e precoce muta. Deambulazione autonoma a 16 mesi. Prime parole a 24 mesi, successiva stagnazione del linguaggio. Dai 2 anni effettuati cariotipo standard, analisi gene *FMR1*, test di metilazione cromosoma 15, analisi dei riarrangiamenti subtelomerici (negativi). Per incremento di GHB nelle urine (5 anni), eseguiva dosaggio dell'attività dell'enzima SSADH su linfociti e analisi del gene *ALDH5A1* (riscontro di mutazione in omozigosi). Alla RMN encefalo asimmetrica alterazione di segnale in T2 e FLAIR a carico dei globi pallidi; alla spettroscopia lieve aumento del picco del glutammato/glutammina (Glx) a livello dei nuclei della base di destra. All'EEG (8 anni) onde puntute sulle regioni temporo-occipitali destre con saltuaria diffusione a tutto l'ambito encefalico. Successivamente si formulava diagnosi di DI moderata e disturbo del linguaggio recettivo-espressivo con componenti di disprassia orale e verbale; si introduceva terapia con GVG, incrementata fino a 1250 mg/die nel corso dei successivi 9 anni di follow-up. A 9 anni introdotta Piridossina, a scopo protettivo sul campo visivo per evidenza di beneficio clinico in ID2 Ai 10 anni, per disturbo del comportamento, veniva introdotto temporaneamente risperidone, con beneficio. A 17 anni permanevano DI moderato-severa e disturbo del linguaggio con componente disartrico-disprassica. Nel corso degli anni, globale miglioramento delle competenze socio-comunicative, linguistiche e comportamentali.
I dati clinico-genetici e quelli biochimico-strumentali e terapeutici sono stati riassunti rispettivamente in Tabella I e Tabella II.

ID5

Anamnesi familiare e prenatale negativa. Per ipotonia generalizzata, effettuato a 4 mesi dosaggio di acidi organici urinari che rilevava incremento di GHB, con successiva analisi del gene *ALDH5A1* (riscontro di mutazione in omozigosi). Deambulazione autonoma a 30 mesi; ritardo nelle tappe dello sviluppo linguistico. Alla RMN encefalo (3 anni) non alterazioni significative; non ulteriori controlli neuroradiologici. A 5 anni esordio di epilessia farmacoresistente con crisi prolungate caratterizzate da crisi miocloniche-astatiche con occasionali secondarie manifestazioni tonico-cloniche fino all'arresto respiratorio, documentate al tracciato EEG (grafoelementi lenti ad ampio voltaggio, diffusi, e grafoelementi lenti e cuspidali "irritativi"). Veniva dapprima avviata terapia con levetiracetam cui seguiva associazione con zonisamide. Per il persistere e l'aggravamento degli episodi critici tentati diversi approcci farmacologici, quali etosuccimide, lamotrigina, sultiame, stipirentolo, clonazepam e GVG; quest'ultimo introdotto a partire dagli 8 anni (fino al dosaggio di 1250 mg/die) in politerapia con etosuccimide e clonazepam, in assenza di remissione delle crisi. A scopo protettivo sul campo visivo, avviata integrazione con Piridossina per evidenza di beneficio clinico in ID2. Dagli 8 anni, ai controlli EEG v/s, risultavano anomalie tipo punta-onda e polipunta onda in sonno e scariche diffuse di punte-onda irregolari. Per il disturbo del comportamento con condotte auto-lesive avviata terapia con risperidone, sospesa per persistenza di episodi critici epilettici. Sono stati descritti sintomi configuranti un quadro di ASD, DI e DVE in un contesto di grave encefalopatia epilettica farmacoresistente con stati di male frequenti.
I dati clinico-genetici e quelli biochimico-strumentali e terapeutici sono stati riassunti rispettivamente in Tabella I e Tabella II.

ID6

Anamnesi pre- peri- postnatale muta. Ipotonia e ritardo delle tappe psicomotorie. A 20 mesi deambulazione autonoma e parole isolate con successiva stagnazione. A 2 anni aumento di GHB al dosaggio degli acidi organici urinari. Avviato studio del gene *ALDH5A1* (riscontro di mutazioni in eterozigosi composta). Alla RMN encefalo

alterazione di segnale a carico dei nuclei pallidi nelle sequenze T2 pesate e modesta riduzione dell'N-Acetil-Aspartato (NAA), a carico dei nuclei della base all'esame spettroscopico. A 3 anni avvio di terapia con GVG (500 mg/die). All'EEG v/s (7 anni) anomalie aspecifiche. A 8 anni insorgenza di due verosimili episodi critici in febbre, risoltisi spontaneamente con assunzione di terapia antipiretica. Alla RMN encefalo (8 anni) alterato segnale dei nuclei dentati nelle sequenze T2-pesate e conferma dell'alterazione di segnale a livello dei nuclei pallidi. Alla luce della progressione dei reperti neuroradiologici (a fronte di lieve riduzione del GHB sulle urine), si predisponeva aumento di GVG, sino a 1000 mg/die, con associata Piridossina, a scopo protettivo sul campo visivo. Per problematiche comportamentali, sopraggiunte intorno a 8 anni, veniva introdotto risperidone. All'EEG v/s (9 anni) presenza in sonno di anomalie lente o parossistiche sulle aree fronto-centro-temporali anteriori, più evidenti a sinistra, e vertice anteriore, e al risveglio di anomalie angolari diffuse con prevalenza anteriore in paziente asintomatico. Stabili i livelli di GHB. Contestualmente documentato lieve ma progressivo DCV per cui a 12 anni, in corrispondenza dell'ultimo follow-up, il GVG veniva ridotto fino a 500 mg/die. Il quadro clinico appariva caratterizzato da DI moderato-severa, ADHD, disregolazione emotiva, disturbo del linguaggio con componente disartrico-prassica e impaccio motorio.
I dati clinico-genetici e quelli biochimico-strumentali e terapeutici sono stati riassunti rispettivamente in Tabella I e Tabella II.

ID7

Familiarità positiva per DI, genitori consanguinei. Assenti problematiche pre- perinatali. A 9 giorni di vita, per suzione ipovalida, marcata sonnolenza, costipazione e mancato incremento ponderale ricovero in reparto pediatrico, con riscontro di ipotonia e riduzione dei riflessi osteotendinei. A 8 mesi aumento di GHB allo screening degli acidi organici urinari; alla RMN encefalo, nelle sequenze a TR lungo, iperintensità di segnale simmetrica e bilaterale del globo pallido. Analisi chimico-fisica del liquor e EEG v/s nella norma. A 13 mesi quadro di ritardo psicomotorio a maggiore compromissione linguistica (presenti raddoppiamenti sillabici non sempre con finalità comunicativa); si confermava aumento del GHB nel plasma e degli acidi organici urinari coinvolti nel suo metabolismo, per cui si eseguiva analisi del gene *ALDH5A1* (riscontro di mutazione in omozigosi). Si forniva indicazione ad introduzione di GVG, rifiutata dai genitori. Non sono disponibili dati di follow-up per interruzione dello stesso da parte della famiglia.
I dati clinico-genetici e quelli biochimico-strumentali e terapeutici sono stati riassunti rispettivamente in Tabella I e Tabella II.

ID8

Familiarità positiva per ritardo del linguaggio. Anamnesi gravidica nella norma. Per distress respiratorio alla nascita, veniva trasferito in terapia intensiva neonatale, dove eseguiva eco-cerebrale; si descriveva aspecifica sofferenza parenchimale senza segni di encefalopatia ipossico-ischemica. A 2 mesi di vita eseguiva RMN encefalo, negativa. Deambulazione a 16 mesi; prime parole dai 24 mesi, con successiva stagnazione. A 5 anni diagnosi di disturbo del linguaggio espressivo, deficit di attenzione e profilo cognitivo in area limite. A 6 anni e mezzo riscontro di incremento di GHB nelle urine per cui, nel sospetto di SSADH-D, eseguiva nuova RMN encefalo, alterazioni del segnale bilaterali e simmetriche dei nuclei pallido e dentati in T2/FLAIR. L' analisi del gene *ALDH5A1* mostrava mutazioni in eterozigosi composta. Proposti GVG e Piridossina, la cui introduzione e monitoraggio verranno valutati al follow-up ad un anno.
I dati clinico-genetici e quelli biochimico-strumentali e terapeutici sono stati riassunti rispettivamente in Tabella I e Tabella II.

ID9

Gravidanza gemellare bicoriale biamniotica decorsa con ritardo di crescita intrauterino ed esitata a 30 settimane in conseguenza di trauma materno. Deambulazione autonoma a 24 mesi; prime parole a 18 mesi con lenta evoluzione, ai 5 anni parole singole e olofrasi. Riferita insorgenza di disregolazione emotiva con aggressività auto- ed etero-diretta. A 5 anni e mezzo diagnosi di DI moderata, disturbo del linguaggio espressivo con difficoltà motorie dello speech, labilità attentiva e instabilità motoria, episodica disregolazione emotivo-comportamentale. Alla RMN encefalo iperintensità in T2-FLAIR dei nuclei dentati, profilo spettrale non significativo, all' EEG v/s ritmo di fondo rallentato e alle indagini metaboliche incremento di GHB su plasma e urine; seguiva analisi del gene *ALDH5A1* (mutazioni in eterozigosi composta). Avviata terapia con GVG (500 mg/die) e integratore di vitamine del gruppo B a scopo protettivo sul campo visivo. A 6 mesi dall'inizio della terapia farmacologica, lieve riduzione dei valori urinari di GHB, non sostanziali variazioni nel dosaggio plasmatico.

I dati clinico-genetici e quelli biochimico-strumentali e terapeutici sono stati riassunti rispettivamente in Tabella I e Tabella II.

DISCUSSIONE

Lo studio in oggetto si propone di analizzare un campione di pazienti con SSADH-D, confrontandoli con i dati in letteratura, e di esaminare le evidenze più aggiornate

Tabella II. Caratteristiche biochimiche, strumentali e terapeutiche del campione oggetto di studio.

Paziente	Età avvio terapia (GVG)	Piridossina (mg)	u GHB µmol/ mmol crea T0	u GHB µmol/ mmol crea Ultimo follow-up	p GHB µmol/L T0	p GHB µmol/L Ultimo follow-up	RMN T0	RMN Ultimo follow-up	MRS	Deficit campo visivo T0	Deficit campo visivo Ultimo follow-up
ID 1 ♂	_	_	_	58,7	_	32,3	N	Nuclei Pallidi Nucleo subtalamico Atrofia cerebellare	N	No	_
ID 2 ♀	5	300	311	52	204	/	Nuclei Pallidi	Nuclei pallidi Nuclei dentati SB s	N	No	No
ID 3 ♂	8	300	120	67,1	_	53,6	Nuclei pallidi Nuclei dentati	Nuclei pallidi Nuclei dentati SB p	↑ Glx	No	Riduzione monolaterale
ID 4 ♂	8	300	246	15.3	_	33,4	Nuclei pallidi	Nuclei pallidi Nuclei dentati SB p e s	↓ NAA ↑ Glx	No	Riduzione bilaterale
ID 5 ♂	8	300	63,8	26	69,7	22,7	N	_	N	No	_
ID 6 ♂	3	300	121	532	_	51	Nuclei Pallidi	Nuclei Pallidi Nuclei Dentati SB p	↓ NAA	No	Riduzione bilaterale
ID 7 ♀	_	_	245	_	584	_	Nuclei Pallidi	_	_	No	_
ID 8 ♀	_	_	133	_	44,5	_	Nuclei pallidi Nuclei dentati	_	↓ NAA; ↑ Glx	No	_
ID 9 ♀	5	B complex	119	94	110	112	Nuclei dentati	_	N	No	_

Legenda: - : dato mancante; SB p: sostanza bianca peridentata; SB s: sostanza bianca sottocorticale; GHB: acido gamma-idrossibutirrico; Glx: picco composito di glutammina e glutammato; GVG: Vigabatrin; N: normale; NAA: N-Acetil-Aspartato; RMN: risonanza magnetica nucleare; T0: primo dato disponibile.

per suggerire un appropriato iter diagnostico e terapeutico di una malattia rara a tutt'oggi poco conosciuta.
Il *fenotipo neuropsichiatrico* dei pazienti è sovrapponibile a quello riportato in letteratura [1,9]. L'analisi del campione in *ambito clinico neuropsichiatrico* ha mostrato un fenotipo compatibile con i dati riportati in letteratura [1]. Tutti i pazienti hanno presentato un ritardo globale dello sviluppo, con maggior compromissione della sfera linguistica, e tra essi tre hanno acquisito la deambulazione autonoma dopo i 18 mesi (ID5, ID6 e ID9). L'intero campione presenta un disturbo complesso del neurosviluppo caratterizzato da DI prevalentemente moderato-severa associata a rilevante compromissione linguistica, in comorbidità con altri disturbi (ADHD in 5 pazienti, ASD in 2 e disregolazione emotiva in 3). Sono stati inoltre riscontrati disturbi comportamentali

(discontrollo degli impulsi, disturbo oppositivo-provocatorio) e ansia. Alcuni autori hanno descritto un disturbo del linguaggio [7] senza specifica caratterizzazione clinica per verosimili limiti legati ai criteri diagnostici antecedenti al DSM-5.

Nel nostro campione, il *profilo linguistico* risulta compatibile con disturbo del linguaggio associato a DVE e DO. In particolare, in 7 pazienti si è posta diagnosi di DVE e in 6 di DO. Si specifica che in una paziente con elementi suggestivi di possibile DO (ID7), la diagnosi non è stata confermata per limiti legati all'età e assenza di follow-up longitudinale. In 2 pazienti è stato rilevato un quadro di disartria, mentre in 6 di disturbo del linguaggio espressivo e/o recettivo; in un solo paziente (ID6) è stata documentata la presenza di alterazioni motorie prassiche senza ulteriore specificazione (Tab. I).

Sul piano neurologico sono stati rilevati segni neuromotori sfumati e aspecifici, stabili nel tempo. Nella totalità del campione è presente impaccio grosso- e fine-motorio ed in 6 pazienti ipotonia diffusa nei primi anni di vita. In accordo con la letteratura, in 5 pazienti era presente iporeflessia [1]; in due pazienti (ID6, ID9) sono stati invece rilevati sfumati segni piramidali. Come già descritto, in 5 pazienti sono inoltre stati obiettivati segni cerebellari (Tab. I) [1].

Il *quadro neuroradiologico* descritto in SSADH-D si caratterizza per accentuazione del segnale simmetrica nelle sequenze T2-pesate a carico di globo pallido, nucleo dentato cerebellare e nucleo subtalamico e della sostanza bianca sottocorticale, eventualmente associata ad atrofia cerebrale e cerebellare di grado variabile. Tuttavia, sono riportati quadri neuroradiologici normali [4]. Alla spettroscopia (MRS), è noto l'aumento del rapporto GABA/NAA e del picco composito glutammina-glutammato (Glx), congrui con un accumulo di GABA intraparenchimale [8]. Nel nostro campione sono state rilevate alterazioni all'imaging in 8 pazienti, con coinvolgimento simmetrico dei globi pallidi e dei nuclei dentati in oltre la metà dei casi (5/8; tale pattern neuroradiologico, benché non patognomonico [15], se associato al quadro biochimico e clinico descritto può orientare verso l'ipotesi diagnostica di SSADH-D. Il coinvolgimento dei nuclei subtalamici e l'atrofia cerebellare sono stati osservati in un solo paziente (ID1), peraltro in età adulta. Abbiamo riscontrato anomalie della sostanza bianca in 4 pazienti: a livello della sostanza bianca peridentata in 2 casi (ID3, ID4) e della sostanza bianca sottocorticale in 3 casi (ID2, ID4, ID6). Il coinvolgimento della bianca peridentata, benché non annoverato in letteratura in SSADH-D, appare congruo con lo stress ossidativo derivante dall'accumulo di metaboliti, come avviene in altre patologie correlate ad errori congeniti del metabolismo [12].

Ciò è coerente con i risultati di neuroimaging osservati in SSADH-D [4], che appaiono compatibili con un edema metabolico citotossico [4,16]. In merito alla MRS, è stato osservato nel nostro campione elevazione del picco Glx in 3 pazienti, correlabile all'incremento dei livelli di GABA, e riduzione del picco NAA in 3 pazienti, ascrivibile a verosimile danno neuronale [8]; in un paziente, lo studio spettroscopico non è stato eseguito (ID7). La stabilità dei reperti non è uniformemente obiettivabile, anche in relazione al diverso iter diagnostico seguito dai pazienti e all'assenza di dati di follow-up in 5/8del campione. Inoltre, compatibilmente con i dati di letteratura, emerge una dissociazione clinico-neuroradiologica [1]: nella nostra coorte, dei 4 pazienti che non riportavano segni cerebellari all'esame obiettivo neurologico, solo un paziente aveva un imaging negativo (ID5), mentre uno presentava il coinvolgimento dei soli globi pallidi (ID7), un altro il coinvolgimento simmetrico dei pallidi e dei dentati (ID2), e infine uno il quadro più complesso (atrofia cerebellare associata al coinvolgimento dei pallidi e del nucleo subtalamico, ID1) (Tab. II).

Per quanto concerne gli *aspetti epilettologici*, la storia naturale della malattia è caratterizzata comunemente da crisi ingravescenti nel tempo [6]. Le anomalie elettroencefalografiche riportate in letteratura annoverano elementi parossistici generalizzati e focali, fotosensibilità, rallentamento dell'attività di fondo e attività fusiforme asincrona in sonno; sono altresì descritti tracciati privi di anomalie [2]. Nella nostra casistica, abbiamo riscontrato la presenza di anomalie elettroencefalografiche in 7 pazienti, di cui solo due hanno manifestato epilessia (ID1, ID5). Nei pazienti non epilettici, sono state riscontrate anomalie aspecifiche già descritte in letteratura [1]. In uno di questi, si segnalano inoltre crisi in corso di febbre all'età di 8 anni (ID6), risoltesi senza necessità di terapia anticomiziale specifica. Con i dati strumentali disponibili non è stato possibile, ad oggi, rilevare delle chiare correlazioni tra il tracciato EEG e il quadro neuroradiologico corrispondente.

Gli *approcci farmacologici* nel nostro campione sono risultati eterogenei, spaziando da terapie somministrate con il fine di intervenire sulla via metabolica coinvolta a terapie per la gestione degli aspetti emotivo-comportamentali. Abbiamo analizzato più nello specifico i pazienti che hanno assunto GVG (Tab. II), inibitore irreversibile della GABA-transaminasi che determina un incremento del GABA liquorale e una potenziale riduzione di semialdeide e GHB [7]. In letteratura viene riportato un miglioramento comportamentale e dell'epilessia refrattaria in circa 5/8dei pazienti trattati con GVG [17], tuttavia, non sussistono evidenze sull'efficacia del trattamento e sulla posologia più adeguata. Nel corso del follow-up nei 6 pazienti del nostro campione trattati con GVG, in 5 è stato rilevato un trend stabile o in positiva evoluzione delle competenze di sviluppo e comportamentali,

senza peraltro che emergesse epilessia, come descritto da alcuni studi [7]. Dei pazienti trattati con GVG un solo paziente (ID5) ha presentato epilessia farmacoresistente in epoca antecedente al trattamento farmacologico e senza mai raggiungere libertà da crisi. Si segnala che in un paziente (ID1) in trattamento con VPA, non indicato per il quadro metabolico, in lui diagnosticato molto tardivamente, si è riscontrato miglioramento del quadro epilettico, come descritto in precedenza [14]. Non è chiaro se l'evoluzione rilevata nella nostra coorte sia da addurre al trattamento farmacologico intrapreso o indipendente da esso; i dati di letteratura, d'altra parte, riportano un andamento peggiorativo del profilo comportamentale ed epilettologico nella storia naturale di malattia[6]. Al momento non sussiste una conferma definitiva sull'efficacia del GVG nella terapia del SSADH-D, data la discordanza dei dati presentati in letteratura [7]. Abbiamo, inoltre, indagato se un intervallo maggiore di malattia non trattata con GVG potesse rappresentare un aumentato rischio di sviluppare epilessia, dato il progressivo accumulo di metaboliti tossici, come è noto, accadere in altre encefalopatie neurometaboliche [18]. Nella nostra popolazione, tuttavia, non appare esservi una chiara correlazione tra periodo di malattia non trattata ed epilessia: dei 5 pazienti che hanno avviato la terapia con GVG dopo i 5 anni di età, solo un paziente ha presentato epilessia. Dei due pazienti che non hanno avviato terapia farmacologica non sono disponibili dati di follow-up.

In merito agli effetti diretti del GVG sui valori di GHB, le variazioni del metabolita nelle urine, studiate longitudinalmente, non sembrano dipendere in maniera prevedibile dall'introduzione di terapia con GVG né da suoi aggiustamenti posologici. Peraltro, i valori urinari di GHB non sembrano correlati chiaramente con la severità fenotipica (Tab. II), contrariamente a quanto evidenziato in letteratura, che riporta una correlazione tra incremento del GHB su plasma e urine e la maggior compromissione clinica [19]. Infatti, tra i 6 pazienti trattati, 4 hanno visto una riduzione di entità variabile (Tab. II), in un caso (ID9) non si è riscontrata una riduzione significativa di GHB, con livelli pressoché sovrapponibili a quelli rilevati all'inizio della terapia, mentre in un altro caso (ID6) si è assistito ad un incremento nelle urine pari a 5 volte del metabolita in esame, in contrapposizione con quanto rilevato nel plasma (discordanza potenzialmente riconducibile all'influenza di fattori quali età, assunzione di terapia farmacologica, stato di idratazione sulla clearance renale). Si segnala che nessuno dei nostri pazienti ha raggiunto un range di normalità del metabolita. Nella coorte di pazienti GVG-naive (3/9), non è stato possibile esaminare le potenziali variazioni di GHB indipendenti dall'introduzione della terapia con GVG, per mancanza di dosaggi seriati e sequenziati nel tempo. Diversi studi longitudinali hanno dimostrato la presenza di una riduzione progressiva delle concentrazioni di GHB, caratterizzante la storia naturale della patologia indipendentemente dalla assunzione di GVG [6]. Il principale effetto collaterale del trattamento protratto con GVG consiste nel DCV, per effetto cumulativo dose- e tempo-dipendente [20]. Nessuno dei nostri pazienti presentava deficit perimetrici prima dell'introduzione di GVG (Tab. II). Il DCV è stato osservato in 4/6 soggetti trattati, dopo un lasso di tempo compreso tra 3 e 8 anni dall'avvio di GVG. In un soggetto del campione i dati relativi alla perimetria non risultano pervenuti (ID5). Solo ID2 ha presentato una normalizzazione dei parametri perimetrici dopo circa 2 mesi dalla riduzione del GVG e dall'introduzione di piridossina (Tab. II). Alla luce di tale evidenza aneddotica e nell'ipotesi che tale cofattore potesse avere un ruolo protettivo sui possibili effetti collaterali visivi del GVG, come già descritto in altri quadri neurometabolici [21], è stata proposta integrazione con Vitamine del gruppo B (5 pazienti con Piridossina e 1 con multivitaminico del gruppo B) a tutti i pazienti in terapia con GVG. Malgrado ciò, nel nostro campione, 4 dei pazienti trattati hanno presentato deficit del campo visivo, pertanto non è possibile, con i dati attuali, confermare l'ipotesi di efficacia di tale supplementazione.

Le *varianti geniche* identificate nella nostra coorte comprendono tre mutazioni precedentemente caratterizzate dal punto di vista fenotipico [10]. La mutazione *c.1226G > A/p.Gly409Asp* in omozigosi è stata descritta in un paziente (ID4) che presenta un fenotipo moderato. Tale variante in letteratura, in omozigosi ed eterozigosi composta, si associa ad un fenotipo severo [22] e risulta tra le più frequentemente riscontrate [10]. La mutazione *c.278G > T/p.Cys93Phe* è stata riscontrata in eterozigosi composta in una paziente con fenotipo lieve-moderato (ID2) ed in un paziente con fenotipo moderato (ID6), mentre è presente in omozigosi in un caso con quadro di epilessia mioclonica farmacoresistente (ID5). Tale variante, in eterozigosi composta e in omozigosi, per quanto noto, si associa ad un fenotipo severo [17,22]. La variante *c.612G > A/p.Trp204Ter,* riscontrata in eterozigosi composta in uno dei nostri pazienti con fenotipo lieve-moderato (ID3), è stata descritta in letteratura in eterozigosi in un paziente con fenotipo lieve[9]. Le restanti mutazioni, riscontrate, non sono state ancora riportate in letteratura; tra queste, la variante *c.1020T > G/p.Cys340Trp* è presente in eterozigosi composta in due dei nostri pazienti (ID8, ID9) che presentano un fenotipo lieve.

Sebbene i dati clinico-strumentali nella nostra casistica risultino difficilmente interpretabili in maniera univoca, essi appaiono globalmente sovrapponibili a quelli precedentemente pubblicati [1], nonostante la complessiva eterogeneità a livello interindividuale nella coorte in

esame.
Seppure SSADH-D sia una condizione genetico-metabolica rara, appare necessario includerlo tra le ipotesi diagnostiche differenziali in pazienti con disturbo complesso del neurosviluppo caratterizzato da DI, sfumati segni neurologici e compromissione linguistica, specie dinanzi ad un eloquio tendenzialmente scandito e segni di disprassia verbale e orale. In tali quadri clinici appare opportuno il dosaggio degli acidi organici urinari per escludere un incremento del GHB ed una RMN encefalo con particolare attenzione ai nuclei pallidi e dentati. La diagnosi biochimica e clinico strumentale sarà poi confermata geneticamente.
Per quanto concerne *l'approccio farmacologico con GVG*, pur mancando un accordo univoco sul suo utilizzo [7], segnaliamo un trend migliorativo (o quantomeno di stabilizzazione) nella maggioranza dei nostri pazienti trattati, seppur manchi una chiara correlazione tra l'epoca di intervento e la posologia somministrata. La somministrazione del GVG deve essere valutata sulla base del rapporto rischio/beneficio, considerati gli effetti collaterali descritti, valutandone la sospensione in assenza di miglioramenti sul lungo periodo. I benefici della Piridossina appaiono di dubbia interpretazione e meritevoli di ulteriori studi.
Allo stato dell'arte non esistono linee guida di intervento definite, è pertanto auspicabile stabilire un consensus multicentrico al fine di codificare un protocollo standardizzato diagnostico e terapeutico. Opportuna, pertanto, la prosecuzione della raccolta di dati di storia naturale su un numero maggiore di soggetti, al fine di ottenere evidenze più significative di correlazione genotipo-fenotipo, in particolare attraverso la valutazione dell'impatto delle diverse varianti genetiche sulla struttura proteica e conseguentemente sulla sua funzione.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano la collega dell'IRCCS Fondazione Stella Maris, logopedista dr.ssa Renata Salvadorini, per la collaborazione nell'analisi e nella revisione dei dati clinico-logopedici disponibili.
Lo studio risulta parzialmente supportato dal Ministero Italiano della Salute, Ricerca Corrente 2023 Linea 1, IRCCS Fondazione Stella Maris.

Bibliografia

1 Pearl PL, DiBacco ML, Papadelis Christos T, et al. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency: Review of the Natural History Study. J Child Neurol 2021;36:1153-1161.
2 Kim K-J, Pearl PL, Jensen K, et al. Succinic semialdehyde dehydrogenase: biochemical-molecular-clinical disease mechanisms, redox regulation, and functional significance. Antioxid Redox Signal 2011;15:691-718.
3 Jansen EE, Struys E, Jakobs C, et al. Neurotransmitter alterations in embryonic succinate semialdehyde dehydrogenase (SSADH) deficiency suggest a heightened excitatory state during development. BMC Dev Biol 2008;8:112.
4 Pearl PL, Gibson KM, Cortez MA, et al. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency: lessons from mice and men. J Inherit Metab Dis 2009;32:343-352.
5 Pearl PL, Wiwattanadittakul N, Roullet J-B, et al. Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency. In Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 1993-2024.
6 DiBacco ML, Roullet J-B, Kapur Kush MN, et al. Age-related phenotype and biomarker changes in SSADH deficiency. Ann Clin Transl Neurol 2019;6:114-120.
7 Gropman A. Vigabatrin and newer interventions in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. Ann Neurol 2003;54 Suppl 6:S66-72.
8 Afacan O, Yang E, Lin AP, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) and spectroscopy in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. J. Child Neurol 2021;36:1162-1168.
9 DiBacco ML, Pop A, Salomons GS, et al. Novel ALDH5A1 variants and genotype: Phenotype correlation in SSADH deficiency. Neurology 2020;95:e2675-e2682.
10 Latzer IT, Roullet JB, Cesaro S, et al. Phenotypic correlates of structural and functional protein impairments resultant from ALDH5A1 variants. Hum Genet 2023;142(12):1755-1776.
11 Sergi C, Parayil Sankaran B. Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency. In StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2024.
12 Malaspina P, Roullet J-B, Pearl PL, et al. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (SSADHD): Pathophysiological complexity and multifactorial trait associations in a rare monogenic disorder of GABA metabolism. Neurochem Int 2016;99:72-84.
13 Gross-Tsur V, Banin E, Shahar E, et al. Visual impairment in children with epilepsy treated with vigabatrin. Ann Neurol 2000;48:60-64.
14 Vanadia E, Gibson KM, Pearl PL, et al. Therapeutic Efficacy of Magnesium Valproate in Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency. JIMD Reports 2013:8:133-137.
15 Ebrahimi-Fakhari D, Pearl PL. Movement Disorders and Inherited Metabolic Disorders: Recognition, Understanding, Improving Outcomes. Cambridge University Press 2020.
16 Ziyeh S, Berlis A, Korinthenberg R. et al. Selective involvement of the globus pallidus and dentate nucleus in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. Pediatr Radiol 2002;32:598-600.
17 Didiášová M, Banning A, Brennenstuhl H, et al. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency: An update. Cells 2020;9:477.
18 Liu XM, Li R, Chen SZ, et al. Screening of inherited metabolic disorders in infants with infantile spasms. Cell Biochem Biophys 2015;72:61-65.

[19] Peters TMA, Engelke UFH, de Boer S, et al. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency in mice and in humans: An untargeted metabolomics perspective. J Inherit Metab Dis 2023 Jul 16.

[20] Malmgren K, Ben-Menachem E, Frisén L. Vigabatrin visual toxicity: evolution and dose dependence. Epilepsia 2001;42:609-615.

[21] Ohkubo Y, Ueta A, Ito T, et al. Vitamin B6-responsive ornithine aminotransferase deficiency with a novel mutation G237D. Tohoku J Exp Med 2005;205:335-342.

[22] Akaboshi S, Hogema BM, Novelletto A, et al. Mutational spectrum of the succinate semialdehyde dehydrogenase (ALDH5A1) gene and functional analysis of 27 novel disease-causing mutations in patients with SSADH deficiency. Hum Mutat 2003;22:442-450.

L'INTERVISTA

Intervista alla Dott.ssa Anna Ardissone, neuropsichiatra infantile della S.S. Malattie metaboliche, degenerative e neuromuscolari della NPI-1 - IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano e professoressa a contratto della scuola di specializzazione di Neuropsichiatria Infantile dell'Università Statale di Milano

a cura di Stefano Parravicini della Redazione SINPIA

Oggetto dell'intervista: Ardissone A, Ferrera G, Lamperti C, Tiranti V, Ghezzi D, Moroni I, Lamantea E. *Phenotyping mitochondrial DNA-related diseases in childhood: A cohort study of 150 patients*. Eur J Neurol . 2023 Jul;30(7):2079-2091. https://doi.org/10.1111/ene.15814

Visualizza qui la video intervista *https://vimeo.com/919510681?share=copy*

Per questo primo numero del 2024 abbiamo scelto di intervistare la dott.ssa Anna Ardissone, neuropsichiatra infantile della S.S. Malattie metaboliche, degenerative e neuromuscolari afferente alla NPI-1 dell'IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" di Milano. La Dott.ssa Ardissone è anche professoressa a contratto della scuola di specializzazione di neuropsichiatria infantile dell'Università Statale di Milano. Nell'intervista si discute un articolo pubblicato a luglio 2023 sullo *European Journal of Neurology* sul tema della fenotipizzazione, a partire da un'ampia coorte di pazienti, delle patologie pediatriche legate ad alterazioni del DNA mitocondriale.

Dott.ssa Ardissone, per cominciare le chiediamo di raccontare brevemente ai lettori da dove nasce questo studio e di presentarci gli autori.

R. L'idea di questo lavoro è nata dalla necessità di acquisire dati epidemiologici e clinici sulle patologie legate a difetti del DNA mitocondriale in età pediatrica. Nel loro complesso, le malattie mitocondriali sono le malattie neurometaboliche genetiche più frequenti in età pediatrica e costituiscono un capitolo molto complesso della neurologia pediatrica, sia dal punto di vista clinico che genetico. Queste patologie sono infatti caratterizzate da alterazioni a carico dei mitocondri, organelli intracellulari che hanno la particolarità di possedere un DNA "proprio": il DNA mitocondriale. Di conseguenza, un difetto di funzione mitocondriale può essere conseguente sia a un'alterazione del DNA nucleare che di quello mitocondriale. Quindi l'eziologia genetica da indagare in questi casi è duplice.

Nell'adulto sono più frequenti e soprattutto ben definite dal punto di vista clinico, le forme da difetto del mtDNA e, di conseguenza anche l'iter diagnostico è più definito e "agevole" per i clinici.

Diversamente non ci sono dati su casistiche in età pediatrica. Per questo motivo sono poche le conoscenze sui fenotipi associati, l'eventuale differenza rispetto alle forme da difetti del DNA nucleare e sulla loro frequenza; questo comporta spesso un ritardo o un'omissione diagnostica.

È nata quindi l'esigenza di acquisire queste informazioni rivalutando i dati dell'ampia casistica di patologie mitocondriali pediatriche disponibile nel nostro Istituto e raccolte negli ultimi vent'anni.

Il lavoro ha coinvolto l'équipe clinica che tradizionalmente si occupa di queste patologie nel nostro Istituto, in collaborazione con quella di laboratorio, responsabile delle procedure previste nell'iter diagnostico.

Ha già menzionato alcuni degli importanti scopi di questo lavoro. Le chiederei quindi un approfondimento sugli obiettivi specifici e sulla metodologia del progetto.

R. Nel dettaglio, ci siamo posti tre obiettivi: definire la frequenza di questi quadri nel contesto generale delle patologie mitocondriali, dettagliarne le caratteristiche cliniche individuando le eventuali differenze sia con le forme ad esordio adulto sia con le patologie mitocondriali pediatriche secondarie a difetti del DNA nucleare, e caratterizzare eventuali nuovi fenotipi clinici.

Il lavoro è quindi consistito nell'acquisire e interpretare criticamente informazioni utili per migliorare l'iter diagnostico-terapeutico e soprattutto il counselling genetico per questi pazienti e le loro famiglie. I difetti a carico del DNA mitocondriale infatti seguono meccanismi di trasmissione diversi rispetto a quelli mendeliani e sono associati a un elevato rischio di ricorrenza, ma sono individuabili solo con metodiche specifiche.
Con questo focus abbiamo rivalutato i dati disponibili nel nostro Istituto relativi alla casistica storica (ultimi vent'anni) dei pazienti pediatrici con diagnosi di malattia mitocondriale, individuando un sottogruppo di soggetti con difetti a carico del DNA mitocondriale. Su questa popolazione sono stati raccolti i dati anamnestici, clinici, strumentali e di laboratorio. La coorte è stata poi suddivisa in base ai diversi fenotipi individuati e, per ciascun gruppo, sono state analizzate nel dettaglio le caratteristiche specifiche.

Quali sono stati quindi i risultati principali di questo studio?

R. Nel complesso, la nostra casistica storica comprendeva circa mille soggetti con patologia mitocondriale, di cui centocinquanta con un difetto a carico del DNA mitocondriale. Questo significa che, nel nostro campione pediatrico, la frequenza di questi quadri era circa di un paziente su sei. Questo conferma la maggiore frequenza in età pediatrica di patologie mitocondriali con coinvolgimento del DNA nucleare, ma contemporaneamente quantifica l'incidenza delle condizioni causate da difetti del DNA mitocondriale, che sono risultate essere tutt'altro che eccezionali.
Nel nostro campione sono stati individuati undici gruppi fenotipici, di cui uno mai descritto prima in letteratura.
Per gli altri dieci sono stati applicati i criteri della classificazione clinica attualmente vigente. La sindrome di Leigh – la più comune malattia mitocondriale in età pediatrica – è risultata la condizione più frequente, seguita dalle sindromi MELAS e MERFF e dalla sindrome di Kearns-Sayre. Queste sono malattie mitocondriali note da tempo, ma l'analisi della nostra casistica ha evidenziato delle novità rispetto ai dati disponibili in letteratura e derivati da descrizioni aneddotiche o piccole coorti. In particolare, abbiamo identificato spesso, a differenza delle manifestazioni di queste sindromi in età adulta, fenotipi meno conclamati. Questo riscontro sembra quindi suggerire analisi mirate, nel sospetto di queste patologie, anche in casi con sintomatologia meno conclamata rispetto all'adulto.
Altri dati interessanti sono emersi rispetto alla neuropatia ottica di Leber, un quadro di neuropatia progressiva con esordio in età giovane-adulta per cui oggi è disponibile una terapia, prescrivibile però solo al di sopra dei dodici anni. Il 20% del nostro campione presentava una diagnosi di neuropatia ottica di Leber, ma il dato interessante è che un terzo di questi aveva manifestato un esordio di malattia precedente ai dodici anni. Questo riscontro fornisce un'indicazione importante, perché dimostra in modo scientificamente verificato la necessità di ampliare la finestra di prescrivibilità dei trattamenti disponibili.
Abbiamo ottenuto risultati rilevanti anche rispetto al coinvolgimento extra-neurologico. Per definizione, le malattie mitocondriali sono considerate patologie multisistemiche. Nella nostra casistica invece, a eccezione dei casi di Sindrome di Pearson caratterizzati per definizione da manifestazioni esclusivamente ematologiche, il coinvolgimento extra-neurologico, sia isolato che nel contesto più complesso di un'encefalopatia, era estremamente raro e più frequentemente circoscritto all'ambito cardiologico. Questo è un dato nuovo che conferma la prevalenza del coinvolgimento delle strutture neurologiche in età pediatrica. Inoltre, questa è un'importante differenza rispetto ai fenotipi dell'età adulta legati ai medesimi difetti molecolari, dove il coinvolgimento extra-neurologico è pressoché costante.
È stato infine descritto un nuovo fenotipo associato a difetti del DNA mitocondriale: una leucodistrofia cavitante. Questa patologia pediatrica geneticamente determinata è oggi sempre meglio caratterizzata dal punto di vista molecolare, ma finora era stata descritta come unicamente associata a difetti del DNA nucleare. Nella nostra casistica abbiamo individuato un paziente con questa patologia conseguente a una mutazione nel gene mitocondriale MT-CO3 associato a un difetto del complesso IV. Il sequenziamento del DNA mitocondriale ci ha permesso di individuare, seppur in modo inaspettato, il difetto genetico e di porre la diagnosi. La stessa mutazione è stata poi confermata anche nella madre che è risultata affetta (i difetti del DNA mitocondriale si trasmettono per via matrilineare) ed è stata presa in carico, ampliando anche il counselling genetico all'intero nucleo familiare.
Sono stati infine identificati i possibili fattori prognostici negativi, di cui il principale è risultato essere l'esordio precoce, in particolare nei quadri delle sindromi di Pearson e di Leigh.

Quali conclusioni si possono trarre dal vostro lavoro? Qual è il take-home message per la pratica clinica?

R. In primo luogo, il nostro lavoro ha ampliato e approfondito le informazioni disponibili, permettendo di migliorare la comprensione di questo gruppo nosografico. Secondariamente, i nostri risultati hanno un impatto anche sulla pratica clinica. Infatti, l'analisi della casistica storica ha evidenziato fenotipi atipici o mai precedentemente descritti, in cui era stato razionalmente

proseguito l'iter diagnostico in ambito mitocondriale a fronte di elementi (es. analisi biochimica su biopsia muscolare) che sostenevano un sospetto diagnostico di questo tipo. Quindi, rispetto alla pratica clinica in neuropsichiatria infantile, i nostri risultati implicano che sia giustificato procedere a indagini genetiche specifiche, estese anche allo studio del DNA mitocondriale, anche di fronte a quadri clinici atipici o mai descritti, se il sospetto di patologia mitocondriale è fondato. Questo tipo di condotta infatti può avere un grande impatto sia sulla definizione diagnostica che sulla possibilità di effettuare un counselling genetico familiare accurato.

Infine, rispetto alla ricaduta immediata del nostro lavoro sulla clinica, cito nuovamente i risultati relativi alla neuropatia ottica di Leber: è stato possibile identificare una nuova popolazione, cioè i soggetti con esordio al di sotto dei dodici anni che finora si ritenevano meno coinvolti, come potenziali destinatari della terapia attualmente disponibile per questa patologia, sostenendo la necessità di ampliarne i criteri di prescrivibilità.

L'INTERVISTA

Intervista alla Dott.ssa Anna Rosati responsabile della UOC di Neuropsichiatria Infantile di Trento e Presidente dell'IPSE Group

a cura di Caterina Zanus della Redazione GINPEE

Oggetto dell'intervista: Rosati A, L'Erario M, Bianchi R, Olivotto S, Battaglia DI, Darra F, Biban P, Biggeri A, Catelan D, Danieli G, Mondardini MC, Cordelli DM, Amigoni A, Cesaroni E, Conio A, Costa P, Lombardini M, Meleleo R, Pugi A, Tornaboni EE, Santarone ME, Vittorini R, Sartori S, Marini C, Vigevano F, Mastrangelo M, Pulitanò SM, Izzo F, Fusco L. KETASER01 protocol: What went right and what went wrong. Epilepsia Open. 2022 Sep;7(3):532-540. https://doi.org/10.1002/epi4.12627

Visualizza qui la video intervista *https://vimeo.com/919511734?share=copy*

Per questo numero del 2024 del Giornale di Neuropsichiatria dell'Età evolutiva intervistiamo oggi la dottoressa Rosati, esperta nel campo della neurologia pediatrica e in particolare dell'epilessia, attualmente responsabile della Neuropsichiatria Infantile Ospedaliera di Trento e Presidente dell'IPSE Group, *Italian Pediatric Status Epilepticus Group*, gruppo multidisciplinare di neurologi, neuropsichiatri infantili, pediatri e intensivisti, impegnati nello studio della gestione e del trattamento dello stato epilettico in età pediatrica.
Intervistiamo la dottoressa a proposito di un articolo, di cui è prima autrice, che è stato pubblicato su Epilepsia Open e che descrive l'esperienza italiana di uno studio multicentrico randomizzato controllato sull'efficacia della ketamina nel trattamento dello *status epilepticus* refrattario in età pediatrica.
Lo studio, promosso dall'Ospedale Meyer di Firenze, è stato coordinato dalla dottoressa Rosati e ha visto coinvolti 10 centri italiani.

Chiediamo alla dottoressa di illustrarci brevemente il lavoro

R. Ringrazio la SINPIA di questa possibilità e dell'interesse che ha mostrato per questo lavoro. Questo è uno studio che è partito nel 2015 dalla collaborazione di professionisti, intensivisti e neurologi pediatri, e che quindi ha messo insieme due figure estremamente importanti nella gestione dello stato epilettico, i veri protagonisti, e ha messo insieme 10 ospedali pediatrici: il Meyer, come centro promotore, Bologna, Trieste, Bambino Gesù, Gemelli, Torino, Verona, Ancona, Padova, Milano. I professionisti di questi 10 ospedali si sono riuniti più volte prima di arrivare alla formulazione di un protocollo ben ragionato. Questo va detto perché, come vedremo, forse è stato proprio questo uno dei motivi del fallimento dello studio.
Si tratta di uno studio multicentrico randomizzato controllato, in aperto; in aperto perché oltre all'obiettivo principale dello studio, che voleva dimostrare la superiorità della ketamina versus tiopentale, propofol, midazolam a dosi anestetiche, il secondo obiettivo dello studio era la possibilità di non intubare il paziente con l'uso della ketamina, impedendo così che lo studio potesse essere in cieco. L'originalità dello studio era poi quella del ricorso al modello sequenziale, strumento statistico che permette di arrivare all'obiettivo con un campione ridotto di pazienti. Facendo una stima, avevamo calcolato che potevano essere sufficienti circa 57 pazienti per dimostrare la superiorità della ketamina versus gli anestetici convenzionali, come TPS, propofol e midazolam. Il protocollo farmacologico garantiva che tutti i pazienti arrivassero alla randomizzazione nello stesso modo, ovvero in uno scenario terapeutico condiviso pur se in presenza di eziologie diverse. Abbiamo quindi standardizzato non tanto la prima linea, che, come sappiamo, dipende dal territorio, spesso dai genitori, dal pronto soccorso, quanto la seconda linea, che prevedeva l'utilizzo di soli due farmaci, dintoina e fenobarbital, proprio sulla base delle evidenze della letteratura. E poi prevedeva, come dato innovativo, l'uso di midazolam in continuo, sempre come seconda linea, ma arrivando anche a dosaggi anestetici prima della randomizzazione; questo è stato fatto a tutela del paziente stesso, cercando di selezionare solo quei pazienti che avevano una refrattarietà tale anche al midazolam da giustificare una randomizzazione su

linee terapeutiche di terza linea. Cosa è successo? È successo che dopo 5 anni, nel marzo 2020, avendo arruolato solo 10 pazienti ci siamo interrogati sul perché di questo. Abbiamo scoperto che non erano ridotti gli stati epilettici, bensì erano diminuiti i pazienti con una refrattarietà dello stato tale da poter essere arruolati. Abbiamo chiuso lo studio nel marzo 2020 per *futility*. Ma la *futility*, ragionando, consisteva nel fatto che in molti pazienti la somministrazione di midazolam in continuo da subito e a dosi adeguate interrompeva lo stato. Questa è stata un'osservazione importante. Dopo la chiusura dello studio KETASER01 abbiamo deciso di coinvolgere anche il Gaslini di Genova, e di raccogliere in un database i dati riguardanti lo *status epilepticus* degli ultimi 11 anni in 11 Centri, per avere conferma dell'ipotesi che la riduzione degli stati epilettici refrattari fosse legata ad una seconda linea "ben fatta" e non ad una riduzione degli stati stessi. Abbiamo visto, infatti, che il numero di pazienti osservati negli 11 centri non erano diverso nei 5 anni prima dello studio KETASER01 e dopo lo studio. Quello che era cambiato era l'approccio al paziente, e questo anche in quei centri che, pur non avendo arruolato, avevano gestito lo stato epilettico in maniera diversa, anche senza una applicazione così rigorosa del protocollo. L'analisi del database ci ha permesso di fare una serie di considerazioni che in parte troviamo anche in letteratura. Lo stato epilettico è una condizione che richiede un approccio multidisciplinare, richiede cioè l'intervento di più attori, il primo, che nel nostro studio KEATASER01 non era stato preso in considerazione, è il medico del territorio e il medico del DEA, da cui tutto parte e a cui dobbiamo pensare di rivolgerci affinchè da subito l'intervento terapeutico sia il più adeguato possibile alle linee guida, che per giunta ci dicono che è proprio nella prima linea che le evidenze di efficacia sono maggiori. Tutti gli "attori" coinvolti nella gestione dello stato epilettico devono essere coinvolti, partendo dal territorio per arrivare alla terapia intensiva. Ad oggi quello che manca, non solo in Italia, è un percorso diagnostico terapeutico condiviso che vada dal territorio alla terapia intensiva; purtroppo, infatti, anche all'interno dei singoli centri la scelta dei farmaci, soprattutto per quelli di seconda linea, varia in base alla familiarità del singolo specialistica con un farmaco rispetto ad un altro, e a dosaggi diversi: un esempio per tutti il midazolam che viene usato a dosaggi variabili da 0.1 a 0.3 mg/kg. È auspicabile il coinvolgimento di tutti le figure professionali per arrivare ad un trattamento dello stato epilettico condiviso e uniforme, su tutta l'Italia, e un miglioramento della gestione e della prognosi dello *status epilepticus* in età pediatrica.

Così è nato l'IPSE group. Quello che stiamo facendo adesso, partendo dal lavoro che oggi voi avete scelto come articolo da discutere, è colmare le carenze dell'organizzazione territoriale e ospedaliera, trovando delle soluzioni.

È proprio questo il motivo per cui è stato segnalato questo lavoro: la sottolineatura di come un apparente fallimento, ma solo apparente, può essere un'occasione per rianalizzare un percorso, dei dati, delle procedure. Lavoro particolarmente importante in una condizione come quella dello status epilepticus del bambino che ha in sé delle criticità importanti: l'urgenza, la necessità quindi di interventi tempestivi ma molto coordinati, la multidisciplinarietà, la coordinazione tra competenze diverse ma spesso anche tra setting diversi (pronto soccorso, rianimazione, reparto) o addirittura tra istituti diversi. Quindi un forte bisogno di rete e di coordinazione.

R. Certo, e in questo dobbiamo dire che le società scientifiche sono un grande aiuto; oltre alla SINPIA, tutte le società scientifiche della neurologia pediatrica, dell'urgenza e della rianimazione, dando l'endorsement all'IPSE group, hanno mostrato l'interesse nel condividere la nostra mission: arrivare a un trattamento standardizzato e ragionato dello stato epilettico su scala nazionale che parta dal territorio e arrivi alle terapie intensive. L'obiettivo è quello di fornire ad ogni paziente epilettico noto da parte dello specialista che lo segue una scheda con le indicazioni terapeutiche che possano essere a disposizione dell'infermiere dell'emergenza territoriale (ricordiamo che l'ambulanza che arriva a domicilio non ha spesso il medico a bordo ma l'infermiere); questo grazie al coinvolgimento della società italiana degli infermieri dell'emergenza urgenza territoriale che ha dato una forte adesione al nostro progetto. Con una scheda da dare al genitore l'infermiere o il medico di primo soccorso può essere informato su cosa fare in un paziente già seguito per epilessia, pensiamo per esempio a quanto già in atto in alcune città per i pazienti con Sindrome di Dravet e che dobbiamo fare in modo che si realizzi su scala nazionale. Una scheda inoltre per i pazienti che presentano una prima crisi prolungata dovrebbe essere messa a disposizione di tutte le ambulanze. Una scheda "crisi", in cui ci siano le poche informazioni che l'infermiere o il medico dell'ambulanza devono reperire e che sono importantissime per il medico di pronto soccorso che si vede arrivare un bambino fino ad allora sconosciuto con un inquadramento fatto in maniera adeguata e con un intervento da subito adeguato, che potrebbe garantire per un'evoluzione migliore. Questo è quello che noi dell'IPSE Group ci auspichiamo e che speriamo, anche grazie alla SINPIA e alle altre società scientifiche, di riuscire a fare.

Speriamo di riuscirci. Non è facile trovare la via giusta tra i protocolli, rigidi ma necessari, e la loro applicazione nella pratica quotidiana che poi richiede flessibilità ma soprattutto sensibilizzazione, formazione, conoscenza

R. Ne approfitto per aggiungere che tutto questo ragionamento è partito anche da un'attenta ricognizione del territorio, che è quella che hai fatto tu, attraverso una *survey* che hai portato avanti insieme a Paola Costa sul territorio nazionale e a cui hanno aderito più di 200 professionisti di vari ospedali in tutta Italia, non solo di terzo livello. La *survey* ha contribuito a fornire un'idea molto precisa su quello che è lo stato dell'arte nella gestione dello stato epilettico pediatrico e dal quale non si può prescindere se vogliamo migliorare la parte strutturale/organizzativa ma anche le conoscenze sulla gestione dello stato epilettico a livello nazionale.

Sezioni Regionali

Attività della Sezione Toscana SINPIA Anno 2023

Mario Landi, Roberto Leonetti, Riccardo Lo Parrino, Raffaella Turchi, Cornelia Alba Murano, Bruno Sales, Nerina Landi

AUSL Toscana Centro

IL CONTESTO REGIONALE

La Regione Toscana ha effettuato una massiccia riorganizzazione del suo sistema sanitario, accorpando le 12 ASL che ne facevano parte in tre grandi AUSL.
Sul piano dell'organizzazione della salute mentale per la fascia d'età infanzia-adolescenza, la rete regionale è attualmente costituita da tre grandi strutture ospedaliero-universitarie (AOU "Meyer" di Firenze, IRCCS "Stella Maris" di Pisa, AOU "Le Scotte" di Siena) in rapporto ognuna con i servizi territoriali dell'AUSL di riferimento. I servizi territoriali di Salute Mentale Infanzia e Adolescenza (SMIA) fanno parte del Dipartimento di Salute Mentale, che in ogni AUSL prevede un'Area SMIA, con un proprio Direttore di Area.
Come per altre realtà sanitarie è presente una certa disomogeneità tra le AUSL toscane rispetto all'organizzazione dei servizi SMIA territoriali.

LA SINPIA SEZIONE TOSCANA

Il 20.12.2021 si sono tenute le elezioni per il rinnovo del consiglio direttivo regionale, le cui azioni sono state in buona parte legate al raccordo con il Direttivo nazionale.
È stato pertanto possibile aderire alla "Survey sulla applicazione delle linee di indirizzo dei disturbi neuropsichiatrici e neuropsichici dell'infanzia e dell'adolescenza" e all'indagine sulla rilevazione dei posti letto nei Presidi Ospedalieri. Ne è risultato un quadro molto disomogeneo tra le varie zone della regione. In particolare, è emersa la scarsità dei posti letto (dato il parametro di 7 posti letto/100.000 abitanti) con difficoltà nel dare risposte in ricovero soprattutto alle situazioni di emergenza-urgenza psichiatrica.
Sono emblematiche la situazione de "Le Scotte", dove mancano posti letto dedicati, e quella della Fondazione "Stella Maris" che dispone di sei posti letto (1 a DH) ma senza PS e che pertanto può dare disponibilità solo programmate.
Nel 2022-23 è stato possibile partecipare ai lavori del tavolo regionale nella stesura delle "Linee di indirizzo per la qualificazione della risposta all'emergenza-urgenza psichiatrica nell'infanzia e nell'adolescenza e dei percorsi di cura residenziali e semiresidenziali". Sono state raccolte le buone prassi in atto, in particolare nella zona Toscana Sud Est e nella Toscana Centro, e redatto un documento unitario che riassume procedure efficaci di risposta. I lavori sono ancora aperti.
La Segreteria è stata un interlocutore a livello Regionale anche riguardo il percorso di transizione dall'età evolutiva a quella adulta. A questo proposito, si segnala la disomogeneità sul territorio regionale delle iniziative con una generale difficoltà nell'integrazione tra SMIA e Servizi Ambulatoriali Dipendenze (SERD) e criticità nella collaborazione in situazioni di confine (doppia diagnosi), anche in merito all'invio in strutture dedicate del SERD.
Per quanto riguarda i Disturbi dello spettro autistico sono state recepite dalla Regione le indicazioni ministeriali conseguenti al decreto su criteri e modalita di utilizzazione dei fondi per la cura dei soggetti con disturbo per l'anno 2022, ma si è avviata una commissione attuativa solo recentemente. Le criticità legate alla pandemia hanno ridotto il numero degli screening eseguiti dai pediatri ed attualmente si registra un aumento di segnalazioni per positività alla M-CHAT. Sono state altresì recepite e discusse a livello regionale le nuove "Linee Guida sulla Diagnosi e il trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti" dell'ISS, a partire dalle quali sono in corso i lavori per la stesura e il rinnovo dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) per l'autismo.
È da segnalare inoltre che in Regione sul tema della prevenzione, della valutazione dei bambini a rischio per disturbo dello spettro autistico e del follow-up (progetto NIDA) sono arrivate indicazioni ministeriali, ma non vi è stata una estensione completa a livello aziendale.
Per quanto riguarda i disturbi dell'apprendimento, due membri della segreteria hanno partecipato alla commissione per l'accreditamento di strutture private. In tale ambito sono state fatte delle riflessioni sull'attuazione delle nuove linee guida soprattutto per valutazione dei minori bilingue, non sempre applicata.
Nel 2022, in risposta all'aumento di accessi ai servizi SMIA di minori stranieri non accompagnati e di soggetti richiedenti

asilo sottoposti a torture fisiche e psichiche, è stata istituita una cabina di regia regionale per l'attuazione della "Linea guida per la programmazione degli interventi di assistenza e riabilitazione nonché per il trattamento dei disturbi psichici dei titolari dello status di rifugiato e dello status di protezione sussidiaria che hanno subito torture, stupri o altre forme gravi di violenza psicologica, fisica o sessuale", di cui ha fatto parte il Segretario regionale della Sezione Toscana SINPIA.
Il Segretario ha partecipato inoltre ai lavori del sottogruppo SINPIA sui migranti contribuendo alla redazione di un Webinar nel 2022, alla costituzione di eventi formativi nella AUSL Toscana Centro e partecipazione al Seminario SINPIA di Genova del 23-24 settembre 2022 "Antropologia della cura: i percorsi diagnostico-terapeutici con i minori migranti e le loro famiglie".

CRITICITÀ

Permane la grave criticità relativa al personale assegnato ai Servizi. L'aumento delle richieste, sia per quanto attiene ai disturbi del neurosviluppo che per la psicopatologia adolescenziale, non trova risposte sufficienti negli organici attuali. In particolare, risulta essere saturo il percorso della Tutela con invii dai Tribunali e la recente introduzione della Legge Cartabia impone un rimodellamento delle risposte con l'attivazione dei Consultori (DGRT 674/2023) su tutto il territorio regionale. Attualmente nella AUSL Toscana Centro questo è assente, mentre nelle altre AUSL regionali sono da tempo attivati. Il disagio giovanile e la fragilità dei nuclei familiari richiedono risposte articolate e l'integrazione tra istituzioni. A questo scopo, si segnala come buona prassi la costituzione de tavolo integrato della Città Metropolitana di Firenze a cui la Segreteria partecipa.
Il percorso dell'emergenza-urgenza psichiatrica in età evolutiva è ulteriormente ostacolato dall'insufficiente numero di posti in strutture terapeutiche semiresidenziali e residenziali:
Le cifre in aumento anche per quanto riguarda la disabilità in età evolutiva mettono a dura prova la tenuta delle Unità Funzionali Salute Mentale Infanzia e Adolescenza (UFSMIA) nei rapporti con le famiglie, con i Dipartimenti di Riabilitazione, con la Scuola e con il Servizio Sociale, impedendo l'applicazione concreta dei livelli essenziali di assistenza (LEA) e l'adesione alla recente normativa sull'inclusione scolastica. Ancora non è stato possibile utilizzare in modo omogeneo il Profilo di Funzionamento ICF orientato.

PROSPETTIVE FUTURE

Le questioni più urgenti a livello regionale riguardano ancora la definizione di una dotazione standard dei Servizi territoriali di SMIA in termini numerici e di tipologia professionale, l'adeguamento dei posti di urgenza nelle strutture ospedaliero-universitarie, l'incremento dell'offerta di strutture semiresidenziali e residenziali a livello di singola AUSL, l'adozione di un sistema unico regionale di cartella informatizzata, la ridiscussione del sistema di rapporti tra le UFSMIA e le strutture private convenzionate per le attività di riabilitazione, in particolare per rispondere ai bisogni dei percorsi dedicati ai disturbi dello spettro autistico.
È auspicabile che si possa dare seguito ai tavoli aperti a livello regionale, sia in merito alla gestione della emergenza-urgenza adolescenziale sia in merito all'accoglienza e alla presa in carico del minore migrante.

Bibliografia

1 DGR 1063/2015 "Linee di indirizzo per la qualificazione della risposta all'emergenza-urgenza psichiatrica nell'infanzia e nell'adolescenza" NBST, 2015.

2 DGRT 1003_2020 "Linee di indirizzo per la diagnosi precoce e la presa in carico dei Disturbi dello Spettro Autistico nel corso della vita" NBST, 27-7-2020.

3 Linea Guida sulla diagnosi e il trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti". ISS Comunicato stampa N°43/13 Ott 2023.

4 "Linea guida per la programmazione degli interventi di assistenza e riabilitazione nonché per il trattamento dei disturbi psichici dei titolari dello status di rifugiato e dello status di protezione sussidiaria che hanno subito torture, stupri o altre forme gravi di violenza psicologica, fisica o sessuale" (accordo CSR n.43 del 30 marzo 2017; DM 3-4-2017; G.U. N°95, 24-4-2017).

5 Delibera 674/2023 DGR 1508/2022che "Indirizzi regionali per le attività consultoriali" (BURT 2023).

6 Decreto legislativo n°66 del 13 - 2017 "Norme per la promozione dell'inclusione scolastica degli studenti con disabilità" (G.U. 16 - 5 - 2017, n°112,S.O.).

Dott. Mario Landi
Segretario SINPIA Toscana
E-mail: mario.landi@uslcentro.toscana.it

Spazio Associazioni

Il filo lilla

ilfilolilla APS_ETS è un'associazione no profit che nasce in Lombardia, nel 2018, da genitori desiderosi di sostenere altri genitori e familiari di persone affette da disturbi della nutrizione e alimentazione (DNA). Il nostro impegno si estende a livello nazionale, e siamo presenti in Puglia, Sicilia, Campania e Lazio. La nostra missione si basa sulla consapevolezza delle numerose difficoltà che queste condizioni comportano per le famiglie, gli amici e i parenti che spesso si trovano a fronteggiare tutti i disagi della malattia senza ricevere assistenza pubblica adeguata.

Inoltre, è impegnata nel promuovere attività di sensibilizzazione, prevenzione e informazione. Nel corso degli anni l'associazione ha realizzato iniziative, ha svolto attività, tutte finalizzate alla realizzazione della nostra missione prevista dallo statuto.

Ha attiva una rete telefonica dedicata per dare a chi ne ha bisogno un nostro primo contatto di accoglienza dove si ascolta, si informa e si indirizza. Si avvale di un sito internet, di una pagina Facebook e Instagram.

Dalla pagina contatti del sito ufficiale dell'associazione, chi ha bisogno può inviare una richiesta di aiuto, fare domande e chiedere informazioni.

Organizza gruppi di sostegno mensili e quindicinali per genitori e famiglie condotti da specialisti.

Organizza percorsi sulla "genitorialità" che coinvolgono un numero notevole di genitori anche non con figli con DNA.

Organizza corsi gratuiti di "scrittura creativa" della durata di 6 mesi dove i genitori possono *scriversi per leggersi*.

Organizza incontri con studenti e personale didattico nelle scuole di secondo grado allo scopo di sensibilizzare e prevenire con il supporto di specialisti e testimonianze di genitori e ragazzi.

Organizza gruppi gratuiti di "terapia genitoriale" guidati da una terapeuta familiare.

Organizza convegni rivolti alla cittadinanza sempre con professionisti ed esponenti delle istituzioni.

È inoltre impegnata, con un suo rappresentante, al sotto tavolo della Cabina di Regia per la Prevenzione e Cura dei DNA della Regione Lombardia, per proporre le richieste dei genitori al tavolo di regia costituito da tutti gli organi istituzionali che si occupano dei DNA

L'associazione partecipa a Bandi Regionali, Nazionali e progetti di rete. Questi progetti mirano a unire le forze per fornire il supporto e i servizi di cui c'è un'estrema necessità. Siamo orgogliosamente coinvolti insieme ad altre associazioni in un progetto di rete promosso da un bando della Regione Lombardia. Questo progetto mira a unire le forze per fornire il supporto e i servizi di cui c'è un'estrema necessità. Nel quadro di quest'iniziativa, abbiamo creato "Il Telefono Lilla," un numero gratuito, 02 89356444, a cui chiunque può rivolgersi per ottenere il supporto di esperti professionisti e ricevere informazioni cruciali sui centri di cura per i DNA in Lombardia, sui diritti degli studenti che lottano contro tali disturbi, e i diritti dei pazienti stessi.

Ogni anno i soci scelgono una meta per organizzare un "meeting" dove incontrarsi, per condividere le proprie esperienze, lavorare insieme su di sé e darsi quella forza per continuare il cammino intrapreso.

Tutte le attività e le iniziative elencate sono documentate sul sito dell'associazione nella categoria EVENTI.

DISTURBI DELLA NUTRIZIONE E DELL' ALIMENTAZIONE

CHIAMA 02 89 356 444

Parla con una persona esperta

Inquadra il QR code per scaricare questo volantino

- Informazioni diritti allo studio
- Orientamento ai centri DNA
- Informazioni diritti del malato

Con il contributo di cui agli artt. 72 e 73 del D.Lgs. 117/2017

RECCENSIONE

(RI)TROVATO IN LIBRERIA: LETTURE DA RISCOPRIRE

Giorgio Bert. Il medico immaginario e il malato per forza. Feltrinelli Editore 1974

di Caterina Zanus della Redazione SINPIA

Cari lettori,
con questo numero vi presentiamo la prima di una breve serie di recensioni che saranno dedicate a letture "storiche": libri considerati quasi antichi, forse "passati", ma non per questo da dimenticare e anzi magari proprio da ricordare.
Non appartengono forse al nostro quotidiano lavoro la rilettura del passato, la ricerca delle origini, il significare del ricordo, il confronto con il presente? E aggiungiamoci pure la disponibilità ad esplorare e la curiosità di comprendere tutto quanto prende forma dal confronto tra prospettive differenti, vengano esse da presenti diversi o da passati lontani.
Iniziamo questa serie con la recensione di una lettura che ci viene segnalata come "da non dimenticare" e vi invitiamo a inviarci le vostre segnalazioni: saremo felici di scoprirle e di raccogliere il vostro "perché leggere oggi questo libro".

Da affezionati ricordi a stimolanti rivisitazioni, dal moderno al vintage, e ritorno: raccogliamo idee e rinfreschiamo i pensieri. Buone (ri)letture a tutti!

Se non avete la fortuna di trovarlo su un polveroso scaffale di una vecchia libreria di reparto, quello più in alto dove non si arriva se non salendo su una sedia ma dove, si sa, stanno i libri "che non si possono certamente buttare via", potete trovarlo sul web, rivenduto nella sua edizione storica con scritta arancio su copertina nera, ordinabile e in arrivo in pochi giorni, o in una nuova veste elettronica di recente pubblicazione, prontamente scaricabile.
La recente riedizione è stata curata dalla collana *chiaviRivolta* la cui presentazione ben si addice all'apertura di questa serie di recensioni di libri del passato:
"Con la collana chiaviRivolta giochiamo a ribaltare il concetto di chiavi di volta, la cui funzione è reggere e mantenere stabile il sistema. Libri che hanno segnato un'epoca e che furono scritti per ribaltare i paradigmi, per fare una rivolta culturale, appunto, e che mantengono tutt'oggi il loro valore culturale e scientifico, vengono da noi pubblicati per essere messi a disposizione di nuovi occhi che sappiano reinterpretare e reinventare il presente e fare, della produzione culturale passata, un solido basamento per sguardi rinnovati".
Il medico immaginario e il malato per forza, di Giorgio Bert, veniva pubblicato nel 1974 all'interno della Collana *Medicina e Potere* diretta da Giulio Alfredo Maccacaro. La collana si era aperta qualche anno prima, nel 1971, con la pubblicazione del volume "*La medicina del capitale*", scritto coraggioso dello psichiatra francese Jean Claude Polack che discuteva il rapporto tra le disuguaglianze sociali e ambientali e l'insorgenza di molte condizioni patologiche, il tasso di mortalità e la qualità della salute delle persone; analizzava il sistema sanitario e la sua subordinazione al sistema produttivo e la funzione sociale di quanti vi operavano, in particolare del medico quale anello di congiunzione tra i due sistemi. Faceva da prefazione a quel volume di apertura una dura "lettera al presidente dell'Ordine dei Medici" in cui Maccacaro faceva il punto sui principali elementi costitutivi della complessa realtà socio-sanitaria allora in trasformazione: il malato e la sua malattia, la mutua, l'ospedale, il farmaco, il medico e la sua formazione. Professore di biometria e statistica medica presso la Facoltà di medicina e chirurgia dell'Università di Milano, Maccacaro fu fondatore della rivista *Epidemiologia e prevenzione*, promotore della medicina preventiva e di quel concetto di epidemiologia che sarà portatore di strumenti teorici e tecnici per una vera e propria rivoluzione culturale della medicina. Partecipe attivo, protagonista, all'interno del movimento della medicina critica, Maccacaro contribuì alla divulgazione di un pensiero che intendeva sottolineare come i determinanti sociali, ambientali e strutturali delle

malattie devono stare al centro della formazione del medico e di ogni attività di prevenzione e di cura, in un contesto istituzionale in grado di rappresentare valori e di confrontarsi efficacemente con i bisogni di salute delle persone nella complessità della realtà esistenziale. Temi oggi quanto mai cari alla medicina e in particolare modo alla neuropsichiatria infantile.

Ne "*Il medico immaginario e il malato per forza*", Giorgio Bert, medico impegnato nello stesso movimento, autore di testi di medicina sociale e di metodologia clinica, studioso degli aspetti sistemici della salute e della comunicazione medico-paziente, cercava di comprendere la logica dei problemi sanitari e i loro rapporti con la società che li ospita. Analizzava ed esplicitava, denunciava, rischi e pericoli di un rapporto medico-malato costruito sulle fondamenta di una medicina paternalistica e intorno ad un concetto di malattia come dipendenza se non addirittura come colpa: medico e malato, malato e ospedale, medico e università, medico e società, studente e docente, i complessi dualismi in analisi. In uno scritto esplicito, diretto, un'analisi profonda e appassionata. Alla sua morte, l'Ordine dei Medici di Torino nel recente 2022 ha ricordato Giorgio Bert come un "uomo di fine cultura che sapeva guardare il mondo con una lente precisa, forse impietosa, ma con la grazia di un artista."

Forse potremmo spostarlo oggi questo libro, dallo scaffale più in alto ad uno un pochino più a portata.

E magari giocare col pensiero e la curiosità mettendoci vicino un piccolo volume di oggi, edito da Einaudi nel 2018, altrettanto denso di sensibilità e umanità, e che peraltro ha nella sua bibliografia la medicina narrativa di Bert: *Diagnosi e destino*, di Vittorio Lingiardi. Qui la riflessione si sposta, dalla posizione di essere malato a quella di essere diagnosticato, perché tutti, "dal morbillo alla depressione, tutti, prima o poi, riceviamo una diagnosi", che "può modificare il corso della vita, in peggio o in meglio", "che è timore, *conoscenza* e *relazione*". *Conoscenza* diagnostica, intesa come quella capacità di sapere al tempo stesso concentrarsi sulle peculiarità del singolo, sulla sua specificità e irripetibilità, e accomunare il funzionamento di individui diversi, magari per accomunarli in una cura più efficace, per riuscire a dare, in base alle necessità e ai contesti, "senso e sensibilità" alla diagnosi, sapendo che "una *vera* diagnosi, ormai lo sappiamo, è sempre figlia di un tormento clinico". *Relazione* tra un medico ancora oggi alle prese con criteri e categorie diagnostiche, manuali e reti di sistemi classificatori nelle cui maglie rischia di rimanere impigliato, e un paziente ancora in cerca di un esperto ma oggi anche in grado di autodiagnosticarsi, con internet: "…cybercondriaci esploratori del corpo e dei suoi sintomi" è l'espressione che usa Lingiardi, e leggendola il pensiero non può non evocare in noi neuropsichiatri l'immagine di quanti adolescenti, forse sempre di più, chiedono oggi al mondo virtuale di rispondere alla loro disperata ricerca di identità, per poi chiedere al medico in carne e ossa di confermare loro la diagnosi, come se essere diagnosticato potesse risolvere il problema, l'eterno dilemma, di essere definito…

Nella direzione opposta, e potremmo dire su un asse opposto, verticale e non orizzontale, la diagnosi del *medico immaginario* del 1974 veniva calata dall'alto sul *malato per forza*, ad espressione di un sapere sbilanciato e a consolidamento di una posizione di potere che era tutt'altro che relazione.

Parte del *Il medico immaginario e il malato per forza* era dedicata alla formazione medica, alle carenze (omissioni, non casuali secondo Bert) del sistema universitario, e agli effetti di un metodo formativo basato sulla trasmissione tradizionale di un sapere che non si discute. Certamente molto è cambiato da allora, e quella parte di critica appartiene certamente ad altri tempi.

Questo volume ci viene invece oggi segnalato a memento di un passato che ha lottato per il diritto alla salute ma anche e soprattutto di un clima che ha dato spazio al pensiero critico, ovvero di un pensiero critico che ha saputo farsi spazio. Ma non solo: motivo della segnalazione è un pensiero alla bioetica e alle evoluzioni in questo campo, ai punti cruciali che riguardano la dignità della persona bisognosa di cure, fin dalla comunicazione della diagnosi, primo momento fondamentale di cura, ma anche e soprattutto laddove le cure non possono "guarire" nel senso tradizionale del termine ma oggi sempre di più assumono il grande, elevato, compito di alleviare, sostenere, accompagnare, con pazienza, umiltà, preparazione, umanità.

Come commentato da Alessandro Rinaldi nella postfazione alla nuova edizione, il libro di Bert è figlio di un clima, di un'atmosfera, di una cultura, di un mondo irripetibili, che non esistono più. Sono gli anni in cui si afferma il diritto alla salute, nasce il Servizio Sanitario Nazionale con la legge 833 del 1978.

Eppure, constata Rinaldi, oggi "il paradigma dominante di riferimento sia a livello internazionale che nazionale è ancora quello centrato sulla malattia e sui suoi principali fattori di rischio", le disuguaglianze in salute sono tutt'altro che in calo, così come i suicidi e le dipendenze patologiche e "anche il livello di benessere percepito, stabile per lungo tempo, sta diminuendo a causa soprattutto dell'erosione della solidarietà familiare, del peggioramento delle relazioni tra i membri della comunità e della perdita di fiducia nelle istituzioni".

E la conclusione è che "proprio per questo motivo rileggere oggi "il medico immaginario" potrebbe aiutarci ad aprire uno squarcio di possibilità all'interno di una realtà sociale vissuta ormai con fatalità e rassegnazione", a porci delle domande del tipo "come potrebbe essere altrimenti la mia pratica?", "e se non fosse sempre stato così?".

Lettere

Il conflitto israelo-palestinese e la salute mentale dei minori: il punto di vista del neuropsichiatra infantile

Renato Scifo

NPI presso l'UO di Neuropsichiatria dell'Infanzia e Adolescenza di Acireale, ASP Catania
Segretario della Sezione Regionale SINPIA della Sicilia e coordinatore delle Sezioni Regionali SINPIA

L'attuale conflitto riattivatosi nella Striscia di Gaza dopo il raid dei militanti di Hamas in territorio israeliano vede il più alto numero stimato di vittime civili in età minorile per unità di tempo della storia. Il mio punto di osservazione particolare è quello di neuropsichiatra dell'infanzia e dell'adolescenza che ha svolto una missione volontaria con l'ONG, premio Nobel per la pace nel 1999, Medici Senza Frontiere (MSF), per un periodo di 6 mesi, tra il 2005 e 2006. Allora quando la Striscia di Gaza, dalla stessa nazione occupante fu liberata dalle colonie israeliane illegali (così dichiarate da decine di risoluzioni dell'ONU, creando brevi momenti di euforia nella popolazione, che dal 1967 si vedeva precluso l'accesso al mare (una bambina presa in carico portava a casa delle bottiglie di acqua marina temendo da un momento all'altro il ritorno degli occupanti), la libera movimentazione, con campi profughi assistiti dall'Agenzia ONU dedicata, con grave crisi socio-economica, checkpoint militari, razionamenti di risorse essenziali. Immediatamente dopo, però, la Striscia di Gaza (36 km di lunghezza per 6 di larghezza, con circa 2 milioni di palestinesi, il 56% dei quali di età minorile) è stata sigillata da un muro di separazione militarizzato e diventata bersaglio di azioni militari definite ipocritamente selettive, ufficialmente finalizzate a sradicare sacche di resistenza armata o terroristica. Una ricerca indipendente della Queen University di Belfast riporta che il 98% dei bambini e adolescenti di Gaza soffre di disturbo da stress post-traumatico (DSPT), in comorbidità con tutte le tipologie di disturbi depressivi e ansiosi, che durante il percorso di crescita dell'individuo tendono a strutturarsi in disturbi di personalità o in patologia psichiatrica maggiore. Ogni nucleo familiare si trova da decenni, attraversando fasi di conflitto a "bassa, alta o altissima intensità", a gestire il contraccolpo psicologico in cui la quasi totalità delle famiglie è stata colpita da perdite traumatiche, oltre che da devastazioni ambientali (coinvolgenti ospedali, scuole, luoghi di culto, etc.), per la maggior parte vittime degli "effetti collaterali" di incursioni militari in aree con la più alta densità abitativa del mondo. La semeiologia del DSPT cronico documentato dai report dell'OMS e delle ONG è quella completa (*flashback* delle scene terribili vissute, che continuano a irrompere non appena la situazione ambientale le evoca, col corredo di disturbi funzionali e psicosomatici imponenti), con implicazioni biologiche, psiconeuroendocrine ed epigenetiche, quindi su organizzazione personologica e comportamentale in cui, oltre alle pesantissime modalità internalizzanti, si contrappongono organizzazioni difensive esternalizzanti che, di fatto, perpetuano la risposta simmetrica al conflitto, con anche i ben noti meccanismi di identificazione con l'aggressore ed espressività ormai transgenerazionale. Gli aiuti dell'OMS e delle principali ONG hanno attivato diversi progetti di salute mentale e supportato una rete di servizi territoriali di psichiatria infantile, con operatori multidisciplinari operanti veramente in condizioni a dir poco eroiche (essendo essi stessi direttamente coinvolti), con interventi che hanno sperimentato le diverse metodologie scientificamente validate (es. *debriefing*, *Eye Movement Desensitization and Reprocessing* [EMDR]). L'azione con cliniche mobili che ci portavano ad effettuare interventi domiciliari, con mediatori culturali ben formati, vedeva la possibile risposta positiva nei bambini, con aumento della capacità di *coping* e apertura a modelli identificatori costruttivi ("Mamma, ma potrei aiutare il mio popolo diventando anche io medico invece che martire in combattimento?"). La ripresa di un percorso evolutivo adattivo più funzionale viene però pesantemente frustrata dal reiterarsi di eventi estremi, quale quello attuale, inaccettabili dal punto di vista semplicemente umano, ma in cui ogni comunità scientifica ha il dovere di denunciare le micidiali conseguenze psicologiche immediate e transgenerazionali, che alimentano il circolo vizioso psicopatologico a dimensione collettiva. È fondamentale pertanto che si invochino, oltre ovviamente all'immediata cessazione delle operazioni militari, interventi non solo di ricostruzione infrastrutturale e di piena tutela dei diritti dell'infanzia, sanciti dalla Convenzione ONU del 1989, ma anche massicci, coordinati e duraturi investimenti in interventi sulla salute mentale della popolazione in età evolutiva.

CORRISPONDENZA
Renato Scifo - renato.scifo@aspct.it

LETTERE

Paralisi cerebrale infantile: dai *care pathways* al progetto riabilitativo integrato e individualizzato

Emanuela Pagliano

NPI presso Sezione Disordini dello Sviluppo Motorio, Struttura Complessa Epilettologia e Neurologia dello Sviluppo, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta"

Gentili Colleghi,
vi scrivo per condividere i contenuti del convegno inter-societario della Società Italiana di Neuropsichiatria Infantile (SINPIA) e della Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitativa (SIMFER) dal titolo "Dalle *care pathways* al progetto riabilitativo integrato e individualizzato" che si è svolto a Milano dal 14 al 16 settembre 2023.
Come ben precisato dalla nostra presidente Prof.ssa Elisa Fazzi e dalla Dott.ssa Laura Messina Responsabile rapporti con i giovani SIMFER, il convegno ha rappresentato un momento importante di aggiornamento sulle conoscenze e sui percorsi di cura per il bambino con paralisi cerebrale (PC).
tre i vettori: sapere, saper fare e saper essere.

• **Sapere:** la PC è un complesso disordine che coinvolge molte funzioni adattive del bambino in via di sviluppo quali neuromotorie, manipolatorio-prassiche, cognitive, emotive, sensoriali e percettive. L'evoluzione continua delle conoscenze nei diversi ambiti di ricerca richiede un continuo dialogo fra le diverse discipline per favorire modelli di riabilitazione integrati. In tale contesto sono stati presentati i risultati del lavoro congiunto SINPIA-SIMFER che ha coinvolto diverse figure professionali (neuropsichiatri infantili e fisiatri, psicologi, terapisti della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva, fisioterapisti, terapisti occupazionali e logopedisti) e che ha portato ad aggiornare le Raccomandazioni per la Riabilitazione attraverso una revisione sistematica della letteratura internazionale di aree cruciali di intervento. Tali raccomandazioni,coordinate dal Prof. Andrea Guzzetta (SINPIA) e dalla Dott.ssa Antonella Cersosimo (SIMFER), sono consultabili sul sito della nostra società al link: https://sinpia.eu/wp-content/uploads/2023/10/La-Riabilitazione-nella-PC-Care-Pathways-04.07.pdf
Sono stati presentati, inoltre, i risultati preliminari di progetti della **Rete di ricerca Fondazione Mariani sulle Paralisi Cerebrali Infantili**:

- lo studio "DATANET-CP" volto alla creazione di un registro nazionale (coordinato da Prof.ssa Giuseppina Sgandurra, IRCCS Stella Maris di Pisa).
- lo studio multicentrico "Ita-Net-CP" coordinato dall'Istituto Neurologico "Carlo Besta" di Milano dove anch'io lavoro sulla storia naturale delle principali funzioni adattive di bambini italiani seguiti nel tempo attraverso un protocollo multidimensionale.

Per approfondire: https://www.fondazione-mariani.org/rete-di-ricerca/rete-fm-paralisi-cerebrali-infantili/

• **Saper fare**: riguarda la trasferibilità delle conoscenze alla prassi riabilitativa. Sono stati esplicitati interventi farmacologici, chirurgici, trial riabilitativi basati sugli attuali modelli di riferimento teorici quali Approccio Multidimensionale e Integrato alla Ri-Abilitazione del bambino (AMIRA) e Apprendimento Motorio nel gioco (A.MO.GIOCO) sistematizzati dal Gruppo Italiano Paralisi Cerebrale Infantile (GIPCI). *Per informazioni sul GIPCI contattare ilaria.pedrineli@istituto-besta.it*

• **Saper essere**: sono stati discussi gli aspetti cognitivi, neuropsicologici, emotivi, di qualità di vita e partecipazione ponendo in luce il ruolo fondamentale della famiglia, dell'ambiente di vita e degli operatori nel favorire il riconoscimento e il divenire del bambino in quanto bambino-persona.
In questo ambito abbiamo ascoltato la voce delle associazioni che aiutano a promuovere lo sviluppo e l'integrazione del bambino in tutte le dimensioni della sua vita*: (Fight the stroke: www.fightthestroke.org; Ariel: www.fondazione-ariel.it; CBDIN: http://cbdinonlus.it; L'abilità: https://labilita.org*)

Siamo disponibili a essere contattati per ulteriori approfondimenti.

CORRISPONDENZA
Emanuela Pagliano - E-mail: emanuela.pagliano@istituto-besta.it

Lettere

Supplementazione con palmitoiletanolamide ultramicronizzata (PEA-um) in bambini con disturbo dello spettro autistico. Osservazioni preliminari

Domenico Bove

Centro Studi FUSIS, Associazione per la Ricerca Scientifica in Neurologia e Psichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Caserta

I disturbi dello spettro dell'autismo (ASD), inquadrati dal DSM-5 nel grande capitolo dei Disturbi del Neurosviluppo, vengono tipicamente diagnosticati nella prima infanzia e sono caratterizzati da deficit della comunicazione, dell'interazione sociale reciproca e da modelli di comportamento e/o interessi ristretti, ripetitivi e stereotipati. Il termine "spettro" implica la presenza di un'ampia gamma di sintomi eterogenei riconducibili a diversi livelli di gravità che, oltre ad interessare gli ambiti sociale, comunicativo e comportamentale, spesso si associano ad ansia, deflessione del tono dell'umore, disabilità intellettiva, disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD), epilessia, disturbi del sonno e disordini gastrointestinali.

Sebbene riconducibili ad un'eziologia multifattoriale, le cause dell'ASD risultano ancora poco chiare e malgrado i progressi nella diagnosi e nell'intervento precoce, non esiste ancora un trattamento specifico in grado di agire sui suoi sintomi *core*.

La gestione dei pazienti ASD dovrebbe seguire un approccio terapeutico multidisciplinare, integrato, personalizzato e di genere, nel quale gli interventi educativi e comportamentali rappresentano l'assistenza standard, mentre i trattamenti complementari ed integrativi dovrebbero essere raccomandati quali terapie aggiuntive non farmacologiche, in linea con il protocollo "*DnT – La Clinica che conduce: sotto l'autismo c'è un corpo*" adottato presso il Centro Studi FUSIS di Caserta dove svolgo attività di ricerca nell'ambito della Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza.

Negli ultimi anni, è emersa un'attenzione crescente verso trattamenti dietetici e di supplementazione nutrizionale indirizzati non solo alla cura dell'infiammazione intestinale, ma soprattutto di quella del SNC. In diverse regioni cerebrali e nel liquido cerebrospinale di soggetti autistici, è stata riscontrata infatti un'iperattivazione delle cellule non neuronali (astroglia e microglia) con associato aumento dell'espressione di mediatori pro-infiammatori e diminuzione dei livelli sierici di palmitoiletanolamide (PEA), un mediatore lipidico endogeno in grado di ripristinare l'omeostasi tissutale attraverso la modulazione dell'iperattivazione mastocitaria e delle cellule gliali.

Presso l'Ambulatorio per i Disturbi del Comportamento e dell'Apprendimento del Centro FUSIS, nel periodo luglio 2022 - marzo 2023, abbiamo preso in carico un totale di 202 bambini di età compresa fra i 20 mesi e gli 11 anni con diagnosi conclamata di ASD, con sospetto ASD, o quadri clinici "sottosoglia" a rischio evolutivo di ASD. Tutti i bambini sono stati seguiti mediante un programma di intervento basato sui principi dell' *Applied Behavior Analysis* (ABA) e a tutti è stata proposta la supplementazione con PEA ultramicronizzata (PEA-um, PAIDINIL® HD, Epitech Group SpA) alla dose di 600 mg/die per 10-15 giorni (5 ml al mattino) incrementa a 1200 mg/die per 6 mesi (5 ml al mattino e 5 ml alla sera). In caso di disturbi del sonno, disbiosi intestinale e selettività alimentare, i bambini hanno ricevuto in aggiunta un'integrazione di melatonina, triptofano, lactobacilli e bifidobatteri e/o acidi grassi insaturi.

Al momento della diagnosi e durante il periodo di cura i pazienti sono stati sottoposti ad approfondimenti psicodiagnostici mediante test validati (ADI-R, ADOS-2). È stato possibile monitorare il programma di intervento mediante la compilazione del VB-Mapp, in quanto la maggior parte dei bambini avevano già intrapreso un trattamento A.B.A., mentre per quelli più piccoli di età compressa tra i 20 e 24 mesi, era stato consigliato di avviarlo. I 186 bambini con diagnosi conclamata o sospetta di ASD, che hanno portato a termine con successo il trattamento con PEA-um, presentavano le seguenti comorbidità: l'82% disturbi del sonno, il 78% disbiosi intestinale, il 42% ADHD, il 48%

CORRISPONDENZA
Domenico Bove - E-mail: mimmo.bove@gmail.com

epilessia, il 42% una mal modulazione dell'attività elettrica cerebrale (non riconducibile ad epilessia), il 22% disabilità intellettiva e il 5% dermatite atopica.
Al termine dei 6 mesi di supplementazione con PEA-um, sono stati osservati significativi miglioramenti dei sintomi core dell'ASD, in particolare nella sfera comunicativa (intenzionalità comunicativa e linguaggio) e nell'interazione sociale, rilevando inoltre un incremento dei tempi di attenzione selettiva e condivisa, dei livelli di concentrazione ed una stabilizzazione del ritmo sonno-veglia, che di riflesso ha ridotto sia l'agitazione psicomotoria che l'intensità e la frequenza dei comportamenti problema. La percentuale di bambini che hanno presentato un miglioramento nelle aree indagate è risultata significativa:

- intenzionalità comunicativa: 81%;
- linguaggio: 78%;
- interazione sociale: 76%;
- tempi di attenzione selettiva: 74%;
- ritmo-sonno-veglia: 72%;
- tempi di attenzione condivisa: 71%;
- agitazione psicomotoria: 66%;
- frequenza ed intensità dei comportamenti problema: 62%;
- livelli di concentrazione: 56%.

Infine, si sottolinea l'ottima tollerabilità della supplementazione con PEA-um, riscontrata anche nei bambini sottoposti al trattamento prima dei tre anni di età, ed in quelli che hanno continuato la supplementazione oltre i 6 mesi previsti. Seppur con tutte le limitazioni del caso, data la mancanza di una analisi statistica, di un gruppo controllo e dell'eterogeneità del campione analizzato, questi risultati, seppur preliminari, consentono di suggerire l'utilità di un approccio personalizzato integrato mediante la supplementazione di PEA-um, sia nella gestione di bambini con ASD conclamato, sia nei quadri clinici sospetti e sottosoglia, ipotizzando un suo possibile utilizzo futuro anche in altri disturbi del neurosviluppo e nelle relative comorbidità.

Lettere

Primo Congresso Nazionale sulla Continuità di Cura in Neuropsichiatria Infantile: un momento di condivisione per affrontare una tematica attuale e di fondamentale importanza

Valentina De Giorgis[1,2]

[1] SC Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia; [2] Dipartimento di Scienze del sistema nervoso centrale e del comportamento, Università di Pavia, Pavia

È con grande piacere che annunciamo l'organizzazione del primo Congresso Nazionale sulla Continuità di Cura in Neuropsichiatria Infantile, che si terrà a Pavia il 4 e 5 luglio 2024. Questo evento rappresenta un'opportunità unica per medici, terapisti, ricercatori e stakeholders per condividere conoscenze, esperienze e aprire un dibattito quanto mai attuale sulla continuità di cura delle patologie neurologiche e psichiatriche ad esordio in età evolutiva.

L'evento formativo proposto nasce dall'esigenza di individuare e indirizzare meglio, in maniera condivisa, le diverse necessità dei pazienti affetti da patologia neuropsichiatrica esordita in età evolutiva al momento del passaggio alla maggiore età, anche in relazione al grado di complessità e multidisciplinarietà richiesta, al fine di proporre modelli di transizione della cura incentrati sul soggetto e sulla sua famiglia.

"Transition" è infatti il processo pianificato e mirato che affronta i bisogni medici, psicosociali, educativi e professionali dei giovani affetti da patologie croniche nel passaggio da un sistema di cura incentrato sul bambino e sull'adolescente a uno rivolto all'adulto.

La presa in carico della persona affetta da patologie neuropsichiatriche complesse richiede frequentemente un approccio multidisciplinare (neuropsichiatra infantile, psicologo dell'età evolutiva, pediatra, genetista, fisiatra, endocrinologo, ortopedico etc.) e una pianificazione del percorso terapeutico e riabilitativo in continuità tra ospedale e territorio. In occasione del passaggio all'età adulta, molte delle figure facenti parte della rete coinvolta nelle età precedenti non possono più far parte del processo di cura e di presa in carico. Alcuni bisogni del soggetto, del sistema e della famiglia rimangono però ugualmente presenti, altri ancora cambiano. È quindi cruciale definire un nuovo assetto di cura ponderato e inclusivo del coinvolgimento di più figure, al fine di ridurre il rischio del peggioramento dei sintomi e dell'interruzione dell'aderenza al trattamento.

Negli ultimi anni, la consapevolezza dell'importanza della continuità di cura per i bambini affetti da disturbi neuropsichiatrici è cresciuta notevolmente e nel corso del congresso verranno illustrati alcuni modelli virtuosi nazionali e internazionali di "transition" per particolari patologie e Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) regionali specifici.

Il convegno fornirà però anche una piattaforma di apprendimento e discussione sulle fatiche e le difficoltà che si incontrano in situazioni patologiche e ambientali particolari. L'evento includerà infatti sessioni plenarie, interventi delle associazioni delle famiglie e tavole rotonde guidate da autorevoli relatori rivolte a neuropsichiatri infantili, neurologi, psichiatri, pediatri, medici di medicina generale e famiglie. Questi momenti permetteranno di individuare le maggiori difficoltà ma anche di condividere nuove pratiche virtuose per garantire la continuità di cura e promuovere cooperazioni efficaci tra le diverse figure coinvolte.

Invitiamo tutti gli interessati ad unirsi a noi a Pavia il 4 e 5 luglio 2024 presso l'IRCCS "Fondazione Mondino" per rendere questo congresso un punto di partenza verso un miglioramento dell'assistenza per i pazienti affetti da disturbi neurologici e psichiatrici dell'età evolutiva.

CORRISPONDENZA
Valentina De Giorgis - E-mail: valentina.degiorgis@mondino.it

Abstract Presentazioni Orali "SINPIA-RESIDENTS' DAY 2023"

A novembre 2023 si è svolto a Bari il secondo convegno nazionale degli specializzandi di neuropsichiatria infantile, organizzato dalla Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza e dal Collegio dei direttori delle scuole di specializzazione in neuropsichiatria infantile. Oltre 400 partecipanti, provenienti da tutte le scuole italiane di Neuropsichiatria Infantile, hanno dato vita a due giorni di incontro e scambio tra i professionisti "senior" della disciplina e giovani generazioni che si stanno formando. Sono stati presentati 120 poster e sono stati selezionati 25 abstract per le comunicazioni orali, articolate in sei sessioni in cui sono stati affrontati diversi aspetti provenienti dal mondo dell'epidemiologia clinica, dell'organizzazione dei servizi e della neuropsicologia. L'intento di questa scelta tematica è stato mostrare come questi elementi possano coesistere nel modello integrato e multidisciplinare di una disciplina in continuo divenire.
Anche in questa edizione, è stato confermato il modello del convegno, con speaker di rilevanza nazionale e internazionale a introdurre gli argomenti delle diverse sezioni, seguite da presentazione di casi clinici e successiva discussione a cura degli specializzandi e coordinate dai moderatori. Data la spiccata qualità dei contributi, la redazione del GINPEE e la presidente Fazzi hanno deciso di valorizzarli, includendo in questo numero gli abstract selezionati come presentazioni orali.

LEGENDA: *intervento premiato come migliore comunicazione orale

30 NOVEMBRE 2024 - I SESSIONE

DISTURBI DELLA CONDOTTA ALIMENTARE E SPETTRO AUTISTICO: CASE REPORT DI UNA ADOLESCENTE

G. De Martino [2], F. Cantini [1]

[1] Responsabile Centro disturbi alimentari in età evolutiva, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano, Italy; [2] Università Degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze della Salute, Milano, Italy

Cenni anamnestici

La ragazza giunge presso il centro dei disturbi alimentari per l'età evolutiva per grave calo ponderale, sottopeso e condotta di vomito autoindotto.
Dalla raccolta anamnestica emerge: selettività alimentare per consistenza sin dall'infanzia, tendenza ad aderire alle richieste dell'ambiente, familiarità positiva per alimentazione selettiva per consistenze (padre e sorella), preferenza verso le figure adulte in ambito relazionale, separazione altamente conflittuale dei genitori; descritta da sempre come una bambina entusiasta ma che non mostrava particolari preferenze verso alcune attività o alcune persone in particolare.

Dettagli del quadro clinico e indagini diagnostiche effettuate

Impostazione trattamento Family-Based Treatment (FBT), buona risposta sintomatologica rispetto alla condotta di rischio (vomito autoindotto) ma necessario adattamento nella motivazione e stile di comunicazione familiare. Sono stati necessari due ricoveri di intensificazione nutrizionale per grave sottopeso; ha svolto percorso riabilitativo residenziale per fobia sociale e difficoltà nella comunicazione sociale.

Eventuale iter diagnostico

Viene somministrata alla ragazza l'Eating Disorder Examination: diagnosi di Anoressia Nervosa (ICD-10 F50.0). Nonostante il miglioramento del comportamento alimentare, sono rimaste invariate caratteristiche di stile di pensiero rigido, difficoltà di interpretazione di dinamiche relazionali, ansia sociale, elementi di bizzarria comportamentale per cui veniva effettuata valutazione psicodiagnostica (ADOS-2 modulo 3) da cui emergeva diagnosi di disturbo dello spettro autistico (ICD 10 F84.5).

Quesiti e conclusioni (spunti di riflessione)

Diverse caratteristiche dello spettro autistico possono contribuire allo sviluppo di problematiche alimentari: l'ipersensibilità sensoriale, la selettività alimentare, le difficoltà di regolazione emotiva, lo stile cognitivo rigido, gli interessi ristretti, selettivi e perseveranti.
Le opzioni di trattamento dovrebbero considerare come i sintomi dell'autismo influenzano gli interventi terapeutici.

Bibliografia

1 Brede J, Babb C, Jones C, Elliott M, Zanker C, Tchanturia K, Serpell L, Fox J, Mandy W. "For Me, the Anorexia is Just a Symptom, and the Cause is the Autism": Investigating Restrictive Eating Disorders in Autistic Women.

[2] Supporting Autistic People with Eating Disorders: A Guide to Adapting Treatment and Supporting Recovery (Kate Tchanturia).
[3] Loomes, R., Bryant-Waugh, R. Widening the reach of family-based interventions for Anorexia Nervosa: autism-adaptations for children and adolescents.

DISTURBO DELLO SPETTRO AUTISTICO E LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: COMORBIDITÀ PSICHIATRICHE E COINVOLGIMENTO AUTOIMMUNE IN UN CASO DI COMPLESSO DISTURBO DEL NEUROSVILUPPO

M. Borgogno[1], C. Davico[1], F. Di Franco[1], C. Carbonara[1], B. Vitiello[1], F. Amianto[2]

[1] Sezione di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Ospedale Infantile Regina Margherita, Università degli Studi di Torino, Torino; [2] Sezione di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Infantile Regina Margherita, Università degli Studi di Torino, Torino.

Cenni anamnestici

In APR: disturbo evolutivo misto, del linguaggio e ADHD, effettuate logopedia e NPM. Descritte difficoltà relazionali, di comprensione dei significati non letterali, isolamento, agitazione con aggressività. Riferita familiarità per patologia autoimmune: AR nella mamma, arterite di Horton nella nonna materna, sorella celiaca.

Dettagli del quadro clinico e indagini diagnostiche effettuate

All'età di 11 anni effettuata diagnosi di LES. Nel corso del ricovero per accertamenti immunologici si evidenzia una deflessione del tono dell'umore con episodi di agitazione con ansia al momento dell'assunzione della terapia. La rivalutazione NPI esclude un coinvolgimento neurologico del LES confermando la sintomatologia depressiva, oltre ad atipie relazionali che suggeriscono una valutazione diagnostica per disturbo dello spettro autistico.

Eventuale iter diagnostico

Vengono somministrati ai genitori intervista ADI-R (positiva per anomalie della comunicazione) e test psicometrici: ABAS (GAC < 1° percentile), CBCL (problemi internalizzanti: ansia/depressione, lamentele somatiche e problemi sociali), CPRS (problemi sociali, psicosomatici, ADHD, ansia-timidezza, instabilità emotiva), PSI (interazione genitore-bambino disfunzionale e bambino difficile). Eseguite inoltre valutazione cognitiva (WISC-IV, QI: 93, IVC: 94, IRP: 108, IML: 94, IVE: 76) e test ADOS-2, con punteggio Totale Complessivo di 17 (cut-off 10). Viene quindi effettuata diagnosi di disturbo dello spettro autistico in comorbidità con sintomatologia depressiva associata a irritabilità con aggressività eteroagita e pregressa diagnosi di ADHD. Effettuati approfondimenti genetici (X-fragile, CGH-Arrays), negativi.

Quesiti e conclusioni (spunti di riflessione)

Il caso mostra l'evoluzione clinica dell'autismo nel corso dello sviluppo (con mascheramento in caso di comorbidità con ADHD[1] e adeguamento di presa in carico e progetto terapeutico alle necessità cliniche emergenti), oltre all'associazione con condizioni internistiche. La famigliarità per disturbi autoimmuni e lo sviluppo di LES confermano alcuni studi che mostrano l'associazione con processi immunitari[2], mentre la condizione di malattia cronica esacerba la sintomatologia depressiva associata al disturbo autistico[3]. La complessa presentazione ha necessitato di un intervento multidisciplinare di supporto alle competenze sociali e alla sintomatologia depressiva (intervento psicologico, educativo, terapia farmacologica), oltre a un sostegno alla genitorialità/parent training.

Bibliografia

[1] Antshel KM, Russo N. Autism Spectrum Disorders and ADHD: Overlapping Phenomenology, Diagnostic Issues, and Treatment Considerations. Curr Psychiatry Rep. 2019 Mar 22;21(5):34.
[2] Wu S, Ding Y, Wu F, Li R, Xie G, Hou J, Mao P. Family history of autoimmune diseases is associated with an increased risk of autism in children: A systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2015 Aug;55:322-32. 3. Hirota T, King BH. Autism Spectrum Disorder: A Review. JAMA. 2023 Jan 10;329(2):157-168. Spreafico R, Cosottini M, Gotman J, et al. Diagnostic methods and treatment options for focal cortical dysplasia. Epilepsia. 2015;56(11):1669-1686.

PREVALENZA E FATTORI DI RISCHIO ASSOCIATI ALLA SUICIDALITÀ IN ETÀ EVOLUTIVA: UN'ANALISI DELLE CONSULENZE NEUROPSICHIATRICHE PRESSO IL PRONTO SOCCORSO DEL POLICLINICO DI BARI NEL QUINQUENNIO 2019-2023*

G. Colacicco[1], F. Tarantino[1], F. Annecchini[1], M.G. Petruzzelli[1], E. Matera[2]

[1] Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze (DiBraiN), Università di Bari "A. Moro"; [2] Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica - (DiMePRe-J), Università di Bari "A. Moro"

Introduzione

Studi recenti hanno messo in evidenza come il perdurare nel tempo della pandemia da COVID-19 abbia avuto

importanti conseguenze sulla salute mentale dei giovani. Già prima della pandemia, tuttavia, dati allarmanti relativi alla salute mentale della popolazione giovanile erano stati diffusi dal Center for Disease Control and Prevention che riportava un significativo incremento della frequenza di comportamenti suicidari (ideazione suicidaria, suicidio portato a termine, tentativi di suicidio e autolesionismo) tra i giovani tra il 2009 e il 2019. Nel 2020, in Francia, il numero dei tentativi di suicidio attraverso il ricorso a metodi più letali è aumentato rispetto all'anno precedente.

Metodi

Lo studio è una valutazione retrospettiva della prevalenza di comportamenti suicidari, nel quinquennio 2019-2023, tra i bambini e gli adolescenti sottoposti a consulenza neuropsichiatrica urgente presso il Pronto Soccorso dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Bari. Saranno utilizzate le cartelle cliniche elettroniche del sistema operativo computerizzato "Galileo". I dati raccolti riguarderanno età, genere, livello di scolarizzazione e tipo di frequenza scolastica, territorio di provenienza, età di insorgenza e frequenza di comportamenti suicidari, eventuale coesistenza di sintomi psicopatologici e utilizzo di farmaci psicotropi.

Risultati

Tutte le variabili in studio saranno raccolte in uno specifico database e sottoposte ad analisi statistica.

Discussione e conclusioni

Suicidio e autolesionismo sono problemi urgenti e allarmanti di salute pubblica, che gravano pesantemente sulla popolazione giovanile, difficili da prevenire e strettamente correlati tra loro. Risulta di primaria importanza attuare interventi integrati tempestivi e individuare strategie per prevenire tali condotte, in particolare attraverso l'identificazione di categorie di pazienti vulnerabili, il coinvolgimento di organizzazioni governative e non per migliorare l'accesso alle cure psichiatriche, e potenziare diversi livelli di assistenza.

Bibliografia

1 Petruzzelli MG, Furente F, Colacicco G, Annecchini F, Margari A, Gabellone A, Margari L, Matera E. Implication of COVID-19 Pandemic on Adolescent Mental Health: An Analysis of the Psychiatric Counseling from the Emergency Room of an Italian University Hospital in the Years 2019-2021 (2019). J Clin Med. 11(20):6177.

2 Kim-San Lim, Celine H. Wong, Roger S. McIntyre, Jiayun Wang, Zhisong Zhang, Bach X. Tran, Wanqiu Tan, Cyrus S. Ho and Roger C. Ho (2019). Global Lifetime and 12-Month Prevalence of Suicidal Behavior, Deliberate Self-Harm and Non-Suicidal Self-Injury in Children and Adolescents between 1989 and 2018: A Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health; 16(22): 4581

3 Ketra Rice, Melissa Brown, Nisha Nataraj, and Likang Xu (2023). Circumstances Contributing to Suicide Among U.S. Adolescents Aged 10-19 Years With and Without a Known Mental Health Condition: National Violent Death Reporting System, 2013-2018. J Adolesc Health. 72(4): 519-52

FACILE, FAMILIARE, DEFINITIVO? IL PARACETAMOLO NEL TENTATO SUICIDIO IN ADOLESCENZA

I. Notaristefano[1], G. Di Iorio[1], S. Romano[1], L. Terenzi[1], M. Caccialupi Olivieri Parteguelfa[2], A. Terrinoni[1]

[1] UOC di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neuroscienze Umane, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma; [2] Tutela Salute Mentale e Riabilitazione in Età Evolutiva, ASL RM 5, Tivoli (RM)

Introduzione

Le condotte suicidarie in adolescenza rappresentano attualmente una delle principali emergenze per la salute mentale nel mondo [3]. Tra i comportamenti più frequenti, ad alta letalità, si rileva un aumento di assunzione incongrua di farmaci, in particolare del paracetamolo, di facile reperibilità tra gli adolescenti [1,2]. Questo lavoro intende identificare l'attuale ampiezza del fenomeno correlata a pazienti adolescenti afferiti presso un reparto di emergenze psichiatriche di Neuropsichiatria Infantile di Roma.

Metodi

Sono stati arruolati adolescenti inpatients ammessi presso il reparto psichiatrico di Neuropsichiatria Infantile dell'Ospedale Universitario Policlinico Umberto I. I soggetti selezionati dal 1 gennaio al 31 agosto 2023, avevano compiuto un comportamento anticonservativo a mezzo di ingestione incongrua di sostanze. È stata confrontata la prevalenza di assunzione di paracetamolo rispetto ad altri farmaci o sostanze: sono state analizzate le caratteristiche dell'atto suicidario e le varie informazioni sociodemografiche dei pazienti.

Risultati

Il 20% dei pazienti ricoverati accedeva per ingestione incongrua di farmaci e tra questi, la prevalenza dell'utilizzo a scopo anticonservativo di paracetamolo rappresentava una porzione significativa. All'interno di questo sottogruppo, sono emerse rilevanti differenze sulla quantità di farmaco assunta, sul contesto di assunzione, sulla psicofarmacoterapia pregressa e nel numero di tentativi suicidari.

Discussione e conclusioni

Lo studio evidenzia la presenza di un fenomeno problematico e in crescente diffusione nei reparti psichiatrici per adolescenti. L'auto-intossicazione da farmaci e/o sostanze a scopo suicidario può causare effetti gravi se non letali. In particolare, il paracetamolo, risultando un farmaco facilmente fruibile, viene impiegato come sostanza ad elevata tossicità. Il presente lavoro sottolinea la necessità di analizzare i vari aspetti legati alla diffusione del fenomeno, tra cui il possibile contagio online. La caratterizzazione di una popolazione adolescente più vulnerabile permetterà un'analisi dei profili di rischio e strategie di prevenzione più efficaci.

Bibliografia

1 Roversi, Marco et al. "Drug self-poisoning in adolescents: A report of 267 cases." Toxicology reports vol. 10 680-685. 29 May. 2023.

2 Casey, Deborah et al. "Paracetamol self-poisoning: Epidemiological study of trends and patient characteristics from the multicentre study of self harm in England." Journal of affective disorders vol. 276 (2020).

3 Biswas, Tuhin et al. "Global variation in the prevalence of suicidal ideation, anxiety and their correlates among adolescents: A population based study of 82 countries." EClinicalMedicine vol. 24 100395. 24 Jun. 2020.

30 NOVEMBRE 2024 - II SESSIONE

GUARDA IL MIO CORPO, RACCONTA SOFFERENZA - COMPRENDERE LA PATOLOGIA PSICHIATRICA IN PAZIENTI AFFETTI DA CEFALEA, REDS E NSSI

D. C. Pratile[1], M. Orlandi[2], A. Carpani[2], M. M. Mensi[2]

[1] Department of Brain and Behavioural Sciences, University of Pavia; [2] Child Neurology and Psychiatry Unit, IRCCS Mondino Foundation Pavia

Introduzione

In adolescenza le trasformazioni somatiche e psichiche contribuiscono a determinare la riorganizzazione della propria identità, passando attraverso il tentativo di realizzazione delle aspettative sul sé adulto. Vi è un profondo cambiamento della percezione del proprio corpo, che può portare all'accrescersi di sentimenti di insoddisfazione, talvolta tali da determinare un concreto attacco al proprio corpo. Recentemente, infatti, il disagio adolescenziale viene sempre più frequentemente espresso sottoforma di Disturbi del Comportamento Alimentare restrittivi (REDs) e condotte autolesive (NSSI).

Metodi

Precedenti lavori descrivono come gli adolescenti insoddisfatti del proprio corpo abbiano maggiori probabilità di presentare sintomi depressivi e basso funzionamento sociale. Obiettivi della presente ricerca sono, quindi, studiare il differente funzionamento globale ed indagare analogie e differenze nel funzionamento personologico emerso al test di Rorschach. Sono stati reclutati 51 adolescenti suddivisi in tre gruppi: pazienti con cefalea, con REDs e con NSSI. È stata somministrata l'intervista K-SADS, compilato il Children Global Assessment Scale (CGAS) e somministrato il test di Rorschach secondo il metodo Rorschach Performance Assessment System.

Risultati

Dati preliminari ci indicano come sia nel gruppo di pazienti con NSSI ($p = .001$) sia in quello con REDs ($p = .004$) sia emerso un funzionamento globale inferiore rispetto ai pazienti con cefalea. In particolare, si è riscontrato un funzionamento peggiore nei pazienti con NSSI (media CGAS 46.4).

Anche al Rorschach sono emerse alcune differenze statisticamente significative. In particolare, i pazienti con cefalea hanno mostrato maggiore tendenza a fornire risposte semplici basate unicamente sulla forma ($p = .007$) e minore propensione nel focalizzarsi su dettagli insoliti ($p = .007$) rispetto ai pazienti con REDs. Inoltre, i pazienti autolesionisti hanno riportato minore tendenza alla coartazione emotiva sia rispetto ai pazienti con REDs ($p = .014$) sia rispetto a quelli con cefalea ($p = .027$).

Discussione e conclusioni

Estendere tale studio ad un campione più ampio consentirà di approfondire quali tratti personologici spingano questi pazienti ad attaccare il corpo attraverso differenti modalità.

Bibliografia

1 Meyer G.J., Viglione D.J., Mihura J.L., Erard R.E., Erdberg P. (2015). Rorschach Performance Assessment System. Somministrazione, siglatura, interpretazione e manuale tecnico. Raffaello Cortina Editore.

2 Fox KR, Wang SB, Boccagno C, Haynos AF, Kleiman E, Hooley JM. Comparing self-harming intentions underlying eating disordered behaviors and NSSI: Evidence that distinctions are less clear than assumed. Int J Eat Disord. 2019 May;52(5):564-575. https://doi.org/10.1002/eat.23041. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30770581; PMCID: PMC6611160.

ELABORAZIONE E SOMMINISTRAZIONE DI UN QUESTIONARIO SU TRAUMI ED ESPERIENZE SFAVOREVOLI INFANTILI IN UN CAMPIONE DI PAZIENTI CON DISTURBI DELLA NUTRIZIONE E DELL'ALIMENTAZIONE IN ETÀ EVOLUTIVA

A. Righi [1,2], J. Pruccoli [1,2], A. Cappuccio [2], A. Parmeggiani [1,2]

[1] IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Centro Regionale per i Disturbi Della Nutrizione e dell'Alimentazione in età Evolutiva, UOC Neuropsichiatria Dell'Età Pediatrica, Bologna; [2] Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna, Bologna

Introduzione

I Disturbi della Nutrizione e dell'Alimentazione (DNA) sono oggetto di ricerca per quanto riguarda l'indagine dei probabili fattori di rischio (1). Studi retrospettivi hanno dimostrato che incuria e abuso fisico e psicologico in età evolutiva hanno un ruolo nello sviluppo di psicopatologia nell'adulto (2) e, ad oggi, è presente un consenso nel considerare eventi traumatici precoci come fattori di rischio aspecifici per i DNA (3). L'obiettivo del presente studio è valutare la prevalenza di Esperienze Sfavorevoli Infantili (Adverse Childhood Experiences, ACE) in un campione di pazienti di età evolutiva con DNA.

Metodi

Studio trasversale condotto presso il Centro Regionale per i DNA in età evolutiva dell'Emilia-Romagna. È stato elaborato un questionario adatto ad un pubblico di pazienti in età evolutiva, poi somministrato anonimamente ai pazienti afferenti al Centro (febbraio-luglio 2023). Sono stati esplorati domini quali Divorzio, Lutto, Comorbidità Psichiatriche, Violenza Psicologica, Bullismo e Reazione alla Pubertà o alla Pandemia da COVID 19, attraverso un punteggio soggettivo su scala di Likert (0-5, da "mai" a "molto spesso").

Risultati

In totale hanno partecipato 178 pazienti (15.5±1.9 anni, F = 85,3%). La percezione di Eccessive Responsabilità (44,4%), insieme alla Partecipazione a Litigi (40,4%), la Pandemia COVID-19 (39,2%) e Mancanza di Attenzioni (36,5%) sono risultate tematiche vissute come maggiormente traumatiche. È emersa una correlazione diretta significativa tra la Mancanza di Affetto Ricevuto con la percezione di Eccessiva Responsabilità ($p < 0,001$), di Subire Offese ($p < 0,001$) e di Vissuto Negativo del Corpo durante la Pubertà ($p = 0,001$, con F > M). Tematiche come il Divorzio dei Genitori (30.9%) e il Cyberbullismo (15.7%) sono eventi che hanno riscontrato una minor frequenza.

Discussione e conclusioni

È emersa un'elevata prevalenza di Esperienze Sfavorevoli Infantili in bambini e adolescenti con DNA, specialmente vissuti di Eccessive Responsabilità e di Mancanza di Affetto Ricevuto, parametri tra loro risultati correlati. Sono necessari futuri studi prospettici e di correlazione con la psicopatologia.

Bibliografia

1 Agras, W.S. The consequences and costs of the eating disorders. Psychiatric clinics of North america, 24(2), 2021, 371-379

2 Palmisano, G. L., et al. Childhood traumatic experiences and dissociative phenomena in eating disorders: level and association with the severity of binge eating symptoms. J. Trauma Dissociation, 2018, 19, 88-107.

ANALISI DELLA FLUENZA GRAFOMOTORIA E DELLE FUNZIONI ESECUTIVE CON PENNA SENSORIZZATA IN UN CAMPIONE DI SOGGETTI IN ETÀ EVOLUTIVA A SVILUPPO NORMOTIPICO

E. Kraus[1], C. Pozzi[2], L. Alberio[1], M. Manara[1], L. Quadrelli[1], I. Zecchin[1], L.G. Dui[3], C. Piazzalunga[3], S. Toffoli[3], G. Rossi[4], S. Fontolan[5], S. Ferrante[3], C. Termine[2,4]

[1] Scuola di Specializzazione di Neuropsichiatria Infantile Interateneo Università degli Studi di Brescia e dell'Insubria, Varese; [2] Dipartimento di Medicina e Innovazione Tecnologica, Università degli Studi dell'Insubria, Varese; [3] Dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria, NearLab, Politecnico di Milano; [4] Unità di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Dipartimento di Salute Mentale, ASST dei Sette Laghi, Varese; [5] Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi dell'Insubria, Varese

Introduzione

Per la diagnosi di disgrafia le nuove linee guida (1) suggeriscono di associare, all'analisi qualitativa del prodotto scritto, l'analisi quantitativa ottenibile attraverso l'utilizzo di strumenti tecnologici. La Smart Ink Pen (SIP) è una penna sensorizzata ad inchiostro in grado di rilevare molteplici variabili inerenti a: pressione di punta, orientamento, accelerazione assiale, inclinazione, stabilità, fluidità. Obiettivi: Confrontare: 1) risultati dei test di scrittura con i parametri della SIP durante l'esecuzione delle prove, 2) i dati ricavati dai test di scrittura con i risultati dei test delle funzioni esecutive (FE).

Metodi

101 bambini del 2° anno di scuola primaria sono stati sottoposti a test indaganti: le abilità di fluenza grafomotoria (BVSCO-3), le abilità visuo-percettive e d'integrazione motoria (TPV), utilizzando la SIP, e le FE

(NEPSY-II). Sono state eseguite: 1) correlazioni tra i risultati dei test e le variabili della SIP, 2) correlazioni tra BVSCO-3 e i test delle FE, 3) analisi di regressione a blocchi tra BVSCO-3 e test d'inibizione (NEPSY-II).

Risultati

I dati delle prove di scrittura presentano correlazioni significative sia con le variabili della SIP (i.e. numero inversione della pressione e grafemi "uno" (Roh 0.28; $p < 0.05$); coefficiente di variazione di pressione e grafemi "le" (Roh -0.46; $p < 0.001$)), sia con i test d'inibizione (NEPSY-II) (i.e. tempo grezzo condizione A e grafemi "numeri" (Roh -0.54; $p < 0.001$); tempo ponderato condizione B e grafemi "uno" (Roh -0.43; $p < 0.001$)). Le analisi di regressione hanno evidenziato che, ponendo il n° di grafemi "numeri" come variabile dipendente, la denominazione rapida automatizzata (RAN) spiega una percentuale significativa della varianza (27%; $F(1.96) = 36.6$ $p < 0.001$).

Discussione e conclusioni

Vi sono grandi potenzialità nell'utilizzo della SIP come strumento per la caratterizzazione della scrittura, per l'identificazione di segni precoci e per la diagnosi di disgrafia. È emersa la possibilità di utilizzare la RAN come test predittivo di una futura compromissione delle abilità di scrittura.

Bibliografia

1 Istituto Superiore di Sanità, linee guida DSA, 2022

L'UTILIZZO DELLA VERSIONE DIGITALE DEL QUESTIONARIO S.O.L.E. (*STRIPS OF LIFE WITH EMOTICONS*) PER LA VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DI VITA NEI SOGGETTI CON PARALISI CEREBRALE INFANTILE*

C. Faraoni[1], C. Ghiberti[1], G. Giordano[2], A. Saracino[1], C. Naboni[3], M.L. Minniti[1], A. Luparia[3], S. Signorini[3], I. Pedrinelli[4], E. Pagliano[4]. A. Cavallini[5], S. Bova[6], I. Olivieri[7], S. Orcesi [1,3]

[1] Dipartimento di Scienze del sistema nervoso e del Comportamento, Università degli studi di Pavia; [2] UO Neuropsichiatria e Riabilitazione dell'Età Evolutiva, Università degli studi di Milano; [3] SC Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia; [4] Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano; [5] IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi, Milano; [6] Unità di Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano; [7] Centro Benedetta D'Intino Onlus, Milano

Introduzione

La valutazione della qualità della vita (QoL) nei pazienti con paralisi cerebrale infantile (PCI) è importante nell'ambito della riabilitazione e richiede risposte soggettive anche in età pediatrica (1, 2). Il questionario S.O.L.E. nasce per indagare la QoL nei soggetti nati pretermine very low birth weight (2). La versione digitale del questionario è attualmente in corso di validazione, tramite uno studio multicentrico, nei soggetti affetti da PCI in età scolare.

Metodi

La versione digitale del questionario è stata finanziata dalla Fondazione Mariani ed è somministrabile tramite computer o tablet. Il programma prevede una prima fase anamnestica che permette la personalizzazione del questionario, eliminando alcuni item, in base alle condizioni cliniche e socio-familiari. Nella seconda fase è richiesto al bambino, dopo aver scelto il proprio avatar, di inserire il volto con l'espressione (felice, neutra o triste) che più corrisponde a come si sente nelle varie situazioni rappresentate graficamente. I questionari sono compilabili online o offline e vengono salvati in locale con possibilità di upload posticipato al database centrale. Ciò permette, nell'ottica di uno studio multicentrico, di ridurre significativamente tempi e costi.

Risultati

L'approccio digitale è risultato accattivante, coinvolgente e divertente per i bambini. Attraverso la scelta dell'avatar e la personalizzazione degli item, il bambino può immedesimarsi intuitivamente e sentirsi protagonista. Si crea inoltre uno spazio, all'interno del contesto ludico con cui viene proposto il questionario, in cui il bambino può esprimere le proprie fragilità. L'uso di device quali pc con mouse o touchscreen e tablet ha reso la somministrazione del questionario agevole ed accessibile ai pazienti con deficit motori.

Discussione e conclusioni

Per i bambini affetti da PCI, l'approccio digitale del questionario S.O.L.E. è una strategia innovativa e ben applicabile per valutare la QoL. Confermata la validità, potrà essere usato in contesto riabilitativo. Infine, fornisce informazioni qualitative utili a livello clinico.

Bibliografia

1 Almasri NA, Alquaqzeh FA. Determinants of Quality of Life of Children and Adolescents with Cerebral Palsy: A Systematic Review Phys Occup Ther Pediatr. 2023 Jan 1:1-22

2 Olivieri I, M Bova S, Fazzi E, Ricci D, Tinelli F, Montomoli C, Rezzani C, Balottin U, Orcesi S; SOLE VLBWI Questionnaire Study Group. Patient-reported outcomes measure for children born preterm: validation of the SOLE VLBWI Questionnaire,a new quality of life self-assessment tool. Dev Med Child Neurol. 2016 Sep;58(9):957-64. https://doi.org/10.1111/dmcn.13122. Epub2016 Apr

30 NOVEMBRE 2024 - III SESSIONE

AUTISM PLUS, QUALI STRUMENTI PER LA DIAGNOSI DI COMORBIDITÀ?

N. Lobefaro[1], M. Figura[2], O. Galesi[3], M. Elia[2], R. Barone[1], R. Rizzo[1]

[1] Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania; [2] Unità di Neurologia e Neurofisiopatologia Clinica, IRCCS Oasi M. Santissima, Troina; [3] Laboratorio di Genetica Medica, IRCCS Oasi M. Santissima, Troina

Cenni anamnestici

Genitori non consanguinei. Non familiarità per patologia psichiatrica. Nata a termine, distress respiratorio alla nascita. Ritardo psicomotorio, all'età di 4 anni diagnosi di Disturbo dello Spettro Autistico (ASD).

Dettagli del quadro clinico e indagini diagnostiche effettuate

A 9 anni diagnosi di "ASD livello 1, senza compromissione intellettiva e linguaggio con frase completa" in presenza di iperattività, ridotta tolleranze alle frustrazioni, atteggiamento oppositivo, stereotipie motorie, interessi sensoriali (portare gli oggetti alla bocca, ipersensibilità ai rumori), instabilità emotiva. Dismorfismi facciali, esame neurologico nella norma. All'età di 11 anni esordio di allucinazioni visive (insetti volanti) vissute con terrore e associate a regressione, presenza di comportamenti bizzarri (spogliarsi nuda e mostrarsi ad altri svestita) e pica. Di seguito alla terapia farmacologica (risperidone 0,75 ml/die) scomparsa dei fenomeni allucinatori. Dopo circa un mese dall'esordio dei sintomi allucinatori riferito peggioramento del comportamento (urla improvvise, aggressività etero-diretta per minime frustrazioni, forte sintomatologia ansiosa).

Eventuale iter diagnostico

È stata sottoposta a valutazione clinica e psicodiagnostica (WISC-IV: QIT 68 QICV 82, QIRP 91, QIML 64, QIVE 68; CBCL t-tot 79, t-int 85, t-est 76; Nepsy-II: deficit nelle prove di TDM-A e RE). Analisi array-CGH positiva per VUS (duplicazione cr.3q28) e delezione cr.2p16.3 (regione intronica del gene NRXN1).

Quesiti e conclusioni (spunti di discussione)

Le caratteristiche dell'episodio descritto inducono a porre diagnosi di Sindrome Psicotica Attenuata, ovvero di Stato Mentale a Rischio per Psicosi (CHR-P). La valutazione delle comorbidità psichiatriche e il monitoraggio di CHR-P, in pazienti con ASD necessita dello sviluppo di strumenti specifici.

Si evidenzia altresì la presenza di una possibile disfunzione della neurexina 1, noto fattore di rischio per ASD e schizofrenia. L'espressività delle delezioni 2p16.3 è variabile e modulata da fattori genetici, ambientali e stocastici; è possibile che l'associazione tra una delezione intronica e una VUS abbia potuto modulare il fenotipo osservato?

Bibliografia

1 M. Al Shehhi et al., "NRXN1 deletion syndrome; phenotypic and penetrance data from 34 families," 2019, [2] N. Cosemans et al., "The clinical relevance of intragenic NRXN1 deletions," 2020,

2 M. Servetti et al., "Neurodevelopmental Disorders in Patients With Complex Phenotypes and Potential Complex Genetic Basis Involving Non-Coding Genes, and Double CNVs," 2021

L'IMMAGINAZIONE MOTORIA NEI BAMBINI CON DISTURBO DELLO SPETTRO AUTISTICO: UNO STUDIO PILOTA

L.Dusi[1], M. Portesi[1], A. Brizzi[1], J. Galli[1,2], G. Garofalo[3,4], G. Buccino[3,4], E. Fazzi[1,2]

[1] Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia; [2] UO di Neuropsichiatria Infantile, ASST Spedali Civili di Brescia; [3] Divisione di Neuroscienze, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; [4] IRCSS San Raffaele, Milano

Introduzione

I processi neurofisiologici alla base dell'Immaginazione Motoria (Motor Imagery, MI), definita come la simulazione mentale di un movimento, appaiono sovrapponibili a quelli relativi all'esecuzione dell'azione stessa. Stanti i deficit di imitazione di azioni e gli impairment motori descritti nei pazienti con Disturbo dello Spettro Autistico (ASD), obiettivo dello studio è stato quello di verificare la capacità di immaginazione motoria in bambini con ASD.

Metodi

Il campione ha incluso 18 bambini con diagnosi di ASD (età media 10.83 anni, SD 2.83), appaiati per genere ed età a 18 soggetti sani. Il paradigma sperimentale ha previsto: 1) l'osservazione su monitor di azioni quotidiane videoregistrate, della durata di 4 secondi; 2) la richiesta di immaginare in prima persona l'azione, interrompendo l'immaginazione al segnale acustico presentato dopo un intervallo temporale standardizzato; 3) la successiva osservazione di due immagini, una raffigurante l'istante corrispondente all'interruzione dell'azione correttamente immaginata, l'altra rappresentante un

momento precedente o successivo; 4) la scelta dell'opzione ritenuta corretta attraverso l'uso di due pulsanti colorati.

Risultati

Non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi rispetto alla percentuale di errore generale e alla tipologia di errore. Per l'analisi di quest'ultima, è stata considerata la variabile "tempo di risposta errata", valutando la diversa percentuale di errore 1) nel caso in cui la risposta alternativa a quella corretta rappresentasse un momento temporalmente precedente ad essa, 2) nel caso in cui questa raffigurasse un istante successivo. In entrambi i gruppi è stata osservata una maggior frequenza d'errore nel secondo caso, ossia quando era rappresentato come alternativa un momento più vicino al goal dell'azione.

Discussione e conclusioni

Le abilità di Immaginazione Motoria dei bambini con ASD appaiono sovrapponibili a quelle dei coetanei sani. Tale ipotesi apporta un contributo significativo al dibattito in merito al complesso funzionamento del sistema dei Neuroni Specchio nei soggetti con ASD, confermando le evidenze presenti in letteratura che sembrano smentire la "Broken Mirror Hypothesis".

Bibliografia

1 Jeannerod M. Neural simulation of action: a unifying mechanism for motor cognition. Neuroimage. (2001) 14:103-9. https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0832

2 Yates L, Hobson H. Continuing to look in the mirror: A review of neuroscientific evidence for the broken mirror hypothesis, EP-M model and STORM model of autism spectrum conditions. Autism. 2020 Nov;24(8):1945-1959. https://doi.org/10.1177/1362361320936945

VISIONE E ASPETTI EMOTIVO-COMPORTAMENTALI E RELAZIONALI: PROFILI CLINICI NEL DEFICIT VISIVO PERIFERICO AD ESORDIO PRECOCE

E. Medda[1], R. Nicotra[2], F. Morelli[2,3], D. Paini[3], W. Misefari[3], S.G. Signorini[3]

[1] Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale Università di Padova, Padova, Italia; [2] Dipartimento di Scienze del sistema nervoso e del comportamento, Università di Pavia, Pavia, Italia; [3] Centro di neuroftalmologia dell'età evolutiva, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia, Italia

Negli ultimi decenni è cresciuto l'interesse nei confronti dei deficit visivi e dei loro possibili effetti sullo sviluppo psicomotorio. Nello specifico, diversi autori hanno riportato ritardi in varie aree dello sviluppo neuropsicomotorio e peculiarità comportamentali in soggetti affetti da deficit visivo (Visual Impairment, VI) congenito o acquisito nelle prime epoche della vita, a prescindere dalla sua origine.(1)

Ad oggi, tuttavia, le evidenze sono spesso aneddotiche e risultano ancora esigui gli studi che approfondiscono le eventuali correlazioni tra un deficit visivo precoce e l'insorgenza di problematiche emotivo-comportamentali e relazionali di rilevanza clinica. (2, 3)

Per meglio comprendere la relazione tra deficit visivo ad esordio precoce di origine periferica (correlato al coinvolgimento delle strutture oculari e delle vie pregeniculate) e neurosviluppo, con particolare riferimento agli aspetti cognitivi ed emotivo-comportamentali, abbiamo avviato uno studio osservazionale trasversale coinvolgente un campione di circa 70 tra bambini e adolescenti di età compresa tra 3 e 17 anni affetti da deficit visivo di diversa eziologia (distrofia retinica congenita, albinismo oculo-cutaneo, ipoplasia del nervo ottico, retinopatia del prematuro, cataratta congenita e anomalie di sviluppo oculare), afferenti al Centro di neuroftalmologia dell'età evolutiva dell'IRCCS Fondazione Mondino di Pavia.

Sono stati raccolti e analizzati dati clinico-anamnestici (es. diagnosi clinica e neuroftalmologica, grado di ipovisione e quoziente intellettivo) e somministrati questionari volti a valutare gli aspetti emotivo comportamentali e relazionali (CBCL, YSR, SRS). Presentiamo i dati preliminari di questo studio, che potrà contribuire ad individuare eventuali tratti emotivo-comportamentali e relazionali peculiari e loro associazioni con il grado di deficit visivo e con la diagnosi. Questo permetterà di aprire alla possibilità di orientare in maniera sempre più mirata e precoce l'iter psicodiagnostico dei soggetti affetti da deficit visivo precoce nonché di impostare un percorso riabilitativo e terapeutico personalizzato, nell'ottica di un approccio integrato che miri a sostenere la qualità di vita.

Bibliografia

1 Keeler, W. R. Autistic patterns and defective communication in blind children with retrolental fibroplasia. Proc Annu Meet Am Psychopathol Assoc 1956, 64-83.

2 Molinaro, A. et al. Autistic-Like Features in Visually Impaired Children: A Review of Literature and Directions for Future Research. Brain Sci 2020, 10 (8).

3 Galli, J. et al. Oculocutaneous albinism: the neurological, behavioral, and neuro-ophthalmological perspective. Eur J Pediatr 2023, 182 (6), 2723-2733.

TRATTAMENTO DELL'AGITAZIONE PSICOMOTORIA IN UN BAMBINO DI 11 ANNI CON DISTURBO COMPLESSO DEL NEUROSVILUPPO: TERAPIA CON VALPROATO ENDOVENA (IV VPA) NELL'EMERGENZA PSICHIATRICA

V. Cavassa[1#], S. Sehdev[1#]; A. Serra[1#], L. Senes[2], E. Pennisi[1], M. Obino[1], R. Curci[1], S. Urpis[1], A. Coletta[1], S.Plastina[1], C. Benedetto[1], A. Nieddu[1], A. Madrau[1], M. Puci[3], V. Dessì[2], V. Pes[2], S. Festa[2], G. Magli[2], R. Polano[2], G. Sotgiu[3], A. Carta[2], S. Sotgiu[1,2]

[1] Università di Cagliari, Dipartimento di Scienze Biomediche, Sezione Neuroscienze e Farmacologia Clinica, Cagliari, Italia (sede di Sassari); [2] Unità Operativa Complessa di Neuropsichiatria dell'infanzia e dell'Adolescenza dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Sassari, Sassari, Italia; [3] Unità di Epidemiologia Clinica e Statistica Medica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Sassari, Sassari, Italia.
# These authors have contributed equally to the work

Cenni anamnestici

Paziente di 11 anni con diagnosi di Disturbo dello Spettro dell'Autismo-livello 1, Disturbo da Deficit dell'attenzione/iperattività combinato, Disturbo Oppositivo Provocatorio e Disturbo dell'Adattamento secondo i criteri del DSM5. In anamnesi familiare abuso di alcool e problemi socioeconomici. Dal 2019 in terapia con Metilfenidato (MPH), Risperidone e terapia Cognitivo Comportamentale con beneficio.

Dettagli del quadro clinico e indagini diagnostiche effettuate

A marzo 2023, C. è giunto alla nostra attenzione in regime di urgenza per un episodio caratterizzato da comportamento bizzarro, agitazione psicomotoria e aggressività eterodiretta. È stato sospeso il MPH e sono stati somministrati ad alti dosaggi Aloperidolo, Benzodiazepina e Clopromazina, con scarso beneficio. Per tali ragioni è stato somministrato IV VPA 20 mg/kg in 30 minuti, seguito da un'infusione lenta in 24 ore allo stesso dosaggio, e per i successivi tre giorni a scalare. Il quarto giorno si è passati alla formulazione orale sino alla completa sospensione in una settimana. Sin dalla prima somministrazione si è assistito ad una notevole riduzione della sintomatologia.

Eventuale iter diagnostico

Si è registrata una particolare riduzione del livello di aggressività valutata mediante Modified Overt Aggression Scale (MOAS).

Quesiti e Conclusioni (spunti di discussione)

Le recenti linee guida per l'agitazione psicomotoria in bambini e adolescenti raccomandano la somministrazione di Aloperidolo, Olanzapina, Risperidone e benzodiazepine[1]. Una recente review mostra l'efficacia dell' IV VPA nella riduzione dell'agitazione psicomotoria, risultando più sicuro rispetto alla terapia standard[2]. Inoltre, IV VPA in add-on alla terapia standard con neurolettico, può ridurre l'aggressività e l'agitazione psicomotoria durante un episodio psicotico[3]. Il nostro case report è il primo caso sull'uso empirico di IV VPA per l'agitazione psicomotoria con aggressività in un bambino con diagnosi di disturbo del neurosviluppo complesso. Sono necessari altri studi per valutare l'inserimento di IV VPA come trattamento di prima linea nell'agitazione psicomotoria nei soggetti farmacoresistenti.

Bibliografia

1 Marzullo LR. Pharmacologic management of the agitated child. Pediatr Emerg Care. 2014 Apr;30(4):269-75; quiz 276-8.

2 Olivola M, et al. Effectiveness and safety of intravenous valproate in agitation: a systematic review. Psychopharmacology (Berl). 2022 Feb;239(2):339-350.

3 Battaglia C, et al. Intravenous Valproic Acid Add-On Therapy in Acute Agitation Adolescents With Suspected Substance Abuse: A Report of Six Cases. Clin Neuropharmacol. 2018 Jan/Feb;41(1):38-42

MOGAD IN ETÀ PEDIATRICA: ESPERIENZA CLINICA E TERAPEUTICA DI UN CASO AD ESORDIO PRECOCE

C. Consoli[1], M.L. Albertini[1], A.G. Nicotera[1], G. Spoto[1], M.P. Lizio[1], I. Di Modica[1], I. Giunta[1], G. Ceraolo[1], G. Di Rosa[1]

[1] UOC di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Patologia Umana dell'adulto e dell'Età Evolutiva "Gaetano Barresi", Università di Messina, Messina

Cenni anamnestici

Paziente caucasica, femmina, 8 anni. APR non informativa. 10/2019: infezione da EBV. Vaccinata per SARS-CoV-2 a 01/2021, infezione a 01/2021 e 12/2022.

Dettagli del quadro clinico e indagini diagnostiche effettuate

A 4 anni (04/2020), esordio clinico: febbricola, disturbo dell'equilibrio statico e dinamico, cefalea frontale, esotropia OD, diplopia, sonnolenza, vertigini ed anedonia. RMN encefalo: lesioni della sostanza bianca sottocorticale e profonda bilateralmente, corpo calloso, nucleo caudato, amigdala, ippocampo, tronco encefalico e cervelletto compatibili con quadro

infiammatorio disimmune/encefalite. Avviata terapia cortisonica (27mg/kg/die) e Acyclovir, con progressivo beneficio clinico e neuroradiologico. 07/2022, recrudescenza clinica: cefalea frontale, astenia, vomito e riattivazione del quadro neuroradiologico; riavviata terapia cortisonica (30mg/kg/die). Contestualmente effettuati: dosaggio anticorpi anti-MOG (positivi su siero/liquor) e anti-AQP-4 (negativi), isoelettrofocusing (negativo per bande oligoclonali) e filmarray su liquor (positivo per HHV-6). Pertanto, posta diagnosi di "Malattia Infiammatoria Demielinizzante polifasica/recidivante del SNC Anti-MOG correlata". 08/2022 e 11/2022: progressivo miglioramento neuroradiologico. 01/2023: considerata la positività per anticorpi anti-MOG, avviato Rituximab (375mg/m2 per 4 somministrazioni). Periodicamente eseguiti dosaggi ematici CD19 e CD20 (azzerati fino a 03/2023). 07/2023: CD19 3% e CD20 3.5%; anticorpi anti-MOG (negativi) e anti-AQP-4 (debole positività). 08/2023: singola dose di richiamo di Rituximab (negativizzazione CD19 e CD20) e controllo neuroradiologico (riattivazione dei focolai lesionali).

Eventuale iter diagnostico

RMN encefalo e midollo, EEG, FOO, OCT, PEV.

Quesiti e conclusioni (spunti di discussione)

La MOGAD è una patologia infiammatoria demielinizzante del SNC con fenotipo clinico estremamente variabile; ad oggi, i dati in età pediatrica sono limitati e i trattamenti off-label. La paziente in oggetto presenta esordio molto precoce, quadro clinico aggressivo con spiccata suscettibilità ai virus neurotropi, che rendono complessa la gestione farmacologica. Difatti, sebbene la terapia off-label con Rituximab abbia determinato stazionarietà clinica, neuroradiologicamente si è assistito a riattivazione dei noti focolai, configurando un quadro di MOGAD recidivante-remittente. Tale riattivazione da un lato suggerisce una rimodulazione della terapia (nuovo ciclo di corticosteroidi), dall'altro apre a riflessioni sul possibile ruolo di fattori triggers (infezioni da SARS-CoV-2).

Bibliografia

1 Marignier R, Hacohen Y, Cobo-Calvo A, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease [published correction appears in Lancet Neurol. 2021 Oct;20(10): e6] [published correction appears in Lancet Neurol. 2022 Jan;21(1): e1]. Lancet Neurol. 2021;20(9):762-772. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00218-0

2 Gombolay G, Hallman-Cooper J. COVID-19 and the Pandemic-Related Aspects in Pediatric Demyelinating Disorders. Semin Pediatr Neurol. 2023; 46:101055. https://doi.org/10.1016/j.spen.2023.101055

1 DICEMBRE 2024 - I SESSIONE

ADHD ED EPILESSIA IN PAZIENTI ADOLESCENTI DI SESSO FEMMINILE: EVOLUZIONE PSICHIATRICA DI PAZIENTI AFFETTE DA EPILESSIA CON DIAGNOSI NELL'INFANZIA DI ADHD E DISTURBO DELL'APPRENDIMENTO

L. Rinaldi[1], F. Offredi[1,2], M.C. Alessandrini[1], S. Ferri[1], M.F. Renoffio[1], C. Cacciavillani[1], F. Zanoncello[1], G. Carlan[1], L. De Gaetano[1], L. Troiano[1], A. Lucia[1], E. Fontana[1,2], G. Cantalupo [1,2], M. De Simone[1], F. Darra[1,2]

[1] UOC Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona; [2] CREP, Centro di Ricerca per le Epilessie in Età Pediatrica, Verona

Il disturbo da Deficit d'Atenzione/Iperatività (ADHD) è una patologia a prevalenza maschile (M:F 2,4: 1 nella popolazione generale), per questo motivo la diagnosi e lo studio di tale patologia nel sesso femminile sono stati a lungo sotovalutati. La differenza di genere tende a scomparire in età adulta. Comorbidità più frequentemente associate ad ADHD sono il Disturbo Oppositivo Provocatorio (ODD), il Disturbo di Condotta (CD), il disturbo di ansia, disturbo dell'umore ed i disturbi dell'apprendimento.
L'ADHD inoltre è comune nei bambini affetti da epilessia e spesso è sotto-diagnosticata poiché i disturbi del comportamento e le problematiche attentive vengono imputate all'epilessia stessa e o ai farmaci antiepilettici. I pazienti epilettici presentano prevalentemente ADHD sottotipo attentivo (ADHD-I), questa comorbidità è più frequentemente riscontrata in bambini affetti da Epilessia con Assenze dell'Infanzia. Nei pazienti ADHD epilettici è stata riscontrata un'incidenza maggiore di disturbi dell'apprendimento rispetto ai pazienti che non presentano epilessia.
Le bambine e le adolescenti affete da ADHD presentano prevalentemente inatenzione (ADHD-I); l'impulsività e l'iperatività sono meno invalidanti rispeto alla popolazione maschile; inoltre nel sesso femminile tale patologia è maggiormente associata a disturbi internalizzanti.
Esponiamo il caso di tre pazienti adolescenti (età compresa tra i 13 ed i 18 anni), afferite alla nostra UOC per epilessia focale ad esordio infantile (caso 1 e 2) ed epilessia generalizzata (caso 3) esordita all'età di 13 anni, che presentano disturbo da deficit d'attenzione/iperattività. In due casi è stata posta diagnosi di discalculia (caso 1 e 2), mentre il caso 3 ha presentato difficoltà della produzione grafica. Tute e 3 le pazienti hanno mostrato a partire dall'infanzia ansia, disturbo

oppositivo-provocatorio e disregolazione emotivo comportamentale ingravescente. Attualmente presentano anche tono timico deflesso, ansia libera, difficoltà di socializzazione e disinibizione comportamentale; i casi 1 e 2 hanno sviluppato condotte autolesive e abuso di sostanze.

Bibliografia

1 Hinshaw SP, Nguyen PT, O'Grady SM, Rosenthal EA. Annual Research Review: Attention-deficit/hyperactivity disorder in girls and women: underrepresentation, longitudinal processes, and key directions. J Child Psychol Psychiatry. 2022 Apr;63(4):484-496. https://doi.org/10.1111/jcpp.13480. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34231220.

2 Auvin S, Wirrell E, Donald KA, Berl M, Hartmann H, Valente KD, Van Bogaert P, Cross JH, Osawa M, Kanemura H, Aihara M, Guerreiro MM, Samia P, Vinayan KP, Smith ML, Carmant L, Kerr M, Hermann B, Dunn D, Wilmshurst JM. Systematic review of the screening, diagnosis, and management of ADHD in children with epilepsy. Consensus paper of the Task Force on Comorbidities of the ILAE Pediatric Commission. Epilepsia. 2018 Oct;59(10):1867-1880. https://doi.org/10.1111/epi.14549. Epub 2018 Sep 3. PMID: 30178479.

3 Castellano-García F, Benito A, Jovani A, Fuertes-Sáiz A, Marí-Sanmillán MI, Haro G. Sex Differences in Substance Use, Prevalence, Pharmacological Therapy, and Mental Health in Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). Brain Sci. 2022 May 2;12(5):590. https://doi.org/10.3390/brainsci12050590. PMID: 35624977; PMCID: PMC9139081.

PLXNA2 E COMPORTAMENTO: QUALI CORRELAZIONI?

L. Clemente[1], G. Bargiacchi[1], M. Esposito[1]

[1]UOSD Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medicina Preventiva Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

Cenni anamnestici

M.F. 13 anni, ultima di 5 figli, zia materna con epilessia. Nata da parto naturale a termine, fenomeni neonatali normoevoluti. Deambulazione autonoma 14 mesi, prime parole 36 mesi.

Dettagli del quadro clinico e indagini diagnostiche effettuate

Riferito ritardo del linguaggio e difficoltà cognitive. A circa 6 anni insorgenza di crisi di assenza trattate con ESM per circa due anni e poi sospeso. Presenta rime palpebrali allungate con lieve eversione della rima inferiore, strabismo, malocclusione di III classe atteggiamento scoliotico, eterometria degli arti inferiori e una macchia caffè- latte medialmente alla coscia, insufficienza mitralica e tricuspidalica, pubertà precoce

Eventuale iter diagnostico

Pratica FRAXA risultato normale e CGH-Array (duplicazione nella regione 1q21.2 di 2.05 Mb e delezione nella regione 1q32.2 di 549.7 kb) di significato incerto. Tale ultima delezione comprende una piccola porzione del gene PLXNA2 che è stato descritto in letteratura come candidato nel ritardo dello sviluppo psicomotorio, nei disturbi dello spettro autistico, nella disabilità intellettiva e raramente in disturbi cardiaci.

Quesiti e conclusioni (spunti di discussione)

Da alcuni mesi la madre riferisce la comparsa di atteggiamenti ossessivi e disinibiti. Dopo intervista K-SADS vengono confermati disturbi del contenuto del pensiero, disturbi ossessivi, disturbi d'ansia, disturbi internalizzanti ed esternalizzanti. La letteratura riporta casi di associazione tra disturbi psicotici e il gene coinvolto.
Diagnosi finale: Disabilità Intellettiva di grado grave. Disturbo reattivo dell'adattamento con ansia e umore depresso. Turbe del pensiero e avviata terapia antipsicotica e abilitativa territoriale Potrebbe il quadro genetico essere responsabile dei disturbi comportamentali sperimentati da M.?

Bibliografia

1 N. R. Wray, et al, Anxiety and comorbid measures associated with PLXNA2, Affiliations expand PMID: 17339520 - HTTPS://DOI.ORG/10.1001/archpsyc.64.3.318

2 S. Mah, et al, Identification of the semaphorin receptor PLXNA2 as a candidate for susceptibility to schizophrenia, Affiliations expand PMID: 16402134 - https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001785

ENCEFALOPATIA DELLO SVILUPPO ED EPILETTICA (DEE) CORRELATA A MUTAZIONE STXBP6 (SINTAXINA): UN'ALTRA POSSIBILE SNAREOPATIA

C. Costanza[1], L. Vetri[2], F. Calì[2], A. Musumeci[2], M. Vinci[2], M.Roccella[3], M. Elia[2].

[1] Department of Sciences for Health Promotion and Mother and Child Care "G. D'Alessandro", University of Palermo, Italy; [2] Oasi Research Institute-IRCCS, Troina, Italy; [3] Department of Psychology, Educational Science and Human Movement, University of Palermo, Italy

Cenni anamnestici

Secondogenita di genitori sani non consanguinei. IUGR, TC in urgenza per gestosi a 33 GW. Distress respiratorio alla nascita, ittero, anemia, marcata ipotonia, retinopatia. Esordio dell'epilessia a 19 mesi.

Dettagli del quadro clinico e indagini diagnostiche effettuate

Due primi episodi di convulsioni febbrili seguiti da episodi convulsivi in apiressia plurimensili, di breve durata, caratterizzati da sguardo fisso e snoring. A 25 mesi comparse crisi tonico-cloniche generalizzate, ipotonia muscolare e Ritardo Globale dello Sviluppo. Attualmente il quadro fenotipico è compatibile con un'Encefalopatia dello Sviluppo ed Epilettica (DEE) con associati Disturbo dello Spettro dell'Autismo (ASD) e Disabilità Intellettiva Grave.

Eventuale iter diagnostico

A 22 mesi l'RM evidenziava microcefalia, lieve atrofia cerebrale e ventricolomegalia, ritardo di mielinizzazione in sede periventricolare bilaterale, con estensione alle corone radiate, ipoplasia del corpo calloso e della commissura anteriore; dismorfismo giunzione diencefalo-mesencefalica.
Il tracciato mostra attività lenta angolare sincrona sulle regioni temporali dei due emisferi e brevi sequenze di attività rapida asincrona sulle medesime regioni.
Alla luce del quadro clinico sono stati effettuati i seguenti approfondimenti genetici: Cariotipo: 46XX; Array CGH: normale; Whole Exome Sequencing (WES): variante de novo in eterozigosi sul gene STXBP6 (Sintaxina o Amisyna).

Quesiti e conclusioni (spunti di discussione)

La variante riscontrata, non descritta in letteratura, determina un codone stop che traduce per una proteina tronca (105 vs 210 aminoacidi). La Sintaxina agisce da regolatore negativo del complesso SNARE, implicato nel trasporto delle vescicole sinaptiche e nella regolazione molecolare del rilascio di neurotrasmettitori. Poiché l'Encefalopatia potrebbe essere spiegata dall'effetto della variante sulla funzione della Sintaxina, saranno necessari ulteriori studi e l'uso di saggi funzionali in vitro. L'identificazione delle varianti responsabili delle DEE rappresenta il primo passo verso una medicina di precisione che ci permetterà in futuro di garantire un trattamento sempre più personalizzato e integrato.

Bibliografia

1 Scales SJ, Hesser BA, Masuda ES, Scheller RH. Amisyn, a novelsyntaxin-bindingproteinthatmayregulate SNARE complex assembly. J BiolChem. 2002 Aug 2;277(31):28271-9. https://doi.org/10.1074/jbc.M204929200. Epub 2002 May 24. PMID: 12145319.

2 Cali E, Rocca C, Salpietro V, Houlden H. Epileptic Phenotypes Associated With SNAREs and Related Synaptic Vesicle Exocytosis Machinery. Front Neurol. 2022 Jan13;12:806506. https://doi.org/10.3389/fneur.2021.806506. PMID: 35095745; PMCID: PMC8792400.

3 Yeo XY, Lim YT, Chae WR, Park C, Park H, Jung S. Alterations of presynaptic proteins in autism spectrum disorder. Front Mol Neurosci. 2022 Nov 17;15:1062878. https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.1062878. PMID: 36466804; PMCID: PMC9715400

AP2M1: UNA NUOVA PROSPETTIVA EZIOLOGICA NELLE ENCEFALOPATIE EPILETTICHE E DI SVILUPPO*

A. Gianfredi[1], T. Pisano[1], I. Galli[1], E. Parrini[1], R. Guerrini[1]

[1] Centro Eccellenza Neuroscienze, Meyer Children's Hospital IRCCS, Firenze

Cenni anamnestici

Paziente di 14 anni con epilessia generalizzata con assenze miocloniche, ADHD, disturbo oppositivo provocatorio e disabilità intellettiva di grado moderato-severo. Quadro ascrivibile a variante eterozigote de novo del gene AP2M1.

Dettagli del quadro clinico e indagini diagnostiche effettuate

A 3 anni esordio di episodi critici tipo assenze miocloniche e crisi atoniche. Nel tempo effettuati diversi tentativi terapeutici (Topiramato, Acido Valproico, Clonazepam, Rufinamide, Etosuccimide, Lamotrigina, questa in corso), con scarso o transitorio beneficio sulla frequenza degli episodi. A 5 anni riscontro di QI = 95 (scala Leiter). A 6 anni posta diagnosi di ADHD, per cui ha intrapreso terapia con Metilfenidato, successivamente Atomoxetina, sospesa per parziale beneficio. La terapia farmacologica è stata affiancata da sedute di psicomotricità e logopedia. Per il peggioramento del quadro di disregolazione emotiva e comportamentale, con tratti oppositivo provocatori tentati diversi approcci farmacologici (Risperidone, Aripiprazolo, Clorpromazina) con transitoria efficacia. Eseguita una risonanza magnetica encefalo nella norma. Le prime indagini genetiche (array-CGH e pannello NGS) sono risultate negative.

Eventuale iter diagnostico

Visto il quadro caratterizzato da epilessia farmacoresistente e disturbo complesso del neurosviluppo e dopo aver escluso cause strutturali e metaboliche, è stata riconsiderata l'eziologia genetica. All'esoma è emersa una variante patogenetica in eterozigosi de novo del gene AP2M11. Ad una nuova valutazione cognitiva emergeva una disabilità di grado moderato-severo. Per il grave quadro comportamentale introdotta Clozapina con netta riduzione degli episodi di disregolazione e dell'auto ed eteroaggressività.

Quesiti e conclusioni (spunti di discussione)

L'associazione tra epilessia e disturbi del neurosviluppo è nota in letteratura2. Tali caratteristiche appartengono spesso a quadri clinici complessi per la ricerca eziologica, l'approccio farmacoterapico e riabilitativo. L'eziologia genetica in questi casi andrebbe sempre considerata, anche alla luce dei nuovi progressi in ambito genetico-molecolare e dell'individuazione di un numero crescente di geni-malattia, con implicazioni prognostiche e terapeutiche determinanti per il paziente.

Bibliografia

1 Helbig I, Lopez-Hernandez T, Shor O, et al. A Recurrent Missense Variant in AP2M1 Impairs Clathrin-Mediated Endocytosis and Causes Developmental and Epileptic Encephalopathy. Am J Hum Genet. 2019;104(6):1060-1072.

2 Shimizu H, Morimoto Y, Yamamoto N, et al. Overlap Between Epilepsy and Neurodevelopmental Disorders: Insights from Clinical and Genetic Studies. In: Czuczwar SJ, editor. Epilepsy [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 Apr 2. Chapter 4

1 DICEMBRE 2024 - II SESSIONE

DISTURBI DEL SONNO E SINTOMI COMPORTAMENTALI NELLA SINDROME DI SOTOS PEDIATRICA

I. Frattale [1], R. Sarnataro [1], M. Siracusano [1, 2], A. Riccioni [1], C. Galasso [1, 3], M. Valeriani [3,4,5], G. Conteduca [6], D. Coviello [7], L. Mazzone [1,3], R. Moavero [3,4]

[1] Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Benessere della Salute Mentale e Neurologica, Dentale e degli Organi Sensoriali, Policlinico Tor Vergata, Roma, Italia; [2] Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Università di Roma Tor Vergata, Roma, Italia; [3] Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Roma, Italia; [4] Neurologia dello Sviluppo, Ospedale pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia; [5] Center for Sensory-Motor Interaction, Aalborg University, Aalborg, Denmark; [6] Unità di Bioterapia, IRCCS San Martino, Genova, Italia; [7] Laboratorio di Genetica Umana, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia

Introduzione

La sindrome di Sotos (SoS) è una rara malattia genetica da iperaccrescimento causata da mutazioni intrageniche o microdelezioni del gene NSD1 situato sul cromosoma 5q35. La popolazione SoS presenta difficoltà cognitive e uno spettro di caratteristiche comportamentali, con un profilo peggiore nei pazienti con microdelezione. Sebbene sia noto che i pazienti con SoS abbiano abitudini di sonno alterate, sono disponibili pochissimi dati. Lo scopo del presente studio è stato di valutare la prevalenza dei disturbi del sonno (SD) in una coorte pediatrica di pazienti con SoS e la loro correlazione con il profilo neuropsichiatrico.

Metodi

Abbiamo incluso pazienti con diagnosi SoS ed età inferiore ai 18 anni. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a una valutazione neuropsicologica completa, inclusa la valutazione delle funzioni cognitive, delle funzioni adattive attraverso l'Adaptive Behavior Assessment System-second edition (ABAS-II) e degli aspetti comportamentali utilizzando i questionari Achenbach Child Behavior Checklist (CBCL) e Conners' Parent Rating Scale-Revised (CPRS -R:L). Per indagare la presenza di SD i genitori hanno completato la Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC).

Risultati

Nello studio sono stati inclusi trentotto pazienti (M 61%, F 39%, età media 11,1 ± 4,65 anni). Anche se solo 2 avevano una precedente diagnosi di SD, il 71,1% (N = 27) ha presentato punteggi patologici alla SDSC. Non è stata trovata alcuna associazione statisticamente significativa tra i risultati positivi della SDSC e la microdelezione genetica, la disabilità intellettiva (ID) o altre condizioni/trattamenti medici. Tuttavia, è emersa una correlazione positiva tra i punteggi SDSC e i punteggi del Conners Global Index ($p = 0,048$), Restless/Impulsive ($p = 0,01$), i punteggi CBCL esternalizzante ($p = 0,02$), internalizzante ($p = 0,01$) e totali ($p = 0,05$). Al contrario, è stata osservata una relazione lineare negativa tra il punteggio SDSC e i punteggi ABAS GAC e ABAS DAC ($p = 0,025$).

Discussione e conclusioni

Abbiamo rilevato un SD nel 71,1% del nostro campione, con una relazione positiva tra SD e livelli di sintomi internalizzanti ed esternalizzanti, in particolare iperattività e impulsività.
Il nostro studio ha dimostrato un'elevata prevalenza di SD nei pazienti pediatrici con SoS, evidenziando che tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a screening per questo problema che ha un grande impatto sulla qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie.

CATAPLESSIA E IPERSONNOLENZA IN PAZIENTE CON SINDROME DI MOEBIUS: UN CASO CLINICO

A. Barbieri[1,2], M. Veneruso[1,2], R. Cordani[1,2], L. Chiarella[1,2], L.Nobili[1,2]

[1] Università di Genova - Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili; [2] UOC Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

Introduzione

La sindrome di Moebius (MBS) è un raro disturbo neurologico congenito caratterizzato da paralisi dei nervi facciali e abducenti ed eventualmente di altri nervi cranici, talvolta associata ad altre malformazioni (anomalie della mano, dismorfismi facciali, anomalie toraciche, assenza o ipoplasia del muscolo pettorale maggiore) e disturbi del neurosviluppo; è stata descritta un'associazione con vari disturbi del sonno, tra cui eccessiva sonnolenza diurna, cataplessia e narcolessia.

Cenni anamnestici

Discutiamo un paziente di sette anni con MBS e disabilità intellettiva, con storia di ventricolomegalia rilevata tramite risonanza magnetica fetale e idrocefalo triventricolare postnatale secondario a bande tissutali, trattato chirurgicamente.

Dettagli del quadro clinico e indagini diagnostiche effettuate

È giunto alla nostra attenzione per episodi di perdita del tono muscolare in seguito a risata, associati a sonnolenza diurna. Veniva esclusa la natura epilettica di tali episodi.

Eventuale iter diagnostico

È stato effettuato iter diagnostico comprensivo di valutazione clinica, polisonnografia (PSG), test di latenza multiplo sonno (MSLT) e prove di cataplessia. Tali accertamenti hanno confermato la natura cataplettica degli episodi e la presenza di ipersonnolenza (latenza media di addormentamento di 3,5 minuti). Alla PSG è stata osservata una macrostruttura del sonno frammentata. Non è stato possibile porre diagnosi di narcolessia secondaria a causa dell'assenza di addormenti in sonno REM (SOREMPs) durante MSLT o PSG. La tipizzazione HLA-DQB1*06:02 è risultata negativa.

Quesiti e conclusioni (spunti di discussione)

Gli studi presenti in letteratura hanno fornito prove di eccessiva sonnolenza diurna e cataplessia in pazienti adulti con MBS, ma mancano ancora dati sui soggetti pediatrici. Inoltre, la possibile comorbidità con la narcolessia e il meccanismo fisiopatologico sottostante non sono ancora chiari. In considerazione dell'impatto del sonno sulla salute generale, sulle capacità cognitive e sul funzionamento neuropsicologico, con questo case report vogliamo sottolineare l'importanza di valutare, nei bambini con MBS, i sintomi correlati alla narcolessia e in generale di effettuare una valutazione approfondita del sonno.

CORRELATI NEUROPSICHIATRICI DELLE PATOLOGIE NEUROMUSCOLARI

L. Chicca[1,2], M. Schifino[1,2], B. Buchignani[1,3], P. Cristofani[1], I. Puccinelli[2], G. Marinella[1,3], G. Astrea[1], R. Battini[1,2]

[1] IRCCS Fondazione Stella Maris, UOD Disturbi Neurologici e malattie rare, Calambrone (PI); [2] Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Pisa; [3] Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia

Introduzione

L'esperienza clinica e studi neuropsicologici in letteratura suggeriscono la presenza di un coinvolgimento del sistema nervoso centrale in alcuni disturbi neuromuscolari. Lo scopo dello studio è descrivere in un piccolo campione pilota, le comorbidità psichiatriche anche di alcune patologie neuromuscolari fino ad oggi meno studiate, valutando inoltre l'adeguatezza di alcuni strumenti testistici e clinici in uso.

Materiali e metodi

Per il presente studio sono stati arruolati pazienti di età tra i 6 e i 18 anni con QIT > 55 affetti da patologia neuromuscolare geneticamente determinata afferiti alla Nostra struttura da marzo ad agosto 2023. A tutti i pazienti e ai caregivers sono stati somministrati questionari standardizzati per la valutazione dei disturbi psicopatologici (CBCL, YSR, CDI, CRS-R, MASC II) e interviste semistrutturate KSADS-PL.

Risultati

Abbiamo raccolto i dati di 20 pazienti (8 distrofinopatie, 6 miopatie congenite, 2 distrofie miotoniche, 3 atrofie muscolari spinali, 1 Charcot Marie Tooth). Durante la presentazione saranno descritte le caratteristiche neuropsicologiche del campione, analizzando sia la comparazione tra i questionari somministrati e l'intervista clinica che il confronto tra i risultati dei questionari somministrati ai genitori e quelli dei pazienti.

Discussione e conclusioni

Con il limite di un campione ridotto, dai dati preliminari sembra emergere una minore sensibilità di alcuni strumenti e che i pazienti possano riferire maggiore sintomatologia rispetto ai caregiver. Tuttavia, tali dati risultano solo esplorativi, e lo studio si pone l'obiettivo di ampliare il campione nei prossimi mesi. Come già segnalato in alcune patologie (distrofinopatie), la presa in carico multidisciplinare dei disturbi del SNC, tra cui le comorbidità emotivo-affettive potrebbero essere dirimenti in futuro nella gestione delle patologie neuromuscolari, ed avere una selezione più accurata degli

strumenti adeguati per valutarle è necessario al fine della presa in carico e per migliorare la qualità di vita.

Bibliografia

1 Battini et al., 2018 Cognitive profile in Duchenne muscular dystrophy boys without intellectual disability: The role of executive functions

2 Pascual-Morena C, et al., 2022 Prevalence of Neuropsychiatric Disorders in Duchenne and Becker Muscular Dystrophies: A Systematic Review and Meta-analysis.

3 Hellebrekers DMJ, et al.2019. Instruments for the Assessment of Behavioral and Psychosocial Functioning in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy; a Systematic Review of the Literature.

ABILITÀ COGNITIVE NELLE ATROFIE MUSCOLARI SPINALI DI TIPO II E III: QUAL È IL RUOLO DELLA COMPROMISSIONE MOTORIA?

M. D'Ambrosio[3,4], B. Buchignani[1,2], G. Cicala[3,4], F. Moriconi[5], M. Ricci[3,4], A. Capasso[3,4], G. Coratti[3,4], J. Casiraghi[6], E. Albamonte[6], P. Cristofani[1], C. Cutrona[3,4], M. C. Pera[3,4], L. Antonaci[3,4], R. Venditti[3,4] R. Camilla[6], D. Chieffo[5], V. A. Sansone[6], R. Battini[1,7], M. Pane[3,4], E. Mercuri[3,4].

[1] Dipartimento clinico di neuroscienze dell' età evolutiva, IRCCS Fondazione Stella Maris, Calambrone, Pisa, Italia; [2] Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa, Italia; [3] Centro Clinico Nemo Pediatrico, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma, Italia; [4] UOC Neuropischiatria Infantile, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia; [5] Psicologia Clinica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma, Italia; [6] Unità di Neuroriabilitazione, Università di Milano, Centro Clinico Nemo, Ospedale Niguarda, Milano, Italia; [7] Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa, Italia

Introduzione

Recentemente è stata posta attenzione sul possibile coinvolgimento cognitivo nei pazienti con SMA. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare sistematicamente il profilo cognitivo nella SMA II e III concentrandosi su indici cognitivi distinti e le loro possibili correlazioni con la funzione motoria.

Metodi

57 pazienti affetti da SMA di tipo II e III con una diagnosi confermata di SMA5q, di età compresa tra 3.5 e 17 anni, sono stati arruolati in uno studio prospettico multicentrico. Le funzioni cognitive sono state valutate utilizzando le scale Weschler appropriate per età (WPPSI-III, WISC-IV). Contemporaneamente, è stata valutata la funzione motoria utilizzando scale funzionali specifiche per la patologia: Revised Upper Limb Module e Hammersmith Functional Motor Scale Expanded.

Risultati

Tutti i pazienti hanno completato sia le valutazioni cognitive che motorie. L'11% aveva un QIT superiore alla norma, il 72% un QIT normale, il 14% un funzionamento intellettivo borderline. Solo 2 pazienti (3%) avevano una disabilità intellettiva lieve. Non è stata individuata alcuna differenza statisticamente significativa del QIT in relazione al tipo di SMA, al sesso o allo stato funzionale. L'indice della velocità di elaborazione ha avuto una correlazione significativa con i punteggi funzionali motori, mostrando punteggi più bassi nei pazienti con compromissione motoria maggiore. La memoria di lavoro è risultata essere maggiormente compromessa nei pazienti SMA III rispetto al tipo II.

Discussione e conclusioni

La disabilità intellettiva non è frequente nella SMA di tipo II e III. Le capacità funzionali motorie possono svolgere un ruolo in alcune delle aree che contribuiscono al profilo cognitivo complessivo. Tali risultati potrebbero porre le basi per ulteriori indagini (MRI) e suggerire la necessità di utilizzare test cognitivi alternativi nelle popolazioni con disabilità motorie.

Bibliografia

1 Mercuri E. et al. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. Lancet Neurol 2012;11:443-52.

2 Lenzoni S. et al. Cognitive profiles and clinical factors in type III spinal muscular atrophy: A preliminary study. Neuromuscul Disord 2022.

3 Mix L. et al. Executive function is inversely correlated with physical function: the cognitive profile of adult Spinal Muscular Atrophy (SMA). Orphanet J Rare Dis 2021;16:10.

1 DICEMBRE 2024 - III SESSIONE

UN CASO DI DISTURBO DELL'UMORE DIROMPENTE E DEL COMPORTAMENTO A INSORGENZA PRECOCISSIMA

S. Votta, L. Russo, A. Maisto, M. Cautauro

Napoli

Cenni anamnestici

Paziente di 8 anni, familiarità per disturbo dello spettro autistico e schizofrenia. A 3 anni primi sintomi: irritabilità, oppositività, eccessivo attaccamento alla madre. Prima visita NPI con orientamento diagnostico "disregolazione

emotiva-comportamentale con immaturità psicoaffettiva", presa in carico territoriale, avvio di terapie riabilitative. Nonostante ciò incremento della dipendenza dalla figura materna con massicci comportamenti regressivi ed encopresi secondaria; aggravamento della disregolazione comportamentale, crisi di agitazione e aggressività eterodiretta a cadenza pluriquotidiana. Ultima visita NPI (novembre 2022) presso servizi territoriali conclude per "severo disturbo della condotta, sospetta psicosi a insorgenza precoce" con invio presso la nostra struttura.

Dettagli del quadro clinico e indagini diagnostiche effettuate

EON: tic motori semplici. Inizialmente impossibile l'accesso al colloquio. L'assessment ha richiesto approccio flessibile, numerosi incontri, contatti con terapisti, colloqui con genitori. Valutazione testistica: WISC IV, K-SADS, proiettivi grafici, ICU, CBCL, CRS-R. Esame di realtà congruo in assenza di chiare e distinte fasi affettive, umore instabile, affettività superficiale con ridotto senso di colpa, ipercontrollo e totale dipendenza nei confronti della figura materna, agiti eterolesivi, oppositività e marcate crisi di agitazione psicomotoria, assenza di ipercinesia, elevata vulnerabilità narcisistica. Elevatissimo impatto funzionale con difficoltà a svolgere autonomamente le più comuni funzioni quotidiane. Conclusioni: "Disturbo dell'umore dirompente, Disturbo d' Ansia da separazione, tratti oppositivi, rigidità cognitiva ed elevata vulnerabilità narcisistica; tic motori". Contatti con i colleghi del territorio per strutturare una più intensiva terapia riabilitativa con sedute mirate di parent training e di PTI. Avviata terapia psicofarmacologica (risperidone), quadro clinico in iniziale miglioramento.

Eventuale Iter diagnostico

ECG, prelievo venoso.

Quesiti e conclusioni (spunti di discussione)

Importante sottolineare insorgenza precocissima di sintomi emotivo-comportamentali, pur piuttosto aspecifici. Talora, questi sintomi possono rappresentare la manifestazione precoce di severissimi quadri psicopatologici che possono gravemente limitare la funzionalità dei pazienti e delle famiglie. L'assesment può risultare particolarmente difficoltoso. Necessario incidere sulla traiettoria evolutiva più precocemente possibile.

Bibliografia

1 G. Masi, A. Milone Combined pharmacotherapy-multimodal psychotherapy in children with Disruptive Behavior Disorders, PMID: 27086204;

DISTURBO SCHIZOFRENICO A ESORDIO PRECOCE: IMPORTANZA DI COOPERAZIONE CON I SERVIZI TERRITORIALI PER IL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE

D. La Montanara[1], A. Libraro[1], A. Colonna[1]

[1] Università degli Studi di Bari, Aldo Moro- UOC di Neuropsichiatria Infantile- Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze (DiBraiN)

Cenni anamnestici

Probando maschio primogenito di 2 germani. Familiarità (madre): disturbo bipolare e TS. Gravidanza normodecorsa. Perinatalità nella norma. Sviluppo psico-motorio in ritardo. Storia scolastica: difficoltà nella letto-scrittura, apparenti buone capacità relazionali. Secondo anno scuola primaria (1°lockdown): ritiro sociale, mutismo, umore deflesso. Successivamente: stato ansioso, pensiero disorganizzato, dispercezioni visive ed uditive, agitazione psicomotoria. Ricovero presso altro nosocomio: diagnosi di "funzionamento di tipo pre-psicotico con comportamento di tipo ossessivo-compulsivo", terapia con Risperdal titolato fino ad 1,50mg/die (scarso beneficio), Fluoxetina 20mg 1cpr/die, sospesa per irritabilità/aggressività.

Dettagli del quadro clinico e indagini diagnostiche effettuate

Il paziente giunge alla nostra attenzione all'età di 9 anni per persistenza della sintomatologia. Esame obiettivo: peso e altezza (75°C), non deficit focali.
Leiter QI breve 58.
Esame psichico: paziente vigile e cosciente. Facies amimica, sguardo evitante. Risposte incongrue o stereotipate. Ecolalia, confabulazione, contenuti bizzarri. Allentamento nessi associativi. Umore deflesso/irritabile. Affettività ansiosa. Apatia. Episodi di agitazione psicomotoria associata a dispercezioni visive. Regressione/disorganizzazione delle abilità scolastiche e ludiche. Autonomie ipoevolute.

Eventuale iter diagnostici

Esami ematochimici (dismetabolico, autoanticorpi), elettroencefalogramma, RMN: nella norma. Intervista Vineland II al padre, Leiter3, K-SADS-PL.
Incontri di rete e cooperazione con: PLS, Insegnante di scuola, Servizi Sociali, NPIA ASL.

Quesiti e conclusioni (spunti di discussione)

"Schizofrenia ad esordio infantile continuo, gravità moderato-severo". Terapia farmacologica: Aripiprazolo 3mlx2 ml/mg/die e Acido Valproico 17.5mg/kg/die. Proseguire presa in carico territoriale per interventi

psicosociali2.La schizofrenia ad esordio precoce è un disturbo raro, con importante variabilità clinica che ne ritarda diagnosi e trattamento.
Gli incontri di rete, la cooperazione con il territorio e la collaborazione di tutte le professionalità coinvolte sono necessarie per garantire la presa in carico del paziente accompagnandolo in ogni fase del percorso diagnostico, terapeutico, e di continuità assistenziale finalizzate al raggiungimento della migliore cura.

Bibliografia :

1 Margari F, Petruzzelli MG, Lecce PA, et al. Familial liability, obstetric complications and childhood development abnormalities in early onset schizophrenia: a case control study. BMC Psychiatry. 2011 Apr;11:60. HTTPS://DOI.ORG/10.1186/1471-244x-11-60. PMID: 21492438; PMCID: PMC3090339.

2 Armando M, Pontillo M, Vicari S. Psychosocial interventions for very early and early-onset schizophrenia: a review of treatment efficacy. Curr Opin Psychiatry. 2015 Jul;28(4):312-23. https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000165. PMID: 26001923.

ASD AD ALTO FUNZIONAMENTO E IGD: PROFILI NEUROPSICOLOGICI A CONFRONTO

C. Gnasso [1,2,3], V. Simonelli [1,2,3], C. Covelli [1,2,3], D. Rinaldi [1,2,3],M. R Cordella [4], E. Martinelli [5], S. Berloffa [1,3] G. Masi [1,3], R. Battini [1,2]

[1] Neuropsichiatra Infantile IRCCS Fondazione Stella Maris, UOD Psichiatria e Psicofarmacologia dell'età evolutiva, Calambrone (PI); [2] Neuropsichiatra Infantile IRCCS Fondazione Stella Maris UOD Disturbi Neurologici e malattie rare, Calambrone (PI); [3] Neuropsichiatra Infantile Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Pisa; [4] Pedagogista Clinico IRCCS Fondazione Stella Maris, UOD Psichiatria e Psicofarmacologia dell'età evolutiva, Calambrone (PI) [5] Tecnico della Riabilitazione Psichiatrica IRCCS Fondazione Stella Maris, UOD Psichiatria e Psicofarmacologia dell'età evolutiva, Calambrone (PI)

Introduzione

L'Internet Gaming Disorder (IGD) è un disturbo da dipendenza comportamentale inserito nel 2022 nella classificazione ICD-11 e nel DSM-V come supplemento nella sezione 3 definendolo come un: "uso persistente e ricorrente di Internet per partecipare a giochi, spesso con altri giocatori, che porta a compromissione o disagio clinicamente significativi".
Di recente è stato evidenziato come i pazienti con IGD presentino una significativa compromissione delle funzioni esecutive (Weinstein e Lejoyeux, 2022), mentre altre evidenze hanno dimostrato come pazienti con ASD siano una popolazione estremamente vulnerabile per insorgenza di IGD (Liu et al, 2017).

Metodi

Sono stati reclutati pazienti con diagnosi di ASD e profilo cognitivo nella norma associata a comorbidità psichiatriche, valutando l'uso di dispositivi elettronici su un campione di 70 pazienti, composto da 62 maschi e 8 femmine di età compresa tra 8 e 18 anni.
Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica neuropsichiatrica, intervista diagnostica K-SADS-PL sottoposta a paziente e genitore, valutazione cognitiva mediante WISC-IV o WAIS-IV ed osservazione di gioco strutturata ADOS-2 Modulo 3.

Risultati

All'interno del campione di pazienti affetti da ASD è stata valutata l'incidenza di IGD mediante somministrazione di questionari IAT-2, IIGDS-2 e UADI. Lo studio prospettico longitudinale si propone di valutare la presenza di differenze del profilo neuropsicologico tra i pazienti con ASD positivi ai questionari che valutano le videodipendenze rispetto ai pazienti negativi ai medesimi questionari.

Discussione e conclusioni

Il confronto del profilo neuropsicologico tra pazienti con ASD che sono risultati positivi ai questionari per le videodipendenze rispetto ai pazienti risultati negativi potrebbe essere utile nella caratterizzazione fenotipica dei pazienti al fine di eventuali indicazioni di trattamento specifiche.

Bibliografia

1 Weinstein,A., Lejoyeux M. (2022), Neurobiological mechanisms underlying internet gaming disorder.

2 Liu T-L.et al, (2017), Association between Internet gaming disorder and adult attention deficit and hyperactivity disorder and their correlates: Impulsivity and hostility.

SALUTE MENTALE IN ADOLESCENZA E SOCIAL MEDIA: UN'INDAGINE MULTIMODALE SU USO, ABUSO E VULNERABILITÀ*

S. Romano[1], B. Altomonte[1], G. Di Iorio[1], D. Esposito[1], S. Maggi[1], F. Panvino[1], G. Conte[1], M. Ferrara[1], A. Terrinoni[1]

[1]UOC di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neuroscienze Umane, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma, via dei Sabelli

Introduzione

I social media (SM) hanno ormai acquisito una rilevanza centrale nella quotidianità degli adolescenti. Contestualmente, il numero di minori che richiedono assistenza nel campo della salute mentale è in continuo

aumento. Il rapporto tra SM e salute mentale è ampiamente dibatuto, tutavia gli studi disponibili hanno preso in considerazione solo alcuni aspeti di tale fenomeno, quali lo screen time, o alcune caratteristiche degli utenti.1,2 L'obiettivo del nostro lavoro è valutare in modo integrato aspetti qualitativi e quantitativi dell'uso dei SM e le loro possibili correlazioni con la psicopatologia emergente in adolescenza.

Metodi

Abbiamo sviluppato un questionario rivolto sia a pazienti afferenti al nostro centro di Neuropsichiatria Infantile che ai loro genitori. Sono stati indagati, in particolare, l'atteggiamento personale nei confronti dei SM, la prevalenza di fenomeni come vaguebooking, ghosting, fear of missing out, la tendenza al confronto sociale, misure di dipendenza dai SM. Tali aspetti sono stati correlati a tratti personologici e psicopatologici.

Risultati

I risultati preliminari del lavoro, avviato da agosto 2023, indicano che i SM occupano la maggior parte dello screen time degli adolescenti reclutati. I SM a prevalente contenuto visivo (es. Instagram, TikTok) sono tra i più utilizzati, principalmente in modo passivo. Inoltre, molti pazienti ricercano contenuti inerenti la salute mentale.

Discussione e conclusioni

Un'analisi attenta dell'uso dei SM diventa sempre più importante nell'ambito della salute mentale degli adolescenti. L'integrazione di diverse misure qualitative e quantitative rappresenta un approccio multidimensionale per la comprensione della relazione tra psicopatologia e uso di SM. I dati ottenuti possono aiutare a delineare il profilo di soggetti più a rischio e dovrebbero a nostro giudizio entrare a far parte della valutazione di routine dei pazienti con sospetta psicopatologia in età evolutiva.

Bibliografia

1 Social Media and Youth Mental Health - Current Priorities of the U.S. Surgeon General. https://www.hhs.gov/surgeongeneral/priorities/index.html

2 Valkenburg PM, Meier A, Beyens I. Social media use and its impact on adolescent mental health: An umbrella review of the evidence. Curr Opin Psychol. 2022;44:58-68. https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2021.08.01