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
Caldognetto Marina
Catalano Guido
Cucinotta Francesca
Morelli Federica
Orcesi Simona
Parravicini Stefano
Pasca Ludovica
Perucco Francesca
Quaranta Carlo Alberto
Nicotra Roberta
Uccella Sara
Varesio Costanza
Zanus Caterina

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

03/ VOL. 44 2024

INDICE

Editoriale

R. Borgatti, E.M. Fazzi 115

Case report e Revisione letteratura

Encefalopatia epilettica con attivazione punta-onda in sonno (EE-SWAS) in paziente con Sindrome Prader-Willi: ampliando il fenotipo elettro-clinico
Epileptic Encephalopathy with Spike-Wave Activation in Sleep (EE-SWAS) in a patient with Prader-Willi Syndrome: expanding the electro-clinical phenotype
V. Marletta, M.F. Pelizza, M. Nosadini, E. Lorenzon, E. Cavaliere, S. Sartori, I. Toldo, J. Favaro 116

Esordio psicotico in età pediatrica: un caso complesso con sintomi dissociativi e vissuti traumatici
Psychotic onset in childhood: a complex case with dissociative symptoms and traumatic experiences
E: Laghi, B. Tascini, A. Raffagnato, M. Gatta 121

Review

Alice in Wonderland Syndrome: possibili trigger e fattori predisponenti in età pediatrica
Alice in Wonderland Syndrome: possible triggers and predisposing factors in pediatric patients
L. Bonissone, A. Pompili, A. Passarini, S. Olivotto, P. Veggiotti, A. Vignoli..... 125

Documento SINPIA

Vademecum 136
Introduzione 137
Raccomandazioni DNA SINPIA - Parte I Anoressia nervosa 141

Articolo originale

Malattie infiammatorie anticorpo-mediate del sistema nervoso centrale: studio monocentrico e retrospettivo di una casistica in età pediatrica
Antibody-mediated inflammatory diseases of the central nervous system: a monocentric, retrospective study of a pediatric case series
M.L. Albertini, G. Ceraolo, C. Consoli, G. Spoto, M. Spanò, A.G. Nicotera, G. Di Rosa 174

L'intervista

IIntervista al Prof. Oliviero Bruni, Neuropsichiatra infantile, Professore ordinario presso l'Università La Sapienza di Roma
a cura di C. Varesio..... 186

Intervista alla Dott.ssa Iliaria Frattale specializzanda in Neuropsichiatria Infantile presso l'Università di Roma Tor Vergata
a cura di C.A. Quaranta..... 188

Sezioni Regionali

Sezione regionale SINPIA Triveneto
F. Darra 190

Spazio Associazioni

Smith Magenis Italia
S. Arienti 193

Recensione
(Ri)trovato in libreria: letture da riscoprire

Bollea G. Evoluzione storica e attualità della Neuropsichiatria Infantile. Infanzia Anormale 1960;37:141-63.
di C. Zanus 195

Lettere

La riabilitazione di precisione nei disturbi del neurosviluppo su base genetica
F. Paolini, D. Croce, S. Congiu, A.S. Bettoschi Ratti 196

Progetto Community: ADHD, regolazione emotiva e cultura della neurodiversità
F. Gaiotti, C. Cavallini, F. Cavallini 198

ABSTRACT 30° CONGRESSO NAZIONALE SINPIA

AA. VV. 201

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,

si è da poco concluso a Verona il 30° congresso Nazionale della nostra società scientifica e il 3° degli Specializzandi in Neuropsichiatria Infantile. Oltre 500 soci si sono trovati per quattro giornate molto dense di iniziative interamente dedicate ai disturbi del neurosviluppo affrontatiti sotto un'ampia gamma di manifestazioni cliniche. Come abbiamo avuto modo di illustrare anche sulle pagine del nostro giornale più volte in questi ultimi anni, oggi si ritiene che i disturbi del neurosviluppo rappresentino la principale condizione clinica con cui una patologia neuropsichica inizi a manifestarsi potendo poi assumere nel corso della vita diverse traiettorie evolutive in base a fattori costituzionali o ambientali che si fondono e confondono in modo ancora non del tutto chiaro. La ricerca in questo campo rappresenta sicuramente una delle principali future sfide della nostra specialità e delle neuroscienze tutte. Sicuramente giornate come quelle trascorse a Verona rappresentano momenti forti da cui partire per migliorare i nostri modelli diagnostici e terapeutici.
In questo numero trovano spazio dieci poster realizzati da giovani medici in formazione specialistica scelti e premiati tra i tanti presentati a Verona per il loro valore scientifico e di innovazione.

Raccogliendo il suggerimento giunto alla redazione attraverso il questionario distribuito ad inizio anno tra i soci relativo alla tipologia di articoli che si desidera trovare pubblicati sul giornale da questo numero diamo avvio a due nuove rubriche:

1. un articolo dedicato alla *revisione sistematica* della letteratura rispetto ad un determinato tema;
2. la pubblicazione di *raccomandazioni/linee di indirizzo* su argomenti diversi e per noi cruciali redatti da un gruppo di soci esperti sui vari temi ed afferenti ad una delle nostre sezioni scientifiche che, con l'approvazione del consiglio direttivo della SINPIA, esprima la posizione della nostra società rispetto ad una specifica tematica trattata.

Siamo in un momento storico importante in cui la sanità, alla luce dei nuovi scenari economici, geopolitici, sociali e delle conoscenze scientifiche sempre in evoluzione, è chiamata ad un importante compito di riorganizzazione. In questo contesto riteniamo che le società scientifiche debbano assumersi l'onere di esprimere nel modo più chiaro possibile il proprio punto di vista mediando tra le emergenti conoscenze scientifiche e i contesti storico-culturali in cui ci si trova ad operare. Molte sono le tematiche che riguardano la salute neuropsichica (neurologica e psichiatrica) dei minori attenzionate dall'opinione pubblica e dalle istituzioni. Non sempre è facile manifestare il nostro punto di vista anche perché spesso non risponde appieno alle logiche sanitarie attualmente prevalenti. Riassumere in documenti sintetici ma allo stesso tempo esaustivi, la visione di SINPIA riteniamo sia un nostro dovere istituzionale nonché etico nei confronti dei minori e delle loro famiglie ed un utile strumento per uniformare la nostra posizione e fornire alle varie regioni linee condivise.

Il primo documento editato riguarda i disturbi del comportamento alimentare di tipo restrittivo. Sia al Ministero che in molte Regioni sono attivi tavoli per definire gli standard di cura e i modelli gestionali. Si tratta di una patologia storicamente, da 50 anni, appannaggio della neuropsichiatria infantile dove il tema mente/corpo è inscindibilmente legato. Una patologia che coinvolge l'intera famiglia, interferisce con la vita di relazione e sociale dei ragazzi affetti e che, sempre più precocemente esordisce, ormai non raramente, in età prepubere. Per tutti questi motivi è importante ribadire che siamo di fronte ad una patologia neuropsichiatrica dell'età evolutiva dove la cura del corpo e degli aspetti nutrizionali non può prescindere dalla cura delle dinamiche psichiche che sottendono i comportamenti disfunzionali, dove gli interventi di sostegno alla famiglia e le modificazioni dell'ambiente sono parimente importanti con l'approccio multiprofessionale che ci contraddistingue. Ribadire questo modello di cura rispettoso del fatto che si tratta di una patologia che insorge prevalentemente e riguarda in modo significativo l'età evolutiva (pubere e prepubere) esprime un'idea di approccio di cura alla persona e al suo benessere a cui come neuropsichiatri, non possiamo rinunciare.

Giornale di NEUROPSICHIATRIA DELL'ETÀ EVOLUTIVA 2024;44:116-120

Case report e Revisione letteratura

Encefalopatia epilettica con attivazione punta-onda in sonno (EE-SWAS) in paziente con Sindrome Prader-Willi: ampliando il fenotipo elettro-clinico

Epileptic Encephalopathy with Spike-Wave Activation in Sleep (EE-SWAS) in a patient with Prader-Willi Syndrome: expanding the electro-clinical phenotype

Valeria Marletta, Maria Federica Pelizza, Margherita Nosadini, Eleonora Lorenzon, Elena Cavaliere, Stefano Sartori, Irene Toldo, Jacopo Favaro

Neurologia e Neurofisiologia pediatrica, UOC Clinica Pediatrica, Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale Università degli studi di Padova, Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile, Università di Padova

Riassunto

La EE-SWAS è una rara sindrome epilettica caratterizzata dalla compresenza di regressione nei domini del funzionamento cognitivo, comportamentale e motorio e di un tipico pattern EEG con spiccata attivazione di complessi punta-onda durante il sonno N-REM (*non-rapid eye movement*). Il nostro caso clinico analizza una specifica presentazione della EE-SWAS nel complesso panorama della sindrome di Prader-Willi (PWS). È già nota, infatti, una aumentata incidenza di epilessia in PWS, tuttavia i dati di letteratura a nostra disposizione indicano una caratterizzazione della stessa non ancora adeguata.

Per quanto in nostra conoscenza vi è un solo caso riportato in letteratura di EE-SWAS in paziente con diagnosi di PWS. Presentiamo dunque questo caso con l'obiettivo da un lato di contribuire a una comprensione più completa del fenotipo elettro-clinico nei pazienti con PWS, dall'altro per suggerire potenziali considerazioni sull'eziologia genetica della EE-SWAS; sottolineiamo infine l'importanza di raccogliere nuovi casi di pazienti con PWS ed epilessia e di descrivere in maniera precisa il fenotipo elettroclinico, in modo tale da comprendere in maniera più estensiva eventuali correlazioni genotipo-fenotipo.

Parole chiave: Prader Willi, epilessia, EE-SWAS, correlazioni genotipo-fenotipo

Summary

EE-SWAS is a rare epileptic syndrome characterized by the coexistence of regression in cognitive, behavioral, and motor domains, along with a typical EEG pattern featuring pronounced activation of spike-wave complexes during N-REM (non-rapid eye movement) sleep. Our case report analyzes a specific presentation of EE-SWAS within the complex landscape of Prader-Willi Syndrome (PWS). An increased incidence of epilepsy in PWS is already known; however, the available literature data suggest that its characterization is still inadequate.

To the best of our knowledge, there is only one reported case of EE-SWAS in a patient with a diagnosis of PWS. Therefore, we present this case with the aim of contributing to a more comprehensive understanding of the electro-clinical phenotype in patients with PWS, and to propose potential considerations regarding the genetic etiology of EE-SWAS. Finally, we emphasize the importance of collecting additional cases of patients with PWS and epilepsy and providing a detailed description of the electroclinical phenotype, in order to gain a more extensive understanding of possible genotype-phenotype correlations.

Keywords: Prader Willi Syndrome, epilepsy, EE-SWAS, genotype-phenotype correlations

INTRODUZIONE

L'encefalopatia epilettica con attivazione punta-onda in sonno (EE-SWAS) è una rara sindrome epilettica caratterizzata da alterazioni e regressioni cognitive, comportamentali e motorie con associata una contemporanea marcata attivazione di anomalie epilettiformi

CORRISPONDENZA
Jacopo Favaro - E-mail: jacopo.favaro@aopd.veneto.it

tipo complessi punta-onda durante il sonno N-REM (*non-rapid eye movement*) [1]. Un elemento fondamentale della sindrome è che il sintomo cardine, la regressione, esordisce in concomitanza al tipico pattern elettroencefalografico noto come ESES (*electrical status epilepticus in sleep*). Tale sindrome può impattare su diversi domini cognitivi, soprattutto quelli del linguaggio e dell'attenzione, con spesso associate alterazioni motorie come per esempio un impaccio grosso o fine motorio, una vera e propria disprassia o movimenti distonici. Questi elementi sono necessari per porre con attenzione tale diagnosi al fine di prevenire una inappropriata over-diagnosi.
Nel caso in cui questa sindrome si instauri in soggetti con un regolare raggiungimento delle tappe dello sviluppo psico-motorio, essa viene definita come EE-SWAS, poiché solo il quadro epilettologico è causa della regressione cognitivo-comportamentale. Nei casi invece in cui vi è una precedente alterazione del neurosviluppo, risulta più adeguata la definizione di encefalopatia epilettica e di sviluppo con attivazione punta-onda in sonno (DEE-SWAS), poiché la causa della regressione non è unicamente rappresentata dall'epilessia. Tale sindrome risulta inoltre caratterizzata da una eziologia eterogenea, la quale include anomalie cerebrali strutturali congenite o acquisite e condizioni genetiche ad ereditarietà complessa o monogenica con predominanza, fra queste ultime, di mutazioni a carico del gene GRIN2A [1].
Il caso da noi presentato descrive una specifica presentazione di EE-SWAS all'interno del complesso panorama della Prader-Willi Syndrome (PWS). La PWS è uno specifico disordine del neurosviluppo ad eziologia genetica. Questa può essere dovuta alternativamente ad una delezione de novo all'interno della regione q11-q13 del cromosoma 15 di origine paterna, ad una disomia del cromosoma 15 materno o a difetti di imprinting nel cromosoma 15. Le caratteristiche principali della PWS comprendono l'ipotonia neonatale con difficoltà nella suzione e ritardo della crescita, ipogonadismo/ipogenitalismo, bassa statura, mani e piedi di piccole dimensioni a causa di deficit dell'ormone della crescita, iperfagia, obesità ad insorgenza precoce nonché alterazioni cognitive e comportamentali [2,3].
Se l'epilessia è comunemente e frequentemente riportata in individui con Sindrome di Angelman o con Sindrome da duplicazione isodicentrica 15q11, la sua incidenza nella PWS è meno frequente e non inclusa nei criteri diagnostici. Tipicamente, l'incidenza di convulsioni febbrili e crisi epilettiche in pazienti con diagnosi di PWS è maggiore rispetto a quella della popolazione generale. Tuttavia, revisioni della letteratura incentrate sulla presentazione dell'epilessia in PWS indicano che questa non è ancora adeguatamente caratterizzata [4-7].
L'esordio dell'epilessia avviene solitamente entro i due anni di età, con crisi prevalentemente focali, nonostante possano presentarsi anche crisi generalizzate come crisi tonico-cloniche o assenze atipiche. I reperti elettroencefalografici risultano non specifici, mostrando anomalie epilettiformi tipo punta e complessi punta-onda focali o generalizzati, attività elettrica di elevata ampiezza a 4-6 Hz non correlata a sonnolenza, scariche parossistiche focali e brevi *bursts* di complessi polipunta-onda generalizzati [8].
Ad oggi, un solo caso in letteratura riporta la presenza di EE-SWAS in paziente con diagnosi di PWS [9]. Qui presentiamo, previa acquisizione di consenso informato ottenuto dai *caregivers*, un altro caso in cui c'è la compresenza di entrambe le diagnosi. Questo caso clinico potrebbe da un lato contribuire ad espandere il fenotipo elettroclinico dei pazienti con PWS, dall'altro suggerire potenziali considerazioni sull'eziologia genetica della EE-SWAS.

CASO CLINICO

La nostra paziente è una bambina che ha presentato fin dalle prime giornate di vita ipotonia e difficoltà di suzione con necessità di posizionamento di sondino naso-gastrico per garantire un'adeguata alimentazione. Mediante analisi genetiche mirate ha ricevuto la diagnosi di PWS, con un quadro genetico di disomia uniparentale del cromosoma 15. La bambina non aveva mai presentato episodi parossistici e giungeva alla nostra attenzione, all'età di 4 anni, a causa di una regressione del profilo cognitivo riguardante in particolare l'area del linguaggio. Nello specifico la famiglia aveva notato che nell'arco di qualche settimana, le capacità espressive della paziente erano passate da frasi composte da almeno tre parole ad una quasi totale assenza del linguaggio parlato, con tuttavia conservata comprensione. Una prima registrazione elettroencefalografica, condotta in veglia e sonno, ha mostrato una buona organizzazione dell'attività elettrica di fondo in veglia ma ha rivelato alterazioni nell'organizzazione della stessa in sonno. In particolare, durante il sonno N-REM è stata registrata la comparsa di subcontinui complessi punta-onda generalizzati, configuranti un pattern EEG tipo ESES (Fig. 1). La risonanza magnetica eseguita non ha mostrato significative alterazioni strutturali e non sono emerse ulteriori alterazioni dal punto di vista delle analisi genetiche.
Un tempestivo avvio della farmacoterapia con clobazam ha condotto ad un parziale miglioramento dei domini cognitivi coinvolti, con tuttavia persistenza del quadro elettrico di ESES. La successiva introduzione di levetiracetam si è invece dimostrata efficace, portando sia ad un miglioramento clinico generale sia ad un

Figura 1. EEG in sonno, fase attiva; 5 anni di età. Montaggio con 19 canali registranti posizionati secondo il Sistema Internazionale 10-20. Parametri di visualizzazione: Velocità di scorrimento: 30 s/pg; Ampiezza: 10 uV/mm; costante di tempo: 0,1 sec; filtro passa basso: 70 Hz; Notch: 50 Hz.

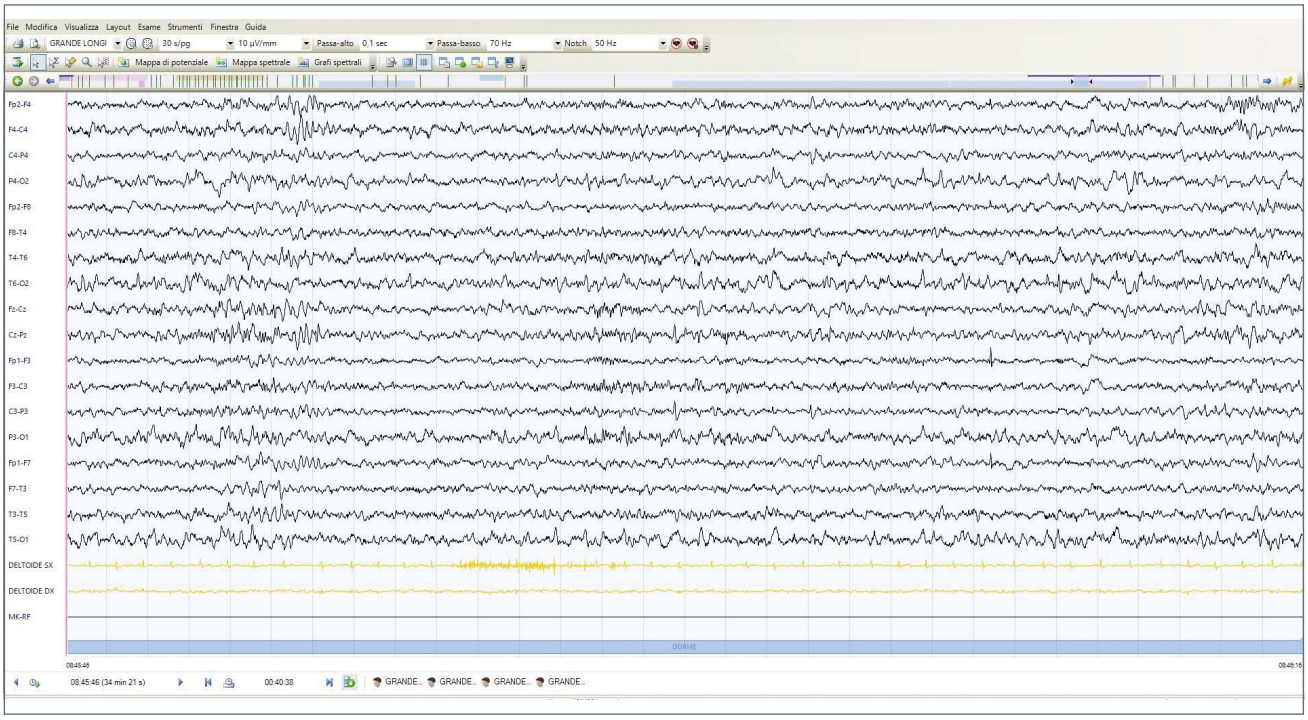

Figura 2. EEG in sonno, fase di risoluzione; 6 anni di età. Montaggio con 19 canali registranti posizionati secondo il Sistema Internazionale 10-20. Parametri di visualizzazione: velocità di scorrimento: 30 s/pg; ampiezza: 10 uV/mm; costante di tempo: 0,1 sec; filtro passa basso: 70 Hz; Notch: 50 Hz.

progressivo recupero della produzione verbale, come dimostrato da successive valutazioni cognitive eseguite, i cui specifici dati quantitativi non risultano tuttavia disponibili tra quelli in nostro possesso.
Successive registrazioni elettroencefalografiche hanno infine dimostrato una normalizzazione dell'attività elettrica in sonno, raggiunta dopo otto mesi dall'introduzione della terapia anticrisi (Fig. 2), senza recidive di ESES ai successivi controlli EEG eseguiti, di cui l'ultimo disponibile risalente a circa tre anni dopo la normalizzazione.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il caso illustrato fornisce dei dati clinici e neurofisiologici a sostegno di un potenziale esordio di epilessia in soggetti con Sindrome di Prader Willi sotto forma di EE-SWAS. La maggior parte dei pazienti con PWS tipicamente non manifesta anomalie strutturali cerebrali e ad oggi risulta ancora poco chiara una eventuale correlazione tra i reperti neuroradiologici aspecifici che talora si riscontrano in questi pazienti e l'insorgenza di epilessia. La presenza dell'epilessia all'interno della PWS sembra quindi essere più probabilmente sottesa da una base genetica. All'interno di una review redatta da Verrotti e colleghi, alcuni studi indicano come l'incidenza di crisi epilettiche – in febbre e non – potrebbe essere maggiore nei soggetti con PWS da delezione rispetto a quelli con PWS da disomia uniparentale. Tuttavia, risultati contrastanti emergono da ulteriori studi, nei quali la frequenza delle crisi epilettiche non mostra una correlazione significativa con specifici genotipi di PWS [10].
È interessante notare come una assenza di espressione genica nella medesima regione del cromosoma 15, seppur nel cromosoma ereditato per via materna, determini la Sindrome di Angelman (AS), condizione associata ad uno specifico quadro epilettologico. La suscettibilità all'epilessia presente sia nella sindrome di Angelman che nella sindrome di Prader-Willi, seppur con espressione diversa sia dal punto di vista del tipo di crisi epilettiche che del quadro EEG intercritico, suggerisce un ruolo centrale della regione 15q11-q13. Un'ipotesi fisiopatologica sostiene che l'interazione tra le proteine codificate dal gene UBE3A, cruciale nella patogenesi dell'AS, e GABRB3, mappati nella stessa regione deleta sia nell'AS che nella PWS, possa giocare un ruolo fondamentale. Inoltre, sia mutazioni *loss-of-function* che mutazioni *gain-of-function* di GABRB3 sono state implicate in epilessie di diversa severità. Risulta pertanto importante raccogliere e caratterizzare attentamente il fenotipo elettro-clinico di ulteriori casi di PWS con epilessia in modo tale da valorizzare una correlazione genotipo-fenotipo (se presente) ed ipotizzare possibili meccanismi patogenetici.
Il caso illustrato documenta infine l'efficacia della farmacoterapia con levetiracetam con normalizzazione dell'attività elettrica nonché miglioramento clinico globale e cognitivo dopo l'introduzione della stessa.
La farmacoterapia con clobazam, precedentemente avviata alla luce di evidenze scientifiche [11], della facilità di somministrazione in singola dose serale e del profilo di sicurezza non richiedente frequenti controlli laboratoristici, ha invece condotto ad un miglioramento cognitivo con tuttavia persistenza di attivazione dell'EEG in sonno.
Attualmente non risulta ancora disponibile un approccio *evidence-based* per il trattamento delle D/EE-SWAS e pertanto, nella pratica clinica, si ricorre ad una varietà di terapie fra cui benzodiazepine, farmaci anti-crisi e corticosteroidi, spesso utilizzati in combinazione fra loro ed in casi selezionati, in base all'eziologia, viene valutata la prospettiva della chirurgia dell'epilessia [12,13].
Rimane importante la necessità di ulteriori studi al fine di meglio caratterizzare l'*outcome* dei pazienti trattati con diversi approcci farmacologici, sebbene alla luce della vasta eterogeneità eziologica e sintomatologica delle D/EE-SWAS rimane inevitabile ricorrere spesso ad un approccio personalizzato sul singolo paziente considerando terapie tradizionali ed alternative.

Bibliografia

1 Specchio N, Wirrel EC, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia 2022;63:1398-1442.

2 Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, et al. Prader-Willi syndrome. Genet Med 2012;14(1):10-26. https://doi.org/10.1038/gim.0b013e31822bead0. Epub 2011 Sep 26. PMID: 22237428.

3 Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. Curr Pediatr Rev 2019;15(4):207-244. https://doi.org/0.2174/1573396315666190716120925. PMID: 31333129; PMCID: PMC7040524.

4 Verrotti A, Soldani C, Laino D, et al. Epilepsy in Prader-Willi syndrome: clinical, diagnostic and treatment aspects. World J Pediatr 2014;10:108-13.

5 Kumada T, Ito M, Miyajima T, et al. Multi-institutional study on the correlations between chromosomal abnormalities and epilepsy. Brain Dev 2005;27:127-134.

6 Fan Z, Greenwood R, Fisher A, et al. Characteristics and frequency of seizure disorder in 56 patients with Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet A 2009;149A:1581-1584.

7 Varela MC, Kok F, Setian N, et al. Impact of molecular mechanisms, including deletion size, on Prader- Willi syndrome phenotype: study of 75 patients. Clin Genet 2005;67:47-52.

[8] Wang PJ, Hou JW, Sue WC, Lee WT. Electroclinical characteristics of seizures-comparing Prader-Willi syndrome with Angelman syndrome. Brain Dev 2005;27:101-107.

[9] Ergun-Longmire B, Nguyen MHN, Com G. Electrical status epilepticus during sleep in a child with Prader-Willi syndrome: a case report. AME Case Rep 2022;6:7. https://doi.org/10.21037/acr-21-34.

[10] Takeshita E, Murakami N, Sakuta R, Nagai T. Evaluating the frequency and characteristics of seizures in 142 Japanese patients with Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet A 2013;161A(8):2052-5. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36015. Epub 2013 Jul 3. PMID: 23824702.

[11] Arhan E, Serdaroglu A, Aydin K, et al. Epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus: an electroclinical study of 59 patients. Seizure 2015;26:86-93. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.01.008. Epub 2015 Feb 4. PMID: 25799908.

[12] Chapman KE, Haubenberger D, McMicken C. Unmet needs in epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep: a systematic review. Epilepsy Res 2024:199:107278. doi:10.1016/j.eplepsyres.2023.107278

[13] Sanchez Fernandez I, Chapman KE, Peters JM, et al. Loddenkemper Continuous Spikes and Waves during Sleep: Electroclinical Presentation and Suggestions for Management Epilepsy Res Treat 2013;2013:583531

Case report e Revisione letteratura

Esordio psicotico in età pediatrica: un caso complesso con sintomi dissociativi e vissuti traumatici

Psychotic onset in childhood: a complex case with dissociative symptoms and traumatic experiences

Elena Laghi, Benedetta Tascini, Alessia Raffagnato, Michela Gatta

Unità Operativa Complessa di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Salute Donna e Bambino, Azienda Ospedale-Università di Padova

Riassunto

In età infantile l'esordio psicotico è considerato una manifestazione poco frequente cui possono sottendere varie condizioni, sia psichiatriche che organiche, la cui diagnosi differenziale richiede un *assessment* accurato. Tra i fattori di rischio per esordio psicotico fondamentale è la vulnerabilità genetica ma importante è anche il ruolo svolto dai fattori ambientali, soprattutto se precoci. In questo articolo verrà presentato il caso clinico di una paziente con esordio psicotico in adolescenza associato ad un complesso corredo di altre manifestazioni cliniche. Il quadro psicotico si è presto configurato come farmaco-resistente ed è pertanto stata introdotta terapia con clozapina con buona risposta clinica. Durante il periodo di osservazione sono stati riferiti dalla paziente pregressi vissuti traumatici e sono apparsi evidenti tratti personologici disfunzionali. Verrà esplorato l'impatto che i vissuti traumatici, soprattutto quando precoci, possono avere sulla comparsa di una sintomatologia psicotica successiva e sullo sviluppo di una personalità in corso di formazione.

Parole chiave: esordio psicotico, eventi traumatici, clozapina

Summary

Psychotic onset is not frequent in childhood and it can be caused by various conditions, both psychiatric and medical; its differential diagnosis requires an accurate assessment. Genetic vulnerability is one of the most important risk factors for psychotic onset, besides an equally important role is played by environmental factors. This article describes the clinical case of a patient with psychotic onset in adolescence associated with a complex cohort of other clinical manifestations. As psychosis became drug-resistant, clozapine was introduced with good clinical response. During the hospitalization the girl reported previous traumatic experiences and clinicians observed dysfunctional personological traits. We explore the impact that traumatic experiences have on both onset of psychotic symptomatology and the development of a personality in the process of formation.

Keywords: first episode psychosis, childhood adverse experiences, clozapine

INTRODUZIONE

I sintomi di esordio psicotico comprendono allucinazioni, deliri, disorganizzazione dell'eloquio e del pensiero ed in età infantile rappresentano un evento nel complesso poco frequente con prevalenza di *Childhood Onset Schizophrenia* stimata a 0,2-0,4/10.000 [1]. Negli anni sono emerse evidenze sulla presenza di sintomi psicotici anche nella popolazione generale: molto più spesso bambini e adolescenti riportano infatti, nel 17% e nell'8%, esperienze simil psicotiche (*psychotic like-experiences*) tra cui allucinazioni, idee deliranti e credenze bizzarre che compaiono spesso in momenti di coinvolgimento emotivo, a livello subclinico ed in assenza di un disturbo psicotico. Queste, tuttavia, possono essere manifestazioni di vulnerabilità latente, comportando un maggior rischio di sviluppare disturbi psichiatrici, psicotici e non [2]. In età pediatrica è dunque importante stabilire i pazienti a maggior rischio evolutivo e quindi la validità dei sintomi suggestivi per psicosi riportati, che devono essere valutati nel contesto della presentazione clinica, dell'anamnesi e dei cambiamenti

CORRISPONDENZA
Elena Laghi - E-mail: elena.laghi@aopd.veneto.it

oggettivi dello stato mentale e comportamentale del paziente [3]. Per questo nella valutazione, oltre all'osservazione clinica, sono utili strumenti diagnostici standardizzati volti ad indagare sia sintomi generali, come la *Kiddie-SADS-Present and Lifetime Version* (KSADS-PL), sia sintomi specifici per i disturbi psicotici [4], con uno screening "sequenziale", costituito dapprima da questionari self-report per sintomi psicotici (es *Community Assessment of Psychic Experiences*, CAPE-15) ed in seguito da un assessment clinico per i pazienti ad alto rischio clinico di psicosi.

Una volta stabilita la diagnosi di psicosi, vanno escluse le possibili condizioni mediche sottostanti tra cui esposizione a tossici/farmaci, condizioni neurologiche (es. encefaliti, neoplasie cerebrali), malattie autoimmuni (es. Lupus Eritematoso Sistemico) o sindromi genetiche (es. sindrome cardio-velo-faciale). Elementi clinici che suggeriscono una condizione medica associata comprendono fluttuazioni della coscienza, segni neurologici focali, sintomi fisici concomitanti (febbre o eruzione cutanea) ed esposizione a sostanze d'abuso [5]. Ad eccezione dell'esposizione a sostanze, le psicosi secondarie sono rare, pertanto, gli accertamenti aggiuntivi dovrebbero essere guidati dall'anamnesi e dalla clinica [4].

Anche nel contesto di sintomi psicotici da condizione psichiatrica la diagnosi differenziale è complessa in quanto le condizioni possibilmente associate (tra le più frequenti disturbi dello spettro della schizofrenia, i disturbi dell'umore ed i disturbi del neurosviluppo) [3] hanno sintomi che nella fase acuta possono essere simili ed il corteo sintomatologico completo può richiedere mesi per svilupparsi. Questo rende necessarie valutazioni di follow-up finalizzate a seguire l'evoluzione clinica nel tempo, in modo da poter chiarire e definire la diagnosi [4].

Dal punto di vista eziologico, oltre alla predisposizione genetica, un contributo significativo all'aumento del rischio di psicosi è determinato dagli agenti ambientali tra cui si annoverano le esperienze avverse/traumatiche nell'infanzia. Queste comprendono un'ampia gamma di esperienze negative che avvengono prima dei 18 anni riguardanti non solo maltrattamenti fisici, sessuali ed emotivi ma anche negligenza, condizioni di svantaggio sociale od economico, essere vittima di bullismo o discriminazione, esposizione a violenza domestica o a calamità naturali [6]. Le esperienze avverse soprattutto se in epoca precoce, possono modificare diversi *pathways* del cervello in via di sviluppo (es. asse ipotalamo-ipofisario, sistemi di risposta alle minacce, di regolazione delle emozioni e delle funzioni esecutive) determinando un aumento della vulnerabilità non solo per psicosi ma anche per altri tipi di disturbi come disturbi dell'umore, suicidalità, uso di sostanze e disturbi di personalità (soprattutto borderline) [6,7]. Gli eventi avversi sono considerati frequenti nella popolazione pediatrica generale (circa 2 minori su 3 ne riportano almeno uno) con prevalenza che aumenta ancor più nei gruppi clinici [8].

Dal punto di vista terapeutico nella gestione dei disturbi psicotici è richiesta una combinazione di interventi psicologici/psicoeducativi e farmacologici: i primi mirati a ridurre la morbilità, migliorare le interazioni sociali e le prestazioni e prevenire le ricadute, i secondi mirati a controllare i sintomi affettivi e/o positivi con buoni dati di efficacia anche in età pediatrica [4]. I pazienti che non rispondono a due o più trial terapeutici adeguati con antipsicotici vengono definiti farmacoresistenti [3]; nel caso di farmacoresistenza è raccomandata l'introduzione di terapia con clozapina che ha mostrato efficacia maggiore rispetto ai restanti neurolettici per riduzione della suicidalità e migliori esiti cognitivi, soprattutto quando utilizzata precocemente [9]. In media la clozapina è introdotta dopo 19,5 mesi dall'esordio psicotico e come quarto farmaco [10].

CASO CLINICO

M. è una ragazza di 14 anni, che ha effettuato una prima visita NPI in urgenza a marzo 2023 per allontanamento volontario da casa ed episodio di agitazione. Viene riferita familiarità per patologie psichiatriche in due cugini del padre (il primo con storia di tossicodipendenza, il secondo con disturbo dell'umore e dispercezioni non meglio specificate). La storia perinatale ed infantile precoce appare muta, lo sviluppo psicomotorio e del linguaggio regolari. A 10 anni, periodo concomitante con il *lock-down* per pandemia di COVID-19, viene riferito un accesso in Pronto Soccorso per la comparsa acuta di manifestazioni cutanee sul torace ("puntini rossi"); la valutazione medica ha poi rilevato che queste erano ascrivibili a segni di pennarello rosso che la paziente aveva utilizzato per simulare un *rash*. L'anno successivo viene descritto l'esordio di una lieve sintomatologia ansiosa prestazionale, legata all'attività sportiva agonistica, risolta dopo la sospensione della stessa. Ad agosto 2022 M. ha eseguito una prima segnalazione alle forze dell'ordine per episodi di bullismo; i carabinieri hanno allertato i genitori e la ragazza ha avviato una presa in carico psicologica. Nel periodo seguente, sono seguite due ulteriori segnalazioni (di cui M. non riferiva poi memoria) relative a presunte molestie online, associate a racconti non compatibili temporalmente e realisticamente con quanto documentato dai genitori. A seguito di tali avvenimenti ha eseguito una prima valutazione NPI con riscontro di uno stato ansioso-depressivo con tratti psicotici per cui veniva consigliata terapia con neurolettico (dapprima quetiapina poi aripiprazolo fino a 10 mg, vista l'inefficacia della prima). Il funzionamento globale della ragazza fino a questo momento è

descritto come invariato rispetto al passato. Qualche mese dopo, nel marzo del 2023, M. si è allontanata da casa per portare a passeggio il cane senza poi farne ritorno; rintracciata dalla famiglia e dai soccorsi, ha presentato un importante episodio di agitazione psicomotoria con necessità di plurime somministrazioni di terapia farmacologica (midazolam, diazepam, ketamina). La ragazza è stata quindi condotta in Pronto Soccorso ed in seguito ricoverata. Sin dall'arrivo in reparto è apparsa evidente una sintomatologia florida caratterizzata da deflessione timica, frequenti episodi di agitazione psicomotoria, deliri, allucinazioni visive/uditive, episodi dissociativi e tentativi autolesivi. Le allucinazioni presentavano carattere persecutorio: M. riferiva di udire 34 voci diverse screditanti ed inducenti un persistente senso di colpa con conseguente necessità di autopunimento. L'esordio dei sintomi dispercettivi veniva datato all'età di 9 anni, 4 anni prima, con peggioramento progressivo. Le idee deliranti riguardavano eventi che la ragazza riferiva accaduti nel periodo precedente all'ingresso in reparto non confermate dalla realtà (es. riferiva una separazione dei genitori mai avvenuta). I fenomeni dissociativi comprendevano sia episodi di derealizzazione/depersonalizzazione che episodi di identificazione con diverse personalità "alter", queste ultime evidenti in seguito a stimoli stressogeni di natura emotiva ed associate ad amnesia. I tentativi autolesivi, infine, sono esitati nell'ingestione incongrua di sapone a scopo anticonservativo. Dal punto di vista relazionale, nei confronti della figura terapeutica di riferimento, M. ha presentato un atteggiamento di dipendenza, regressivo con ricerca del contatto fisico come forma di rassicurazione e difficoltà nel momento conclusivo dei colloqui (quando potevano presentarsi episodi dissociativi, di fuga o di agitazione). Nei confronti invece degli altri degenti si è osservata adesività ai loro aspetti patologici con evidenza dunque, di un'Identità del Sé fragile. Durante il corso della degenza M. ha riferito a più operatori in occasioni diverse un evento traumatico occorso all'età di 9 anni quando, mentre si trovava al parco con un'amica in assenza di adulti, sarebbe stata avvicinata da un uomo che l'avrebbe condotta in un luogo isolato per molestarla sessualmente. La ragazza non è mai riuscita a fornire tuttavia elementi più precisi presentando episodi di agitazione o tentativi di fuga qualora le venissero poste ulteriori domande; non ha mai riferito memorie intrusive rispetto all'evento traumatico, incubi o evitamento di ricordi o situazioni.

Dal punto di vista diagnostico, sono stati eseguiti gli accertamenti necessari per escludere una psicosi secondaria a condizione medica o a sostanze tossiche, risultati negativi. Per quanto riguarda invece la valutazione testale, a causa delle condizioni psicofisiche e dell'oppositività, guidata dal clinico M. è riuscita a completare esclusivamente il questionario *Trauma Symptom Checklist for Young Children* (TSCYC) volto ad indagare la sintomatologia post-traumatica ed il *Dissociative Experiences Scale-II* (DES-II) volto ad indagare i sintomi dissociativi. Dal DES-II sono emersi punteggi clinici in tutte le sottoscale esplorate (amnesia, depersonalizzazione/derealizzazione, assorbimento) mentre dal questionario TSCYC sono emersi punteggi clinici nelle sottoscale relative ad ansia, depressione, rabbia, dissociazione e *distress* sessuale.

Dal punto di vista terapeutico sono stati eseguiti regolari sedute di colloquio supportive con M. in cui la ragazza, tuttavia, ha faticato ad investire fuggendo spesso dallo spazio dedicato. Per quanto possibile sono state proposte strategie di regolazione emotiva e di ancoraggio alla personalità ego di M. Dal punto di vista farmacologico è stata dapprima avviata una terapia per stabilizzare l'umore (Litio Resilient fino a 166 mg/die) in associazione ad aripiprazolo, già in atto, titolato fino a 15mg/die. Vista poi l'inefficacia nel controllo dei sintomi psicotici, l'aripiprazolo è stato sostituito con neurolettici a maggiore azione allucinolitica: prima aloperidolo (massimo 3 mg/die) poi olanzapina (massimo 12.5 mg/die). Al primo ricovero ne sono seguiti altri due, entrambi per peggioramento clinico pochi giorni dopo la dimissione (frequenti episodi dispercettivi e di agitazione con aggressività). In occasione del secondo ricovero è stata sospesa la terapia con olanzapina per aumento ponderale ed introdotto lurasidone fino a 111 mg/die. Nel terzo ricovero in agosto 2023, invece, vista la farmacoresistenza è stata introdotta clozapina fino ad un massimo di 125 mg/die in associazione a Litio Resilient e sospendendo lurasidone. Vista, inoltre, l'impossibilità della gestione domiciliare, M. è stata inserita in contesto comunitario terapeutico-riabilitativo in cui attualmente domicilia. Dopo l'introduzione di clozapina si è assistito ad un netto miglioramento clinico sia dal punto di vista umorale che comportamentale e si sono progressivamente ridotti, fino a sostanziale scomparsa, le dispercezioni, i sintomi dissociativi e l'ideazione autolesiva.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La diagnosi differenziale dei sintomi presentati da M. è apparsa difficoltosa sia per la gravità e complessità degli stessi, sia perché a causa di essi non è stato possibile eseguire valutazioni testali strutturate e standardizzate. Una volta accertata la presenza di psicosi si sono dapprima escluse le possibili cause organiche per procedere in seguito nella diagnosi differenziale delle patologie psichiatriche correlate ad esordio psicotico. Molti interrogativi sono nati rispetto al possibile evento traumatico

riferito da M. Inizialmente, vista anche la presenza di sintomi dissociativi, si era ipotizzata la possibilità di un ruolo causale diretto del trauma nelle manifestazioni cliniche presentate (disturbo post traumatico da stress con elementi psicotici?) tenendo in considerazione l'esistenza di una difficoltà nel distinguere, durante un episodio psicotico, i ricordi veri da quelli falsi [11]. Dopo una osservazione più prolungata, considerate le circostanze dell'evento e del corredo sintomatico, invece, non sono stati raccolti elementi sufficienti a supporto di un evento traumatico correlabile ad un abuso sessuale; non è possibile comunque escludere che all'età di 9 anni possa essere accaduto a M. qualcosa che ha sentito/percepito come traumatico, che non essendo stato né verbalizzato né elaborato, si è slatentizzato e riattivato con la pubertà. Rispetto ai sintomi correlati a disturbo post traumatico da stress, le elevate difese di M. non hanno mai consentito l'accesso all'esplorazione delle memorie intrusive e dell'evitamento. Rispetto ai sintomi dissociativi invece, seppur sia conosciuta la loro associazione con il trauma, è nota anche quella con i disturbi psicotici, schizofrenia in particolare[12]; nel caso di M. si è assistito ad una risoluzione completa degli stessi dopo l'avvio di clozapina, in accordo con le evidenze di efficacia nelle psicosi farmacoresistenti. In futuro sarà utile un approfondimento psicodiagnostico con attenzione agli aspetti personologici, vista la presenza di alcuni tratti compatibili con disturbo borderline di personalità. In un *setting* psicoterapico individuale in cui M. riporrà fiducia ed investimento, potrà essere inoltre esplorata la tematica dell'evento traumatico, riferito al fine di valutare la reale occorrenza e l'impatto che potrebbe aver avuto nel quadro clinico generale.

Concludendo il quadro sintomatologico presentato dalla paziente è stato attribuito a disturbo schizoaffettivo: rispetto a tale diagnosi, è noto che più di un terzo dei pazienti in età pediatrica riceve nel corso del follow-up una diagnosi diversa (*prospective shift*).[13] Alcuni autori ritengono infatti che il disturbo schizoaffettivo possa rappresentare una variante di schizofrenia ad evoluzione lenta con comparsa più tardiva di sintomi negativi e declino del funzionamento, nell'ipotesi anche di un *pathway* affettivo nello sviluppo di disturbi psicotici.[14]. La continuità tra disturbo schizoaffettivo, schizofrenia e disturbi dell'umore riguarda non solo il corredo sintomatologico in parte comune, ma anche la possibile sovrapposizione genetica dimostrata da studi di *Genome-Wide Association* [14]. Considerato quanto sopra, sarà necessario un continuo monitoraggio dell'andamento clinico dei sintomi psicotici ed affettivi della paziente al fine di valutarne l'evoluzione, individuando precocemente possibili indici di peggioramento del quadro.

Bibliografia

1 Pattnaik JI, Panda UK, Chandran S, et al. Treatment resistant psychosis in children and adolescents and clozapine: Nuances. Front Psychiatry 2023;14:1014540.

2 Kelleher I, Murtagh A, Molloy C, et al. Identification and characterization of prodromal risk syndromes in young adolescents in the community: a population-based clinical interview study. Schizophr Bull 2012;38(2):239-246.

3 McClellan J. Psychosis in Children and Adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2018;57(5):308-312.

4 Sunshine A, McClellan J. Practitioner Review: Psychosis in children and adolescents. J Child Psychol Psychiatry 2023;64(7):980-988

5 Skikic M, Arriola JA. First Episode Psychosis Medical Workup: Evidence-Informed Recommendations and Introduction to a Clinically Guided Approach. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2020;29(1):15-28.

6 Rosenfield PJ, Jiang D, Pauselli L. Childhood adversity and psychotic disorders: Epidemiological evidence, theoretical models and clinical considerations. Schizophr Res 2022;247:55-66.

7 Koulenti T, Anastassiou-Hadjicharalambous X. Childhood trauma and psychosis. in Psychosis: Causes, Diagnosis and Treatment. Cyprus: Nova Science Publishers Inc 2012, pp. 113-121.

8 Merrick MT, Ford DC, Ports KA, et al. Prevalence of Adverse Childhood Experiences From the 2011-2014 Behavioral Risk Factor Surveillance System in 23 States. JAMA Pediatr 2018;172(11):1038-1044.

9 Kennedy E, Kumar A, Datta SS. Antipsychotic medication for childhood-onset schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2007;2007(3):CD004027.

10 Tungaraza TE, Ahmed W, Chira C, et al. Prescribing pattern of clozapine and other antipsychotics for patients with first-episode psychosis: a cross-sectional survey of early intervention teams. Ther Adv Psychopharmacol 2017;7(3):103-111.

11 Favre G, Horat SK, Herrmann FR, et al. False memory production in schizophrenia: A neurophysiological investigation. Schizophr Res Cogn 2020;20:100174.

12 Sun P, Alvarez-Jimenez M, Lawrence K, et al. Investigating the prevalence of dissociative disorders and severe dissociative symptoms in first episode psychosis. Early Interv Psychiatry 2019;13(6):1366-1372.

13 Salamon S, Santelmann H, Franklin J, et al. Test-retest reliability of the diagnosis of schizoaffective disorder in childhood and adolescence – A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 2018;230:28-33.

14 Florentin S, Reuveni I, Rosca P et al. Schizophrenia or schizoaffective disorder? A 50-year assessment of diagnostic stability based on a national case registry. Schizophr Res 2023;252:110-117.

Review

Alice in Wonderland Syndrome: possibili trigger e fattori predisponenti in età pediatrica

Alice in Wonderland Syndrome: possible triggers and predisposing factors in pediatric patients

Lorenzo Bonissone[1], Alice Pompili[1], Alice Passarini[2], Sara Olivotto[3], Pierangelo Veggiotti[1,3], Aglaia Vignoli[1,2]

[1] Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano; [2] SC Neuropsichiatria Infanzia e Adolescenza, ASST GOM Niguarda, Milano; [3] UO Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano

Riassunto

La Sindrome di Alice nel Paese delle meraviglie (AIWS) è un disturbo della percezione, descritto per la prima volta da John Todd nel 1955, caratterizzato da distorsioni visive, dello schema corporeo e della percezione dello scorrere del tempo. La classificazione proposta dalla letteratura suddivide i pazienti in 3 gruppi sulla base della sintomatologia predominante: tipo A (prevalenza della sintomatologia somestesica), tipo B (prevalenza della sintomatologia visiva) e tipo C (sia sintomi somestesici, sia distorsioni visive). Tra gli elementi scatenanti descritti vi sono al primo posto le infezioni (soprattutto quelle virali) e al secondo posto l'emicrania; per tale motivo alcuni autori considerano la sindrome e le sue manifestazioni come una variante dell'aura emicranica.

La diagnosi è una diagnosi clinica e, prevalentemente, di esclusione, non essendovi allo stato attuale dei criteri definiti all'interno di sistemi classificativi quali l'ICD o il DSM.

I dati della letteratura scientifica e i casi presentati mostrano l'importanza di una corretta diagnosi eziologica, soprattutto in età pediatrica, in ambito infettivo dato il possibile ruolo trigger nella patogenesi dell'AIWS in individui predisposti (in particolare in pazienti emicranici).

Parole chiave: Alice, Wonderland, percezione, distorsioni visive, cefalea, emicrania, infezioni, età pediatrica, AIWS

Summary

Alice in Wonderland Syndrome (AIWS) is a perception disorder, first described by John Todd in 1955. It's characterized by visual distortions, alterations in body schema and changes in time perception. The classification proposed in the medical literature divides patients into three groups based on predominant symptomatology: type A (predominance of somesthetic symptoms), type B (predominance of visual symptoms), and type C (both somesthetic symptoms and visual distortions). The triggers described include infections (especially viral infections) in first place and migraine in second place. Therefore, some authors consider the syndrome and its manifestations as a variant of migraine aura. The diagnosis is a clinical one and, predominantly, one of exclusion, as there are, at present, no defined diagnostic criteria within classification systems such as ICD or DSM. Data from the scientific literature and the cases presented show the importance of the search, especially in pediatric age, for an infectious etiology, given the possible trigger role of these in the pathogenesis of AIWS in predisposed individuals such as migraine patients.

Keywords: Alice, Wonderland, perception, visual distortions, headache, migraine, infections, pediatric age, AIWS

DEFINIZIONE E STORIA DELLA SINDROME DI "ALICE IN WONDERLAND"

La sindrome di Alice nel paese delle meraviglie (AIWS) è un disturbo percettivo, che coinvolge l'integrazione delle informazioni visuo-somestesiche e si caratterizza per la presenza di distorsioni della percezione visiva, dello schema corporeo e della percezione dello scorrere del tempo [1,2].

Secondo alcuni autori la prima descrizione in letteratura

CORRISPONDENZA
Lorenzo Bonissone - E-mail lorenzo.bonissone@unimi.it

medica della sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie (AIWS) risale a Charcot (1887); il paziente descritto da quest'ultimo presentava, infatti, una sintomatologia somestesica classificabile come macrosomatoagnosia parziale (vedeva le proprie mani gonfiarsi) [3]. Successivamente, nel 1952, il neurologo americano Caro Lippman descrisse alcuni casi di pazienti che riportavano la sensazione di accrescimento o restrizione del proprio corpo in corso di attacchi di emicrania [1,4].

Il primo ad utilizzare la terminologia "Sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie" fu John Todd nel 1955 [5], in riferimento alla nota opera letteraria di Lewis Carroll: "Le avventure di Alice nel Paese delle Meraviglie", nella quale la protagonista percepisce il proprio corpo crescere e rimpicciolirsi e sperimenta cambiamenti illusori della dimensione, della distanza e della posizione di oggetti in realtà fermi [2,5].

«"Che strana sensazione!" disse Alice. "Sembra che mi stia accorciando, come un telescopio."

Era proprio così. Adesso Alice era alta non più di venti centimetri. Il suo volto si illuminò al pensiero che quella era proprio la statura che ci voleva per passare da quella porticina e arrivare in quel magnifico giardino» [6].

Todd presentò infatti sei casi di pazienti, tra i quali un adolescente, con alterazioni illusorie dello schema corporeo e/o dell'ambiente circostante in corso di attacchi emicranici o crisi epilettiche [7]. I pazienti descritti lamentavano cambiamenti della forma, nella dimensione o nella relazione tra le parti del corpo; alcuni descrivevano inoltre sensazione di espansione o contrazione del proprio corpo in spazi chiusi o di "divisione a metà". Tutto ciò si associava a distorsioni percettive, quali: macropsia e micropsia (gli oggetti apparivano più grandi/più piccoli), telopsia e pelopsia (gli oggetti sembrano rispettivamente più lontani o più vicini) [7]. Alcuni soggetti riportavano inoltre ulteriori sintomi quali derealizzazione, depersonalizzazione e dualità somatopsichica (sentirsi divisi in due parti), oltre ad alterazioni nella percezione del tempo [1,8].

Risulta inoltre interessante notare come Lewis Carroll stesso soffrisse di attacchi emicranici e come ciò possa quindi aver influenzato la sua letteratura [9,10]; nei suoi diari l'autore racconta infatti di distorsioni visive seguite da cefalea, delle quali aveva fatto esperienza in prima persona [4]. Inoltre, il frontespizio del periodico "Mischmasch", creato da Carroll tra il 1855 e il 1862 per la propria famiglia, raffigura un personaggio privo di parti della testa, delle spalle, del polso e della mano sinistra; tale immagine rassomiglia un difetto visivo quale uno scotoma, del quale si ipotizza che l'autore abbia avuto esperienza [4].

Numerosi sono i casi descritti in letteratura dal 1955 ad oggi, anche se solo una parte di questi rientra nella descrizione iniziale proposta da Todd. La Sindrome di Alice nel Paese delle meraviglie è dunque una condizione ancora poco conosciuta, poco studiata e spesso misdiagnosticata, soprattutto in relazione al fatto che non vi sono, allo stato attuale, dei criteri diagnostici condivisi [1].

PRESENTAZIONE CLINICA E CLASSIFICAZIONE

Nella definizione di Todd il sintomo principale che caratterizza questa sindrome è un disturbo della sensopercezione caratterizzato da una distorsione dello schema corporeo definito come microsomatoagnosia (percezione del corpo che rimpicciolisce) o macrosomatoagnosia (percezione del corpo che si allarga e deforma) [11,12], laddove la macrosomatoagnosia viene generalmente riferita come coinvolgente il capo e la porzione superiore del tronco [12]. La specificità dei sopra citati sintomi risulta applicabile solo in un numero limitato di casi mentre comunemente il corredo sintomatologico associato all' AIWS include dispercezioni visive isolate e non così dettagliatamente definite [11].

Alcuni autori hanno proposto una classificazione dei pazienti presentanti la AIWS in due gruppi sulla base dei sintomi riportati: un primo gruppo (denominato tipo A) che si caratterizza per la manifestazione di sintomi percettivi somestesici che interessano il proprio corpo, un secondo gruppo (tipo B) che si caratterizza per la persistenza di alterazioni nella visione di oggetti o persone altre e un ultimo gruppo (tipo C) che riunisce sia la sintomatologia somestesica che quella visiva [1,13,14]. Nello studio il gruppo del Dr.Liu ha avanzato l'ipotesi di classificare il tipo A come vera AIWS e il tipo B e C come sindromi "Alice in Wonderland-like" (AIWLS) [14].

In accordo con la review di Blom viene osservato come l'elemento comune che caratterizza tutti i sintomi descritti nelle differenti manifestazioni di AIWS sia una distorsione della percezione sensitiva che si basa su alterazioni sensoriali con mutamenti molto specifici in elementi molto dettagliati dell'immagine proveniente dall'input sensoriale [2]. L'insieme di questi sintomi dispercettivi comprende quadri differenti e che assumono denominazioni specifiche: la micropsia (distorsione visiva per cui gli oggetti appaiono più piccoli) o macropsia (gli oggetti appaiono più grandi), la teleopsia (oggetti che appaiono distanti), la pelopsia (oggetti che appaiono vicini) e zoopsia (visione di animali, da piccoli insetti ad animali di più grandi dimensioni) [4,12]. Altri esempi riportati di metamorfopsie includono la dismorfopsia (linee e contorni che appaiono poco nitidi ed ondulati), la chinetopsia (movimento illusorio), l'acromatopsia (incapacità di percepire il colore) e la visione zoom (visione fluttuante tra micro e macropsia) [2]. I sintomi della AIWS possono inoltre includere alterazioni nella percezione del tempo,

che può apparire rallentato o accelerato [4,12,15], suoni distorti o amplificati, uno stato simil-onirico ed episodi di derealizzazione e depersonalizzazione [11]. Rispetto alla sintomatologia dispercettiva osservata nelle psicosi i pazienti con l'AIWS mantengono capacità di critica e riconoscono la non veridicità dei sintomi dispercettivi [16].

EZIOLOGIA DELLA SINDROME E IPOTESI PATOGENETICHE

L'AIWS può manifestarsi in corso di malattie infettive, delirium febbrile, lesioni a carico del Sistema nervoso centrale (stroke, neoplasie), lesioni del Sistema nervoso periferico, affezioni oftalmiche o dell'orecchio medio, disturbi neurologici parossistici (epilessia, emicrania), disturbi psichiatrici (depressione, schizofrenia), utilizzo di farmaci quali Topiramato o Metilfenidato e intossicazione da sostanze psicoattive [1,2,4,5,17-20]. Ulteriori cause possono essere, inoltre, disturbo d'ansia e stato ipnagogico [11].

Le eziologie infettive di più frequente riscontro sono le infezioni virali da EBV, influenza A, H1N1, Coxsackie virus, HSV, VZV, CMV, Enterovirus e Zika virus [2,4,16,17]. Vi sono poi alcuni casi riportati in letteratura nei quali l'eziologia appare attribuibile a infezioni da Protozoi (*Plasmodio falciparum*), batteri (*Borrellia burgdorferi*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococco P*yogenes) e malattie da prioni (variante di Heidenhain della malattia di Creutzfeldt-Jakob) [16,19].

I dati recentemente riportati in letteratura, raccogliendo una casistica più ampia, pongono al primo posto tra gli eventi riscontrati come potenzialmente causativi, l'infezione da EBV (48 % dei casi) e al secondo posto l'emicrania (11% dei casi). Sempre tale studio mostra una maggiore correlazione dell'infezione da EBV con una sintomatologia di tipo B secondo la classificazione sopra descritta e dell'emicrania con una sintomatologia di tipo C [11,13].

L'eziologia infettiva risulta essere la causa più frequente in bambini e adolescenti [3] mentre l'emicrania sembra essere la prima causa di AIWS negli adulti e la seconda causa in ordine di frequenza nei bambini [1]. È stato inoltre osservato che diversi pazienti che presentano un esordio della sindrome in età pediatrica, eziologicamente riferita a cause altre rispetto all'emicrania, presentano comunque una familiarità positiva per emicrania o successivamente sviluppano sintomatologia emicranica [1,21].

Nella patogenesi dell'AIWS le dispercezioni caratteristiche della sindrome originano da alterazioni strutturali o funzionali nei network neuronali deposti alla percezione [17,19]. La maggior parte dei sintomi sono attribuibili al coinvolgimento di popolazioni neuronali che rispondono specifici input sensoriali, in particolar modo nelle regioni temporo-occipitali che rappresentano il crocevia in cui gli stimoli visivi e somatosensoriali (aree corticali V1-V5) sono elaborati e integrati per costruire e tradurre l'auto rappresentazione [17]. La porzione di corteccia che si pensa essere maggiormente implicata nella genesi della sopra citata sintomatologia è l'intersezione tra le tre regioni cerebrali primarie, nota come giunzione temporo-parieto-occipitale (TPO-C) [1]. Quest'area, che comprende le giunzioni temporo-occipitale, parieto-occipitale e temporo-parietale (TOJ, POJ e TPJ) ha la funzione di integrare le informazioni provenienti dalle vie somatosensoriali e dalle vie visive al fine di generare una rappresentazione esterna ed interna dell'immagine di sé [1].

Dal punto di vista fisiopatologico, l'associazione tra emicrania e AIWS può essere attribuita all'impatto della *cortical spreading depression* (CSD) nelle regioni sopracitate [1].

Gli effetti delle infezioni da EBV sul sistema nervoso centrale (SNC) che si pensa potrebbero essere alla base dei sintomi dell'AIWS includono: edema parenchimale, encefalite acuta e riduzione del flusso sanguigno cerebrale in specifiche aree [16]. Per quanto riguarda il virus dell'influenza non è chiaro se i sintomi dell'AIWS siano la diretta conseguenza dall'infezione virale o se emergano come complicanza della terapia antivirale con inibitori della neuraminidasi come oseltamivir o zanamivir [16]. L'attività irritante a livello locale delle infezioni è infatti in grado di determinare alterazioni della trasmissione elettrica cerebrale, determinando crisi epilettiformi e/o cortical spreading depression (CSD) [1]. Le dispercezioni descritte possono essere inoltre imputate ad interruzioni nel flusso sanguigno nelle aree cerebrali impegnate nell'integrazione della percezione visiva e sensitiva [5].

DIAGNOSI E PROGNOSI

La Sindrome di Alice nel paese delle meraviglie non è inclusa nei principali sistemi classificativi tutt'oggi utilizzati: l'ICD 10 e il DSM-5. Blom, in un articolo pubblicato nel 2016, ha suggerito un possibile inserimento all'interno dell'ICD nel capitolo "Malattie del Sistema Nervoso" e nel DSM nel capitolo denominato "Disturbi della percezione" [2]. In accordo con la review di Blom la diagnosi di AIWS è una diagnosi clinica e deve essere comprensiva di: un'accurata raccolta anamnestica e della storia di malattia, un dettagliato esame obiettivo e un'attenta analisi e studio dei diversi sintomi oltre che l'esclusione delle principali diagnosi differenziali. Risulta inoltre necessario avviare indagini strumentali di laboratorio, elettroencefalografiche e di neuroimaging,

nonostante l'attesa negatività nei quadri di AIWS, per escludere altre condizioni che possano giustificare la sintomatologia riportata [2].
Secondo una pubblicazione di Ilik F. e Ilik. k (2014) la AIWS potrebbe essere classificata come una variante emicranica, includendo le alterazioni della percezione dello spazio e del tempo in una qualche forma di aura [22].
I criteri diagnostici per la Sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie proposti in uno studio del gruppo del Dr. Valença del 2015 includono: A) Uno o più episodi di esperienze dispercettive circa il proprio schema corporeo o metamorfopsie; B) durata < 30 minuti; C) associazione con cefalea o storia di emicrania; D) Accertamenti quali RMN, analisi del liquor ed EEG nella norma [23]. Sempre tale studio riporta come la diagnosi sia, tipicamente, una diagnosi di esclusione [23]. Altri studi riportano una durata variabile della sintomatologia; da pochi minuti a giorni, in alcuni casi fino all'anno [2,24].
La prognosi è generalmente benigna e la remissione completa può essere ottenuta spontaneamente o, talvolta, dopo adeguato trattamento [2].

MATERIALI E METODI

La ricerca è stata effettuata mediante PubMed, utilizzando i termini "Alice in Wonderland Syndrome" e varianti di essi, producendo 184 risultati. La ricerca è stata limitata agli articoli pubblicati tra il 1955, anno della prima descrizione formale della sindrome e il 2023. È stata inoltre inclusa una citazione del testo originale del libro di Lewis Carroll con riferimento all'adattamento in lingua italiana di T. Giglio (1950). Gli articoli sono stati selezionati in base ai seguenti criteri di inclusione: (a) articoli in lingua inglese o italiana, (b) studi clinici, case report, articoli di revisione sistematica o narrativa che descrivono manifestazioni cliniche, fisiopatologia, diagnosi o comorbidità dell'AIWS, (c) articoli che esplorano l'associazione della sindrome con condizioni neurologiche quali emicrania ed epilessia e con le infezioni virali e non in età pediatrica. Sono stati esclusi studi che non trattavano direttamente la AIWS, articoli di opinione, lettere all'editore e abstract senza testo completo disponibile. Sono stati inoltre esclusi studi che non aggiungevano informazioni nuove rispetto a quelli già inclusi.
Dopo la rimozione dei duplicati, gli articoli identificati sono stati sottoposti a screening iniziale attraverso la lettura dei titoli e degli abstract. Gli articoli ritenuti pertinenti sono stati quindi esaminati nel loro testo completo per verificarne l'idoneità rispetto ai criteri di inclusione. Altri articoli sono stati selezionati, consultando i riferimenti nelle pubblicazioni incluse. Per quanto riguarda il confronto con i casi della letteratura sono stati considerati unicamente i case report descritti negli articoli e non i dati già rielaborati per meglio analizzare la casistica sulla base dei parametri considerati. I casi presentati sono stati confrontati con casi pediatrici (< 18 anni) della letteratura degli ultimi 15 anni (dal 2008 al 2023). Nel confronto sono stati considerati i sintomi (suddivisi in Tipo A, Tipo B, Tipo C secondo la letteratura [14], altri sintomi dispercettivi e cefalea), i trigger, le comorbidità, il numero degli episodi (episodio singolo, episodi ricorrenti) e la durata di quest'ultimi, l'obiettività neurologica e le indagini diagnostiche effettuate (EEG, imaging). È stato effettuato un confronto qualitativo tra i casi presentati.

CONFRONTO CON LA LETTERATURA E RISULTATI

I casi da noi osservati riguardano due soggetti di 9 e 10 anni che giungevano in Pronto Soccorso per alterazioni visuo-percettive; la sintomatologia risultava ascrivibile al tipo B nel primo caso, comprendendo una sintomatologia prevalentemente visiva, caratterizzata da teleopsie, dismorfopsie e visione zoom (strada di cui la paziente descriveva allungamento e andamento ondulatorio dei bordi). Nel secondo caso la sintomatologia si presentava come episodi ricorrenti con sintomi prevalentemente somestesici (tipo A), caratterizzata da micropsie e macropsie a livello delle mani, parestesie e, nel corso dell'osservazione in ricovero, anche alterata percezione dello scorrere del tempo.
Nel primo soggetto la sintomatologia dispercettiva si accompagnava a cefalea in sede occipitale, associata a pallore, sudorazione fredda e difficoltà nell'articolazione del linguaggio (quest'ultimo sintomo di breve durata). Nel secondo paziente si evidenziava la presenza di febbre, inappetenza, ansia con episodi caratterizzati da confusione e delirio che persistevano anche in apiressia.
Nel primo caso era inoltre presente una comorbidità con cefalea, di verosimile natura tensiva o legata a infezioni intercorrenti. Nel secondo caso era invece riferita una recente affezione gastrointestinale, caratterizzata da febbre, nausea, vomito e una problematica ansiosa in trattamento psicoterapico.
L'obiettività neurologica, l'imaging RMN ed EEG apparivano in entrambi i casi privi di franchi correlati patologici. Dalle indagini laboratoristiche condotte si evidenziava la presenza nel primo caso di una probabile pregressa infezione da Echovirus, mentre nel secondo una concomitante infezione da Citomegalovirus (CMV).
Nel corso del follow up del primo paziente si verificavano due ulteriori episodi di dismorfopsie e zoom vision di oggetti, che precedevano l'esordio di una sintomatologia cefalalgica ascrivibile a emicrania; nel secondo caso

Tabella I. Caratteristiche della sintomatologia e indagini diagnostiche effettuate nella casistica analizzata[17,22,25-34].

				Casi clinici			
					Caso clinico 1	Caso clinico 2	Casi letteratura
	Età (anni)				9	10	15	12	11
	Sesso				F	M	M	M	F
Sintomi	Tipo A					X	X		
	Tipo B				X				X
	Tipo C							X	
	Altri sintomi dispercettivi					Alterata percezione dello scorrere del tempo	Ansia	Non riferiti	Percezione di rallentamento dei movimenti nelle persone circostanti
	Cefalea				Sì	No	No	Sì, emicrania con aura	No
	Trigger				Echovirus Cefalea	CMV Iperpiressia	Zika virus	Aura emicranica	H1N1
	Comorbidità				Cefalea	Ansia	Non riferita	Non riferite	Non riferite
	Durata						Plurigiornaliera (insorti una settimana dopo infezione acuta)	20-30 minuti in associazione ad aura emicranica	Ore (non meglio precisato)
Episodio	Singolo				X				X
	Ricorrenti					X	X	X	
Indagini diagnostiche	EON				Note disartriche	Normale	Normale	Normale	Normale
	EEG				Normale	Non anomalie epilettiformi	Normale	Normale	Non disponibile
	Imaging				Normale	Normale	Normale (TC encefalo)	Normale (RMN encefalo)	Non disponibile
	Altro				No	No	• Test sierologici: Herpes Virus, sifilide • Ricerca anticorpi anti NMDAr • Rachicentesi (normale)	• Esami ematici di routine (emocromo, funzionalità epatica e renale, glicemia): nella norma • PA nella norma	• Esami ematici di routine (lieve leucopenia con monocitosi). • PA nella norma. • Sierologia: EBV (negativa), H1N1 (positiva).

(Augarten and Aderka 2011)	(Ilik and Ilik 2014)	(Paniz-Mondolfi et al. 2018)

(George and Bernard 2013)	(Chirchiglia, Chirchiglia, and Marotta 2019)	(Binalsheikh et al. 2012)		
13	17	7	Età (anni)	
F	M	M	Sesso	
			Tipo A	Sintomi
X			Tipo B	
	X	X	Tipo C	
Allucinazioni visive (figura con gli occhi rossi) e allucinazioni uditive (parole sussurrate)	Non riferiti	Dispercezioni uditive (eccessivo rumore)	Altri sintomi dispercettivi	
Emicrania	Sì, emicrania con aura troncoencefalica caratterizzata da vertigini,astenia, diplopia e disartria	No	Cefalea	
Aura emicranica	Emicrania	Borrelia Burgdorferi	Trigger	
Attacchi di panico sviluppatsi a seguito delle manifestazioni dispercettive	Non riferite	Non riferite	Comorbidità	
Decine di minuti (fino a 45 minuti)	20-30 minuti	Minuti (non specificato), episodi plurigiornalieri inizialmente al risveglio dal sonno poi anche diurni	Durata	
			Singolo	Episodio
X	X	X	Ricorrenti	
Nella norma	Disartria e Diplopia (compatibile con aura tronco-encefalica)	Nella norma	EON	Indagini diagnostiche
Nella norma	EEG in veglia e in deprivazione di sono nella norma	Nella norma	EEG	
RMN encefalo nella norma	RMN con mdc e angio TC (nella norma)	Nei limiti (TC effettuata in emergenza)	Imaging	
No	Nella norma: • Esami ematici di routine • Ecocardiogramma • Eco dei tronchi sovraortici • Prove vestibiolari • Test audiometrici	• Esami ematici di routine e funzionalità tiroidea nei limiti. • Rachicentesi: leucocistosi con aumento di linfociti e monociti • Positività su siero e liquor per Borrelia, (negativi: EBV, CMV, Bartonella, Enterovirus, Micoplasma e HSV 1 e 2).	Altro	

(Kubota et al. 2020)	(Kubota et al. 2020)	(Kadia, Ekabe, and Agborndip 2017)	(Jürgens et al. 2011)		
5	7	9	17	Età (anni)	
M	M	M	F	Sesso	
	X		X	Tipo A	Sintomi
X		X		Tipo B	
				Tipo C	
Non riferiti	Dispercezioni uditive	Non riferiti	Non riferiti	Altri sintomi dispercettivi	
No	No	No	Emicrania	Cefalea	
Influenza A	Influenza B	Evento febbrile in corso di infezione malarica	Incremento nel dosaggio di Topiramato (da 50 a 75 mg/die) per profilassi	Trigger	
Non riferita	Non riferita	Riferita alla prima valutazione ipotonia, letargia, ittero sclerale, ipotensione, tachipnea e tachicardia, non segni di irritazione meningea, durante il decorso del successsivo ricovero segnalato un episodio convulsivo in corso di piressia	Non riferita	Comorbidità	
5-10 minuti	10-20 minuti	Minuti	Minuti (non meglio specificata)	Durata	
				Singolo	Episodio
X	X	X	X	Ricorrenti	
Nella norma	Nella norma	Ipotonia, letargia	Nella norma	EON	Indagini diagnostiche
Nella norma	Nella norma	Non disponibile	Nella norma	EEG	
RMN encefalo nella norma	RMN encefalo nella norma	Non disponibile	RMN encefalo nella norma	Imaging	
Esami ematici di routine nella norma	Esami ematici di routine nella norma	• Esami ematici di routine e test specifici per la malaria • Puntura lombare: non reperti di rilievo. • Episodi dispercettivi esauritisi con la remissione della sintomatologia febbrile e neurologica. Non più episodi al controllo a 3 mesi dal ricovero	Esami ematici di routine: nella norma.	Altro	

(Shah, Magaña, and E. Youssef 2020)	(Shah, Magaña, and E. Youssef 2020)	(Rastogi, VanderPluym, and Lewis 2016)	(Omata et al. 2016)		
8	8	10	7	Età (anni)	
F	M	F	F	Sesso	
				Tipo A	Sintomi
		X		Tipo B	
X	X		X	Tipo C	
Poliopsia (visione degli oggetti in multipla copia), discromatopsia, dispercezioni termiche (cibo caldo percepito come freddo), dispercezione nello scorrere del tempo, percezione del proprio corpo sotto il collo come assente o trasparente (sintomi non sempre presenti contemporaneamente in tutti gli episodi)	Non riferiti	Fosfeni (nelle estremità laterali del campo visivo)	Non riferiti	Altri sintomi dispercettivi	
Sì, emicrania con aura (sviluppata 2 anni dopo esordio dei sintomi dispercettivi)	No	Sì (sviluppato 2 anni dopo esordio dei sintomi dispercettivi)	No	Cefalea	
Emicrania senza aura (esordita due anni dopo esordio episodi dispercettivi)	Faringite da Streptococco B emoltico (sintomi insorti 24 h dopo risoluzione di sintomatologia associata a infezione da Streptococco, caratterizzata da febbre, faringite e cefalea)	Inizialmente non riconosciuta poi associata con l'esordio della sintomatologia cefalalgica a emicrania	Infezione da Micoplasma	Trigger	
All'età di 9 anni riduzione della sensibilità somestetica e pallestetica alle estremità degli arti superiori ed inferirori, visione tubulare e deficit nella discriminazione cromatica repertati in ripetuti accertamenti oftalmologici	Non riferite	Non riferite	In anamnesi storia di convulsioni febbrili	Comorbidità	
Fino a 5 minuti	5-15 minuti	5-10 minuti	Non specificata	Durata	
				Singolo	Episodio
X	X	X	X	Ricorrenti	
Nella norma	Nella norma	Nella norma	Nella norma	EON	Indagini diagnostiche
EEG in veglia nella norma	EEG in veglia: registrati episodi didispercezioni durante i quali si rendeva evidente sulle derivazioni posteriori attività Theta ritmica a 5-6 Hz, bilaterale e simmetrica. Non riferite anomalie epilettiformi	Non riportato	Nella norma	EEG	
RMN encefalo nella norma	Non effettuato	RMN encefalo nella norma	RMN encefalo nella norma	Imaging	
Segnalata alterazione in ampiezza (aumentati) ai Potenziali Evocati Visivi, Potenziali evocati Somatosensoriali ai 4 arti nella norma. Reperti normalizzatisi così come i deficit sensitivi e visivi dopo esordio di emicrania e avvio di opportuna terapia medica	• Visita oculistica: nella norma • TASL ed esami ematici per quadro infettivo	Visita oculistica all'esordio della sintomatologia riferita nella norma	Esami ematici di routine nella norma. Postività per infezione da Micoplasma, ricercati Ab per EBV negativi	Altro	

veniva riferito un successivo ulteriore episodio analogo al primo in corso di infezione intercorrente.
Da un'analisi dei casi presentati in letteratura emerge come l'età media all'esordio fosse pari a 10 anni, con circa eguale distribuzione tra i sessi. La sintomatologia prevalente è risultata essere quella di tipo C (43%). Il trigger prevalente risulta essere quello infettivo (57%), coinvolgente più della metà dei casi. In un solo caso si osserva una sintomatologia che presenta un trigger diverso, legato all'incremento del dosaggio del Topiramato, utilizzato per la profilassi dell'emicrania in un'adolescente di 17 anni (Tab. I). L'associazione con una patologia cefalalgica è inoltre presente nel 43% dei casi. Le indagini strumentali (imaging, EEG) risultano perlopiù nella norma, fatta eccezione per un caso nel quale si osserva un'attività lenta ritmica posteriore in corso di episodio dispercettivo.

Tabella II. Caratteristiche della sintomatologia nei casi selezionati.

Età	
10 ± 3,9	
Sesso	
F	7 (44%)
M	9 (56%)
Sintomi	
Tipo A	3 (21%)
Tipo B	5 (36%)
Tipo C	6 (43%)
Trigger	
Infezioni	8 (57%)
Emicrania	5 (36%)
Altro	1 (7%)

DISCUSSIONE

Il numero di casi pediatrici descritti in letteratura è attualmente esiguo, elemento a supporto dell'ipotesi di una possibile sottodiagnosi della sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie [2].
La sintomatologia presentata nei soggetti da noi osservati appare ascrivibile, sulla base della classificazione proposta in letteratura [1,4,14], al Tipo B nel primo caso (predominanza di dispercezioni visive) e al Tipo A nel secondo (predominanza della sintomatologia somestesica).
I dati dei casi clinici in letteratura mostrano invece una prevalenza di una sintomatologia mista visiva e somestetica nella maggior parte dei soggetti (Tipo C) (Tab. II).
Nel primo caso gli episodi dispercettivi si accompagnano a cefalea e potrebbero essere ascrivibili a una qualche forma di aura, come proposto in letteratura [22,23]; la paziente presenta infatti un'anamnesi positiva per cefalea e la presenza della sintomatologia dispercettiva pare attribuibile ad un concomitante evento ad eziologia infettiva, documentato dalle indagini laboratoristiche. Successivamente all'evento acuto, inoltre, la paziente ha presentato diversi episodi di emicrania con e senz'aura, riferendo solo in due occasioni dispercezioni visive (metamorfopsie), suggerendo così l'ipotesi secondo cui gli eventi infettivi rivestano un ruolo trigger nello sviluppo della sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie in pazienti predisposti.
Non vi è d'altra parte alcuna evidenza anamnestica di cefalea nel secondo caso; ciò potrebbe essere giustificato dal fatto che, secondo alcuni autori, tali episodi possono essere considerati "precursori emicranici" e non possiamo quindi escludere una predisposizione allo sviluppo di tale sintomatologia in un secondo momento [1,21,26]. Tale dato appare inoltre concorde con quanto riportato in letteratura dove si evidenzia un'associazione con sintomatologia cefalalgica nel 43% dei casi analizzati e con l'emicrania come trigger principale della sintomatologia nel 36% dei pazienti. La letteratura scientifica è infatti concorde nell'affermare come vi sia una prevalenza di AIWS maggiore nei pazienti emicranici o cefalalgici in genere [35].
I dati scientifici mostrano come le infezioni (in particolare quelle virali), costituiscano la prima causa di AIWS nei bambini, mentre l'emicrania ne costituisca la seconda [1,3]. In entrambi i casi descritti si è riscontrata, infatti, la presenza di un'eziologia virale, rappresentata rispettivamente nel primo caso da Echovirus e nel secondo da Citomegalovirus. Anche i dati dei casi clinici analizzati in letteratura concordano nel mostrare una prevalenza importante di infezioni (57%), perlopiù di origine virale, come trigger della sindrome.
Posto dunque che le infezioni e i deliri febbrili costituiscono cause documentate di AIWS in letteratura [2], come documentato nel secondo caso presentato, possiamo ipotizzare che, quando combinate tra loro, tali condizioni possano accentuare le distorsioni percettive tipiche della sindrome.
In ultima analisi, in entrambi i casi presentati, la RMN encefalo risulta nella norma e l'EEG non evidenzia anomalie specifiche; tale dato concorda con quanto riportato in letteratura e nei criteri diagnostici proposti, circa la non specificità delle indagini elettroencefalografiche e di neuroimaging, pur in presenza di una clinica suggestiva [23]. Nonostante vi sia un caso in letteratura di documentata attività parossistica lenta ritmica sulle regioni occipitali in presenza di dispercezioni visive [26], le indagini strumentali risultano perlopiù aspecifiche, avvalorando l'importanza della clinica nella diagnosi.

CONCLUSIONI

I dati della letteratura scientifica e l'andamento clinico dei casi proposti rendono evidente come, in caso di sospetta AIWS, in età pediatrica sia fondamentale sospettare e ricercare un eventuale noxa patogena di natura infettiva facendosi guidare dagli aspetti anamnestici e dalla clinica.
Le infezioni intercorrenti sembrano infatti avere un ruolo nella manifestazione di questa sindrome in individui predisposti, quali pazienti emicranici, o in associazione ad altri triggers, quali l'iperpiressia.
In conclusione, si ritiene necessario, alla luce di quanto emerso dall'analisi della letteratura e del crescente interesse verso questa sindrome, definire dei criteri diagnostici condivisi per un miglior inquadramento di questa all'interno dei sistemi classificativi ICD o DSM. Ciò al fine di garantire un preciso iter diagnostico e, di conseguenza, un adeguato approccio clinico e terapeutico.

Bibliografia

1 Mastria G, Mancini V, Viganò A, et al. Alice in Wonderland Syndrome : A Clinical and Pathophysiological Review. Biomed Res Int. 2016;2016:8243145.
2 Blom JD. Alice in Wonderland syndrome: A systematic review. Neurol Clin Pract. 2016;6(3):259-70.
3 Brigo F, Zanghin G, Martini M, et al. Study Group on the History of Neurology of the Italian Neurological Society. Jean-Martin Charcot (1825-1893) and the "Alice in Wonderland syndrome." Neurol Sci. 2022;43(3):2141-4.
4 Farooq O, Fine EJ. Pediatric Neurology Alice in Wonderland Syndrome: A Historical and Medical Review. Pediatr Neurol. 2017;77:5-11.
5 O'Toole P, Modestino EJ. Alice in Wonderland Syndrome : A real life version of Lewis Carroll ' s novel. Brain Dev. 2017;39(6):470-4.
6 Carroll L. Alice nel Paese delle Meraviglie. In: Giglio T, editor. Alice nel Paese delle Meraviglie. 2000th, RCS ed. Milano: Fabbri Editori; 2000. p. 20-2.
7 Fine EJ. Chapter 8 - The Alice in Wonderland Syndrome. 1st ed. Vol. 206, Progress in Brain Research. Elsevier B.V.; 2013. 143-156 p.
8 Todd J. The syndrome of Alice in Wonderland. Can Med Assoc J. 1955;73(9):701-4.
9 Rolak LA. Literary Neurologic Syndromes: Alice in Wonderland. Arch Neurol. 1991;48(6):649-51.
10 Podoll K, Robinson D. Lewis Carroll's migraine experiences. Lancet. 1999;353(9161):1366.
11 Lanska DJ, Lanska JR. The Alice-in-Wonderland Syndrome. Front Neurol Neurosci. 2017;42:142-50.
12 Frattale I, Papetti L, Ursitti F, et al. Visual Disturbances Spectrum in Pediatric Migraine. J Clin Med. 2023;12(8):1-11.
13 Lanska JR, Lanska DJ. Alice in Wonderland Syndrome: Somesthetic vs visual perceptual disturbance. Neurology. 2013;80(13):1262-4.
14 Liu AM, Liu JG, Liu GW, et al. "Alice in Wonderland" Syndrome: Presenting and Follow-Up Characteristics. Pediatr Neurol. 2014;51(3):317-20.
15 Blom JD, Nanuashvili N, Waters F. Time Distortions: A Systematic Review of Cases Characteristic of Alice in Wonderland Syndrome. Front Psychiatry. 2021;12(May):1-16.
16 Perez-Garcia L, Pacheco O, Delgado-Noguera L, et al. Infectious causes of Alice in Wonderland syndrome. J Neurovirol. 2021;27(4):550-6.
17 Paniz-Mondolfi AE, Giraldo J, Rodríguez-Morales AJ, et al. Alice in Wonderland syndrome: a novel neurological presentation of Zika virus infection. J Neurovirol. 2018;24(5):660-3.
18 Dugauquier A, Bidgoli S. Methylphenidate-associated Alice in Wonderland syndrome. Eur J Ophthalmol. 2022;32(2):NP99-102.
19 Naarden T, Ter Meulen BC, Van Der Weele SI, et al. Alice in wonderland syndrome as a presenting manifestation of Creutzfeldt-Jakob disease. Front Neurol. 2019;10(MAY):1-6.
20 Hadjikhani N, Vincent M. Visual perception in migraine: A narrative review. Vis. 2021;5(2):1-15.
21 Dooley JM, Augustine HF, Gordon KE, et al. Alice in wonderland and other migraine associated phenomena - Evolution over 30 years after headache diagnosis. Pediatr Neurol. 2014;51(3):321-3.
22 Ilik F, Ilik K. Alice in Wonderland syndrome as aura of migraine. Neurocase. 2014;20(4):474-5.
23 Valença MM, De Oliveira DA, Martins HADL. Alice in Wonderland syndrome, burning mouth syndrome, cold stimulus headache, and HaNDL: Narrative review. Headache. 2015;55(9):1233-48.
24 Sattin D, Parma C, Lunetta C, et al. An Overview of the Body Schema and Body Image: Theoretical Models, Methodological Settings and Pitfalls for Rehabilitation of Persons with Neurological Disorders. Brain Sci. 2023;13(10).
25 Rastogi RG, VanderPluym J, Lewis KS. Migrainous Aura, Visual Snow, and "Alice in Wonderland" Syndrome in Childhood. Semin Pediatr Neurol. 2016;23(1):14-7.
26 Shah A, Magaña SM, E. Youssef P. Do You See What I See? A Case of Alice in Wonderland Syndrome With EEG Correlate. Child Neurol Open. 2020;7:2329048X2093271.
27 Augarten A, Aderka D. Case report: Alice in wonderland syndrome in H1N1 influenza. Pediatr Emerg Care. 2011;27(2):120.
28 Binalsheikh IM, Griesemer D, Wang S, et al. Lyme neuroborreliosis presenting as Alice in Wonderland syndrome. Pediatr Neurol [Internet]. 2012;46(3):185-6. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.01.001
29 Chirchiglia D, Chirchiglia P, Marotta R. A singular association of migraine with brainstem aura and Alice in Wonderland syndrome. Child's Nerv Syst. 2019;35(8):1435-7.
30 George D, Bernard P. Complex hallucinations and panic attacks in a 13-year-old with migraines: The Alice in

wonderland syndrome. Innov Clin Neurosci. 2013;10(1):30-2.

31 Jürgens TP, Ihle K, Stork JH, et al. "Alice in Wonderland syndrome" associated with topiramate for migraine prevention. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82(2):228-9.

32 Kadia BM, Ekabe CJ, Agborndip E. Primary care challenges of an obscure case of "Alice in Wonderland" syndrome in a patient with severe malaria in a resource-constrained setting: A case report. BMC Infect Dis. 2017;17(1):1-4.

33 Kubota K, Shikano H, Fujii H, et al. Alice in Wonderland syndrome associated with influenza virus infection. Pediatr Int. 2020;62(12):1391-3.

34 Omata T, Fujii K, Kuroki H, et al. Alice in Wonderland syndrome associated with mycoplasma infection. Pediatr Int. 2016;58(10):1057-9.

35 Mastria G, Mancini V, Di Cesare M, et al. Prevalence and characteristics of Alice in Wonderland Syndrome in adult migraineurs: Perspectives from a tertiary referral headache unit. Cephalalgia. 2021;41(5):515-24.

VADEMECUM

DA QUALE ESIGENZA NASCE QUESTO DOCUMENTO?

Negli ultimi anni si sta assistendo ad un significativo aumento dei disturbi della nutrizione e dell'alimentazione. L'anoressia nervosa ha il suo esordio tipicamente durante l'adolescenza, ed è caratterizzata da significativa gravità, rappresentando il disturbo psichiatrico con la mortalità più elevata. Negli ultimi anni è stato segnalato un abbassamento dell'età di insorgenza e un aumento delle situazioni in cui concomitano problematiche di autolesionismo e pensieri suicidari. Attualmente, in Italia la presa in carico delle ragazze e dei ragazzi con AN è caratterizzata da una eterogeneità marcata, con realtà connotate da risorse ampie, articolate, facilmente accessibili e ad alta specializzazione, e altre realtà più carenti e meno strutturate. A fronte di questo, anche l'offerta terapeutica è molto variabile, con diversi professionisti, in ambito pubblico e privato, che si propongono come case manager senza necessariamente presentare una competenza specifica rispetto alla salute mentale in età evolutiva. Come SINPIA si è voluto dare una riposta al bisogno di un documento che possa essere riferimento sia per orientare la pratica clinica, sia per supportare esigenze organizzative dei servizi, che consentano di lavorare per una maggiore uniformità, appropriatezza e equità dei servizi di cura su tutto il territorio nazionale. Questo documento vuole quindi rispondere alle esigenze sia epidemiologiche e organizzative che cliniche, e vuole offrire uno strumento che mantenga primariamente il focus sull'età evolutiva.

A CHI È RIVOLTO?

Questo documento è rivolto a tutti i professionisti che operano con l'età evolutiva.

È pensato per i neuropsichiatri infantili, che operano nelle UONPIA e nelle strutture ospedaliere o residenziali. Vuole essere uno spunto per coloro che da molti anni si occupano di queste tematiche, anche per sostenerli nel dialogo a volte complesso con le Istituzioni. Al tempo stesso è stato pensato per gli specializzandi e le specializzande in Neuropsichiatria Infantile che si affacciano alla professione e possono necessitare di un riferimento clinico e operativo. Questo documento vuole inoltre essere uno strumento a disposizione di tutti coloro che incontrano ragazzi e ragazze che presentano difficoltà alimentari. Abbiamo pensato ai colleghi pediatri, impegnati nell'intercettazione precoce, elemento cruciale per una buona prognosi, ma anche ai professionisti della salute mentale (colleghi psichiatri, psicologhi, psicoterapeuti), o afferenti ad altre discipline che intercettano e seguono ragazzi e ragazze con queste problematiche, con passione ed esperienza.

COSA È POSSIBILE TROVARE AL SUO INTERNO?

Questo documento offre una panoramica sui criteri diagnostici, secondo diversi sistemi classificativi, e i principali elementi epidemiologici, clinici e i fattori di rischio propri dell'anoressia nervosa ad esordio in età di sviluppo. Pone l'accento sugli elementi necessari per poter effettuare una diagnosi e sottolinea la fondamentale importanza della precocità dell'individuazione di questi quadri. Esamina poi quali sono i diversi setting di cura necessari ad una presa in carico appropriata a seconda delle differenti esigenze cliniche e quali le figure professionali di cui è opportuno avvalersi. Affronta infine il tema del trattamento: interventi medici, trattamenti psicologici e psicoeducativi. Si conclude con un focus sull'opportunità di utilizzo di terapie psicofarmacologiche in situazioni di specifiche comorbilità.

INTRODUZIONE

Chiara Davico, Maria Pia Riccio

Come ben documentato dalla letteratura scientifica internazionale, stiamo assistendo ad un significativo aumento delle problematiche psichiche in età evolutiva. Tra i disturbi che sono aumentati in maniera più rilevante vi sono i disturbi della nutrizione e dell'alimentazione (DNA), un capitolo ampio della psicopatologia che interessa da vicino l'età infantile ed adolescenziale. I DNA rappresentano un gruppo eterogeneo e variegato di condizioni, che includono quadri più tipici della prima infanzia, fino a quadri più chiaramente caratterizzanti l'adolescenza e giovane età adulta. Il tasso di co-occorrenza con altre condizioni psichiatriche appare alto e spesso risulta complesso distinguere una linea di confine tra le manifestazioni di differenti disturbi, soprattutto in riferimento ai quadri legati ad un neurosviluppo atipico.

Più in particolare, l'anoressia nervosa (AN) rappresenta tra i DNA il disturbo che ha subito maggiori modifiche in termini di incidenza, prevalenza, abbassamento di età di esordio e complessità di presentazione clinica, sia medica che psichiatrica, a partire dall'ultimo decennio. Sempre di più l'AN si presenta in concomitanza con altre condizioni psicopatologiche gravi e in associazione con problematiche inerenti la sfera della suicidalità. Stiamo inoltre assistendo ad una progressiva anticipazione dell'età di esordio dei sintomi alimentari, in parallelo con una più generale preconizzazione dell'inizio della pubertà.

Se non tempestivamente e adeguatamente trattata, l'AN può segnare in maniera indelebile il percorso evolutivo, diventando una causa importante di disabilità e di interruzione del percorso di crescita, con conseguenze che possono essere significative anche a lungo termine, sia da un punto di vista psichico che fisico. Non da ultimo, è bene menzionare che si tratta del disturbo psichiatrico che è accompagnato dai più alti tassi di mortalità.

La presa in carico delle ragazze e dei ragazzi con AN in Italia è caratterizzata da una eterogeneità marcata, con realtà connotate da risorse ampie, articolate, facilmente accessibili e ad alta specializzazione, e altre realtà più carenti e meno strutturate. A fronte di questo, anche l'offerta terapeutica è molto variabile, con diversi professionisti, in ambito pubblico e privato, che si propongono come case manager senza necessariamente presentare una competenza specifica rispetto alla salute mentale in età evolutiva.

È proprio per queste ragioni, da un lato epidemiologiche e spiccatamente cliniche, dall'altra organizzative, più proprie dei percorsi di cura, che, come SINPIA, abbiamo sentito l'esigenza di dedicare un gruppo di lavoro che si occupasse dei DNA. Sono state coinvolte le sezioni scientifiche di "Psichiatria dell'Età Evolutiva" ed "Epidemiologia ed Organizzazione dei servizi", il lavoro è stato improntato partendo con un focus specifico sull'AN ed è stato suddiviso in una parte dedicata alla stesura di raccomandazioni e in una parte dedicata a integrare la mappatura già esistente, riguardante l'organizzazione dei servizi, con lo status inerente specificamente l'età evolutiva sul territorio nazionale.

Nella letteratura scientifica internazionale, ma anche nel panorama scientifico italiano, non mancano documenti di indirizzo, linee guida, raccomandazioni, metanalisi e review che forniscono indicazioni di evidenza e best practice per la diagnosi e il trattamento dell'AN. Abbiamo sentito tuttavia l'esigenza di questo documento per porre l'accento sulla specificità, preziosa e indispensabile, di chi lavora esclusivamente con l'età evolutiva. Lo sguardo ai sintomi in ottica evolutiva, la vulnerabilità della strutturazione identitaria, il coinvolgimento delle famiglie, lo sguardo alla scuola e alla socialità, l'attenzione al corpo che affronta la crescita puberale sono solo alcuni degli aspetti che distinguono in maniera significativa la clinica e gli interventi terapeutici nell'età evolutiva. Abbiamo inoltre voluto sottolineare e raccogliere, con la scrittura di queste raccomandazioni, la competenza clinica, l'expertise operativa che caratterizzano la pratica clinica di centinaia di neuropsichiatri infantili che da anni in Italia accompagnano ragazze, ragazzi e famiglie nel faticoso, doloroso percorso di chi attraversa un disturbo alimentare.

Queste raccomandazioni sono state scritte a più mani da un gruppo di neuropsichiatri infantili a provenienza geografica eterogenea, con diverse esperienze e maturità clinica, attraverso riunioni, intervisioni, supervisioni e revisioni.

In questo documento abbiamo voluto sottolineare la fondamentale importanza che riveste la diagnosi precoce, che si realizza attraverso una rete di operatori, tra cui in particolare il pediatra di libera scelta o il MMG, formati ad intercettare gli esordi, che possano inviare tempestivamente le ragazze e le loro famiglie ad una presa in carico

adeguata. Ci siamo soffermati sulla necessità che il trattamento dell'AN preveda un sistema di cura basato su diversi livelli di intensità di intervento che possano essere modulati a seconda delle condizioni cliniche dell'adolescente e del momento terapeutico: ambulatorio, day hospital, ricovero ospedaliero. Abbiamo voluto sottolineare come sia indispensabile che il neuropsichiatra infantile esperto in DNA possa essere il "case manager", ossia il referente del caso e coordinatore degli interventi, ma al tempo stesso che le ragazze e i ragazzi possano essere seguiti da un'equipe multidisciplinare dedicata che includa diverse figure professionali con formazione specifica per l'età evolutiva.
Ciò a cui si auspica è che questo documento possa ulteriormente sancire che l'intervento debba essere precoce, personalizzato e adeguato al livello di intensità necessario alla gravità della condizione e centrato sulla specificità unica dell'età evolutiva.
Intento ultimo è fornire una guida ai professionisti del settore per garantire uniformità di presa in carico e dei percorsi di cura su tutto il territorio nazionale, ma anche quello di favorire un dialogo proficuo con le istituzioni.
La SINPIA, con il gruppo di lavoro sui DNA, proseguirà nel suo operato con l'intento di produrre raccomandazioni sulla gestione e presa in carico in età evolutiva anche di altri quadri clinici, con una prospettiva prossima di un focus sul Disturbo Evitante/Restrittivo di Assunzione di Cibo, che rappresenta un altro ampio capitolo dei DNA, con peculiare specificità sull'età infantile.

Coordinamento gruppo di lavoro:

Chiara Davico (Torino);
Maria Pia Riccio (Napoli).

Partecipanti al gruppo di lavoro:

Abbracciavento Giuseppe (Cagliari)
Anichini Antonella (Torino)
Barrui Vanessa (Cagliari)
Bellini MariaPia (Torino)
Bosia Chiara (Verduno)
Caldognetto Marina (Torino)
Campanile Roberta (Napoli)
Carucci Sara (Cagliari)
Catone Gennaro (Napoli)
Colombi Elisa (Cuneo)
Farruggia Rocco (Roma)
Gritti Antonella (Napoli)
Margiotta Lucia (Lecce)
Minutolo Alessandra (Roma)
Nacinovich Renata (Monza)
Pagani Federica (Brescia)
Rossi Giorgio (Varese)
Russo Carmelita (Acireale)
Salerno Filomena (Napoli)
Scoppola Chiara (Roma)
Sehdev Sanjaya (Cagliari)
Silvestro Emiliana (Cuneo)
Siracusano Rosamaria (Napoli)
Stissi Ilenia (Catania)
Strumia Erica (Torino)

Partecipanti alla stesura delle raccomandazioni:

Abbracciavento Giuseppe (Cagliari)
Anichini Antonella (Torino)
Barrui Vanessa (Cagliari)
Bosia Chiara (Verduno)
Campanile Roberta (Napoli)
Carucci Sara (Cagliari)
Catone Gennaro (Napoli)
Colombi Elisa (Cuneo)
Farruggia Rocco (Roma)
La Boria Paola (Brescia)
Margiotta Lucia (Lecce)
Minutolo Alessandra (Roma)
Nacinovich Renata (Monza)
Pagani Federica (Brescia)
Rossi Giorgio (Varese)
Russo Carmelita (Acireale)
Scoppola Chiara (Roma)
Sehdev Sanjaya (Cagliari)
Silvestro Emiliana (Cuneo)
Siracusano Rosamaria (Napoli)
Stissi Ilenia (Catania) (Catania).
Strumia Erica (Torino)

Revisori delle raccomandazioni

Elisa Fazzi (Brescia)
Manuela Pintor (Cagliari)
Martina Mensi (Pavia)
Renato Borgatti (Pavia)
Antonella Costantino (Milano)
Carmela Bravaccio (Napoli)
Antonella Paremeggiani (Bologna)

Abbreviazione	Descrizione
AACAP	American Academy of Child and Adolescent Psychiatry
AFT	Adolescent Focused Therapy
AIFA	Agenzia italiana del farmaco
AN	Anoressia Nervosa
AoP	Arts on Prescription
APA	American Psychiatric Association
BDI	Back Depression Inventory
BED	Binge-eating disorder
BMI	Body Mass Idex
BN	Bulimia Nervosa
BUT	Body Uneasiness Test
CBT-e	Cognitive Behaviour Therapy- Enhaanced
CRTI	Cognitive Remediation Therapy
DBT	Dialectical behaviour therapy
DH	Day Hospital
DLPFC	dorsolateral prefrontal cortex
DM1	Diabete Mellito di tipo uno
DNA	Disturbi della nutrizione e dell'alimentazione
DRG	Diagnosis Related Groups
DSM 5	Diagnostic and Statistic Manual fifth edition
DSM 5 TR	Diagnostic and Statistic Manual fifth editionText Revised
EAT26	Eating attitude test 26 item
ECG	Elettrocardiogramma
EDE- Q	Eating Disorder Examination- Questionnaire
EDQ-C	Eating Disorders Questionnaire in Childhood
EDI 3	Eating disorders inventory 3
EMDR	Eye Movement Desensitization and Reprocessing
F	Femmine
FBT	Family Based Treatment
FDA	Food and Drug Administration
ICD	International Classification of Diseases
IMC	Indice di Massa Corporea
ISED	Inventory for the Screening of Eating Disorders
IPT	Interpersonal Psychotherapy
K-Sads-PL	Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Life-time version
LGBT+	Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender and plus
M	Maschi
MAC	Macroattività Ambulatoriale Complessa
MBT-ED	Mentalisation-based therapy og Eating Disorder
MOC-DEXA	Mineralometria Ossea Computerizzata- Dual Energy X-ray Absorptiometry
MoP	Museum of Prescription
NIBS	Noninvasive brain stimulation
NPI	Neuropsichiatria Infantile
NPIA	Neuropsichiatria Infantile e dell'Adolescenza
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
OSS	Operatore Socio Sanitario
PAC	Pacchetto Ambulatoriale Complessa
PDM2	Manuale Diagnostico Psicodinamico seconda edizione
PE	Psichoeducation
PET	Tomografia ad emissione di positroni
PFT	Parent Focused Treatment
PLS	Pediatra di Libera Scelta
QEWP-R	Questionnaire on Eating and Weight Patterns
RCTs	Randomized Clinical Trials (trials clinici randomizzati)
SCID-5	Structured Clinical Interview for DMS-5 Disorders
SERT	serotonin transporter
SGA	Second generation antipsychotics
SNG	Sondino Nasogastrico
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
SyFT	Systemic Family Therapy
T	Temperatura
tDCS	Stimolazione trans-cranica a corrente diretta
TERP	Terapista della Riabilitazione Psichiatrica
TNPEE	Terapista della Neuro e Psicomotricità
UONPIA	Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile e dell'Adolescente
VAI	Vomito autoindotto

Raccomandazioni DNA SINPIA

Parte I: Anoressia Nervosa

Sommario

L'Anoressia Nervosa: definizione clinica e diagnostica in età evolutiva

1.1 Introduzione ... 142
1.2 Anoressia Nervosa ... 142
1.2.1 Definizione ... 142
1.2.2 Epidemiologia ... 143
1.2.3 Criteri diagnostici ... 144
1.2.4 Fattori di rischio e presa in carico: dal pediatra di libera scelta ai servizi di neuropsichiatra dell'infanzia e dell'adolescenza ... 148
1.2.5 Diagnosi ... 149
Raccomandazioni ... 152
2. I diversi setting di cura ... 153
2.1 Premessa ... 153
2.2 Quali servizi e operatori devono essere coinvolti nell'equipe multidisciplinare? ... 153
2.3 Quali setting per la cura? ... 154
2.3.1 Ambulatorio NPIA specialistico con equipe multidisciplinare esperta ... 154
2.3.2 MAC (Macroattività Ambulatoriale Complessa) o PAC (Pacchetto Ambulatoriale Complesso) o analoghi ... 155
2.3.3 Day Hospital ... 155
2.3.4 Ricovero in degenza ... 155
2.3.5 Residenzialità terapeutica ... 156
2.4 Come scegliere il livello di intervento? ... 156
2.4.1 Criteri per il ricovero ospedaliero ... 157
Raccomandazioni ... 157
3. Trattamenti ... 157
3.1 Introduzione al trattamento ... 157
3.2 I trattamenti medici non psicofarmacologici ... 157
3.2.1 Aspetti Nutrizionali ... 157
3.2.2 Aspetti Endocrinologici e Ginecologici ... 159
3.2.3 Aspetti Gastrointestinali e Odontoiatrici ... 160
Raccomandazioni ... 160
3.3 I trattamenti psicologici e psicoeducativi ... 161
3.3.1 Terapie familiari ... 161
3.3.2 Terapie individuali ... 162
3.3.3 Programmi psicoeducativi ... 164
3.3.4 Altri interventi, prospettive future ... 164
Raccomandazioni ... 165
3.4 I trattamenti psicofarmacologici ... 165
3.4.1 Antipsicotici Atipici ... 166
3.4.2 Antidepressivi ... 166
Raccomandazioni ... 167
Bibliografia ... 167

L'Anoressia Nervosa: definizione clinica e diagnostica in età evolutiva

1.1 INTRODUZIONE

Secondo il Manuale Statistico e Diagnostico dei Disturbi Mentali [1], l'anoressia nervosa (AN) rientra nel capitolo dei disturbi della nutrizione e dell'alimentazione (DNA), i quali rappresentano un importante problema di salute pubblica tra i bambini, gli adolescenti e i giovani nei paesi occidentali [2]. Tali disturbi presentano sintomi e/o comportamenti connessi con l'alimentazione che producono significativi danni alla salute fisica e compromissione del funzionamento psicosociale. Sono caratterizzati da scarsa consapevolezza e sottovalutazione della gravità dei sintomi clinici con ambivalenza nei confronti del trattamento; questa fenomenologia clinica spiega la difficoltà di riconoscimento della malattia anche in presenza di un evento acuto [3,4]. Solo una piccola parte di coloro che soffrono di DNA riceve una diagnosi e cure adeguate, per questo L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha fatto dei disturbi alimentari una delle sue priorità per tutelare la salute mentale di bambini, adolescenti e giovani.

I DNA, oltre a coinvolgere direttamente la persona, interessano anche l'intero sistema famigliare con la necessità di una presa in carico globale; questo aspetto è particolarmente importante per i quadri clinici ad esordio in infanzia o adolescenza [5].

Inoltre, l'incremento sempre maggiore di comorbidità psichiatriche, che coinvolgono soprattutto gli assi I e II, e la conseguente complessità crescente dei casi a maggiore gravità, rende servizi di NPIA attori indispensabili per formazione, cultura trasversale e competenza in ambito di neurosviluppo nella cura di tali patologie.

Il modello di cura diffuso in Italia prevede la presa in carico delle patologie di interesse neuropsichiatrico attraverso strutture che operano a livello territoriale. Le Unità Operative di Neuropsichiatria dell'Infanzia e Adolescenza (UONPIA) dovrebbero quindi essere le prime realtà sanitarie che intercettano, diagnosticano e trattano i pazienti e le famiglie con DNA seguendo il progetto di cura come case manager fino alla maggiore età. Anche l'accesso ai centri DNA dove si programmano e svolgono interventi di secondo e terzo livello, non può prescindere da un contatto preliminare con la UONPIA del territorio di riferimento. Si tratta di un riferimento prioritario anche perché la NPIA ha il compito di tenere contatti con le scuole, coordinare il percorso di studio individualizzato del paziente e la sua inclusione sociale, nonché di integrarli con il percorso di cura.

Nei casi in cui se ne ravvisi la necessità i minori affetti da un DNA dovrebbero essere sempre inviati a strutture ospedaliere, residenziali e semiresidenziali rivolte esclusivamente all'età evolutiva per evitare pericolose commistioni con pazienti adulti in condizioni di cronicità che potrebbero portare a tentativi di competizione ed emulazione peggiorando il decorso di malattia. L'offerta terapeutica per gli utenti sotto i 18 anni deve prevedere specificità proprie per ogni fascia di età, garantire il diritto allo studio e offrire un modello di cura familiare che coinvolga sempre anche i caregiver.

In questa prima parte del documento verrà approfondito l'ambito specifico dell'Anoressia Nervosa, seguiranno man mano le parti relative agli altri ambiti.

1.2 ANORESSIA NERVOSA

1.2.1 Definizione

La letteratura scientifica e le linee guida nazionali ed internazionali definiscono l'AN come una sindrome clinica che presenta le seguenti caratteristiche: riduzione più o meno rapida dell'assunzione di cibo con conseguente riduzione del peso corporeo; intensa paura di incremento ponderale malgrado il progressivo dimagrimento e/o il sottopeso che può raggiungere elevati livelli di gravità; distorsione dell'immagine corporea. L'AN tende ad avere nella maggior parte dei casi un esordio subdolo ed ingravescente, anche se non sono infrequenti andamenti con rapida evoluzione. Il disturbo può avere inizio da una dieta che ha l'obiettivo del dimagrimento e della modificazione della forma corporea, in risposta ad un sentimento di insoddisfazione riguardo il proprio aspetto fisico e una bassa autostima; spesso emergono degli eventi traumatici che hanno preceduto la restrizione alimentare. Vi sono diverse modalità con le quali i ragazzi con AN riducono l'introito calorico, ad esempio evitando alcuni cibi, saltando i pasti o riducendo le quantità. Nel quadro clinico possono essere presenti in misura variabile condotte eliminatorie, come esercizio fisico eccessivo (motorrea), vomito autoindotto, uso improprio di farmaci lassativi e/o diuretici. Alcuni pazienti possono, inoltre, presentare episodi di abbuffata che poi elicitano intense condotte eliminatorie.

Vi sono poi alcuni aspetti che sono specifici dell'età evolutiva e che riguardano **la possibile compromissione dell'accrescimento staturo-ponderale e l'irregolarità del ciclo mestruale nelle ragazze** [6].

Le fasi iniziali della malattia sono caratterizzate da una sensazione soggettiva di aumentato benessere e senso di autoefficacia per il dimagrimento, il cambiamento

relativo alla forma corporea e la capacità di gestire il senso di fame; in questa fase è anche evidente una scarsa consapevolezza delle difficoltà con nessuna tendenza alla richiesta di aiuto. Progressivamente tutte le preoccupazioni riguardo al peso e alla forma del corpo intensificano la paura di ingrassare, a cui si associano difficoltà interpersonali, familiari e scolastiche. Sono frequenti, inoltre, altre patologie psichiatriche e del neurosviluppo in comorbidità [7].

I comportamenti tipici nell'AN sono: controlli continui del peso (self checking) e delle parti del corpo davanti allo specchio (body checking); conteggio calorico; rituali al momento del pasto (come sminuzzare il cibo, cuocere per lungo tempo, completare il pasto con lentezza); ideazione ossessiva sul cibo e sulla forma corporea. Si associano tendenza al confronto con gli altri e instabilità umorale correlata al giudizio di sè e sulla propria condotta; tutti i sintomi peggiorano con il dimagrimento e con lo scadimento della condizione psico-fisica.

In età evolutiva è opportuno ricordare come il disturbo, soprattutto se cronico, può avere un impatto significativo sui processi di apprendimento e sulla costruzione dei legami sociali, fondamentali per la fase [8].

Il giudizio negativo, la critica e il conflitto intrafamigliare possono rappresentare fattori di mantenimento dell'AN. **I sintomi, se cronici, possono diventare elementi di identità dell'individuo, soprattutto quando il disturbo è percepito come egosintonico** [9]

La presentazione clinica del disturbo in età preadolescenziale può differire da quella in età adolescenziale.

All'interno del quadro clinico, in età preadolescenziale può essere presente un impulso alla magrezza, ma spesso i più giovani possono negare le preoccupazioni su forma e peso corporeo lamentando principalmente assenza di appetito e/o dolore addominale.

I bambini e i preadolescenti tendono ad avere una maggiore presenza di disturbi del neurosviluppo e/o psicopatologia pregressa (depressione, disturbi d'ansia, disturbo ossessivo-compulsivo), mentre clinicamente mostrano una veloce diminuzione del peso, la quale conduce più rapidamente all'attenzione dello specialista. Risultano meno frequenti i comportamenti di abbuffata/condotte di eliminazione [10].

Nei bambini dagli otto anni in su possibili segni di allarme possono essere: rallentamento della crescita staturale; variazione (verso il basso) della curva dell'indice di massa corporea (IMC); nausea ripetuta o dolore addominale. Negli adolescenti: richiesta di consultazione da parte dei genitori per problemi relativi alla dieta, peso o presenza di AN; pubertà ritardata; amenorrea o irregolarità del ciclo mestruale nel sesso femminile oltre i due anni successivi al menarca; iperattività fisica e intellettuale [11].

In adolescenza, se i comportamenti alimentari disfunzionali persistono o si aggravano, spesso sopraggiunge isolamento ed esclusione dall'ambiente famigliare e sociale. L'impegno sul piano accademico e sportivo è nella maggior parte dei casi ostinatamente mantenuto, con prestazioni cognitive conservate almeno fino a quando le condizioni cliniche non diventino scadenti a causa della malnutrizione. I ragazzi con AN possono presentare comportamenti compulsivi come stare in piedi, muoversi di continuo, fare esercizio di nascosto, spesso in una dimensione compulsiva ed in casi estremi non avere più energia per una attività fisica così intensa. Vi può essere la tendenza a bere molto o viceversa a non idratarsi correttamente. Inoltre, può esserci un ricorso ad un abbigliamento molto coprente per la percezione di freddo eccessivo, o viceversa, in fasi avanzate di malattia, può essere presente la tendenza a coprirsi poco con l'intenzione di "consumare energia" con la dispersione termica. È molto frequente una sintomatologia di tipo ansioso-depressivo in comorbidità. Bambini e adolescenti che praticano attività sportiva possono adottare comportamenti alimentari di tipo restrittivo con conseguenti cambiamenti ormonali, sullo sviluppo e sulla densità ossea [12–19].

Vi sono poi alcune differenze nella presentazione clinica tra i maschi (M) e le femmine (F). Nei maschi con DNA i sintomi possono essere leggermente differenti e, oltre alla magrezza e al controllo del peso, può aggiungersi la ricerca di un corpo muscoloso anche attraverso l'uso di integratori ("vigoressia"); è presente, inoltre, spesso depressione ed abuso di sostanze [20–23].

In tarda adolescenza/prima età adulta sono tipici comportamenti di abbuffata/condotte di eliminazione [24]. In ultimo, l'aumentata attenzione sulla qualità del cibo (produzione biologica, contenuto nutrizionale) e non sulla quantità, con conseguente restrizione, assume la forma dell'ortoressia, un disturbo che sta diventando sempre più frequente nei giovani e che si accompagna alla presenza di malnutrizione e perdita di peso.

1.2.2 Epidemiologia

Secondo dati statunitensi, l'AN rappresenta circa il 60% delle forme di DNA in adolescenza [25]. Dati italiani riportano che il 36.8% dei soggetti di età compresa tra 12 e 64 anni presenta una diagnosi di AN, il 21.9% di bulimia nervosa (BN) e il 41.3% di un disturbo non specificato. Nella coorte con AN presa in esame, il gruppo degli adolescenti (12-17 anni) rappresenta il 18.6%, quello dei giovani adulti (18-30 anni) il 32.7% e quello degli adulti (31-64 anni) il 48,7% (Ministero della Salute, 2013; Piazza et al., 2016) I dati italiani, inoltre, riportano che la prevalenza puntiforme dell'AN nelle giovani donne è stimata tra lo 0,2% e lo 0,9% [7]. Il disturbo interessa prevalentemente il sesso femminile, l'incidenza è di 8

casi su 100000 tra le donne; il tasso M:F è pari a 1:9 [7] con un'equa distribuzione tra femmine e maschi nei casi ad insorgenza prepubere. In uno studio italiano del 2010, il tasso di incidenza su un campione di pazienti di età compresa tra i 10 e i 19 anni, è risultato pari a 22.8 per 100000 fra le donne e 2.0 per 100000 fra gli uomini; mentre in pazienti donne di età compresa tra i 15 e i 19 anni il tasso d'incidenza era pari a 31.7 per 100000 [26]. L'età di esordio di AN è compresa tra i 15 e i 19 [7,27], dalla Pandemia Covid-19 è segnalato un aumento dei casi a esordio precoce che si attestano al 30% nella fascia d'età tra i 12 e 25 anni [7]. Tale dato potrebbe essere correlato all'anticipazione della pubertà e alla precocità con cui bambini e adolescenti sono sottoposti alla pressione socioculturale e digitale riguardante la magrezza [7]. Oltre ai mutamenti epidemiologici sopra descritti, i DNA, tra cui l'AN, sono in aumento tra ragazze e ragazzi appartenenti ai gruppi LGBT+ [28–35], oltreché in individui di differente etnia e minore livello socioculturale [36–42].

1.2.3 Criteri diagnostici

La necessità di avere parametri confrontabili a livello internazionale ha prodotto la categorizzazione dei quadri clinici e la raccolta di criteri diagnostici nell'ambito di classificazioni nosografiche quali il DSM-5-TR [1] e l'International Classification of Diseases [43]. Sia il DSM-5-TR che l'ICD-11 riconoscono sei principali entità nosografiche nei DNA: anoressia nervosa, bulimia nervosa, disturbo da alimentazione incontrollata, disturbo evitante restrittivo dell'assunzione di cibo, pica e disturbo da ruminazione.

CLASSIFICAZIONE DSM-5-TR (APA, 2022)

La recente pubblicazione della revisione del DSM-5, ovvero il DSM-5-TR (American Psychiatric Association, 2022) non ha apportato modifiche alla classificazione diagnostica dei DNA. Il capitolo "Disturbi della nutrizione e dell'alimentazione" mantiene la sua struttura, sia in quanto a categorie diagnostiche incluse (eliminazione sezione specifica dell'infanzia), sia in merito ai criteri (inserimento criterio di gravità, eliminazione dell'amenorrea, introduzione percentili specifici del peso). Tuttavia, al capitolo relativo a "Altre condizioni che possono essere al centro dell'attenzione clinica", sono stati aggiunti codici indipendenti a sintomi che possono indicare la presenza o la storia di autolesionismo non suicidario (danno intenzionale autoinflitto al corpo in assenza di intenti suicidari) e pensiero o comportamento suicidario (comportamento potenzialmente autolesionistico con almeno qualche intenzione di morire). Questi codici consentono di registrare la presenza di tali comportamenti, se ritenuti clinicamente rilevanti, indipendentemente dalla diagnosi psichiatrica principale. Tale definizione abbraccia la possibilità di caratterizzare meglio i DNA, sul piano diagnostico, restituendone almeno in parte le caratteristiche di complessità transdiagnostica e transnosografica, tenendo conto anche del crescente aumento dei fenomeni di suicidalità tra i giovani.
Il capitolo dedicato ai DNA racchiude le seguenti condizioni:

- Pica;
- Disturbo da ruminazione;
- Disturbo Evitante/Restrittivo dell'assunzione di cibo;
- Anoressia nervosa;
- Bulimia nervosa;
- Disturbo da binge-eating;
- Disturbo della nutrizione o dell'alimentazione con altra specificazione (anoressia nervosa atipica; bulimia nervosa a bassa frequenza e/o durata limitata; disturbo da binge-eating a bassa frequenza e/o di durata limitata; disturbo da condotta di eliminazione; sindrome da alimentazione notturna);
- Disturbo della nutrizione o dell'alimentazione senza specificazione.

La Tabella I riporta le principali caratteristiche cliniche e i codici secondo ICD-11 dei disturbi sopra indicati. La Tabella II riporta i criteri diagnostici relativi alla AN secondo DSM-5-TR.

CLASSIFICAZIONE ICD-11 (OMS, 2022)

Il miglioramento delle linee guida diagnostiche per i DNA nell'ICD-11 ha implicazioni significative per la prevenzione e il trattamento. I principali cambiamenti apportati dall'ICD-11, rispetto alla precedente edizione dell'ICD-10, sono stati orientati a: superare la distinzione in gruppi separati dei disturbi della nutrizione da quelli dell'alimentazione, assegnare una minore diagnosi di forme definite "atipiche" o "non specificate" e riconoscere meglio la gamma delle differenze culturali nell'ambito dei DNA. Pertanto, coerentemente con quanto accade nel DSM-5, anche nell'ICD-11 ritroviamo un'unica macrocategoria diagnostica, definita DNA, mentre le forme atipiche rientrano a propria volta in quadri specifici, di AN e BN, i cui criteri di diagnosi si ampliano, tenendo conto anche delle presentazioni a seconda delle fasi di sviluppo. Anche nell'ICD-11, nuove categorie, come il binge-eating disorder (BED) e il disturbo evitante restrittivo dell'assunzione di cibo, vengono incluse nei DNA.
Il capitolo dei DNA include, pertanto, le seguenti condizioni:

- Anoressia nervosa (6B80);
- Bulimia nervosa (6B81;
- Disturbo da Binge-eating (6B82);
- Disturbo evitante/restrittivo dell'assunzione di cibo (6B83);
- Pica (6B84);

Tabella I. Classificazione dei Disturbi dell'alimentazione e della nutrizione secondo DSM-5-TR (APA 2022). Principali caratteristiche cliniche ed età di esordio.

Denominazione	Pica	Disturbo da ruminazione	Disturbo evitante/ restrittivo dell'assunzione di cibo	Anoressia nervosa	Bulimia nervosa	Disturbo da binge-eating	Disturbo della nutrizione o dell'alimentazione con altra specificazione	Disturbo della nutrizione o dell'alimentazione senza specificazione
Principali caratteristiche cliniche	Ingestione di sostanze a contenuto non alimentare	Ripetuto rigurgito di cibo, che può essere rimasticato, ringoiato o sputato, non legato a cause organiche	Restrizione alimentare da apparente mancanza di interesse, evitamento da caratteristiche sensoriali o per presenza di aspetti fobici che necessita di supporto di nutrizione artificiale	Restrizione dell'introito calorico che comporta un peso corporeo significativamente basso, legato a pensieri inerenti il peso e la forma corporea	Ricorrenti episodi di abbuffata associati a condotte compensatorie per prevenire l'aumento di peso	Ricorrenti episodi di abbuffata, associato a senso di marcato disagio ma non accompagnato da condotte compensatorie	Sono inclusi in questa categoria: anoressia nervosa atipica; bulimia nervosa a bassa frequenza e/o durata limitata; disturbo da binge-eating a bassa frequenza e/o durata limitata; disturbo da condotta di eliminazione; sindrome da alimentazione notturna	Tale categoria è utilizzata ad esempio in contesti di pronto soccorso o comunque nelle condizioni in cui non sia possibile reperire informazioni sufficienti per poter porre diagnosi di un disturbo specifico
Età e condizioni prevalenti di presentazione	Prima infanzia/ adolescenza o età adulta come manifestazione di un quadro psichiatrico sottostante o, in rari casi, deficit di nutrienti specifici	Prevalentemente prima infanzia Rari casi in adolescenza perlopiù nel contesto di altre condizioni psichiatriche (p.e. disturbi d'ansia/ ossessivi)	Prevalentemente prima e seconda infanzia (età scolare), con rischio di cronicizzazione in età adolescenziale e successivamente in età adulta	Prevalentemente adolescenza, con alto rischio di recidive e di cronicizzazione; attuale abbassamento di età di esordio con manifestazioni a partire dai 10 anni	Prevalentemente adolescenza, con alto rischio di recidive e possibili evoluzioni transnosografiche in altre condizioni psichiatriche	Prevalentemente adolescenza, con possibili evoluzioni transnosografiche in altre condizioni psichiatriche	Prevalentemente adolescenza, ma attuale abbassamento di età di esordio, soprattutto in quadri comorbidi con altre condizioni psichiatriche/ organiche e con manifestazione subdola e ingannevole.	Ogni fascia di età
Codice ICD-11	6B84	6B85	6B83	6B80	6B81	6B82	6B8Y	6B8Z

Tabella II. Classificazione diagnostica dell'Anoressia Nervosa secondo i criteri del DSM-5-TR (APA 2022).

Disturbo	Criteri diagnostici secondo DSM-5			Specificare se:		Specificare la gravità attuale	Specificare se:
Anoressia Nervosa	**Criterio A**	**Criterio B**	**Criterio C**	**Tipo con restrizioni**	**Tipo con abbuffate/ condotte di eliminazione**	**Lieve:** IMC ≥17 Kg/m^2 **Moderata:** IMC 16-16,99 Kg/m^2 **Grave:** IMC 15-15,99 Kg/m^2 **Estremo:** IMC < 15 Kg/m^2	**In remissione parziale:** dopo il soddisfacimento di tutti i criteri di AN, il criterio A non è più soddisfatto per un periodo di tempo, ma persistono i criteri B e C.
	Restrizione nell'assunzione di calorie in relazione alle necessità, che porta a un peso corporeo significativamente basso nel contesto dell'età, sesso, traiettoria di sviluppo e salute fisica. Il peso corporeo significativamente basso è definito come un peso inferiore al minimo normale oppure, per bambini e adolescenti, meno di quello minimo previsto.	Intensa paura di aumentare di peso o di diventare grassi, oppure un comportamento persistente che interferisce con l'aumento di peso, anche se significativamente basso.	Alterazione del modo in cui viene vissuto dall'individuo il peso o la forma del proprio corpo, eccessiva influenza del peso o della forma del corpo sui livelli di autostima, oppure persistente mancanza di riconoscimento della gravità dell'attuale condizione di sottopeso.	Durante gli ultimi 3 mesi, l'individuo non ha presentato ricorrenti episodi di abbuffata o condotte di eliminazione (per es. vomito autoindotto, uso inappropriato di lassativi, diuretici o enteroclismi). In questo sottotipo la perdita di peso è ottenuta principalmente attraverso la dieta, il digiuno e/o attività fisica eccessiva.	Durante gli ultimi 3 mesi, l'individuo ha presentato ricorrenti episodi di abbuffata o condotte di eliminazione (per es. vomito autoindotto, uso inappropriato di lassativi, diuretici o enteroclismi).	Il livello minimo di gravità su basa, per gli adulti, sull'attuale indice di massa corporea (IMC) oppure per bambini ed adolescenti, sul percentile dell'IMC. Il livello di gravità può essere aumentato al fine di riflettere sintomi clinici, il grado della disabilità funzionale e la necessità di una supervisione.	**In remissione completa:** dopo il soddisfacimento di tutti i criteri di AN, nessuno dei criteri A, B e C è soddisfatto per un periodo di tempo.

- Disturbo da ruminazione/rigurgitazione (6B85);
- Disturbi della nutrizione o dell'alimentazione con altra specificazione (6B8Y);
- Disturbi della nutrizione o dell'alimentazione senza specificazione (6B8Z).

La Tabella III riporta i criteri diagnostici relativi alla AN secondo ICD-11.

La Tabella IV riporta le principali differenze nei criteri di definizione diagnostica dell'AN tra ICD-11 e DSM-5-TR.

CLASSIFICAZIONE PDM-2 (Manuale Diagnostico Psicodinamico 2nd edizione)

Il PDM-2[44] è uno strumento di classificazione di matrice psicodinamica, complementare ai sistemi di classificazione diagnostica di matrice clinico-descrittiva come il DSM e l'ICD. Il PDM-2 è un sistema dimensionale che descrive il funzionamento di personalità, le capacità

Tabella III. Classificazione diagnostica dell'Anoressia Nervosa secondo l'ICD-11 (OMS 2022).

Disturbo	Codice ICD-11	Criteri:	Sottotipo:	Codice:	Descrizione:	Specificare se associato con:	Codice addizionale:	Specificare severità:	Codice addizionale:
Anoressia nervosa	***B680***	Perdita ponderale, o nei bambini, un'assenza dell'incremento ponderale che conduce a un peso corporeo significativamente basso per l'altezza, l'età e lo stadio di sviluppo dell'individuo che non è dovuto a un'altra condizione di salute o all'indisponibilità di cibo. Pattern di comportamento persistente volto a prevenire il ripristino del normopeso, che può includere comportamenti volti a ridurre l'input calorico (restrizione alimentare), comportamenti di eliminazione (a es. vomito autoindotto, abuso di lassativi) e comportamenti volti a incrementare il dispendio energetico (es. esercizio fisico eccessivo), tipicamente associato alla paura dell'aumento di peso. Il basso peso o la forma corporea sono fondamentali per l'autovalutazione della persona o sono percepiti in modo alterato come normali o addirittura eccessivi. NB: Una rapida perdita di peso (ad es. oltre il 20% del peso corporeo totale entro 6 mesi) può sostituire le linee guida per il basso peso corporeo purché siano soddisfatti altri requisiti diagnostici. I bambini e gli adolescenti possono mostrare un mancato aumento di peso, come previsto in base alla traiettoria di sviluppo individuale, piuttosto che la perdita di peso.	***Anoressia nervosa con peso corporeo significativamente basso***	*6B80.0*	BMI compreso tra 18,5 kg/m² e 14,0 kg/m² per gli adulti o tra il 5° percentile e lo 0,3° percentile per età nei bambini e negli adolescenti.	*Sottopeso in neonati, bambini o adolescenti* *Deperimento in neonati, bambini o adolescenti* *Stato di malnutrizione acuto in neonati, bambini o adolescenti* *Arresto di crescita in neonati, bambini o adolescenti* *Sottopeso negli adulti*	*5B50* *5B51* *5B52* *5B53* *5B54*	*Lieve* *Moderato* *Severo*	*XS5W* *XS0T* *XS25*
			Anoressia nervosa con peso corporeo pericolosamente basso	*6B80.1*	BMI inferiore a 14,0 kg/m² negli adulti o inferiore allo 0,3° percentile per BMI per età nei bambini e negli adolescenti. Lo stato di grave sottopeso è un importante fattore prognostico associato ad un alto rischio di complicanze fisiche e ad un sostanziale aumento della mortalità.				
			Anoressia nervosa in remissione con peso corporeo nella norma	*6B80.2*	Il peso corporeo è superiore a 18,5 kg/m² per gli adulti o superiore al quinto percentile per l'indice di massa corporea per età per bambini e adolescenti. La diagnosi deve essere mantenuta fino al raggiungimento di una guarigione completa e duratura, come indicato dal mantenimento di un peso adeguato e dalla cessazione di comportamenti volti alla riduzione del peso corporeo anche dopo interruzione del trattamento (ad esempio, per almeno 1 anno dopo la sospensione del trattamento intensivo).				
			Anoressia nervosa altrimenti specificata	*6B80.Y*					
			Anoressia nervosa non specificata	*6B80.Z*					

Tabella IV. Principali differenze nei criteri di definizione diagnostica dell'AN tra ICD-11 (OMS 2022) e DSM-5-TR (APA 2022).

	Caratteristiche cliniche e diagnostiche principali dell'Anoressia Nervosa		
ICD-11	Un peso corporeo significativamente basso o una rapida perdita di peso	Un pattern persistente di alimentazione restrittiva	La forma/peso corporeo di una persona vengono percepiti in maniera inappropriata
DSM-5-TR	Persistente restrizione dell'intake calorico che comporta un peso corporeo significativamente basso	Intensa paura di prendere peso o di diventare grassi	Un disturbo nella percezione del proprio peso o forma corporea

mentali e i pattern sintomatologici in una prospettiva di diagnosi prototipica che pone l'accento sull'esperienza interna e soggettiva del paziente. Il manuale è distinto in 6 sezioni (adulti, adolescenti, infanzia, prima infanzia, anziani, strumenti di valutazione e casi clinici).
Nella sezione adolescenti, il pattern sintomatologico relativo ai DNA mette in rilievo l'associazione tra l'età di esordio dell'AN e il periodo dello sviluppo adolescenziale contraddistinto da cambiamenti psicologici e fisiologici indotti dalla pubertà. L'esperienza soggettiva dei disturbi dell'alimentazione in adolescenza è caratterizzata dalla presenza di scarsa consapevolezza delle esperienze emotive interne (alessitimia), con difficoltà a riconoscere e regolare le proprie emozioni. Sono presenti, inoltre, dipendenza ed autocritica come conseguenze delle difficoltà del processo di separazione/individuazione. Dal punto di vista cognitivo, gli adolescenti con disturbi alimentari sperimentano spesso scarsa autostima e difficoltà di auto-affermazione. Pertanto, i comportamenti alimentari disfunzionali possono avere la funzione di coping nei confronti di sentimenti di perdita di controllo. Nell'AN è spesso presente evitamento relativo al compito evolutivo di passaggio dall'età infantile all'età adulta (e il corpo infantile/asessuato ne è una testimonianza). Può essere presente un elemento di scissione tra una parte sana e adattiva ed un'altra anoressica che in modo irrazionale mantiene i sintomi (possono essere presenti voci interiori che guidano e controllano il comportamento). La spinta al controllo può portare anche alla manifestazione di sintomi ossessivi. Gli stati fisiologici attivati da situazioni affettive possono essere scarsamente riconosciuti (limitata consapevolezza enterocettiva) e produrre comportamenti ritualistici che finiscono per rinforzare il disturbo. Dal punto di vista relazionale gli adolescenti con disturbi alimentari possono percepire vissuti di minaccia che conducono all'evitamento/isolamento. D'altra parte, le relazioni con le figure genitoriali ed in particolare con le madri sono peculiari, ad esempio inversione dei ruoli e controllo. Spesso le relazioni con i pari sono caratterizzate da dipendenza; il distacco e le separazioni sono fonte di angoscia.
Nella sezione Infanzia il pattern sintomatologico relativo ai DNA (e in particolare per l'AN) è caratterizzato da: necessità di collocare i sintomi nella fase di sviluppo attraversata (ad esempio i bambini piccoli che non hanno capacità di pensiero astratto non possono esprimere la paura di ingrassare); i disturbi alimentari suggeriscono la presenza di disfunzioni in più aree dello sviluppo; importanza cruciale dei fattori familiari (pattern relazioni difficili, ipercontrollo reciproco, commenti critici); episodi di vittimizzazione da parte dei coetanei; abuso sessuale quale fattore di rischio; problemi precoci della nutrizione come fattore predisponente.

1.2.4 Fattori di rischio e presa in carico: dal pediatra di libera scelta ai servizi di neuropsichiatra dell'infanzia e dell'adolescenza

La letteratura scientifica ha ripetutamente sottolineato che nell'AN l'età di esordio si è notevolmente abbassata nell'ultimo decennio, con la conseguenza che l'esordio precoce può rappresentare un maggior rischio di danno secondario alla malnutrizione, soprattutto per il sistema osseo e il sistema nervoso centrale. Le implicazioni di ciò sono anche inerenti alla sanità pubblica, in quanto la diagnosi precoce e la specificità dell'intervento possono ridimensionare gli effetti a lungo termine derivanti dalla malnutrizione [45,46] e limitare il rischio di cronicizzazione del disturbo della nutrizione in sé. Ciò ha comportato una revisione delle azioni diagnostiche e terapeutiche con necessità di adeguare all'età evolutiva le varie misure di prevenzione, assessment e trattamento. **Pertanto, i servizi di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza (NPIA) hanno un ruolo centrale nel percorso di assistenza dell'AN, essendo caratterizzati da notevole esperienza e specificità nell'approccio sia età specifico sia disturbo specifico (attenzione alla fase dello sviluppo attraversata e implicazioni relative al quadro clinico, coinvolgimento della famiglia) e fornendo un'adeguata attenzione al processo di transizione ai servizi dell'adulto. Fondamentale è anche il raccordo stabile con gli altri servizi e professionisti coinvolti nella gestione appropriata delle numerose componenti somatiche.** [4]. Vi

è stato un coinvolgimento maggiore del mondo della scuola e dei pediatri di libera scelta (PLS) al fine di potenziare le azioni preventive e di screening. I pediatri, infatti, possono interagire con istruttori, allenatori e insegnanti in merito ad approcci alimentari salutari ed effetti negativi dello stigma su forma e peso. I PLS hanno, inoltre, l'importante compito, qualora rilevassero una repentina perdita di peso o un mancato raggiungimento degli standard di crescita previsti, di guidare ragazzi e famiglie verso gli specialisti che si occupano di salute mentale e DNA [47,48]. Nell'AN in età evolutiva è opportuno sottolineare, anche in ottica di screening e prevenzione, che: problemi nutrizionali seri possono verificarsi in individui che hanno un rapido decremento del peso, sintomi bulimici o eccessivo esercizio fisico anche in presenza di un IMC nella norma; spesso familiari, amici o personale scolastico segnalano soggetti che mostrano cambiamenti significativi nelle abitudini alimentari; gli adolescenti tendono a non riconoscere la presenza di malattia e quindi una semplice negazione da parte del paziente non esclude la possibilità di una condizione clinica [49].

I primi segnali di un possibile disturbo alimentare del proprio figlio/a sono: mangia di nascosto o nasconde il cibo; mostra cambiamenti nelle abitudini alimentari (ad es. tagliare il cibo in piccoli pezzi, spostare il cibo nel piatto); salta i pasti; esegue rituali nella preparazione del cibo ed evita di alcuni gruppi di alimenti; mostra segni indiretti di condotte compensatorie (chiudersi in bagno subito dopo i pasti); manifesta fluttuazioni del tono dell'umore e alterazioni del sonno. Tra i soggetti a rischio troviamo coloro che praticano danza o sport agonistici con necessità di controllo su forma e peso corporeo [11]; bambini e adolescenti con obesità infantile e individui affetti da patologie croniche, che richiedono una particolare attenzione sul piano dell'alimentazione (esempio diabete, fibrosi cistica, malattie infiammatorie croniche intestinali e malattia celiaca). In particolare, il diabete giovanile di tipo 1 rappresenta una condizione di elevato rischio per l'insorgenza di comportamenti quali abbuffate, vomito autoindotto, trascuratezza nell'assunzione di insulina (tesa alla riduzione di peso) ed eccessivo esercizio fisico. Una diagnosi precoce, che avviene di solito 6-12 mesi dopo la comparsa dei comportamenti disfunzionali in seguito ad una consultazione specialistica, è raccomandata al fine di evitare la cronicizzazione del quadro clinico con complicanze somatiche, psichiatriche e psico-sociali ed è associata ad una prognosi migliore in adolescenza. Inoltre, le linee guida American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) [48] raccomandano che gli specialisti della salute mentale dovrebbero includere nella valutazione di tutti i loro utenti uno screening per i DNA [48,50].

1.2.5 Diagnosi

Il processo diagnostico dei DNA si avvale di procedure e strumenti per l'assesment, che sono di supporto per la diagnosi nosografica e clinica e che coinvolgono figure professionali e servizi differenti in un'ottica multidisciplinare per la valutazione psichica e organica dei pazienti affetti. La valutazione prevede l'esecuzione di indagini cliniche e strumentali (anamnesi, esame obiettivo e neurologico, esami bioumorali, ECG, etc.) e osservazione-valutazione psicodiagnostica.

Le Tabelle V e VI riportano le raccomandazioni delle informazioni anamnestiche e dei parametri clinici da monitorare/rilevare per una accurata valutazione di un paziente con possibile DNA secondo l'APA [1]. Si sottolinea come tali raccomandazioni non siano specificamente rivolte all'età evolutiva, ma essendo riferite alle nuove diagnosi ed esordi di DNA si ritengano applicabili, comunque, alla fascia di età pediatrica/adolescenziale.

L'APA raccomanda che la valutazione del peso corporeo, della quantità di cibi assunti e dei comportamenti legati al controllo del peso siano parte integrante dell'assesment psichiatrico. L'osservazione-valutazione psichiatrica e psicodiagnostica, oltre che essere finalizzata a definire la diagnosi, ha un ruolo fondamentale nel delineare il profilo psico-affettivo del bambino/adolescente, nel fornire al clinico una visione olistica dell'organizzazione mentale e nel valutare eventuali comorbidità psichiatriche. Come riportato nei quaderni del Ministero della Salute [4], la valutazione psicodiagnostica e dunque l'utilizzo di strumenti diagnostici affidabili, è essenziale per la scelta di trattamenti efficaci, per monitorare i fabbisogni di cura e per valutare l'esito. Per tale motivo, è indicata la scelta di strumenti di valutazione standardizzati, in forma di interviste cliniche strutturate o semi-strutturate. In Tabella VII vengono riportate le principali scale di valutazione applicabili all'età evolutiva per l'assesment diagnostico e di comorbidità di un DNA.

Nell'intervista clinica con il ragazzo è fondamentale la costruzione dell'alleanza terapeutica, successivamente è richiesta l'analisi del punto di vista del bambino/adolescente circa il disturbo alimentare. A tale scopo è opportuno approfondire: percezione e sentimenti del paziente associati alla condizione clinica; maturità cognitiva, distorsione dell'immagine corporea, impatto delle variazioni di peso; prontezza nell'adesione al trattamento; ideazione e rischio suicidario; comorbidità psichiatrica; difficoltà neuropsicologiche (flessibilità cognitiva, perfezionismo, deficit della coerenza centrale con attenzione sui dettagli) e problemi scolastici e di relazione con i pari [51].

L'assesment famigliare è fondamentale quando si lavora con bambini e adolescenti. È necessario ottenere una

Tabella V. Assesment per la valutazione iniziale in caso di sospetto DNA secondo raccomandazioni APA (2023): anamnesi.

	Cosa Valutare		
Anamnesi			
	Storia dell'andamento del peso e dell'altezza	Peso massimo e minimo raggiunto dal paziente Recenti variazioni di peso	Per l'età pediatrica valutare la possibile ricostruzione delle curve di crescita
	Valutazione delle abitudini alimentari	Presenza di pattern di alimentazione restrittiva Cambiamenti nell'alimentazione Avversione per il cibo Comportamenti di discontrollo alimentare Presenza di altri comportamenti disfunzionali al momento del pasto (ruminazione, rigurgiti, masticazione prolungata, sputare il cibo)	
	Presenza di uno stile alimentare o cambiamenti nelle abitudini alimentari che comportamento un ridotto repertorio di cibi	Valutare la varietà delle tipologie di alimenti assunti Eliminazione di gruppi alimentari dalla dieta Restrizione della tipologia degli alimenti accettati	
	Presenza o modifica di comportamenti utilizzati per compensare o controllare il peso corporeo	Restrizione alimentare (regime dietetico restrittivo) Esercizio fisico intenso o compulsivo Utilizzo di comportamenti di purging (utilizzo di lassativi, vomito autoindotto) Utilizzo di farmaci utili a manipolare il peso corporeo	
	Percentuale di tempo occupato per una preoccupazione riguardante il cibo, il peso o la forma corporea		
	Precedenti trattamenti o la risposta a trattamenti effettuati per un disturbo dell'alimentazione		
	Presenza di una compromissione psicosociale secondaria a un disagio nella gestione dell'alimentazione o alla percezione della propria immagine corporea che condiziona il comportamento		
	Familiarità per disturbi alimentari o altre condizioni psichiatriche o altre condizioni mediche	Indagare la presenza di familiarità per obesità, malattie infiammatorie croniche intestinali, diabete mellito.	

storia famigliare e dello sviluppo e analizzare tutti i fattori potenzialmente associati all'AN. Risultano significativi i dettagli relativi ai momenti dei pasti (orari dei pasti, comportamenti e abitudini alimentari, atteggiamento dei familiari nei confronti del figlio con DNA), la qualità della relazione genitori-figlio e di quella coniugale. In tale contesto è importante approfondire: clima emotivo e sociale in casa; funzionamento famigliare (coesione, adattabilità, resilienza, risoluzione dei problemi, emotività espressa e criticismo); punti di vista sulla condizione clinica; capacità dei genitori di lavorare in sinergia; capacità dei genitori di favorire un processo di autonomia appropriato all'età, con formulazione di chiari e appropriati confini; valutazione del ruolo potenziale dei genitori nel trattamento; punti di forza e debolezza della famiglia; processi comunicativi intra-famigliari [51].

Tabella VI. Assesment per la valutazione iniziale in caso di sospetto DNA secondo raccomandazioni APA (2023): parametri fisici.

Cosa valutare			
Esame obiettivo			
	Segni vitali	Temperatura corporea Frequenza cardiaca a riposo e in ortostatismo Pressione arteriosa in clino ed ortostatismo	
	Parametri auxologici	Altezza Peso BMI	Per i bambini e gli adolescenti valutare il IMC percentile o il IMC Z-score o IMC%
	Aspetto fisico	Valutare segni di malnutrizione o indagare comportamenti di purging	
Valutazione strumentale			
	Esami di laboratorio	Emocromo comprensivo di formula leucocitaria Pannello metabolico completo, comprensivo di elettroliti sierici Enzimi epatici e funzione renale.	
	Elettrocardiogramma	È raccomandata la valutazione dell'intervallo QTc	La valutazione e il monitoraggio del QTc si raccomanda in particolare nei pazienti per cui si sospetta la presenza di forme restrittive o di severi comportamenti di purging o in concomitanza di assunzione di farmacoterapia

Tabella VII. Principali strumenti di valutazione psicodiagnostica nell'assesment di un DNA.

Scala di valutazione		Descrizione	Fascia di età
	Di screening		
Eating Attitude test a 26 Item (EAT-26) (Garner et al., 1982)		Questionario di autosomministrazione a 26 item, strumento di screening per l'individuazione di condizioni a rischio di sviluppo di un DNA	Non specificata
Questionnaire on Eating and Weight Patterns (QEWP-R) (Yanovski et al., 2015)		Strumento di screening che indaga il tipo e la frequenza delle abbuffate, la perdita del controllo e il malessere legato agli abusi alimentari, i comportamenti associati alle abbuffate e gli eventuali comportamenti compensatori messi in atto per evitare l'aumento di peso	Non specificata
Inventory for the Screening of Eating Disorders (ISED) (Ruggeri et al., 2000)		Questionario autosomministrato di 43 item, costituito da 2 scale, una specifica per l'anoressia nervosa e l'altra per i disturbi dell'alimentazione con crisi bulimiche e/o comportamenti di eliminazione	Non specificata
	Diagnostica (specifica per DNA)		
Body Attitude Test (Probst, Van Coppenolle, & Vandereycken, 1997)		Questionario a 20 item e tre subscale relative a insoddisfazione corporea, attenzione per la taglia e mancanza di familiarità con il proprio corpo.	Non specificata

Tabella VII. *Segue dalla pagina precedente*

Scala di valutazione		Descrizione	Fascia di età
Body Uneasiness Test (Cuzzolaro et al., 1999)		Questionario italiano self-report di 71 item che si compone di due parti: BUT*A che misura la fobia del peso, i problemi relativi all'immagine corporea, l'evitamento, l'automonitoraggio compulsivo, i sentimenti di distacco ed estraniamento verso il proprio corpo (depersonalizzazione); e BUT*B che esamina preoccupazioni specifiche su particolari parti o funzioni del corpo	Non specificata
Eating Disorder Inventory (EDI-3) (Garner et al. 2008)		Composto da 91 item, con risposta graduata. È articolato in 12 scale principali (3 specifiche per i disturbi alimentari e 9 scale psicologiche generali ma rilevanti per i disturbi alimentari).	Dai 13 anni in su
Eating Disorders Questionnaire in Childhood (EDQ-C) (Franzoni et al., 2017)		Batteria di 5 questionari, auto ed etero valutativi, finalizzati a effettuare screening precoce in ambito clinico, valutazione di primo livello in ambito scolastico di disagio socioemotivo e difficoltà alimentari e identificazione di tipologia di disturbo alimentare in corso di valutazione diagnostica.	Fascia 0-12 anni
	Diagnostica (per assesment psicopatologico)		
K-SADS-PL DSM-5 (Kaufman et al., 1997)		Intervista diagnostica per la valutazione dei disturbi psicopatologici (passati e attuali) secondo i criteri del DSM-5.	Bambini e adolescenti dai 6 ai 17 anni
Intervista clinica strutturata per il DSM-5 (SCID-5) (First et al., 2016)		Consente di confermare e documentare una o più diagnosi ipotizzate sulla base dei criteri del DSM-5. Disponibile nelle versioni: **SCID-5-CV,** che copre le diagnosi più comunemente osservate in ambito clinico; **SCID-5-PD**, utilizzata per valutare i dieci disturbi di personalità del DSM-5.	Dai 18 anni in su (con una leggera modifica alla formulazione delle domande, tuttavia, la SCID-5 può essere somministrata anche a soggetti adolescenti)

Come già evidenziato, la valutazione dovrebbe inoltre sempre includere gli aspetti clinico-nutrizionali, metabolici e fisici, sebbene in misura diversa a seconda dello specifico DCA dal quale il paziente è affetto, del diverso decorso, della gravità e complessità del quadro clinico e delle diverse fasi del percorso, con il coinvolgimento dei servizi e delle figure professionali opportune.

Raccomandazioni

- Si raccomanda di effettuare una **diagnosi precoce** in età evolutiva, in quanto essa può ridimensionare gli effetti a lungo termine derivanti dalla malnutrizione, evitare la cronicizzazione con complicanze somatiche, psichiatriche e psico-sociali, consentendo complessivamente una prognosi migliore.
- Si raccomanda che i **servizi di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza** rivestano un **ruolo centrale e di coordinamento** nel percorso assistenziale dell'AN, vista la necessità di un approccio età specifico oltre che disturbo specifico nella gestione diagnostica e terapeutica per l'età evolutiva, in stabile integrazione con gli altri servizi necessari per l'appropriata presa in carico (pediatria, nutrizione clinica ecc) ed in continuità di cura con i servizi dell'adulto.

2. I diversi setting di cura

2.1 PREMESSA

Per la cura dei disturbi dei ragazzi con AN è indispensabile avere a disposizione un **sistema di cura basato su diversi livelli di intensità di intervento** che possano essere modulati a seconda delle condizioni cliniche dell'utente e del momento terapeutico, con un passaggio bidirezionale tra un livello e l'altro di intervento il più possibile fluido e coordinato evitando interruzioni di legame terapeutico.
Il/la paziente devono poter avere accesso ad una **equipe multidisciplinare esperta** (vedi sezione successiva, "Quali operatori devono essere coinvolti nell'equipe multidisciplinare?"), in cui ciascun professionista collabora cooperativamente con gli altri membri del team in un costante raccordo e confronto [52]. **Il percorso di cura deve essere individualizzato** e costruito a seconda delle caratteristiche specifiche individuali e di quel nucleo famigliare (vedi sezione successiva "Come scegliere il livello di intervento?"). Deve **comprendere e includere il nucleo famigliare** e ha come obiettivo iniziale primario la costruzione di una solida alleanza terapeutica con la ragazza o il ragazzo e con la sua famiglia. Il lavoro con i minori di età consente anche, qualora vi sia inizialmente una scarsa consapevolezza e accettazione di malattia, di iniziare a lavorare con i genitori creando una iniziale cornice terapeutica con la famiglia. È fondamentale sottolineare come, nel progettare il percorso di cura, sia opportuno **mantenere** fino a quando è possibile **il legame con l'ambiente di vita** dei ragazzi, con particolare riguardo alla scuola, intesa come contesto di realizzazione personale, sociale e accademica, ma anche alle relazioni con i coetanei [53]. È inoltre importante che i ragazzi affetti da AN possano essere trattati il più possibile **in contesti adatti alla loro età**, rispettosi dei loro bisogni evolutivi e delle esigenze che sono proprie dell'età preadolescenziale e adolescenziale. Andrebbe evitata il più possibile la commistione con utenti adulti i cui bisogni e i cui orizzonti terapeutici sono sostanzialmente differenti. La transizione ai Servizi di cura specifici per l'età adulta deve essere progettata per tempo e avvenire con una progressiva responsabilizzazione del ragazzo neomaggiorenne e della sua famiglia[54], perché rappresenta un momento particolarmente critico [55].
Essendo cruciale, soprattutto per i più giovani, il tempo che intercorre tra l'esordio dei sintomi e l'inizio effettivo di una presa in carico, è **fondamentale la presa in carico precoce** ed è raccomandabile che **il passaggio tra i diversi livelli di cura avvenga tempestivamente** e secondo le esigenze cliniche specifiche di ciascuno. Ad esempio, un livello di intervento troppo poco intensivo per pazienti gravi da un punto di vista medico e/o neuropsichiatrico può comportare un rischio di cronicizzazione più elevato. Infatti, come ribadito dalla letteratura scientifica internazionale, una diagnosi ritardata e interruzioni nel processo di cura portano ad un *outcome* di salute peggiore per chi è affetto da un DNA [56].
Un elemento particolarmente cruciale per la continuità di cura è il passaggio da un servizio all'altro, che è un momento più a rischio di outcome negativi [55]. È fondamentale curare anche i passaggi da livelli di intensità più elevata a quelli di intensità minore per evitare una recrudescenza della sintomatologia (ad esempio, particolarmente cruciale è il periodo immediatamente successivo ad una dimissione da ricovero ordinario). È inoltre fondamentale che **il trattamento riabilitativo nutrizionale e il trattamento riabilitativo psichiatrico procedano di pari passo:** un'asincronia, in un senso o in un altro, porta ad un fallimento del percorso riabilitativo complessivo. Il trattamento riabilitativo nutrizionale si può avvalere di strumenti quali colloqui nutrizionali per l'adozione di schemi dietetici personalizzati e/o pasti assistiti. Da un punto di vista neuropsichiatrico e psicologico è fondamentale effettuare una valutazione psicodiagnostica attraverso colloqui con il/la minore e i genitori, e batterie testali standardizzate, un follow-up cadenzato del NPI, offrire psicoterapia individuale e/o famigliare e integrare il lavoro con la famiglia (vedi capitolo 1). Bambini e adolescenti con AN possono avere specifiche complicanze mediche legate ai bisogni energetici e al momento di sviluppo lineare e puberale che possono avere esiti irreversibili in termini di compromissione della crescita, dello sviluppo osseo e della salute cerebrale [57], oltre che maggiore probabilità di persistenza dei disturbi psicopatologici.

2.2 QUALI SERVIZI E OPERATORI DEVONO ESSERE COINVOLTI NELL'EQUIPE MULTIDISCIPLINARE?

Le figure professionali coinvolte nella equipe multidisciplinare ricoprono ruoli differenti in relazione alle loro competenze e professionalità, tutte necessarie per una adeguata gestione dei ragazzi con AN, ed includono:

- **Medico di medicina generale o pediatra di libera scelta**: per screening [24], diagnosi precoce, intercettazione e invio ai centri specialistici;
- **Neuropsichiatra Infantile di competenza territoriale** per presa in carico ambulatoriale specialistica, case manager e/o **Neuropsichiatra Infantile di competenza ospedaliera,** per la presa in carico

dei casi più gravi con eventuale ricovero, a seconda del livello di gravità del/della paziente e dell'organizzazione dei Servizi;

- **Specialista in Nutrizione Clinica o pediatra o medico internista,** specializzato nel trattamento dei pazienti minorenni con disturbo alimentare;
- **Dietista o nutrizionista**, specializzato nel trattamento dei pazienti minorenni con disturbo alimentare;
- **Psicologo psicoterapeuta** con formazione nel trattamento dei disturbi alimentari dell'età evolutiva;
- **Infermiere pediatrico**, per la gestione dell'assistenza medica e delle procedure richieste, per la gestione, ad esempio, del pasto assistito;
- **Educatore professionale** o **Terapista della riabilitazione Psichiatrica** (**TERP**) specializzato, per l'attivazione di percorsi psicoeducativi, il supporto a casa, l'inserimento in centri diurni socioriabilitativi, la gestione del pasto assistito;
- **Terapista della Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva (TNPEE)/fisioterapista**, per il supporto agli aspetti riabilitativi fisici e motori, nei casi in cui questo sia indicato;
- **Assistente sociale**, per la gestione degli aspetti di disagio sociale, elevata conflittualità intrafamiliare, coadiuvare in eventuali contatti con l'Autorità Giudiziaria.

Sebbene nell'elenco siano riportate le singole figure professionali, è particolarmente importante sottolineare che esse devono essere parte di un'equipe e che collaborino in servizi strutturati in modo stabile, al fine di garantire la presenza di una rete allargata e flessibile che possa essere di supporto nel momento in cui vi siano necessità cliniche particolari o in base alle priorità emergenti nel percorso di cura.

2.3 QUALI SETTING PER LA CURA?

Di seguito sono descritte le caratteristiche principali dei diversi setting di cura. Nella Tabella VIII vengono dettagliati i tipi di intervento che caratterizzano ogni setting. I setting di cura di seguito descritti non vogliono rappresentare contenitori rigidi ma strumenti flessibili che possano adeguarsi alle esigenze del singolo paziente, in maniera integrata, anche con interventi di tipo domiciliare laddove possibile.

2.3.1 Ambulatorio NPIA specialistico con equipe multidisciplinare esperta

La maggior parte dei pazienti con AN viene trattata in regime ambulatoriale/territoriale, che dovrebbe essere considerato la prima linea di trattamento. La riabilitazione nutrizionale, uno degli obiettivi più urgenti della presa in carico in questo setting [4] deve essere realizzata in stretta collaborazione con il neuropsichiatra e lo psicologo, che avvierà quando possibile e in tempi rapidi un percorso di psicoterapia. Oltre le consulenze nutrizionali possono essere richieste eventuali visite mediche specialistiche (es. cardiologica, internistica, endocrinologica, ginecologica, gastroenterologica); quando possibile si effettua una terapia familiare e/o individuale; sono possibili anche terapie psicoeducative di gruppo.
Nella presa in carico, risulta essenziale che il dietologo/nutrizionista proponga un piano alimentare strutturato al fine di raggiungere il recupero del peso corporeo. Si concordano con i dietologi specifici obiettivi nutrizionali progressivi, mirati al miglioramento dello stile di vita e della propria condizione psico-fisica.

Tabella VIII. Tipi di intervento suddivisi per setting di cura.

Setting di cura	Tipo di intervento								
		Psico-educazione	PT individuale	PT familiare	Farmacoterapia	Consulenza nutrizionale con integrazioni?	Pasti assistiti	SNG	Accessi venosi
	Ambulatorio specialistico	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	No
	DH/ambulatorio intensivo	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
	Residenziale	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No
	Ricovero ospedaliero	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si

Abbreviazioni: psicoterapia (PT); sondino naso-gastrico (SNG), day-hospital (DH).

2.3.2 MAC (Macroattività Ambulatoriale Complessa) o PAC (Pacchetto Ambulatoriale Complesso) o analoghi

La MAC (Macroattività Ambulatoriale Complessa) o PAC (Pacchetto Ambulatoriale Complesso) o analoghi può sostituire (anche su indicazione di Regione) quasi completamente le attività in Day Hospital (DH) in quanto consente l'erogazione di attività terapeutiche e diagnostiche che, pur necessitando la garanzia di un contesto ospedaliero, possono essere effettuate in un regime ambulatoriale complesso, senza la necessità del ricovero (e dei corrispondenti posti letto). Può essere utilizzata per pazienti affetti da DNA che, per gravità delle condizioni psicofisiche e delle condotte alimentari, al momento della valutazione, necessitano di una prosecuzione delle cure intensive che non possono essere attuate in regime ambulatoriale semplice e che non necessitano più di un ricovero in regime di degenza. Il percorso MAC prevede una presa in carico del paziente affetto da DNA di tipo multidisciplinare integrato che consiste in un percorso strutturato nel corso di una o più giornate alla settimana in cui le diverse competenze sanitarie (medici, infermieri, psicologi, TERP/educatori, operatori sociosanitari-OSS) si integrano per offrire programmi personalizzati di cura ad alta e media complessità di cura. Il percorso in MAC prevede assistenza continuativa medica ed infermieristica, riabilitazione nutrizionale con pasti assistiti compresa necessità di eventuale nutrizione enterale, monitoraggio periodico degli esami ematici ed ECG, colloqui NPIA e di psicoterapia individuale/di gruppo per i pazienti, colloqui di sostegno psicologico/psicoterapia di coppia per i genitori individuali/di gruppo. Sono previste, inoltre, consulenze dietistiche periodiche per rivalutazione del piano nutrizionale, attività riabilitative individuali/di gruppo e consulenze di altri servizi secondo necessità clinica (p.e. ginecologo, pediatra endocrinologo).

2.3.3 Day Hospital

In regime di Day Hospital (DH) si fornisce un livello intermedio di assistenza per i pazienti con disturbi alimentari che sono stabili dal punto di vista medico e non necessitano di una supervisione 24 ore su 24, ma che hanno bisogno di un'assistenza superiore rispetto a quella ambulatoriale [4]. Il trattamento comprende supervisione neuropsichiatrica, consulenze nutrizionali, eventuali visite mediche specialistiche (es. cardiologica, internistica, endocrinologica, ginecologica, gastroenterologica), terapia psicoeducativa di gruppo, altre attività occupazionali ed educative; si può prevedere, inoltre, l'avvio di terapia individuale e/o familiare [58,59]. È importante che in età evolutiva, nel contesto di una presa in carico in DH possa venire garantita la frequenza scolastica. Il DH si struttura in un numero anche elevato di ore al giorno di assistenza (sino a ottodieci ore) fino a cinque giorni su sette. Nonostante l'assenza di dati sistematici a sostegno della loro utilità, si ritiene che questi programmi abbiano generalmente un ruolo importante nel continuum di cura [60]. In particolare, il DH può essere indicato sia al termine del ricovero ospedaliero, prima della presa in carico ambulatoriale esclusiva, sia in una condizione di aggravamento del quadro clinico in regime ambulatoriale prima di eventuale programmazione di un ricovero ospedaliero o in una struttura residenziale. In particolare, in questo setting, si può effettuare il pasto assistito, uno strumento terapeutico-riabilitativo nutrizionale che consiste nell'assistenza e sorveglianza del paziente durante il pasto, da parte di operatori sanitari opportunamente formati (dietisti, psicologi e infermieri), con lo scopo di offrire sostegno emotivo al fine di superare gli ostacoli all'assunzione adeguata di nutrienti [4], sostenere la limitazione degli aspetti di rimuginio sul cibo e sul peso, secondariamente di monitorare e limitare l'evitamento della nutrizione prescritta. Quest'attività riabilitativa può essere svolta in piccolo gruppo per favorire le interazioni sociali e limitare i sentimenti di vergogna e isolamento, che sono spesso associati al cibo. In questo setting, viene supportato anche il momento post-prandiale e le sue criticità. I pasti assistiti, inseriti in un programma riabilitativo basato sulla CBT-E, hanno dimostrato di essere in grado di determinare la normalizzazione del peso (IMC > 18.5) nell'86% dei pazienti che hanno completato il trattamento [61]. È essenziale che il pasto assistito venga gestito da personale formato e competente per evitare che dinamiche potenzialmente disfunzionali possano prendere il sopravvento.

2.3.4 Ricovero in degenza

Nel caso in cui siano presenti condizioni mediche precarie, i pazienti potrebbero avere necessità di un ricovero ospedaliero, secondo i criteri successivamente riportati nel paragrafo specifico [24,55].

Il trattamento comprende una supervisione di 24 ore al giorno, il monitoraggio NPIA, consulenze nutrizionali, visite mediche specialistiche (es. cardiologica, internistica, endocrinologica, ginecologica, gastroenterologica), terapia psicoeducativa di gruppo e/o altre attività occupazionali ed educative; si può prevedere, inoltre, il mantenimento di una psicoterapia già iniziata prima della degenza, una psicoterapia breve di sostegno al ricovero e alla riabilitazione, per pazienti e genitori, quando possibile l'avvio di una terapia individuale e/o familiare che prosegua con gli stessi terapeuti dopo il ricovero. L'obiettivo più comune per la stabilizzazione in ospedale è il ripristino della nutrizione, ma la rapidità con cui i pazienti ospedalizzati vengono rialimentati è varia [24,62,63].

È importante, infatti, bilanciare due obiettivi: raggiungere rapidamente l'aumento di peso ed evitare la sindrome da rialimentazione *("refeeding syndrome")*. Quest'ultima si verifica quando, per un paziente malnutrito, si prevede un programma di reintegrazione alimentare troppo aggressivo e si manifesta con alterazioni metaboliche e cliniche (ad esempio sudorazione notturna, poliuria, nicturia, squilibrio idroelettrolitico, edema, crisi epilettiche e scompenso cardiaco) [24,64]. Per gli aspetti specifici relativi alla rialimentazione, si rimanda al paragrafo specifico.

Gli specialisti coinvolti nel trattamento di pazienti ospedalizzati e instabili dal punto di vista medico possono essere chiamati a fornire la nutrizione tramite **sondino nasogastrico** (SNG). L'alimentazione con SNG può essere necessaria per alcuni preadolescenti o adolescenti ricoverati, ma le opinioni variano riguardo al momento in cui dovrebbe essere iniziata. Questa, infatti, in alcuni centri viene avviata nei casi in cui i pazienti non sono in grado di completare i pasti, in altri di routine in regime di ricovero, sia all'inizio della riabilitazione nutrizionale come alimentazione esclusiva, sia in combinazione con i pasti. I potenziali benefici del SNG includono un più rapido aumento di peso e una stabilizzazione medica, con la possibilità di ridurre la durata dell'ospedalizzazione [24]. È necessario, tuttavia, limitare il più possibile il tempo di utilizzo del SNG per evitare che si inneschino condotte di dipendenza da tale strumento con difficoltà successive di svezzamento.

Non è raccomandato l'uso della nutrizione parenterale totale, a meno che non sia l'unica forma di rialimentazione possibile, sia perché costosa sia perché comporta rischi maggiori di complicazioni mediche. In regime di ricovero, qualora sia presente un grave squilibrio idroelettrolitico e/o un'importante deplezione di liquidi, può essere indicata la fluidoterapia in acuto.

In considerazione delle esigenze specifiche dei/delle pazienti con DNA e dei tempi di cura che spesso sono particolarmente lunghi, sarebbe auspicabile che vi fossero posti letti dedicati a tali disturbi, collocati in reparto di NPI, dove l'equipe lavori in sinergia con le altre figure professionali. Tale disponibilità è al momento insufficiente, si auspica quindi una progettazione sanitaria che possa prendere in considerazione sia un significativo ampliamento dei posti letto di NPI sia un conseguente adeguamento dei Diagnosis Related Groups (DRG) per tali patologie.

2.3.5 Residenzialità terapeutica

Il trattamento residenziale terapeutico può essere necessario per una minoranza di pazienti con AN stabili dal punto di vista medico.

Le indicazioni per il trattamento residenziale terapeutico includono una scarsa motivazione alla guarigione, la necessità di una struttura e di una supervisione per prevenire comportamenti a rischio (per esempio restrizione alimentare, esercizio fisico compulsivo), la mancanza di un ambiente famigliare di supporto, l'assenza di un ambiente di cura e/o l'insuccesso degli interventi ambulatoriali o di DH. In età evolutiva, va però sempre posta particolare attenzione anche ai possibili rischi connessi alla separazione dall'ambiente di vita e dalla rete sociale nonché alla istituzionalizzazione di per se, e valutato l'equilibrio tra rischi possibili e benefici attesi. In pazienti post-degenza ospedaliera, può essere indicato un periodo di residenzialità terapeutica, in particolare per la prevenzione delle ricadute. Il trattamento residenziale terapeutico comprende in genere un'assistenza di 24 ore al giorno, supervisione neuropsichiatrica, consulenze nutrizionali, terapie psicoeducativa di gruppo, individuale e/o familiare. Anche in questo contesto, inoltre, si devono prevedere pasti assistiti [24,65].

La durata del trattamento può variare da settimane a mesi, a seconda della gravità della malattia. Gli studi sui programmi residenziali terapeutici rivelano un miglioramento della sintomatologia alla dimissione, ma i risultati a lungo termine sono contrastanti [66]. Anche in contesto residenziale terapeutico bisogna porre attenzione a mantenere quando possibile la frequenza scolastica e le relazioni con il contesto di appartenenza. Le strutture residenziali terapeutiche devono essere specifiche per l'età evolutiva.

2.4 COME SCEGLIERE IL LIVELLO DI INTERVENTO?

La definizione del livello di intervento necessario per quel paziente, di quell'età e in quel determinato stadio del disturbo deve essere valutata da una equipe interdisciplinare che integri elementi di diversa natura:

- caratteristiche cliniche (età, caratteristiche di esordio del disturbo, durata, caratteristiche associate tipo intensità e presenza di condotte di abbuffata e/o eliminatorie, gravità sintomatologica medica);
- condizioni fisiche generali, comprensive di esami strumentali;
- aderenza allo schema dietetico/introiti alimentari e idrici giornalieri;
- caratteristiche di funzionamento personale e famigliare (compliance al percorso di cura);
- presenza di fattori di rischio psichiatrico e del neurosviluppo (iperattività marcata, disregolazione emotiva, psicosi, suicidalità);
- funzionamento adattivo complessivo del paziente e rete di supporto sociale presente attorno al paziente e alla famiglia.

2.4.1 CRITERI PER IL RICOVERO OSPEDALIERO

I criteri sotto riportati sono intesi come guida per orientare il clinico rispetto ai livelli di allerta ma richiedono un giudizio clinico complessivo per la loro interpretazione. Nessun parametro di per sé è indicativo del livello di gravità di malattia e i vari criteri non sono equivalenti nella loro severità, non è quindi possibile prescindere dal giudizio clinico globale, integrato su fattori personali, clinici e di contesto.

- perdita di peso maggiore o uguale a 1 kg a settimana per due settimane consecutive in un paziente denutrito [55] o rapida perdita di peso in qualsiasi paziente;
- Rifiuto da alimentarsi o assunzione prolungata (oltre 2 giorni) di meno di 500 kcal/die;
- m%IMC < 70 [55]per età e sesso (ovvero IMC del paziente diviso IMC corrispondente al 50° centile per età e sesso, moltiplicato per 100) oppure IMC percentile < 3° (REF quaderni ministeriali);
- anomalie ECG: QT lungo, bradicardia severa (< 40 bpm);
- ipotensione ortostatica o sincopi frequenti;
- ipotermia (T < 35.6°C) [24];
- disidratazione o rifiuto a idratarsi;
- alterazioni ematochimiche: ipofosfatemia, ipocaliemia, ipoalbuminemia, ipoglicemia, iponatriemia, ipertransaminasemia, aumento emoglobina glicata in pazienti con DM1, anemia, leucopenia;
- fallimento di interventi terapeutici meno intensivi o impossibilità a proseguirli (ad esempio, crisi di agitazione psicomotoria a casa legate alla necessità di ridurre l'esercizio fisico, intensa attività eliminatoria, come vomito o uso di lassativi);
- complicanze mediche acute (crisi epilettiche, scompenso cardiaco, pancreatiti…);
- significative problematiche psichiatriche: rischio suicidale, condotte autolesive non suicidarie, ritiro sociale, rifiuto scolare, elevata conflittualità intrafamiliare.

Raccomandazioni

- Si raccomanda che il **case manager**, referente del caso e coordinatore degli interventi, nell'ambito dell'equipe multidisciplinare, sia un **neuropsichiatra infantile esperto in DNA**.
- Si raccomanda un **sistema di cura basato su diversi livelli di intensità di intervento** (**ambulatoriale, dh, pac/mac, ricovero ospedaliero, residenziale)** che possano essere modulati a seconda delle condizioni cliniche dell'adolescente con AN e del momento terapeutico, con un tempestivo passaggio bidirezionale tra un livello e l'altro.
- Si raccomanda che il/la paziente sia seguito/a da un'**equipe multidisciplinare dedicata** e formata a trattare problematiche inerenti i DNA, che includa, oltre agli operatori del servizio di NPIA (medico NPIA, psicologo psicoterapeuta, educatore professionale/TERP, infermiere, assistente sociale) anche pediatra/medico internista, dietista, nutrizionista, endocrinologo, cardiologo, ginecologo, **con formazione specifica per l'età evolutiva e sui DNA, in stretto raccordo con i servizi di provenienza**.
- Si raccomanda un **intervento precoce, personalizzato e adeguato al livello di intensità** necessario alla gravità della condizione.

3. Trattamenti

3.1 INTRODUZIONE AL TRATTAMENTO

L'obiettivo principale del trattamento dell'AN è che i ragazzi recuperino completamente un peso fisiologico al fine di:

- garantire un regolare accrescimento staturo-ponderale;
- regolarizzare il piano nutrizionale e le abitudini alimentari;
- stabilire una relazione sana con il cibo e con il proprio corpo;
- lavorare sulla consapevolezza di sé e migliorare l'autostima.

Indipendentemente dall'intensità di cura, la presa in carico è focalizzata su: interventi medici non psicofarmacologici, terapia psicologica-psicoeducativa e trattamenti psicofarmacologici.

3.2 I TRATTAMENTI MEDICI NON PSICOFARMACOLOGICI

È importante considerare nel trattamento dei soggetti con AN l'avvio di interventi medici non psicofarmacologici. Questi hanno una diversa indicazione e applicabilità, in base alla gravità del quadro clinico e ai diversi setting di cura (vedi capitolo 2). Pertanto, risulta fondamentale valutare lo stato di salute generale, considerate le possibili complicanze mediche associate, dato che l'AN causa comunemente alterazioni multisistemiche.

3.2.1 Aspetti Nutrizionali

Dal punto di vista nutrizionale, nei diversi setting di cura sono previsti interventi specifici, da avviare in base alla gravità clinica. Secondo le linee guida RCP del 2022 [55],

nel bambino e nell'adolescente, la valutazione dello stato nutrizionale deve avvalersi della misurazione dell'IMC e in particolare dell'IMC percentile più che del peso corporeo. L'IMC minimo accettabile, che comporta monitoraggio nutrizionale e proposte di rialimentazione non intensive, è rappresentato da un punteggio di IMC≥ al 10° percentile per età. Il livello di gravità di malnutrizione può essere considerato lieve (IMC percentile ≥ 10° sino a 25°, dove il 25° è la misura minima auspicabile), moderato (IMC percentile < 10° ma > 3°), elevato (IMC percentile < 3°ma > 1°), estrema (IMC percentile < 1°) [67].Nella gestione multidisciplinare del paziente con AN la collaborazione con il medico nutrizionista e/o con il dietista esperto di DNA ed i relativi servizi di riferimento è fondamentale poiché consente di valutare la gravità della malnutrizione, compresa la carenza di micronutrienti (ad es. vitamine, specialmente la tiamina) e di gestire al meglio la rialimentazione. Infatti, per quanto raramente, nei soggetti con AN, la carenza di tiamina comporta il rischio di sviluppo di Encefalopatia di Wernicke, con atassia, nistagmo, confusione, coma [68]. Opportuno il monitoraggio dei sintomi fisici dovuti alla malnutrizione, del rischio di sindrome da refeeding, nonché conoscere le abitudini alimentari dei genitori, le possibili allergie alimentari o le restrizioni dietetiche socialmente accettabili, ad esempio il veganismo. Occorre inoltre indagare e verificare nel tempo il grado di collaborazione del paziente.

Secondo le linee guida NICE 2017-2020, la velocità raccomandata di recupero progressivo del peso è di 1000–1.500 gr/settimana per pazienti ospedalizzati e di 500 – 1000 gr/settimana per gli individui in programma ambulatoriale [69]. Le linee guida tedesche[9] prevedono, invece, un auspicabile aumento di peso di 500-1000 gr/settimana per i pazienti ospedalizzati, 200-500gr/settimana per i pazienti ambulatoriali. Per ottenere un recupero di peso settimanale medio di 0,5 kg è necessario creare un surplus di energia di circa 500 kcal al giorno rispetto al fabbisogno giornaliero. La rialimentazione e il recupero vanno per altro individualizzate caso per caso, cercando l'accordo possibile con il paziente[9], se la situazione clinica lo consente.

In genere, se i pazienti non sono ad alto rischio di sviluppare la sindrome da rialimentazione, è consigliabile iniziare con un piano alimentare di 30-35 kcal/kg/die, perché il primo obiettivo è stabilizzare in modo sicuro il peso, e poi incrementare successivamente in base al recupero di peso ottenuto dai pazienti [70]. Le evidenze più aggiornate suggeriscono per gli adolescenti di iniziare con 1.400-2.000kcal/die ed aumentare di almeno 2000 kcal/die fino a circa 2.400kcal/die; ciò sarebbe sicuro per tutti i pazienti, tranne quelli a più alto rischio, a condizione che i parametri medici siano strettamente monitorati. Si dovrebbe evitare di iniziare la rialimentazione con un apporto calorico inferiore a quello che consumava prima del ricovero, a condizione che ci si possa fidare dell'assunzione autodichiarata e/o dichiarata dai genitori. Si prevede un aumento costante delle calorie fino al ripristino del peso di 0,5-1 kg/settimana [67]. Si ritiene che tassi più elevati di aumento di peso, fino a 2 kg/settimana, siano sicuri a condizione di un attento monitoraggio psicofisico [67] ma è consigliabile non eccedere con modifiche troppo rapide o superiori ai valori prima indicati, perché il paziente potrebbe risentirne a livello psicologico e perdere fiducia negli specialisti.

Si sottolinea come un eccessivo timore della sindrome da refeeding possa portare a mantenere una ipoalimentazione che può invece prolungare il rischio potenziale per la vita dato dalla malnutrizione. *Le Linee guida MARSIPAN (2014-2022)* suggeriscono per la prevenzione della sindrome da rialimentazione di:

1. Iniziare la rialimentazione con: 15/20 kcal/kg/die nelle prime 24 ore con successivo graduale incremento ogni 2 o 3 giorni, secondo l'andamento degli elettroliti plasmatici e le condizioni cliniche nei pazienti a rischio. 5/10 kcal/kg/die nei pazienti ad alto rischio nelle prime 24 ore con successivo graduale incremento ogni 12 ore, in modo da raggiungere 20 kcal/kg/die in 2 giorni e poi procedere come nel primo caso;
2. Limitare l'apporto di sodio della dieta e soprattutto la somministrazione di soluzioni saline per via endovenosa;
3. Monitoraggio clinico e bioumorale ed eventuale correzione delle alterazioni elettrolitiche.

L'inizio di un trattamento nutrizionale può essere molto angosciante per il paziente, che va sostenuto da personale esperto con empatia ma anche con fermezza e comprensione delle esigenze terapeutiche. Le calorie vanno distribuite in 5 pasti: colazione, spuntino, pranzo, merenda, cena. Piccoli pasti regolari possono essere utili per prevenire l'ipoglicemia e possono anche essere più facili da gestire per il paziente rispetto a un numero minore di pasti più grandi. Si possono regolare le dimensioni delle porzioni e la ricchezza energetica in base al peso, in sinergia con il nutrizionista/dietologo. Per massimizzare l'apporto energetico senza richiedere grandi aumenti di volume si possono servire alimenti ad alta densità calorica e assicurarsi che le bevande siano ricche di energia[24]. Per i pazienti che non sono in grado di mangiare o che incontrano significative difficoltà nel reintegrare gli alimenti solidi, può essere necessaria inizialmente l'assunzione di **supplementi orali** in polvere o preparati liquidi completi iperproteici, ipercalorici e multivitaminici. Gli integratori alimentari possono essere utilizzati per razionalizzare e migliorare l'introito con pazienti più in difficoltà a recuperare peso o a mantenerlo.

Essi possono essere incompleti o modulari (utili, per esempio, in coloro che non riescono a raggiungere la quota proteica con la sola alimentazione per os oppure che hanno bisogno di aumentare l'intake di uno specifico macronutriente, completi (utili in coloro che non riescono a raggiungere la quota calorica e/o calorico-proteica con la sola alimentazione per os). È meglio limitare il tempo dei pasti, ad esempio 20-30 minuti per mangiare e, se non si riesce a farlo, si può offrire un integratore in un tempo supplementare definito.
L'opzione migliore è sempre quella di assumere cibo e liquidi per via orale. Tuttavia, alcuni pazienti faticano a recuperare il peso con l'alimentazione orale o se non si riescono a rispettare i tempi di consumo dei pasti indicati, può essere necessaria l'**alimentazione con SNG;** in questo modo i pazienti si sentono anche meno responsabili dell'aumento di peso, rendendo la rialimentazione più accettabile. L'alimentazione con SNG dovrebbe essere di solito una misura a breve termine da abbandonare quando l'assunzione orale migliora con il supporto assistenziale e psicologico ("svezzamento" dal sondino). L'alimentazione tramite SNG può però ridurre le opportunità di consumare pasti/spuntini e, occasionalmente, il sondino potrebbe essere usato a scopo autolesivo, per cui è necessaria una valutazione del rischio. La somministrazione di un apporto costante e controllato di nutrienti sostitutivi tramite alimentazione continua con SNG è probabilmente il modo più sicuro per ridurre al minimo il rischio di sindrome di refeeding nei pazienti più gravi. Tuttavia, l'alimentazione intermittente o a bolo può essere più appropriata per alcuni pazienti, in quanto riflette lo schema della normale assunzione di cibo. L'alimentazione a bolo può inoltre ridurre l'opportunità per il paziente di manomettere la sacca dei nutrienti e riduce la durata dell'alimentazione quando il paziente è angosciato. Si tratta quindi sempre di una valutazione clinica individualizzata. L'alimentazione tramite SNG deve essere presa in considerazione se il paziente non è in grado di assumere nutrienti e liquidi sufficienti per stabilizzare e ripristinare la salute fisica, o non è in grado di mangiare ma accetta l'alimentazione tramite SNG, oppure la perdita di peso è pericolosa per la vita del paziente (IMC < 70% del valore ideale nei bambini) o quando c'è un pericolo immediato per il paziente a causa del deterioramento fisico, oppure il paziente presenta instabilità cliniche o biochimiche, comprese quelle associate alla sindrome da refeeding. La reintroduzione di alimenti che sono stati evitati o che inducono la paura di un aumento di peso è un passo essenziale nel percorso terapeutico.
Una rialimentazione troppo rapida in soggetti malnutriti o che si alimentano in maniera trascurabile da più giorni può comportare una sindrome da rialimentazione dovuta a un brusco viraggio dell'assetto metabolico dal catabolismo all'anabolismo. L'aumentato introito di energia e nutrienti, carboidrati in particolare, induce un rapido incremento dell'insulina, che a sua volta aumenta il fabbisogno cellulare di fosfato - necessario per la fosforilazione del glucosio - e ne favorisce il passaggio intracellulare. L'ipofosfatemia che ne consegue rappresenta il principale marker della sindrome da rialimentazione [71,72]. In particolare, vanno considerati i seguenti segni clinici e di laboratorio per la **sindrome da refeeding** [73]**:** concentrazioni elettrolitiche gravemente ridotte (Potassio < 2,5 mmol/l; Fosfato < 0,32 mmol/l; Magnesio < 0,5 mmol/l); edema periferico o sovraccarico acuto di liquidi in circolo; disturbi della funzionalità degli organi, tra cui insufficienza respiratoria, insufficienza cardiaca o edema polmonare, aumento delle transaminasi epatiche. Non è necessario che tutte le caratteristiche siano presenti per poter porre diagnosi. I predittori per lo sviluppo dell'ipofosfatemia da refeeding includono anche una bassa conta dei globuli bianchi e un livello di emoglobina più elevato. I pazienti a maggior rischio di sindrome da refeeding sono quelli con un peso molto basso, con un apporto nutrizionale minimo o nullo per più di 3-4 giorni, con una perdita di peso superiore al 15% negli ultimi 3 mesi e con elettroliti anormali e comorbidità mediche come polmonite o altre infezioni. La sindrome da refeeding, che è insulino-mediata, può essere evitata anche limitando le calorie da carboidrati e aumentando i fosfati alimentari (ad esempio, contenuti nel latte) [74]. Se il rifornimento avviene tramite nutrizione enterale o integratori alimentari, quelli a più alta concentrazione (ad esempio 2kcal/ml) hanno livelli più elevati di carboidrati e possono quindi avere maggiori probabilità di produrre la sindrome da refeeding [71]
Segni e sintomi della sindrome da rialimentazione sono: tachicardia, scompenso cardiaco, aritmie, ritenzione idrosalina, edemi declivi, insufficienza respiratoria, astenia, parestesie, paralisi muscolare, tetania, convulsioni, rabdomiolisi, pastrinopenia, deficit della coagulazione [75–78]. Il rischio è strettamente correlato alla gravità della malnutrizione e aumenta in presenza di complicanze. Sono considerati a rischio di sviluppare una sindrome da refeeding i pazienti con IMC < 16 o con introiti alimentari trascurabili da più di 5 giorni. Sono considerati ad alto rischio di sviluppare una sindrome da refeeding i pazienti con IMC < 12, digiuni o con introiti alimentari trascurabili da più di 10 giorni, bassi livelli di fosfato o di altri elettroliti prima della rialimentazione, insufficienza cardiaca, bradicardia < 40 bpm, QTc > 450 ms, insufficienza renale, insufficienza multiorgano o comorbidità attive.

3.2.2 Aspetti Endocrinologici e Ginecologici

Dal punto di vista endocrinologico, si possono riscontrare disfunzioni tiroidee, ipercortisolemia, deficit di

crescita, bassa statura e ritardo puberale [24]. Nelle ragazze, il deficit di crescita è maggiormente frequente quando l'esordio di AN avviene entro l'anno dalla comparsa del menarca, per gli effetti della ridotta nutrizione sul sistema ormonale. È importante considerare che il deficit della produzione di estrogeni determina una riduzione della densità minerale ossea. Le linee guida inglesi [62]suggeriscono, pertanto, di valutare l'esecuzione di Mineralometria Ossea Computerizzata - Dexa lombare e femorale (MOC-DEXA) dopo un anno di sottopeso nei/nelle bambini/e e negli/nelle adolescenti/e [8]. Può essere valutata l'assunzione di terapia ormonale estrogenica (per via orale o transdermica) nelle ragazze con un'età ossea inferiore ai 15 anni per prevenire l'osteopenia e l'osteoporosi come e l'assunzione di integratori di calcio e vitamina D, come suggerito da Hornberger e Lane [24]. Gli individui di sesso femminile affetti da AN possono presentare amenorrea, mentre quelli di sesso maschile possono avere volumi testicolari ridotti e basse concentrazioni di testosterone. Per quanto riguarda l'amenorrea, l'obiettivo del trattamento è quello di ristabilire un ciclo mestruale ovulatorio regolare, per il quale un adeguato aumento di peso sembra essere il più importante fattore predittivo [24]. Questi tipi di trattamento possono essere avviati in qualsiasi tipo di setting terapeutico, a partire dai follow-up ambulatoriali sino alla presa in carico più intensiva, nell'ambito di una gestione multidisciplinare del caso in stretto raccordo con gli specialisti endocrinologi e/o ginecologi e con i relativi servizi di riferimento.

3.2.3 Aspetti Gastrointestinali e Odontoiatrici

Dal punto di vista gastrointestinale, condizione frequente nell'AN risulta essere la stipsi. Anche per questo disturbo, le strategie nutrizionali, compreso il ripristino del peso, sono i trattamenti di scelta. Tuttavia, quando questi interventi sono insufficienti ad alleviare la stipsi, i lassativi non stimolanti, quali quelli osmotici (lattulosio o macrogol) o quelli che formano massa (rammollitori fecali es. psillium, crusca, metilcellulosa), sono da preferire ai lassativi stimolanti (es. bisacolide). L'uso di lassativi non stimolanti riduce i rischi di squilibrio elettrolitico ed evita il potenziale rischio di "ileo paralitico" [24].

Dal punto di vista odontoiatrico problematiche come carie o erosioni dentali si riscontrano in soggetti che presentano frequenti episodi di vomito. Le attuali raccomandazioni di igiene dentale per questi pazienti includono l'uso di "fluoruro topico", applicato nello studio dentistico o a casa, o l'uso di un dentifricio con prescrizione medica di "fluoruro". Poiché lo spazzolamento dei denti subito dopo il vomito può accelerare l'erosione dello smalto, si può consigliare ai pazienti di fare sciacqui con acqua, seguiti, quando possibile, da un risciacquo a base di "fluoruro di sodio" [24] o bicarbonato di sodio.

Questi tipi di trattamento possono essere avviati in qualsiasi tipo di setting terapeutico, a partire dai follow-up ambulatoriali sino alla presa in carico più intensiva, nell'ambito di una gestione multidisciplinare del caso in stretto raccordo con gli specialisti gastroenterologi e/o odontoiatri e con i relativi servizi di riferimento.

Raccomandazioni

- Si raccomanda che **le decisioni cliniche riguardanti le misure di intervento di tipo internistico** (ivi compresi i trattamenti nutrizionali) **siano discusse nell'ambito dell'equipe multidisciplinare** e che le decisioni operative siano condivise da ciascun specialista, tenendo conto delle necessità individuali del singolo paziente.
- Si raccomanda che, nel bambino e nell'adolescente, la valutazione dello stato nutrizionale si avvalga della misurazione dell'**IMC percentile** più che del peso corporeo.
- Si raccomanda di valutare sempre lo stato di salute generale, considerate le possibili **complicanze mediche multisistemiche** associate all'AN (disfunzioni tiroidee, ipercortisolemia, deficit vitamina D, stipsi, erosioni dentali, bradicardia, ipotensione, versamento pericardico, amenorrea, osteoporosi [24,64]
- Si raccomanda l'utilizzo di **supplementi orali ipercalorici** per il minor tempo possibile, cercando di privilegiare una alimentazione per os.
- Si raccomanda di porre attenzione alle necessarie **integrazioni con macro e microelementi** (in particolare folati, fosfato, calcio, Vit B1, Vit D) anche nel paziente non ospedalizzato e seguito in un regime ambulatoriale.
- Si raccomanda **l'utilizzo del SNG** sia in pazienti ricoverati che in pazienti seguiti in regime di DH o domicilio, che non riescano a seguire un adeguato percorso di rialimentazione per os o valutati come gravi per le condizioni mediche generali, **dopo discussione e condivisione con l'equipe multidisciplinare.** Qualora sia necessario, l'utilizzo del SNG va mantenuto **per il minor tempo possibile** ritenuto clinicamente efficace ed integrato ad un'alimentazione per os, che deve essere comunque privilegiata.
- Si raccomanda di monitorare e prevenire la **sindrome da refeeding**, con particolare riferimento al controllo degli elettroliti (in particolare magnesio e fosfati).
- Si raccomanda **l'esecuzione di MOC-DEXA** dopo un anno di sottopeso [64] e di **valutare l'assunzione** di **terapia ormonale estrogenica** (per via orale o transdermica) nelle ragazze con un'età ossea inferiore ai 15 anni per prevenire l'osteopenia.

- Si raccomanda l'utilizzo di **lassativi non stimolanti** per il trattamento della stipsi (quali osmotici o rammollitori fecali) più che di lassativi stimolanti; l'uso di **fluoruri topici** è indicato per la prevenzione delle cariosi associate a episodi frequenti di vomito [24].

3.3 I TRATTAMENTI PSICOLOGICI E PSICOEDUCATIVI

Il trattamento dei soggetti con AN, indipendentemente dalla gravità del quadro clinico, presenta diverse caratteristiche proprie della complessità di tale disturbo. Il trattamento è multimodale ed è gestito dall'equipe multidisciplinare. Esso si concentra sulla reintegrazione nutrizionale finalizzata al recupero del peso ma si accompagna ad interventi psicologici e psicoterapeutici per il/la ragazzo/a e la famiglia; numerosi sono i modelli che sono stati studiati nella psicoterapia dell'AN.

3.3.1 Terapie familiari

L'intervento di psicoterapia più efficace nel trattamento dell'AN e della BN in bambini e adolescenti è quello familiare.

Le terapie familiari sono incentrate sull'importanza del ruolo della famiglia nella guarigione, sul non colpevolizzare il/la ragazzo/a e i genitori, con integrazione di incontri psicoeducativi riguardanti l'alimentazione e gli effetti medici della malnutrizione. Inoltre, è consigliato ai membri della famiglia coinvolti nella terapia, di valutare l'opportunità di intraprendere un percorso di supporto individuale.

Tra i modelli di terapia che coinvolgono l'intero nucleo familiare, il primo ad essere sviluppato nel 1987 da Christopher Dare e colleghi presso l'Ospedale Maudsley di Londra è stato il *Maudsley Family Therapy (MFT)* [79] successivamente standardizzato, manualizzato e divulgato nel 2001 da Lock e Le Grange come Family Based Treatment (FBT) [80]. Questo modello di terapia basato sulla famiglia è la prima linea in età pediatrica [80–83]. L'efficacia della FBT è ben descritta e superiore in alcuni studi ad altri trattamenti; tuttavia, non risulta disponibile in tutti i territori [24,84]. Tale evidenza è applicabile anche al contesto italiano, dato che a livello territoriale manca una specificità dei modelli psicoterapici basati sull'evidenza applicati all'AN. L'FBT considera la famiglia come un'importante risorsa, è svolta da professionisti specializzati ed è focalizzata sulla guarigione dalla malattia, coinvolgendo nel trattamento l'intero nucleo familiare. Si rivolge, infatti, ai genitori dei soggetti affetti da AN al fine di lavorare sulla comprensione che il disturbo non è causato da una disfunzione familiare e che i genitori giocano un ruolo essenziale nella ripresa del/della ragazzo/a. Tale terapia è strutturata in tre fasi:

- fase 1 con focus sul ripristino del peso corporeo: i genitori supportati dal terapeuta sono i diretti e gli unici responsabili dell'alimentazione del/della figlio/a e della limitazione dei comportamenti patologici di controllo del peso. I genitori si devono occupare della programmazione e della preparazione dei pasti del/della ragazzo/a. Il trattamento precoce e il recupero del peso (1,8-2,2 kg) nelle prime 4 settimane di terapia è indicativo di un migliore outcome;
- fase 2, in cui l'adolescente viene nuovamente responsabilizzato in modo graduale rispetto alla propria alimentazione;
- fase 3 nella quale l'obiettivo principale è di aumentare la consapevolezza riguardo alle problematiche generali dello sviluppo psico-sociale dell'adolescente [83,85–88].

L'FBT è stata inizialmente sviluppata per i pazienti ambulatoriali, ma ne è stata descritta l'efficacia anche nei trattamenti in regime di DH e durante l'ospedalizzazione, sia sul recupero precoce del peso che sulla prevenzione di successive re-ospedalizzazioni [84]

Un adattamento della FBT è la terapia focalizzata sulla coppia genitoriale (*Parent-focused Treatment - PFT*), in cui il terapeuta supporta i genitori nella fase della ripresa dell'alimentazione e nella limitazione dei comportamenti di controllo eccessivo del peso. Tale intervento si struttura in sedute con la coppia genitoriale, dopo un primo appuntamento in cui partecipa l'intero nucleo familiare. Nei successivi incontri il/la ragazzo/a effettua brevi visite con un infermiere o un medico specialista per la valutazione del peso e della stabilità del quadro clinico e che fornisce un breve counseling di supporto. L'operatore poi riferisce il peso e altre informazioni rilevanti al terapeuta che successivamente vede i genitori, affrontando gli stessi contenuti della FBT con le uniche differenze che non ci sono interazioni con l'adolescente o fratelli/sorelle e non sono previste sessioni con i pasti familiari. A differenza della FBT, in cui il peso è monitorato dal terapeuta, in questo caso è l'infermiere a controllare il peso, mantenendo una separazione dei ruoli nel setting di [82,89].

Tra gli interventi che coinvolgono il nucleo familiare, è indicata anche la psicoterapia ad indirizzo sistemico-relazionale (*Systemic Family Therapy – SyFT*). Questo approccio si basa sul presupposto che non sia possibile spiegare lo sviluppo di una persona indipendentemente dal sistema in cui vive; pertanto, ha come focus di osservazione l'individuo inserito all'interno di vari sistemi, primo tra tutti la famiglia. Di norma è richiesto che tutti i membri del nucleo siano presenti in seduta, sulla base della teoria che l'AN sia l'espressione di un malessere generale presente in tutto il sistema. Negli ultimi anni, tuttavia, si è sempre più diffusa una modalità di terapia che prevede anche sedute individuali, con la partecipazione

dell'intero nucleo familiare nei primi incontri. In questo tipo di intervento, non ci sono pasti familiari o un'enfasi sui temi del cibo o del peso, sebbene il terapeuta supporti la famiglia qualora quest'ultima affronti in modo specifico l'argomento. Agras e colleghi hanno comparato la SyFT con la FBT, non trovando una differenza statisticamente significativa nella percentuale di remissione di AN né di miglioramenti clinici alla fine del trattamento. È descritto, infatti, che FBT e SyFT hanno efficacia equivalente nel recupero del peso; tuttavia, la FBT promuove un recupero più precoce che può ridurre le ospedalizzazioni; con il trattamento SyFT, invece, si è osservata una maggiore efficacia nei soggetti con AN associata a sintomatologia ossessivo-compulsiva di grado severo [90].

3.3.2 Terapie individuali

Laddove l'intervento familiare non venisse accettato o fosse controindicato/inefficace, è necessario considerare un trattamento individuale, tra cui ritroviamo *Cognitive Behaviour Therapy–Enhanced (CBT-E*), *Adolescent Focused Therapy (AFT)* e *Interpersonal-Psychotherapy (IPT).*

Tra questi, la CBT-E è un modello psicoterapeutico recente, costruito e sviluppato proprio sui DNA, versione transdiagnostica della terapia cognitivo comportamentale. Questo trattamento standardizzato e manualizzato usa molti dei principi tipici della CBT legati all'alimentazione e ai processi neuropsicologici (es. monitoraggio del cibo, difficoltà cognitive), ma include componenti di trattamento personalizzato che in modo specifico hanno come target i diversi comportamenti alimentari. In tale ottica, il focus dell'intervento è affrontare e trattare i processi che operano nel mantenimento della psicopatologia del paziente. Tra gli obiettivi, inoltre, sono descritti: prevenzione delle ricadute, regolazione umorale, ampliamento delle abilità sociali, accettazione dell'immagine corporea e dialogo sull'alimentazione. L'intervento comprende l'utilizzo di strumenti di automonitoraggio, per il potenziamento dell'autoconsapevolezza e dell'autostima, e un lavoro da svolgere a casa in autonomia per aiutare il soggetto a mettere in pratica quotidianamente gli argomenti trattati in seduta. La CBT-E è descritta come efficace, in particolare nel rapido recupero del peso e nel miglioramento della psicopatologia associata [91–96].

Un altro modello di terapia individuale descritto è l'AFT (Adolescent Focused Therapy), un tipo di di intervento terapeutico psicodinamico con il quale i pazienti imparano a identificare e definire le proprie emozioni, ad affrontare la fase di separazione e individuazione, incrementare l'autoefficacia e l'assertività e, più tardi, a tollerare gli stati affettivi piuttosto che attuare comportamenti disregolati correlati all'alimentazione. Tale terapia è strutturata in tre fasi:

- fase 1, in cui si lavora attivamente sulla dieta e sul peso. L'importanza dell'aumento di peso viene discussa e incoraggiata durante il trattamento fino a quando non si osserva un recupero. Contemporaneamente si pone l'attenzione sulle preoccupazioni e sui bisogni del soggetto: il terapeuta interpreta il comportamento, le emozioni e le motivazioni; aiuta il paziente a distinguere gli stati emotivi dai bisogni corporei e gli chiede di accettare la responsabilità per le questioni legate al cibo, invece di cedere l'autorità agli altri;
- fase 2, concentrata sull'incoraggiare la separazione, l'individuazione e aumentare la capacità di tollerare gli affetti negativi;
- fase 3, con focus sull'estinzione dei comportamenti correlati all'alimentazione.
- In questo modello di trattamento sono inclusi incontri collaterali con i genitori per valutare il funzionamento familiare, difendere i bisogni di sviluppo del paziente e aggiornare la famiglia sui progressi.

Rispetto alla FBT la AFT risulta presentare un'efficacia simile anche se i tempi di risoluzione del quadro sono un po' più lenti. Anche il follow up conferma efficacia simile [83,97–99]. La AFT risulta essere una valida alternativa nelle situazioni in cui le famiglie non possono partecipare ad una FBT o non la accettano.

Anche la psicoterapia psicodinamica si mostra efficace nel trattamento dell'AN [81], ma può presentare svantaggi rispetto ad altri trattamenti, in particolare rispetto ai tempi di miglioramento dei sintomi [100]. Nel follow-up a lungo termine, invece, non sono state riscontrate differenze tra l'efficacia della terapia psicodinamica e della terapia cognitivo-comportamentale potenziata o di altri trattamenti usuali [101]. Percorsi di psicoterapia psicodinamica sono frequentemente proposti ai minori con AN, ma è fondamentale considerare che la maggior parte degli studi pubblicati riguarda gli adulti [101,102] e solo un esiguo numero di lavori si occupa delle pazienti AN in età evolutiva [102–104].

In generale, l'indicazione alla psicoterapia psicodinamica nei disturbi psicopatologici in età evolutiva rimane comunque ancora discusso [105–107].

Il focus dell'IPT è, invece, la relazione tra l'adolescente i suoi genitori, con particolare attenzione ai ruoli e al clima familiare. L'IPT non tratta in maniera diretta la tematica alimentare, ma, basandosi sull'ipotesi che il disturbo alimentare insorge generalmente in adolescenza, con possibile comparsa di difficoltà interpersonali intrafamiliari e con i pari, emotive ed affettive, analizza la storia clinica del paziente e tenta di identificare e affrontare le aree interpersonali problematiche. Questa terapia può essere individuale o di gruppo e si struttura anch'essa in 3 fasi:

- fase 1, in cui si individuano le aree problematiche

e i problemi vengono classificati in uno dei quattro ambiti sociali: conflitti interpersonali, deficit di funzionamento interpersonale, transizioni di ruolo e dolore/lutto;
- fase 2, dedicata a ridurre le aree problematiche precedentemente individuate e ad aiutare il soggetto a collegare le difficoltà nel funzionamento interpersonale con i sintomi del disturbo alimentare;
- fase 3, incentrata sul consolidamento dei progressi ottenuti nel trattamento e sul preparare l'individuo al follow-up [108].

L'IPT è nota per essere efficace nella gestione dei minori con disturbi depressivi [109], ma in seguito si è dimostrata utile anche nel prevenire un eccessivo aumento di peso negli adolescenti a rischio di BN [110] e BED [111], mentre sono necessarie ulteriori ricerche per determinare l'efficacia di questi trattamenti negli adolescenti con AN.

Per i disturbi del comportamento alimentare in generale, sono descritti anche altri interventi, tra cui la Terapia Dialettico-Comportamentale (*Dialectical Behavior Therapy - DBT*), inclusa tra le "terapie comportamentali di terza generazione", strutturata come combinazione tra la psicoterapia individuale, mindfulness, terapia di gruppo e una forma di skills training (la DBT solitamente si svolge in gruppo). Sebbene originariamente questo intervento sia stato sviluppato per trattare i disturbi borderline di personalità e per la suicidalità, l'utilità della DBT per i disturbi del comportamento alimentare si fonda sull'evidenza della presenza di disregolazione emozionale in questi pazienti [112] e per la sempre più frequente presenza di ideazione suicidaria. Per tali motivi, questo intervento è da considerare in particolare per i/le ragazzi/ragazze che manifestano comorbidità psicopatologiche, quali disturbi dell'umore o disturbo borderline di personalità, o che presentano abbuffate, seguite o meno da condotte di eliminazione. La DBT ha mostrato efficacia nel trattamento di BN e BED, per i quali vi sono evidenze recenti a supporto dell'uso di questo modello di intervento; non sono presenti in letteratura studi standardizzati, ad oggi, per il trattamento dell'AN [84,113].

Un'ulteriore terapia cognitiva di terza generazione di matrice neuropsicologica/riabilitativa è chiamata terapia di recupero cognitivo (*Cognitive Remediation Therapy – CRT)*, nata per il trattamento riabilitativo di patologie neurologiche traumatiche e degenerative, ma che, a partire dagli anni '90, ha trovato largo impiego nelle patologie psichiatriche ed in particolare nei DNA, come l'AN [114]. Questa metodica è stata proposta come pretrattamento o terapia da integrare ad altri trattamenti specifici, come la CBT-E o l'FBT, al fine di migliorare la cognizione e modificare le abilità neuropsicologiche dei pazienti [115]. La CRT consiste, infatti, in un programma di training cognitivo strutturato, costituito da tre moduli elaborati per lo sviluppo di funzioni quali la flessibilità cognitiva, la memoria di lavoro e la pianificazione. L'obiettivo è di accompagnare la persona nello sviluppo di strategie proprie per risolvere i problemi, con il supporto di un terapeuta, che guida il soggetto nel rispondere adeguatamente alle richieste dell'ambiente. L'unità di analisi risiede, dunque, nell' aspetto processualistico, piuttosto che in quello contenutistico [116]. Pertanto, la finalità primaria consiste nell'implementare la flessibilità cognitiva all'interno della psicopatologia clinica in cui risulta deficitaria, attivando nuovi circuiti neurali e potenziando aree cerebrali meno utilizzate [117]. La CRT ha offerto risultati promettenti sia in pazienti adolescenti che adulti, nonché in contesti individuali e di gruppo. Per alcuni adolescenti tale intervento viene apprezzato maggiormente rispetto alla psicoterapia individuale sia perché si svolge preferenzialmente in gruppo sia perché non implica l'approfondimento di temi troppo personali [118]. Inoltre, è stato dimostrato che la CRT facilita l'impegno dei pazienti durante gli altri trattamenti, con alti livelli di apprezzamento dovuti alla capacità di generalizzare le competenze oltre il contesto clinico [115]. Negli ultimi anni le ricerche scientifiche hanno considerato anche la terapia chiamata Desensibilizzazione e rielaborazione attraverso i movimenti oculari (Eye Movement Desensitization and Reprocessing - EMDR) per il trattamento dei disturbi alimentari, e in particolare dell'AN, tenendo conto dei fattori traumatici, aspetti fondamentali nella costituzione e nel mantenimento di tali disturbi. L'EMDR che si pratica usualmente durante un percorso di terapia individuale consente di effettuare una rielaborazione attiva di ricordi traumatici legati a possibili dinamiche familiari disfunzionali, bullismo, emarginazione, abuso etc. Tale intervento, col superamento del trauma, può contribuire in modo importante e in tempi relativamente brevi rispetto ad altre terapie individuali alla risoluzione positiva dei sintomi di AN, rinforzando le risorse del soggetto per imparare a gestire momenti di particolare vulnerabilità nel presente e nel futuro. La rielaborazione emotiva degli stili di attaccamento disfunzionali può consentire una migliore modulazione della rigidità correlata al controllo che è una caratteristica comune tra i soggetti con AN [119,120].

Un altro modello che è stato strutturato in particolare per lavorare sugli aspetti di autoregolazione è quello basato sulla mentalizzazione applicata ai disturbi alimentari (*Mentalization Based Therapy for Eating Disorders - MBT-ED*), che prevede una combinazione di lavoro psicoeducativo di gruppo, terapia individuale, analisi del caso con bilanci periodici. Il modello della mentalizzazione affonda le sue radici nella tradizione psicodinamica, ma si concentra anche sui processi cognitivi ed emotivi, stabilendo quindi un ponte tra la tradizione psicoanalitica e quella cognitiva. Tale terapia pone l'accento, infatti, sull'incontro terapeutico, con l'obiettivo di aiutare il

paziente a provare meno solitudine e di accompagnarlo nella co-costruzione di nuove narrazioni su di sé e sugli altri. A tal proposito, l'intervento lavora sulle difficoltà di autoregolazione che si manifestano principalmente come deficit nella descrizione e identificazione delle proprie emozioni, compromissione delle capacità di mentalizzare le esperienze emotive degli altri e problemi di attenzione e deficit delle funzioni esecutive.
L'intervento può essere impostato, secondo il modello della mentalizzazione, anche in sedute familiari o per la coppia genitoriale [121,122].

3.3.3 Programmi psicoeducativi

Nel corso degli anni, la ricerca si è focalizzata sullo sviluppo di trattamenti il più possibile economici ed accessibili; per questo motivo diversi studi hanno valutato l'efficacia di programmi psicoeducativi di gruppo per diversi disturbi psicopatologici.
La psicoeducazione (*Psychoeducation - PE*) è un intervento che promuove la conoscenza e la formazione riguardo alle malattie fisiche e ai disturbi mentali, con lo scopo di rendere il paziente consapevole e capace di comprendere i meccanismi alla base del suo disturbo, familiarizzando con i propri sintomi e imparando strategie specifiche per gestirli. Ulteriore obiettivo è prevenire il peggioramento della malattia. La PE offre diversi vantaggi: i pazienti si sentono supportati nel condividere i problemi comuni, possono esplorare e discutere le proprie emozioni in un luogo dove vengono accettati e compresi, implementando l'autostima, le abilità di socializzazione e diminuendo il senso di isolamento sociale [123]. Infatti, il paziente, in questo tipo di programma, può partecipare attivamente al fine di far fronte alle presentazioni fisiche e psicologiche del disturbo interagendo con il personale specializzato [124]. La modalità di diffusione e di trasmissione delle informazioni può essere, pertanto, "attiva" (multisessioni di gruppo) o "passiva" (mediante distribuzione di materiale informativo). Questo intervento solitamente viene associato agli altri trattamenti psicologici sopracitati, familiari o individuali o può essere avviato in pretrattamento, cioè in attesa della presa in carico individuale. È stato descritto, infatti, come anche una singola sessione di PE in pretrattamento, renda il paziente maggiormente consapevole dell'importanza di intraprendere un percorso individuale e faciliti la precoce riduzione dei sintomi del disturbo [125]. Tuttavia, in particolare per i pazienti con AN, sono necessarie maggiori ricerche per dimostrarne la reale efficacia [126]. Gli interventi di PE sono strutturati sia per gruppi di pazienti che di genitori. In particolare, i gruppi psicoeducativi con i genitori/caregivers, in aggiunta ai trattamenti sopra citati, hanno mostrato una riduzione del distress familiare, dell'ipercoinvolgimento emotivo, del carico affettivo e un incremento della consapevolezza rispetto alla tematica e dell'efficacia genitoriale percepita. Ciò, pertanto, può aiutare in maniera indiretta anche la ripresa dei propri figli e, di conseguenza, ridurre l'impatto che i sintomi del disturbo alimentare hanno sull'intero nucleo familiare [127].

3.3.4 Altri interventi, prospettive future

Oltre ai trattamenti psicologici e psicoeducativi, esistono anche interventi psicosociali. Gli interventi psicosociali si occupano dei fattori psicologici e sociali coinvolti nell'insorgenza e nel mantenimento del disturbo per garantire l'efficacia a lungo termine delle terapie principali e minimizzare il rischio di recidiva. La pressione sociale verso la magrezza e l'aspetto fisico sono entrambi considerati fattori di rischio psicosociali, i quali possono innescare l'inizio di una dieta in soggetti fragili [48]. I trattamenti psicosociali, pertanto, non mirano esclusivamente al benessere fisico e psicologico di un individuo, ma affrontano una serie di obiettivi di natura più ampiamente psicosociale, che comprendono la psicoeducazione, il monitoraggio dei fattori di rischio, il coordinamento tra i servizi, il coinvolgimento dei familiari della persona, lo sviluppo di cambiamenti nella qualità della vita, il miglioramento delle abilità sociali e l'incremento dell'autostima e dell'autoefficacia, la promozione dell'indipendenza della persona tenendo conto delle sue specificità evolutive [128]. L'American Academy of Child and Adolescent Psychiatry practice parameters, per la valutazione e il trattamento di bambini e adolescenti con DNA, raccomanda gli interventi psicosociali come prima linea di trattamento per bambini e adolescenti con disturbi alimentari in regime ambulatoriale. In questo documento il termine psicosociale è utilizzato prevalentemente per indicare trattamenti psicoterapici, tuttavia, si sottolinea la necessità di includere la dimensione e i fattori sociali nel trattamento dell'AN in età evolutiva. [85]
Diverse revisioni hanno analizzato l'efficacia basata sull'evidenza dei trattamenti psicosociali per i DNA [129,130]. Attualmente, il trattamento gold standard per l'AN adolescenziale rimane la terapia familiare con un focus comportamentale. Le terapie di autoaiuto guidato ed erogate telefonicamente risultano potenzialmente efficaci se rivolte prevalentemente all'orientamento e istruzione dei caregivers piuttosto che i pazienti direttamente [131,132].
Inoltre, la CRT e l'arte terapia abbinata alla FBT per adolescenti con AN e caratteristiche ossessivo-compulsive hanno un'efficacia potenziale [85].
Durante la pandemia da COVID-19 molti trattamenti sono stati trasferiti in un contesto virtuale. Tale innovazione è stata necessaria per avvicinarsi ai bisogni dei bambini e adolescenti durante un periodo di crisi. I ricercatori hanno dunque iniziato dei trial clinici al fine

di testare l'efficacia di trattamenti basati sull'evidenza (FBT, CBT) in un contesto virtuale. I vantaggi della teleriabilitazione includono facilità di accesso e riduzione degli oneri legati agli spostamenti dei genitori [131,132]. I dati iniziali sono promettenti e indicano che l'uso della modalità virtuale è sostenibile ed efficace. Pertanto, i trattamenti erogati in forma virtuale così come la FBT in modalità auto-guidata per i genitori di bambini e ragazzi con AN sembrano essere promettenti [132,133].

Sempre tra gli interventi psicosociali, va annoverata l'Arts on Prescription (AoP), che si riferisce a qualsiasi programma o workshop che utilizza le arti per supportare i pazienti con problemi di salute mentale e fisica. In particolare, è sempre più evidente che la visita ai musei (Museum on Prescription -MoP) apporta benefici alla salute e alla qualità della vita, al benessere, all'apprendimento e all'inclusione sociale anche nei pazienti con AN [134].

Infine, negli ultimi dieci anni, la ricerca scientifica ha incrementato lo studio e l'utilizzo di tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS) - inclusa la stimolazione transcranica a corrente diretta (tDCS) [135] - come possibile intervento terapeutico in AN [136]. In particolare, la tDCS rappresenta una tecnica di stimolazione non invasiva, di facile utilizzo e sicura sia in età adulta che in età evolutiva, che ha dimostrato di essere uno strumento promettente per indurre modificazioni funzionali a livello cerebrale, oltre che per approfondire lo studio di alcuni meccanismi neurali coinvolti nelle patologie psichiatriche, neuropsichiatriche e neurologiche [137].

Infatti, mediante l'utilizzo di corrente continua a bassa intensità erogata attraverso due elettrodi posti sullo scalpo, la tDCS anodica permette di incrementare l'eccitabilità neuronale e indurre una conseguente facilitazione a livello corticale, mentre la tDCS catodica determina effetti inibitori grazie a una diminuzione dell'eccitabilità, inducendo così processi di neuroplasticità e migliorando gli outcome clinici e le performance ad essa correlate. Nei pazienti con AN, in particolare, protocolli multisessione di tDCS anodica sulla corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) hanno dimostrato miglioramenti significativi nella sintomatologia alimentare misurata mediante il questionario Eating Disorder Inventory – 3 (EDI-3) e nella sintomatologia depressiva in comorbidità, misurata attraverso questionario Beck Depression Inventory (BDI) [138]. È stata descritta, inoltre, una discreta riduzione della rigidità cognitiva nei comportamenti legati all'alimentazione e un miglioramento della percezione della propria immagine corporea misurata attraverso l'Eating Disorder Examination-Questionnaire (EDE-Q) dopo il trattamento [139]. Sono necessari, tuttavia, ulteriori dati riguardanti l'efficacia a breve e a lungo termine dell'utilizzo di tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva nell'AN.

Raccomandazioni

- Si raccomanda che il **lavoro psicoterapico sia integrato al lavoro dell'equipe multidisciplinare** che prende in carico il paziente con AN in età evolutiva e che tutta l'equipe sia allineata sul piano formativo e degli obiettivi del progetto terapeutico, per garantire l'utilizzo di **tecniche e modelli coerenti di lavoro**.
- Si raccomanda che il lavoro terapeutico sia quanto più possibile **personalizzato, condiviso con l'equipe multidisciplinare e sia basato su una relazione di fiducia e su una valida alleanza terapeutica** con il/la minore e la sua famiglia; **l'integrazione di diversi modelli** di trattamento va valutata caso per caso e in relazione al bisogno individuale e familiare.
- Si raccomanda di includere sempre il **nucleo familiare** nel processo di guarigione del paziente con AN in età evolutiva, affiancando eventualmente tale intervento ad un percorso individuale.
- Si raccomanda l'applicazione di **modelli di trattamento evidence-based**, come l'FBT, che rappresenta il modello di trattamento psicoterapico maggiormente descritto e risultato superiore come efficacia rispetto ad altri tipi di intervento in età evolutiva [80,81,83,85–88]
- Si raccomanda di valutare **l'integrazione di programmi psicoeducativi di gruppo**, per i/le ragazzi/e e per i genitori, che risultano utili per promuovere la conoscenza e la formazione riguardo alla condizione psicopatologica [125].

3.4 I TRATTAMENTI PSICOFARMACOLOGICI

L'AN è una patologia che ha un alto tasso di mortalità, tra i più elevati rispetto alle altre malattie mentali (dal 6% al 18%) con un alto rischio di recidiva (stimata attorno al 30%) e la frequente presenza di comorbidità 30-40% [140,141] L'utilizzo degli psicofarmaci è parte del trattamento multidisciplinare, che si basa sulla gestione dei rischi, delle complicanze e delle comorbidità (prevalentemente nello spettro depressivo e ansioso – ossessivo, nell'ambito spesso di tratti personologici a rischio di strutturazione di un disturbo di personalità). La Food and Drug Administration (FDA) e l'agenzia italiana del farmaco (AIFA) non hanno ancora autorizzato nessun trattamento farmacologico per l'AN e i trials clinici randomizzati (RCTs) che riguardino esclusivamente l'età evolutiva sono ancora troppo pochi e risentono dei campioni numericamente limitati oltre che di specifici limiti metodologici. Nonostante la mancanza di sicure evidenze l'uso di farmaci nei DNA nei vari livelli di cura, in aggiunta agli altri trattamenti, è molto frequente [142].

Si riportano di seguito le principali evidenze presenti in letteratura sull'utilizzo di farmaci appartenenti alla classe degli antipsicotici atipici e deli antidepressivi, che risultano tra le molecole più utilizzate nella gestione dell'AN e per le quali l'indicazione è ancora fortemente dibattuta e non definita. Il dettaglio delle evidenze per ciascun tipo di molecola è riportato nell'Appendice 1 alle raccomandazioni.

3.4.1 Antipsicotici Atipici

Tra i D-2 bloccanti, quelli noti come antipsicotici atipici -second generation antipsychotics (SGA)- sono i più frequentemente utilizzati per trattare i pazienti con AN. Nessuno di tali farmaci ha al momento l'indicazione per il trattamento di DNA sia per gli adulti che per l'età evolutiva e pertanto, quando avviene, la prescrizione è effettuata in modalità off-label.
A supporto dell'uso degli antipsicotici, e tra questi gli atipici per verosimile minor carico di effetti collaterali, date le già precarie condizioni metaboliche di questi pazienti, vi sono razionali teorici e considerazioni derivate da studi clinici, pur con diverse limitazioni. A livello teorico, gli SGA potrebbero ridurre l'intrusività e la rigidità della distorsione del pensiero e le ruminazioni riguardo l'immagine corporea [143–148].
Gli SGA hanno inoltre una forte affinità per i recettori serotoninergici, dopaminergici, adrenergici e istaminergici coinvolti nella regolazione dell'umore e dell'appetito, sistemi neuronali che sono alterati e disfunzionali nei pazienti con AN [149–151].
Inoltre, gli SGA, specie l'olanzapina, sono associati ad aumento di peso nelle popolazioni psichiatriche a cui sono prescritti; i risultati sull'aumento di peso nei ragazzi che presentano un DNA sono però contraddittori. Una recente *systematic scoping review* [143] valuta efficacia e tollerabilità degli antipsicotici atipici nell'AN in età evolutiva, ed in particolare di olanzapina e aripiprazolo. In base alla qualità degli studi esaminati, la raccomandazione rimane debole per l'utilizzo olanzapina e ancora più limitata per l'utilizzo di aripiprazolo rispetto all'efficacia. D'altra parte, le più recenti linee guida canadesi e australiane [52,81] indicano l'olanzapina e l'aripiprazolo come farmaci di prima scelta nel trattamento aggiuntivo nei casi gravi o resistenti di AN, ma la raccomandazione rimane 'debole'. Secondo le linee guida canadesi, le evidenze sull'utilizzo dell'aripiprazolo nell'AN riportano modesti effetti positivi sul ripristino di peso e sulla psicopatologia associata nell'AN. Sono riportate alcune evidenze sull'efficacia di utilizzo della quetiapina, in presenza di ansia e in condizioni di resistenza al trattamento [143]. Il risperidone, che è stato studiato con un RCT dedicato [152], viene indicato inefficace sia sull'outcome relativo al ripristino di peso che per la psicopatologia associata all'AN. Deboli appaiono anche le raccomandazioni concernenti l'utilizzo dell'olanzapina, che in pratica clinica viene solitamente utilizzata per il trattamento dei casi resistenti e in presenza di iperattività (motorrea); recenti dati sottolineano come un dosaggio basso di olanzapina appaia meglio tollerato nella popolazione di pazienti con AN [145]. Le linee guida tedesche [9] mostrano ancora maggiore incertezza sull'indicazione dell'utilizzo degli antipsicotici sia di prima che di seconda generazione nell'AN, riportando nessuna evidenza rispetto all'outcome del peso e limitata efficacia sui sintomi ossessivo compulsivo in comorbidità. Non c'è comunque consenso univoco tra le linee guida internazionali e questo deriva sia da risultati contrastanti che dai limiti metodologici degli studi stessi, quali la scarsa numerosità dei campioni, l'esclusione di pazienti con comorbidità (aspetto molto frequente nell'AN), la breve durata e la scarsa compliance al trattamento [143].
Nella pratica clinica e negli studi riportati in letteratura, la prescrizione avviene sia in monoterapia che in politerapia. Alcuni studi evidenziano il ruolo di potenziamento degli effetti degli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) da parte degli antipsicotici, anche se mancano dati di evidenza clinica. Da varie decadi, la strategia di potenziamento degli SSRI da parte degli antipsicotici è utilizzata per trattare forme resistenti di depressione o disturbi ossessivi [153]. Bisogna tener presente che le comorbidità psichiatriche si associano all'AN in un'alta percentuale di casi (dal 25 al 75%), condizione che spesso ritarda l'inizio o rende difficile la *compliance* al trattamento psicoterapico e che rende necessario l'utilizzo di strategie di trattamento farmacologico mirate alla gestione delle stesse.
Da quanto riportato in letteratura, è possibile dedurre che pazienti in trattamento combinato (SSRI in *add-on* con aripiprazolo o olanzapina) presentino un livello maggiore di gravità di malattia; tuttavia, non si evidenziano differenze significative in termini di risposta, relativamente a incremento ponderale, psicopatologia generale e specifica dell'AN, tra pazienti in trattamento con solo SSRI e pazienti in trattamento combinato (SGA ed SSRI). Vengono riportati, comunque, risultati promettenti sull'efficacia dell'utilizzo in add-on aripiprazolo nel ridurre le ossessioni e le compulsioni legate all'alimentazione [154].

3.4.2 Antidepressivi

I dati e gli studi presenti in letteratura sull'uso degli SSRI nei pazienti affetti da AN sono limitati e ancora più limitati risultano gli studi specifici in età evolutiva. Il maggior numero di studi condotti in età evolutiva è attribuibile alla fluoxetina.
Gli SSRI sono una categoria farmacologica ascrivibile alla classe degli antidepressivi utilizzati in diversi disturbi psichiatrici, tra cui disturbi depressivi, disturbi d'ansia

e disturbo ossessivo compulsivo. Ad oggi nell'ambito dei DNA, la FDA non ha approvato nessun farmaco per il trattamento dell'AN; l'unico SSRI approvato è la fluoxetina per il trattamento della BN [155,156]. L'utilizzo degli SSRI nell'ambito dell'AN trova indicazione sulla base di studi osservazionali e trial clinici che attribuiscono a questi farmaci un buon profilo di tollerabilità e all'osservazione in comorbidità nei quadri di AN di frequenti sintomi depressivi, incluso umore depresso, perdita di interesse ed isolamento sociale [157].
Tuttavia, i risultati in termini di profilo di efficacia appaiono preliminari e controversi [153] in quanto gli SSRI potrebbero non essere efficaci in uno stato di grave malnutrizione a causa delle carenze di triptofano e della disregolazione degli steroidi gonadici che regolano l'attività serotoninergica cerebrale, così come va considerato che l'eterogeneità dei campioni inclusi negli studi potrebbe influire sui risultati dei trials [158].
Prescindendo dall'effetto controverso sui nuclei psicopatologici dell'AN e sul ripristino del peso corporeo, gli SSRI sono indicati dalle linee guida NICE per il trattamento delle comorbidità psichiatriche quali i disturbi depressivi, il disturbo ossessivo compulsivo, i disturbi d'ansia, comorbidità che sono frequentemente presenti e che determinano una maggiore complessità del quadro clinico diminuendo spesso l'aderenza dei pazienti al percorso terapeutico [69].
Studi che si giovano della tomografia ad emissione di positroni (PET) individuano una correlazione tra AN ed una disfunzione a carico del sistema neurotrasmettitoriale della serotonina: è stato evidenziato un aumento delle concentrazioni del recettore 5HT1A nelle regioni orbitofrontale e prefrontale, nei lobi mesiali e laterali, nella corteccia parietale e nei nuclei del rafe dorsale delle pazienti affette da AN; l'aumentata attività del 5HT1A determinerebbe una ridotta trasmissione serotoninergica con conseguenti basse concentrazioni extracellulari del neurotrasmettitore in accordo con studi più datati che avevano rilevato bassi livelli di acido 5-idrossiindolacetico, il principale metabolita della serotonina, nel liquido cefalorachidiano delle pazienti affette da AN [159].
Ulteriori studi sul genoma rilevano che polimorfismi del gene codificante per il SERT sono correlati ad una maggiore suscettibilità per AN [160]. Esistono dati controversi rispetto alla possibilità che gli SSRI potrebbero svolgere un ruolo nella prevenzione delle ricadute tra i pazienti con ripristino del peso [161].
Le linee guida canadesi [81] concludono indicando come meritevoli di ricerca gli SSRI (la fluoxetina per la BN), mentre sconsigliano, per mancanza di evidenza gli SNRI, gli stabilizzanti e il bupropione per il rischio di crisi epilettiche. Le linee guida tedesche [9] concludono per nessuna specifica efficacia per gli antidepressivi nella AN, non raccomandano l'uso degli antidepressivi, considerando che non ci sono indicazioni di efficacia se l'IMC è sotto il 10°percentile, mentre segnalano l'indicazione della fluoxetina per la BN, seppure le evidenze in età evolutiva siano limitate.
In sintesi, la raccomandazione per gli SSRI può riguardare il trattamento delle comorbidità; la Fluoxetina unico farmaco prescrivibile on-label in caso di diagnosi di disturbo depressivo (depressione maggiore, disturbo depressivo persistente) di livello medio-grave; Sertralina o Fluvoxamina possono essere prescritte on-label, in caso di diagnosi di disturbo ossessivo-compulsivo, con possibile vantaggio ulteriore in caso di associazione con disturbo ansioso.
Valutazione ulteriore meriterebbe l'uso dei Sali di Litio, senza indicazioni di efficacia per i DNA (fatta eccezione per alcuni case reports riportati nelle LG tedesche), ma da considerare in caso di rischio suicidario elevato, per la sua efficacia nella prevenzione del suicidio nei disturbi dell'umore, compresa la depressione unipolare [162], tenuto conto che per l'AN il rischio suicidario è superiore di 18 volte al rischio nella popolazione generale [163].

Raccomandazioni

- Si raccomanda l'utilizzo della **terapia psicofarmacologica faccia seguito ad una valutazione multidisciplinare** in cui il neuropsichiatra infantile tenga conto della cornice clinica complessiva in cui si inserisce il trattamento.
- Si raccomanda la valutazione dell'utilizzo di un trattamento psicofarmacologico nelle situazioni in cui siano presenti **comorbidità psichiatriche** (che rappresentano il principale target della terapia farmacologica) o **a valenza sintomatica,** quando la complessità del quadro clinico lo ritenga necessario.
- Si raccomanda, nonostante le deboli evidenze scientifiche, trattamento psicofarmacologico con **SSRI o antipsicotici atipici** in relazione alla presenza di condizioni relative allo spettro depressivo e ansioso – ossessivo, o relative a tratti di disregolazione della sfera di pensiero, affettiva e comportamentale.
- Si raccomanda di valutare l'utilizzo di terapia con i **Sali di litio** in caso di rischio suicidario elevato, alla luce della sua efficacia nella prevenzione del suicidio, nell'ambito dei disturbi dell'umore.

Bibliografia

1 American Psychiatric Association. Manuale Diagnostico e Statistico Dei Disturbi Mentali, Quinta Edizione, Text Revision (DSM-5-TR®).. (Tr.it. Raffaello Cortina M 2023., ed.).; 2022.

2 Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/.

3 Ministero della Salute. Interventi per l'accoglienza, il triage, la valutazione ed il trattamento del paziente con disturbi della

nutrizione e dell'alimentazione "Percorso Lilla in Pronto Soccorso".. Published online 2020.

4 Ministero della Salute. Linee di indirizzo nazionali per la riabilitazione nutrizionale nei disturbi dell'alimentazione.. Quaderni del Ministero della Salute n 29 settembre 2017. Published online 2017.

5 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Eating disorders 2022. SIGN publication no 164. Published online 2022.

6 Ministero della Salute. Disturbi della nutrizione e dell'alimentazione: raccomandazioni per familiarI. Published online 2018.

7 Ministero della Salute. Appropriatezza clinica, strutturale e operativa nella prevenzione, diagnosi e terapia dei disturbi dell'alimentazione. Quaderni del Ministero della Salute. Published online 2013.

8 Herpertz-Dahlmann B. Adolescent Eating Disorders: Update on Definitions, Symptomatology, Epidemiology, and Comorbidity. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. Published online 2015. https://doi.org/10.1016/j.chc.2014.08.003

9 German Society for Eating Disorders (DGESS). German Guideline "Diagnosis and treatment of eating disorders". Published online 2020.

10 Peebles R, Wilson JL, Lock JD. How Do Children with Eating Disorders Differ from Adolescents with Eating Disorders at Initial Evaluation? Journal of Adolescent Health. Published online 2006. https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2006.05.013

11 AFDAS-TCA-HAS. Anorexia Nervosa: management. Published online 2010.

12 Mountjoy M, Sundgot-Borgen J, Burke L, et al. International Olympic Committee (IOC) Consensus statement on relative energy deficiency in sport (red-s): 2018 update. Int J Sport Nutr Exerc Metab. Published online 2018. https://doi.org/10.1123/ijsnem.2018-0136

13 Mountjoy M, Sundgot-Borgen J, Burke L, et al. The IOC consensus statement: Beyond the Female Athlete Triad-Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S). Br J Sports Med. Published online 2014. https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-093502

14 Tenforde AS, Barrack MT, Nattiv A, Fredericson M. Parallels with the Female Athlete Triad in Male Athletes. Sports Medicine. Published online 2016. https://doi.org/10.1007/s40279-015-0411-y

15 Committee Opinion No.702: Female Athlete Triad. Obstetrics and gynecology. Published online 2017. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002113

16 Weiss Kelly AK, Hecht S. The female athlete triad. Pediatrics. Published online 2016. https://doi.org/10.1542/peds.2016-0922

17 De Souza MJ, Nattiv A, Joy E, et al. 2014 Female Athlete Triad Coalition Consensus Statement on Treatment and Return to Play of the Female Athlete Triad: 1st International conference held in San Francisco, California, May 2012 and 2nd International conference held in Indianapolis, Indiana, May 2013. Br J Sports Med. Published online 2014. https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-093218

18 Carl RL, Johnson MD, Martin TJ, et al. Promotion of healthy weight-control practices in young athletes. Pediatrics. Published online 2017. https://doi.org/10.1542/peds.2017-1871

19 Hergenroeder AC, De Souza MJ, Anding RH. The female athlete triad: Energy deficiency, physiologic consequences, and treatment. Adolesc Med State Art Rev. Published online 2015. https://doi.org/10.1542/9781581109481-the_female

20 Valente S, Di Girolamo G, Forlani M, et al. Sex-specific issues in eating disorders: a clinical and psychopathological investigation. Eating and Weight Disorders. Published online 2017. https://doi.org/10.1007/s40519-017-0432-7

21 Piacentino D, Kotzalidis G, Casale A, et al. Anabolic-androgenic Steroid use and Psychopathology in Athletes. A Systematic Review. Curr Neuropharmacol. Published online 2014. https://doi.org/10.2174/1570159x13666141210222725

22 Calzo JP, Horton NJ, Sonneville KR, et al. Male Eating Disorder Symptom Patterns and Health Correlates From 13 to 26 Years of Age. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. Published online 2016. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.05.011

23 Darcy AM. Eating Disorders in Adolescent Males: An Critical Examination of Five Common Assumptions. Adolesc Psychiatry. Published online 2011. https://doi.org/10.2174/2210677411101040307

24 Hornberger LL, Lane MA. Identification and management of eating disorders in children and adolescents. Pediatrics. Published online 2021. https://doi.org/10.1542/PEDS.2020-040279

25 Fisher M, Gonzalez M, Malizio J. Eating disorders in adolescents: How does the DSM-5 change the diagnosis? Int J Adolesc Med Health. Published online 2015. https://doi.org/10.1515/ijamh-2014-0059

26 Gigantesco A, Masocco M, Picardi A, Lega I, Conti S, Vichi M. Hospitalization for anorexia nervosa in Italy. Riv Psichiatr. Published online 2010.

27 Treasure J, Zipfel S, Micali N, et al. Anorexia nervosa. Nat Rev Dis Primers. Published online 2015. https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.74

28 Diemer EW, Grant JD, Munn-Chernoff MA, Patterson DA, Duncan AE. Gender Identity, Sexual Orientation, and Eating-Related Pathology in a National Sample of College Students. In: Journal of Adolescent Health.; 2015. https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2015.03.003

29 McClain Z, Peebles R. Body Image and Eating Disorders Among Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender Youth. Pediatr Clin North Am. Published online 2016. https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.07.008

30 Connolly MD, Zervos MJ, Barone CJ, Johnson CC, Joseph CLM. The Mental Health of Transgender Youth: Advances in Understanding. Journal of Adolescent Health. Published online 2016. https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.06.012

31 Hadland SE, Austin SB, Goodenow CS, Calzo JP. Weight misperception and unhealthy weight control behaviors among sexual minorities in the general adolescent population. Journal of Adolescent Health. Published online 2014. https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2013.08.021

32 Bryn Austin S, Nelson LA, Birkett MA, Calzo JP, Everett B. Eating disorder symptoms and obesity at the intersections of gender, ethnicity, and sexual orientation in US high school students. Am J Public Health. Published online 2013. https://doi.org/10.2105/AJPH.2012.301150

33 Watson RJ, VanKim NA, Rose HA, Porta CM, Gahagan J,

Eisenberg ME. Unhealthy weight control behaviors among youth: Sex of sexual partner is linked to important differences. Eat Disord. Published online 2018. https://doi.org/10.1080/10640266.2018.1453633

34 Watson RJ, Adjei J, Saewyc E, Homma Y, Goodenow C. Trends and disparities in disordered eating among heterosexual and sexual minority adolescents. International Journal of Eating Disorders. Published online 2017. https://doi.org/10.1002/eat.22576

35 Nagata JM, Garber AK, Tabler JL, Murray SB, Bibbins-Domingo K. Prevalence and Correlates of Disordered Eating Behaviors Among Young Adults with Overweight or Obesity. J Gen Intern Med. Published online 2018. https://doi.org/10.1007/s11606-018-4465-z

36 Pinhas L, Morris A, Crosby RD, Katzman DK. Incidence and age-specific presentation of restrictive eating disorders in children: A Canadian Paediatric Surveillance Program study. Arch Pediatr Adolesc Med. Published online 2011. https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.145

37 Mitchison D, Hay P, Slewa-Younan S, Mond J. The changing demographic profile of eating disorder behaviors in the community. BMC Public Health. Published online 2014. https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-943

38 Rodrigues M. Do Hispanic Girls Develop Eating Disorders? A Critical Review of the Literature. Hispanic Health Care International. Published online 2017. https://doi.org/10.1177/1540415317744500

39 Striegel-Moore RH, Rosselli F, Holtzman N, Dierker L, Becker AE, Swaney G. Behavioral symptoms of eating disorders in Native Americans: Results from the add health survey wave III. International Journal of Eating Disorders. Published online 2011. https://doi.org/10.1002/eat.20894

40 Marques L, Alegria M, Becker AE, et al. Comparative prevalence, correlates of impairment, and service utilization for eating disorders across US ethnic groups: Implications for reducing ethnic disparities in health care access for eating disorders. International Journal of Eating Disorders. Published online 2011. https://doi.org/10.1002/eat.20787

41 Gee L, Peebles R, Golden NH, Storfer-Isser A, Heinberg LJ, Horwitz SM. Language spoken at home and parental birthplace moderate the association of race/ethnicity and distorted weight perception. Clin Pediatr (Phila). Published online 2012. https://doi.org/10.1177/0009922812458357

42 Wang ML, Walls CE, Peterson KE, et al. Dietary and Physical Activity Factors Related to Eating Disorder Symptoms Among Middle School Youth. Journal of School Health. Published online 2013. https://doi.org/10.1111/j.1746-1561.2012.00742.x

43 Organizzazione Mondiale di Sanità. International Classification of Diseases 11th Revision (ICD-11). Published online 2019.

44 Vittorio Lingiardi NM. Manuale Diagnostico Psicodinamico PDM-2. Cortina Editore.; 2020.

45 Rosen DS, Blythe MJ, Braverman PK, et al. Clinical report - Identification and management of eating disorders in children and adolescents. Pediatrics. Published online 2010. https://doi.org/10.1542/peds.2010-2821

46 Nicholls DE, Lynn R, Viner RM. Childhood eating disorders: British national surveillance study. British Journal of Psychiatry. Published online 2011. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.081356

47 Golden NH, Schneider M, Wood C, et al. Preventing obesity and eating disorders in adolescents. Pediatrics. Published online 2016. https://doi.org/10.1542/peds.2016-1649

48 Lock J, La Via MC. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents with Eating Disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. Published online 2015. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.01.018

49 Kaplan AS. Academy for eating disorders international conference on eating disorders. In: Expert Opinion on Investigational Drugs.; 2003. https://doi.org/10.1517/13543784.12.8.1441

50 Verónica Gaete P, Carolina López C. Eating disorders in adolescents: Role of the pediatrician. Recommendations of the adolescence branch of the chilean society of pediatrics. Rev Chil Pediatr. Published online 2020. https://doi.org/10.32641/rchped.vi91i5.1537

51 Bryant-Waugh R, & LB. Treatment of Childhood Eating Difficulties and Disorders. In C. M. Grilo & J. E. Mitchell (Eds), The Treatment of Eating Disorders: A Clinical Handbook (Pp. 417–427).. Guilford Press.; 2010.

52 Hurst K, Heruc G, Thornton C, et al. ANZAED practice and training standards for mental health professionals providing eating disorder treatment. J Eat Disord. Published online 2020. https://doi.org/10.1186/s40337-020-00333-0

53 NICE. Core Interventions in the Treatment and Management of Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa and Related Eating Disorders.; 2004.

54 Schmidt U, Brown A, McClelland J, Glennon D, Mountford VA. Will a comprehensive, person-centered, team-based early intervention approach to first episode illness improve outcomes in eating disorders? International Journal of Eating Disorders. Published online 2016. https://doi.org/10.1002/eat.22519

55 The Royal College of Psychiatrists. Medical Emergencies in Eating Disorders: Guidance on Recognition and Management. Published online 2022.

56 Pehlivan MJ, Miskovic-Wheatley J, Le A, Maloney D, Touyz S, Maguire S. Models of care for eating disorders: findings from a rapid review. J Eat Disord. Published online 2022. https://doi.org/10.1186/s40337-022-00671-1

57 Tanner AB. Unique considerations for the medical care of restrictive eating disorders in children and young adolescents. J Eat Disord. Published online 2023. https://doi.org/10.1186/s40337-023-00759-2

58 Herpertz-Dahlmann B, Schwarte R, Krei M, et al. Day-patient treatment after short inpatient care versus continued inpatient treatment in adolescents with anorexia nervosa (ANDI): A multicentre, randomised, open-label, non-inferiority trial. The Lancet. Published online 2014. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62411-3

59 Madden S MWJAA of C and APC on QIssues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with eating disorders.. Psychol Med. Published online 2015:415-427.

60 Krishnamoorthy G, Shin SM, Rees B. Day Programs for children and adolescents with eating disorders: A systematic review. European Eating Disorders Review. Published online

2023. https://doi.org/10.1002/erv.2953

61 Dalle Grave R, Calugi S, Doll HA, Fairburn CG. Enhanced cognitive behaviour therapy for adolescents with anorexia nervosa: An alternative to family therapy? Behaviour Research and Therapy. Published online 2013. https://doi.org/10.1016/j.brat.2012.09.008

62 NICE. Eating disorders: recognition and treatment NICE Guideline, No. 69. London: National Institute for Health and Care Excellence (. Published online 2020.

63 Castle DJ, Galletly CA, Dark F, et al. The 2016 royal australian and New Zealand college of psychiatrists guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. Medical Journal of Australia. Published online 2017. https://doi.org/10.5694/mja16.01159

64 Herpertz-Dahlmann B, Dahmen B. Children in need—diagnostics, epidemiology, treatment and outcome of early onset anorexia nervosa. Nutrients. Published online 2019. https://doi.org/10.3390/nu11081932

65 American Psychiatric Association. Treatment of patients with eating disorders,third edition. Am J Psychiatry. Published online 2006.

66 Friedman K, Ramirez AL, Murray SB, et al. A Narrative Review of Outcome Studies for Residential and Partial Hospital-based Treatment of Eating Disorders. European Eating Disorders Review. Published online 2016. https://doi.org/10.1002/erv.2449

67 Royal Collage of Psychiatrists. Medical Emergencies in Eating Disorders (MEED) Guidance on Recognition and Management.; 2022.

68 Oudman E, Wijnia JW, Oey MJ, van Dam MJ, Postma A. Preventing Wernicke's encephalopathy in anorexia nervosa: A systematic review. Psychiatry Clin Neurosci. Published online 2018. https://doi.org/10.1111/pcn.12735

69 National Guideline Alliance (UK). Eating Disorders: Recognition and Treatment. (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), ed.).; 2017.

70 Patton APU. Practical Guidelines for Re Feeding Adult Patients with Anorexia Nervosa. (British Dietetic Association, ed.).; 2018.

71 da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, et al. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. Nutrition in Clinical Practice. Published online 2020. https://doi.org/10.1002/ncp.10474

72 Araujo Castro M, Vázquez Martínez C. The refeeding syndrome. Importance of phosphorus. Med Clin (Barc). Published online 2018. https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.12.008

73 Gallagher D, Parker A, Samavat H, Zelig R. Prophylactic supplementation of phosphate, magnesium, and potassium for the prevention of refeeding syndrome in hospitalized individuals with anorexia nervosa. Nutrition in Clinical Practice. Published online 2022. https://doi.org/10.1002/ncp.10786

74 Garber AK, Sawyer SM, Golden NH, et al. A systematic review of approaches to refeeding in patients with anorexia nervosa. International Journal of Eating Disorders. Published online 2016. https://doi.org/10.1002/eat.22482

75 Skowrońska A, Sójta K, Strzelecki D. Refeeding syndrome as treatment complication of anorexia nervosa. Psychiatr Pol. Published online 2019. https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/90275

76 Friedli N, Stanga Z, Culkin A, et al. Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: An evidence-based and consensus-supported algorithm. Nutrition. Published online 2018. https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.09.007

77 Friedli N, Odermatt J, Reber E, Schuetz P, Stanga Z. Refeeding syndrome: Update and clinical advice for prevention, diagnosis and treatment. Curr Opin Gastroenterol. Published online 2020. https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000605

78 Dharam Persaud-Sharma SSAWT. Refeeding Syndrome.; 2024.

79 Dare C. The family therapy of anorexia nervosa. J Psychiatr Res. Published online 1985. https://doi.org/10.1016/0022-3956(85)90050-0

80 Lock J, Le Grange D. Can family-based treatment of anorexia nervosa be manualized. Journal of Psychotherapy Practice and Research. Published online 2001.

81 Couturier J, Isserlin L, Norris M, et al. Canadian practice guidelines for the treatment of children and adolescents with eating disorders. J Eat Disord. Published online 2020. https://doi.org/10.1186/s40337-020-0277-8

82 Le Grange D, Hughes EK, Court A, Yeo M, Crosby RD, Sawyer SM. Randomized Clinical Trial of Parent-Focused Treatment and Family-Based Treatment for Adolescent Anorexia Nervosa. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. Published online 2016. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.05.007

83 Lock J, Le Grange D, Agras WS, Moye A, Bryson SW, Jo B. Randomized clinical trial comparing family-based treatment with adolescent-focused individual therapy for adolescents with anorexia nervosa. Arch Gen Psychiatry. Published online 2010. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.128

84 Davis LE, Attia E. Recent advances in therapies for eating disorders. F1000Res. Published online 2019. https://doi.org/10.12688/f1000research.19847.1

85 Lock J, Le Grange D. Family-based treatment: Where are we and where should we be going to improve recovery in child and adolescent eating disorders. International Journal of Eating Disorders. Published online 2019. https://doi.org/10.1002/eat.22980

86 Treasure J, Cardi V. Anorexia Nervosa, Theory and Treatment: Where Are We 35 Years on from Hilde Bruch's Foundation Lecture? European Eating Disorders Review. Published online 2017. https://doi.org/10.1002/erv.2511

87 Treasure J, SU, & MP. The Clinician's Guide to Collaborative Caring in Eating Disorders.. (London: Routledge., ed.).; 2010.

88 Le Grange D, Accurso EC, Lock J, Agras S, Bryson SW. Early weight gain predicts outcome in two treatments for adolescent anorexia nervosa. International Journal of Eating Disorders. Published online 2014. https://doi.org/10.1002/eat.22221

89 Hughes EK, Le Grange D, Court A, et al. Parent-focused treatment for adolescent anorexia nervosa: A study protocol of a randomised controlled trial. BMC Psychiatry. Published online 2014. https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-105

90 Agras WS, Lock J, Brandt H, et al. Comparison of 2 family therapies for adolescent anorexia nervosa: A randomized

parallel trial. JAMA Psychiatry. Published online 2014. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1025

91 Dalle Grave R, Sartirana M, Calugi S. Enhanced cognitive behavioral therapy for adolescents with anorexia nervosa: Outcomes and predictors of change in a real-world setting. International Journal of Eating Disorders. Published online 2019. https://doi.org/10.1002/eat.23122

92 Dalle Grave R, Calugi S, Doll HA, Fairburn CG. Enhanced cognitive behaviour therapy for adolescents with anorexia nervosa: An alternative to family therapy? Behaviour Research and Therapy. Published online 2013. https://doi.org/10.1016/j.brat.2012.09.008

93 Grave RD, Calugi S, Conti M, Doll H, Fairburn CG. Inpatient cognitive behaviour therapy for anorexia nervosa: A randomized controlled trial. Psychother Psychosom. Published online 2013. https://doi.org/10.1159/000350058

94 Cooper Z, Fairburn CG. The evolution of "Enhanced" Cognitive behavior therapy for eating disorders: Learning from treatment nonresponse. Cogn Behav Pract. Published online 2011. https://doi.org/10.1016/j.cbpra.2010.07.007

95 Fairburn CG, Cooper Z, Doll HA, et al. Transdiagnostic Cognitive-Behavioral therapy for patients with eating disorders: A two-site trial with 60-week follow-up. American Journal of Psychiatry. Published online 2009. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08040608

96 Fairburn CG, Cooper Z, Shafran R. Cognitive behaviour therapy for eating disorders: A "transdiagnostic" theory and treatment. Behaviour Research and Therapy. Published online 2003. https://doi.org/10.1016/S0005-7967(02)00088-8

97 Le Grange D, Lock J, Accurso EC, et al. Relapse from remission at two- to four-year follow-up in two treatments for adolescent anorexia nervosa. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. Published online 2014. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.07.014

98 Le Grange D, Lock J, Agras WS, et al. Moderators and mediators of remission in family-based treatment and adolescent focused therapy for anorexia nervosa. Behaviour Research and Therapy. Published online 2012. https://doi.org/10.1016/j.brat.2011.11.003

99 Le LKD, Barendregt JJ, Hay P, Sawyer SM, Hughes EK, Mihalopoulos C. The modeled cost-effectiveness of family-based and adolescent-focused treatment for anorexia nervosa. International Journal of Eating Disorders. Published online 2017. https://doi.org/10.1002/eat.22786

100 Abbate-Daga G, Marzola E, Amianto F, Fassino S. A comprehensive review of psychodynamic treatments for eating disorders. Eating and Weight Disorders. Published online 2016. https://doi.org/10.1007/s40519-016-0265-9

101 Herzog W, Wild B, Giel KE, et al. Focal psychodynamic therapy, cognitive behaviour therapy, and optimised treatment as usual in female outpatients with anorexia nervosa (ANTOP study): 5-year follow-up of a randomised controlled trial in Germany. Lancet Psychiatry. Published online 2022. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00028-1

102 Russell H, Aouad P, Le A, et al. Psychotherapies for eating disorders: findings from a rapid review. J Eat Disord. Published online 2023. https://doi.org/10.1186/s40337-023-00886-w

103 Dancyger I, Krakower S, Fornari V. Eating disorders in adolescents: Review of treatment studies that include psychodynamically informed therapy. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. Published online 2013. https://doi.org/10.1016/j.chc.2012.08.006

104 Godart N, Atger F, Perdereau F, et al. Treatment of adolescent patients with eating disorders: description of a psychodynamic approach in clinical practice. Eat Weight Disord. Published online 2004. https://doi.org/10.1007/BF03325071

105 Abbass AA, Rabung S, Leichsenring F, Refseth JS, Midgley N. Psychodynamic psychotherapy for children and adolescents: A meta-analysis of short-term psychodynamic models. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. Published online 2013. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.05.014

106 Mensi MM, Orlandi M, Rogantini C, Borgatti R, Chiappedi M. Effectiveness of short-term psychodynamic psychotherapy in preadolescents and adolescents affected by psychiatric disorders. Psychiatry Investig. Published online 2021. https://doi.org/10.30773/pi.2021.0015

107 Leichsenring F, Steinert C. The efficacy of psychodynamic psychotherapy: An up-to-date review. In: Contemporary Psychodynamic Psychotherapy: Evolving Clinical Practice.; 2019. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813373-6.00004-0

108 Klerman GL WMRBCE. Interpersonal Psychotherapy of Depression. (Basic Books; New York, ed.).; 1984.

109 Mufson L, Dorta KP, Wickramaratne P, Nomura Y, Olfson M, Weissman MM. A randomized effectiveness trial of interpersonal psychotherapy for depressed adolescents. Arch Gen Psychiatry. Published online 2004. https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.6.577

110 Tanofsky-Kraff M, Wilfley DE, Young JF, et al. A pilot study of interpersonal psychotherapy for preventing excess weight gain in adolescent girls at-risk for obesity. International Journal of Eating Disorders. Published online 2010. https://doi.org/10.1002/eat.20773

111 Wilfley DE, Robinson Welch R, Stein RI, et al. A randomized comparison of group cognitive-behavioral therapy and group interpersonal psychotherapy for the treatment of overweight individuals with binge-eating disorder. Arch Gen Psychiatry. Published online 2002. https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.8.713

112 Wisniewski L, Kelly E. The application of dialectical behavior therapy to the treatment of eating disorders. Cogn Behav Pract. Published online 2003. https://doi.org/10.1016/S1077-7229(03)80021-4

113 Linardon J, Fairburn CG, Fitzsimmons-Craft EE, Wilfley DE, Brennan L. The empirical status of the third-wave behaviour therapies for the treatment of eating disorders: A systematic review. Clin Psychol Rev. Published online 2017. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.10.005

114 Wykes T, Spaulding WD. Thinking about the future cognitive remediation therapy-what works and could we do better? Schizophr Bull. Published online 2011. https://doi.org/10.1093/schbul/sbr064

115 Meneguzzo P, Tenconi E, Todisco P, Favaro A. Cognitive remediation therapy for anorexia nervosa as a rolling group intervention: Data from a longitudinal study in an eating disorders

specialized inpatient unit. European Eating Disorders Review. Published online 2021. https://doi.org/10.1002/erv.2848

[116] Hayes SC, Hofmann SG. The third wave of cognitive behavioral therapy and the rise of process-based care. World Psychiatry. Published online 2017. https://doi.org/10.1002/wps.20442

[117] Tchanturia K, DH, RC, & WT. Cognitive Remediation Therapy for Anorexia Nervosa.. (Cambridge: Cambridge University Press., ed.).; 2010.

[118] Hagan KE, Christensen KA, Forbush KT. A preliminary systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials of cognitive remediation therapy for anorexia nervosa. Eat Behav. Published online 2020. https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2020.101391

[119] Zaccagnino M. EMDR Therapy Protocol for the Management of Dysfunctional Eating Behaviors in Anorexia Nervosa. In M. Luber (Ed.), Eye Movement Desensitization and Reprocessing: EMDR Therapy Scripted Protocols and Summary Sheets: Treating Eating Disorders, Chronic Pain and Maladaptive Self-Care Behaviors (Pp. 79–126).. (Springer Publishing Company., ed.).; 2019.

[120] Zaccagnino M, Cussino M, Callerame C, Civilotti C, Fernandez I. Anorexia nervosa and EMDR: A clinical case. Journal of EMDR Practice and Research. Published online 2017. https://doi.org/10.1891/1933-3196.11.1.43

[121] Robinson P, SF e SB. Hunger: Mentalization-Based Treatments for Eating Disorders.. (Springer International Publishing AG, ed.).; 2018.

[122] Skårderud F. Eating one's words: Part III. Mentalisation-based psychotherapy for Anorexia Nervosa - An outline for a treatment and training manual. European Eating Disorders Review. Published online 2007. https://doi.org/10.1002/erv.817

[123] Grenon R, Schwartze D, Hammond N, et al. Group psychotherapy for eating disorders: A meta-analysis. International Journal of Eating Disorders. Published online 2017. https://doi.org/10.1002/eat.22744

[124] Liquori S, Faidutti G, Garzitto M, Saetti L, Bendotti M, Balestrieri M. Efficacy of a Group Psychoeducation Treatment in Binge Eating Disorder: An Open-Label Study. Front Psychiatry. Published online 2022. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.822282

[125] Fursland A, Erceg-Hurn DM, Byrne SM, McEvoy PM. A single session assessment and psychoeducational intervention for eating disorders: Impact on treatment waitlists and eating disorder symptoms. International Journal of Eating Disorders. Published online 2018. https://doi.org/10.1002/eat.22983

[126] Tatham M, Athanasia E, Dodd J, Waller G. The effect of pre-treatment psychoeducation on eating disorder pathology among patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. Advances in Eating Disorders. Published online 2016. https://doi.org/10.1080/21662630.2016.1172975

[127] Spettigue W, Maras D, Obeid N, et al. A Psycho-Education Intervention for Parents of Adolescents With Eating Disorders: A Randomized Controlled Trial. Eat Disord. Published online 2015. https://doi.org/10.1080/10640266.2014.940790

[128] Catone G, Pisano S, Muzzo G, et al. A glance into psychiatric comorbidity in adolescents with anorexia nervosa. Minerva Pediatr. Published online 2020. https://doi.org/10.23736/S0026-4946.19.05202-2

[129] Costa MB, Melnik T. Effectiveness of psychosocial interventions in eating disorders: an overview of Cochrane systematic reviews. Einstein (Sao Paulo). Published online 2016. https://doi.org/10.1590/S1679-45082016RW3120

[130] Keel PK, Haedt A. Evidence-based psychosocial treatments for eating problems and eating disorders. Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology. Published online 2008. https://doi.org/10.1080/15374410701817832

[131] Hodsoll J, Rhind C, Micali N, et al. A Pilot, Multicentre Pragmatic Randomised Trial to Explore the Impact of Carer Skills Training on Carer and Patient Behaviours: Testing the Cognitive Interpersonal Model in Adolescent Anorexia Nervosa. European Eating Disorders Review. Published online 2017. https://doi.org/10.1002/erv.2540

[132] Lock J, Couturier J, Matheson BE, et al. Feasibility of conducting a randomized controlled trial comparing family-based treatment via videoconferencing and online guided self-help family-based treatment for adolescent anorexia nervosa. International Journal of Eating Disorders. Published online 2021. https://doi.org/10.1002/eat.23611

[133] Matheson BE, Bohon C, Lock J. Family-based treatment via videoconference: Clinical recommendations for treatment providers during COVID-19 and beyond. International Journal of Eating Disorders. Published online 2020. https://doi.org/10.1002/eat.23326

[134] Bucharová M, Malá A, Kantor J, Svobodová Z. Arts Therapies Interventions and Their Outcomes in the Treatment of Eating Disorders: Scoping Review Protocol. Behavioral Sciences. Published online 2020. https://doi.org/10.3390/bs10120188

[135] Polanía R, Nitsche MA, Ruff CC. Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation. Nat Neurosci. Published online 2018. https://doi.org/10.1038/s41593-017-0054-4

[136] Lipsman N, Woodside DB, Giacobbe P, et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-refractory anorexia nervosa: A phase 1 pilot trial. The Lancet. Published online 2013. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62188-6

[137] Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, et al. Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. International Journal of Neuropsychopharmacology. Published online 2021. https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa051

[138] Strumila R, Thiebaut S, Jaussent I, et al. Safety and efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of Anorexia Nervosa. The open-label STAR study. Brain Stimul. Published online 2019. https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.06.017

[139] Baumann S, Mareš T, Albrecht J, et al. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Treatment for Anorexia Nervosa. Front Psychiatry. Published online 2021. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.717255

[140] Jaite C, Hoffmann F, Glaeske G, Bachmann CJ. Prevalence, comorbidities and outpatient treatment of anorexia and bulimia nervosa in German children and adolescents. Eating

and Weight Disorders. Published online 2013. https://doi.org/10.1007/s40519-013-0020-4

[141] Bühren K, Schwarte R, Fluck F, et al. Comorbid psychiatric disorders in female adolescents with first-onset anorexia nervosa. European Eating Disorders Review. Published online 2014. https://doi.org/10.1002/erv.2254

[142] Davis H, Attia E. Pharmacotherapy of eating disorders. Curr Opin Psychiatry. Published online 2017. https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000358

[143] Thorey S, Blanchet C, Guessoum SB, Moro MR, Ludot M, Carretier E. Efficacy and tolerance of second-generation antipsychotics in anorexia nervosa: A systematic scoping review. PLoS One. Published online 2023. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278189

[144] Malina A, Gaskill J, McConaha C, et al. Olanzapine treatment of anorexia nervosa: A retrospective study. International Journal of Eating Disorders. Published online 2003. https://doi.org/10.1002/eat.10122

[145] Pruccoli J, Pettenuzzo I, Parmeggiani A. Low-Dose Olan zapine in the Treatment of Adolescents with Anorexia Nervosa: An Observational Naturalistic Case-Control Study. J Child Adolesc Psychopharmacol. Published online 2022. https://doi.org/10.1089/cap.2022.0003

[146] Dennis K, Le Grange D, Bremer J. Olanzapine use in adolescent anorexia nervosa. Eating and Weight Disorders. Published online 2006. https://doi.org/10.1007/BF03327760

[147] Boachie A, Goldfield GS, Spettigue W. Olanzapine use as an adjunctive treatment for hospitalized children with anorexia nervosa: Case reports. International Journal of Eating Disorders. Published online 2003. https://doi.org/10.1002/eat.10115

[148] Duvvuri V, Cromley T, Klabunde M, Boutelle K, Kaye WH. Differential weight restoration on olanzapine versus fluoxetine in identical twins with anorexia nervosa. International Journal of Eating Disorders. Published online 2012. https://doi.org/10.1002/eat.20917

[149] Klump KL, Gobrogge KL. A review and primer of molecular genetic studies of anorexia nervosa. International Journal of Eating Disorders. Published online 2005. https://doi.org/10.1002/eat.20116

[150] Tahıllıoğlu A, Özcan T, Yüksel G, Majroh N, Köse S, Özbaran B. Is aripiprazole a key to unlock anorexia nervosa?: A case series. Clin Case Rep. Published online 2020. https://doi.org/10.1002/ccr3.3271

[151] Kaye WH, Frank GK, Bailer UF, Henry SE. Neurobiology of anorexia nervosa: Clinical implications of alterations of the function of serotonin and other neuronal systems. International Journal of Eating Disorders. Published online 2005. https://doi.org/10.1002/eat.20109

[152] Hagman J, Gralla J, Sigel E, et al. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of adolescents and young adults with anorexia nervosa: A pilot study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. Published online 2011. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.06.009

[153] Couturier J, Isserlin L, Spettigue W, Norris M. Psychotropic Medication for Children and Adolescents with Eating Disorders. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. Published online 2019. https://doi.org/10.1016/j.chc.2019.05.005

[154] Marzola E, Desedime N, Giovannone C, Amianto F, Fassino S, Abbate-Daga G. Atypical antipsychotics as augmentation therapy in anorexia nervosa. PLoS One. Published online 2015. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125569

[155] Lutter M. Emerging Treatments in Eating Disorders. Neurotherapeutics. Published online 2017. https://doi.org/10.1007/s13311-017-0535-x

[156] Jackson CW, Cates M, Lorenz R. Pharmacotherapy of eating disorders. Nutrition in Clinical Practice. Published online 2010. https://doi.org/10.1177/0884533610362239

[157] P.Leobruni FAVMGADDDAPSFassino. Pharmacological treatment of eating disorders. Journal of Psychopathology. Published online 2003.

[158] Strumila R, Lengvenyte A, Olie E, Courtet P, Guillaume S. Escitalopram should be investigated in anorexia nervosa: Rationale and review of mechanisms. Journal of Psychopharmacology. Published online 2022. https://doi.org/10.1177/02698811221118340

[159] Bailer UF, Frank GK, Henry SE, et al. Exaggerated 5-HT1A but Normal 5-HT2A Receptor Activity in Individuals Ill with Anorexia Nervosa. Biol Psychiatry. Published online 2007. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.07.018

[160] Calati R, De Ronchi D, Bellini M, Serretti A. The 5-HTTLPR polymorphism and eating disorders: A meta-analysis. International Journal of Eating Disorders. Published online 2011. https://doi.org/10.1002/eat.20811

[161] Holtkamp K, Konrad K, Kaiser N, et al. A retrospective study of SSRI treatment in adolescent anorexia nervosa: Insufficient evidence for efficacy. J Psychiatr Res. Published online 2005. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.08.001

[162] Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: Updated systematic review and meta-analysis. BMJ (Online). Published online 2013. https://doi.org/10.1136/bmj.f3646

[163] Smith AR, Zuromski KL, Dodd DR. Eating disorders and suicidality: what we know, what we don't know, and suggestions for future research. Curr Opin Psychol. Published online 2018. https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2017.08.023

Giornale di NEUROPSICHIATRIA DELL'ETÀ EVOLUTIVA 2024;44:174-185

Articolo Originale

Malattie infiammatorie anticorpo-mediate del sistema nervoso centrale: studio monocentrico e retrospettivo di una casistica in età pediatrica

Antibody-mediated inflammatory diseases of the central nervous system: a monocentric, retrospective study of a pediatric case series

Maria Ludovica Albertini[1*], Graziana Ceraolo[1*], Carla Consoli[1], Giulia Spoto[2], Maria Spanò[3], Antonio Gennaro Nicotera[3], Gabriella Di Rosa[2]

[1] UOC di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Patologia Umana dell'adulto e dell'Età Evolutiva "Gaetano Barresi", Università di Messina, Messina; [2] UOC di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze biomediche, odontoiatriche e delle immagini morfologiche e funzionali, Università degli Studi di Messina, Messina; [3] UOC di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Materno-infantile, Università degli Studi di Messina, Messina
[*] Questi autori hanno contribuito equamente

Riassunto

Le malattie autoimmuni del sistema nervoso centrale (SNC) costituiscono un gruppo eterogeneo di condizioni, che si manifestano più frequentemente con la comparsa di nuovi deficit neurologici o psichiatrici. Il sottogruppo prevalente in età pediatrica è rappresentato dalle malattie infiammatorie autoimmuni anticorpo-mediate. In questo studio retrospettivo, presentiamo una casistica di 10 pazienti, reclutati dal 2020 al 2024, presso l'UOC di NPIA del Policlinico di Messina, che hanno manifestato sintomi compatibili con una malattia infiammatoria immunomediata del SNC. I pazienti hanno presentato un ampio spettro di sintomi neuropsichiatrici, quali deficit di deambulazione (80%), sintomi piramidali (50%), cerebellari (60%), oculari (30%), vescicali (30%) ed alterazioni dell'eloquio (30%). In 9 dei 10 pazienti, le indagini sierologiche e liquorali hanno rilevato la presenza di anticorpi diretti contro antigeni neuronali, tra cui: anti-MOG, anti-AQP4, anti-CV2, anti-GQ1b ed anti-SOX1. Tuttavia, nella maggioranza dei casi, gli anticorpi rilevati non sono risultati direttamente correlabili alla manifestazione clinica osservata se confrontati con le presentazioni tipiche descritte in letteratura. Questo studio monocentrico evidenzia l'eterogeneità clinica e immunopatologica delle malattie anticorpo-mediate, sottolineando l'importanza di ulteriori ricerche per identificare precocemente cluster clinici e immunologici, al fine di migliorare la definizione della prognosi e la personalizzazione del trattamento.

Parole chiavi: malattie autoimmuni del sistema nervoso centrale, fenotipi clinici, malattie anticorpo-mediate

Summary

Central nervous system (CNS) autoimmune diseases constitute a heterogeneous group of conditions that frequently present with new neurological or psychiatric deficits. The predominant subgroup in the pediatric population consists of antibody-mediated inflammatory autoimmune diseases. In this retrospective study, we present a case series of 10 patients, recruited from 2020 to 2024 at the Pediatric Neurology and Psychiatry Unit of the Policlinic Hospital of Messina, who showed signs suggestive of immune-mediated inflammatory disease of the CNS. The patients displayed a broad spectrum of neuropsychiatric symptoms, including gait deficits (80%), pyramidal (50%), cerebellar (60%) and ocular symptoms (30%), bladder dysfunction (30%), and speech alterations (30%). In 9 of the 10 patients, serological and cerebrospinal fluid analyses revealed the presence of antibodies directed against neuronal antigens, including anti-MOG, anti-AQP4, anti-CV2, anti-GQ1b, and anti-SOX1. However, in the majority of cases, the detected antibodies did not correlate directly with the observed clinical manifestations when compared to the typical presentations described in the literature. This monocentric study underscores the clinical and immunopathological heterogeneity of antibody-mediated diseases, highlighting the necessity for further research to early identify clinical and immunological clusters, with the aim of improving prognostic definitions and personalizing treatment.

Keywords: central nervous system autoimmune diseases, clinical phenotypes, antibody-mediated diseases

CORRISPONDENZA
Carla Consoli - E-mail: carla.consoli@studenti.unime.it

INTRODUZIONE

Le malattie infiammatorie del sistema nervoso centrale (SNC) rappresentano un gruppo eterogeneo di condizioni caratterizzate da un'attivazione aberrante del sistema immunitario, che si manifestano più frequentemente con la comparsa di nuovi deficit neurologici o psichiatrici. Queste condizioni neuroinfiammatorie possono essere distinte in base alla presentazione clinica, al meccanismo fisiopatologico o ai reperti di imaging e di laboratorio [1,2]. Dal punto di vista fisiopatologico, è possibile suddividere tali malattie in tre principali categorie: 1) disturbi infiammatori del SNC mediati da anticorpi con un biomarcatore noto; 2) disturbi infiammatori del SNC senza biomarcatore noto; 3) disturbi infiammatori sistemici con coinvolgimento secondario del SNC. In età pediatrica, il sottogruppo prevalente è rappresentato dalle malattie infiammatorie anticorpo-mediate, caratterizzate dalla presenza di diversi anticorpi diretti contro antigeni sulla superficie neuronale o intracellulari [1,2].

Queste forme possono presentarsi clinicamente come encefaliti autoimmuni (EA) o come sindromi demielinizzanti anticorpo-mediate. Sono stati identificati diversi anticorpi responsabili di EA, diretti contro antigeni sulla superficie neuronale o intracellulari. Tra questi, l'anticorpo più comune è rivolto contro il recettore N-metil-D-aspartato (NMDAR). Tuttavia, in molti casi, gli anticorpi responsabili rimangono ancora sconosciuti [3]. In età pediatrica, l'inquadramento clinico di tali condizioni è spesso complesso, poiché i bambini faticano a riconoscere e descrivere i sintomi con precisione. Inoltre, la grande variabilità delle manifestazioni cliniche e il loro carattere spesso aspecifico complica ulteriormente l'identificazione del disturbo [4].

Le manifestazioni neuropsichiatriche predominanti all'esordio insorgono in modo acuto o subacuto e secondo diversi gradi di severità, variando da alterazioni comportamentali e deterioramento cognitivo ad alterazioni dell'eloquio, crisi epilettiche, disturbi del movimento, deficit neurologici focali o alterazioni dello stato di coscienza. In alcuni casi, l'esordio è caratterizzato da quadri di psicosi, più frequentemente associati all'encefalite autoimmune anti-NMDAR. L'inizio della malattia è spesso preceduto da sintomi prodromici, come febbre (presente nel 50% dei casi) o sintomi gastrointestinali [4,5].

La diagnosi di EA si basa sull'individuazione di anticorpi diretti contro recettori neuronali di superficie, canali ionici o proteine. Tuttavia, nei casi in cui non sia possibile identificare un anticorpo responsabile, la diagnosi di probabilità è clinica, ottenuta in presenza di un forte sospetto ed escludendo altre condizioni [3,5].

Tra le sindromi demielinizzanti anticorpo-mediate in età pediatrica, i Disturbi dello Spettro della Neuromielite Ottica (NMOSD) sono strettamente associati ad anticorpi anti-acquaporina4 (AQP4). Queste patologie sono caratterizzate da Neurite Ottica (NO), Mielite Trasversa (MT) o altre manifestazioni quali sindrome dell'area postrema [2].

La Malattia da Anticorpi contro la Glicoproteina Oligodendrocitaria Mielinica (MOGAD) è una malattia infiammatoria demielinizzante associata agli anticorpi anti-MOG. La presentazione clinica delle MOGAD include un ampio spettro di presentazioni, tra cui i più comuni sono la NO, la MT e l'Encefalomielite Acuta Disseminata (ADEM). Meno del 50% dei pazienti mostra un decorso recidivante, che può manifestarsi entro pochi mesi o anche oltre 10 anni dall'attacco iniziale [1,2].

L'ADEM è un evento multifocale del SNC di origine infiammatoria demielinizzante, con decorso solitamente monofasico; questa condizione è la forma più comune di malattia demielinizzante nei bambini. Tipicamente, insorge 2-3 settimane dopo un'infezione virale. Il quadro clinico all'esordio è caratterizzato da encefalopatia e deficit neurologici, rapidamente progressivi, che possono includere atassia, disartria, debolezza focale, deficit visivi o alterazioni sensoriali. In alcuni casi, è possibile individuare sintomi prodromici, quali febbre, cefalea, nausea e vomito. Per soddisfare i criteri diagnostici è necessaria la presenza di encefalopatia e anomalie alla Risonanza Magnetica (RM) che siano coerenti con la demielinizzazione. Nella maggior parte dei casi si osserva una guarigione completa, sebbene alcuni studi suggeriscano la possibilità di deficit neurocognitivi a lungo termine[2]. Sebbene in tutte le forme descritte l'identificazione degli anticorpi sia fondamentale per confermare la diagnosi, i risultati possono richiedere giorni o settimane, quindi si raccomanda di iniziare un trattamento empirico in presenza di un forte sospetto clinico.

La gestione delle malattie infiammatorie anticorpo-mediate, pur non essendo supportata da studi controllati randomizzati, si basa essenzialmente su osservazioni cliniche e pareri di esperti. Nella fase acuta, l'approccio terapeutico di prima linea prevede l'immunoterapia, che generalmente consiste nell'uso di alte dosi di corticosteroidi o di immunoglobuline per via endovenosa (IVIG). La terapia cortisonica prevede l'utilizzo di metilprednisolone per via endovenosa (IVMP) a 20-30 mg/kg/die per 5 giorni, seguito da uno svezzamento graduale con prednisone orale (1-2 mg/kg/die), per un periodo di 4-6 settimane. Nei casi di resistenza al trattamento, la plasmaferesi (PLEX) rappresenta una possibile opzione terapeutica aggiuntiva [2,6].

Per la gestione della Neuromielite ottica o di alcune forme di EA, sono disponibili trattamenti di mantenimento a lungo termine mirati con agenti immunomodulanti, come il rituximab, che agisce sulle cellule B, o

immunosoppressori, come azatioprina o micofenolato mofetile.
L'applicazione di tali trattamenti deve essere attentamente valutata in base all'età del paziente e al rischio di recidiva della malattia [6].
In questo studio retrospettivo, presentiamo una casistica di 10 pazienti, reclutati dal 2020 al 2024, presso l'Unità Operativa Complessa (UOC) di Neuropsichiatria Infantile e dell'Adolescenza (NPIA) del Policlinico di Messina, che hanno manifestato sintomi compatibili con malattia infiammatoria immunomediata del SNC.

METODI

Questo studio retrospettivo ha analizzato una coorte di 10 pazienti pediatrici con diagnosi di malattia infiammatoria immunomediata del SNC, arruolati tra il 2020 e il 2024 presso l'UOC di NPIA del Policlinico di Messina. I criteri di inclusione hanno compreso la presenza di sintomi neurologici suggestivi di una possibile malattia autoimmunitaria del SNC e la disponibilità di dati clinici, sierologici e di imaging adeguati a supportare la diagnosi.
I dati sono stati raccolti retrospettivamente dalle cartelle cliniche dei pazienti, includendo informazioni demografiche, presentazione clinica, esami di laboratorio e strumentali, nonché il trattamento e l'andamento clinico. La RM dell'encefalo e del midollo spinale è stata utilizzata per identificare la presenza delle lesioni a carico del SNC. Gli esami sierologici e liquorali sono stati eseguiti per identificare la presenza di anticorpi diretti contro antigeni neuronali, tra cui anti-MOG, anti-AQP4, anti-CV2, anti-GQ1b, anti-SOX1, anti-HuD, anti-Yo, anti-Ma1, anti-Ma2, anti-GAD65, anti-Zlc4, anti-RI, anti-amfifisina e altri marcatori rilevanti. Per la definizione di sieropositività, è stato utilizzato un Cell-Based Assays (CBA) interno per determinare lo stato sierologico degli anticorpi in esame secondo le istruzioni del nostro laboratorio, ottenendo risultati affidabili per il rilevamento anticorpale di tipo qualitativo.
Inoltre, in un singolo paziente, risultato negativo allo screening anticorpale, è stata effettuata la misurazione dei livelli di neurofilamenti sierici (sNfL) come indagine supplementare per monitorare il danno neuronale.
Gli esami neurofisiologici, come elettromiografia (EMG), i potenziali evocati visivi (PEV), somatosensoriali (PESS), e motori (PEM), sono stati utilizzati per valutare la conduzione nervosa e l'integrità funzionale delle vie neuronali. Inoltre, nei pazienti con sospetto di patologie autoimmuni onconeurali, è stato eseguito uno screening oncologico.
L'andamento clinico dei pazienti è stato monitorato attraverso un follow-up, con controlli periodici clinici, sierologici e radiologici, esteso fino a un massimo di 36 mesi (in alcuni casi). Durante il follow-up sono state valutate le risposte ai trattamenti immunomodulanti, l'evoluzione delle lesioni rilevate mediante imaging e l'eventuale comparsa di recidive, con l'obiettivo di ottimizzare la gestione terapeutica e migliorare la prognosi a lungo termine.

CASE SERIES

Abbiamo analizzato un campione comprendente 10 pazienti (7 femmine e 3 maschi) con un'età d'esordio compresa tra 2 e 17 anni. Tutti i casi arruolati presentavano una malattia infiammatoria a carico del SNC. I dati sono stati raccolti dal maggio 2020 al luglio 2024, che coincide con l'ultima visita di controllo presso la nostra UOC.

Caso n° 1

Paziente caucasica, femmina di 8 anni. Nulla da segnalare fino all'epoca del ricovero d'urgenza presso la nostra UOC dove era stata condotta per calo del *visus* occhio destro (OD) e lieve dolenzia in regione sovraorbitaria destra (dx). L'esame neurologico è risultato nella norma. Durante la degenza ha eseguito: visita oculistica comprensiva di esame del fondo oculare (FO) (compatibile con quadro di neurite ottica OD) e campo visivo (riscontro di scotoma assoluto OD). I PEV hanno documentato un aumento delle latenze nell'OD. La RM encefalo ha documentato lesioni della sostanza bianca sottocorticale bilaterale e del tratto infraorbitario del nervo ottico dx, compatibili con quadro infiammatorio-disimmune del SNC. É stata avviata terapia con IVMP (30 mg/kg/die) per 5 giorni, con successivo *decalage* con prednisone orale (2 mg/kg/die), fino a sospensione dopo 5 settimane. La paziente ha presentato un progressivo miglioramento clinico. La ricerca su liquor è risultata negativa per le bande oligoclonali e autoanticorpi. Su siero è stata riscontrata la positività per anticorpi anti-MOG. Dopo 15 giorni dalle dimissioni ha ripetuto l'esame del FO (nella norma), campo visivo (OD nella norma, quadrantopsia incompleta settore nasale occhio sinistro (OS)) e Tomografia ottica computerizzata (OCT) (OD: aumento dello strato delle fibre nervose retiniche (RNFL) in tutti settori con risparmio del settore temporale; OS: aumento dello RNFL nel supero-nasale). Alla luce del quadro oftalmologico, è stato predisposto nuovo ricovero per un secondo ciclo di terapia corticosteroidea (IVMP a 30 mg/kg/die per 5 giorni e successivo *decalage* con prednisone orale a 2 mg/kg/die per 5 settimane).
La paziente ha proseguito follow-up neuroradiologico e oftalmologico, che hanno documentato una parziale

risoluzione del quadro, per cui, dopo circa 6 mesi, è stata avviata terapia con IVIG (400 mg/kg/die per cinque giorni) che la paziente ha effettuato a cadenza mensile per 18 mesi. Periodicamente, inoltre, ha eseguito esami ematochimici, comprensivi di dosaggio anticorpi anti-MOG (positivi ai controlli semestrali). Al controllo dei 12 e dei 18 mesi rilevata positività anche di anticorpi anti-AQP4.

Caso n° 2

Paziente caucasica, femmina di 4 anni. Giunta alla nostra osservazione, a maggio 2020, per insorgenza di disturbo dell'equilibrio statico e dinamico, cefalea frontale, diplopia, sonnolenza, vertigini e anedonia. In anamnesi riferito episodio similare, circa 7 mesi addietro. All'esame neurologico rilevata esotropia OD, modica bradilalia, deambulazione caratterizzata da marcata instabilità con andatura atassica e subfalciante a dx e riflessi osteo-tendinei (ROT) vivaci ma simmetrici. La RM encefalo e midollo ha documentato lesioni della sostanza bianca sottocorticale e profonda bilateralmente, corpo calloso, nucleo caudato, amigdala, ippocampo, tronco encefalico e cervelletto compatibili con quadro infiammatorio-disimmune del SNC. È stata avviata terapia con aciclovir (30 mg/kg/die) per 10 giorni e IVMP (30 mg/kg/die) per 5 giorni, con successivo *decalage* con prednisone orale (2 mg/kg/die), sospeso dopo 5 settimane. La paziente ha presentato un progressivo miglioramento clinico e del quadro neuroradiologico. La ricerca su liquor non ha rilevato la presenza di bande oligoclonali. A luglio 2022, all'età di 6 anni, recrudescenza clinica caratterizzata dalla comparsa di cefalea frontale, astenia, inappetenza, febbricola e vomito. All'esame neurologico ha presentato nistagmo nello sguardo estremo di lateralità, lieve dismetria alla prova indice-naso bilateralmente (dx > sn) con *freinage* e lievi oscillazioni al Romberg. La RM encefalo ha documentato la comparsa di nuovi focolai lesionali in entrambi gli emisferi, per cui è stata reimpostata terapia con IVMP (30 mg/kg/die) per 5 giorni, con successivo *decalage* con prednisone orale (1-2 mg/kg/die) e sospensione dopo 5 settimane. Anche in questo caso si è assistito ad un progressivo miglioramento clinico. Durante tale degenza ha eseguito altri accertamenti, tra cui visita oculistica con OCT che ha documentato una subatrofia ottica, esami ematochimici e puntura lombare, con riscontro di positività degli anticorpi anti-MOG. I PEV sono risultati non informativi. Alla luce del quadro clinico, a gennaio 2023, ha avviato terapia immunomodulante con rituximab (375 mg/m^2). Periodicamente ha eseguito prelievi ematici per dosaggio CD19 e CD20, azzerati fino a luglio 2023 (CD19 3% e CD20 3.5%). Contestualmente ha ripetuto il prelievo per anticorpi anti-MOG (negativi) e anti-AQP4 (positivi). La RM encefalo ha documentato un discreto incremento in numero ed estensione dei noti focolai lesionali, nonostante la paziente fosse asintomatica. Alla luce del quadro neuroradiologico e sierologico, ha effettuato una dose di richiamo di rituximab. Da allora il quadro neuroradiologico e clinico è rimasto stabile, ma la paziente effettua, ogni 6 mesi circa, una dose di richiamo di rituximab (per periodico incremento dei livelli di CD19 e CD20).

Caso n° 3

Paziente caucasica, femmina di 9 anni. Nulla da segnalare fino all'epoca del ricovero d'urgenza presso la nostra UOC ove è stata condotta, dopo circa una settimana da un'infezione intercorrente (temperatura corporea (TC) fino a un massimo di 38°C e iperemia faringo-tonsillare), per disturbo dell'equilibrio statico e dinamico, lombalgia, tenesmo vescicale, astenia e algie agli arti inferiori (AAII) (sn > dx). All'esame neurologico ha presentato impotenza funzionale agli AAII, riflesso cutaneo plantare (RCP) in flessione bilateralmente, ROT vivaci con sfumata asimmetria di lato (sn > dx). La RM encefalo e midollo con mezzo di contrasto (m.d.c.), eseguita all'ingresso, ha rivelato lesioni della sostanza bianca bilaterale e del tratto cervicale-dorsale, compatibili con quadro infiammatorio-disimmune del SNC. È stata avviata terapia con IVMP (30 mg/kg/die) per 5 giorni, con successivo *decalage* con prednisone orale (2 mg/kg/die), fino a sospensione dopo 5 settimane. La paziente ha presentato un progressivo miglioramento clinico e del quadro neuroradiologico. Ha effettuato, inoltre, elettroencefalogramma (EEG), PEV e PESS, tutti non informativi. É stata riscontrata una positività sul siero per gli anticorpi del Virus Epstein-Barr (EBV) (Virus Capside Antigen (VCA) IgM, VCA IgG e Early Antigen IgG). La ricerca anticorpale su siero ha evidenziato una positività per gli anticorpi anti-AQP4. Durante il follow-up stazionarietà del quadro clinico e neuroradiologico.

Caso n° 4

Paziente caucasico, maschio di 15 anni. Nulla da segnalare fino all'epoca del ricovero d'urgenza presso la nostra UOC ove è stato condotto, dopo qualche giorno da un'infezione intercorrente (TC fino ad un massimo di 39.5°C e disturbi gastrointestinali), con disturbo dell'equilibrio statico e dinamico, ipostenia all'emilato sn (arto inferiore (AI) > arto superiore (AS)), vertigini, eloquio non contestualizzato e pollachiuria. All'esame neurologico ha presentato nistagmo orizzontale, deambulazione caratterizzata da lieve lateropulsione dx, lieve slivellamento alle prove Mingazzini I e Mingazzini II dell'emilato sn (AI > AS), ROT iperelicitabili ai 4 arti, riduzione del riflesso addominale e RCP in estensione bilateralmente. La RM encefalo e midollo, eseguita all'ingresso, ha documentato lesioni del tronco encefalico, dei

peduncoli cerebellari superiori e della sostanza bianca cerebellare profonda bilaterale, compatibili con quadro infiammatorio-disimmune a carico del SNC. È stata avviata terapia con IVMP (30 mg/kg/die) per 5 giorni e successivo *decalage* con prednisone orale (2 mg/kg/die) per 5 settimane con progressivo beneficio clinico e neuroradiologico. Ha eseguito, inoltre, esame del FO (non informativo) e OCT che ha documentato un distacco posteriore del vitreo bilateralmente. EEG, PEV, Potenziali Evocati Acustici (PEA) e PESS sono risultati tutti non informativi. La ricerca su liquor non ha rilevato la presenza di bande oligoclonali. La ricerca anticorpale su siero ha riscontrato una positività per gli anticorpi anti-AQP4. Inoltre, il dosaggio su siero dei sNfL ha evidenziato livelli significativamente elevati rispetto ai valori di riferimento.

Caso n° 5

Paziente caucasica, femmina di 17 anni, adottata all'età di 13 anni. Non disponibili informazioni su gentilizio, gravidanza della minore ed eventuali patologie post-natali e/o dell'accrescimento. Ricoverata presso la nostra UOC per accertamenti clinico-strumentali in merito ad una pregressa diagnosi di Disturbo Borderline di Personalità posta presso altro centro. L'esame neurologico all'ingresso è risultato nella norma. La RM encefalo ha documentato singola lesione a carico del corpo calloso, in prima istanza compatibile con quadro di malattia infiammatorio-disimmune del SNC. Ha eseguito esame del FO (OS = papilla rosea margini netti con lieve accentuazione escavazione papillare, macula e periferia nella norma) e del campo visivo che ha documentato la presenza di scotoma del settore superiore di media entità a dx e di lieve entità a sn. EEG, PEV e PEA sono risultati tutti non informativi. La ricerca anticorpale su siero e liquor è risultata positiva per gli anticorpi anti-AQP4. L'isoelettrofocusing non ha rilevato la presenza di bande oligoclonali. In considerazione dell'età della paziente, è stata rinviata ad altro centro per l'avvio della terapia farmacologica.

Caso n° 6

Paziente caucasico, maschio di 14 anni. Esordio clinico caratterizzato da dolenzia agli AAII, deficit della deambulazione, difficoltà alla minzione, sonnolenza di intensità ingravescente, febbre, cefalea e vomito. All'esame obiettivo neurologico ha presentato disorientamento spazio-temporale, deambulazione atassica, ipostenia a carico degli AAII (dx > sn) e degli AASS (dx > sn) e globo vescicale (per cui è stato posizionato catetere vescicale). La RM encefalo e midollo, con m.d.c., ha rivelato lesioni della sostanza bianca bilaterale, tronco encefalico, nucleo caudato e lenticolare, talamo e ipotalamo, del tratto cervicale e dorsale compatibili con quadro infiammatorio-disimmune a carico del SNC. Per il peggioramento dello stato soporoso, è stato trasferito presso la Terapia Intensiva Pediatrica per la stabilizzazione, dove è stata avviata terapia con IVIG in bolo (2g), aciclovir (30 mg/kg/die) per 10 giorni, ceftriaxone (1,6g x 2 volte/die) per 7 giorni e desametasone (0,6 mg/kg/die) per 5 giorni con successivo *decalage* con prednisone orale (2 mg/kg/die) per 5 settimane. Dall'avvio della terapia il paziente ha presentato un progressivo miglioramento del quadro clinico-neuroradiologico. Ritrasferito presso il nostro reparto è stato sottoposto ad una serie di accertamenti, tra cui l'esame del FO, PESS e PEV, tutti non informativi. I PEM hanno documentato un aumento del tempo di conduzione centrale, mentre l'elettroneurografia (ENG) ha segnalato l'assenza dell'onda F registrata dal nervo sciatico popliteo interno di dx e di sn. La ricerca anticorpale su siero ha rilevato la presenza di anticorpi anti-CV2. Durante il follow-up progressivo miglioramento del quadro clinico e neuroradiologico.

Caso n°7

Paziente caucasica, femmina di 16 anni. Nulla da segnalare fino all'epoca del ricovero d'urgenza presso la nostra UOC, ove la paziente è stata condotta, qualche giorno dopo un fatto infettivo intercorrente (febbre e tosse), per comparsa di deficit nella deambulazione con ipostenia agli AAII, difficoltà alla minzione, disartria, lieve dolenzia ai movimenti di dorsi-flessione nucale e successiva comparsa di stato soporoso. All'esame neurologico ha presentato deambulazione atassica, ipostenia AAII, Romberg positivo, lieve dismetria dell'AS dx alla prova indice naso e ROT ipoelicitabili. La RM encefalo e midollo con m.d.c. ha documentato lesioni della sostanza bianca sottocorticale e profonda bilaterale, corpo calloso, tronco encefalico, nucleo caudato, peduncoli cerebellari medi, tratto cervicale-dorsale e del cono midollare compatibili con quadro infiammatorio-disimmune a carico del SNC. È stata avviata terapia con aciclovir (30 mg/kg/die) per 10 giorni e IVMP (30 mg/kg/die) per 5 giorni, con successivo *decalage* con prednisone orale (2 mg/kg/die), sospeso dopo 5 settimane. L'EEG, l'EMG, l'ENG, PESS, l'esame del FO ed ecocardiogramma sono risultati tutti non informativi. I PEV, i PEA ed i PEM hanno rilevato un aumento dei tempi di conduzione bilateralmente (dx > sn nei motori). L'ecografia vescicale ha mostrato la presenza di vescica ipotonica, per cui è stato posizionato un catetere vescicale. Le indagini condotte su siero hanno rilevato la presenza di anticorpi anti-CV2. È tornata alla nostra osservazione dopo circa sei mesi per follow-up neuroradiologico, dopo avere effettuato un controllo intermedio presso struttura vicino al territorio di residenza. La paziente ha mostrato quasi completa scomparsa della

sintomatologia su descritta (persiste lieve difficoltà nello svuotamento minzionale) e una riduzione del carico lesionale noto alla RM encefalo e midollo.

Caso n° 8

Paziente caucasica, femmina di 15 anni. Nulla da segnalare fino all'epoca del ricovero d'urgenza presso la nostra UOC ove è stata condotta per deficit della deambulazione con ipotonia e ipostenia all'emilato dx (AI > AS). All'esame neurologico ha presentato impotenza funzionale agli AAII, slivellamento a dx alla Mingazzini I, prova di Mingazzini II normosostenuta a sn ma non eseguibile a dx per marcata ipotonia e ipostenia, RCP in estensione dx, ROT asimmetrici (dx < sn). L'esame dei nervi cranici ha documentato minima deviazione bucco-linguale verso dx. Durante il ricovero ha effettuato RM encefalo e midollo con m.d.c. che ha rivelato lesioni della sostanza bianca sn compatibili con quadro infiammatorio-disimmune del SNC. È stata avviata terapia d'attacco con IVMP (30 mg/kg/die) per 5 giorni e successivo *decalage* con prednisone orale (2 mg/kg/die), sospeso dopo 5 settimane. Dall'avvio della terapia la paziente ha presentato una progressiva remissione del quadro clinico, con ripresa della deambulazione. I PESS hanno evidenziato risposte midollari non chiaramente evocabili e corticali presenti. I PEM AAII hanno rilevato un aumento del tempo di conduzione centrale AI dx. La ricerca di auto-anticorpi su siero ha evidenziato una positività per anti-GQ1b e anti-AQP4. Durante il follow-up la paziente ha manifestato un progressivo miglioramento del quadro clinico e del quadro neuroradiologico.

Caso n° 9

Paziente caucasica, femmina di 14 anni. Nulla da segnalare fino all'epoca del ricovero d'urgenza presso la nostra UOC ove la paziente è stata condotta per intense algie muscolari in sede dorso-lombare e a carico degli AAII e deambulazione atassica in corso di iperpiressia da infezione da *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2* (SARS-CoV-2). L'esame neurologico ha evidenziato un disturbo dell'equilibrio statico e dinamico, con andatura atassica e continui tremori posturali specie agli AAII, ROT ipoelicitabili simmetricamente ai 4 arti e Romberg lievemente positivo. Durante la degenza è stata sottoposta a numerose indagini, tra cui esami ematochimici comprensivi di dosaggio anticorpi onconeurali su siero, risultati positivi per anti-SOX1. La RM encefalo e midollo con m.d.c. ha documentato lieve ampliamento similcistico degli spazi liquorali retrovermiani. I PESS AAII hanno rilevato risposte midollari non chiaramente evocabili, mentre le corticali nella norma. Visita oculistica e FO sono risultate nella norma. Durante la degenza è stata avviata terapia d'attacco con IVMP (30 mg/kg/die) per 5 giorni, con successivo *decalage* con prednisone orale (2 mg/kg/die), fino a sospensione dopo 5 settimane. Dall'avvio della terapia la paziente ha presentato un progressivo miglioramento del quadro clinico. Nel sospetto di patologia paraneoplastica, ha effettuato radiografia AAII, follow-up neuroradiologico (con stazionarietà del quadro noto), EMG ed ENG, ecografia mammaria ed addominale, tutti risultati non informativi. Dopo circa un mese, la paziente ha effettuato un secondo ricovero per lieve recrudescenza della sintomatologia con mialgie e deambulazione incerta; in tale occasione la sintomatologia si è risolta spontaneamente in pochi giorni. La paziente ha effettuato follow-up con stazionarietà del quadro clinico e neuroradiologico. Alla luce della persistente positività per gli anticorpi onconeurali sta inoltre proseguendo screening primario presso centro oncologico pediatrico.

Caso n°10

Paziente caucasico, maschio di 2 anni, con storia di pregresse convulsioni febbrili. Il paziente è giunto alla nostra osservazione in regime di ricovero d'urgenza per comparsa, in corso di infezione da SARS-CoV-2, di progressiva astenia, debolezza, rifiuto alla deambulazione, rallentamento ideomotorio e facile irritabilità. All'esame neurologico ha presentato deficit della deambulazione con atassia sensitiva, andatura atassica-subfalciante (dx > sn), ipostenia del cingolo pelvico, ipertono agli AAII (dx > sn), ROT iperelicitabili e simmetrici ai 4 arti, clono bilaterale, RCP in estensione con Duprè bilaterale. La RM encefalo e midollo con m.d.c. ha rivelato lesioni del tronco encefalico compatibili con quadro infiammatorio-disimmune del SNC per cui è stata avviata terapia d'attacco con IVMP (30 mg/kg/die) per 5 giorni e successivo *decalage* con prednisone orale (2 mg/kg/die) per 5 settimane. L'esame del FO, PEV, EEG in veglia, EMG e ENG sono risultati non informativi. La ricerca anticorpale su siero è risultata negativa. Il dosaggio dei sNfL ha evidenziato livelli significativamente elevati rispetto ai valori di riferimento. Per una risposta incompleta ai corticosteroidi, è stato intrapreso un ciclo di terapia con IVIG (400 mg/kg/die) per 5 giorni, con un parziale effetto positivo. In corso di degenza, il paziente ha avviato trattamento fisioterapico/psicomotorio, che ha proseguito per alcuni mesi, con lento ma progressivo miglioramento della sintomatologia. Dopo circa 3 mesi, a seguito di un episodio influenzale, con concomitante provvisoria sospensione del trattamento abilitativo, il paziente ha presentato un nuovo peggioramento delle abilità neuromotorie. Pertanto, ha effettuato nuovo ricovero presso la nostra UOC che si è interrotto, contro parere sanitario, prima dell'esecuzione degli accertamenti programmati.

RISULTATI

I dati diagnostici e di laboratorio relativi ai 10 pazienti sono sintetizzati nelle Tabelle I, II e III. All'esordio, la manifestazione più frequente (80%) è stata il deficit della deambulazione, seguito da segni cerebellari (60%), piramidali (50%), oculari (30%), vescicali (30%) e alterazioni dell'eloquio (30%). Un paziente è rimasto asintomatico.
Gli esami sierologici hanno mostrato la presenza di anticorpi anti-AQP4 in 6 pazienti e anti-MOG in 2. In 9 pazienti è stata riscontrata la presenza di anticorpi contro antigeni neuronali. Due pazienti hanno effettuato dosaggio dei sNfL, risultati significativamente elevati rispetto ai valori di riferimento in entrambi i casi. Le RM hanno evidenziato lesioni infiammatorie del SNC in 8 pazienti, mentre i test elettrofisiologici hanno mostrato anomalie nella conduzione nervosa.
Il trattamento con IVMP e IVIG ha portato a un miglioramento clinico nella maggior parte dei pazienti. Due pazienti hanno avuto recidive, uno dei quali ha avviato cicli di terapia con rituximab.

DISCUSSIONE

Le malattie autoimmuni del SNC rappresentano un ampio spettro di condizioni con diversa eziologia e patogenesi, in cui il sistema immunitario è responsabile dei sintomi neuropsichiatrici [5]. Per quanto riguarda i sintomi d'esordio, la letteratura è divisa: alcuni studi sostengono che nei bambini le manifestazioni neurologiche, come disturbi del movimento e deficit neurologici focali, siano più evidenti rispetto alle alterazioni comportamentali [3]. Di contro, altri autori, affermano che alterazioni, quali irritabilità, iperattività, disturbi del sonno e psicosi, rappresentino una manifestazione più comune nei bambini rispetto agli adulti [4].
Nel nostro campione, l'80% dei pazienti ha manifestato, come sintomo d'esordio, deficit della deambulazione; altri segni clinici frequentemente riscontrati sono stati: segni piramidali (50%), segni cerebellari (60%), sintomi oculari (30%), sintomi vescicali (30%), alterazioni dell'eloquio (30%). Inoltre un singolo caso è risultato asintomatico. Nel nostro report, quattro dei casi selezionati hanno riportato alterazioni del comportamento (irritabilità, anedonia, rallentamento ideomotorio) (Tab. I). Otto pazienti hanno manifestato sintomi riconducibili ad episodio infettivo durante la fase d'esordio del quadro neurologico o nelle settimane precedenti l'esordio (Tab. II).
La diagnosi delle malattie infiammatorie anticorpo-mediate viene effettuata tramite l'identificazione di anticorpi contro recettori della superficie cellulare neuronale, canali ionici o proteine. Tuttavia, in alcuni casi, gli anticorpi non vengono identificati e la diagnosi è clinica, basata sull'esclusione di diagnosi alternative [5].
L'anticorpo sierico più frequentemente riscontrato nel nostro campione è stato l'anti-AQP4, presente in 6 dei 10 pazienti analizzati (Tab. I). Il 50% del campione ha effettuato una rachicentesi diagnostica, con rilevazione di positività anticorpale per anti-MOG in un caso e anti-AQP4 in un altro (Tab. III).
Una forma comune di malattia infiammatoria autoimmune del SNC in età pediatrica è quella associata agli anticorpi anti-MOG, riscontrati nel siero di due dei pazienti esaminati (caso 1 e 2) [5]. Le presentazioni cliniche più comunemente associate includono ADEM, NO e MT. I bambini con anticorpi anti-MOG seguono frequentemente un decorso monofasico della malattia;

Tabella I. Fenotipi clinici dei casi presentati.

Pz	Anticorpi rilevati su siero	NfL	Segni cerebellari	Segni piramidali	Areflessia	Sintomi oculari	Sintomi vescicali	Deficit della deambulazione	Alterazioni comportamentali	Alterazioni dell'eloquio
1	Anti-MOG Anti-AQP4	-	-	-	-	+	-	-	-	-
2	Anti-MOG Anti- AQP4	-	+	-	-	+	-	+	+	+
3	Anti- AQP4	-	-	+	-	-	+	+	-	-
4	Anti- AQP4	+	+	+	-	+	-	+	-	+
5	Anti- AQP4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	Anti-CV2	-	+	+	-	-	+	+	+	-
7	Anti-CV2	-	+	-	-	-	+	+	+	+
8	Anti GQ1b Anti-AQP4	-	-	+	-	-	-	+	-	-
9	Anti - SOX1	-	+	-	-	-	-	+	-	-
10	//	+	+	+	-	-	-	+	+	-

Legenda: AQP4 = Acquaporina4; MOG = Glicoproteina Oligodendrocitaria Mielinica; NfL = Neurofilamenti a catena leggera; Pz = paziente; SOX1 = Anti-SRY-related H MG-box gene 1.

circa il 20-34% sviluppa una malattia recidivante, come nel caso 2, che ha necessitato di trattamento con rituximab, come da protocollo terapeutico di seconda linea delle forme recidivanti-remittenti [3]. Entrambi i casi descritti hanno mostrato una doppia sieropositività, per anticorpi anti-AQP4 e anti-MOG, presentando una modalità d'esordio differente.

Il caso 1 ha presentato un quadro maggiormente riconducibile alla NMOSD, mentre, il caso 2 un tipico quadro di MOGAD. Quest'ultimo, inoltre, ha presentato un esordio molto precoce, con quadro clinico aggressivo, spiccata suscettibilità ai virus neurotropi e una frequente riattivazione dei focolai, accertata da esami neuroradiologici, configurando un decorso recidivante-remittente.

Tabella II. Modalità di esordio e terapia in fase acuta dei casi presentati.

Pz	Sesso	Età all'esordio	Sospetto evento trigger	Febbre > 38°C	Presentazione clinica	Decorso	Terapia
1	F	8 aa	--	No	Calo del visus OD	Monofasico	Prednisone (1 mg/kg/die)
2	F	4 aa	--	No	Diplopia Disturbo dell'equilibrio statico e dinamico Vertigini Cefalea Sonnolenza Anedonia	Polifasico	IVMP (30 mg/kg/die) ACV (30 mg/kg/die)
3	F	9 aa	Infezione delle alte vie aeree	Si	Disturbo dell'equilibrio statico e dinamico Lombalgia Astenia e algia AAII (sn > dx) Tenesmo vescicale	Monofasico	IVMP (30 mg/kg/die)
4	M	15 aa	Gastroenterite	Si	Eloquio non contestualizzato Disturbo dell'equilibrio statico e dinamico Ipostenia emilato sn (AI > AS) Vertigini Pollachiuria	Monofasico	IVMP (30 mg/kg/die)
5	F	17 aa	--	No	Asintomatica	Monofasico	--
6	M	14 aa	Gastroenterite	Si	Disorientamento spazio-temporale Deficit deambulazione Dolenzia AAII Globo vescicale Cefalea Rallentamento ideomotorio	Monofasico	IVIG (2g/die) Desametasone (0,6 mg/kg/die) ACV (30 mg/kg/die)
7	F	16 aa	Infezione delle alte vie aeree	Si	Stato soporoso Disartria Dolenzia agli AAII Globo vescicale Lieve dolenzia ai movimenti di dorsi-flessione nucale	Monofasico	IVMP (30 mg/kg/die) ACV (30 mg/kg/die)
8	F	15 aa	--	No	Deficit della deambulazione Ipotonia e ipostenia emilato dx (AI > AS)	Monofasico	IVMP (30 mg/kg/die)
9	F	14 aa	--	Si	Deambulazione atassica Mialgie AAII	Monofasico	IVMP (30 mg/kg/die)
10	M	2 aa	--	Si	Deficit della deambulazione Astenia Rallentamento ideomotorio	Polifasico	IVMP (30 mg/kg/die)

Legenda: aa = anni; AAII = arti inferiori; ACV = Aciclovir; AI = arto inferiore; AS = arto superiore; dx = destro; g = grammi; F = femmina; IVMP = metilprednisolone per via endovenosa; kg = chilogrammo; M = maschio; mg = milligrammi; OD = occhio destro; Pz = paziente; sn = sinistro.

Tabella III. **Indagini laboratoristiche, strumentali ed elettrofisiologiche dei casi presentati.**

Pz	RM							Elettrofisiologia					Liquor		
	SB	SG	Tronco encefalico	Cervelletto	Midollo spinale	Pattern lesionale	GE	EMG	ENG	PESS	PEM	PEV	Conta cellulare mm2	IEF	Anticorpi
1	+	-	-	-	-	Monolaterale	Sì	/	/	/	NI	↑ TCC OD e OS	10	Assenti	Negativi
2	+	+	+	+	-	Bilaterale	No	/	/	/	/	NI	27	Assenti	Anti-MOG
3	+	-	-	-	Cervicale Dorsale	Bilaterale	No	/	/	NI	/	NI	/	/	/
4	-	-	+	+	-	Bilaterale	No	/	/	NI	/	NI	13	Assenti	Negativi
5	+	-	-	-	-	Monolaterale	/	/	/	/	/	NI	NI	Assenti	Anti-AQP4
6	+	+	+	-	Cervicale Dorsale	Bilaterale	Si	/	SPI dx-sn: assenza dell'onda F	NI	↑ TCC	NI	6	Assenti	Negativi
7	+	+	+	-	Cervicale Dorsale Cono midollare	Bilaterale	Sì	NI	NI	↑ TCC	↑ TCC dx > sn	↑ TCC OD-OS	/	/	/
8	+	-	-	-	-	Monolaterale	Sì	/	/	AAII: PE midollari non chiaramente evocabili	↑ TCC AI dx	/	/	/	/
9	-	-	-	-	-	/	No	NI	NI	AAII: PE midollari non chiaramente evocabili	NI	NI	/	/	/
10	-	-	+	-	-	-	No	NI	NI	/	/	NI	/	/	/

Legenda: AAII = arti inferiori; AI = arto inferiore; anti-MOG = anti-Glicoproteina Oligodendrocitaria Mielinica; anti-AQP-4 = Acquaporine-4; dx = destro; EMG = elettromiografia; ENG = elettroneurografia; FLAIR = Fluid Attenuated Inversion Recovery; GE = gadolinium enhancement; HSV-6 = Human herpesvirus 6; IEF = Bande Oligoclonali; mm2 = millimetri quadrati; NI = non informativo; No = assenza di enhancement contrastografico; OD = occhio destro; OS = occhio sinistro; PEM = potenziali evocati motori; PESS = potenziali evocati somato-sensoriali; PE = Potenziali Evocati; PEV = potenziali evocati visivi; PUM = Potenziali d'unità motoria; Pz = paziente; RM = risonanza magnetica; sn = sinistro; SB: Sostanza Bianca cerebrale; SG: Sostanza Grigia cerebrale; Si = presenza di enhancement contrastografico; SPI = sciatico popliteo interno (nervo tibiale); St = Sostanza; TCC = Tempo di Conduzione Centrale; TR = tempo di ripetizione; / = dato non disponibile; + = presenza di lesioni compatibili con quadro infiammatorio-disimmune; - = assenza di lesioni compatibili con quadro infiammatorio-disimmune.

Sebbene la doppia sieropositività sia una condizione estremamente rara, è stata precedentemente descritta in letteratura. Infatti, uno studio retrospettivo condotto nel 2020 su un campione di circa 15.000 pazienti ha rilevato la coesistenza dei due anticorpi in 10 casi, sebbene con titoli diversi [7]. In questi casi, il quadro era maggiormente orientato verso la NMOSD piuttosto che verso la MOGAD, verosimilmente per la presenza di elevati titoli di AQP4-IgG e bassi titoli di MOG-IgG determinati attraverso un test citofluorimetrico clinicamente convalidato (BD FACSCanto II [BD Biosciences]) [7]. Un altro studio ha identificato 10 casi di doppia sieropositività su 125 soggetti, rilevando che il quadro clinico associato ai due anticorpi era più grave rispetto a quello osservato nei pazienti con il solo fenotipo MOGAD, poiché presentavano un decorso multifasico e una maggiore predisposizione alle recidive, presumibilmente per l'azione sinergica dei due autoanticorpi [8,9].

Oltre ai casi 1 e 2, è stata riscontrata la presenza di anticorpi anti-AQP4 anche nei casi 3, 4, 5 e 8. Nel dettaglio, i casi 3, 4 e 8 hanno manifestato sintomi di mielite (es.: difficoltà minzionale, ipostenia AAII), in assenza di un chiaro danno rilevato alle valutazioni neuroradiologiche a carico del midollo o la presenza di sintomatologia compatibile con neurite ottica, che potesse quindi giustificare la diagnosi di NMOSD [10].

La positività per gli anticorpi anti-AQP4 in 6 dei 10 casi, anche in assenza di manifestazioni cliniche congruenti con quanto riportato in letteratura, suggerisce la possibilità di una cross-reattività o di un limite metodologico del test impiegato per il dosaggio.

Sarebbe opportuno analizzare più in dettaglio il caso 5, che è giunto alla nostra osservazione con diagnosi di Disturbo Borderline di Personalità. Non si può escludere che, in epoca precedente all'accesso presso il nostro centro, la paziente abbia presentato un peggioramento del quadro psichiatrico già noto a seguito dell'insorgenza della lesione neuroradiologica, poiché si è trattato di un riscontro accidentale. Distinguere i disturbi psichiatrici primari dalle manifestazioni psichiatriche legate alle malattie autoimmuni del SNC può essere complicato, specialmente in assenza di sintomi neurologici evidenti [11]. In questo contesto, alcuni segni di allarme possono orientare verso una diagnosi di malattia autoimmune del SNC, tra cui l'insorgenza rapida (entro 3 mesi) di almeno uno dei seguenti sintomi principali, escludendo altre patologie: disfunzioni cognitive o comportamentali che suggeriscono un disturbo psichiatrico, disfunzioni del linguaggio (incluso il mutismo), crisi epilettiche, disturbi del movimento, riduzione del livello di coscienza o disfunzioni autonomiche (come l'ipoventilazione centrale) [12].

Nel siero dei casi 6 e 7 è stata rilevata la presenza di anticorpi anti-CV2. Entrambi hanno presentato un esordio caratterizzato principalmente da disturbi della deambulazione e sintomi vescicali. Nessuno dei due ha sviluppato epilessia generalizzata post-infiammatoria, corea, manifestazioni oculari, mielopatia e neuropatia periferica, che secondo quanto riportato in letteratura, sono manifestazioni frequentemente associate all'encefalite da anticorpi anti-CV2 [13]. In entrambi i casi, è stato sospettato un trigger infettivo: l'EBV è stato individuato nel caso 6, mentre nel caso 7, pur avendo presentato un episodio infettivo delle vie aeree superiori, non è stato determinato un agente eziologico specifico. Alcuni studi descrivono un'associazione anticorpo-agente infettivo identificando come virus causativo il Virus Herpes Simplex tipo 1(HSV-1) [14]. Gli anticorpi anti-CV2, insieme agli anti-Ri, anti-Yo, anti-Ma2/Ta rappresentano quelli maggiormente associati al rischio di neoplasia, perlopiù negli adulti. I tumori più comunemente associati sono quello polmonare, testicolare, mammario, il teratoma ovarico, la malattia di Hodgkin ed il timoma. Pertanto, è stato effettuato uno screening oncologico che non ha evidenziato lesioni neoplastiche nei distretti più frequentemente interessati [15].

Il caso 8 ha mostrato positività agli anticorpi anti-GQ1b, in associazione agli anticorpi anti-AQP4. Le principali condizioni cliniche associate alla positività degli anticorpi anti-GQ1b sono la Sindrome di Miller-Fisher, l'encefalite del tronco encefalico di Bickerstaff e la Sindrome di Guillain-Barré con oftalmoplegia. Esistono forme limitate della sindrome da anticorpi anti-GQ1b che si presentano con uno o due della triade clinica tipica della sindrome di Miller-Fisher, rendendo più complessa la diagnosi. Va inoltre sottolineato che la positività agli anti-GQ1b potrebbe rappresentare un epifenomeno in presenza di altri disturbi autoimmuni [16]. Nel caso da noi riportato, la paziente ha presentato atassia e marcata ipotonia e ipostenia dell'emilato dx, senza un quadro clinico pienamente sovrapponibile alle sindromi sopra menzionate. Tuttavia, la sindrome da anticorpi anti-GQ1b atipica, considerata un sottotipo di questa malattia, può presentare una vasta gamma di manifestazioni cliniche, tra cui paralisi facciale centrale o periferica, atassia, alterazioni sensoriali dei nervi periferici e astenia. Pertanto, le manifestazioni cliniche della sindrome da anticorpi anti-GQ1b sono variegate e la positività per l'anticorpo anti-GQ1b nel siero costituisce la base diagnostica per questa sindrome. La malattia autoimmune associata agli anticorpi anti-GQ1b è spesso indotta da infezioni microbiche, come *Campylobacter jejuni* o *Haemophilus influenzae*. Tuttavia, nel caso descritto, la paziente non ha riferito alcuna sintomatologia riconducibile ad infezioni nelle settimane precedenti [17].

Il caso 9 ha presentato una positività per anticorpi anti-SOX1. Considerando che questi anticorpi sono classificati come onconeurali ad alto rischio, la paziente è

stata sottoposta a uno screening oncologico, che non ha evidenziato la presenza di neoplasie maligne. Ai follow-up successivi, effettuati ad 1 mese e 6 mesi dopo la presentazione iniziale, nuovi test, condotti con lo stesso approccio metodologico e di laboratorio, hanno confermato la positività agli anti-SOX1 nel siero. In letteratura tali anticorpi sono stati inizialmente descritti negli adulti nel contesto di Sindromi Neurologiche Paraneoplastiche (PNS), dove sono considerati un fattore di alto rischio, con una correlazione superiore al 90% con la presenza di tumori. Tuttavia, le PNS sono estremamente rare nei bambini [18]. In letteratura sono descritti diversi casi di pazienti con disturbi neurologici senza condizioni neoplastiche associate [19]. Non è stato possibile stabilire una relazione causale tra gli anticorpi anti-SOX1 e la presentazione clinica della paziente. È plausibile che la positività agli anti-SOX1 non sia correlata alle attuali condizioni della paziente.

Nel caso 10, la misurazione dei livelli sNfL è stata effettuata come indagine supplementare per monitorare il danno neuronale, dato che altre indagini diagnostiche, incluse le ricerche anticorpali, non avevano identificato un agente eziologico responsabile. Sebbene l'uso dei sNfL non sia di routine nella pratica clinica delle malattie infiammatorie del SNC, la loro misurazione è stata indicata per valutare indirettamente la gravità del danno neuronale e l'attività della malattia. Studi recenti hanno infatti dimostrato che i sNfL possono essere utili come biomarcatori di danno assonale in diverse condizioni neurologiche, fornendo informazioni prognostiche anche in assenza di una diagnosi anticorpo-mediata [20]. Nel caso specifico, il dosaggio dei sNfL è stato utilizzato come biomarcatore surrogato del danno neuronale, in un contesto di diagnosi anticorpo-negativa. A riguardo, dati di letteratura sottolineano come le forme anticorpo-negative siano sovrapponibili alle forme anticorpo-positive in termini di caratteristiche cliniche, trattamento e risposta terapeutica [21].

CONCLUSIONI

Le malattie autoimmuni del SNC in età pediatrica rappresentano un insieme eterogeneo di condizioni complesse, la cui varietà clinica e immunopatologica è emersa chiaramente dai dati raccolti nel nostro studio. Nei pazienti analizzati, è stata riscontrata una prevalenza di deficit della deambulazione, segni piramidali e cerebellari. L'identificazione di anticorpi anti-MOG, anti-AQP4, anti-CV2, anti-GQ1b e anti-SOX1 ha fornito un quadro immunologico rilevante, sebbene in molti casi non sia stata evidenziata una correlazione diretta con le manifestazioni cliniche osservate.

Il trattamento delle fasi acute con IVMP e IVIG ha determinato un miglioramento significativo, ma la coesistenza di autoanticorpi ha reso più complessa la gestione di alcuni casi, creando un *overlap* fenotipico che ha complicato l'inquadramento diagnostico. In questo contesto, risulta fondamentale avviare tempestivamente un trattamento empirico in presenza di un forte sospetto clinico, in attesa di conferma diagnostica.

Lo studio ha evidenziato l'importanza di riconoscere l'eterogeneità clinica nelle patologie anticorpo-mediate e ha sollevato il dubbio di una possibile cross-reattività o di limiti metodologici nei test diagnostici disponibili. La discrepanza tra i risultati sierologici e i quadri clinici osservati sottolinea la necessità di ulteriori ricerche per comprendere meglio le basi immunologiche di queste malattie e per identificare precocemente cluster clinici e biomarcatori prognostici. Infine, è essenziale personalizzare la gestione terapeutica basandosi su una diagnosi precoce e accurata, con l'obiettivo di migliorare gli esiti a lungo termine e ridurre il rischio di recidive nei pazienti pediatrici con malattie autoimmuni del SNC.

Bibliografia

1 Kang Q, Liao H, Yang L, et al. Clinical analysis of 173 pediatric patients with antibody-mediated autoimmune diseases of the central nervous system: a single-center cohort study. Front Immunol 2023;14:1140872.

2 Malani Shukla N, Lotze TE, Muscal E. Inflammatory Diseases of the Central Nervous System. Neurol Clin 2021;39:811-828.

3 Hardy D. Autoimmune Encephalitis in Children. Pediatr Neurol 2022;132:56-66.

4 Cellucci T, Van Mater H, Graus F et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020;7:e663.

5 Hutchinson ML, Yeshokumar AK, Armangue T. Antibody-Mediated Encephalitis in Children: Focus on Diagnostic Clues and Acute Symptom Management. Semin Pediatr Neurol 2021;37:100873.

6 Matricardi S, Farello G, Savasta S et al. Understanding Childhood Neuroimmune Diseases of the Central Nervous System. Front Pediatr. 2019; 19;7:511.

7 Kunchok A, Chen JJ, McKeon A, et al. Coexistence of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4 Antibodies in Adult and Pediatric Patients. JAMA Neurol 2020;77:257-259.

8 Dhar D, Mahadevan A, Nagaraj AR, et al. Rare Encephalitis-Like Presentation of a Pediatric Patient with Dual Positive Aquaporin-4 and Myelin Oligodendrocyte Antibodies: a Case Report with Review of Literature. Ann Indian Acad Neurol 2023;26:1021-1024.

9 Yan Y, Li Y, Fu Y, et al. Autoantibody to MOG suggests two distinct clinical subtypes of NMOSD. Sci China Life Sci 2016;59:1270-1281.

10 Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM et al.

Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis. Arch Neurol 2012;69:1176-80.

11 Abu Melha AA, Aldress AS, Alamri F et al. Prognostic factors and treatment outcomes in pediatric autoimmune encephalitis: a multicenter study. Front Neurol 2024;15:1441033

12 Gurrera RJ. Recognizing psychiatric presentations of anti-NMDA receptor encephalitis in children and adolescents: a synthesis of published reports. Psychiatry Clin Neurosci 2019;73:262-268.

13 Wang S, Hou H, Tang Y, et al. An overview on CV2/CRMP5 antibody-associated paraneoplastic neurological syndromes. Neural Regen Res 2023;18:2357-2364.

14 Lubarski K, Mania A, Michalak S, et al. The Clinical Spectrum of Autoimmune-Mediated Neurological Diseases in Paediatric Population. Brain Sci 2022;12:584.

15 Braczkowski M, Soszyński D, Sierakowska A, et al. Autoimmune Encephalitis with Antibodies: Anti-NMDAR, Anti-AMPAR, Anti-GQ1b, Anti-DPPX, Anti-CASPR2, Anti-LGI1, Anti-RI, Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-CV2 and Anti-GABAAR, in the Course of Psychoses, Neoplastic Diseases, and Paraneoplastic Syndromes. Diagnostics (Basel) 2023;13:2589.

16 Lee SU, Kim HJ, Choi JY et al. Expanding Clinical Spectrum of Anti-GQ1b Antibody Syndrome: A Review. JAMA Neurol 2024;81:762-770.

17 Deng J, Wu L, Wei S et al. Atypical anti-GQ1b antibody syndrome presenting with vomiting as the initial symptom: a case report and literature review. BMC Neurol 2023;23:170.

18 Wijnand A, Verhelst H. Anti-SOX1 Antibodies in a 3-Year-old Girl, Post-Varicella. Child Neurol Open 2023;10:2329048X231200613.

19 Douma B, Ben Younes T, Benrhouma H et al. Autoimmune Encephalitis in Tunisia: Report of a Pediatric Cohort. J Immunol Res 2021;2021:6666117.

20 Lin T, Mao H, Huang S et al. Association between aromatic amines and serum neurofilament light chain as a biomarker of neural damage: a cross-sectional study from NHANES. Front Public Health 2024;12:1344087.

21 Hacohen Y, Wright S, Waters P et al. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84:748-55.

L'INTERVISTA

Intervista al Prof. Oliviero Bruni, Neuropsichiatra infantile, Professore ordinario presso l'Università La Sapienza di Roma

a cura di Costanza Varesio della Redazione GINPEE

Oggetto dell'intervista: Oliviero Bruni, Giovanni Biggio, Emanuela Malorgio, Lino Nobili. *Insomnia in children affected by autism spectrum disorder: The role of melatonin in treatment.* Sleep Med. 2024 Jul:119:511-517. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2024.05.046.

Visualizza qui la video intervista https://vimeo.com/1035899281

Per il terzo numero del 2024 intervistiamo il professor Oliviero Bruni, Neuropsichiatra infantile, Professore ordinario presso l'Università La Sapienza di Roma, che ha dedicato la propria attività clinica e di ricerca al sonno in età evolutiva. Il tema dell'intervista è un recente articolo pubblicato su *Sleep Medicine*, in cui si tratta il tema dell'insonnia nei pazienti affetti da disturbo dello spettro autistico, con un particolare focus sul ruolo della melatonina nel trattamento.

Professore, le chiedo di raccontare ai nostri lettori l'origine di questo lavoro.

R. Questo lavoro è nato dall'esigenza di fornire un quadro più accurato circa l'utilizzo della melatonina da parte dei neurologi, psichiatri, neuropsichiatri infantili per il trattamento dei disturbi del sonno ed in particolare dell'insonnia nei bambini con disturbo dello spettro autistico. Sappiamo che esiste una prevalenza molto elevata di problematiche di sonno in alcuni soggetti con disturbo dello spettro autistico, che coinvolgono tutto l'ambiente familiare. In particolare, i bambini con disturbo dello spettro autistico hanno una difficoltà spesso ad iniziare il sonno e una difficoltà a mantenere il sonno, quindi è un problema fondamentalmente di insonnia che può in qualche modo anche influire sul comportamento diurno dei bambini. Spesso i genitori riferiscono che, a seguito di notti in cui il bambino dorme male, per esempio, non riesce a seguire le terapie riabilitative, oppure a seguire una lezione in ambito scolastico. Quindi il sonno va considerato come un problema che non riguarda solo la notte ma tutte le 24 ore, e che quindi influisce sullo sviluppo del bambino con disturbo dello spettro autistico, specie se i disturbi del sonno sono particolarmente accentuati in epoca precoce. Quindi, quello che può succedere è che un' alterazione del sonno in epoca precoce può determinare una serie di problematiche, anche dei disturbi mentali o un peggioramento o un aggravamento anche dei sintomi core dell'autismo. Quindi, intervenire in epoca precoce è estremamente importante al fine di prevenire anche alterazione dello sviluppo, che già questi bambini hanno di per sé.

Professore, ci può presentare gli autori di questo lavoro?

R. Siamo il professor Giovanni Biggio, che è un neurofarmacologo di fama rilevante a livello nazionale e internazionale; la dott.ssa Emanuela Malorgio che è una pediatra esperta in medicina del sonno, anche lei con una vasta esperienza su bambini sia con sviluppo tipico che bambini con alterazioni del neurosviluppo; e poi c'è il professor Lino Nobili che è il direttore della Clinica di Neuropsichiatria Infantile dell'ospedale Gaslini di Genova. Quindi, sono tre persone che hanno dato un'impronta particolare a questo articolo, con un approccio da diversi punti di vista. Abbiamo cercato di integrare le conoscenze attuali per poter dare un quadro più chiaro dell'utilizzo della melatonina in questi in questi bambini.

Quali sono i principali obiettivi del lavoro, qual è stata la metodologia di svolgimento e quali sono stati poi i risultati del lavoro?

R. Questo è un lavoro di *review*, quindi per quanto concerne la metodologia c'è stata prima una ricerca bibliografica molto accurata, specialmente degli ultimi 10 anni, abbiamo letto gli articoli, abbiamo individuato i punti chiave che poi sono stati rielaborati. Una revisione sistematica della letteratura ci ha portato a definire quali sono dal punto di vista pratico le cose da fare quando ci troviamo di fronte a un bambino con disturbo dello spettro autistico e disturbo del sonno. Quindi, gli

obiettivi erano quelli di dare proprio delle indicazioni su che tipo di melatonina somministrare ed eventualmente anche il dosaggio da utilizzare.

Alla luce dei risultati, quali conclusioni si possono trarre e quali potrebbero essere i take home message per la nostra pratica clinica quotidiana?

R. Gli unici lavori scientifici con una metodologia accurata sull'insonnia sono quelli con l'utilizzo della melatonina. Poi ci sono anche lavori con l'indicazione di usare altri farmaci, come per esempio i farmaci cosiddetti Z, le Zeta drug, che però non hanno dato particolari miglioramenti in questi bambini, ed altri tipi di farmaci anche non hanno portato ai risultati che ci si aspettava. Quindi, gli unici lavori che hanno dato qualche miglioramento del sonno dei bambini sono stati quelli legati alla melatonina e, in particolare, a una certa tipologia di melatonina. Perché dico questo? Perché noi sappiamo che esistono tantissimi prodotti da banco per la melatonina. Alcuni di questi prodotti hanno una certificazione per cui sono fatti secondo un procedimento farmaceutico e quindi sono affidabili; altri di questi prodotti, specialmente in altri paesi, in particolare negli Stati Uniti, hanno dei contaminanti all'interno e poi quello che viene scritto sul foglietto illustrativo non corrisponde all'effettiva quantità somministrata. Gli studi hanno dimostrato, per esempio, che in qualche caso c'era una dose molto inferiore di melatonina in una compressa, oppure superiore fino al 450%, quindi, una quantità notevolmente superiore. Oppure c'erano dei contaminanti, come il triptofano, e in 8 dei supplementi che sono stati analizzati c'era addirittura la serotonina, una sostanza che può dare una serie di effetti collaterali piuttosto rilevanti. Da un'ulteriore analisi di prodotti negli Stati Uniti, specialmente prodotti particolari in cui era inserito anche il cannabibliolo, ha documentato la presenza di metaturina e tantissime altre sostanze. In Italia troviamo prevalentemente sostanze come il magnesio, oppure altre sostanze di tipo erboristico come la passiflora, la valeriana, la melissa, eccetera; ma non, per esempio, cannabidiolo, come avviene negli Stati Uniti. Quindi, dobbiamo stare attenti anche a che tipo di melatonina somministriamo; e l'altro problema è che siccome c'è stato un incremento enorme dell'utilizzo della melatonina negli ultimi anni in tutti i paesi del mondo, c'è stato anche un aumento delle ingestioni accidentali di melatonina. I dati sull' ingestione accidentale di melatonina sono stati pubblicati in un lavoro in cui vengono riportati circa 260.000 casi di ingestione accidentale di melatonina, con alcuni che hanno richiesto ricovero ospedaliero. La gran parte di questi, per fortuna, non ha dato nessun tipo di conseguenza. Quindi, i bambini sono tornati a casa senza nessun tipo di conseguenza perché la melatonina è un prodotto abbastanza sicuro. Però, appunto, in alcuni casi in cui c'è stata la necessità di un ricovero, alcuni sono andati anche in terapia intensiva, non sappiamo quanta ne abbiano assunta. Ci sono stati due casi di morte su 260.000 ingestioni. Andando a leggere bene l'articolo si vede questi due casi erano un bambino di tre mesi e uno di 13 mesi, quindi ingestione accidentale non può essere stata. Sono stati i genitori che hanno somministrato, magari così inconsapevolmente, quantità tossiche di melatonina oppure una melatonina che non era così pura come poteva essere quella che c'è in Italia. C'è un prodotto, invece, che è la melatonina a rilascio prolungato, che è quella su cui ci sono più studi, è quella maggiormente studiata, che ha la possibilità di essere assunta anche da bambini autistici con problemi di ingestione, perché sono delle pillole molto piccole che possono essere ingerite direttamente, perché la melatonina a rilascio prolungato va ovviamente ingerita come compressa intera. E la melatonina a rilascio prolungato probabilmente ha un'efficacia anche sui risvegli notturni. La melatonina a rilascio immediato ha una potenza enorme per l'addormentamento, quindi riesce a dare un input per l'addormentamento molto forte, ma non è così efficace per i risvegli notturni; mentre la melatonina a rilascio prolungato sembrerebbe a lungo termine anche avere un'efficacia sui risvegli notturni. Insomma, mi sembra che le indicazioni siano queste: il dosaggio che viene utilizzato solitamente è un milligrammo. Ma in questi bambini con disturbi del neurosviluppo dobbiamo salire a due milligrammi, a 5 milligrammi o anche a 10 milligrammi di melatonina, perché questi bambini hanno bisogno di un input maggiore perché tutti i bambini con disturbi dello spettro autistico hanno bassi livelli di melatonina.

Grazie professore.

R. Grazie a lei e spero che quello che abbiamo detto e che l'articolo possa dare maggiori informazioni sull'utilizzo di questa molecola, così largamente utilizzata dai pediatri e dai neuropsichiatri infantili. Grazie.

L'INTERVISTA

Intervista alla Dott.ssa Iliaria Frattale specializzanda in Neuropsichiatria Infantile presso l'Università di Roma Tor Vergata

a cura di Carlo Alberto Quaranta della Redazione GINPEE

Oggetto dell'intervista: Ilaria Frattale, Michela Ada Noris Ferilli, Fabiana Ursitti, Giorgia Sforza, Gabriele Monte, Martina Proietti Checchi, Samuela Tarantino, Luigi Mazzone, Massimiliano Valeriani, Laura Papetti. *Unsatisfactory response to acute medications does not affect the medication overuse headache development in pediatric chronic migraine*. J Headache Pain. 2024 Apr 23;25(1):61. https://doi.org/10.1186/s10194-024-01766-7

Visualizza qui la video intervista https://vimeo.com/1035911319

È un grandissimo piacere accogliere la dottoressa Ilaria Frattale, specializzanda in Neuropsichiatria Infantile presso l'Università di Roma Tor Vergata, che oggi ci presenterà l'articolo "Unsatisfactory response to acute medications does not affect the medication overuse headache development in pediatric chronic migraine".

Gentile Dott.ssa Frattale, Le chiediamo innanzitutto di presentarci brevemente l'ideazione di questo lavoro e i suoi autori.

R. Ringrazio la redazione per il cortese invito e le persone che lavorano ogni giorno con me, senza le quali non sarebbe stato possibile portare a termine questo lavoro: in primis il prof. Mazzone, direttore della Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile di Roma Tor Vergata, il prof. Valeriani, direttore della UOC di Neurologia dello Sviluppo del Bambino Gesù di Roma, la dott.ssa L. Papetti, responsabile del Centro Cefalee dell'OPBG e le altre colleghe, la dott.ssa F. Ursitti, la dott.ssa G. Sforza e il dott. G. Monte, e le nostre psicologhe, la dott.ssa S. Tarantino e M. Proietti-Checchi.
Questo lavoro nasce per mettere il punto su un dato empirico comune, ovvero che durante la fase di emicrania cronica vi sia una scarsa risposta all'antidolorifico. Per quanto noto ai clinici, in letteratura non emergono chiare evidenze in merito a tale dato, soprattutto per l'età pediatrica. A tal proposito è importante considerare la "Medication Overuse Headache", condizione clinica che si instaura nel momento in cui è presente un'eccessiva assunzione di analgesici, favorendo l'insorgenza dell'emicrania cronica. Collateralmente, l'inefficacia dell'antidolorifico potrebbe portare ad una riduzione nella somministrazione dello stesso e quindi possibilmente ad una riduzione dell'insorgenze della MOH, che potrebbe essere considerata fattore protettivo per l'insorgenza dell'emicrania cronica.

E qual è quindi lo scopo principale del lavoro?

R. Innanzitutto valutare la prevalenza dell'effettiva mancata risposta alla terapia in acuto durante la fase di cronicità dell'emicrania.
Successivamente, determinare se la prevalenza della MOH sia differente nei pazienti che rispondono e che non rispondono alla terapia in acuto, quindi alla terapia con l'analgesico. Inoltre, valutare se, con le medesime metodologie, la presenza delle comorbidità psichiatriche, che notoriamente sono un fattore importante per la risposta alla terapia preventiva per l'emicrania, possano avere un ruolo nella risposta alla terapia in acuto. Infine, definire se l'effettiva somministrazione di una terapia preventiva, quindi un ciclo farmacologico della durata di tre mesi, possa avere un impatto anche sulla risposta alla terapia in acuto.

E qual è stata la metodologia utilizzata?

R. È uno studio retrospettivo, dove è stato considerato il periodo da giugno 2021 a febbraio 2023. Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti dai 16 ai 17 anni con diagnosi di emicrania cronica e MOH, secondo i criteri della classificazione internazionale delle cefalee, e sono stati determinati tutti i dati demografici e clinici di interesse (sesso, età, età di insorgenza dell'emicrania, età di insorgenza dell'emicrania cronica, durata di malattia, presenza di comorbidità psichiatrica dall'anamnesi).
In secondo luogo, abbiamo definito la classe di soggetti *non responder* alla terapia come pazienti che non hanno risposto nonostante la somministrazione ottimale di farmaco, ovvero ad una somministrazione in tempi

adeguati, ad un dosaggio adeguato al peso e con modalità adeguate.

E quali sono quindi i risultati dello studio?

R. Nel periodo di riferimento presso il nostro Centro abbiamo visitato circa 1700 pazienti. Di questi, 80 presentavano una diagnosi di emicrania cronica, e tra questi, 70 pazienti con monitoraggio clinico di follow-up.
Quello che abbiamo riscontrato è che nella quasi totalità dei casi, nell'87% dei casi, prima di diventare cronici, presentavano precedentemente una fase di emicrania episodica. Ovvero, una graduale modificazione ingravescente della frequenza degli attacchi di emicrania fino a determinare una emicrania cronica. Quello che abbiamo osservato inoltre è che circa la metà dei pazienti assumeva paracetamolo (40 su 70) mentre i restanti 30 assumevano analgesici. Il dato importante emerso è che il 73% della popolazione non rispondeva all'analgesico durante la fase acuta dell'attacco, indipendentemente dal sesso, dall'età del paziente, dall'età di insorgenza dell'emicrania, dell'età di insorgenza dell'emicrania cronica e della durata di malattia. Mentre la MOH era presente in circa il 27%, in assenza di differenze statisticamente significative tra i *responder* e non *responder* della terapia in acuto. Allo stesso modo, anche la presenza di comorbidità psichiatriche, presenti in circa il 70%, non correlava significativamente con la risposta o mancata risposta in acuto.
Bisogna inoltre considerare che i pazienti che presentano emicrania cronica vengono sottoposti ad una terapia preventiva; quindi, tutti i pazienti arruolati nello studio avevano effettuato dopo la prima visita un periodo di terapia preventiva.
I dati riscontrati, in tal senso, segnalano da un lato una riduzione della frequenza mensile degli attacchi, risultato atteso sulla risposta alla terapia preventiva, dall'altro lato una maggiore risposta alla terapia in acuto in pazienti che precedentemente non rispondevano, passando dal dato di 27% dei pazienti che rispondevano al baseline al 71% che rispondeva invece successivamente alla terapia preventiva.

Alla luce dei risultati appena descritti, quali sono le conclusioni che si possono trarre? E quali sono i take-home message fondamentali per la pratica clinica?

R. In realtà quello che è stato effettivamente dimostrato è che durante la fase cronica dell'emicrania c'è una mancata risposta alla terapia in acuto. In tal senso ad oggi non sappiamo se sia un meccanismo che venga prima o dopo la cronicità dell'emicrania stessa. Quello che sappiamo è che in una fase episodica, nel momento in cui non viene somministrato l'antidolorifico o viene somministrato in maniera subottimale, si presentano successivamente attacchi emicranici di maggiore durata e maggiormente disabilitanti, favorendo la cronicizzazione dell'emicrania. Quindi, effettivamente, abbiamo riscontrato un correlato tra l'inefficacia e la cronicità del dolore.
Inoltre, un altro dato particolare riguarda la MOH, facendo emergere come questa condizione non abbia un ruolo nella scarsa risposta alla terapia in acuto, essendo presente in ugual modo sia in chi risponde che in chi non risponde, e allo stesso modo anche l'influenza delle comorbidità psichiatriche.
Un ulteriore dato importante è che la terapia preventiva farmacologica determina un aumento della risposta alla terapia in acuto. Questo è un dato importante perché finora abbiamo sempre fatto riferimento ad uno studio importante che è lo studio CHAMP (*Childhood and Adolescent Migraine Prevention*) che afferma come la terapia preventiva con farmaci quali il topiramato e la amitriptillina abbia una risposta sovrapponibile al placebo, una risposta forte ma sovrapponibile al placebo.
In realtà questi nostri dati invece evidenziano come sia importante trattare con un farmaco preventivo una fase cronica di emicrania perché determina non solo la riduzione dei giorni mensili degli attacchi ma determina anche una migliore risposta all'antidolorifico e di conseguenza una migliore qualità della vita.

Sezioni Regionali

Sezione regionale SINPIA Triveneto

La macroarea Triveneto è composta da 150 soci e riunisce Veneto, Friuli Venezia Giulia e Trentino Alto Adige, realtà molto diverse sia per quanto riguarda la popolazione che per quanto riguarda l'organizzazione dei servizi.

VENETO

Il Veneto è la quarta regione più popolosa d'Italia dopo Lombardia, Lazio e Campania in termini di abitanti (4.852.216), di cui 761.325 minori.
L'organizzazione della Neuropsichiatria Infantile è incentrata su due versanti: il primo ospedaliero, che afferisce al Dipartimento Materno-Infantile, l'altro territoriale, organizzato in IAF (Infanzia Adolescenza Famiglia) che fa capo al Settore Sociale. A seguito dell'aumento del numero e della complessità dei disturbi neuropsichici dell'età evolutiva, è aumentata la richiesta di presa in carico sia a livello territoriale che ospedaliero, con anche un costante aumento del numero degli accessi al PS Pediatrico.
La rete veneta di assistenza ospedaliera presenta tutt'ora carenze e disomogeneità. A partire dal 2020, a seguito anche delle problematiche legate alla pandemia, la Regione Veneto ha incrementato i posti letto ospedalieri e ha istituito delle UFDA (Unità Funzionali Distrettuali Dedicate a pre-Adolescenti ed Adolescenti), declinate in maniera diversa nei diversi distretti e finanziate "una-tantum".
Per quanto riguarda i posti letto, è stato previsto un incremento che ha portato all'attivazione, nel corso del 2024, di 38 nuovi letti effettivi su 60 previsti dalle schede regionali. I letti sono per la maggior parte ubicati nei due hub universitari di Verona e Padova, per gli altri sono nate a livello di ULSS territoriali UOC di Neuropsichiatria infantile.
Continua a mancare un monitoraggio regionale approfondito e tempestivo della situazione dei ricoveri per disturbi neurologici e psichiatrici in infanzia ed adolescenza, particolarmente utile per comprendere l'andamento del fenomeno e l'appropriatezza della gestione.
Nel 2024 è stata riproposta la survey SINPIA sull'applicazione delle linee di indirizzo regionali che ha evidenziato come, nella maggior parte delle aree del Veneto, sia garantita la gestione di base dell'acuzie psichiatrica in età evolutiva e di come sia stata attivata la formazione, mentre è emersa una grande criticità per quanto riguarda la gestione della pre e post-acuzie per la mancanza di percorsi terapeutici intensivi territoriali. Un'altra problematica emersa dalla survey è la carenza di strutture e percorsi terapeutici semi-residenziali e residenziali.
L'attività della Sezione SINPIA Triveneto ha prodotto documenti e richieste a livello regionale richiedendo un Tavolo dedicato alla Neuropsichiatria Infantile anche per cercare di limitare le problematiche legate alla DGR 371 del 08.04.2022, riguardante la definizione di un modello organizzativo e gestionale dell'area salute mentale.
Tale modello, pur riconoscendo la NPI come servizio deputato ad accogliere i bisogni sanitari della salute mentale dei minori e riconoscendone la responsabilità di gestire i percorsi di accesso, la valutazione, la formulazione del progetto terapeutico-riabilitativo, formula arbitrariamente l'ipotesi di un'area di salute mentale nell'età di transizione 12-24 anni, creando di fatto un terzo troncone incardinato nel Dipartimento di Salute Mentale degli adulti che si aggiunge agli attuali due versanti, quello Ospedaliero (Dipartimento Materno-Infantile) e le IAF (Settore Sociale). Di conseguenza verrebbe a mancare il riconoscimento della specificità dell'età evolutiva, non solo a livello diagnostico ma anche a livello di presa in carico a livello familiare e socio-ambientale. Questa linea contraddice quanto previsto da Ministero della Salute, e da Conferenza Stato-Regioni, per ultimo nelle "Linee di indirizzo sui disturbi neuropsichiatrici e neuropsichici dell'infanzia e dell'adolescenza" del 2019, che promuovono l'integrazione funzionale nelle aree di confine, prevedono l'inizio delle procedure di transizione dai 16 anni, ed eventuale accesso diretto anticipato al DSM dai 17, mentre segnalano come criticità principale la difficoltà di accesso al DSM, proprio i casi "misti", in comorbidità con disturbi del neurosviluppo, al momento non contemplati nelle previsioni della 371.
È stato ribadito il collocamento in area specifica pediatrica di tutti i minorenni, indipendentemente dal disturbo da cui sono affetti, coerente con tutti gli atti precedenti: in particolare, con l'indicazione contenuta nel Piano di azione italiano sul Sistema europeo di garanzia per i bambini vulnerabili.
A riprova di ciò, è proprio nell'ambito stesso dei Servizi per l'Età Evolutiva di Regione Veneto che sono invece operativi da anni esempi di integrazione funzionale, tra Territorio e Ospedale, delle attività di diagnosi e presa in carico dei disturbi psicopatologici in età preadolescenziale e adolescenziale: sono infatti attivi e collaudati protocolli

di rete tra strutture territoriali IAF (UOS Polo Adolescenti) e Ospedaliere (PS-Pediatria-SPDC), la cui competenza inizia proprio a 12 anni, ma in questo caso come parte di un percorso di cura complessivo all'interno dei Servizi per l'Età Evolutiva.
La Sezione Triveneto SINPIA ha lavorato per la presentazione e l'integrazione dei diversi Servizi attraverso frequenti incontri che hanno consentito la conoscenza reciproca sia in fatto di organizzazione che dei percorsi.
Inoltre è stato molto discusso il ruolo del Neuropsichiatra Infantile rispetto alla legge quadro 371 Aprile 2022 che ha stabilito la riorganizzazione della "Salute Mentale" aprendo Tavoli Multidisciplinari per la discussione dell'attuazione. Temi cruciali: l'appartenenza della NPIA al Materno-Infantile ed i rapporti con i Dipartimenti di Salute Mentale che stanno attualmente riorganizzandosi con l'acquisizione e l'assorbimento di numerose risorse economiche. Scelta del Direttivo è stata quella di partecipare ai Tavoli Regionali istituiti per l'applicazione della Legge n 371, per capire la direzione che stanno prendendo e come porci al riguardo.
Al momento la situazione rimane ancora non definita ed è stata inoltrata in > Regione nuova richiesta di audizione.
Sono stati patrocinati diversi eventi formativi organizzati o con la partecipazione di soci SINPIA del Triveneto. La Sez. Triveneto ha contribuito in maniera significativa all'organizzazione del Congresso Nazionale 2024 sui Disturbi del Neurosviluppo, con l'obiettivo di ripercorrere e ricostruire, in una stretta collaborazione tra le diverse competenze che compongono la nostra società, i percorsi trasversali ai diversi disturbi del neurosviluppo e di individuare i modelli più aggiornati di cura e presa in carico.

TRENTINO ALTO ADIGE

Trento

L'UOC di Neuropsichiatria Infantile di Trento è inserita nel dipartimento transmurale pediatrico dell'Azienda Sanitaria Provinciale ed è articolata nelle seguenti strutture:
- Struttura semplice Ospedaliera dotata di 3 letti di degenza ordinaria presso il reparto Pediatrico dell'Ospedale S. Chiara di Trento, ambulatori specialistici dedicati alle patologie neurologiche pediatriche e un laboratorio di neurofisiologia pediatrica.
- Struttura semplice di coordinamento territoriale dotata di équipe multidisciplinare dedicata agli adolescenti complessi
- Struttura semplice di coordinamento territoriale seconda e terza infanzia e integrazione scolastica
- Struttura di coordinamento integrazione ospedale -territorio.

Presso il PS pediatrico ed adulti (maggiori di 14 anni) dell'Ospedale S. Chiara di Trento vengono accolte le urgenze neurologiche e psichiatriche di tutto il territorio provinciale con servizio H24 di reperibilità notturna e per i giorni festivi.
Gli ambulatori distrettuali del servizio territoriale offrono assistenza nel trattamento cronico e la presa in carico terapeutica delle patologie psichiatriche, i disturbi del neurosviluppo, la riabilitazione ed il supporto alla scuola (sono 9: Trento, Rovereto, Cles-Malè, Borgo Valsugana-Primiero, Pergine Valsugana, Mezzolombardo, Arco-Riva del Garda, Cavalese, Tione-Giudicarie).

Bolzano

Nella provincia di Bolzano sono distinte l'UOC di Psichiatria dell'Età Evolutiva e Psicoterapia a valenza aziendale (ambulatori dislocati in differenti sedi territoriali) con reparto di degenza presso l'ospedale di Merano ed il Servizio di Neurologia e Riabilitazione dell'età evolutiva unità semplice afferente alla struttura complessa di pediatria dell'Ospedale di Bolzano con sede ospedaliera per le urgenze neurologiche e ricoveri in elezione e struttura extra ospedaliera ambulatoriale di tipo riabilitativo e di integrazione scolastica.

FRIULI VENEZIA GIULIA

All'interno della Regione Friuli Venezia Giulia i servizi di neuropsichiatria infantile sono i seguenti:
- per la provincia di Trieste, è presente presso l'I.R.C.C.S. Burlo Garofolo la S.C. Neuropsichiatria Infantile, unica struttura di ricovero della Regione con disponibilità di 4 posti letto in area di degenza comune, mentre a livello territoriale è presente la S.C. Disturbi del neurosviluppo e Psicopatologia dell'età evolutiva, afferente all'Azienda

Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina;
- per la provincia di Gorizia, è presente la S.C. Disturbi del neurosviluppo e Psicopatologia dell'età evolutiva (Area Isontina), con le due sedi di Gorizia e Monfalcone
- per la provincia di Udine, è presente la S.O.C. Neuropsichiatria dell'infanzia dell'adolescenza, afferente al Distretto Sanitario del Friuli Centrale
- per la provincia di Pordenone, è presente la S.C. Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, afferente all'Azienda Sanitaria Friuli Occidentale

La realtà della Regione vive, come le altre sul territorio italiano, la scarsità di risorse disponibili nei vari servizi di fronte ai bisogni sempre maggiori della popolazione. Una criticità rilevante, "storica", rimane quella riguardante la provincia di Trieste dove ad oggi continua a non essere presente a livello territoriale la figura del neuropsichiatra infantile, le cui funzioni vengono vicariate dall'Ospedale: pur a fronte di un'ottima collaborazione con i servizi territoriali, rinforzata anche dalle attività dell'Ufficio Continuità dell'Ospedale, tale declinazione di fatto rende ancora più difficile la già complessa realizzazione di adeguati percorsi di cura, da un lato appesantendo o addirittura distorcendo, con l'accesso all'ospedale, la gestione di problematiche di pertinenza territoriale, dall'altro favorendo sovraccarichi e disfunzioni dei vari servizi. Purtroppo tale realtà mette in evidenza le criticità e i limiti di una rete Ospedale-Territorio stretta ma al tempo stesso carente nella differenziazione delle competenze quale elemento fondamentale della risposta ai bisogni di cura.

A cura di Francesca Darra
Segretario Sezione Regionale Triveneta

Spazio Associazioni

Smith Magenis Italia

La SMS (Smith Magenis Sindrome) è un disturbo genetico complesso, dovuto a un'anomalia sporadica (delezione o mutazione) di un tratto del braccio corto del cromosoma n. 17, che comporta ritardo motorio e del linguaggio, ipotonia, disturbi del sonno, deficit cognitivo variabile, anomalie craniofacciali e scheletriche, disturbi comportamentali e, per questo, ha un impatto profondo e significativo sulla vita delle famiglie. La sindrome ha un'incidenza statistica di 1:25.000, probabilmente sottostimata.
I nostri figli dormono poco e male, e questo si ripercuote duramente sulla vita familiare. Tali disturbi, uniti al ritardo del linguaggio, incidono notevolmente sull'aspetto comportamentale. Tutto ciò rende la vita dei nostri figli, e di conseguenza delle famiglie, decisamente complicata: facile senso di frustrazione, difficoltà nel gestire le emozioni, sia positive che negative, scatti d'ira improvvisi, deficit d'attenzione, autolesionismo. Una sfida quotidiana drammaticamente difficile. Il tutto in una quasi totale assenza di linee guida oggettive, un vuoto che il lavoro faticoso, ma deciso, dell'Associazione sta cercando di colmare.
Smith Magenis Italia nasce nel 2015 dall'iniziativa di alcuni genitori di bimbi con SMS incontratisi virtualmente in un gruppo chiuso Facebook.

Sviluppatasi negli anni, ora l'Associazione ha lo scopo principale di:

- consentire alle famiglie interessate di unirsi, condividere le esperienze comuni e generare condivisione rispetto ai propri quotidiani;
- fare rete con altre analoghe associazioni in tutto il mondo (Usa, Francia, Spagna e Inghilterra) e promuovere aggregazione con altre associazioni di malattie rare; raccogliere e diffondere le informazioni, approntando e fornendo materiale informativo necessario a fronteggiare incombenze amministrative;
- farsi portatrice degli interessi dei figli/parenti SMS nei confronti di enti pubblici, previdenziali, sanitari, di studio e ricerca;
- diffondere le conoscenze mediche nella rete di istituti ospedalieri e aziende socio-sanitarie in modo da permettere la creazione di una rete specialistica su tutto il territorio nazionale favorendo sempre di più la diagnosi precoce e la conseguente precoce presa in carico per approntare le terapie più adeguate, che consentano di affrontare la sindrome con un approccio multidisciplinare, garantendo una vita più dignitosa a bimbi, giovani e adulti con SMS;
- promuovere collaborazioni con istituti ospedalieri e accademici al fine di sostenere nuovi studi e ricerche sulla sindrome in generale e su singoli particolari aspetti di essa.
-

Nel corso del 2023 L'Associazione, in collaborazione con il Dipartimento Malattie rare del Policlinico Gemelli di Roma, ha lavorato al progetto «Oltre l'invisibile» che si concluderà con la certificazione delle linee guida rispetto alla sindrome. Di fondamentale importanza è stata la figura esterna del dottor Davide Valacchi, psicologo non vedente di Bologna, che ha condotto una ricerca domiciliare nel quotidiano e sui territori di 15 sindromici le cui famiglie si sono rese disponibili. Questo lavoro ha permesso di associare allo studio clinico dei casi gli aspetti più quotidiani, emotivi e comportamentali dei sindromici. Le interviste ai genitori, il coinvolgimento dei terapisti, degli insegnanti e di tutti gli attori sociali che costellano la vita vera e vissuta dei nostri ragazzi ha permesso di fornire ai medici del Gemelli un quadro decisamente più ricco e completo per poter stilare col maggior dettaglio possibile un lavoro finale utile a chiunque da oggi in avanti si troverà ad affiancare una persona affetta da SMS.
Sul canale YouTube dell'associazione è presente una web series intitolata "Oltre l'invisibile" che racconta il progetto.
Ad Aprile 2024, per sostenere economicamente il progetto "Oltre l'invisibile" e per diffondere informazioni rispetto al quotidiano dei sindromici, è stato pubblicato dalla casa Editrice Effatà il romanzo di Fantone Fabio "Sulla Mia Strada" (Disponibile su tutti i digital store e ordinabile presso le migliori librerie italiane).

L'Associazione sta contribuendo al progetto di ricerca, che ha già sviluppato significativi risultati, sulle cellule staminali pluripotenti indotte di pazienti SMS, in collaborazione con la dottoressa Maria Pennuto del Dipartimento di Scienze Biomediche dell'Università di Padova, la dottoresssa Jessica Rosati dell'Istituto Casa Sollievo della Sofferenza - Mendel di Roma, e la Fondazione Revert Onlus di Roma.
Abbiamo bisogno di aiutare la ricerca affinché individui una cura per i nostri figli, ma, nel frattempo, abbiamo bisogno soprattutto di trovare il modo migliore di prenderci cura di loro!

Il Presidente,
Stefania Arienti

Smith Magenis Italia C.F.: 97868890589
E-mail: smithmagenisitalia@gmail.com Sito internet: www.smithmagenisitalia.com
Canali social: Facebook – Smith-Magenis-Syndrome-Italia
Instagram –Smithmagenisitalia Youtube –Smith Magenis Italia

Reccensione

(Ri)trovato in libreria: letture da riscoprire

Bollea G. Evoluzione storica e attualitàdella Neuropsichiatria Infantile. Infanzia Anormale 1960;37:141-63.

di Caterina Zanus della Redazione SINPIA

Chiudiamo questa prima serie di recensioni dedicate a letture "storiche" da (ri)scoprire guardando il presente e cercando il futuro con rinnovato interesse per quel passato che è storia, radici, fondamento.
"**Evoluzione storica e attualità della neuropsichiatria infantile**" titolava un estratto del fascicolo 37, Marzo-Aprile 1960, della serie *Infanzia anormale* della Rivista bimestrale di Psichiatria Psicologia Pedagogia Assistenza Sociale. Lo scritto era firmato Giovanni Bollea. Da poco erano state assegnate le prime libere docenze di neuropsichiatria infantile e il Consiglio Superiore della Pubblica Istruzione aveva approvato la creazione di tre Scuole di Specializzazione di Neuropsichiatria Infantile. Si consolidava l'esistenza di un sapere, si ufficializzava la nascita di una disciplina, di una materia nuova da insegnare. Bollea spiegava, in poche eppure densissime pagine, perché questo fosse importante e in che cosa consistesse, ovvero dovesse consistere, questa disciplina: "*La psichiatria infantile si applica a esseri e nozioni che sono in continuo divenire. Nulla è statico, tutto è dominato dalla legge dinamica dell'evoluzione. In ogni quadro, in ogni struttura, in ogni sindrome, si deve tenere conto di questo coefficiente di variabilità rappresentato dal fattore tempo*." "*La psichiatria infantile ha due poli, quello medico-biologico o somato-psichico e quello psico-sociale sempre presenti in ogni caso clinico (…). L'arte del pedopsichiatra è di captarli dialetticamente fusi, di giungere a questa sintesi. Questo è il fondamento essenziale della sua forma mentis, come è il fondamento (…) di una moderna impostazione metodologica per lo studio di ogni caso clinico durante l'età evolutiva.*"
Chi avesse la fortuna oggi di incontrare questo scritto non potrebbe che trovare in quelle parole di Bollea la forza di una cornice concettuale e di un approccio metodologico non solo irrinunciabili nella pratica ma resi oggi ancora più validi, necessari, e diciamo pure avvincenti, dai progressi delle conoscenze scientifiche: "*La genetica batte nuove strade e ci porta problematiche sul piano nosografico e soprattutto profilattico*" scriveva Bollea in quel lontano 1960.
Con rinnovata consapevolezza dei fondamenti della nostra materia, che continuano a radicare il presente nel passato ma allo stesso tempo si arricchiscono di novità e visioni, cerchiamo nella libreria di oggi nuove sistematizzazioni e preziose guide, per capire di più, fare meglio e ricercare sempre. Una presentazione moderna, in formato podcast, per un libro di oggi che insegna, spiega, trasmette conoscenza, esperienza e passione: "**Psichiatria e psicofarmacologia per bambini e adolescenti. Come orientarsi con pazienti in crescita**" di Giorgio Rossi.
Non vi sveliamo di più perché questo libro è davvero tutto da scoprire.
Ce lo presenta l'autore, direttamente con la sua voce.
Buon ascolto, buona ricerca, buona lettura, buono studio, buon lavoro!

Link: https://sinpia.eu/wp-content/uploads/2025/01/recensione-Rossi-MP4.mp4

Giornale di NEUROPSICHIATRIA DELL'ETÀ EVOLUTIVA 2024;44:196-197

Lettere

La riabilitazione di precisione nei disturbi del neurosviluppo su base genetica

Fabrizio Paolini, Denise Croce, Sara Congiu, Alba Sunshine Bettoschi Ratti

Fondazione Inclusione Salute e Cura Roma Litorale ETS

Nella pratica clinica di un Centro di Riabilitazione Infantile come la Fondazione ICS Roma Litorale è sempre più frequente la presa in carico precoce di bambini con difficoltà nello sviluppo neuropsicomotorio riconducibili a cause genetiche. In molti casi questa causa non viene adeguatamente indagata o non viene individuata.
Grazie alle attuali conoscenze di genetica molecolare, alla possibilità di effettuare lo studio dell'esoma e di individuare anche piccole alterazioni del genoma umano (es. microdelezioni), sempre più spesso è possibile chiarire la base genetica di un disturbo del neurosviluppo, delineando caratteristiche genotipiche e fenotipiche talvolta molto differenti tra loro.
Frequentemente queste situazioni sono riconducibili alla condizione di Malattia Genetica Rara, la cui presa in carico può risultare complessa. Nelle patologie "non rare" (es. Disturbo dello Spettro dell'Autismo o Paralisi Cerebrali Infantili), la letteratura scientifica fornisce spesso linee guida e buone pratiche cliniche da declinare a misura del singolo paziente. Al contrario, per la presa in carico di un bambino affetto da una malattia genetica rara, il riabilitatore deve impostare valutazioni, monitoraggio e intervento in base ai quesiti clinici relativi al singolo paziente e alle, a volte limitate, informazioni ed evidenze scientifiche disponibili in letteratura.
In questi casi, attraverso una valutazione multidisciplinare e l'utilizzo di scale standardizzate, il nostro approccio prevede la definizione del profilo di sviluppo del singolo bambino affetto da Malattia Genetica Rara e la personalizzazione del piano di intervento riabilitativo che sarà quindi:

- **individualizzato** sulla base del suo profilo di sviluppo e del suo quadro clinico;
- **integrato** affinché tutte le competenze (linguistiche, motorie, ludiche e quindi cognitive) si sviluppino in una crescita armonica;
- **evolutivo** in relazione alle variazioni sintomatologiche che l'espressione del disturbo stesso può assumere nelle diverse fasi dello sviluppo.

Emergono quindi i due scopi principali della terapia riabilitativa nei bambini e nelle bambine con disturbo del neurosviluppo di origine genetica: il primo è di attivare il prima possibile un intervento specifico sul ritardo delle acquisizioni psicomotorie, il secondo è di adattare la terapia allo sviluppo atteso in base al genotipo. Attraverso una precisa valutazione ed un intervento riabilitativo multidisciplinare ed integrato è infatti possibile definire il profilo di sviluppo del singolo bambino e personalizzare il piano di intervento.
Questo secondo aspetto è centrale per l'equipe riabilitativa del Centro e si basa su un accurato studio della casistica disponibile per ciascuna quadro genetico e un'analisi della storia naturale del disturbo in modo da definirne più precisamente il profilo e focalizzare l'intervento sui disturbi più caratteristici, in un'ottica evolutiva.
I principi teorici su cui si basa questo approccio sono quelli della "medicina traslazionale", cioè di trasferimento delle ricerche biomediche in attività clinica, e della personalizzazione delle cure.
Nella gestione dei disturbi del neurosviluppo su base genetica, riteniamo quindi che la "riabilitazione di precisione", cioè la presa in carico multidisciplinare precoce, specifica e differenziata per i singoli sintomi clinici presenti, sia fondamentale per promuovere l'evoluzione positiva dei bambini e delle bambine.

Bibliografia

1 De Ligt J, Willemsen MH, Van Bon BW, et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. N Engl J Med 2012;367:1921-1929.

2 French MA, Roemmich RT, Daley K. Precision Rehabilitation: Optimizing Function, Adding Value to Health Care. Arch Phys Med Rehabil 2022;103(6):1233-1239 2022.

3 Sun Y, Jiang N, Zhu M, et al. Precise Rehabilitation Strategies for Functional Impairment in Children with Cerebral Palsy IASC, (Intelligent Automation & Soft Computing) 2023;36:3191-3202.

4 Might M, Wilsey M. The shifting model in clinical diagnostics: how next-generation sequencing and families are altering the way rare diseases are discovered, studied, and treated. Genet. Med. 2014;16:736-737.

5 Might M, Crouse AB. Why rare disease needs precision medicine-and precision medicine needs rare disease. Cell Reports Medicine 2022;3:100530.

6 Smith AE, Sammut A, Hutchon B, et al. Early intervention to improve neurodevelopmental outcomes for high-risk infants. Paediatrics and Child Health 2024;34:92-98.

Giornale di NEUROPSICHIATRIA DELL'ETÀ EVOLUTIVA 2024;44:198-200

Lettere

Progetto Community: ADHD, regolazione emotiva e cultura della neurodiversità

Federica Gaiotti[1], Carlo Cavallini[2], Francesca Cavallini[2,3]

[1] SC Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliero Universitaria SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo Alessandria; [2] Tice Cooperativa Sociale; [3] Università degli studi di Parma

Nei servizi dedicati alla salute mentale dell'età evolutiva sono in aumento gli accessi di utenti in età pre adolescenziale e adolescenziale con disturbi del neurosviluppo ed eventuali comorbidità psichiatriche. La carenza di servizi e risorse umane comporta spesso l'aggravarsi e la cronicizzazione di quadri clinici che, non ricevendo adeguate risposte terapeutiche, finiscono poi con il richiedere l'attivazione di percorsi ad elevato impatto per la persona e onerosi sul piano della sostenibilità economica (sradicamento dell'individuo dal proprio contesto ambientale, degenza ospedaliera o progetti in strutture residenziali). Partendo da tali considerazioni è stato realizzato, tramite uno studio esplorativo preliminare, il Progetto *Community: ADHD, regolazione emotiva, e cultura della neurodiversità*, con l'obiettivo di costruire una *community online* di genitori di pazienti con ADHD (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder)* sulla regolazione emotiva. L'obiettivo della *community* è creare un gruppo persone che possano interagire tra loro in modo cooperativo e proattivo, potenziando la funzione genitoriale, lo stile educativo, la comprensione e consapevolezza emotiva e promuovendo la diffusione della cultura della neurodiversità in un *setting* fondato sui principi della psicoeducazione e della scienza del comportamento. La *community* è stata realizzata secondo le linee di indirizzo nazionali sulla telemedicina con l'obiettivo di promuovere interventi tempestivi, abbattere i tempi di attesa e garantire il contenimento della spesa pubblica. L'agire estendendo l'offerta di cure territoriali nell'ambito del sistema sanitario nazionale, in modo innovativo, tecnologico ed economico, garantisce la corretta applicazione dei principi di universalità, uguaglianza ed equità nell'erogazione delle cure, può portare a una piena realizzazione dei Livelli Essenziali di Assistenza.

L'applicazione della scienza del comportamento e della psicoeducazione determina l'erogazione di un intervento *evidence based medicine* con l'obiettivo di fornire cure efficaci, diffondere e promuovere la cultura della neurodiversità e implementare il benessere individuale.

La *community* digitale si identifica come comunità di persone che si incontrano su una piattaforma multimediale, per condividere idee, pensieri, opinioni, e aiutarsi con senso di responsabilità reciproca, appartenenza e comunanza. I temi sviluppati al suo interno sono i seguenti: l'ADHD (disturbo da deficit di attenzione/iperattività), la regolazione emotiva e la cultura della neurodiversità. L'ADHD è collocato, all'interno del DSM V tra i disturbi del neurosviluppo. È descritto anche, per l'età precoce, all'interno della Classificazione Diagnostica della Salute Mentale e dei Disturbi di Sviluppo dell'Infanzia DC 0-5.

La regolazione emotiva è la capacità di inibire impulsi e comportamenti inadeguati causati da emozioni positive o negative, modulare l'attivazione fisiologica indotta da forti emozioni e mantenere focalizzata la propria attenzione in situazioni di stress emotivo [1]. La disregolazione emotiva è una dimensione transnosografica che rappresenta un profilo di vulnerabilità allo sviluppo di diverse patologie psichiatriche ed è un *marker* di rischio psicopatologico per l'età adulta. Un terzo dei soggetti con ADHD ne sono affetti [2].

La neurodiversità è l'infinita variazione nel funzionamento neurocognitivo e mentale all'interno della specie umana [3].

Il Progetto *Community: ADHD, regolazione emotiva, e cultura della neurodiversità* è stato sviluppato come studio esplorativo preliminare, con valutazioni di natura qualitativa (sulla percezione) e di natura quantitativa sui singoli partecipanti e sulla *community*.

La *variabile dipendente* è rappresentata dal vissuto soggettivo di ciascun genitore sulla personale conoscenza e gestione delle emozioni e di quelle del proprio figlio/a. Tale variabile dipendente è stata indagata attraverso un questionario qualitativo, somministrato prima e dopo l'intervento di *community*, con l'aiuto di uno psicologo esterno alla *community*.

Le risposte, raccolte durante l'intervista semi strutturata, sono state analizzate attraverso la valutazione del clinico

e con l'utilizzo del Software di analisi qualitativa Nvivo 12 che ha permesso di definire alcune tematiche chiave (Nodes) ed effettuare operazioni di ricerca (*Query: text search e word frequency*).

La regolazione emotiva è stata esplorata anche attraverso i profili di regolazione emotiva del questionario *self-report CBCL* (*Child Behaviour Checklist*) anni 6-18-ASEBA (*Achenbach System of Empirically Based Assessment*): profilo DP Dysregulation Profile, profilo DESR Deficient Emotional Self-Regulation.

All'esperienza della *community* digitale hanno partecipato 5 mamme con figli/e con ADHD in età pre adolescenziale e adolescenziale. Tutti/e gli/e adolescenti hanno un quoziente intellettivo di norma e problematiche comportamentali associate all'ADHD (internalizzanti ed estenalizzanti). Lo sviluppo della *community* è avvenuta con l'utilizzo della rete telematica, su piattaforma multimediale Zoom. Il materiale scientifico utilizzato è stato elaborato a partire da articoli di letteratura scientifica internazionale presenti sulla banca dati di Pub Med. Il progetto si è sviluppato nell'ambito di 8 incontri di un'ora e mezzo ciascuno, a frequenza settimanale, coordinati dal neuropsichiatra infantile. Gli incontri hanno incluso brevi approfondimenti scientifici interattivi, sessioni di *parent training*, esercizi psicoeducativi, basati sui principi della psicoeducazione e della scienza del comportamento.

È stato consegnato alle partecipanti il materiale didattico utilizzato in formato PDF (slides su Power Point), in modo che possa essere conservato e consultato secondo necessità.

Tramite il Software N vivo 12 è stata esplorata *l'emozionalità negativa*, attraverso un'analisi semantico lessicale (rabbia, ira, tristezza, paura), che ha evidenziato un decremento del 50% nell'espressività di tale dimensione, tra i questionari pre e post *community*. La prevalenza della dimensione emozionale negativa, nei questionari pre *community*, ha evidenziato la tendenza a pensare al mondo emotivo del proprio figlio/a concentrandosi su emozioni prevalentemente negative. La prevalenza di questa dimensione può rappresentare un elemento di rischio per una possibile evoluzione verso un disturbo esternalizzante, quali i disturbi dirompenti, del controllo degli impulsi e della condotta. Inoltre il suo prevalere nella narrazione genitoriale può contribuire alla strutturazione di un'immagine negativa del proprio figlio/a che, associandosi a ulteriori *feedback* analoghi provenienti dall'ambiente (scuola e tempo libero), può avere un impatto avverso sul percorso evolutivo.

È stata indagata la frequenza di aggettivi a *connotazione emotiva positiva* (contento, sereno, tranquillo, realizzato, regolato) per descrivere lo stato emotivo del proprio figlio/a, nel testo dell'intervista pre e post *community*, non rilevandosi differenze significative. L'assenza di modifiche significative ha rappresentato una capacità pressoché invariata delle partecipanti nel connotare i propri figli/e in relazione a emozioni, sentimenti e vissuti positivi, in epoca pre e post *community*. Questo riscontro può essere imputabile al prevalere, nel corso degli incontri, di istanze spontanee, portate dalle partecipanti, legate alle difficoltà emotive, ai vissuti di esclusione e alle barriere sociali che non hanno permesso di cogliere in modo più estensivo gli elementi positivi della neurodiversità, anche a causa della breve durata dell'intervento.

È stata inoltre esplorata la variabilità di aggettivi a connotazione emotiva negativa per descrivere lo stato emotivo del proprio figlio/a, (abbandonato, introverso, triste, arrabbiato, turbato, euforico, agitato, preoccupato, depresso). In questo caso il questionario qualitativo, somministrato dopo l'intervento di *community*, ha evidenziato una maggior capacità di descrivere e differenziare gli stati emotivi negativi legati al proprio figlio. Tale esito può essere interpretato come un'aumentata connessione con il mondo emotivo del proprio figlio/a, in particolare nei confronti dei vissuti di sofferenza emotiva.

L'analisi dei profili DP (*Dysregulation Profile*) e DESR (*Deficient Emotional Self-Regulation*) del questionario *self-report* CBCL anni 6-18-ASEBA, compilato prima e dopo l'intervento di *community*, non ha evidenziato variazioni statisticamente significative.

Lo scopo di questo studio preliminare è di sperimentare la possibilità di impiego e l'impatto di un intervento di *community* digitale all'interno del sistema sanitario pubblico [4]. Gli interventi di *community* potrebbero rappresentare strumenti terapeutici innovativi, orientati a sviluppare gruppi di individui con conoscenze, valori e obiettivi comuni. Queste comunità, che si creano inizialmente con la mediazione del coordinatore (operatore sanitario), possono poi muoversi in modo indipendente e autonomo, veicolando all'esterno i contenuti e contribuendo alla creazione di cultura [5]. Tale condizione è il punto di partenza per l'ulteriore amplificazione dell'effetto terapeutico attraverso la propagazione per prossimità sociale dei medesimi contenuti Sarebbe utile attuare, per ciascun intervento di *community*, delle valutazioni di impatto sociale a distanza, anche attraverso l'individuazione di specifici *stakeholders*, aree e dimensioni di valutazione alle quali applicare misurazioni qualitative e quantitative. L'intervento di *community* digitale configura un'alternativa terapeutica economica e accessibile per il servizio sanitario pubblico se confrontata con interventi di psicologici o psicoeducativi individualizzati. Inoltre la sostenibilità dell'intervento di *community* è ancora maggiore se intesa come vettore di diffusione di cultura

L'impiego della telemedicina, secondo le linee di indirizzo nazionali garantisce la partecipazione all'intervento di individui appartenenti ad aree geografiche differenti

e di *caregiver* in condizioni di fragilità sociale (persone con orari di lavoro disagevoli o prive di comodi mezzi di trasporto). Nell'ambito del percorso di *community* le partecipanti hanno consolidato la capacità di aiuto e sostegno vicendevole e una valida considerazione di se stesse nella funzione genitoriale, eliminando alcune credenze errate legate al senso di colpa e alla scarsa auto efficacia. Sono state impiegate modalità di interazione basate sull'ascolto attivo e sulla comunicazione assertiva con lo scopo di generalizzarle in contesto ecologico. È stato esplorato il tema della neurodiversità, con particolare interesse per l'ADHD, e dei movimenti culturali associati [3]. È stata condivisa l'esperienza personale dell'unicità e diversità di ciascun essere umano e delle difficoltà legate alle barriere culturali che spesso sono di ostacolo alla piena espressione delle differenze e delle capacità individuali. Si è diffuso all'interno del gruppo un senso di appartenenza a una comunità di mamme "diverse" con il mandato di contribuire alla diffusione di una cultura fondata sull'integrazione e la valorizzazione individuale.

Lo studio, che è stato disegnato come esempio esplorativo e preliminare, presenta in sé limitazioni sulle verifiche di efficacia, soprattutto in relazione all'esigua numerosità del campione oltre che al breve periodo di *follow-up*. L'obiettivo attuale tuttavia, non è di fornire risultati nel breve termine, ma di ispirare e incoraggiare esperienze analoghe all'interno dei servizi di neuropsichiatria infantile, proponendo modelli innovativi, fondati su strumenti inclusivi ed economici, per sostenere l'emergenza psichiatrica in atto, pur nell'esiguità di risorse disponibili, orientandosi verso nuovi approcci terapeutici.

Bibliografia

1 Skirrow C, & Asherson PJ. Emotional lability, comorbidity and impairment in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. Affect Disord 2013;147(1-3):80-6. https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.10.011.

2 Hulvershorn LA, Mennes M, Castellanos FX, et al. Abnormal amygdala functional connectivity associated with emotional lability in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2014;53(3):351-61.e1. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.11.012.

3 Jaarsma P, Welin S. Autism as a natural human variation: reflections on the claims of the neurodiversity movement. Health Care Anal 2012;20(1):20-30. https://doi.org/10.1007/s10728-011-0169-9.

4 Nguyen NP, Dinh TN, Shen Y, et al. Dynamic social *community* detection and its applications. PLoS One 2014;10;9(4):e91431. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091431.

5 Wu ZX, Rong Z, Yang HX. Impact of heterogeneous activity and *community* structure on the evolutionary success of cooperators in social networks. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys 2015;91(1):012802. https://doi.org/10.1103/PhysRevE.91.012802.

ABSTRACT 30° CONGRESSO NAZIONALE SINPIA

Nelle giornate dal 18 al 21 Settembre scorso a Verona si sono svolti contestualmente il 30° Congresso Nazionale SINPIA e il 3° Convegno nazionale degli specializzandi di Neuropsichiatria Infantile, organizzati dalla Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza e dal Collegio dei direttori delle scuole di specializzazione in Neuropsichiatria Infantile.
Le quattro giornate del Congresso, sono state la cornice nella quale hanno avuto modo di conoscersi, confrontarsi e aggiornarsi oltre 500 partecipanti tra specializzandi e Professionisti provenienti omogeneamente da realtà territoriali, ospedaliere e Istituti sede delle Scuole di Specializzazione di tutto il Paese.
Nel corso del Congresso sono stati tenuti, da speaker di rilevanza nazionale e internazionale, Corsi, Simposi e Sessioni di alto livello scientifico e di grande valenza formativa, che hanno avuto come comune denominatore il tema dei Disturbi del Neurosviluppo. Tale tema è stato declinato sulle varie e numerose aree che compongono la nostra Specialità e la cui conoscenza ci è richiesta quotidianamente nell'esercizio della nostra Professione. Nello specifico, il filo rosso che ha unito i diversi momenti del congresso, è stato il tema della necessità di applicare un approccio olistico nella Cura e nella Ricerca nel campo dei Disturbi del Neurosviluppo, al fine di garantire un continuo affinamento della diagnosi e profilazione del paziente, nell'ottica di arrivare a terapie quanto più di precisione e cucite sui bisogni del paziente e della sua Famiglia.
Ad arricchire ulteriormente i temi esposti, sono stati presentati numerosi contributi sotto forma di poster e comunicazioni orali lungo le diverse giornate del congresso, in cui sono stati affrontati vari aspetti che compongono la Neurologia e la Psichiatria dell'Età Evolutiva. Tramite questi ci si è potuti confrontare e si è riflettuto su Case-report, protocolli clinici, nuove misure di outcome, iniziative territoriali e nuovi approcci terapeutici. Data la spiccata qualità dei contributi, la redazione del GINPEE e la presidente Fazzi hanno deciso di valorizzarli ulteriormente, includendo in questo numero gli abstract dei contributi selezionati come Miglior Poster per ognuna delle sessioni del Congresso.

L'UTILIZZO DEL FIRST YEAR INVENTORY PER UNA DIAGNOSI PRECOCE DI DISTURBO DELLO SPETTRO DELL'AUTISMO A 12 MESI IN UNA POPOLAZIONE AD ALTO RISCHIO

D. di Gennaro[1], M. D'Alterio[1], F. Melito[1], N. Ferraro[1], C. Battista[1], R. Siracusano[1], C. Bravaccio[1]

[1] UOSD di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II

Background

La diagnosi precoce permette interventi tempestivi che migliorano gli outcome evolutivi e la qualità della vita degli individui con Disturbo dello Spettro Autistico (ASD). Gli attuali obiettivi internazionali auspicano il raggiungimento di una diagnosi di rischio ai 12 mesi di età [1], ma attualmente non sono molti gli strumenti standardizzati a disposizione dello specialista [2]. Il gold standard da utilizzare è l'ADOS-II, ma l'applicazione a partire dai 12 mesi è limitata alla capacità del bambino di muoversi autonomamente. La presente ricerca indaga l'efficacia del questionario First Year Inventory (FYI) come strumento di valutazione a 12 mesi per cogliere i segnali d'allarme ASD [3].

Materiali e metodi

Allo studio hanno partecipato fratelli di bambini con diagnosi di ASD e nati prematuri, seguiti presso la nostra unità per il monitoraggio del neurosviluppo. Il risultato del questionario FYI compilato dal genitore a 12 mesi è stato confrontato con i risultati di ADOS-II modulo toddler, test di sviluppo Griffiths III ed intervista al genitore VABS-II effettuati a 18 mesi di età.

Risultati

I bambini classificati tramite il FYI a 12 mesi come "a rischio" presentano all'ADOS effettuata a 18 mesi nella scala "Affetto Sociale" e nella scala "Totale" valori sensibilmente maggiori rispetto ai bimbi risultati "non a rischio" a 12 mesi. Anche i punteggi ottenuti nelle scale della Griffiths III e della VABS-II (escluse le scale motorie) correlano con i punteggi ottenuti al FYI a 12 mesi.

Conclusioni

I bambini appartenenti a popolazioni ad alto rischio per disturbi del neurosviluppo che hanno ottenuto un risultato di rischio tramite il FYI a 12 mesi hanno mostrato a 18 mesi un maggior numero di sintomi clinici correlati all'ASD. Pertanto il questionario FYI può essere per le popolazioni ad alto rischio un buon strumento da utilizzare a 12 mesi a supporto dell'osservazione clinica per identificare precocemente segnali di allarme.

Bibliografia

1 Pierce K, et al. 2019. «Evaluation of the Diagnostic Stability of the Early Autism Spectrum Disorder Phenotype in the General Population Starting at 12 Months». JAMA Pediatr. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.0624

2 Okoye C, et al. 2023. «Early Diagnosis of ASD: A Review and Analysis of the Risks and Benefits». Cureus.

3 Levante A, et al. 2020. «Early Screening of the Autism Spectrum Disorders: Validity Properties and Cross-Cultural Generalizability of the First Year Inventory in Italy» Brain Sciences. https://doi.org/10.3390/brainsci10020108

QUANDO QUALCOSA VA STORTO. TENTATI SUICIDI IN REGIME DI RICOVERO OSPEDALIERO: STRATEGIE PREVENTIVE ORIENTATE DALL'ESPERIENZA CLINICA

V. Marletta[1], G. De Lorenzi[1], A. Raffagnato[1,2], S. Zanato[1,2], B. Tascini[1,2], M. P. Rossaro[1,2], M. Gatta[1,2], A. Traverso[1,2]

[1] Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Padova; [2] Unità Operativa Complessa di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Didattico-Scientifico Assistenziale Integrato Salute della Donna e del Bambino, Ospedale Universitario di Padova, Padova

Dati di letteratura

Il suicidio in regime ospedaliero rappresenta circa il 5% del totale dei suicidi, con incidenza 5 volte maggiore rispetto alla popolazione generale e pari a circa 250/100,000 ricoveri [1].
I dati di letteratura relativi all'età pediatrica risultano pressoché assenti. È fondamentale che negli ospedali vengano adottate misure idonee di prevenzione. Il Sistema Informativo per il Monitoraggio degli Eventi Avversi consente alle strutture sanitarie di segnalare gli eventi occorsi ed analizzare cause e fattori contribuenti con lo scopo di mettere in atto piani di azione volti a ridurre la possibilità di nuovi eventi [2].

L'esperienza del nostro centro

Presso la UOC di NPI dell'AOUPD, dal 2017 al 2024 ci sono stati 5 tentati suicidi durante il ricovero su circa 500 ospedalizzazioni.
Gli episodi riguardavano adolescenti tra 14 e 17 anni con differenti quadri psicopatologici. Le modalità agite sono state: in 3 casi ingestione incongrua di farmaci, in 1 ingestione di corpi estranei ed un tentativo di strangolamento. In nessun caso si è verificato un suicidio completo.
In seguito a tali eventi sono state messe in atto misure preventive sistematizzate in una Istruzione Operativa aziendale: rafforzamento dell'anamnesi e della valutazione medico-infermieristica, possibile assistenza aggiuntiva, utilizzo di testistica, esecuzione di visita educativo-preventiva con individuazione degli oggetti potenzialmente pericolosi, assistenza da parte di caregiver 24/24h, messa in sicurezza dell'ambiente, assunzione della farmacoterapia in presenza del personale, limitazione dei contatti esterni, possibilità di ricovero in SPDC per pazienti con particolari necessità assistenziali.

Conclusioni

Non sono ancora disponibili strumenti o metodologie atte a prevenire la totalità dei comportamenti suicidari in regime di ricovero, seppur l'utilizzo di protocolli e strategie preventive si siano dimostrati utili.
Risulta fondamentale un costante miglioramento dei protocolli di prevenzione del rischio, anche mediante l'integrazione tra esperienze dei vari centri, salvaguardando la personalizzazione e l'umanizzazione delle cure.

Keywords: tentato suicidio, ricovero, strategie preventive, adolescenti, rischio

Bibliografia

1 Chammas F, Januel D, Bouaziz N. Inpatient suicide in psychiatric settings: Evaluation of current prevention measures. Front Psychiatry. 2022 Oct 28;13:997974. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.997974. PMID: 36386981; PMCID: PMC9650354

2 Ministero della Salute. Prevenzione del suicidio in ospedale. Raccomandazione n 4. Marzo 2008

DISTURBI DA SINTOMI NEUROLOGICI FUNZIONALI IN ADOLESCENZA: PROFILI NEUROCOGNITIVI E PSICOPATOLOGICI

D. Esposito[1], V. Baglioni[1], E. Monducci[1], V. Mammarella[1], L. Terenzi[1], V. Gasparri[1], K. Bernardi[1], A. Maffucci[1], F. Pisani[1]

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

Introduzione

I disturbi da sintomi neurologici funzionali (FNSD), un gruppo di condizioni comprendente le crisi funzionali (FS) e i disturbi motori funzionali (FMD), sono associati a comorbilità psicosociali e psichiatriche, disabilità e costi sanitari significativi, e sono particolarmente prevalenti nelle giovani donne [1]. Questo studio esplora alcune caratteristiche neurocognitive e psicopatologiche in un gruppo di adolescenti diagnosticati con FNSD.

Materiali e Metodi

È stato reclutato un campione totale di 60 pazienti

adolescenti con FNSD, classificati con sottotipo con FS e con FMD. Sono stati valutati mediante valutazione neurocognitive (WISC-IV) e con questionari per sintomi depressivi (CDI-2), ansiosi (MASC-2), dissociativi (DIS-Q, ADES), tratti di personalità (PID-5) e esperienze di vita recenti (ALCES).

Risultati

I risultati rivelano diverse somiglianze tra i pazienti con FS e FMD nella maggior parte delle caratteristiche cliniche e demografiche. La storia familiare di condizioni mediche era più prevalente rispetto alla storia psichiatrica, con una notevole incidenza di epilessia nei pazienti con FS. I test neurocognitivi hanno mostrato un QI medio nella norma, pur con un deficit relative nelle funzioni esecutive, e un QI totale più basso nei pazienti con FS rispetto a quelli con FMD [2]. I livelli di ansia nei pazienti con FNSD, specialmente FS, hanno mostrato una tendenza verso la bimodalità, indicando possibilmente diversi sottotipi. I sintomi dissociativi erano elevati in tutti i gruppi di pazienti, correlando con altre scale psicopatologiche. Eventi di vita avversi recenti erano comuni nei pazienti con FNSD, pur non mostrando una correlazione significativa tra ALE e dissociazione [3].

Conclusioni

Questi risultati evidenziano la complessità dei FNSD e il loro potenziale sovrapporsi con altre condizioni psichiatriche. È necessario un approccio comprensivo e multidisciplinare alla cura e alla ricerca dei pazienti per affrontare pienamente gli aspetti neuropsichiatrici di questi disturbi.

Bibliografia

[3] Brown RJ. Dissociation and functional neurologic disorders. Handb Clin Neurol. 2016;139:85-94. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801772-2.00008-4. PMID: 27719880

[4] Gigliotti, F et al. “Psychogenic non-epileptic seizures and functional motor disorders in developmental age: A comparison of clinical and psychopathological features.” Epilepsy & behavior : E&B vol. 140 (2023): 109117. doi:10.1016/j.yebeh.2023.109117

[5] Blanco SR, Mitra S, Howard CJ, Sumich AL. Psychological trauma, mood and social isolation do not explain elevated dissociation in functional neurological disorder (FND). Personality and Individual Differences. 2023;202. https://doi.org/10.1016/j.paid.2022.111952

SINTOMATOLOGIA SOMATICA INGRAVESCENTE E DISTURBO DEL PENSIERO AD ESORDIO IN ETÀ EVOLUTIVA

G. Antolini[1,2], L. Passarella[1,2], F. Darra[1], M. De Simone[1]

[1] Unità Operativa Complessa di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona; [2] Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Ingegneria per la Medicina di Innovazione, Università degli Studi di Verona

Brevi cenni anamnestici

La presenza di sintomi somatici senza specificazione rappresenta una delle principali cause di accesso ai servizi di medicina generale. Nel presente elaborato viene analizzato il caso di una ragazza di 17 anni che presenta un quadro clinico caratterizzato da severa sintomatologia somatica associata ad un disturbo del pensiero, ad esordio insidioso. Sul piano anamnestico, emerge familiarità per sintomatologia depressiva e disregolazione emotivo-comportamentale in linea paterna. L’anamnesi di sviluppo appare globalmente nella norma.

Dettagli del quadro clinico e indagini diagnostiche

Il quadro clinico, che ha condotto la ragazza al ricovero ospedaliero, è esordito nel settembre 2023 con un’alterazione del ritmo sonno-veglia, successivamente associata a difficoltà mnemoniche e di apprendimenti, sintomatologia ansiosa con interruzione della frequenza scolastica e manifestazioni di natura non chiara, descritte come “scariche elettriche” (interessanti capo, petto, addome), algie diffuse, parestesie alle estremità, tremori e contrazioni muscolari. Tale corteo sintomatologico ha determinato un disturbo del pensiero prevalente e pervasivo riguardo la salute fisica della paziente, scarsamente criticabile ed associato alla preoccupazione di morte imminente, nonostante l’esclusione di potenziali cause organiche (tramite esecuzione di RM encefalo, EEG, esami ematici con ricerca di anticorpi anti-NMDAR).

Iter diagnostico

Stante l’esito negativo degli accertamenti organici, si è proceduto a valutazione neuropsicologica (CBCL, YSR, Q-PAD, SAFA, MASC, iPQ-16, K-SADS, test cognitivo, SCID, CAARMS, MMPI-A, CDI) da cui, oltre alla conferma di sintomi somatici, è emersa una modesta sintomatologia ansioso-depressiva che potrebbe aver rappresentato un substrato per le manifestazioni presentate. Dopo completamento della valutazione clinica con colloqui medico-psicologici, è stata intrapresa una terapia farmacologica, con graduale beneficio sulla sintomatologia.

Quesiti e conclusioni

Stante la severa compromissione funzionale globale, quadri analoghi appaiono meritevoli di attento monitoraggio nel tempo, anche al fine di valutarne la traiettoria evolutiva. Sarebbe pertanto utile ampliare la casistica in merito per meglio definire le opzioni terapeutiche farmacologiche e riabilitative.

Bibliografia

1 Masi G, Favilla L, Millepiedi S, Mucci M. Somatic symptoms in children and adolescents referred for emotional and behavioral disorders. Psychiatry. 2000 Summer;63(2):140-9. https://doi.org/10.1080/00332747.2000.11024905. PMID: 10965543.

2 Kozlowska K. Functional somatic symptoms in childhood and adolescence. Curr Opin Psychiatry. 2013 Sep;26(5):485-92. https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283642ca0. PMID: 23867659.

3 Schulte IE, Petermann F. Familial risk factors for the development of somatoform symptoms and disorders in children and adolescents: a systematic review. Child Psychiatry Hum Dev. 2011 Oct;42(5):569-83. https://doi.org/10.1007/s10578-011-0233-6. PMID: 21614552.

COMPORTAMENTI DELLO SPETTRO SUICIDARIO NEI DISTURBI DEL NEUROSVILUPPO (NDDS)

Irene Di Modica[1], A. Accetta[1], F. Galletta[1], C. Costanza[2], A. Gagliano[1]

[1] Dipartimento di Patologia Umana e dell'Età Evolutiva "Gaetano Barresi", Università di Messina, Messina; [2] Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile "G. D'Alessandro", Università di Palermo, Palermo,

Brevi cenni

I comportamenti dello spettro suicidario (SSB) includono un continuum che va dalle idee suicidarie, all'autolesionismo non suicidario (NSSI), al tentativo di suicidio (SA), fino alla morte per suicidio. In età adolescenziale, il suicidio è attualmente la seconda causa di morte. Gli adolescenti con Disturbi del Neurosviluppo (NDDs), in particolare Disturbo dello Spettro Autistico (ASD) e Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (ADHD), sono particolarmente a rischio. Nonostante la letteratura si sia concentrata maggiormente sui bambini e gli adolescenti con ADHD, ASD e disturbo di Tourette, esiste un rischio reale anche per i soggetti con disabilità intellettiva, disturbi della comunicazione e disturbi specifici dell'apprendimento.

Dettagli

Il contributo che proponiamo prende spunto da quanto emerso da una recente revisione della letteratura (Gagliano et al, 2024) che descrive fattori di rischio condivisi tra i sei NDDs (depressione, disregolazione emozionale ed esperienze esistenziali avverse in età pediatrica) e fattori di rischio specifici per ognuno dei sei NDDs compresi nel relativo capitolo del DSM5. Sulla base di tali evidenze, abbiamo avviato un progetto di ricerca multicentrico, che coinvolge strutture di NPIA universitarie di tre città italiane (Messina, Padova e Cagliari), orientato a studiare la distribuzione di alcune dimensioni psicopatologiche (disregolazione emotiva, impulsività, irritabilità) in un campione di soggetti con NDDs, con e senza comportamenti dello spettro suicidario.

Materiali e metodi

L'obiettivo della ricerca è tracciare un profilo neuropsicologico e psicopatologico specifico e predittivo di comportamenti dello spettro suicidario (SSB) in adolescenti e pre-adolescenti con NDDs (11-18 anni), mediante il confronto di tali variabili tra i due gruppi.

Conclusioni (spunti di discussione)

Attualmente le conoscenze sugli indicatori di rischio di SSB e le modalità per rilevarli nella popolazione di soggetti con NDDs, sono limitate. Lo scopo dello studio è fornire elementi utili a identificare i soggetti a rischio in modo da migliorare la prevenzione del suicidio in questa specifica popolazione clinica.

Keyword: suicidio; disturbi del neurosviluppo (NDDs); fattori di rischio

Bibliografia

1 Gagliano A, Costanza C, Di Modica I, Carucci S, Donno F, Germanò E, Abbate CS, Roccella M, Vetri L. Neurodevelopmental Disorders and Suicide: A Narrative Review. J Clin Med. 2024 Mar 12;13(6):1627. https://doi.org/10.3390/jcm13061627. PMID: 38541853; PMCID: PMC10970742

VALUTAZIONE FUNZIONALE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE (SNC) IN UNA COORTE DI BAMBINI ITALIANI AFFETTI DA MALATTIA DI POMPE: UNO STUDIO MULTICENTRICO LONGITUDINALE

G. Gallo[1], R. d'Alessandro[1], A. Trabacca[2], M. C. Oliva[2], G. Parenti[3], S. Fecarotta[3], S. Siliquini[4], F. Deodato[5], B. Greco[5], A. Graziosi[5], S. Gasperini[6], V. Crescitelli[6], G. Kullmann[6], R.M.E. Barone[7], L. Cirnigliaro[8], F. Menni[8], F. Furlan[8], A. Celato[8], F. Monti[8], A. Iosca[9], A. Gardani[9], A. Burlina[10], V. Gragnaniello[10], D. Gueraldi[10], C. Cazzorla[10], E. Procopio[11], M. Sacchini[11], A. Berardinelli[9], T. Mongini[12], F. Ricci

[11] Dipartimento di Scienza della Sanità Pubblica e Pediatriche, SCDU Neuropsichiatria Infantile, Università di Torino; [2] Unità per le Disabilità gravi dell'età Evolutiva e Giovane Adulta (Neurologia dello Sviluppo e Neuroriabilitazione), Polo Ospedaliero Scientifico di Neuroriabilitazione, Associazione "La Nostra Famiglia" – IRCCS "E. Medea", Brindisi; [3] Unità Malattie Metaboliche, Dipartimento di Pediatria, AOU Federico II, Napoli; [4] SOD Neuropsichiatria Infantile, Presidio Pediatrico G. Salesi, Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche; [5] UOC Malattie Metaboliche ed Epatologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS; [6] Unità Malattie Metaboliche Rare, Dipartimento di Pediatria Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza; [7] UO Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania; [8] Unità Malattie Metaboliche Rare, Dipartimento di Pediatria, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; [9] IRCCS Fondazione Mondino, Pavia, Italy; [10] U.O.C Malattie Metaboliche Ereditarie, Azienda Ospedaliera-Università di Padova; [11] Unità Malattie Metaboliche e Muscolari, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Infantile A. Meyer IRCCS, Università di Firenze; [12] Dipartimento di Neuroscienze RLM, Unità Neuromuscolare, Università di Torino

La malattia di Pompe è una miopatia metabolica ereditaria, causata da mutazioni recessive nel gene che codifica per l'enzima alfa-glucosidasi acida (GAA). Il deficit dell'enzima porta all'accumulo di glicogeno all'interno dei lisosomi nelle cellule dei vari tessuti, interessando principalmente i muscoli scheletrici e cardiaci, nonché altri organi incluso il sistema nervoso. La terapia enzimatica sostitutiva (ERT), approvata in Europa dal 2006, ha avuto un impatto significativo sul decorso naturale della malattia e sull'aumento dell'aspettativa di vita. Tuttavia, uno dei limiti dell'ERT è l'incapacità della molecola di attraversare la barriera emato-encefalica. Questo aspetto sta portando l'attenzione sul possibile coinvolgimento del sistema nervoso centrale nella storia di malattia, ma il profilo neurocognitivo dei pazienti in trattamento è attualmente ancora poco conosciuto.
Questo studio osservazionale, prospettico e multicentrico si propone di indagare le caratteristiche cliniche correlate al coinvolgimento del sistema nervoso centrale in una coorte di pazienti pediatrici con diagnosi confermata di malattia di Pompe nelle forme ad esordio infantile (IOPD) o tardivo (LOPD).
Nel corso di un follow-up di due anni i pazienti saranno sottoposti a valutazioni multidisciplinari, che comprenderanno la raccolta anamnestica e dei valori antropometrici, l'approfondimento del profilo cognitivo e neuropsicologico, oltre alla valutazione delle funzioni motorie, del linguaggio e dell'udito. Inoltre, saranno raccolti dati relativi al comportamento adattivo, ai bisogni assistenziali ed alla qualità di vita dei pazienti.
L'obiettivo primario dello studio è quindi quello di definire le caratteristiche cliniche delle funzioni del sistema nervoso centrale, applicando un protocollo longitudinale in una vasta coorte di pazienti. Obiettivo secondario è delineare un protocollo standardizzato per la gestione multidisciplinare ed il follow-up dei pazienti, basato sulle esigenze di cura.

Keywords: Malattia di Pompe, terapia enzimatica sostitutiva, profilo neurocognitivo, sistema nervoso centrale

LE ABILITÀ COGNITIVE NELLA SINDROME DI AICARDI-GOUTIERES

A. Del Boca[1*], F. Gavazzi[2*], Y. Vaia[2*], J. Galli[3], E. Fazzi[3], S. Orcesi[1], D. Politano[1], C. Varesio[1], A. Vanderver[2], L. Adang[2]

[1] Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università di Pavia, SC Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia (Italia); [2] Dipartimento di neurologia, Children's Hospital Of Philadelphia, Philadelphia (Stati Uniti); [3]Unità di Neurologia e Psichiatria Infantile, Asst Spedali Civili di Brescia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia, Brescia (Italia)

Obiettivi

La sindrome di Aicardi Goutières (AGS) è una rara leucodistrofia monogenica, appartenente alle interferonopatie di tipo I e caratterizzata clinicamente da vari gradi di deficit motorio. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare la funzione cognitiva nei bambini affetti da AGS utilizzando misure non dipendenti strettamente dalle abilità fisiche.

Metodi

È stata reclutata una coorte multicentrica internazionale (Children's Hospital Philadelphia, Istituto Neurologico Mondino Pavia, Spedali Civili di Brescia) di pazienti con AGS a cui è stata somministrata la Leiter International Performance Scale 3a edizione (Leiter-3). Ai caregiver è stata somministrata la Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS) 3a edizione. Età alla valutazione, genotipo e punteggi della Scala AGS sono stati ricavati dalle cartelle cliniche. Le abilità grosso motorie sono state classificate in base ai livelli di mobilità.

Risultati

Sono stati valutati 57 soggetti, con 8 dei 9 genotipi AGS noti, di età media alla somministrazione del test di 8,5 anni. Il punteggio medio registrato alla Leiter-3 è stato 60,6. Nella VABS, il dominio motorio è risultato più impattante rispetto agli altri domini. I risultati della scala AGS sono risultati fortemente correlati con i punteggi della VABS-3 e della Leiter-3. All'interno di ogni categoria di gravità della compromissione motoria un sottoinsieme di bambini ha ottenuto un punteggio di QI nel range di normalità (> 70).

Conclusioni

La valutazione mediante VABS-3 è fortemente correlata con le misure di performance oggettive (scala AGS e Leiter-3). I nostri dati sottolineano il valore potenziale della VABS-3 e della Leiter-3 come strumenti appropriati per valutare funzionalmente i soggetti con AGS. Inoltre, un sottoinsieme di bambini con AGS dimostra un'intelligenza all'interno del range di normalità quando si utilizza un test che non dipende strettamente dalle prestazioni motorie.

Keywords: Sindrome di Aicardi-Goutières, Leiter-3, VABS, scala AGS

Bibliografia

1 Roid, G. H., & Miller, L. J. (1997). Leiter International Performance Scale-Revised. Wood Dale, IL: Stoelting

2 Sparrow, S. S., Cicchetti, D. V., & Saulnier, C. A. (2016). Vineland adaptive behavior scales, Third edition (Vineland-3). Bloomington: NCS Pearson.

3 Adang LA, Gavazzi F, Jawad AF, et al. Development of a

neurologic severity scale for Aicardi Goutières Syndrome, Mol Genet Metab. 2020;130(2):153-160. doi:10.1016/j.ymgme.2020.03.008

VISUAL FUNCTION SCORE (VFS), SCALA VISIONE-AZIONE (VAS) E VISUAL IMPAIRMENT DEVELOPMENTAL AUTONOMY SCALE (VIDA): NUOVI STRUMENTI PER L'ASSESSMENT DELLA FUNZIONALITÀ VISIVA E DELLA FUNCTIONAL VISION IN ETÀ EVOLUTIVA

R. Nicotra[1,2], G. Catalano[1,2], L. Carraro[1,2], L. Scarpelli[1,2], I. Scognamillo[1,2], C. Ghiberti[1,2], F. Morelli[1,3] A. Luparia[3], E. Saligari[3], V. Vezzali[3], S. Signorini[1,3], VIDA group

[1] Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università di Pavia, Pavia; [2] Unità di Neuropsichiatria Infantile IRCCS Fondazione C. Mondino, Pavia; [3] Centro di Neuroftalmologia dell'età evolutiva, IRCCS C. Mondino, Pavia

Background

Il deficit visivo ha un impatto negativo nello sviluppo del bambino e nello svolgimento delle attività quotidiane, condizionando la qualità di vita sua e dei caregivers [1]. Per tali motivi, l'elaborazione di un programma ri-abilitativo dovrebbe essere precoce, personalizzato e basato su una valutazione clinica multidisciplinare. Tuttavia, attualmente non esistono protocolli condivisi e standardizzati per la valutazione e la ri-abilitazione del bambino con deficit visivo anche in relazione alla presenza di pochi strumenti di outcome che permettano un monitoraggio del paziente all'interno del percorso ri-abilitativo e che tengano in considerazione la sua modificabilità in base agli adattamenti ambientali e i compensi spontanei [2]. Inoltre, gli strumenti a disposizione valutano singolarmente alcuni aspetti della "*visual function*" (ovvero la funzione d'organo), e della "*functional vision*" (ovvero come la persona funziona nei contesti quotidiani con il suo residuo visivo), ma pochi sono gli strumenti per una valutazione che comprenda entrambi gli aspetti.

Scopo

Definire nuovi strumenti di valutazione e monitoraggio degli aspetti funzionali visivi (considerando la modificabilità delle prestazioni con compensi e adattamenti) e della functional vision.

Metodi

Verranno presentati tre strumenti sviluppati presso il nostro Centro e attualmente in corso di validazione: il VFS [2], che consente una valutazione quantitativa e standardizzata della funzionalità visiva; la VAS, che consente di valutare la modificabilità della prestazione motoria del bambino in base agli adattamenti visivi utilizzati; la scala VIDA [3], deputata alla valutazione delle autonomie del vivere quotidiano per bambini e adolescenti con deficit visivo.

Discussione

La possibilità di introdurre nuove misure di outcome nella pratica neuroftalmologica offre numerosi vantaggi: nel contesto clinico, favorisce una migliore definizione degli obiettivi ri-abilitativi e un attento monitoraggio dell'evoluzione clinica del paziente; nell'ambito della ricerca, permette di misurare quantitativamente l'effetto della ri-abilitazione al fine di definire linee guida condivise per un intervento multidisciplinare e multidimensionale.

Keywords: deficit visivo, valutazione, monitoraggio

Bibliografia

1 Fazzi E, Signorini SG, Lanners J. The effect of impaired vision on development. In: Visual Impairment in Children Due to Damage to the Brain. ; 2010:162-173.

2 Signorini S, Luparia A, Cappagli G, Perotto E, Antonini M, Morelli F, Aprile G, Ballante E, Figini S, Borgatti R; VFS Study Group. Visual Function Score: A New Clinical Tool to Assess Visual Function and Detect Visual Disorders in Children. Front Pediatr. 2022 Apr 26;10:868974. https://doi.org/10.3389/fped.2022.868974. PMID: 35558364; PMCID: PMC9087345.

3 Grumi S, Morelli F, Mascherpa E, Decortes F, Luparia A, Provenzi L, Signorini S; VIDA group. Patient- and parent-reported outcome measures of developmental adaptive abilities in visually impaired children: The Visual Impairment Developmental Autonomy (VIDA) scale. Res Dev Disabil. 2022 Dec;131:104331. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2022.104331. Epub 2022 Sep 26. PMID: 36174376.

UN CASO DI STROKE METABOLICO IN UNA PAZIENTE CON DEFICIT DI DHPR: IL POSSIBILE RUOLO DEI FOLATI CEREBRALI

R.T. Graziano[1], G. Ricciardi[1], M. Mastrangelo[2], F. Pisani[1], V. Leuzzi[1]

[1] Dipartimento Neuroscienze Umane, Università di Roma "La Sapienza", Roma, Italia; [2] Dipartimento materno infantile e Scienze urologiche, Università di Roma "La Sapienza", Roma, Italia

Brevi cenni anamnestici

Il deficit di Diidropteridina Reduttasi (DHPR) è un raro disturbo del metabolismo della Tetraidrobiopterina (BH4), cofattore implicato nelle sintesi dei neurotrasmettitori monoaminici. Si presenta con ritardo dello sviluppo, disturbo del movimento (distonia/parkinsonismo),

epilessia, iperfenilalaninemia perinatale. La nostra paziente, attualmente di 22 anni, ha ricevuto diagnosi in epoca neonatale, a seguito di riscontro di iperfenilalaninemia allo screening, con conferma genetico-molecolare nel primo trimestre (mutazione de novo c.41T > C in omozigosi sul gene *QDPR*).

Dettagli del quadro clinico

Il quadro clinico si caratterizza per un ritardo delle acquisizioni, disabilità intellettiva severa, bradicinesia, episodi critici ricorrenti e polimorfi (focali con/senza secondaria generalizzazione, assenze atipiche) dai 9 anni, emiparesi spastico-distonica destra con dismetria, movimenti discinetici e faticabilità nelle prove di coordinazione. All'età di 10 e 11 anni ha presentato due episodi caratterizzati da cefalea fronto-temporale, vomito, deficit visivo ed eloquio disartrico, con stato di male epilettico della durata di 4 giorni, residuato in emiparesi.

Eventuale iter diagnostico

La RMN encefalo effettuata in acuto dopo i due episodi ischemici rilevava alterazioni di segnale in sede cortico-sottocorticale sinistra. L'esame del liquor mostrava livelli notevolmente ridotti dei neurotrasmettitori cerebrali e del 5-MTHFR, nonostante la suplementazione con acido folico, terapia dopaminergica e serotoninergica in atto.
Pazienti con deficit di DHPR sono sottoposti a trattamento specifico. Nel tempo la nostra paziente ha effettuato monitoraggi dei livelli della Phe mediante DBS, mantenendo un buon controllo metabolico.
Effettua tutt'ora dieta a ridotto apporto di fenilalanina (Phe), terapia specifica per la condizione e sintomatica antiepilettica.

Quesiti e conclusioni (spunti di discussione)

Lo stroke metabolico costituisce una manifestazione inusuale e potenzialmente infausta del deficit di *DHPR*. La sua patogenesi, nei pazienti con tale deficit enzimatico, potrebbe essere correlata ad una ridotta disponibilità di 5MTHF liquorale, secondario all'aumentato reclutamento dell'enzima diidrofolato reduttasi all'interno di un circuito vicariante per la sintesi di BH4.

SCHIZOFRENIA AD ESORDIO PRECOCE E MOLTO PRECOCE: COMORBIDITÀ E APPROCCI FARMACOLOGICI

M. Tassone[1], P. Cappelletto[2], J. Chelo[1], C. Marino[1], T. Pisano[1]

[1] Reparto di Psichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza e Neuroriabilitazione e Neurologia Pediatrica AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italia; [2] Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia

Razionale e obiettivi

La schizofrenia ad esordio prima dei 18 anni si divide in due categorie: ad esordio precoce (EOS, 13-17 anni) e ad esordio molto precoce (VEOS < 12 anni). Vi è un'elevata prevalenza di comorbidità con i disturbi del neurosviluppo. Limitati e contraddittori sono i dati di letteratura sugli approcci terapeutici. L'obiettivo del nostro studio è valutare la prevalenza dei disturbi del neurosviluppo e altre comorbidità, e l'efficacia dei farmaci utilizzati nei pazienti con EOS e VEOS.

Metodi

Abbiamo studiato 29 pazienti con diagnosi di EOS (n = 16, 55%) e VEOS (n = 13, 45%). Per ciascuno abbiamo valutato retrospettivamente la presenza di disturbi del neurosviluppo e di altre comorbidità, la presentazione clinica, gli approcci farmacologici utilizzati e l'efficacia.

Risultati

In entrambi i gruppi abbiamo riscontrato un'elevata prevalenza di disturbi del neurosviluppo (VEOS 10/13 = 77%, EOS 9/16 = 56%), ed un'alta prevalenza di sintomatologia ossessivo-compulsiva (DOC) (31% per entrambi i gruppi), al secondo posto tra le comorbidità. Tra i farmaci utilizzati, la Clozapina è stato quello più efficace (VEOS 8/10 = 80%, EOS 9/9 = 100%), ben tollerato e con impatto prevalente sui sintomi positivi. L'Aripiprazolo (VEOS 4/9 = 44.4%, EOS 2/9 = 22%), e il Risperidone (VEOS 2/12 = 17%, EOS 2/7 = 28.6%), sono risultati meno efficaci sebbene molto utilizzati. I sintomi negativi sono risultati più resistenti al trattamento.

Conclusioni e spunti di discussione

Il nostro studio conferma l'alta prevalenza di disturbi del neurosviluppo nei pazienti con schizofrenia ad esordio precoce e rileva un elevato tasso di comorbidità con il DOC, evidenza poco descritta in letteratura. Sul piano farmacologico, la Clozapina si è dimostrata efficace, suggerendo il suo utilizzo come prima linea di trattamento. Tali evidenze, seppur limitate dal campione esiguo, potrebbero offrire uno spunto per approfondire l'esordio del DOC e la sua correlazione con la schizofrenia ad esordio precoce, e per strutturare al meglio un corretto approccio terapeutico.

Keywords: schizofrenia ad esordio precoce e molto precoce, disturbo ossessivo compulsivo, farmaci antipsicotici

Bibliografia

1 Pontillo M, Averna R, Tata MC, Chieppa F, Pucciarini ML, Vicari S. Neurodevelopmental Trajectories and Clinical Profiles in a Sample of Children and Adolescents With

Early- and Very-Early-Onset Schizophrenia. Front Psychiatry. 2021 Sep 16;12:662093. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.662093. PMID: 34603093; PMCID: PMC8481627.

2 Di Luzio M, Pontillo M, Villa M, Attardi AG, Bellantoni D, Di Vincenzo C, Vicari S. Clinical features and comorbidity in very early-onset schizophrenia: a systematic review. Front Psychiatry. 2023 Dec 13;14:1270799. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1270799. PMID: 38152354; PMCID: PMC10752227.

3 Guinart D, Fagiolini A, Fusar-Poli P, Giordano GM, Leucht S, Moreno C, Correll CU. On the Road to Individualizing Pharmacotherapy for Adolescents and Adults with Schizophrenia - Results from an Expert Consensus Following the Delphi Method. Neuropsychiatr Dis Treat. 2024 May 24;20:1139-1152. https://doi.org/10.2147/NDT.S456163. PMID: 38812809; PMCID: PMC11133879.