

Neuropsichiatria Infantile

Sviluppo psicomotorio

Insieme delle acquisizioni del bambino dalla nascita all'età scolare e comprende: sviluppo motorio, percettivo e cognitivo

Le principali teorie sullo sviluppo motorio sono:

- Teoria neuromaturazionistica → i pattern sono già geneticamente e temporalmente predeterminati nel SNC e gradualmente si sviluppano
- Teoria dei sistemi dinamici → è presente una variabilità nei tempi e modi in cui un bambino raggiunge ogni tappa dello sviluppo a causa di integrazione tra fattori intrinseci al SNC, ambiente e caratteristiche biomeccaniche.

L'età evolutiva è distinta in:

- Periodo neonatale → primi 15 giorni di vita
- Prima infanzia → dal 16 giorno ai 2 anni
- Seconda infanzia o fanciullezza → dai 2 ai 6 anni
- Terza infanzia → dai 6 anni alla crisi puberale
- Pubertà → dai 12 ai 17 anni
- Adolescenza → dai 17 ai 21 (per le femmine) e 25 (per i maschi) → in questa età termina l'accrescimento somatico e si completa il processo di mielinizzazione del neurone

Per un corretto esame neuroevolutivo di un neonato bisogna conoscere:

- Età gestazionale → tempo in settimana dalla nascita
- Età corretta → EG meno settimane o giorni in caso di prematurità
- Peso alla nascita
- Misura e forma della circonferenza cranica (normale 34-35 cm)

General movements (GMs)

Sono movimenti spontanei che coinvolgono tutto il corpo del neonato della durata da pochi secondi a pochi minuti, sono caratterizzati da:

- Variabilità sequenziale con cui braccia, gambe, tronco e collo vengono interessati dal movimento
- Crescendo e decrescendo in intensità, forza e velocità
- Inizio e fine gradualmente
- Complessità nelle sequenze di flessione ed estensione di braccia e gambe
- Fluidi ed eleganti
- Cambiare con l'età
 - GMs tipo writhing → presenti nel pretermine e nel nato a termine fino a 2 mesi, hanno ampiezza e velocità lenta (occasionalmente possono inserirsi movimenti più rapidi soprattutto delle braccia), sono tipicamente ellittici (come il filo di ferro). Esistono pattern patologici divisi in:
 - Poor repertoire → movimenti scarsi e poco frequenti
 - Chaotic → movimenti caotici → indice di compromissione neurologica importante ed outcome peggiore
 - Cramped → synchronized → il bambino si apre e si chiude come una valva → indice di compromissione neurologica importante ed outcome peggiore
 - GMs tipo fidgety → presenti da 2 a 5 mesi d'età, sono movimenti circolari di accelerazione variabile e ampiezza e velocità moderata che interessano gli arti ed il

tronco in tutte le direzioni, sono quasi continui nel bambino sveglio tranne che durante i periodi di attenzione focalizzata. Esistono pattern patologici divisi in:

- Abnormal fidgety → ampiezza e velocità esagerate
- Absent fidgety → movimenti assenti (tipicamente un bambino con emiplegia presenterà absent fidgety dal lato paretico ed abnormal fidgety dal lato controlaterale)

Riflessi arcaici

Reazioni automatiche del neonato, espressione di immaturità del sistema nervoso, scompaiono con la maturazione della corteccia cerebrale e la loro assenza o persistenza oltre il periodo fisiologico è patologica. I principali sono:

- Riflesso di suzione → scompare a 4 mesi, talvolta permane fino a 7 mesi nel sonno
- Riflesso di prensione palmare e plantare → il palmare scompare a 2-3 mesi, il plantare a 9-10 mesi
- Riflesso di raddrizzamento → si attenua verso i 2-4 mesi
- Riflesso della marcia automatica → il neonato simula i movimenti del cammino se tenuto in posizione eretta, scompare a 1 mese e mezzo
- Riflesso di Galant → incurvamento omolaterale del tronco dopo stimolazione dell'area paravertebrale in regione dorso-lombare
- Riflesso di Moro → con il bambino in posizione supina il riflesso viene evocato causando un suono improvviso che provoca un abduzione ed estensione delle braccia a cui segue la circonduzione e la flessione, scompare a 6 mesi
- Riflesso tonico-asimmetrico del collo → col paziente supino ruotando la testa da un lato, si otterrà l'estensione degli arti di quel lato e la flessione del gomito e del ginocchio contro laterali (posizione dello schermidore), scompare a 7 mesi

Sintesi delle acquisizioni cognitive e motorie

- **0-3 mesi** → il bambino controlla il capo, lo ruota verso un suono, segue con gli occhi un oggetto in movimento, vocalizza piccoli suoni gutturali, inizia a sorridere
- **3-6 mesi** → acquisisce la posizione seduta con appoggio, afferra e porta alla bocca gli oggetti
- **6-9 mesi** → acquisisce la posizione seduta senza appoggio, si arrampica e gattona, ripete suoni
- **9-12 mesi** → sta in piedi senza appoggio, saluta con la mano, dice una o più parole a proposito
- **12-24 mesi** → cammina da solo, corre spedito, bacia ed abbraccia, utilizza circa 10 parole, usa io e tu
- **2-5 anni** → acquisisce controllo sfinterico (2 anni), saltella, impara a contare fino a 10

Sviluppo delle percezioni

- Udito → il feto è già in grado di avvertir il rumore del battito cardiaco materno, il neonato avverte i suoni intensi ed improvvisi, predilige la voce materna e si tranquillizza con una voce pacata
- Gusto → il neonato differenzia già alcuni sapori, apprezza il sapore del latte e dei cibi dolci
- Olfatto → il neonato ha un olfatto molto sviluppato che gli consente di riconoscere il profumo del latte e probabilmente l'odore della mamma, in presenza del quale si tranquillizza, col tempo questa capacità viene in parte perduta
- Tatto → l'organo di senso più sviluppato
- Vista → il neonato è in grado già di vedere, anche se percepisce immagini non nitide, in bianco e nero e solo se poste ad una distanza di circa 30 cm, è affascinato dagli occhi e dalle labbra perchè si muovono e dal contrasto di colori che c'è tra i capelli e il volto.

- Dolore → a 0-3 mesi manca la comprensione del dolore ed le risposte al dolore sono solo percettive, 3-6 mesi presenza di rabbia e tristezza nella risposta al dolore, 6-18 mesi chiara paura delle situazioni dolorose ed espressione del dolore tramite parole, fino a 6 anni differenzia i gradi di dolore e mette in atto strategie per evitarlo

Sonno e suoi disturbi in età evolutiva

Il sonno è un processo omeostatico volto a consentire un reset autonomico, il riconoscimento degli stadi del sonno presuppone la conoscenza dei ritmi oscillatori corticali che sono:

- Ritmo theta (6-8 Hz) → definito anche infanto-giovanile, è specifico dell'ippocampo ed è regolare
- Ritmo alpha → ritmo dei lobi occipitali e del giro linguale. Diviso in
 - Alpha 1 → 8-10 Hz
 - Alpha 2 → 12-15 Hz
- Ritmo beta (18-30 Hz) → evocato dal giro frontale superiore e dai lobi frontali, è quello che si evoca nell'EEG quando si chiede al paziente di leggere o concentrarsi su un compito, è quindi il ritmo dell'attenzione
- Ritmo delta (0,5 – 6 Hz) → evocato dal giro del cingolo, sistema limbico e lobi frontali

La qualità e la quantità del sonno negli esseri umani varia lungo l'arco della vita:

- Tra la 20° e 28° settimana di gestazione il feto già presenta cicli di riposo/Attività
- Alla nascita il bambino trascorre circa il 70% del suo tempo in sonno, distribuito uniformemente nelle 24 ore secondo cicli di circa 4 ore, ci sono due tipi di sonno:
 - Attivo → equivalente al sonno REM degli adulti con attività theta poco caratterizzata, movimenti oculari, atonia muscolare, movimenti mimici del volto
 - Quietto → costituito o da un
 - tracciato alternante → attività di basso voltaggio alternata ogni 7-8 secondi da scoppi di onde delta di alto voltaggio
 - attività lenta continua → con la presenza di respiro regolare e movimenti limitati a qualche scossa degli arti o del mento
- Dopo il 2° mese di vita → comincia ad assumere un'organizzazione ciclica con sonno che si concentra soprattutto di notte
- Nei primi 3 anni → brevi sonnellini a metà mattina e nel primo pomeriggio
- Dai 3-5 anni → scompaiono i sonnellini
- Durante la pubertà → durata totale del sonno di 8 ore
- Nelle persone anziane → 7 ore

Neuroanatomia → sedi che regolano il ritmo sonno-veglia sono il nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo, il locus coeruleus (associato a veglia), nucleo preottico ventrolaterale dell'ipotalamo (2/3 di questi neuroni sono attivi durante il sonno)

Neurochimica →

- Melatonina → rilasciata dall'epifisi e dalla retina con picco intorno alle 4 del mattino (ora in cui è difficile restare svegli)
- Cortisolo → prodotto dal surrene con picco alle 8 del mattino
- Ormone della crescita → rilasciato soprattutto durante gli stadi 3 e 4 del sonno-veglia
- Dopamina → importante nello stato di arousal
- Istamina → rilasciata dal talamo ed associata a vigilanza
- Serotonina
- Ach → raggiunge i livelli più alti nel sonno REM e durante la veglia
- Norepinefrina → inibisce il sonno REM
- Gaba → inibisce la veglia

Macrostruttura del sonno

Il sonno consiste in fasi alternate di :

- Sonno ad onde lente (SWS, slow wave sleep) o anche Non-REM
 - Stadio 1 → EEG molto simile a quello di una persona sveglia ma assonnata, attività a onde theta (4-7 cicli al secondo). Dura 10-15 minuti
 - Stadio 2 → EEG appaiono i fusi del sonno con onde molto rapide che durano mezzo secondo, ritroviamo i complessi K che sono brevi scoppi di attività presenti solo in fase 2 (insorgono spontaneamente o in risposta a stimoli inattesi, come suoni molto forti). Fusi e complessi K sono il tentativo del cervello di continuare a monitorare l'ambiente esterno senza interrompere il sonno. Dura 15 minuti
 - Stadi 3 e 4 → onde delta grandi, sincronizzate e lente (1-4 cicli al secondo), nello stadio 4 queste onde rappresentano almeno la metà di tutta l'attività registrata. Risvegliarsi in questa fase è difficile. Dura 90 minuti dopo i quali si passa al REM
- Sonno REM (rapid eye movement) → caratterizzato dall'associazione fra un'attività cerebrale simile a quella della veglia e l'aspetto esteriore del sonno profondo, i periodi di sonno REM ricorrono ad intervalli di circa 90 minuti infatti in 8 ore di sonno si hanno mediamente 5 REM. EEG molto simile alle onde beta che si osservano nella veglia ed ad esse si associano occasionalmente onde theta, i bulbi oculari compiono movimenti periodici, il battito cardiaco e il respiro possono accelerare. Di solito l'ultima mezz'ora di sonno è occupata da un periodo REM, di frequente infatti ci risvegliamo con la coscienza che stavamo sognando

Microstruttura del sonno

è costituita da eventi fasici della durata di alcuni secondi e caratterizzati da fenomeni come i microrisvegli (arousal) che sono indice di sonno discontinuo, il loro numero aumenta con l'età e si presentano a fasi cicliche (fasi CAP intervallate da fasi NON CAP). Il CAP (cyclic alternating pattern) infatti è una modalità che il cervello mette in atto per preservare il sonno, determinando queste continue fluttuazioni del livello di vigilanza, il cervello che dorme infatti non è staccato dal mondo esterno ma deve interagire con esso, quindi seleziona continuamente ed elabora le info che arrivano dall'esterno. L'aumento del CAP è indice di sonno non ristoratore (si calcola infatti il CAP rate che sarebbe il rapporto percentuale del tempo totale di CAP sul tempo totale di sonno Non-REM, più aumenta più è peggiore la qualità del sonno). Il CAP si divide in:

- Fase A → si verifica nel sonno Non-REM ed è caratterizzata da sequenze ripetute spontanee di eventi transienti che si stagliano chiaramente dal ritmo di fondo. Dura dai 2 ai 60 sec. Si divide in
 - A1 → ritmi lenti ad alto voltaggio (coinvolte nel mantenimento del sonno profondo). Attività frontale
 - A2 → misto di ritmi lenti e rapidi
 - A3 → ritmi rapidi a basso voltaggio (si associano ad aumento del tono muscolare e rate cardiorespiratorio). Attività parieto-occipitale
- Fase B → in cui si ritorna al ritmo di fondo. Dura dai 2 ai 60 sec

Disturbi del sonno

Dissonnie → disturbi che riguardano gli aspetti quantitativi e qualitativi del sonno, comprendono:

- Insonnie → è una mancanza di sonno, divise in:
 - Insonnie nel primo anno di vita
 - Sindrome da eccessiva ingestione notturna di liquidi → più di 3 risvegli notturni, il bambino non si riaddormenta se non ingerisce cibo o bevante. La terapia è comportamentale
 - Coliche → frequenti nei primi 3-4 mesi di vita e caratterizzate da irritabilità,

irrequietezza e pianto per più di 3 ore al giorno, dovute ad un'alterazione dei processi di maturazione dei meccanismi di attivazione ed inibizione del ciclo sonno-veglia oppure ad un'alterazione della secrezione di melatonina, importante dare il ciucciotto per alleviare la tensione addominale e fare massaggi (i genitori spesso non dormono perchè il bimbo di notte piange e quindi diventano nervosi trasmettendo ulteriore tensione al bambino quindi bisogna farli dormire magari alternandosi di notte nella cura del bambino)!

- Disturbo di inizio del sonno per associazione → il bimbo si addormenta solo in presenza di certi oggetti o circostanze altrimenti piange. La terapia è comportamentale eliminando gradualmente le associazioni errate
- Insonnia da allergia alimentare → correlata all'assunzione di un alimento (spesso il latte vaccino). Sparisce con la rimozione dell'allergene dall'alimentazione
- Insonnie da un anno all'età scolare
 - Insonnia da cause psicologiche e paure dell'addormentamento → legata ad un'alterazione della relazione madre-bambino che genera nel bambino problematiche dal passaggio di veglia al sonno
 - Disturbo da inadeguata definizione del limite → il bambino rifiuta di andare a letto nell'ora stabilita e si alza ripetutamente, è dovuto ad una difficoltà dei genitori nello stabilire e far rispettare le regole al momento dell'addormentamento. La terapia è comportamentale
- Insonnie in adolescenza
 - Igiene del sonno inadeguata → cambiamenti sociali che comportano un'inversione del ritmo sonno-veglia, difficoltà scolastiche e sociali. La terapia è comportamentale
 - Insonnia da assunzione di farmaci o sostanze stimolanti
- Ipersonnie → eccessiva sonnolenza che si può manifestare con irritabilità, iperattività, aggressività e disturbi dell'attenzione e dell'apprendimento. Si dividono in:
 - Essenziali
 - Narcolessia → senso di stanchezza diurna, attacchi di sonno, attacchi cataplettici (perdita del tono muscolare), causata probabilmente da un difetto biochimico del SNC di origine genetica. Trattamento comportamentale e farmacologico
 - Ipersonnia idiopatica centrale → episodi di sonno NON-REM diurno e prolungati periodi di sonno non riposanti notturni, frequente in adolescenti
 - Sindrome di Kleine-Levin → sonnolenza diurna, iperfagia compulsiva e disturbi del comportamento sessuale. Frequente in età prepuberale-adolescenziale, dovuta ad una disregolazione del sistema limbico-mesencefalo-ipotalamo. Terapia farmacologica
 - Secondarie
 - Da cause mediche
 - Da cause psichiche
 - Da farmaci o sostanze tossiche
 - Da apnee in sonno dovute ad ipertrofia adenoidea
- Disturbi del ritmo circadiano → causati da incoordinazione tra il ciclo sonno-veglia dell'individuo e le esigenze dell'ambiente in cui vive
 - Sindrome della fase di sonno ritardata → frequente in adolescenti, caratterizzata da un ritardo dell'orario di addormentamento e di risveglio
 - Sindrome della fase di sonno anticipata → la fase di sonno che inizia e finisce prima dell'orario desiderato
 - Sindrome ipernictamerale → periodi asintomatici alternati a periodi di insonnia notturna e sonnolenza diurna. Presenti spesso in bimbi ciechi o con deficit cognitivi
 - Ritmo sonno-veglia irregolare → episodi di sonno frazionati nelle 24 ore con sonnolenza diurna ed insonnia notturna

Parasonnie → eventi indesiderabili e complessi che si verificano nel sonno, sono manifestazioni di

un'attivazione del SNC trasmessa alla muscolatura scheletrica e al sistema nervoso vegetativo, si verificano in genere nelle fasi di transizione tra uno stadio e l'altro, evoluzione benigna e scompaiono in adolescenza. Sono:

- Disturbi dell'arousal (microrisveglio) → il processo che si trova alla loro base è un risveglio incompleto, la terapia dipende dalla frequenza degli episodi che se sono inferiori ad uno a settimana si consiglia di dare una regolarità al ritmo sonno-veglia, di non svegliare il bambino e di adottare tecniche di rilassamento e rendere più sicuro l'ambiente domestico, se invece è plurisettimanale viene utilizzato un trattamento farmacologico. Sono:
 - Risveglio confusionale → esordio prima dei 5 anni con durata dell'episodio da pochi minuti ad un'ora in cui il bambino sembra sveglio ma è confuso. L'evento può cominciare con un lamento e sfociare in un pianto
 - Sonnambulismo → esordio tra i 4 e gli 8 anni con picco a 12 anni, con movimenti automatici più o meno complessi che possono sembrare finalizzati a cui si associano spesso vocalizzi incomprensibili, con una durata media di 10 minuti
 - Pavor Nocturnus → esordio tra i 2 e i 4 anni, l'episodio inizia con un grido di terrore, poi agitazione pallore e sudorazione, tachicardia e tachipnea, con successivo addormentamento ed amnesia al risveglio. Dura pochi minuti
- Disturbi della transizione sonno-veglia → si presentano nel passaggio sonno-veglia o veglia-sonno e tra uno stadio e l'altro. Sono:
 - Mioclonie ipniche → scosse miocloniche rapide con interessamento di tutto il corpo o prevalentemente degli arti inferiori, frequenti nell'infanzia e dovute spesso a stress
 - Movimenti ritmici del sonno → sono movimenti ritmici e stereotipati con interessamento di diversi distretti muscolari, tipicamente del capo. Esordio tra i 6 e i 9 mesi
 - Sonniloquio → emissione di suoni inarticolati o discorsi senza che il soggetto ne abbia coscienza
 - Crampi notturni → sensazioni dolorose di tensione muscolare agli arti inferiori, che possono svegliare il soggetto
- Parasonnie associate a sonno REM
 - Incubi → sogni terrificanti che portano al risveglio del bambino che ne ricorda il contenuto spaventoso, con una durata di almeno 10 minuti, prevalente tra i 3 e i 6 anni. Terapia farmacologica solo se gli episodi sono ricorrenti
 - Paralisi del sonno → impossibilità a compiere qualsiasi movimento volontario durante l'addormentamento o il risveglio con interessamento di tutti i muscoli tranne i respiratori e quelli estrinseci dell'occhio, con durata di qualche minuto, la terapia consiste nell'eliminazione di stress e sostanze alcoliche, se necessaria anche farmacologica
 - Disordini comportamentali nella fase REM → rari, presenza di comportamenti auto ed eteroaggressivi associati ad immagini simili al sogno, dovuto a volte a lesioni encefaliche. Terapia farmacologica
- Altre parasonnie
 - Bruxismo → digrignamento dei denti per contrazione ritmica ed involontaria dei masseteri, esordio tra i 10 e i 20 anni. Si tratta con apparecchi ortodontici e tecniche di rilassamento
 - Sindrome della morte in culla → dovuta ad una disfunzionalità del sistema nervoso autonomo coinvolto nel controllo dell'attività cardio-circolatoria e respiratoria, può colpire i lattanti tra un mese ed un anno di vita
 - Enuresi notturna → minzione involontaria in un bambino di età superiore ai 5 anni per almeno 3 mesi e con una frequenza di due volte a settimana, dovuta a fattori genetici, ritardo di maturazione dei sistemi di mantenimento della continenza o parziale riduzione della secrezione di ormone antidiuretico. Terapia comportamentale o farmacologica ed eventualmente psicoterapica

- Russamento idiopatico → per ipertrofia adenotonsillare
- Distonia parossistica notturna → automatismi di tipo distonico di tutti gli arti
- Apnea del sonno infantile (OSAS) → completa o parziale ostruzione delle vie aeree superiori, determina un'alterazione respiratoria che compromette il sonno causando sonnolenza diurna, cefalea, incubi e difficoltà di apprendimento.
- Mioclono neonatale benigno → mioclonie asincrone degli arti che si risolvono spontaneamente entro 3 mesi di vita
- Sindrome da ipoventilazione centrale congenita (Maledizione di Ondine) → disturbo del controllo autonomo della respirazione che comporta ipoventilazione alveolare, si manifesta con cianosi durante il sonno, cefalea e sonnolenza diurna. Terapia consiste nell'insegnare al bambino ad assumere il controllo della respirazione in veglia con miglioramento successivo anche nel sonno o nell'uso di ventilatori meccanici

Disturbi del sonno secondari a patologie mediche e psichiche → in seguito ad esempio a depressione o a situazioni mediche che alterano la maturazione del SNC

Disturbi respiratori del sonno

Sindromi delle apnee centrali in sonno → sono incluse quelle condizioni nelle quali la cessazione del respiro si associa ad un mancato sforzo respiratorio a causa della disfunzione del SNC o cardiaco. Si dividono in :

- Apnea centrale primaria del sonno → condizione caratterizzata da ricorrenti apnee centrali a causa delle quali la ventilazione e lo sforzo ventilatorio cessano simultaneamente in modo ripetitivo durante la notte portando a frequenti risvegli notturni e sonnolenza diurna. Potrebbe essere legata ad una instabilità del sistema di controllo respiratorio nella fase di transizione dalla veglia al sonno. È tipico però dell'età adulta. La diagnosi viene posta secondo i seguenti criteri:
 - Il paziente riporta almeno uno tra: eccessiva sonnolenza diurna, frequenti arousals, risvegli in sonno, insonnia, risveglio con dispnea
 - La polisonnografia mostra più di 5 apnee centrali per ora di sonno. La polisonnografia è utile per differenziare le sindromi da apnee centrali in sonno da tutti gli altri disturbi respiratori del sonno perchè consente innanzitutto di differenziare tra apnee centrali ed ostruttive in sonno ma poi consente anche di differenziare l'apnea centrale primaria da tutte le altre apnee centrali (infatti le apnee centrali non sono solo quella primaria del sonno nell'adulto e quella dell'infanzia che qui tratteremo ma anche altre quali: apnea centrale dovuta alla respirazione di Cheyne Stokes, apnea centrale ad alta quota, apnea centrale dovuta a farmaci)
- Apnea primaria in sonno dell'infanzia (10-25 %) → episodi di apnea che si verificano nei neonati dopo la 37a settimana dalla nascita (epoca della teorica maturazione dei centri respiratori bulbari). Può essere definita anche IALTE (idiopathic apparent life threatening event tradotto come “evento apparentemente rischioso per la vita”) e comporta:
 - Alterazioni del drive respiratorio → ridotta responsività alle prove di stimolazione ipossica ed ipercapnica e malfunzionamento dei sistemi neuronali troncoencefalici coinvolti nel controllo del respiro durante il sonno
 - Alterazioni della funzionalità respiratoria → maggiore numero di episodi ipossiemicici durante il sonno
 - Alterazioni dell'architettura del sonno
 - Alterazioni delle vie aeree superiori → da malformazioni craniofacciali, ostruzioni laringee nei neonati pretermine e ridotto sviluppo di mandibola
 - Alterazioni a carico del SNA

La polisonnografia è il Gold Standard per la diagnosi ed i criteri diagnostici per l'apnea primaria del sonno nell'infanzia sono:

- Apnea del prematuro
 - Prolungate pause respiratorie centrali di durata di 20 secondi o più (o eventi di durata inferiore ma che includono modelli di respirazione ostruttiva o mista e sono associati ad una fisiologica compromissione) in un infante che abbia meno di 37 settimane
- Apnea dell'infante
 - Prolungate pause di 20 secondi o più in un infante di 37 settimane o più
 - Per entrambe le diagnosi il disordine non è meglio spiegato da un altro disturbo respiratorio o medico o neurologico o farmaco

Sindromi delle apnee ostruttive in sonno - OSAS(10-20 %) → comparsa durante il sonno di ostruzione parziale o completa delle prime vie aeree associate desaturazione di ossigeno dell'emoglobina

- Apnea ostruttiva in sonno del bambino → interessa bambini di tutte le età. È una prolungata parziale ostruzione delle vie aeree superiori, nei bambini si verifica soprattutto durante il sonno REM, spesso non hanno arousal corticali in risposta ad ostruzione e quindi l'architettura del sonno è in genere normale. Spesso le apnee possono essere associate con ipossiemia poiché il bambino presenta un ritmo respiratorio più veloce e minore capacità funzionale residua rispetto agli adulti. Le manifestazioni sono rappresentate da: russamento notturno abituale, disturbi neurocognitivi e comportamentali. L'incidenza è equivalente in maschi e femmine (negli adulti è più frequente nei maschi), i bambini hanno più frequentemente ipopnee (gli adulti apnee).

Fattori di rischio sono:

- Durante il sonno il controllo del respiro è affidato al sistema nervoso autonomo e tutti i muscoli respiratori sono ipotonicici o atonici ad eccezione del diaframma che, in fase inspiratoria, crea una depressione tale da far collassare l'orofaringe. In questo modo, l'orofaringe tenderà naturalmente a collassare durante il sonno, in particolare durante il REM quando l'ipotonia dei muscoli della alte vie è più marcata (caratteristica peculiare dei soggetti con OSAS).
- Per quel che riguarda i tessuti molli invece il più comune fattore di rischio per OSAS è l'ipertrofia del tessuto adenotonsillare, responsabile del 40-45 % degli OSAS (tutte le flogosi nasofaringee sia infettive sia immuno allergiche, aumentando il tessuto linfoide, contribuiscono all'aumento delle resistenze delle alte vie).
- Non va trascurata la posizione del bambino durante il sonno, la flessione o la torsione del collo e la posizione prona possono determinare una difuzione del calibro delle vie aeree
- Eccesso di tessuto adiposo che circonda il collo del bambino
- Anomalie cranio-facciali → retrognazia (la mandibola è retroposta e la lingua non può posizionarsi correttamente nella bocca questo ne può compromettere i movimenti così che diventa ipotonica e durante la notte cade nel retrofaringe ed impedisce la respirazione), palato duro stretto, palato molle allungato, mascellare contratto (riduce e cavità nasali) possono concorrere alla genesi dell'ostruzione. E' proprio per questi motivi che patologie come sindrome di Down (anomalie cranio-facciali, riduzione del tono muscolare, macroglossia) sindrome dell'X fragile (riduzione del tono muscolare) ed altre patologie genetiche comportano un maggiore rischio di OSAS

Aspetti neurologici → l'ostruzione nell'OSAS è frequentemente preceduta da una breve pausa respiratoria, nei soggetti normali il recupero della respirazione al termine di un evento ostruttivo è rapido ed è mediato da un'attivazione del tono muscolare, al contrario in pazienti con OSAS il ripristino del tono muscolare è ritardato e richiede un alleggerimento del sonno (arousal) suggerendo che è presente una disfunzione del controllo autonomo. In

aggiunta, la muscolatura delle alte vie respiratorie rimane praticamente ipo/atonica durante l'evento ostruttivo. Tutto ciò probabilmente è legato ad una riduzione della sostanza grigia in aree del cervello adibite al controllo motorio delle alte vie ed in aree che contribuiscono alle funzioni cognitive (questo spiegherebbe i deficit cognitivi in pazienti con OSAS)

Sintomi e segni:

- Ostruzione nasale, respiro orale, russamento tutte le notti
- Sonno agitato, iperestensione del capo, sudorazione profusa, parasonnie (pavor nocturnus, enuresi, sonniloquio)
- Al mattino il bambino si alza con una sensazione di secchezza delle mucose della bocca e chiede acqua a causa della respirazione orale
- Durante il giorno presenta iperattività, deficit attentivo, irritabilità, la sonnolenza è meno frequente rispetto all'adulto tuttavia quando presente assieme al russamento è fortemente predittivo

All'esame obiettivo si identificano 3 fenotipi:

- Classico → corrisponde alla facies adenoidea con volto allungato asimmetrico, espressione apatica, sofferente, narici ridotte di volume, labbra ipotoniche, malocclusione scheletrica (caratteristica), palato stretto, tonsille ipertrofiche, pectus excavatum (per lo sforzo respiratorio)
- Adult type → obesità più o meno importante, collo corto e tozzo con dismorfismi cranio facciali
- Congenital type → micrognazia, retrognazia, contrazione del mascellare (tipica nella sindrome di Pierre Robin)

Complicanze

- Ritardo della crescita
- Ipertensione polmonare
- Ritardo mentale

Terapia (ancora in definizione)

- Risoluzione dei sintomi
- Rimozione dei fattori di rischio come la struttura cranio-facciale o il controllo neuromuscolare

Sindromi ipoventilatorie/ipossiemiche in sonno →

- Ipoventilazione alveolare non ostruttiva del sonno, idiopatica
- Sindrome ipoventilatoria alveolare centrale congenita
- Dovute a patologie del parenchima polmonare o vascolari
- Dovute ostruzione delle basse vie aeree
- Dovute a disordini neuromuscolari e della parete toracica

Funzionamento intellettuale borderline (BIF)

Il DSM-4 definisce il BIF come il quoziente intellettuale compreso tra 71 e 84 (tra -2 e -1 deviazioni standard).

È presente una importante comorbidità tra BIF e problemi di attenzione, linguaggio, motricità e comportamento concludendo che il ricorso dei soggetti affetti a valutazioni di tipo psichiatrico fossero molto più spesso dettate dai suddetti problemi associati piuttosto che dalla specifica difficoltà cognitiva infatti il BIF oggi viene considerato come una linea di confine tra salute e malattia, non come una vera entità patologica ma come una entità idiopatica associata ad un notevole aumento del rischio psicosociale dei soggetti affetti.

È stato reso noto che il sonno riveste un ruolo chiave in molteplici abilità cognitive come memoria, funzioni esecutive, apprendimento e performances accademiche.

È noto che l'attività EEG parieto-occipitale (Fase A3 del CAP) è prevalente rispetto a quella frontale (fase A1) il che causa un decremento nei meccanismi inibitori e dei libelli di attenzione

(funzioni tipiche dei lobi frontali) che sono aspetti caratteristici nei soggetti con BIF cui vengono anche attribuiti uno stile di vita impulsivo di risposta ed un deficit nella capacità di processamento delle informazioni. Queste caratteristiche cliniche rendono ragione anche della frequente comorbidità di BIF e ADHD.

Disabilità intellettiva

Tale denominazione identifica una serie di patologie che si sviluppano alla nascita o in età molto precoce, accumulati dall'insufficienza nello sviluppo intellettivo, con maggiore incidenza nei M. Secondo l'ICD-10 e il DSM-4 il ritardo mentale è: *una disabilità caratterizzata da limitazioni significative sia nel funzionamento intellettivo che nel comportamento adattativo, evidenziabile nelle abilità concettuali, sociali e pratiche, con insorgenza nel corso dell'età evolutiva, prima dei 18 anni. Riguarda il 2-5 % della popolazione generale*

Tre sono le caratteristiche fondamentali per poter parlare di RM :

- Presenza di un disturbo intellettivo → $QI < 70$
- Concomitanti deficit o compromissioni nel funzionamento adattivo attuale → cioè la capacità del soggetto di adeguarsi agli standard propri della sua età e del suo ambiente culturale, in almeno due delle seguenti aree: cura della propria persona, vita in famiglia, capacità sociali e comunicazione
- Insorgenza prima dei 18 anni

Il criterio classificativo più usato è quello psicometrico, in cui i soggetti vengono raggruppati in base al grado di compromissione dell'intelligenza:

- QI normale → 80-115
- RM lieve → 50-70 → è il più frequente, si presenta nell'85% dei casi è recuperabile per molti aspetti, infatti i soggetti possono sviluppare buone capacità sociali e comunicative sebbene il livello scolastico raggiungibile sia equivalente ad una scuola media
- RM medio → 40-50 → 10% dei casi, sono capaci di provvedere alla cura della propria persona e difficilmente progrediscono oltre il livello della 2° elementare
- RM grave → 20-40 → 3-4% dei casi con minimo linguaggio comunicativo o nessuna capacità di espressione verbale, in età adulta possono svolgere solo compiti molto semplici sempre in ambienti protetti
- RM gravissimo → $QI < 20$ → 1% di tutti i casi, la comunicazione è possibile solo con appositi presidi come: la comunicazione aumentata alternativa
- RM di gravità non specificata (RM NAS) → la compromissione cognitiva è tale da non rendere possibile la somministrazione di un test per tarare lo sviluppo o il livello cognitivo

Il RM è presente sin dalle prime fasi dello sviluppo ed esistono spie in base all'età :

- A 1 anno ritardo nelle tappe fondamentali dei 12 mesi quindi linguaggio e deambulazione
- A 2-3 anni ritardo del linguaggio
- A 3-4 anni ritardo nell'acquisizione di adeguati comportamenti sociali
- A 6 anni difficoltà di apprendimento globale

Alla base del ritardo mentale ci sarebbe un incompleto sviluppo delle funzioni intellettive, in realtà però i soggetti affetti da RM non sono semplicemente meno intelligenti sebbene l'intelligenza sia l'aspetto cognitivo più deficitario, infatti non sappiamo ancora quali sono gli aspetti del funzionamento mentale che giustificano le carenze cognitive di tali soggetti. Un modo per esplorare il RM consiste nel comprendere le differenze nel funzionamento cognitivo tra soggetti normodotati e soggetti deficitari. La distinzione viene posta sulla base di due parametri:

- Evolutivo → il funzionamento del RM si caratterizza per una curva di sviluppo rallentata e

quindi il funzionamento intellettuale sarebbe sovrapponibile a quello di un bambino normale più piccolo

- **Strutturale** → sostiene l'esistenza di differenze qualitative tra soggetti normali e ritardati, nel senso che i principi generali che regolano il funzionamento cognitivo normale non continuano a valere nei soggetti ritardati

Esistono inoltre i cosiddetti “idiots savants” cioè soggetti con compromissione cognitiva spesso grave ma con alcune singole competenze (memoria, capacità musicali etc) sviluppate in maniera abnorme.

Un soggetto affetto da RM non è semplicemente come un bambino più piccolo!, il RM non deve infatti interpretarsi come una patologia in cui c'è un funzionamento intellettuale deficitario (minore plasticità sinaptica, minore connettività neuronale etc) ma bensì come una modalità di funzionamento differente da quella considerata “normale”

Un soggetto ritardato inoltre ha una scarsa consapevolezza delle proprie capacità perchè cerca attivamente di evitare il contatto doloroso con un funzionamento mentale che sente difettoso. Può assumere un atteggiamento più attivo solo quando ha più fiducia nelle proprie possibilità risolutive ma purtroppo gran parte delle esperienze di vita del soggetto con RM sono contrassegnate da fallimenti ed insuccessi. Questo porta alla costruzione di una rappresentazione mentale del loro rapporto con la realtà dominata da un'aspettativa di insuccesso che riduce la motivazione fino alla rinuncia ed all'evitamento → Masi ha definito questa rappresentazione mentale come sé cognitivo. Tra queste rappresentazioni possiamo ricordare le cosiddette “teorie attribuzionali” in base alle quali il bambino o l'adolescente attribuisce ad una causa la ragione di un successo o di un insuccesso, ciò che succede nel bambino con ritardo è che questo tende ad attribuire l'insuccesso a se stesso mentre il successo ad una causa esterna sostenendo la perdita di fiducia del soggetto

Valutazione del quoziente intellettuale

Il QI viene calcolato come funzione dell'età mentale (punteggio ottenuto al test) ed età cronologica secondo la seguente formula: $QI = \frac{\text{età mentale}}{\text{età cronologica}} \times 100$

La valutazione del QI utilizza vari test:

- **Griffiths Mental Development Scales** → misurano intelligenza e crescita mentale in *neonati e bambini fino ad 8 anni*. Sono formate da due set di scale:
 - Scale da 0-2 anni → comprendono i seguenti items : locomotoria, Personale-sociale. Udito e linguaggio, Coordinazione occhio-mano, Performance
 - Scale 2-8 anni → uguali a sopra e in più valutano anche il ragionamento pratico
- **WPPSI-3** → per i soggetti tra i *2 anni e 6 mesi ai 7 anni e 3 mesi* composta da 14 sub test:
 - Disegno con i cubi → misura l'abilità ad analizzare e sintetizzare stimoli visivi
 - Informazione → valuta l'abilità del bambino su nozioni di cultura generale
 - Matrici logiche → misura il ragionamento logico
 - Vocabolario → misura la conoscenza di parole
 - Concetti per immagini → misura l'abilità di ragionamento astratto
 - Ricerca di simboli
 - Ragionamento con parole
 - Cifrario → valuta attenzione e concentrazione
 - Comprensione
 - Completamento di figure
 - Somiglianze
 - Vocabolario recettivo
 - Ricostruzione di oggetti
 - Denominazione di immagini
- **Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC)** → valuta le abilità intellettive in soggetti

dai 6 ai 16 anni e 11 mesi . Il test è individuale e richiede 70', non è necessario ne leggere ne scrivere per poterlo effettuare, è formata da 13 subtest divisi in due gruppi: subtest verbali e di performance. La somministrazione avviene alternando una prova della scala verbale ad una della scala di performance. L'abilità del bambino è sintetizzata attraverso 3 diversi punteggi:

- QI verbale
- Qi di performance
- QI totale
- WAIS-R → a partire dai 16 anni ed 11 mesi fino agli adulti consta di 11 subtest di cui 6 compongono la scala verbale e 5 la scala di performance, i due gruppi possono essere somministrati assieme o da soli permettendo ad esempio si somministrare la prima a persone con deficit di linguaggio e la seconda con handicap visuomotori
- Scala Leiter-R → nei soggetti che abbiano difficoltà con la lingua italiana (stranieri o bilingue) o abbiano deficit di linguaggio, è una scala completamente non verbale strutturata in due batterie standardizzate di
 - Ragionamento e visualizzazione → Formata da 10 subtest
 - Attenzione e Memoria → 10 subtest

Eziologia

Legata a

- Fattori genetici → delezioni, traslocazioni, anomalie ad anello. Sono studiati attraverso:
 - Citogenetica → esame del cariotipo che permette di evidenziare anomalie numeriche e strutturali dei cromosomi
 - Indagini molecolari → con tecnica di ibridazione in situ (FISH) ovvero l'appaiamento di una specifica regione cromosomica con una sequenza di DNA analoga, marcata con fluorocromi, utile per evidenziare microdelezioni e duplicazioni
- Fattori acquisiti → Pre, peri e postnatali

Il ritardo mentale è anche un fattore di rischio per disturbi psichiatrici come disturbi dell'umore, disturbi pervasivi dello sviluppo, comportamento ipercinetico (ma non si può parlare di ADHD perchè il RM è il principale criterio di esclusione)

Sindrome di Down

Prima causa genetica di ritardo mentale, colpisce entrambi i sessi con un incidenza di 1 caso su 200 bambini nati vivi, costituita dalla presenza di un cromosoma 21 soprannumerario che può trovarsi in:

- Forma libera (trisomia libera) → rappresenta il 95% dei casi complessivi, dovuta ad una mancata disgiunzione dei cromosomi che si verifica durante una delle divisioni meiotiche che portano alla formazione dei gameti. Cariotipo 47 cromosomi
- Sovrapposto ad un altro cromosoma (trisomia con traslocazione) → un braccio del cromosoma 21 si fonde con un altro cromosoma. Gli individui portatori sono fenotipicamente normali ma presentano un'elevata probabilità di avere figli con sindrome
- Trisomia a mosaico o mosaicismo → cariotipo con due tipi cellulari diversi : quello a 47 cromosomi e quello normale a 46. I tratti della sindrome sono presenti in maniera meno accentuata

Eziologia

I fattori eziologici non sono ancora del tutto chiariti ma tra quelli accertati ritroviamo l'età materna (rischio aumenta dai 33 anni in su fino ad arrivare ad 1/38 oltre i 45 anni) e la predisposizione genetica

Diagnosi

- Villocentesi → si esegue dalla 9-10° settimana di gestazione in poi e consiste nella biopsia di una piccola quantità di tessuto placentare, i villi coriali infatti hanno origine dalla cellula uovo fecondata e possiedono lo stesso patrimonio genetico dell'embrione, hanno la funzione di garantire la corretta adesione del sacco gestazionale alla parete uterina. Lo scambio di gas e di prodotti del metabolismo materno e fetale. La placenta può essere raggiunta o con catetere risalendo fino al collo dell'utero o più frequentemente con un ago sottile attraverso la parete addominale. Necessario controllo ecografico durante e dopo la manovra per evitare danni al feto. Esame costoso e ha rischio anche minimo di aborto
- Amniocentesi → si esegue dalla 15° settimana di gestazione, si introduce un ago nel sacco amniotico attraverso l'addome sotto guida ecografica. Il materiale aspirato è formato da liquido amniotico che contiene cellule di sfaldamento della cute del feto su cui viene fatta l'analisi cromosomica. Esame costoso e rischio minimo di aborto
- Duotest → prelievo ematico tra la 11° e 13° settimana e prevede il dosaggio di due proteine Free-beta-hCG (frazione libera di gonadotropina) e PAPP-A (proteina A plasmatica associata alla gravidanza). Tali valori confrontati da un computer con dei valori di riferimento ed insieme ad altri parametri come l'età materna rivelano il 65% dei feti affetti
- Tritest → prelievo tra la 15° e 16° settimana e permette di rilevare la presenza di 3 sostanze in parte prodotte dalla placenta ed in parte dal fegato del feto: l'alfa-fetoproteina, l'estriolo, beta-hCG. Un computer elabora i dati integrandoli con età materna, peso corporeo della madre e settimana di gestazione
- Test di translucenza nucale → si esegue tra la 10° e 13° settimana e si misura lo spessore di edema sottocutaneo a livello del collo fetale che nei bambini Down è maggiore
- Ultrascreen → combina con un software i dati derivati dalla translucenza nucale e dal duotest e permette di rilevare il 90% dei feti affetti
- Ecografia fetale → si notano
 - Femore troppo corto in rapporto alle altre ossa
 - Anomalia della cerniera occipitale più infodssata e stretta
 - Diminuzione dei movimenti globali del feto
- Prenatest → disponibile solo in Germania, Austria e Svizzera dalla 12° settimana di gravidanza consiste in un prelievo che va alla ricerca di anomalie cromosomiche fetali, basato sul presupposto che nel sangue della donna incinta vi sia circa il 10% di frammenti di DNA appartenenti al feto

Segni clinici

- Brachicefalia, Rime palpebrali oblique verso l'altro sedi di blefariti
- Interno delle palpebre ricoperto da una plica chiamata epicanto
- Naso piccolo
- Bocca piccola e semiaperta per la presenza di macroglossia
- Padiglioni auricolari piccoli e malformati
- Anomalie scheletriche (dentizione disordinata, occipite piatto, ossificazione del manubrio sternale, assenza della 12° costa, anomalie di bacino, arti)
- Collo tozzo
- Segno del gatto → lassità della cute della nuca
- Solco scimmiesco → piega trasversale sul palmo della mano
- Cardiomiopatie e rene policistico
- Buon livello di comunicazione non verbale, il linguaggio presenta una forte varietà interindividuale legata al livello di maturazione cerebrale e alla componente esperenziale. L'articolazione e la pronuncia sono compromesse e danneggiate da problemi d'udito e malformazioni della bocca. Nei primi 3 anni poche parole, dai 4 anni carenze fonologiche, lessicali e sintattiche

Sindrome dell'X-fragile (Di Martin-Bell)

Causa genetica più frequente di RM nei maschi e seconda causa in generale (la prima è la s. di Down, mentre la sindrome di Rett è la più frequente causa nelle femmine). Ha prevalenza di 1 maschio/ 6000 . Il gene (FMR1) è localizzato sulla porzione terminale del braccio lungo del cromosoma X formato da 38 Kb con 17 esoni, è una malattia da triplette poiché legata all'espansione di una tripletta nucleotidica (CGG) che provoca una fragilità del cromosoma X. Il gene interessato ha una funzione regolativa che partecipa ad importanti processi neuronali come il trasporto dei messaggeri e la regolazione della traduzione nelle sinapsi. Sulla base della lunghezza della regione amplificata distinguiamo 4 tipi di alleli:

- Normali → 5-50 ripetizioni → non si espandono in seguito a trasmissione
- Intermedio → 50-55 ripetizioni → sono destinate ad espandersi, a differenza di quelle normali, durante la trasmissione alla generazione successiva e portano a premutazione
- Premutazione → 55-200 ripetizioni → si pensava in passato che questi pazienti non mostrassero nessun segno clinico ma poi si è riscontrato che sono possibili differenti fenotipi associati alla premutazione
 - Manifestazione in forma lieve dei segni clinici della sindrome come lassità legamentosa, tendenza alla depressione e qualche tratto dismorfico
 - Menopausa precoce
 - Sindrome con atassia e tremore associata all'X-fragile (FXTAS)
- Mutazione piena → oltre 200 ripetizioni

Importante sottolineare che esistono differenze a seconda del genitore che trasmette l'anomalia infatti:

- Se si trasmette dalla madre → questa ha un cromosoma X normale e uno con premutazione per cui la probabilità che essa trasmetta l'uno o l'altro è la stessa, se trasmette il cromosoma con mutazione ad un maschio questo presenterà la malattia a patto che la madre abbia una premutazione, mentre se ha un genotipo intermedio il figlio sarà normale ma portatore della premutazione. Se invece la trasmissione avviene ad una figlia femmina nel caso in cui si tratti di una mutazione piena i sintomi saranno più lievi perchè ella presenta l'altro X sano e può produrre metà della proteina FMR normale
- Se si trasmette dal padre → può trasmettere la mutazione piena solo alle figlie femmine

Diagnosi

Su test genetici eseguiti su tutti i pazienti con RM o comportamento autistico e non sul quadro clinico

Quadro clinico

- Nei maschi → esordisce nell'infanzia con ritardo dello sviluppo motorio e del linguaggio. Otiti, sinusiti, epilessia. Deficit cognitivo lieve da disturbi dell'apprendimento a RM grave. Comportamenti autistici come il battere le mani, tendenza a mordersi le mani, hand flapping (sfarfallamento delle mani presente anche del disturbo di Rett), scarso contatto oculare nel tentativo di evitare lo sguardo fisso (evitamento dello sguardo diverso da quello presente nei bambini autistici infatti i bimbi con X-fragile sono socialmente molto responsivi e spesso affettuosi). Sono presenti disturbi dell'umore, d'ansia e aggressività. Macroorchidismo
- Nelle femmine → disturbi cognitivi e del comportamento lievi e consistono in disturbi emotivi e dell'apprendimento, timide o ansiose, problemi di attenzione
- Entrambi i sessi → faccia stretta ed allungata, orecchie e fronte prominenti, piedi piatti. Scrivere è molto difficile per loro, non hanno il controllo delle proprie mani e dei muscoli delle dita per scarso tono muscolare

Abilità

Spesso mostrano profili di abilità che possono confondere genitori ed insegnanti in quanto hanno risultati migliori nei compiti che enfatizzano l'apprendimento simultaneo piuttosto che quello sequenziale. Sono in grado di identificare l'immagine di un oggetto complesso anche quando parti di queste sono mancanti, hanno più problemi a disporre delle immagini nel giusto ordine per raccontare una storia che abbia un filo logico. La memoria (soprattutto visiva) a lungo termine è un loro punto di forza, ricordano per un lungo periodo di tempo soprattutto cose che ritengono interessanti. Tendono a ripetere ciò che sentono soprattutto se parole divertenti o interessanti.

Trattamento

- Di tipo riabilitativo motorio e psicopedagogico
- Farmacologico →
 - SSRI → per disturbi di ansia e ossessivo compulsivi
 - Antipsicotici atipici → per autolesionismo, comportamento aggressivo ed autismo
 - In fase di studio → antagonisti del recettore mGLUR5, ed agonisti GABA-A e B
- Terapia occupazionale per l'integrazione sensoriale
- Trattamento logopedico → beneficiano di terapia del linguaggio individuale ma anche in piccoli gruppi in cui possono usare le parole per fare amicizia e conversare con i propri compagni

Sindrome di Rett

Causa più frequente di RM nelle femmine, legata a mutazioni nel gene MeCP2, situato sul braccio lungo del cromosoma X, che si lega al DNA ed è implicato nel rimodellamento della cromatina e nel silenziamento di geni bersaglio nonché agisce da regolatore di splicing. La perdita del gene provoca alterazioni neuronali con diminuzione nel peso della massa cerebrale e distrofia neuronale soprattutto nella corteccia prefrontale. Circa il 90-95% delle pazienti con forma classica possono presentare:

- Mutazioni troncanti precoci → con perdita dei domini funzionali MBD e TRD
- Mutazioni troncanti tardive → a livello dell'intera regione
- Mutazioni missense → descritte internamente ai domini funzionali MBD e TRD

La sindrome di rett inoltre potrebbe essere dovuta anche a mutazioni a carico del gene CDKL5 che ha un profilo di espressione simile a MeCP2 oppure alterazioni dell'espressione di BDNF che è il gene target del MeCP2

Diagnosi (DSM -4)

- Tutti i seguenti
 - Sviluppo prenatale e perinatale apparentemente normale
 - Sviluppo psicomotorio apparentemente normale nei primi 5 mesi
 - Circonferenza cranio normale al momento della nascita
- Esordio di tutti i seguenti dopo il periodo di sviluppo normale
 - Rallentamento della crescita del cranio tra i 5 e i 48 mesi
 - Perdita di capacità manuali finalistiche acquisite in precedenza tra i 5 e i 30 mesi con successivo sviluppo di movimenti stereotipati delle mani
 - Perdita precoce dell'interesse sociale
 - Insorgenza di andatura o movimenti scoordinati
 - Sviluppo del linguaggio gravemente compromesso con grave ritardo psicomotorio

Decorso clinico

Dopo circa 6-18 mesi in cui le bambine si sviluppano normalmente si susseguiranno 4 stadi:

- Stadio 1 → arresto dello sviluppo
- Stadio 2 → fase di regressione → da 1 a 4 anni e si ha perdita del linguaggio e dell'uso

finalistico delle mani, dei contatti interpersonali e comparsa di tratti autistici ed EEG anormali, rallentamento della crescita

- Stadio 3 → stadio di pseudostagnazione → da 4 a 7 anni e si assiste ad una diminuzione della sintomatologia autistica e ad un miglioramento delle interazioni sociali nonostante l'incapacità di parlare, l'aprassia. Compaiono crisi convulsive e scoliosi, stipsi, estremità fredde e cianotiche, spiccato interesse per l'amusica, bruxismo notturno ed andatura conservata ma a base allargata
- Stadio 4 → 5-15 anni → deterioramento globale fino alla tetra paresi spastica con perdita della deambulazione, ipotrofia muscolare, distonie e contratture

Forma varianti

- Variante con conservazione del linguaggio (variante di zappella) → più comune, durante il 3 stadio le pazienti acquisiscono di nuovo alcune abilità perdute ed iniziano a comunicare con brevi frasi, ecolalia e migliorano l'uso delle mani. Decorso clinico più favorevole
- Variante con convulsioni ad esordio precoce → il periodo iniziale è mascherato dall'insorgenza di convulsioni
- Forme frustrate → non presentano le tipiche caratteristiche della malattia, il primo stadio compare più tardi con sintomi lievi. Le stereotipie delle mani possono essere assenti
- Variante congenita di rolando → ipotonia e alterazioni EEG precoci
- Variante a regressione tardiva → stadio 1 che si protrae fino alla scuola elementare poi nei mesi successivi compaiono i vari stadi della forma classica

Terapia

- Farmaci per il disturbo motorio → L-DOPA e dopamino agonisti (bromocriptina e lisuride)
- Farmaci per migliorare i sintomi respiratori → Naloxone (blocca la produzione di beta endorfine)
- Carbamazepina, acido valproico, lamotrigina e topiramato per le epilessie
- Abilitazione motoria
- Abilitazione respiratoria con movimenti atti a controllare e ridurre le crisi di apnea

Encefalopatie epilettiche

Patologie in cui la presenza di frequenti crisi epilettiche in associazione alla presenza di anomalie EEG provocano progressivo deterioramento neurologico/cognitivo, sono spesso definite epilessie catastrofiche. Le caratteristiche principali includono

- Attività EEG parossistica che spesso è aggressiva e severa con una elevata quota di punte epilettiche o con una elevata densità di scariche parossistiche
- Crisi multiformi e intrattabili
- Severi deficit cognitivi, comportamentali e neurologici
- A volte morte

Sindrome di Ohtahara

- Esordio precoce entro i primi mesi di vita di spasmi tonici e crisi parziali
- All'EEG è presente una condizione chiamata Suppression Burst → esplosioni di scariche epilettiche alternate a fasi di soppressione dell'attività elettrica cerebrale con onde quasi piatte ed un ritmo regolare, la caratteristica peculiare della Suppression burst in questa epilessia è che è presente sia in veglia che in sonno con apparente regola periodicità
- La crisi è caratterizzata da uno spasmo tonico della durata di 1-10 s, isolato o in cluster, in veglia o in sonno, frequenza elevata anche con 10-300 spasmi in 10-20 cluster durante la giornata
- Si possono verificare crisi motorie parziali o crisi toniche generalizzate in 30% dei casi

- Le crisi sono difficili da controllare ed i pazienti presentano RM profondo, circa il 75% evolve in sindrome di West a circa 3-6 mesi ed in seguito in sindrome di Lennox-Gastaut a 1-3 anni di età
- Eziologia → eterogenea ma costanti sono displasia corticale bilaterale, ipo-agenesia del corpo calloso, anomalie della fossa posteriore, può inoltre essere criptogenetica legata a microdisgenesie non rilevabili alla RMN o a disturbi della migrazione con progressiva atrofia, infine sono state riscontrate anche iperglicemia non chetonica, mutazioni in un gene ancestrale chiamato ARX e mutazioni a carico della Sintassina che è essenziale nel meccanismo di rilascio delle vescicole sinaptiche. Le caratteristiche EEG in OS possono anche essere secondarie ad errori congeniti del metabolismo vitaminico
- Prognosi → grave con ritardo psicomotorio e morti
- Politerapia farmacologica →
 - Valproato 20/30 mg/kg/die
 - Clobazam 25 mg/kg/die
 - ACTH → efficace soprattutto nei casi evoluti in sindrome di west
 - Steroidi
 - Tireotropina e dieta chetogenica → effetto parziale in alcuni casi
 - Gamma-globuline o Cloralio idrato (si comporta come le BDZ stimolando GABA)→ notevole efficacia
 - Piridossina e acido folinico → in quelle secondarie ad errori del metabolismo vitaminico
 - Terapia neurochirurgica → seconda scelta e solo in casi selezionati come nel caso di megalencefalia

Epilessia parziale migrante dell'infanzia

- Insorgenza nei primi 6 mesi di vita di crisi epilettiche parziali multifocali quasi continue derivanti da entrambi gli emisferi, provoca successivo deterioramento neurologico o arresto dello sviluppo cognitivo e delle capacità motorie e riduzione dello sviluppo della circonferenza cranica
- Prognosi infausta
- Non esiste trattamento ma solo dati limitati sull'uso di una dieta chetogenica

Sindrome di West

- Chiamata anche “spasmi infantili” o Tic di Salaam, patologia rara
- Tipicamente si verifica nel primo anno di vita, con un'età picco a 5 mesi
- Eziologia:
 - Sintomatica → associata a danni cerebrali
 - Criptogenetica ed Idiopatica → di origine ignota
- Triade :
 - Convulsioni/spasmi → spasmi improvvisi bilaterali e simmetrici del collo, tronco e delle estremità con perdita di coscienza della durata di pochi secondi o minuti, solitamente si verificano in cluster da 20-100 spasmi per ogni cluster. In molti bambini si verificano al risveglio o durante il pianto. Quando gli spasmi sono asimmetrici la prognosi è più infausta e la sindrome è più resistente alla terapia
 - Anomalie all'EEG (ipsaritmia) → fondamentale per fare diagnosi, l'ipsaritmia è caratterizzata da un EEG con onde lente casuali ad alto voltaggio, variabili nella forma momento per momento nella durata e in posizione, al momento della comparsa sembrano essere focali poi sembrano provenire da focolai multipli, in alcuni casi la scarica si generalizza. L'ipsaritmia è quindi il pattern classico interictale (il pattern ictale coincide con gli spasmi che di fatto interrompe l'ipsaritmia). L'EEG è relativamente normale durante le fasi REM
 - Arresto/ritardo psicomotorio → severa prognosi quanto più precoce è l'esordio degli

spasmi

- Spesso presente una disfunzione respiratoria in quanto epilessia e convulsioni hanno un profondo effetto sul SNA e coinvolgono i centri di controllo respiratori centrali per propagazione della scarica nel tronco cerebrale. Le alterazioni autonome riguardano anche il sistema cardiovascolare (con tachicardia/Aritmie) e potrebbero tutte insieme spiegare la SUDEP (morte improvvisa in pazienti con epilessia)
- Terapia
 - ACTH (+ efficace) → sopprime la sintesi di CRH che normalmente induce alterazioni epilettogene nel tronco encefalico. 20 UI/die per via IM per due settimane e se non si verifica alcuna risposta si aumenta a 30 e poi 40 UI/die per iM per ulteriori 4 settimane, se non si verifica alcuna risposta viene sostituito dal prednisone orale. Effetti collaterali ACTH: ipoglicemia, ipertensione, alterazioni elettrolitiche, stitichezza, infezioni (per l'immunosoppressione dell'ACTH), transitorio restringimento cerebrale
 - Vigabatrin (+ efficace) → prima scelta nei casi associati a sclerosi tuberosa (iperplasia cellule ecto e mesodermiche con lesioni a livello di cute, cuori, reni e SNC) o associati a Sindrome di Down. Limita il suo utilizzo lo sviluppo di retinopatia con visione a tunnel
 - Zonisamide
 - Levetiracetam
 - Lamotrigina
 - Nitrazepam
 - Dieta chetogenica
 - Piridossina
 - Immunoglobuline

Sindrome di Dravet (epilessia mioclonica severa dell'infanzia)

- Epilessia intrattabile che si manifesta nel primo anno di vita in bambini precedentemente sani, le convulsioni febbrili sono le prime manifestazioni cliniche spesso cloniche unilaterali, di lunga durata. Tra 1 e 4 anni d'età si possono presentare scosse miocloniche, convulsioni focali e assenze atipiche.
- Le crisi possono essere scatenate da febbre o da acqua calda
- Altri segni neurologici sono: atassia, segni piramidali, mioclono interictale
- E' stata descritta anche la Borderline SMEI con caratteristiche cliniche simili alla SMEI ma con sintomatologia incompleta
- Fotosensibilità in quasi la metà dei soggetti
- Fattori genetici importanti → storia familiare di convulsioni febbrili o di epilessia è presente fino al 64% dei pazienti ed inoltre sono presenti mutazioni a carico del gene SCN1A (subunità alfa1 del canale del sodio) → forme più gravi
- Trattamento
 - Acido valproico
 - Fenobarbital
 - Lorazepam
 - Etosuccimide e alte dosi di piracetam → diminuiscono le crisi miocloniche
 - Corticosteroidi, immunoglobuline, fenitoina
 - Terapia Add-on → topiramato (dose iniziale 1 mg/kg/die seguita da 2 settimane di incrementi di 1-3 mg/kg/die fino ad una dose massima di 12 mg) + Levetiracetam (dose iniziale 10 mg poi aumentata a 50 mg)
 - Stiripentolo (inibitore di CYP450) efficace se associato benzodiazepine e vigabatrin
 - Dieta chetogenica
 - NO farmaci bloccanti i canali del sodio SI farmaci che bloccano i canali del Ca

Sindrome di Doose (epilessia mioclonica-atonica)

- Insorgenza tra i 7 mesi e 8 anni di età con picco tra 1 e 5 anni ed interessa prevalentemente i maschi con sviluppo normale prima dell'esordio delle crisi
- Le crisi sono descritte come una sorta di breve strappo simmetrico e massivo del collo, delle spalle, delle braccia e delle gambe della durata di 2-3 secondi che se associato a perdita del tono muscolare può causare una caduta → si parla di drop-attacks presenti in 2/3 dei pazienti e responsabili di traumatismi alla testa e del viso
- I bambini possono mostrare anche stati non convulsivi che si presentano come una sorta di offuscamento della coscienza associata ad atassia o ipertono e contrazioni della muscolatura del viso e dei muscoli distali, questi episodi possono sorgere lentamente e persistere per ore giorni o settimane
- EEG → il quadro ictale (diretta espressione delle crisi epilettiche) è costituito da punte-onde ad una frequenza di 2-4 Hz, mentre il quadro interictale è inizialmente normale, successivamente compaiono le scariche punte-onda a 3 Hz, in particolare durante il NON-REM. Frequente è anche un'attività theta a livello occipitale
- L'esito è imprevedibile: alcuni bambini presentano farmacoresistenza, altri possono vedere risoluzione dopo circa 3 anni
- Terapia
 - Acido valproico
 - Etosuccimide
 - Lamotrigina
 - BDZ
 - NO carbamazepina e vigabatrin perchè possono aumentare gli attacchi mioclonici
 - Dieta chetogenica

Sindrome di Lennox-Gastaut

- Sindrome rara, insorgenza entro gli 8 anni con picco tra 3-5 anni
- Triade sintomatologica
 - Punte-onde lente generalizzate
 - Deficit cognitivo
 - Insorgenza precoce di molteplici e diversi tipi di convulsioni →
 - Le crisi toniche sono le più frequenti e peculiari ma non sono necessariamente presenti all'esordio, i pazienti possono manifestare un movimento di flessione di testa e tronco con apnea e breve grido associata all'abduzione degli arti che di solito coinvolge le braccia, mentre in altri casi possono coinvolgere più muscoli
 - Assenza atipica → breve perdita di coscienza con atonia e drop-attacks
 - Possiamo dire che la prima manifestazione in genere è un drop-attacks seguito da altri tipi di convulsioni e le anomalie EEG non sono ancora presenti, lo sviluppo neuropsicomotorio e comportamentale sembrano normali. Successivamente si verificano diversi tipi di crisi: toniche, atoniche, assenze atipiche, miocloniche, crisi parziali o generalizzate tonico-cloniche. Nella fase tardiva il quadro sembra cambiare con un apparente lungo benessere legato all'incapacità della struttura cerebrale di scaricare le crisi, da interpretarsi come peggioramento clinico sebbene senza episodi critici massivi ma con crisi residuali. Col passare del tempo il deficit cognitivo si aggrava e si arricchisce di alterazioni comportamentali legati alla perdita del controllo da parte della corteccia prefrontale, tali sintomi da disinibizione frontale si manifestano come iperattività, dondolamenti, ipercinesia e crisi di auto o eteroaggressività.
- Eziologia
 - Somatica → se presenti anomalie neurologiche, sindrome di Down, tumori, traumi, malformazioni

- Criptogenetica → più frequente
- Nel 25% è presente una precedente storia di Sindrome di West
- Prognosi → scarsa, e spesso l'epilessia è incurabile
- Trattamento
 - Felbamato → è utile ma presenta ADR quindi si usa come ultima scelta
 - Topiramato → per controllare i drop attacks
 - Rufinamide → nuovo antiepilettico che modula i potenziali d'azione sodio dipendenti
 - Allopurinolo, Bromuro, Piridossina → uso off label
 - Bdz
 - Acido valproico
 - Gabapentin

Sindrome di Landau Kleffner (Afasia epilettica)

- Rara sindrome più comune nei bambini dai 5 ai 7 anni
- Comprende perdita improvvisa o prolungata del linguaggio in bambini precedentemente normali, precisamente c'è prima un'agnosia uditiva verbale (perdita di comprensione verbale confusa con una sordità acquisita) e poi il bambino non riesce più a pronunciare bene parole che conosce infine non parla più.
- Le crisi comprendono episodi di flashes negli occhi o di deviazione oculare, caduta della testa.
- EEG mostra punte temporali bilaterali o complessi punte-onda che aumentano durante il sonno profondo.
- Se l'esordio è in fase pre-linguistica questi bambini possono essere erroneamente diagnosticati come autistici a causa del deterioramento delle competenze linguistiche e delle alterazioni comportamentali
- Prognosi benigna nonostante il miglioramento del linguaggio dipenda dall'età di insorgenza e dalla gravità delle crisi epilettiche
- Terapia
 - NO carbamazepina che causa un peggioramento
 - SI acido valproico in monoterapia o con una BDZ
 - ACTH e steroidi di scelta in caso di insorgenza precoce
 - Immunoglobuline

Epilessia con punte-onda continue durante il sonno

- Meno dell'1% dell'epilessie infantili che si generano tra il 5 e il 7 anno di vita
- Clinica → vari pattern sono possibili
 - Crisi tonico cloniche generalizzate durante il sonno
 - Assenze atipiche
 - Crisi miocloniche e atoniche
 - Ritardo mentale e deterioramento dello sviluppo neuropsicomotorio con riduzione del QI, perdita della parola, alterazioni comportamentali e coinvolgimento della motricità
- Può essere presente una storia naturale che consiste in tre fasi:
 - Periodo iniziale con crisi, ma senza impatto sullo sviluppo neuropsicomotorio
 - Periodo intermedio con crisi epilettiche, regressione neuropsicologica e EEG con complessi di punte-onda continue esclusivamente durante il sonno NON-REM
 - Periodo finale con solo deficit neuropsicologici
- Il quadro suddetto potrebbe però essere anche assente e manifestarsi solo con ritardo dello sviluppo ed alterazioni comportamentali → in tal caso è utile un esame di video-neuropolisonnografia per monitorare la macrostruttura del sonno
- Durante pubertà c'è remissione delle crisi, un miglioramento delle caratteristiche

- comportamentali e motorie ed una normalizzazione dell'EEG
- Un'epilessia correlata al quadro è quella di Pseudo-Lennox (epilessia atipica benigna parziale dell'infanzia) che include crisi generalizzate, assenze atipiche e convulsioni atonico-astatiche mentre non si verificano le crisi toniche convulsive assiali che sono tipiche nella sindrome di lennox – gastaut di notte.
- Terapia
 - Diazepam ad alte dosi per via rettale seguita da terapia orale di mantenimento per 3 settimane ha dato risultati positivi
 - Lamotrigina, levetiracetam, acido valproico
 - ACTH da valutare caso per caso

Approcci terapeutici

- Dieta chetogena → è riconosciuta come un prezioso approccio terapeutico soprattutto nelle forme di epilessia dell'infanzia resistenti ai farmaci, è un regime dietetico a basso contenuto di carbo ed alto contenuto di grassi con apporto proteico limitato questo però può comportare importanti ADR quindi oggi è possibile sottoporsi ad un protocollo dietetico proposto da Atkins chiamato MAD che rappresenta un'alternativa meno restrittiva poiché i carbo sono limitati a 10-20 gr/die, molti grassi ma proteine assunte senza restrizioni. In generale la dieta chetogena e la MAD sono particolarmente utili in Sindrome di West e nel controllo dia delle crisi atoniche di di quelle miocloniche. ADR sono nausea/vomito, diarrea/costipazione, ipertrigliceridemia, iperuricemia, ipercolesterolemia, infezioni, ipoglicemia, ipoproteinemia, polmonite lipidica, acidosi metabolica, pancreatite ed epatite non alcolica. Come complicanze tardive troviamo: osteopenia, calcoli renali, cardiomiopatia.
- Dieta a basso indice glicemico → l'indice glicemico fornisce una misura di quanto velocemente i livelli di glucosio nel sangue aumentano dopo aver consumato un particolare tipo di cibo rispetto al consumo di glucosio puro (IG=100). Ogni alimento ha un proprio indice glicemico, ed in questa dieta vengono usati solo alimenti con un indice glicemico inferiore a 50. Il rapporto di nutrienti è : 70% grassi, 20% proteine, 10% carbo
- Dieta arricchita di PUFA → Gli acidi grassi sono il fattore più importante di apporto calorico nella dieta chetogena e rappresentano sia la ragione della sua efficacia che delle sue complicanze. Purtroppo però è un regime che prevede l'utilizzo di una maggiore quota di grassi saturi rispetto alla chetogena convenzionale essendo una dieta basata principalmente sul burro, panna e olio d'oliva. I PUFA sono ritenuti benefici sia per il SNC che per il sistema cardiovascolare e il loro utilizzo tende a stimolare la biogenesi mitocondriale e a migliorare l'utilizzo di riserve energetiche che porta a stabilizzare la funzione sinaptica e migliora le crisi epilettiche
- Terapia chirurgica →
 - Impianto dello stimolatore del nervo vago → si inseriscono elettrodi attorno al vago sinistro nel collo e si collega l'elettrodo ad una batteria sottocutanea, in modo che la stimolazione elettrica si propaghi lungo le afferenze del nervo vago fino alla corteccia. Prevede un monitoraggio e una ricalibrazione costante dello stimolatore, con controlli periodici molto ravvicinati, inoltre ha un elevato costo
 - Callosotomia → craniotomia e divisione chirurgica del corpo calloso, in modo da evitare la propagazione delle crisi da un emisfero all'altro. Complicanze comprendono acinesia, mutismo, emiparesi, afasia, sindrome di disconnessione e varie aprassie. La maggior parte di questi deficit sono però transitori e si risolvono dopo poche settimane ma richiedono interventi riabilitativi specifici
 - Lobectomia → asportazione del lobo cerebrale in cui si origina il focolaio
 - Emisferectomia → disconnessione funzionale dei lobi frontale, parietale, occipitale. L'emisferotomia ha soppiantato l'emisferectomia sia anatomica che funzionale

- soprattutto in età pediatrica, in quanto minimizza il grado di resezione del tessuto e diminuisce il grado di emorragia intraoperatoria
- Ablazione termica stereotassica → distruzione mirata del focus epilettogeno tramite calore

Cefalee primarie in età evolutiva

La cefalea è un disturbo doloroso ricorrente o cronico. Più del 50% della popolazione Europea soffre di cefalea ed almeno il 15% di emicrania, nei bambini la prevalenza di emicrania è minore ma quella di cefalea uguaglia gli adulti.

L'emicrania è una cefalea primaria caratterizzata da attacchi di intensità moderata o forte, aggravata dai movimenti, associata a dolore pulsante, nausea, fotofonofobia e più raramente vomito. Talvolta assume carattere quotidiano ed in tal caso si parla di emicrania cronica.

Esistono due forme principali di emicrania:

- **Con Aura** → la cefalea è preceduta da sintomi neurologici transitori e reversibili. Meno frequente. Le manifestazioni cliniche che precedono l'attacco hanno una durata variabile da pochi minuti a 1-2 ore, possono anche persistere durante l'attacco (emicrania accompagnata) e talvolta perdurare fino alla fine (emicrania con aura prolungata). Sono disturbi di tipo:
 - Visivo (+ frequenti) → fosfeni, micropsia, macropsia, scotomi scintillanti
 - Acustico → acufeni
 - Olfattivo → iperosmie, disosmie
 - Gustative
 - Parestesie o ipoestesie → in genere unilaterali
 - Ipostenia solitamente unilaterale e dell'arto superiore
 - Afasia
- **Senza Aura** → più frequente. Disturbo cefalalgico ricorrente con attacchi della durata di 4-72 ore. Caratteristiche sono la localizzazione unilaterale, il dolore pulsante, l'intensità moderata o severa, l'aggravamento in seguito all'attività fisica di routine e l'associazione con nausea, vomito, fotofonofobia. Nei bambini la medesima emicrania può durare 1-72 ore, è bilaterale, dolore di tipo pulsante di intensità medio-forte, peggioramento in seguito ad attività fisiche di routine. Fattori di rischio possono essere:
 - Psicologici → emozioni, stress, rilassamento dopo un periodo stressante
 - Ormonali → menarca, mestruazioni, contraccettivi orali
 - Alimentari → Alcol, cibi e bevande contenenti nitrati (insaccati e carne pretrattata), glutammato (carni e zuppe in scatola, sughi di carne confezionati, patatine, condimenti per insalate e spezie), tiramina (formaggi e vini), feniletilanina (cioccolato), aceto, agrumi, aspartame
 - Ambientali → Climatici, altitudine, esposizione al sole o alla luce intensa, rumori, odori forti, fumo di sigaretta

Il singolo attacco è costituito da 3 fasi:

 - Fase dei sintomi premonitori → sono sintomi che precedono di 2-48 ore il dolore emicranico e possono essere distinti in:
 - Eccitatori → irritabilità, iperattività fisica, insonnia
 - Inibitori → debolezza, rallentamento psicofisico, difficoltà di concentrazione
 - Nei bambini i più frequenti sono un misto tra i due e quindi → irritabilità, sonnolenza, sbadigli
 - Fase del dolore cefalico e dei sintomi di accompagnamento → esordio graduale, spesso il piccolo paziente non è in grado di identificare bene la localizzazione del dolore, ne di definirne le caratteristiche, per cui viene spesso ritardata l'assunzione della terapia sintomatica. Nell'arco di circa un'ora l'intensità diventa severa, mentre nei bambini più piccoli l'esordio è spesso pomeridiano, in adolescenza si può riscontrare già al risveglio.

Gli attacchi nel bambino in genere si manifestano con una frequenza bisettimanale con dolore che comincia a livello della regione oculare e fronto-temporale per poi diffondersi al resto del capo, se invece è presente dolore occipitale che invece è molto raro nel bambino necessita di particolare attenzione perchè potrebbe trattarsi di una patologia endocranica. Il dolore in genere è pulsante ed i sintomi di accompagnamento sono: nausea, vomito, foto e fono fobia, sensazione di freddo e osmofobia (avversione agli odori, è importante nella diagnosi differenziale con la cefalea tensiva)

- Fase di recupero → il riposo o un episodio di vomito talvolta alleviano i sintomi dell'attacco, spesso la risoluzione si accompagna ad un aumento della diuresi

Patogenesi dell'emicrania

Sono rilevanti fattori vascolari e neuronali. Sono state avanzate varie ipotesi:

- Ipotesi Vascolare → Avanzata da Graham e Wolff negli anni '30, essi suggerirono che l'aura emicranica fosse causata da una vasocostrizione intracranica e che il dolore dell'attacco comparisse in relazione ad una vasodilatazione dei vasi extracranici. Questa ipotesi spiegava il dolore pulsante, la varia localizzazione e l'efficacia del trattamento con ergotamina che riduceva il dolore ma non spiegava i sintomi neurovegetativi (nausea, vomito, intolleranza alla luce)
- Ipotesi biochimica → avanzata negli anni '70 da Sicuteri, egli suggerì che la cefalea è legata ad una lesione biochimica del sistema del controllo del dolore
- Ipotesi combinata (di Moskowitz) → si è giunti a riconoscere nell'attivazione del sistema trigemino-vascolare la via finale comune di estrinsecazione dell'attacco emicranico, questa attivazione avrebbe luogo con dei fenomeni di spreading depression corticali in cui si verrebbe ad instaurare una infiammazione neurogenica sterile con liberazione di CGRP (vasodilatazione), SP e Neurokinina A (aumento della permeabilità vascolare). La liberazione di CGRP aumenta i flussi ematici intra ed extracranici e permette l'insorgenza di impulsi nocicettivi lungo le afferenze viscerali che raggiungono il nucleo caudale del trigemino. La convergenza delle afferenze viscerali (intracraniche) e somatiche (extracraniche) sul complesso trigemino-cervicale rende conto del dolore riferito anche al territorio delle radici cervicali superiori. Inoltre il ricorrere delle crisi comporterebbe un aumento della sensibilizzazione dei neuroni trigeminali con intervenendo di NO che mediante attivazione della COX induce aumento di prostaglandine con incremento della vasodilatazione e facilitazione dei processi di sensibilizzazione mediati da glutammato ed NMDA
- Ipotesi genetica → ci sarebbe una disfunzione geneticamente determinata dei canali ionici che potrebbe causare instabilità neuronale ed ipereccitabilità

Approccio diagnosi differenziale

Il processo di diagnosi differenziale si basa su:

- Iter anamnestico → va condotto con bambini e genitori ma separatamente con l'adolescente, viene analizzato il contesto familiare, scolastico, una eventuale familiarità, eventuale rilievo di antecedenti disturbi periodici (vomiti ciclici, dolori addominali ricorrenti, vertigini)
- Analisi del pattern cefalgico → si valutano
 - Età d'esordio della cefalea
 - Frequenza, intensità e durata degli attacchi
 - Sede e tipo di dolore
 - Prodromi e sintomi di accompagnamento
 - Fattori scatenanti
 - Modificazioni nel tempo del pattern cefalgico
 - Risposta ai diversi trattamenti
 - Bisognerà chiedere se esistono orasi o situazioni specifiche che provocano cefalea →

- spesso si può individuare un fattore trigger (alimentare, farmacologico etc)
- EO e Neurologico → si valutano pressione arteriosa, temperatura corporea, auscultazione dei principali tronchi arteriosi sovraortici a livello del collo (permette di individuare soffi)
- Eventuali indagini strumentali → può essere importante l'EEG per diagnosi differenziale con epilessie del lobo occipitale, o indagini radiologiche per evidenziare anomalie strutturali e possibili lesioni organiche cerebrali per le quali bisogna sempre valutare:
 - Insorgenza recente della cefalea (meno di 1-3 mesi)
 - Anomalie all'esame neurologico
 - Crisi epilettiche concomitanti
 - Esordio notturno
 - Età prescolare
 - Familiarità negativa
 - Atipie del pattern cefalalgico (dolore fisso)
 - Sintomi sistemici ed endocrinologici

Terapia

Nei bambini non esistono tante possibilità terapeutiche come per l'adulto per cui spesso si ricorre all'utilizzo di prodotti a base di sostanze naturali (nutraceutici) a scopo profilattico (solo se la sintomatologia è presente in almeno 4 attacchi al mese) che contengono in genere derivati del Ginkgolide B o derivati della Griffonia Simplicifolia (deposito naturale di triptofano) uniti ad altre sostanze atte a potenziarne l'effetto (vitamine B, coenzima Q10 oppure magnesio). In età pediatrica sono usati anche riboflavina (riattiva il metabolismo mitocondriale che negli emicranici risulta alterato), la melatonina. Le linee guida consentono l'uso solo di 2 farmaci: Pizotifene e Flunarizina. Come terapia dell'attacco acuto si usa paratematolo oppure triptani (l'unico prescrivibile nel bambino è il sumatriptan 10 mg spray nasale dai 12 anni in su)

Cefalea tensiva

La cefalea tensiva è un'algia

- di tipo gravativo-costrittivo
- di intensità medio-moderata
- frequentemente bilaterale
- Può durare anche diversi giorni
- Talvolta associata a foto o fono fobia (mai associate insieme)
- Non associata a turbe GI
- Si distinguono:
 - Forma episodica → ricorrenza inferiore ai 15 giorni /mese e distinguibile in
 - Infrequente (< 12 giorni/anno)
 - Frequente (tra 12 e 179 giorni/anno)
 - Forma cronica (+ frequente)→ presenta una notevole variabilità di espressione clinica e quindi necessita di una presa in carico per lunghi periodi in modo da consentire una diagnosi precisa ed efficace, l'esordio si colloca in genere intorno ai 7 anni con una media di 2 attacchi/mese e durata di circa 2 ore. La causa più probabile di questa cefalea è un'anomala sensibilità neuronale associata alla facilitazione del dolore (non è legata ad una ipercontrattura muscolare pericranica come si pensava in passato anche se ancora oggi la contrazione muscolare viene considerata uno dei punti di partenza per il processo nocicettivo). Lo schema algico probabilmente è:
 - Attivazione periferica
 - Attivazione dei neuroni di secondo ordine del nucleo caudale trigeminale
 - Attivazione dei neuroni sopraspinali
 - Diminuzione dell'azione inibitoria discendente della PAG
- Comorbidità:

- Obesità
- Tabagismo
- Scarsa attività fisica
- Bruxismo
- Stress
- Ansia e depressione
- Terapia
 - Trattamento non farmacologico (prima scelta di trattamento) → un diario delle cefalee potrebbe essere utile per identificare possibili fattori precipitanti la sintomatologia che possano essere corretti (stanchezza, attività fisica, stress). Utili le tecniche di rilassamento, terapia cognitivo-comportamentale o combinazioni. Il più noto trattamento comportamentale per la cefalea tensiva è il biofeedback elettromiografico ed il biofeedback termico
 - Trattamento farmacologico
 - Paracetamolo e aspirina sono efficaci nell'attacco acuto solo se sopra i 15 anni
 - Nei bambini sotto i 15 anni non si dà aspirina per insorgenza di sindrome di reye mentre il paracetamolo è sicuro
 - Per altri fans non c'è evidenza clinica
 - Amitriptilina o magnesio per la profilassi

Cefalea a grappolo

Gli attacchi si ripetono ciclicamente seguendo sempre lo stesso schema dando luogo ai cosiddetti grappoli. Si caratterizza per accessi parossistici di dolore lancinante, spesso notturni, severi, e durano dai 15 ai 180 minuti, a sede orbitaria, temporale e sovra-orbitaria, strettamente unilaterali. Spesso il dolore è accompagnato da irrequietezza, lacrimazione, mucorrea, rossore all'occhio del lato colpito, pallore, sudorazione. La causa potrebbe essere una modificazione del funzionamento ipotalamico. Terapia → ossigeno ed indametacina (stessa terapia degli adulti)

Disturbi pervasivi dello sviluppo

I disturbi pervasivi dello sviluppo indicano diversi quadri clinici:

- **Disturbo autistico** → maggiormente rappresentato tra i DPS
 - Triade sintomatologica:
 - Compromissione dell'interazione sociale →
 - Nel corso del primo anno → deficit del canale di scambio privilegiato in questo periodo e cioè il contatto occhi-occhi, i genitori riferiscono una *sfuggenza dello sguardo* da parte del bambino, inoltre sono frequenti le *anomalie delle posture corporee* infatti una sensazione comune riferita dai genitori è quella di non riuscire a tenere in braccio il bambino (come se sgusciasse da tutte le parti), questo è dovuto sia ad una insofferenza per il contatto fisico sia ad un'incapacità del piccolo di adattare la sua postura alla postura di chi lo tiene in braccio (caratteristica chiamata "disturbo del dialogo tonico"), molto frequenti sono infine le *anomalie delle espressioni facciali* come assenza di sorriso o sorriso, collera che però non sono aderenti al contesto
 - Nel corso dello sviluppo → Il bambino si aggira fra gli altri come se non esistessero, tende ad isolarsi e quando chiamato non risponde, il rapporto interpersonale è sempre teso a richiedere qualcosa e non a condividere (ad esempio prende il braccio dell'altro senza guardarlo negli occhi e lo indirizza verso una cosa, che lui da solo non riesce a prendere). La compromissione dell'interazione sociale riguarda anche i coetanei ma va sottolineato che

nonostante sia presente chiusura in se stessi a volte possono essere presenti comportamenti paradossi (come se il bambino cercasse di stabilire un rapporto) che comunque sono sempre qualitativamente anomali, alcuni bambini ad esempio non solo non rifiutano il contatto fisico ma anzi lo ricercano ma con modalità inappropriate (spesso danno baci a persone appena conosciute), in base a queste caratteristiche si identificano bambini inaccessibili (che si tirano fuori da qualsiasi rapporto sociale), bambini passivi (che si isolano ma sono in grado di interagire quando sollecitati), bambini attivi ma bizzarri, questi diversi profili possono alternarsi all'interno di uno stesso bambino nel corso dello sviluppo

- Compromissione della comunicazione → il bambino non parla, non risponde quando lo si chiama, se gli si dice di fare qualcosa non ti sta a sentire (potrebbe far sospettare di un difetto dell'udito e quindi il genitore lo porta dal medico), col passare degli anni però il linguaggio può diventare addirittura fluente ma sempre inadeguato e quindi il bambino comincerà a ripetere le domande che gli vengono poste piuttosto che rispondervi, ripetere parole senza aderenza al contesto, eloquio cantilenante
- Comportamenti atipici e bizzari → spesso sono presenti stereotipie, il bambino può dondolare, atteggiare le mani in modo particolare, guardarsi le mani, leccare, osservare l'acqua che scorre, osservare la lavatrice in funzione, disegnare sempre la stessa cosa. Le routine quotidiane (mangiare, vestirsi, lavarsi) devono svolgersi sempre nella stessa maniera (stesso posto, stessa ora, stessa disposizione di posate, stessa disposizione di oggetti nella stanza che deve restare immutabile)
- Altri sintomi → abnorme risposta agli stimoli sensoriali soprattutto uditivi in particolare anche se appaiono apparentemente sordi ai comuni suoni dell'ambiente sono particolarmente sensibili a sirene, campanelli e suoni forti che scatenano reazioni di panico. L'iperattività è un altro sintomo frequente con comportamenti ipercinetici (non stanno mai fermi e vanno avanti e indietro), condotte autoaggressive (colpirsi il capo col pugno o batterlo contro la parete), possono avere particolari competenze come un'eccezionale memoria per numeri o date ed un'inaspettata capacità di leggere e recitare interi brani
- Comorbidità
 - Ritardo mentale in circa il 75% degli autistici
 - Epilessia in circa il 30-40% con crisi parziali complesse e tonico-cloniche generalizzate
- Esordio → L'autismo infantile esordisce nei primi 3 anni di vita, il quadro si realizza però nel tempo ed è nel periodo compreso fra i 10 e i 20 mesi che si cominciano ad evidenziare i sintomi legati ad un disturbo dell'interazione e comunicazione sociale, una quota accettabile di casi non presenta alcun sintomo prima dei 18 mesi di vita (autismo regressivo)
- Diagnosi → basata su criteri comportamentali, è quindi indispensabile osservare il paziente, raccogliere le caratteristiche comportamentali, ed anamnesi in particolare occorre predisporre una seduta osservativa in cui le modalità di approccio, gli spazi ed il materiale ludico siano standardizzati, una videoregistrazione dell'intervista ai genitori e delle sedute può essere utile per rivalutare le modalità comportamentali del bambino, inoltre sono utili scale diagnostiche:
 - Scala ADI-R (autism diagnostic interview revised) → intervista condotta con i genitori, le domande spaziano su molteplici comportamenti del bambino e prevedono l'assegnazione di un punteggio
 - Scala ADOS (autism diagnostic observation schedules) → prevede la creazione di una serie di situazioni-stimolo a cui sono attribuiti dei punteggi
 - Scale CARS (childhood autism rating scales) → 15 items ciascuno dei quali si riferisce ad un particolare comportamento si da un punteggio da 1 (normale) a 4 (atipico), massimo punteggio è 60, un punteggio di 31 fa diagnosi

- Diagnosi differenziale
 - Disturbo di Asperger → Si differenzia dal Disturbo Autistico per una minore compromissione dell'Interazione Sociale, un livello linguistico e cognitivo nei limiti della norma e per la presenza di schemi di attività ed interessi ristretti e ripetitivi, che si esprimono soprattutto con una “dedizione assorbente ad un argomento, sul quale il soggetto può raccogliere una gran quantità di fatti o di informazioni”.
 - Disturbo Disintegrativo dell'infanzia → In fase di “stato” presenta le caratteristiche tipiche del Disturbo Autistico, da cui si differenzia esclusivamente per le modalità di esordio. E', infatti, caratterizzato da uno sviluppo apparentemente normale nei primi due anni di vita, con perdita delle competenze precedentemente acquisite.
 - Disturbo di Rett → E' un disturbo neurodegenerativo con eziologia definita (mutazione nel gene MECP2). Colpisce quasi esclusivamente il sesso femminile ed esordisce tra i 6 e i 18 mesi, dopo un periodo di sviluppo normale. Il quadro clinico è caratterizzato da una regressione dello sviluppo comunicativo-sociale e dalla perdita delle competenze prassiche, con comparsa di caratteristiche stereotipie motorie a carico delle mani. Abituale è la presenza di disturbi della coordinazione motoria e di alterazioni elettroencefalografiche.
- Terapia
 - Farmacologica → Aloperidolo, risperidone (per agitazione ed autoaggressività), Fluoxetina (attivo sul comportamento ripetitivo)
 - Interventi riabilitativi → sedute terapeutiche in cui un operatore lavora sulle aree dello sviluppo deficitarie, quindi le funzioni psicosociali globali, mentali del linguaggio, psicomotorie e cognitive di base
 - Interventi educativi → favoriscono l'adattamento del soggetto all'ambiente, il conseguimento di questi obiettivi deve prevedere il coinvolgimento attivo dei genitori
- **Disturbo disintegrativo della fanciullezza**
- **Sindrome di Rett → vedi sopra**
- **Sindrome di Asperger** → E' un quadro clinico che condivide con il disturbo autistico la compromissione dell'interazione sociale ma rispetto al disturbo autistico presenta:
 - una minore compromissione dell'interazione sociale e del repertorio di attività ed interessi
 - Un linguaggio apparentemente adeguato anche se caratterizzato da anomalie qualitative, una maldestrezza motoria (che non c'è nell'autistico)

Paralisi flaccida=Perdita della motilità volontaria che si accompagna a diminuzione del tono muscolare e del trofismo (per cui i muscoli appaiono flaccidi e assottigliati), a scomparsa dei riflessi profondi, a modificazioni della eccitabilità elettrica dei nervi e muscoli colpiti. Ne sono responsabili lesioni del motoneurone in qualunque punto del suo decorso, dalle corna anteriori del midollo spinale alle sue terminazioni nel muscolo. Al contrario delle p. spastiche, le p. flaccide possono interessare anche singoli muscoli.

Isteria è un termine che è stato utilizzato nella psichiatria dell'Ottocento per indicare una tipologia di attacchi nevrotici molto intensi, di cui erano generalmente vittime soggetti femminili. Il termine viene dal greco Hysteron, utero. Infatti nell'antica Grecia si considerava che la causa di sintomi di questo tipo nelle donne fosse uno spostamento dell'utero. In psicologia clinica con il termine nevrosi si indica un insieme di disturbi psico-patologici, in genere scaturiti da un conflitto inconscio ansiogeno.

-La depersonalizzazione è una forma dissociativa, descritta per la prima volta da Dugas Ludovic, uno psichiatra francese.

Essa è molto simile alla derealizzazione; la differenza tra i due stati dipende dall'oggetto di dissociazione: mentre la derealizzazione è una sensazione soggettiva di "dissociazione" per quanto riguarda il senso della realtà, la depersonalizzazione implica una sensazione soggettiva di dissociazione del senso di sé.

Il DSM-IV (il manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali) considera la depersonalizzazione una forma di disturbo dissociativo.

-La derealizzazione, che può accompagnarsi o meno alla depersonalizzazione, è un sintomo dissociativo consistente nella sensazione di percepire in maniera distorta il mondo esterno al soggetto e, a volte, di percepire gli individui conosciuti come estranei.

Chi soffre di questi disturbi non riesce a descrivere compiutamente il sentimento di derealizzazione, ed utilizza il "come se" per descrivere cosa gli stia accadendo. Il mondo appare al soggetto come privo di coloritura affettiva: anche gli ambienti familiari sono avvertiti come estranei, e spesso il soggetto riferisce disturbi visivi di appannamento e offuscamento della vista (derealizzazione visiva).

Ritardo mentale e fenilchetonuria → La fenilchetonuria (PKU) è una malattia metabolica ereditaria potenzialmente grave. Quando il trattamento non viene instaurato tempestivamente, subito dopo la nascita, è caratterizzata dalla presenza di ritardo mentale irreversibile di grado medio - grave. Esiste anche una forma benigna detta non-PKU HPA. La fenilchetonuria è una malattia ben conosciuta, e grazie alla diagnosi precoce e ad un'opportuna dieta è possibile prevenire completamente il manifestarsi di questi gravi sintomi.

Quale è la causa della fenilchetonuria?

La causa è rappresentata da alterazioni genetiche che provocano la carenza dell'enzima fenilalanina idrossilasi. Questo enzima è responsabile del metabolismo della fenilalanina, un amminoacido presente nelle cellule di tutti gli esseri viventi. Quando l'enzima non funziona in maniera corretta, la fenilalanina non viene trasformata in tirosina e si accumula nei tessuti, provocando danni all'organismo. Le conseguenze più gravi si hanno sullo sviluppo del sistema nervoso centrale: al ritardo mentale si associano spesso manifestazioni di tipo neurologico (ipercinesia, epilessia). A livello cutaneo è presente una caratteristica pigmentazione chiara (capelli biondi ed occhi celesti).

Il ritardo mentale si può evitare?

Il ritardo mentale si può prevenire con un'alimentazione corretta, limitando l'assunzione di fenilalanina; in questo modo è possibile prevenire i danni provocati, in particolare sul sistema nervoso centrale, dall'accumulo dell'amminoacido.

Poiché la fenilalanina è presente in molti alimenti, la dieta risulta in pratica costituita da minime quantità di proteine di origine animale, e' necessaria l'assunzione di integratori dietetici per garantire un adeguato apporto calorico e degli altri amminoacidi, essenziali per una crescita corretta. La forma benigna non-PKU HPA non richiede trattamento ed è compatibile con un'alimentazione normale. Un tempo si riteneva che fosse sufficiente osservare il regime alimentare particolare fino alla pubertà, oggi molti esperti ritengono che sarebbe meglio continuare la dieta per tutta la vita.

Come fa il medico a diagnosticare la fenilchetonuria in tempo?

Su tutti i neonati viene eseguito uno screening di massa mediante il dosaggio biochimico della fenilalanina (test di Guthrie) per l'individuazione tempestiva dei soggetti affetti da fenilchetonuria: e' un esempio classico di efficace intervento di medicina preventiva, che permette di instaurare molto precocemente il trattamento idoneo e per questo e' estremamente difficile, al giorno d'oggi, riscontrare quello che in passato era il quadro clinico tipico della malattia. Occorre tuttavia ricordare che questi programmi di screening sono ancora carenti o del tutto inesistenti nei Paesi in via di sviluppo.

Come si trasmette la fenilchetonuria?

La PKU si trasmette con modalità autosomica-recessiva. Questo significa che negli individui malati entrambe le copie del gene che codifica per la fenilalanina idrossilasi sono alterate. Gli individui che possiedono una copia alterata del gene e una normale sono invece privi di ogni sintomo, ma sono portatori sani. Potranno nascere bambini affetti da fenilchetonuria solo se entrambi i genitori sono portatori sani. Due genitori portatori sani avranno una probabilità del 25 % di avere figli affetti; dalla stessa unione i figli avranno una probabilità su due di nascere portatori sani, come i genitori.

Il gene che se mutato provoca la fenilchetonuria (PAH - Phenylalanine Hydroxylase) è stato isolato ed è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 12. Dal momento che le mutazioni che possono causare la malattia sono oltre 400, l'analisi molecolare non è usata di routine nella diagnosi, che si avvale invece del più semplice ed economico test di Guthrie. Il test molecolare mediante analisi del DNA è comunque effettuabile.

E' possibile effettuare la diagnosi prenatale?

La diagnosi prenatale nelle gravidanze a rischio è oggi possibile con un approccio di tipo molecolare (analisi del DNA). In Italia la sua applicazione ha trovato un impiego limitato dato che comunque tutti i neonati nel nostro paese vengono sottoposti al test neonatale di Guthrie e, in caso di positività, è possibile intervenire con una dieta per evitare le conseguenze della malattia. La diagnosi prenatale rimane comunque un'opzione possibile per le coppie a rischio (con uno o più figli fenilchetonurici).

Cosa deve fare una donna con fenilchetonuria, prima di una gravidanza?

E' indispensabile che le donne fenilchetonuriche che decidono di intraprendere una gravidanza seguano, ancora prima del concepimento, uno strettissimo regime dietetico che mantenga la concentrazione della fenilalanina nei limiti indicati. Le madri fenilchetonuriche, che non hanno iniziato una dieta prima del concepimento e non l'hanno osservata accuratamente per tutto il periodo della gravidanza, hanno un rischio molto elevato di avere figli con ritardo mentale e malformazioni congenite (fetopatia da fenilchetonuria materna). Queste indicazioni valgono non solo per le madri che presentano una forma grave di PKU, ma anche per le donne che presentano la forma benigna, non-PKU HPA. La forma benigna della malattia, che è asintomatica nella madre, potrebbe rivelarsi particolarmente insidiosa per il feto