

La neuropsichiatria infantile nell'ultimo decennio

FURIO BOUQUET, PAOLA COSTA, MAJLA PACI

UO di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Questo articolo ha delle caratteristiche un po' peculiari, che a prima vista sembrano poco adatte a inserirlo nella rubrica dell'aggiornamento monografico, riservata ad approfondimenti su singole malattie. Qui l'approfondimento è dedicato invece a un fenomeno, l'esplosione delle neuroscienze e il processo di rapida accelerazione e di maturazione quasi rivoluzionaria della neuropsichiatria in genere e della neuropsichiatria infantile (ma dovremmo chiamarla pediatrica) in particolare. Di quest'ultima va detto che, almeno in Italia, l'aver mantenuto assieme il versante "neuro" e il versante "psico", che in altri contesti e in altri Paesi erano stati rigidamente separati, le ha permesso di incassare con naturale "filosofia" la rivoluzione scientifica che vieta ormai di tenere separate molecole, strutture, memoria, sentimenti, conoscenza. L'articolo ha dei limiti, che consistono paradossalmente nella sua ricchezza: la quantità e la qualità (rivoluzionaria appunto, dunque poco digeribile) delle nuove conoscenze, tra le quali si sono dovute fare anche delle scelte, che non sono tutte di immediata comprensione e lettura, e tanto meno di immediata applicabilità, ma che ci aprono un nuovo panorama.

L'ultimo decennio del ventesimo secolo, solennemente dedicato dal Presidente degli Stati Uniti al cervello, è stato caratterizzato da una vera e propria esplosione delle conoscenze attorno:

- allo sviluppo e al funzionamento, in condizioni fisiologiche e in condizioni patologiche, di quel complesso sistema (sistema nervoso) che è il più sofisticato tra tutti gli strumenti naturali o artificiali presenti al mondo, ed è anche il principale mezzo di relazione e di adattamento dell'organismo vivente con il mondo esterno e con se stesso;
- alle metodiche per la sua esplorazione "in vivo", in termini tanto di "immagine" quanto di "funzione". Un indicatore di tutto ciò possono essere i quattro premi Nobel, conferiti a studiosi di neuroscienze nel 1991, 1994, 1997 e 2000.

Sintetizzare tutto ciò appare impresa impossibile. Occorrerà fermare dunque l'attenzione su alcuni aspetti (e quindi a trascurarne altri), focalizzandosi sulla prospettiva clinica specifica della neuropsichiatria infantile e riferendosi ai tre grandi ambiti che ne definiscono la competenza: la neurologia, la neuropsicologia e la psicopatologia dello sviluppo, con la precisazione che da una parte sarebbe errato considerarli come ambiti separati, e che, dall'altra, all'interno di ciascuno di essi esistono delle ulteriori specificazioni.

CHILD PSYCHIATRY AND NEUROLOGY OVER THE LAST DECADE: A REVIEW

(*Medico e Bambino* 20, 429-434, 2001)

Key words

Child psychiatry, Child neurology, Epilepsy, Mental retardation, Miodystrophy, Learning disabilities, Developmental disorders, Psychopharmacology

Summary

The article offers an overview of the most important advances of the neuro-sciences over the last 10 years and discusses some of their implications for child neurology and psychiatry. Particular emphasis is given to the progress in the management of epilepsy, due to new classification, new neuro-imaging techniques and therapeutic tools, including drugs and brain surgery. Advances in the knowledge of the molecular bases of mental retardation and muscular dystrophy have also been important. Paediatricians may be particularly interested in the new knowledge in areas such as neuro-psychology and developmental psychology, and in their implications for the management of learning disabilities and developmental disorders, which is increasingly based on integrated psychological and biological approaches.

LA NEUROLOGIA DELL'ETÀ EVOLUTIVA

Considerazioni analoghe a quelle su esposte obbligano a scegliere nel comparto "neurologico" solo alcune situazioni esemplificative: l'epilessia, il ritardo mentale, la patologia neuro-muscolare, cogliendo l'occasione, al loro interno, per far cenno ad aspetti specifici dello sviluppo delle conoscenze, quali la neurogenetica, la diagnostica strumentale ecc.

L'epilessia

Le nuove conoscenze, sottese alla diagnosi e alla terapia del bambino con epi-

lessia, si riferiscono soprattutto alla genetica e alla biologia molecolare, ma non possono essere trascurati l'affinamento della tecnologia strumentale (neurofisiologia e neuroimaging), la sintesi e la disponibilità di nuovi farmaci e l'avanzamento delle tecniche neurochirurgiche.

Genetica e biologia molecolare. I progressi degli ultimi anni hanno portato a una migliore comprensione della genetica molecolare delle epilessie, sia di quelle sintomatiche, associate ad alterazioni dello sviluppo cerebrale e della sopravvivenza neuronale o a malattie metaboliche note, sia di quelle idiopatiche,

oggi classificate tra le “channel-paties”. Ci sono ormai i primi geni candidati, e si evidenzia una eterogeneità genetica (Tabella I).

I percorsi dal gene mutato alla crisi epilettica sono numerosi e differenti: gli studi attuali si rivolgono in particolare modo ai meccanismi dello sviluppo cerebrale (anomalie della proliferazione e della differenziazione della glia e dei neuroni, anomalie della migrazione neuronale con eterotopie, anomalie della girazione corticale fino alla lissencefalia, altre disgenesi (Figura 1): sono noti diversi geni responsabili, la loro localizzazione, la proteina da essi codificata, all'apoptosi e alla sopravvivenza neuronale (epilessie miocloniche progressive), alla funzione dei canali cellulari (epilessia neonatale familiare benigna, epilessia con punte-onde a 3 Hz, epilessia nella sindrome di Angelman ecc.).

Diagnostica strumentale. L'aumento della sensibilità e della specificità delle tecniche non invasive di immagine ha comportato una sempre migliore conoscenza del ruolo della plasticità neuronale nell'e-

pilessia. In questo campo studi molto interessanti sono quelli che riguardano: l'eziopatogenesi della sclerosi temporale mesiale e i suoi rapporti con le convulsioni febbrili; il rapporto tra microdisgenesi ed epilessie farmacoresistenti; il ruolo dell'epilessia non controllata nel determinare modificazioni strutturali ecc.

La risonanza magnetica nucleare, correntemente utilizzata come Risonanza magnetica per immagini (MRI), viene utilizzata anche per studi volumetrici (MR quantitativa) e funzionali (MR funzionale), ai quali si affiancano i contributi che derivano dalla MR con spettroscopia (MRS). Non vi è sempre coerenza tra i risultati, è può non esservi correlazione tra un'alterazione metabolica e un'alterazione di volume, dato che le tecniche misurano processi diversi, ma i dati forniti dalla MRS dimostrano che le alterazioni sono più diffuse rispetto quelle evidenziate con le altre modalità. La MR ad alta risoluzione non sempre indica la sede di origine delle crisi, anche in presenza di una lesione, e la tomografia a emissione di positroni (PET) contribuisce solo in maniera approssimata all'identificazione di questa.

La magnetoencefalografia (MEG), associata all'elettroencefalografia, sembra costituire uno strumento non invasivo, accurato nella valutazione pre-chirurgica dell'attività epilettica focale, e una guida alla pianificazione del posizionamento degli elettrodi intracorticali, soprattutto nei pazienti in cui la MRI non evidenzia lesioni focali.

Inoltre, tenuto conto del fatto che le epilessie sono malattie dinamiche, la biologia molecolare, l'elettrofisiologia e il neuroimaging funzionale possono fornire nuove informazioni sulle modificazioni funzionali nel corso del processo epilettogeno ed essere utili per lo sviluppo di strategie terapeutiche razionali.

Il trattamento dell'epilessia. Gli aspetti innovativi introdotti in questi ultimi anni si riferiscono all'introduzione di nuovi farmaci e al recupero di modalità di trattamento non farmacologico delle forme farmaco-resistenti.

La terapia farmacologica. I progressi raggiunti nell'ambito della terapia farmacologica dell'epilessia riguardano sostanzialmente:

□ La sintesi di nuovi principi attivi (i “nuovi farmaci antiepilettici”) con meccanismo d'azione “innovativo” o “selettivo”, introdotti nella pratica clinica nell'ul-

timo decennio o ancora in via di sperimentazione e risultanti da studi di conformazione molecolare. È quindi diventato possibile prescrivere un farmaco, conoscendo il suo probabile principale meccanismo d'azione e il suo spettro di attività.

□ L'uso dei sistemi di classificazione delle epilessie, che consente il riconoscimento di alcune sindromi epilettiche, una diagnosi più accurata, la scelta conseguente di terapie farmacologiche più mirate e più efficaci e la confrontabilità per la valutazione degli studi su efficacia e tollerabilità dei farmaci.

□ La meta-analisi dei dati della letteratura, il cui vantaggio è di fornire informazioni quantitative, organizzate, succinte ma accurate e aggiornate, su efficacia e tollerabilità dei farmaci. Gli studi confrontabili, in particolare nell'infanzia, sono ancora pochi e non esistono ancora studi “evidence-based”, sufficienti a garantire l'ottimizzazione delle scelte nelle diverse forme di epilessia.

□ L'attenzione allo sviluppo e alla standardizzazione di nuove misure di valutazione di efficacia e tollerabilità che, in particolare nell'infanzia, tengano conto anche dell'area dello sviluppo cognitivo e del comportamento.

I nuovi farmaci hanno una farmacocinetica più lineare e meno effetti collaterali. Questo è di essenziale importanza specie nei casi in cui sia necessario ricorrere a politerapia (25% delle epilessie).

La Tabella II sintetizza i dati essenziali riferiti a quei nuovi farmaci che attualmente sono in commercio e per i quali ci sono ormai alcuni anni di esperienza, in particolare quelli sul meccanismo d'azione e sui tipi di epilessia in cui si sono dimostrati più efficaci.

La dieta chetogena. Nota da più di 75 anni, è stata recentemente ripresa in considerazione nei bambini con epilessia catastrofica che si sono dimostrati resistenti a tutti i farmaci. Il meccanismo attraverso cui è efficace è ancora poco chiaro. Una spiegazione potrebbe essere l'aumento del beta-idrossibutirrato, corpo chetonico che attraversa la barriera emato-encefalica.

La stimolazione vagale. Disponibile dalla metà degli anni Novanta, è un approccio chirurgico alle epilessie farmacoresistenti non candidate alla terapia neurochirurgica. Consiste nell'impianto di un dispositivo che produce una stimolazione al nervo vago di sinistra. Il meccani-

GENI CANDIDATI IN ALCUNE
FORME DI EPILESSIA

EPILESSIE SINTOMATICHE	Gene
Epilessie miocloniche progressive	
Unverricht-Lundborg	EPM1
Lafora	EPM2
Lipofuscinosi ceroidi	CLN1, CLN2, CLN3, CLN5, CLN8
Epilessia mioclonica a “ragged red fiber”	
Alterazioni dello sviluppo corticale	
Lissencefalia isolata (Miller-Dieker)	LSI
Eterotopia subcorticale a bande	DCX
Eterotopia nodulare periventricolare	FLN
EPILESSIE IDIOPATICHE	Gene
Epilessia autosomica dominante frontale	CHRNA 4
Epilessia generalizzata con convulsioni febbrili	SCN1B
Convulsioni benigne familiari neonatali	EBN2, KCNQ3

Tabella I

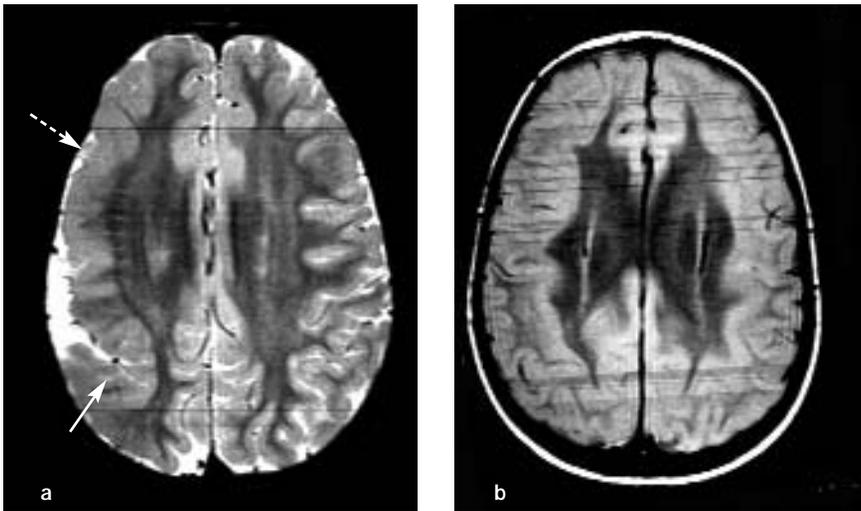


Figura 1. Due casi di epilessia farmacoresistente con alterazione della migrazione neuronale e della girazione della corteccia, documentata dalla RMN. a) quadro di lissencefalia (freccia continua) associata a pachigiria (freccia tratteggiata), a carico dell'emisfero destro; b) quadro di "sindrome della doppia corteccia" (eterotropia subcorticale a banda), associata al gene *X LIS*, mappato in *xp22,3-q23*.

simo attraverso cui esplica un'azione antiepilettica non è noto, ma sembra riconducibile alla modificazione dell'attività elettrica cerebrale, della funzione neurotransmettoriale, o di entrambe. Da un terzo alla metà dei pazienti ha una riduzione delle crisi del 50%, ma raramente si ottiene il controllo completo dell'epilessia. Non è efficace se non associata alla terapia farmacologica. Richiede il cambiamento della batteria ogni 3-5 anni.

La neurochirurgia. Il ricorso al trattamento chirurgico, in particolare nei bambini per i quali c'è un miglior rapporto costi-benefici rispetto agli adulti, è cresciuto negli ultimi anni: si valuta che dal 10 al 15% dei pazienti con crisi farmacoresistenti siano candidati alla terapia chirurgica.

Si arriva all'intervento dopo un accurato studio pre-chirurgico, fondato sull'anamnesi; sulla valutazione dell'impatto personale e sociale; su un profilo neuropsicologico, che includa la dominanza emisferica; su uno studio EEG prolungato con registrazione delle crisi (se possibile anche in video-EEG, talora con registrazioni invasive, con elettrodi epidurali o più raramente intracerebrali); su una valutazione di neuroimaging (in tutti i casi la RMN, talora la PET o la SPECT post-critica e, se disponibile, la RMN funzionale).

La valutazione pre-chirurgica è finalizzata a stabilire se le crisi hanno tutte la stessa origine; a identificare con precisione le zone corticali da cui le scariche

hanno origine, a capire se la zona epilettogena possa essere asportata senza creare nuovi deficit neurologici o cognitivi; ad accertare il grado di motivazione e la possibilità della famiglia e, se l'età lo permette, del bambino, di collaborare durante le indagini, l'intervento e il follow-up, lungo e a volte difficile.

Senza entrare nel merito dell'intervento, a seconda dei risultati dello studio pre-chirurgico, può avere gradi diversi di estensione, da una corticectomia limitata a un'emisferectomia ed è finalizzato ad asportare la lesione o ad interrompere le vie di propagazione delle scariche epilettiche, riducendo al minimo i deficit post-operatori, specialmente per quel che riguarda il linguaggio. I lavori che riguardano i bambini sotto i 10 anni sono tuttora rari, e le casistiche mettono solitamente insieme dati di bambini di età molto diverse, con caratteristiche neurologiche e neuropsicologiche altrettanto diverse. Anche per l'età pediatrica, come per l'adulto, i risultati migliori si ottengono nel trattamento delle epilessie temporali. L'aumento dell'indicazione chirurgica, testimone dei progressi in questo campo, pone peraltro il problema dell'accreditamento dei "Centri per la chirurgia dell'epilessia" che, al di là delle differenti impostazioni e attitudini delle diverse scuole, definisca gli standard minimi, anche per la valutazione pre-chirurgica.

Il ritardo mentale

Il ritardo mentale (RM), analogamente all'epilessia (che del resto gli è spesso

associata), rappresenta frequentemente l'espressione finale comune di un gran numero di patologie eterogenee, metaboliche, malfformative, degenerative (RM secondari e sindromici), pur esistendo una quota di casi in cui esso non è spiegato (RM idiopatici e isolati).

Lo sviluppo delle tecniche di neuroimaging, già a partire da quello ecografico pre-natale, ha dato un contributo, talora determinante, in un gruppo di RM secondari, ma queste tecniche sono mute o molto poco parlanti in un altro gruppo di essi e soprattutto nei RM isolati. Ancora una volta la neurogenetica e la biologia molecolare fanno la parte del leone per quanto attiene le acquisizioni dell'ultimo decennio in questo ambito, ma risulta praticamente impossibile (e noioso in questa sede) anche solo elencare i dati inerenti alle alterazioni biochimiche e ai rimaneggiamenti del DNA nucleare, ma anche del DNA mitocondriale (il ruolo in molte patologie encefaliche e/o muscolari costituisce una delle più importanti acquisizioni delle neuroscienze, stante la collocazione centrale dei mitocondri in rapporto alla sopravvivenza - metabolismo ossidativo - e nella morte - apoptosi - delle cellule), identificati nell'ambito del RM sindromico, secondario a malfformazioni cerebrali (lissencefalie, oloprosencefalie, atrofie spino-cerebellari, idrocefalia congenita, ...) ovvero a malattie metaboliche (neuropilipidosi, leucodistrofie, citopatie mitocondriali, ...), ma anche nel RM isolato, in cui un posto di rilievo è occupato dal cromosoma X, anche al di là della più conosciuta sindrome di Martin-Bell o dell'X-fragile.

La possibilità di una diagnostica pre-natale nell'ambito delle malattie metaboliche ha aperto nuovi scenari per quanto riguarda l'interferenza tra alterazioni metaboliche nella fase intra-uterina e fattori che regolano lo sviluppo cerebrale e in particolare quei delicati processi che sovrintendono alla migrazione neuronale, alla neurogenesi e alla girazione corticale da una parte e al processo di mielinizzazione centrale dall'altra (due patologie esemplificano questa relazione, l'adreno-leucodistrofia col deficit di ossidazione degli acidi grassi a catena molto lunga e la Carbohydrate Deficient Glycoprotein Syndrome - CDGS con l'accumulo di transferrina insatura).

Genetica dello sviluppo cerebrale e clinica delle malfformazioni cerebrali e delle encefalopatie metaboliche si alimentano a vicenda nella lunga marcia d'avvicinamento alla comprensione del problema del ritardo mentale.

I PRINCIPALI “ NUOVI FARMACI “ ANTIEPILETTICI

VIGABATRIN

Meccanismo d'azione	Potenziamento della trasmissione GABAergica attraverso una inibizione della GABA transaminasi
Principali indicazioni	Spasmi infantili, sclerosi tuberosa, sindrome di West (alternativa alla terapia con corticosteroidi), epilessie parziali resistenti
Principali effetti collaterali	Alterazioni del campo visivo nel 20%. Richiesto il monitoraggio
Effetti sullo sviluppo cognitivo e sul comportamento	Incidenza del 6% di disturbi del comportamento (iperattività)

LAMOTRIGINA

Meccanismo d'azione	Blocco dei canali del sodio voltaggio-dipendenti
Principali indicazioni	Epilessie parziali farmaco-resistenti, epilessie generalizzate con assenze
Principali effetti collaterali	Sindrome di Steven-Johnson, o di Lyle (obbliga alla sospensione)
Effetti sullo sviluppo cognitivo e sul comportamento	Vengono riportati effetti positivi sul funzionamento cognitivo, sulla vigilanza, sull'attenzione ma anche sul tono dell'umore (riduzione dei comportamenti autistici)

TOPIRAMATO

Meccanismo d'azione	Blocco dei canali del sodio voltaggio-dipendenti. Potenziamento della risposta al GABA Antagonismo al sito recettoriale cainato (AMPA) per il glutammato. Inibizione dell'anidrasi carbonica
Principali indicazioni	Crisi parziali farmaco-resistenti. Sindrome di Lennox-Gastaut
Principali effetti collaterali	Sonnolenza, rallentamento psicomotorio, anoressia, disturbi del sonno
Effetti sullo sviluppo cognitivo e sul comportamento	Rallentamento cognitivo, difficoltà di linguaggio (dose-dipendente)

TIAGABINA

Meccanismo d'azione	Potenziamento della trasmissione GABAergica attraverso una inibizione del reuptake del GABA
Principali indicazioni	Crisi parziali farmaco-resistenti con o senza generalizzazione secondaria
Principali effetti collaterali	Vertigini, sonnolenza, stanchezza
Effetti sullo sviluppo cognitivo e sul comportamento	Non riportati

OXCARBAZEPINA

Meccanismo d'azione	Blocco dei canali del sodio voltaggio-dipendenti. Cheto-analogo della carbamazepina
Principali indicazioni	Crisi parziali
Principali effetti collaterali	Vertigini, atassia, stanchezza, cefalea. Iponatriemia
Effetti sullo sviluppo cognitivo e sul comportamento	Non riportati

GABAPENTIN

Meccanismo d'azione	Potenziamento della risposta GABA Blocco dei canali del sodio voltaggio-dipendenti
Principali indicazioni	Crisi parziali farmaco-resistenti
Principali effetti collaterali	Non descritti
Effetti sullo sviluppo cognitivo e sul comportamento	Iperattività, irritabilità, agitazione

FELBAMATO

Meccanismo d'azione	Blocco dei canali del sodio voltaggio-dipendenti Antagonismo alla trasmissione eccitatoria attraverso un'azione modulante sul sito della glicina recettore NMDA. Potenziamento della risposta del GABA
Principali indicazioni	Sindrome di Lennox-Gastaut ed encefalopatie epilettogene
Principali effetti collaterali	Anemia aplastica, epatotossicità
Effetti sullo sviluppo cognitivo e sul comportamento	Non descritti

La patologia neuro-muscolare

Anche in questo settore sono in atto rapidi e profondi cambiamenti, ancora una volta mossi dalle acquisizioni della genetica, in uno sforzo di correlazione genotipo-fenotipo e di razionalizzazione della classificazione.

Le acquisizioni in questo senso sono in continua evoluzione e interessano il campo:

□ delle amiotrofie spinali (AMS): la localizzazione (5q12.2-q1/3.3), l'identificazione del gene, sicché è possibile oggi una miglior correlazione genotipo-fenotipo, dalla più precoce e severa m. di Werdnig-Hoffmann alla più tardiva e meno severa m. di Kugelberg-Welader;

□ delle neuropatie ereditarie sensitivo-motorie (HSMN): di questo complesso gruppo di neuropatie ereditarie si conoscono non solo la modalità di trasmissione, autosomica dominante, autosomica recessiva e X-linked, ma anche la localizzazione di molte alterazioni geniche e tutto ciò, unitamente ai dati elettromiografici e neurografici, ha profondamente modificato la loro classificazione, anche se la correlazione genotipo-fenotipo è ancora incerta;

□ delle miopatie: alla localizzazione e identificazione negli anni Ottanta del gene della distrofina nella distrofia muscolare progressiva (DMP) di Duchenne è seguita l'identificazione di un più ampio gruppo di miopatie (distrofinopatie) in cui questo gene di grandi dimensioni è implicato.

Negli anni Novanta molti dati sono stati acquisiti su altre distrofie muscolari progressive autosomiche (sono stati mappati 15 geni delle distrofie dei cingoli - 6 nelle forme dominanti e 9 nelle recessive - e 2 geni della distrofia miotonica, e di molti di questi è stata identificata la proteina codificata) o su miopatie scarsamente evolutive.

LA NEUROPSICOLOGIA DELL'ETÀ EVOLUTIVA

La neuropsicologia dell'età evolutiva, nata come tante altre discipline in riferimento all'età adulta, ha acquisito e consolidato negli anni Novanta una sua riconosciuta autonomia, quale disciplina che si occupa, in termini clinici e di ricerca, delle funzioni corticali superiori nella prospettiva dello sviluppo.

Lo studio dell'ontogenesi di ciascuna funzione è arretrato via via dal bambino in età scolare al neonato e persino all'epoca prenatale. Rigorosi esperimenti

hanno evidenziato come nel feto a partire 20-22^a settimana di gestazione, siano presenti funzioni cognitive: percettive (nell'ordine maturano in utero il sistema sensoriale somestesico, quello vestibolare, quello uditivo e quello visivo), discriminative (a 27 settimane di E.G. il feto discrimina tra frequenze acustiche diverse e mostra una "preferenza" per le frequenze basse - quelle della voce umana - e per alcune musiche, rispetto ad altre) e mnesiche, che consentono un processo di apprendimento implicito, che influenzerà la vita post-natale (la cui prima manifestazione è rappresentata dalla preferenza per la voce materna). Numerose evidenze sperimentali consentono inoltre di concludere per l'esistenza di un'interazione emozionale con la madre.

Come per l'adulto, la patologia acquisita ha rappresentato anche nel bambino un'importante fonte di informazioni, ma ben presto si è dovuto rendersi conto del fatto che l'età evolutiva si caratterizza per una patologia che si esprime non tanto per la destrutturazione di funzioni già acquisite, quanto per un disturbo della loro organizzazione nel corso dello sviluppo: sono stati così isolati i disturbi specifici dello sviluppo in riferimento all'organizzazione linguistica (disfasie), all'organizzazione del movimento (disprassie), all'apprendimento (Learning disabilities).

Per il loro studio:

- sono state utilizzate, accanto agli strumenti testologici classici, metodiche strumentali (presentazione tachistoscopica degli stimoli visivi, ascolto dicotico, finger tapping ecc.); indagini elettrofisiologiche, in particolare il brain mapping dei potenziali evocati; neuroimaging, con particolare riguardo alla RMN "funzionale", ...);
- sono stati elaborati modelli di organizzazione neuro-funzionale, che stanno anche alla base della classificazione dei disturbi specifici dello sviluppo in sottogruppi (oggi si parla al plurale di dislesie, di disfasie, di disprassie ecc.);
- infine sono state messe a punto delle modalità d'intervento (ri)abilitativo.

Nell'ambito della più generale attenzione alla dimensione biologica del problema dell'apprendimento, un ruolo via via crescente viene assunto dagli studi genetici (gemellarità, comorbilità con altre malattie genetiche), anche se non esiste ancora un modello genetico che valga per tutti i disturbi e che venga accettato da tutti.

LA PSICOPATOLOGIA DELL'ETÀ EVOLUTIVA

La psichiatria dell'età evolutiva, pur nella specificità delle proprie conoscenze, competenze ed esperienze, ha sempre progredito nella scia della psichiatria dell'adulto, e anche nel decennio appena concluso ha mutuato da questa gli spunti evolutivi più significativi.

Il superamento della dicotomia tra l'approccio biologico e quello psicologico

Il più importante tra questi ci sembra il superamento della dicotomia tra l'approccio biologico e quello psicologico ai disturbi del funzionamento mentale. Sebbene il concetto dell'unità psicopatologica del bambino sia sempre stato un assunto di base della psicopatologia dello sviluppo, alcune posizioni teoriche hanno a lungo osteggiato la possibilità di considerare i processi psicopatologici in connessione a una "disfunzione", temporanea o persistente, dei neuromediatori cerebrali, scollegando dalla loro matrice biologica emozioni, comportamenti, dinamiche di attaccamento e di adattamento all'ambiente.

Le conoscenze acquisite, in particolare nell'ultimo decennio grazie al progresso delle neuroscienze (degli studi sul neurosviluppo pre-natale, della genetica molecolare, delle neuroimmagini anatomiche e funzionali per citarne alcuni ambiti), hanno stabilito l'inscindibile relazione tra substrato biologico e funzionamento psicologico nelle condizioni di salute e di malattia, e hanno documentato l'importanza di questa interdipendenza soprattutto per gli individui in via di sviluppo.

L'adozione di criteri nosografici condivisi

Un altro fattore di progresso è stato la definitiva adozione di una *koine* nosografica con l'utilizzazione dei criteri internazionali di classificazione multiassiale dei disturbi e delle sindromi mentali, progressivamente riveduti nel tempo fino alle edizioni attualmente vigenti (ICD-10 e DSM-IV), uscite nella metà degli anni Novanta, in cui è stato ulteriormente portato avanti il tentativo di perfezionare in capitoli o in note specifiche gli elementi caratteristici per l'età evolutiva dei singoli quadri nosografici. Su questa base si è potuto poi procedere per approfondire ulteriormente gli aspetti peculiari delle prime età della vita.

Benché questi criteri di classificazio-

ne siano stati individuati essenzialmente per la ricerca, essi hanno dato un contributo fondamentale alla chiarezza descrittiva della clinica sul piano fenomenologico, fissando finalmente limiti precisi per i significati connessi a una specifica definizione diagnostica e svincolando questa, per quanto possibile, da un determinato modello epistemologico. Si pensi alle pregresse utilizzazioni del termine autismo, alla confusione derivante dall'utilizzazione della stessa denominazione per il sintomo e per la sindrome, alla conseguente difficoltà di intendersi sulla sua definizione e quindi di costruire proiezioni prognostiche e progetti terapeutici verificabili nel tempo, sotto il profilo clinico prima ancora che euristico.

L'esempio sembra indicativo anche dell'utilità di scegliere un criterio non fondato sulla eziologia del disturbo: la possibilità di riportare la causa organica del disturbo (se individuata) su un altro asse, e i fattori ambientali e sociali su di esso influenti su un altro asse ancora della Classificazione, consente di completarne la descrizione.

Ciò ha consentito inoltre di utilizzare anche in pedopsichiatria il criterio epidemiologico, prima inattuabile per la "babele delle lingue". Una volta raggiunto il consenso sui criteri di individuazione di un disturbo, è stato possibile costruire coerenti strumenti di valutazione (questionari, scale ecc.).

I progressi della psicofarmacologia

I progressi della psichiatria pediatrica sopra riportati hanno facilitato tra l'altro anche l'avanzamento delle conoscenze e delle esperienze di utilizzazione della psicofarmacologia.

Si tratta di un approccio terapeutico che avanza lentamente per delle giuste cautele di applicazione degli psicofarmaci ai soggetti in età evolutiva, per problemi etici e per le conoscenze ancora limitate sulla loro tollerabilità ed efficacia (relativamente pochi sono ancora gli studi della loro farmacocinetica e farmacodinamica in questa fascia), ma che ha consentito di migliorare notevolmente la prognosi dei quadri psichiatrici più severi per rischio di cronicità oppure per problemi di comportamento e di adattamento sociale.

Tra gli psicofarmaci per i quali è stata dimostrata negli ultimi anni la validità in età pediatrica vale la pena ricordarne alcuni: gli inibitori del re-uptake della serotonina (SSRI) nel disturbo ossessivo-compulsivo e nel mutismo selettivo, oltre che nella depressione; alcuni neuro-

lettici atipici (in particolare il risperidone e l'olanzapina) nei disturbi pervasivi dello sviluppo e nelle schizofrenie; alcuni psicostimolanti (guanfacina, bupropione) nel disturbo da deficit di attenzione/iperattività; il buspirone nel disturbo d'ansia generalizzato dell'infanzia, per il quale è stata consolidata, nel periodo considerato, l'applicazione delle benzodiazepine ansiolitiche.

Le nuove frontiere della psichiatria dell'età evolutiva rimangono attualmente da un lato il riconoscimento precoce delle condizioni psicopatologiche in tutte le loro componenti (biologiche, psicologiche, relazionali, sociali), dall'altro l'approfondimento della conoscenza dei disturbi della personalità nella pre-adolescenza e nell'adolescenza, in particolare sotto il profilo della prevenzione e del trattamento.

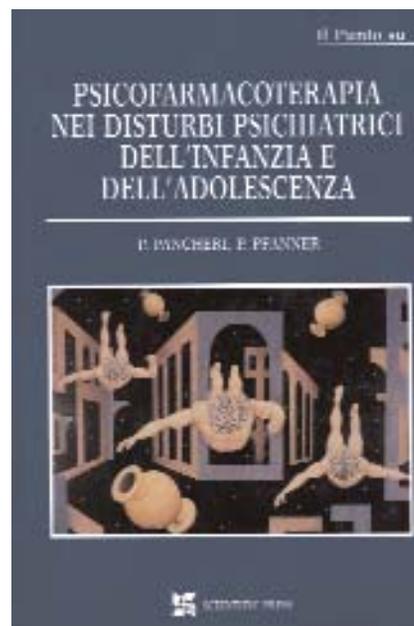
La psichiatria pediatrica si è affacciata sulla soglia del terzo millennio con la giusta fretta di raggiungere le altre specialità mediche nell'avanzamento scientifico, consapevole di un certo ritardo, forse ascrivibile alla sua stessa storia, alle sue radici umanistiche, prima che scientifiche, che peraltro costituiscono una virtù originaria: non si tratta di abbandonarla, ma di valorizzarla e integrarla con il progresso delle neuroscienze, perché preziosa per la comprensione della complessità della mente dell'uomo e del bambino.

CONCLUSIONI

Quella esposta è una rappresentazione, certamente lacunosa, dei grandi cambiamenti che hanno caratterizzato il vasto campo delle neuroscienze cliniche nell'ultimo decennio del secondo millennio, che ha visto una grande crescita delle conoscenze, la cui ricaduta clinica è ancora molto limitata e pone problemi etici, rispetto ai quali la formazione del medico è ancora largamente inadeguata.

In particolare, per quanto riguarda i progressi della neurogenetica, questi cambiamenti richiamano l'attenzione, anche al di là del problema del SNC e del SNP, a un campo applicativo che ha avuto recentemente uno sviluppo tumultuoso, quello dei test genetici (e della conseguente pratica del counselling genetico), con il loro articolato spettro di possibilità:

- test diagnostici di malattia in atto (amiotrofie spinali, distrofia muscolare progressiva di Duchenne, ecc.);
- test presintomatici (l'esempio meglio



conosciuto della complessità del problema è quello della malattia di Huntington, ma altre patologie cerebrali pongono problemi analoghi, ad esempio: a) per quanto riguarda il sistema nervoso centrale, le atrofie spino-cerebellari (SCA), di cui sono state identificate sette varietà a espressione clinica diversa quanto a età d'insorgenza e a gravità); b) per quanto riguarda il sistema nervoso periferico, le neuropatie periferiche sensitivo-motorie ereditarie (HMSN) e in particolare la m. di Charcot-Marie-Tooth, la cui eterogeneità genetica si esprime non solo nella modalità di trasmissione ereditaria, ma anche nell'evoluzione;

- test predittivi o di suscettibilità, in cui la/le mutazione/i genetica/che è/sono la condizione necessaria, ma non sufficiente, per lo sviluppo della malattia, che è condizionato da fattori ambientali o stili di vita (in questo gruppo si pongono probabilmente i disturbi pervasivi dello sviluppo denominati autismo infantile - per il quale sono candidati il cromosoma 13 e il cosomoma 7q31-33 - e sindrome di Rett - nell'ambito della quale è stata localizzata una mutazione su Xq28).

Alla fine la cura e l'aver cura dei bambini affetti da quelle patologie che costituiscono l'ambito di competenza della neuropsichiatria infantile restano affidati non solo al sapere scientifico, ma anche alla sapienza del cuore del medico.

NB. Il carattere di rassegna di questa esposizione giustifica il fatto che essa non sia corredata da una nota bibliografica, che risulterebbe sterminata o incompleta.