

ADHD: STATO DELL'ARTE

INTERNATIONAL SCHOOL OF NEUROLOGICAL SCIENCE:
14th ANNUAL SYMPOSIUM OF THE CHILD NEUROLOGY SECTION
San Servolo, Venice, Italy, September 11, 2004
Meeting governor Paolo Curatolo

Stavolta "Digest" digerisce un congresso, un compatto congresso sull'ADHD, tenuto a Venezia, nell'Isola di San Servolo (troppo bello, troppo bello). Sintetizzare un Congresso è più scomodo che sintetizzare un articolo, ma l'argomento è dibattuto da molti anni sulle pagine di "Medico e Bambino", e negli ultimi tempi è stato oggetto di controversie e aggiornamenti che hanno interessato tutta la pediatria, sicché possiamo rimanere sulle attualità più pregnanti.

Innanzitutto con gli aspetti "hard" del problema: le neuroimmagini funzionali e la genetica. Il dato più rilevante riguarda le ridotte dimensioni globali dell'encefalo dei bambini con ADHD, dimensioni che tornano a valori medi alla fine dello sviluppo. Queste ridotte dimensioni riguardano specificamente il lobo frontale di destra, il nucleo caudato, i lobuli postero-inferiori del verme cerebellare. Le immagini funzionali (PET, MRI) rivelano anomalie che interessano sia il lobo frontale che i gangli della base, e si accordano con l'idea che alla base della sindrome ci sia un disturbato rapporto del circuito dopaminergico fronto-stratale. Il metilfenidato aumenta la concentrazione extracellulare della dopamina e attiva il metabolismo del verme cerebellare.

Sul piano della genetica c'è da dire che sono state trovate associazioni tra la presenza della sindrome con 5 loci cromosomici (2q24, 5p13, 6q14, 16p13, 17p11), e con 13 geni diversi, tra cui quelli che codificano per i ricettori D4 e D5 per la dopamina e 1B per la serotonina. Questo ci dice che il disturbo è poligenico, contribuendo ciascun gene solo modestamente e probabilmente solo parzialmente al manifestarsi della sindrome. Si calcola che l'ereditabilità delle caratteristiche che fanno parte della ADHD vada dal 64% al 91%. Il disturbo è anche polifattoriale perché, come di regola, cause esogene contribuiscono alla sua espressione clinica, tra cui i più importanti sono il fumo materno e la nascita pretermine (Curatolo P, et al.).

L'associazione della ADHD con sindromi neuro-patologiche ben definite sul piano genetico è alta nella sindrome di Williams, con prevalenza della componente iperattiva, e molto alta nella neurofibromatosi tipo 1 (43%), nella sindrome velo-cardio-facciale, da delezione in 22q11 (41%), e nella sindrome dell'X-fragile (74%) (Galasso, et al.).

I fattori che legano l'espressione della ADHD alla prematurità (nei grandi prematuri si arriva al 30% di ADHD) non sono perfettamente accertati: potrebbe dipendere dall'anossia/ischemia, dal frequente uso di steroidi per stimolare la produzione di surfactant, o più semplicemente dal lungo tempo che il bambino deve trascorrere in un ambiente in naturale, quando il cervello è ancora lontano dall'aver raggiunto un grado accettabile di maturità. Il fatto che la prevalenza nel maschio sia almeno 4 volte superiore a quella nella femmina, così come avviene nella maggior parte dei

disturbi dello sviluppo, da lievi, come la dislessia, a severi, come l'autismo, indica una fragilità specifica del sesso maschile, che riguarda specificamente il maschio e che si esprime probabilmente nell'ultima parte della gestazione (Arpino C, et al.).

Una serie di informazioni ci arrivano dalla ADORE (Attention/deficit/hyperactivity Disorder Observational Research), uno studio multicentrico europeo che ha raccolto dati epidemiologici e osservazionali su 1458 pazienti nel corso di 2 anni (Curatolo P, et al; Brussel W, et al.). L'82% dei soggetti sono maschi, la prematurità è presente nell'11% dei casi, il fumo materno nel 21%, ma il peso di ciascun fattore varia da nazione a nazione: la prematurità pesa per il 22% in Danimarca e per l'8% in Francia, il fumo per il 36% nel Regno Unito, ma per il 10-18% nella maggioranza dei Paesi. La comorbidità (valutata sui pazienti italiani) è alta per l'atteggiamento oppositivo (62%), ansietà (54%), difetti settoriali dell'apprendimento (38%), depressione (32%), disturbi della condotta (25%). Sempre in Italia, la percentuale dei soggetti sottoposti a qualche forma di terapia è bassa: 5% per una qualunque terapia farmacologica e 14% per una psicoterapia formale (ma fino al 38% per una qualche forma di supporto psicologico).

Lo studio del profilo funzionale esecutivo mediante una batteria di test conferma l'idea di una disfunzione interessante alcuni circuiti frontali selettivi (Pasini A, et al.). I soggetti con ADHD, sia che appartengano al tipo I (inattentivo) sia al tipo C (combinato), differiscono di poco tra loro, e presentano, rispetto ai controlli, difficoltà nell'ambito delle funzioni frontali esecutive, nella capacità di pianificare e di risolvere problemi, di mantenere a lungo l'attenzione, di flessibilità cognitiva, di memoria di lavoro visiva e di inibizione (Pasini A, et al.).

Le famiglie di questi bambini cercano aiuto specialmente per problemi scolastici, ma anche per comportamenti problematici a casa. Tuttavia, la maggior parte delle famiglie di bambini con ADHD ha difficoltà a trovare la strada del neuropsichiatra, specie per il difetto delle conoscenze relative. Poco più della metà delle famiglie accetta il trattamento con metilfenidato (per lo più per timore di dipendenza) ma il 95% di quelli che lo accetta si dichiara soddisfatto dei risultati. Gli effetti del metilfenidato a rapido assorbimento somministrato in due dosi, mattina e mezzogiorno, alla dose approssimativa di 1 mg/kg/die, e quella del metilfenidato a lento rilascio, somministrato alla stessa dose, sono sostanzialmente sovrapponibili.

Un nuovo farmaco, la atomoxetina, un inibitore altamente specifico del reuptake della norepinefrina, è stato sperimentato in 8 larghi studi contro placebo, 4 nei bambini, 2 nei ragazzi e negli adolescenti e 2 negli adulti, sia in una che in due dosi giornaliere (Zuddas A, et al.) e anche a soggetti con comorbidità per la sindrome di Tourette (Dunne DW, et al.). L'assenza del rischio di dipendenza è stata largamente provata per il metilfenidato; per l'atomoxetina naturalmente gli studi sono limitati, ma non c'è percezione di particolare benessere da parte dei pazienti, e nell'animale da esperimento non c'è il fenomeno dell'autosomministrazione (Allen AJ, et al.).

Commento

Il disturbo da inattività-iperattività è un disturbo della nostra epoca. Un'epoca in cui la scuola è un passaggio obbligato, e che comporta difficoltà sociali e di affermazione per chi ne è affetto, proprio e quasi soltanto per le difficoltà che il disturbo arreca alla resa scolastica.

È un disturbo multigenetico, ed è possibile che le diverse componenti genetiche siano ciascuna espressione di una mutazione con un vantaggio selettivo. È almeno pensabile che anche l'impulsività, o la iper-prontezza di decisione (magari anche di decisioni non ponderate, quelle che portano all'avventura, all'abbandono di casa, alle migrazioni), la stessa iperattività, l'aggressività adolescenziale, abbiano potuto fatto emergere l'uomo in un mondo aperto, vuoto e stabilmente critico.

Fatto sta che una isoforma delle almeno 10 individuate nell'ambito del polimorfismo del recettore D4 della dopamina, la isoforma D4.7, è quella più frequentemente associata al-

l'ADHD. Non si sa naturalmente quando questo polimorfismo sia comparso nell'uomo, forse 100.000 anni fa, ma Zuddas pensa che abbia cominciato a esprimersi socialmente nell'epoca, 40.000 anni fa, in cui, forse, è nata la parola e in cui, certamente, l'uomo ha, forse non per la prima volta, iniziato la grande diaspora che lo ha portato in tutte le terre emerse.

È un po' quello che è successo per i geni che facilitano il risparmio e l'accumulo delle riserve alimentari, vitali nel passato povero dell'uomo selvaggio, ingombranti il presente ricco dell'uomo ipercivilizzato.

È giusto assumere farmaci che possono modificare la personalità? Questa è forse la domanda di fondo; ma per gli antidepressivi, almeno per l'adulto, la risposta è già stata data dai fatti, e forse non si è neppure posta la domanda. Non c'è dubbio che in questo esista qualche lontano pericolo (dico per l'uomo, non per il singolo paziente, che quasi indubbiamente trae un vantaggio nel "normalizzarsi"). Ma nemmeno si deve voler vedere troppo lontano.

La collana dei tascabili si allunga

- ABCD di neuroscienze per il pediatra e per le famiglie curiose di *F. Panizon*
- Dermatologia per il pediatra di famiglia di *M. Cutrone*
- Reumatologia per il pediatra di famiglia di *L. Lepore*
- Pediatria ambulatoriale per problemi di *F. Panizon*
- Ortopedia per il pediatra di famiglia di *G. Maranzana*



5 ANNI DI NOVITÀ IN PEDIATRIA

Una raccolta sugli ultimi 5 anni di novità in pediatria pratica. Seconda Edizione.

Prezzo di copertina Euro 12,00

FAI DA TE PER IL PEDIATRA

Strumenti diagnostici e chiavi di lettura per le patologie ambulatoriali

Prezzo di copertina Euro 15,00



NEUROPSICHIATRIA QUOTIDIANA PER IL PEDIATRA DI FAMIGLIA

Sintesi e completamento di due congressi, in un manuale d'uso di facile lettura

Prezzo di copertina Euro 15,00



PER ORDINARE fax 040 7606590; telefono 040 3728911; www.medicoebambino.com; e-mail: tascabili@medicoebambino.com
Posta ordinaria: Medico e Bambino s.a.s. - via S. Caterina da Siena, 3 - 34122 TRIESTE

MODALITÀ DI PAGAMENTO

- assegno bancario intestato a Medico e Bambino s.a.s. (prezzo di copertina + Euro 1,50 per spese di spedizione)
- versamento su c.c. postale N. 36018893 intestato a Medico e Bambino s.a.s. - via S. Caterina da Siena, 3 - 34122 TRIESTE (prezzo di copertina + Euro 1,50 per spese di spedizione)
- pagamento in contrassegno - l'importo viene versato direttamente al postino (prezzo di copertina + Euro 3,50 per spese di spedizione)