

# La melatonina: quale ruolo in pediatria?

ELENA VERUCCI, TANIA GERARDUZZI, FEDERICO MARCHETTI

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

*Un farmaco molto usato nell'adulto può essere (o forse deve essere) usato nei bambini con danno encefalico e disturbi secondari del ritmo sonno-veglia e, forse, sia pure in assenza di sufficienti prove di efficacia, sperimentato anche nel bambino sano con importanti difficoltà di addormentamento.*

La melatonina, o N-acetil-5-idrossitriptamina, è un neuro-ormone prodotto dalla ghiandola pineale o epifisi, ed è considerato l'ormone responsabile del ritmo circadiano sonno-veglia nei mammiferi. L'epifisi funge da trasduttore neuroendocrino. La sintesi e il rilascio di melatonina sono stimolati dal buio e inibiti dalla luce: per questo la secrezione dell'ormone aumenta progressivamente nelle ore serali, raggiunge il picco a metà notte (fra le 2 e le 4 a.m.) per poi gradualmente decrescere. Le informazioni visive sono trasmesse all'epifisi attraverso i nuclei soprachiasmatici dell'ipotalamo e del sistema nervoso simpatico dalla retina, in modo che, se è buio, la produzione e il rilascio nel sangue di melatonina aumentano<sup>1</sup> (Figura 1).

La concentrazione sierica della melatonina condiziona indirettamente, modificando l'omeostasi dell'organismo, l'insorgenza del sonno con effetto ipnotico<sup>2</sup>, mentre il controllo diretto del passaggio dalla veglia al sonno è dato dall'equilibrio tra i nuclei del rafe medio e il locus coeruleus. Il ritmo della secrezione può essere determinato dosando i livelli sierici o salivari della melatonina stessa o i livelli urinari del metabolita 6-idrossimelatonina solfato. L'inappropriata secrezione di melatonina durante il giorno, come accade in alcune condizioni patologiche o in conseguenza di alcune attività professionali con orari non "fisiologici", determina sonnolenza diurna, effetto che si può ot-

## MELATONIN AND ITS PAEDIATRIC USE (Medico e Bambino 2003;22:389-392)

### Key words

Melatonin, Sleep disorders

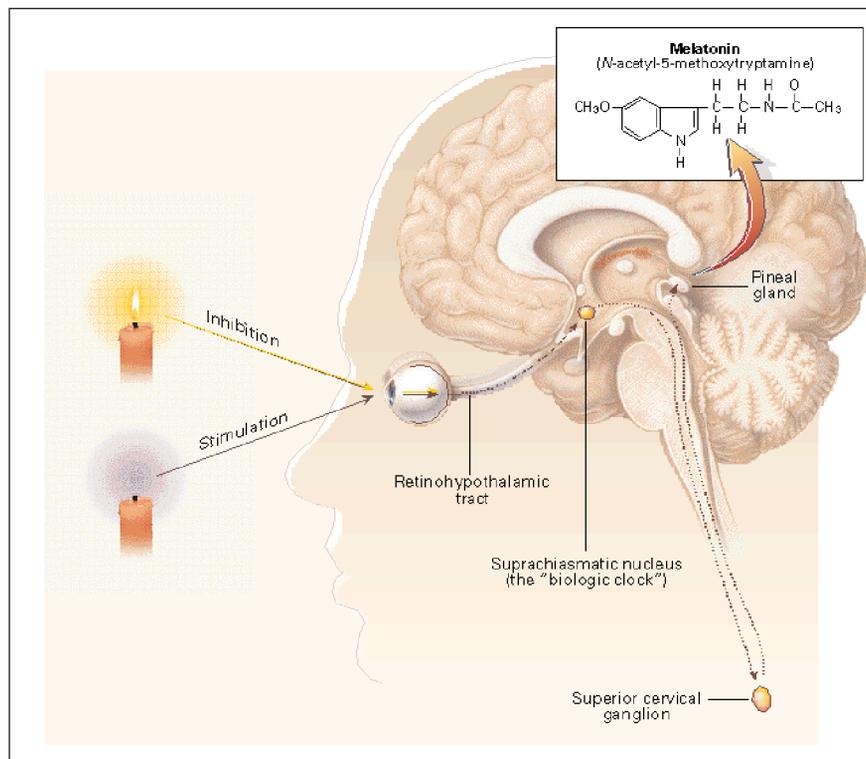
### Summary

Melatonin is an hormone secreted by the pineal gland in relation to exposure to light. It regulates sleep and circadian rhythm in mammals. Melatonin therapy in humans was first successfully used in blind adults with sleep disturbances. More recently melatonin has been used to treat jet-lag. We performed a review of the literature about the efficacy of melatonin in sleep disorders in children with and without neurological impairment. In the former, melatonin seems to be effective to treat difficulties in getting asleep but not fragmented sleep or early morning wakening. Melatonin should be used with caution in any child with epilepsy in view of the increased seizure frequency, which was shown in one study, although not confirmed by other studies. In healthy children with chronic severe sleep problems the experience with melatonin therapy is still insufficient, and further studies are needed.

tenere sperimentalmente anche con la somministrazione di melatonina esogena durante il giorno. Già nei primi anni Ottanta due lavori (uno sui ratti, l'altro sull'uomo) avevano dimostrato che l'assunzione diurna di melatonina poteva spostare le fasi dell'orologio interno, ed eventualmente riportarlo al ritmo corretto<sup>2</sup>.

Queste osservazioni hanno portato a un non recente interesse per la melatonina e i suoi analoghi nel trattamento delle anomalie del ritmo circadiano e dei disturbi del sonno. Attualmente la più studiata applicazione della melatonina nell'adulto riguarda il trattamento delle alterazioni del ritmo sonno-veglia e del ritmo circadiano che si osservano nei soggetti non vedenti, impossibilitati a sincronizzare tale ritmo nelle 24 ore per la mancanza delle afferenze visive<sup>3,4</sup>.

Molti studi di utilizzo della melatonina in questi pazienti documentano la sua efficacia nello stabilire un corretto ritmo circadiano e un buon ciclo sonno/veglia. La melatonina nell'adulto è utilizzata con discreto successo anche per il trattamento del cosiddetto *jet-lag*, cioè il disturbo del ritmo circadiano provocato da viaggi intercontinentali con cambiamento del fuso orario. In letteratura sono presenti 10 studi controllati, registrati nel database della Cochrane, dove si conclude che la melatonina possiede un ruolo dimostrato nel ridurre e nel prevenire il *jet-lag* e ne viene raccomandata l'assunzione nell'adulto in caso di un viaggio aereo con attraversamento di 5 o più fusi orari, soprattutto in direzione Est e in particolare nei soggetti che hanno avuto esperienze di *jet-lag* in viaggi precedenti<sup>5</sup>.



**Figura 1.** Fisiologia della secrezione della melatonina. La melatonina viene prodotta dalla ghiandola pineale o epifisi. La sua produzione e secrezione sono controllate prevalentemente da fibre post-gangliari retiniche che passano attraverso il tratto retino-ipotalamico e il nucleo soprachiasmatico, poi al ganglio superiore cervicale e finalmente arrivano all'epifisi. Questo sistema neuroendocrino viene attivato dall'oscurità e soppresso dalla luce. A livello dell'epifisi l'attivazione dei recettori alfa1- e beta1-adrenergici determina un aumento dell'AMP-ciclico e delle concentrazioni di calcio, attivando le N-acetiltransferasi delle aril-alchilamine che danno poi l'avvio alla sintesi e successivo rilascio della melatonina appunto. Il ritmo diurno della secrezione di melatonina è controllato da una specie di pace-maker endogeno localizzato nel nucleo soprachiasmatico. Da voce bibliografica 1.

Il dosaggio indicato più frequentemente è 5 mg/die (che è un dosaggio mediamente alto) e viene consigliata una somministrazione serale (almeno un'ora prima di coricarsi) per evitare l'insorgenza di sonnolenza diurna. In realtà la sensibilità alla melatonina è molto variabile da individuo a individuo, per cui anche il dosaggio efficace può essere suscettibile di modifiche<sup>6</sup>.

**I METODI**

È disponibile una revisione del problema<sup>7</sup>, basata sui risultati di RCT e di studi osservazionali, relativa all'uso della melatonina nei bambini con disturbi neurologici.

L'uso della melatonina nel bambino sano non è stata oggetto di revisioni sistematiche. Per il presente articolo si è

pertanto provveduto a una ricerca bibliografica utilizzando le banche dati Medline ed Embase per il periodo 1966-2003, includendo sia gli studi clinici controllati che quelli osservazionali.

**Bambino neurologico**

La ricerca in Medline ed Embase, effettuata utilizzando i termini "melatonin", "sleep disorders", "learning disabilities" e il limite di età inferiore ai 18 anni, ha evidenziato 90 titoli, di cui sono stati selezionati 7 studi<sup>8-13</sup>, sintetizzati in *Tabella I*.

La maggior parte dei lavori include un numero molto esiguo di pazienti, con una percentuale molto alta di *drop-out* (ritirati dallo studio) e assenza di randomizzazione. Pochi studi riportano i livelli di significatività o gli intervalli di confidenza, e tutti hanno una

Citazione	Popolazione
Jan JE, et al. (1994)	- 15 bambini (6 mesi-14 anni, età media 6.8 anni) con disabilità multiple; 5 con epilessia, 9 ipovedenti - melatonina 2.5-5 mg
Camfield P, et al. (1996)	- 6 bambini (3-13 anni) ciechi con almeno un moderato difetto dell'apprendimento - melatonina 0.5-1 mg
Palm L, et al. (1997)	- 8 bambini (3-23 anni) ciechi con difetto dell'apprendimento medio/severo - melatonina 0.5-2 mg (età dipendente)
Sheldon SH (1998)	- 6 bambini (9 mesi-18 anni) con deficit neurologici multipli e disturbi del sonno cronici - melatonina 5 mg al momento di coricarsi
McArthur AJ, et al. (1998)	- 9 bambine (età media 10.1 anni) con sindrome di Rett - melatonina 2.5-7.5 mg
O'Callaghan FJ, et al. (1999)	- 7 bambini (2-28 anni) con sclerosi tuberosa, epilessia e difetto dell'apprendimento severo Randomizzato al placebo o melatonina 5 mg, 20 minuti prima di coricarsi
Dodge NN, et al. (2001)	- 20 bambini (1-12 anni) con ritardo dello sviluppo moderato-severo - 36 avevano iniziato lo studio, ma solo 20 lo hanno completato

*Tabella I*

**LA MELATONINA NEI DISTURBI DEL SONNO NEL BAMBINO**

Livello di evidenza	Outcomes	Risultati	Commenti
Trial controllato in doppio cieco vs placebo (livello 1b); studio di crossover	<ul style="list-style-type: none"> <li>- grafici del sonno</li> <li>- interviste ai genitori</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nessun effetto collaterale</li> <li>- nessuna risposta in 2/15 bambini</li> <li>- in 1 bambino interruzione di efficacia dopo 6 mesi anche aumentando il dosaggio a 20 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 bambini (40%) non randomizzati</li> <li>- il tipo di disturbo del sonno viene descritto</li> </ul>
"N-of-1" trial in doppio cieco con placebo (livello 2 b)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- diario del sonno</li> <li>- ore di sonno/die (in media)</li> <li>- numero risvegli</li> <li>- numero di notti senza risvegli</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nessuna efficacia in 5/6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- basse dosi</li> <li>- ritardo dell'addormentamento rispetto al tempo voluto</li> <li>- nessun effetto collaterale</li> <li>- nessuna informazione sul grado di cecità o modalità di randomizzazione</li> </ul>
Studio aperto (livello 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- diario del sonno per 6 settimane prima della terapia e per mesi dopo</li> <li>- livelli di melatonina in 7 bambini</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- efficacia in tutti i pazienti</li> <li>- perdita di efficacia in 1 bambino dopo 6-8 mesi</li> <li>- picco ritardato dei livelli di melatonina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nessun effetto collaterale</li> </ul>
Studio aperto, reclutamento consecutivo (livello 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- grafico da indicatore al polso. Modifica:</li> <li>1- nella latenza dell'addormentamento</li> <li>2- nel numero di risvegli notturni</li> <li>3- nella durata totale del sonno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- efficacia per tutti e tre i parametri in 5/6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- lo studio è stato terminato per il peggioramento o la comparsa di convulsioni durante la somministrazione di melatonina in 4/6 bambini</li> <li>- nessuna informazione sul tipo di antiepilettici usati</li> </ul>
Trial controllato randomizzato in doppio cieco vs placebo (livello 1b)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- grafici del sonno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- efficacia in 9/9</li> <li>- riduzione della latenza nell'addormentamento</li> <li>- aumento della durata totale di sonno</li> <li>- miglioramento della qualità del sonno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nessun effetto collaterale per cicli di trattamento di 4 settimane</li> <li>- necessità di studiare gli effetti di un trattamento cronico</li> </ul>
Trial randomizzato in doppio cieco di crossover (livello 1b)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- diario del sonno</li> <li>- durata del sonno totale</li> <li>- latenza nell'addormentamento</li> <li>- numero di risvegli</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- miglioramento medio nella durata totale del sonno di 0.55 ore (IC 0.088-1.01)</li> <li>- nessun effetto sul sonno frammentato</li> <li>- miglioramento non significativo sulla latenza del sonno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- durata del trattamento troppo breve per poter evidenziare effetti collaterali</li> <li>- nessun effetto sulle convulsioni</li> </ul>
Trial controllato randomizzato in doppio cieco vs placebo (livello 2b)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- latenza nell'addormentamento</li> <li>- durata del sonno</li> <li>- numero dei risvegli</li> <li>- questionario ai genitori</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- latenza dell'addormentamento migliorata in 18/20 (<math>p &lt; 0.05</math>); più marcato in chi il disturbo era maggiore all'inizio</li> <li>- miglioramento non significativo della durata del sonno</li> <li>- nessun cambiamento nel numero dei risvegli</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nessun effetto collaterale</li> <li>- numerosi casi di abbandono dello studio</li> <li>- nessun dato di partenza sul tipo e sulla gravità dei disturbi del sonno di chi non ha terminato lo studio</li> </ul>

numerosità troppo piccola per avere significatività statistica.

Uno degli studi, quello di Camfield e collaboratori<sup>8</sup>, ha un disegno molto diverso, quello cosiddetto "N-of-1". È pensato in modo individuale per ogni paziente, e permette di valutare la variabilità intersoggettiva di risposta al farmaco. Classicamente uno studio "N-of-1" comprende tre blocchi, in ciascuno dei quali il paziente assume sequenzialmente la terapia in studio e il placebo in condizioni di doppio cieco e con un appropriato periodo di *wash-out* farmacologico. La dimostrazione di efficacia si ha in caso di risposta positiva in 2 o 3 blocchi, perché l'eventuale efficacia di un solo blocco potrebbe dipendere dal caso.

Bisogna concludere che, al momento, molti dubbi permangono sulla reale efficacia della melatonina nei bambini con problemi neurologici, per la grande variabilità nella tipologia di pazienti reclutati, per la variabilità nei dosaggi

utilizzati, e la breve durata del follow-up. Desti anche preoccupazione il riscontro di un aumento delle convulsioni nel lavoro di Sheldon e collaboratori<sup>10</sup>, che hanno trattato bambini con disturbi neurologici multipli (e quindi popolazioni a rischio "convulsivo" elevato). Peraltro, in singoli casi, è stato segnalato un effetto antiepilettico della melatonina<sup>16</sup>.

È possibile tuttavia ipotizzare che alcuni disturbi del sonno in bambini con problemi neurologici siano dovuti a un'alterata secrezione della melatonina, e che quindi il trattamento con l'ormone esogeno possa essere efficace, facilitando l'induzione del sonno e per prolungare il tempo del riposo notturno totale, mentre non lo è nelle problematiche da sonno frammentato o da risvegli multipli notturni.

### Bambino sano

È stato pubblicato un solo RCT in doppio cieco sull'utilizzo della melatonina in bambini con insonnia cronica senza problemi neurologici associati<sup>14</sup>. È stata valutata l'efficacia del trattamento in 40 bambini di età compresa tra 6 e 12 anni che soffrono da almeno un anno di insonnia. La melatonina è stata utilizzata alla dose di 5 mg/die alle 6 p.m. per 4 settimane. I risultati dimostrano un effetto significativo della melatonina rispetto al placebo nell'induzione del sonno e nel prolungamento della sua durata nei bambini sani che soffrono di disturbi cronici del sonno. Da segnalare che un bambino del gruppo trattato con melatonina ha sviluppato, a distanza di 4 mesi dall'inizio del trattamento, epilessia, e che in due casi nei primi due giorni è comparsa cefalea di lieve entità.

Un altro studio recente<sup>15</sup> non controllato, osservazionale di tipo retrospettivo, ha preso in esame 32 bambini con problemi cronici di inizio e mantenimento del sonno, senza disturbi neurologici associati, trattati con melatonina al dosaggio di 2,0 mg ± 1,2 mg, somministrata un'ora prima di coricarsi. Il 90,6% dei bambini ha ottenuto un beneficio dal trattamento, e le conclusioni dello studio sono che l'utilizzo della melatonina è un presidio sicuro e ben tollerato nel bambino.

Globalmente comunque le esperienze prodotte in letteratura sono troppo limitate per poter definire la reale efficacia della melatonina nell'insonnia dei bambini sani, e sarebbe auspicabile che in futuro il suo utilizzo rientrasse nell'ambito di protocolli formali multicentrici di tipo sperimentale, per potere definire chiaramente gli ambiti clinici di utilizzo del farmaco.

### Bibliografia

1. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997;336:186-95.
2. Shocat T, Haimov I, Lavie P. Melatonin: the key to the gate of sleep. *Ann Med* 1998;30:109-14.
3. Middleton B, Arendt J, Stone BM. Complex effects of melatonin on human circadian rhythms in constant dim light. *J Biol Rhythms* 1997;12:467-77.
4. Lockley SW, Skene DJ, Arendt J, et al. Relationship between melatonin rhythms and visual loss in the blind. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3763-70.
5. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD001520.
6. Jan JE, Espezel H, Appleton RE. The treatment of sleep disorders with melatonin. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:97-107.
7. Willey C, Phillips B. Is melatonin likely to help children with neurodevelopmental disability and chronic severe sleep problems? *Arch Dis Child* 2002;87:260.
8. Camfield P, Gordon K, Dooley J, et al. Melatonin appears ineffective in children with intellectual deficit and fragmented sleep: six "N-of-1" trial. *J Clin Neurol* 1996;11:341-3.
9. Palm L, Blennox G, Wetterberg L. Long-term melatonin treatment in blind children and young adults with circadian sleep-wake disturbances. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:319-25.
10. Sheldon SH. Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *Lancet* 1998;351:1254.
11. O'Callaghan FJ, Clarke AA, Hancock E, et al. Use of melatonin to treat sleep disorders in tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:123-6.
12. Dodge NN, Wilson GA. Melatonin for treatment of sleep disorders in children with developmental disabilities. *J Clin Neurol* 2001;16:581-4.
13. McArthur AJ, Budden SS. Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. *Dev Med Child Neurol* 1998;40(3):186-92.
14. Smits MG, Nagtegaal EE, van der Heijden J, et al. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2001;16(2):86-92.
15. Ivanenko A, Crabtree VM, Tauman R, Gozal D. Melatonin in children and adolescent with insomnia: a retrospective study. *Clin Pediatr* 2003;42(1):51-8.
16. Peled N, Shorer Z, Peled E, Pillar G. Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders. *Epilepsia* 2001;42(9):1208-10.

### MESSAGGI CHIAVE

- La melatonina è un neuro-ormone prodotto dalla ghiandola pineale o epifisi, ed è considerato l'ormone responsabile del ritmo circadiano sonno-veglia nei mammiferi.
- Nell'adulto la più studiata applicazione della melatonina è nel trattamento delle alterazioni del ritmo sonno-veglia e del ritmo circadiano che si osservano nei soggetti non vedenti. Con discreto successo è utilizzata anche per il trattamento del cosiddetto *jet-lag*, cioè il disturbo del ritmo circadiano provocato da viaggi intercontinentali con cambiamento del fuso orario.
- Nel bambino neurologico l'efficacia della melatonina è limitata al trattamento delle alterazioni del ritmo sonno-veglia nella fase di induzione del sonno, ma non nelle problematiche da sonno frammentato o da risvegli multipli notturni. Dovrebbe essere usata con prudenza nei bambini con epilessia alla luce del riportato aumento della frequenza di convulsioni in uno studio, non confermato da altri.
- Poche sono le evidenze disponibili sull'uso della melatonina nei bambini sani con insonnia cronica.