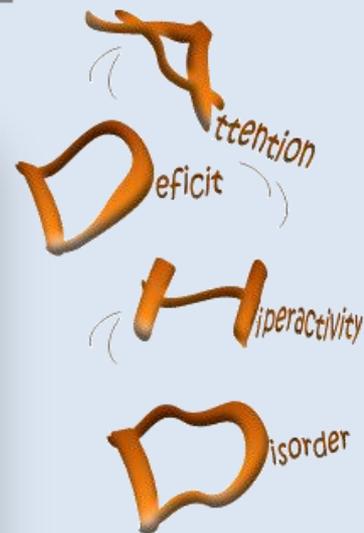


# CONVEGNO

**ADHD: per una condivisione dei percorsi  
diagnostico-terapeutici**

*Milano, 28 maggio 2013*



## COMORBIDITÀ VS COESISTENZA E INTERAZIONI DEI DISTURBI SESSIONE: COMORBIDITÀ



Azienda Ospedaliera  
SPEDALI CIVILI BRESCIA

**Gian Vincenzo Zuccotti**

*Clinica Pediatrica, A.O. Ospedale Luigi Sacco  
Università degli studi di Milano*



Ospedale Luigi Sacco  
AZIENDA OSPEDALIERA - POLO UNIVERSITARIO



# Epidemiologia

---

- Prevalenza di circa il 5% nei bambini in età scolare (G. Polanczyk, 2007)
- Dal 5% al 7% dei bambini in età scolare (R. Gruber, 2009)
- Il 5-10% della popolazione infantile mondiale  
(S. Shur-Fen Gau, 2013; P. Hodgkins, 2013 )
- La prevalenza di ADHD nel mondo tende ad aumentare (L.S. Pagani, 2013)



# ADHD

- Disordine complesso generalmente **diagnosticato in età scolare**
- **Difficoltà di concentrazione, scarsa capacità di attenzione e irrequietezza psicomotoria** sono i segni più evidenti e si manifestano sia in ambito scolastico che nei momenti di gioco
- Il “malfunzionamento” di alcune regioni corticali deputate all’esercizio di attenzione, controllo degli impulsi e integrazione degli stimoli espone i soggetti con ADHD ad un **sovraccarico di stimoli** (soprattutto immagini, suoni e sensazioni tattili)
- L’incapacità a filtrare le informazioni rispetto al “rumore di fondo” rende tali soggetti **incapaci di focalizzare e concentrarsi su un problema o un compito**
- Da questo scaturiscono anche le difficoltà nella pianificazione

(A. Weistein, 2012)



## Compromissione di molteplici aspetti del funzionamento umano

- **difficoltosa relazione** con **figure autoritarie** come genitori, caregivers ed educatori
- **alterazione delle performance scolastiche** e del **comportamento sociale** (a scuola, nel quartiere e a casa)
- **contrastante rapporto con i pari** (disturbi della condotta, disturbi oppositivi e d'ansia)

(L.S. Pagani, 2013)

- **Nel 75% dei casi, i sintomi persistono nella età adulta e molto sono le ripercussioni**
  - aumentato rischio di abuso di sostanze
  - alta incidenza di divorzio e incidenti d'auto, dropout scolastico e disoccupazione
  - sviluppo di personalità antisociale

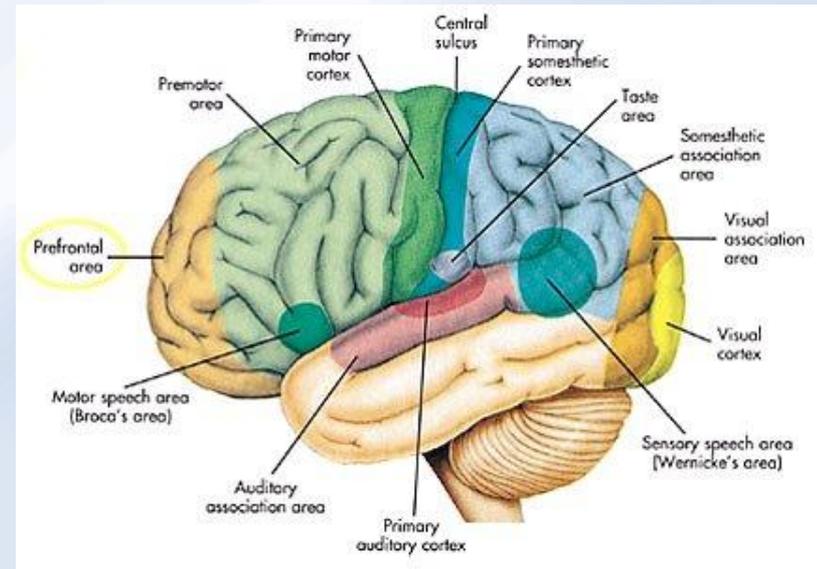
*(A. Buske-Kirschbaum, 2012)*



# Meccanismi eziopatogenetici non ancora del tutto chiari

## Componente genetico-ereditaria

- di tipo **poligenico**
- DRD4, DRD5, SLC6A3, SNAP-25, HTR1B, NET → Geni coinvolti nei processi dopaminergici, serotoninergici e noradrenergici di neurotrasmissione e nei meccanismi di plasticità sinaptica
- le **regioni cerebrali** coinvolte sono quelle **ricche in dopamina** (gangli basali, corteccia prefrontale e aree cortico-striatali) che al neuroimaging appaiono **assottigliate o di minor volume**



## Fattori ambientali

- esposizione pre e post-natale a metalli pesanti e agenti chimici
- esposizione a fumo di tabacco e alcool
- fattori nutrizionali
- stile di vita e aspetti psicosociali

# Correlazione tra esposizione pre/post-natale a tossine e sviluppo di ADHD o sintomi

## Pesticidi

- **pesticidi organofosfati** causano sintomi compatibili con disturbi pervasivi dello sviluppo, ADHD o problemi di attenzione
- **esposizione a pesticidi organoclorurati e a bifenili policlorurati** sono associati a comportamenti ADHD-like come alterazione della vigilanza, alterata qualità di “alert response” e fatica all’attenzione
- livelli ematici di **piombo** oltre i 10 µg/dl sono associati a sviluppo di ADHD o sintomi correlati
- due studi indicano che anche l’esposizione al **manganese** è legata a sviluppo di ADHD

- Impatto positivo dell'eliminazione dei cibi contenenti additivi sintetici come **coloranti e conservanti**, sul comportamento dei bambini con ADHD
- Analoga osservazione con eliminazione di cibi ricchi in **salicilati**
- E' stato documentato che l'intake di alimenti con **basso indice glicemico** aiuta a ridurre l'iperattività dei bambini con ADHD



(Konikowska, 2012)

# Esposizione al fumo e ADHD

- E' stato stimato che circa il 40% della popolazione infantile mondiale è esposta a fumo passivo in casa
- L'architettura di base dell'encefalo si organizza tra la 38° e la 40° sg, ma è nei primi 24 mesi di vita che le strutture cerebrali vanno incontro a un fondamentale processo di maturazione
- In tale periodo l'encefalo triplica il suo peso espandendo soprattutto specifiche regioni e ottimizzando la coordinazione tra i vari circuiti neuronali



→ **alterazioni del SNC** (ADHD, disfunzioni esecutive e disturbi dell'apprendimento)

→ alterazioni del sistema immunitario

→ alterazioni del sistema cardio-circolatorio

Forte evidenza che un'esposizione al fumo passivo di tabacco in epoca post-natale si associa ad un **umentato rischio di sviluppare disturbi neurocomportamentali, primo tra tutti ADHD**

Il meccanismo eziopatogenetico non è ancora del tutto chiaro, ma si è osservato che il fumo di tabacco è **capace di promuovere la soppressione della DNA-sintetasi** nelle **cellule neuronali** di ratti neonati



Perdita di informazione genetica con incremento delle dimensioni cellulari a causa dell'accumulo di materiale proteico di rimpiazzo

Proliferazione di cellule di tipo gliale



Questi danni (sia a livello molecolare che cellulare), si traducono in una disfunzione dei circuiti talamo-corticali ed in un'anomala modificazione dell'organizzazione sinaptica con frammentazione dei network

Da qui, il **sovertimento delle normali strutture dell'encefalo** e delle sue **vie di comunicazione intercellulare**.

- E' stato dimostrato che, bambini portatori di **determinato polimorfismo genico** di un trasportatore della dopamina, sono significativamente più a rischio di sviluppare ADHD se esposti al fumo
- La capacità dimostrata che il fumo ha di modificare meccanismi cellulare e DNA, pone le basi per una **trasmissione intergenerazionale del danno**

# Esposizione all'alcool e ADHD

Tralasciando i quadri conclamati di fetopatia alcolica, l'esposizione ad alcool in epoca prenatale è una condizione frequente (circa il 2-5% della popolazione in USA e nei Paesi occidentali)

Sviluppo di ADHD nel 50-80% dei casi

Disturbi dell'apprendimento, della memoria, del linguaggio e dell'abilità sociale

Disturbi aspecifici del funzionamento intellettivo, cognitivo e del comportamento



**L'esposizione ad alcool + ADHD ha un effetto combinato che aumenta la severità dei problemi comportamentali che si ripercuotono sulla vita adulta (spr aggressività, delinquenza, disturbi della condotta)**

# Alimentazione e micronutrienti

Molte evidenze indicano un ruolo centrale dei fattori nutrizionali, sia in senso protettivo che di aumentato rischio

Gli **n3PUFA** a lunga catena e il **DHA** si sono dimostrati essenziali per la normale **organizzazione delle strutture cerebrali**, la loro **maturazione e funzionamento**:

- i PUFA incrementano la fluidità di membrana favorendo la trasmissione dell'informazione neuronale
- il DHA presente sptt nella sostanza grigia

**Deficit cronici di minerali** come zinco, ferro, magnesio e iodio possono avere un impatto sullo **sviluppo e sulla gravità dei sintomi ADHD-like nei bambini**

- Alcune evidenze suggeriscono che i **bambini affetti da ADHD**, con disturbi dell'apprendimento, comportamenti antisociali e aggressivi, **rispondono positivamente alla supplementazione con PUFA**
- La supplementazione di vitamine e minerali migliora l'intelligenza non verbale e il comportamento

(L.J. Frensham, 2012; Konikowska, 2012)

# Allattamento al seno

Non c'è risorsa nutritiva, nella fasi precoci della vita umana, che sia più determinante del latte materno per la sopravvivenza dell'essere umano (O. Sabuncuoglu, 2013)

- Prevenzione di morbidità e mortalità e malattie croniche
- Miglior impatto sulla salute della madre
- Miglior sviluppo neurologico del bambino, probabilmente grazie alla biodisponibilità di ferro e acidi grassi polinsaturi, determinanti per un corretto sviluppo neuronale



Da alcuni studi è emerso che **bambini affetti da ADHD**, rispetto ai controlli sani, **non hanno ricevuto latte materno o lo hanno ricevuto per meno tempo**

(O. Sabuncuoglu, 2013)

# ADHD e rapporto mamma/bambino

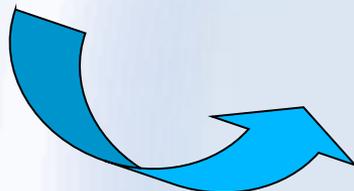
## La madre è la principale figura di “caretaker”

E' stato dimostrato che bambini affetti da ADHD ricevono meno affetto e cure materne e godono di un minor supporto familiare a fronte di un'iperprotezione materna e un controllo più autoritario



Ma la relazione mamma/bambino è biunivoca pertanto anche il comportamento del bambino affetto da ADHD incide e modula il comportamento materno

Non solo lo stato depressivo materno ma i sintomi inattentivi e la comorbidità psichiatrica del bambino sono significativamente correlati con la diminuzione dell'affetto/care materno nei confronti del figlio e con l'aumento del controllo materno.



Non solo i tratti nevrotici materni ma anche i sintomi di iperattività-impulsività del bambino sono significativamente correlati con l'iperprotezione materna

# E la figura paterna?

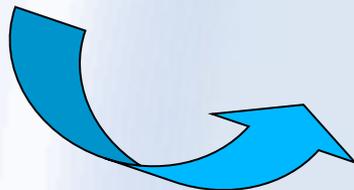
Lo sviluppo di ADHD è correlato con un negativo senso di paternità e un negativa interazione padre/bambino

E' stato dimostrato che bambini affetti da ADHD ricevono meno affetto e cure paterne e subiscono un controllo più autoritario da parte del padre



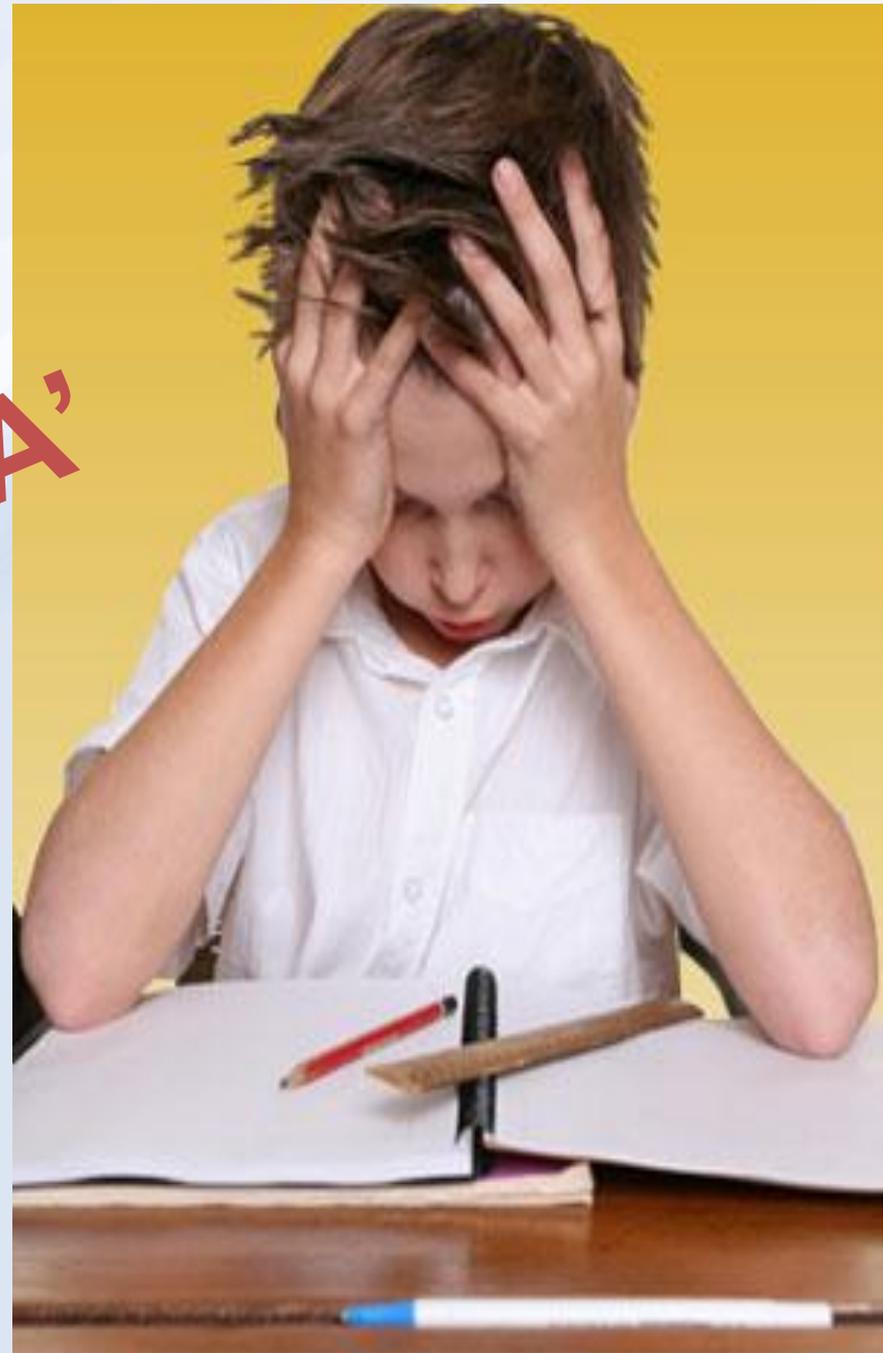
Anche relazione papà/bambino è biunivoca pertanto il comportamento del bambino affetto da ADHD incide e modula il comportamento paterno

Il bambino affetto da ADHD ha un impatto negativo sullo stile genitoriale del padre e sul rapporto padre/bambino



Soprattutto i sintomi di iperattività-impulsività del bambino sono significativamente correlati con il maggior controllo da parte del padre e un minore affetto/cura

**COMORBIDITA'**



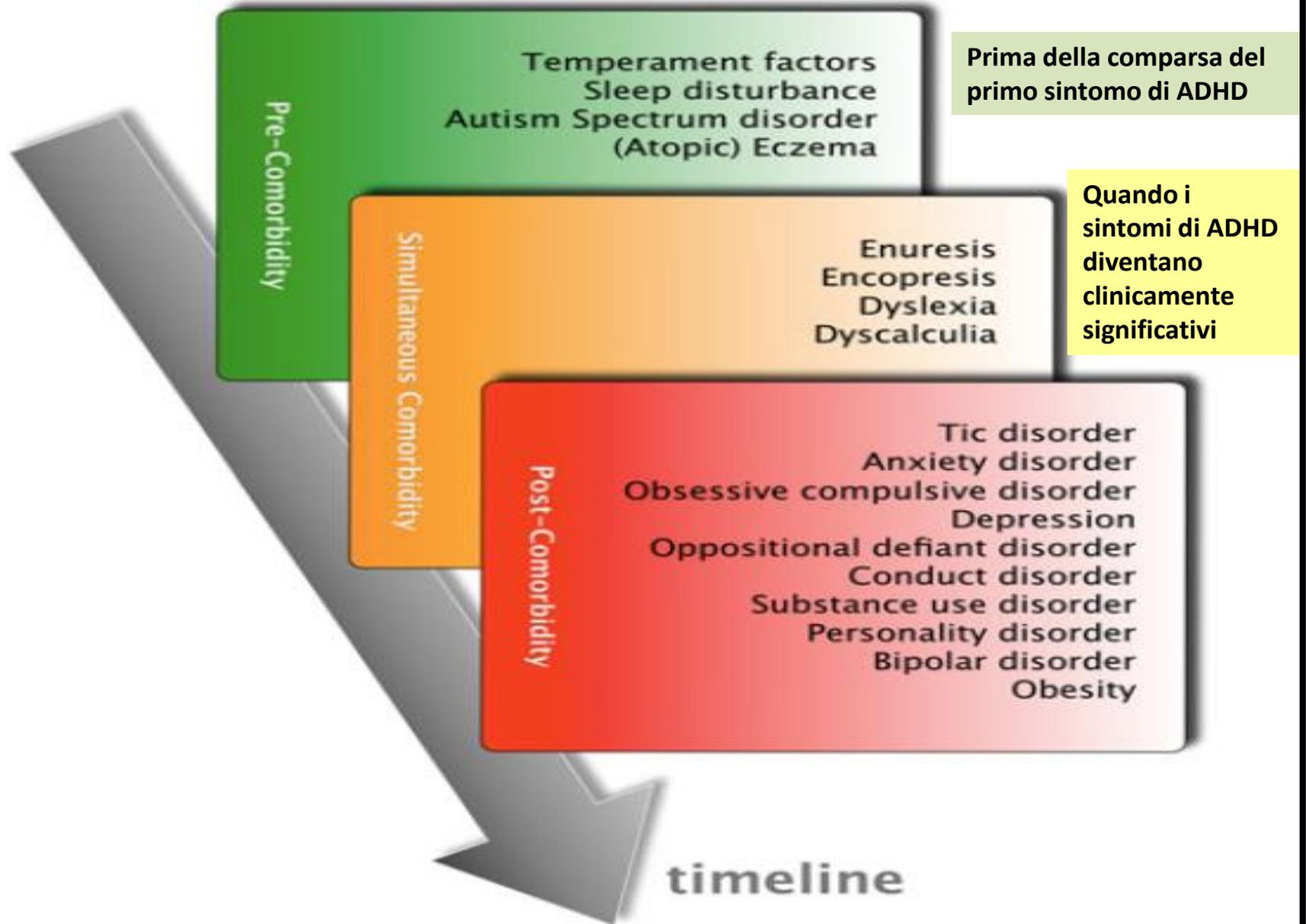


# Comorbidità

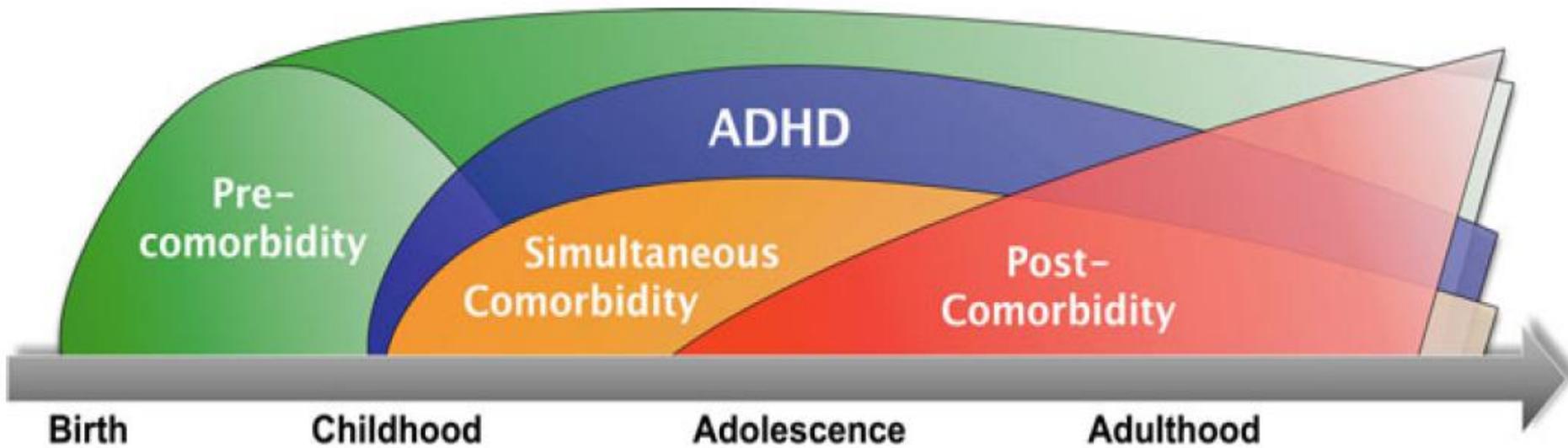
---

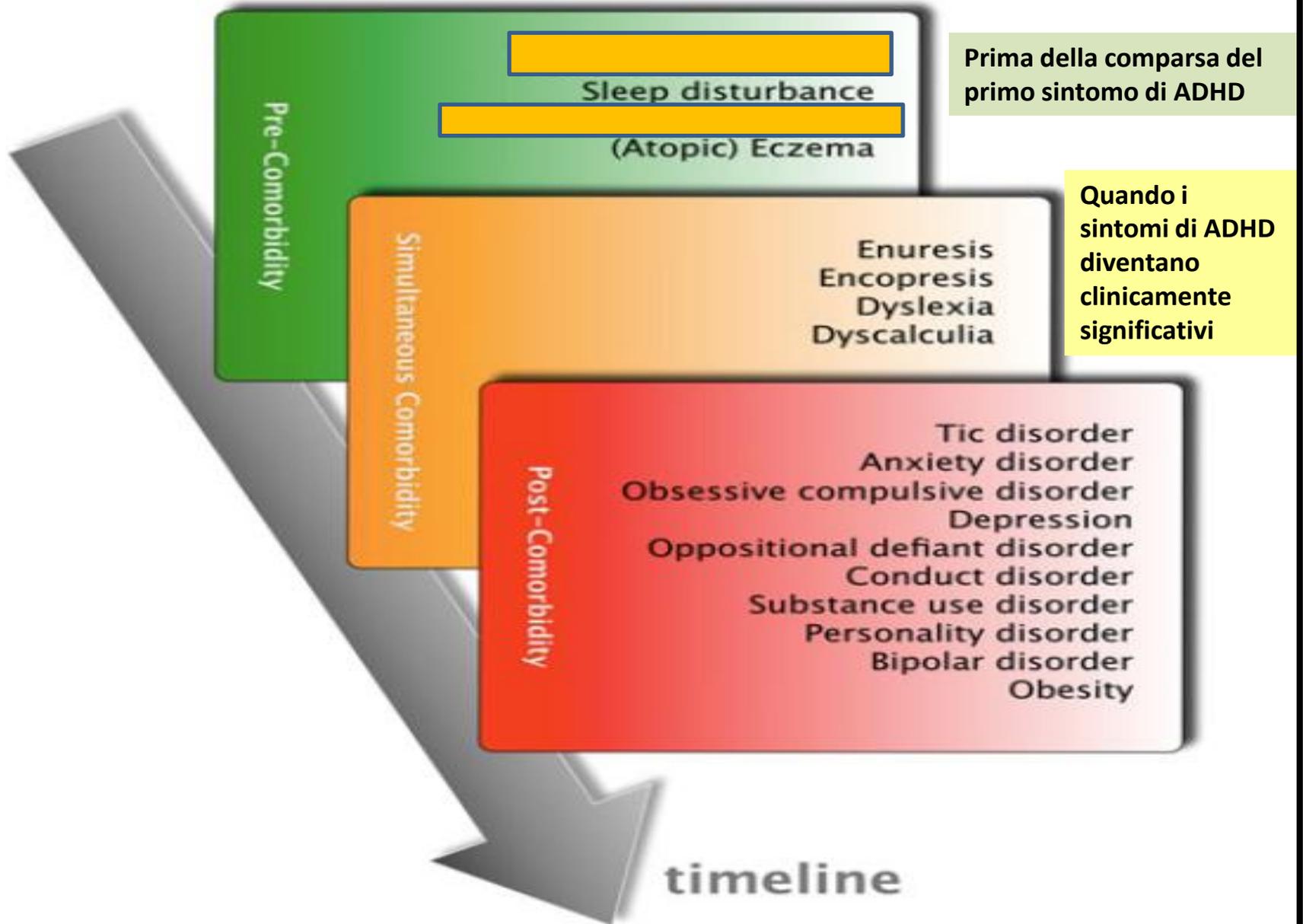
Le **comorbidità psichiatriche e non psichiatriche** nei soggetti con ADHD determinano una **severa compromissione** della **salute mentale**, della **qualità di vita** e dell'**adattamento psicosociale**

Mentre le comorbidità psichiatriche sono note da tempo, le comorbidità non psichiatriche sono state oggetto di attenzione solo recentemente



**Fig. 2** Temporal order of occurrence of ADHD and its comorbidity





# Sonno e ADHD



Pre-Comorbidity



Il sonno è un processo attivo che occupa circa 1/3 della vita di un uomo.

*(A. Madhulika, 2013)*

Alterazioni del sonno possono precedere le prime manifestazioni cliniche.  
Nei bambini affetti da ADHD, i **disturbi del sonno** ricorrono nel **55%** dei casi

I disturbi più frequenti:

- **Sindrome delle gambe senza riposo**
- **Movimenti periodici degli arti nel sonno**  
(nel 10.2% di bambini con ADHD rispetto allo 0% nei controlli)

*(E. Konofal, 2010; Taurines 2010)*



# Sonno e ADHD

- E' possibile che tali disturbi e i sintomi ADHD condividano una comune disfunzione dopaminergica e noradrenergica
- In passato si ipotizzava che fosse l'utilizzo di farmaci per il trattamento dei sintomi dell'ADHD (metilfenidato) a favorire l'insorgenza delle parasonnie ma l'evidenza clinica riporta numerosi casi in cui gli stessi farmaci, assunti nel tardo pomeriggio, possono migliorare la qualità del sonno riducendo invece la frequenza dei disturbi.
- E' stato osservato che **circa 1/3 dei bambini** con ADHD non in trattamento soffre di **insonnia al momento dell'addormentamento**
- In questi soggetti si è documentato un ritardato incremento della melatonina endogena facendo ipotizzare che tale disturbo del sonno possa essere legato ad un **disordine del ciclo circadiano**

- L'ADHD è stato definito un disturbo a 24 ore su 24 (*E. Konofal, 2010*)
- L'interruzione del sonno causata da aumentata attività notturna contribuisce alla sintomatologia diurna

**La relazione tra disturbi del sonno e ADHD deve essere considerata dal Pediatra parte integrante dell'approccio globale al bambino con ADHD**



Solo meno della metà dei Pediatri di queste famiglie si occupa di chiedere della qualità del sonno di questi bambini.

*(R. Gruber, 2009)*

- Molte **comorbidità psichiatriche** possono essere **associate** a significativi **disturbi del sonno**
- E' pertanto **indispensabile indagare la presenza di psicopatologia** in bambini affetti ADHD, soprattutto quando riportano la **ricorrenza di parasonnie**
- Il trattamento della comorbidità può a volte migliorare la qualità del sonno e quindi la sintomatologia diurna dell'ADHD

# Atopia e ADHD

Eczema atopico, rinite allergica e asma allergico sono tra le più comuni malattie croniche mondiali e rappresentano le 3 maggiori manifestazioni cliniche dell'atopia

Eczema atopico è la manifestazione più rilevante soprattutto nei primi 2 anni di vita.

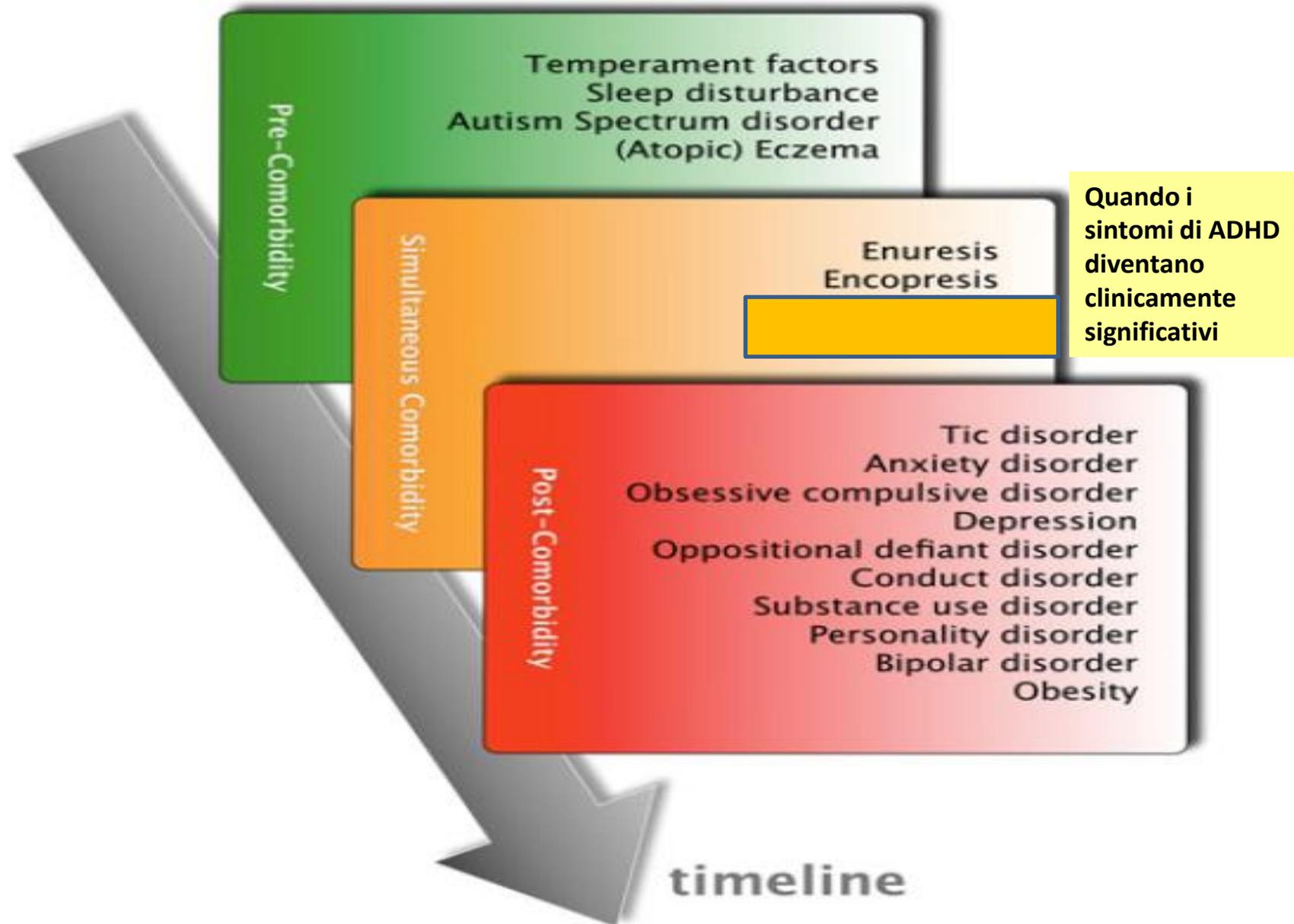
Non forti evidenze di associazione tra ADHD- rinite ed asma allergico

Quattro studi epidemiologici documentano l'esistenza di una comorbidità tra eczema atopico e ADHD e sembra che l'eczema atopico sia correlato all'ADHD indipendentemente da esposizioni ambientali e altre comorbidità

Bambini affetti da dermatite atopica hanno circa il 43% in più di rischio di sviluppare ADHD o manifestazioni ADHD-like

L'infiammazione allergica cronica legata all'eczema atopico espone lo sviluppo dell'encefalo del bambino a:

- aumentati livelli di citochine infiammatorie
- aumentati livelli di stress precoce legato alla sintomatologia dell'eczema
- **1 Ipotesi.** Entrambi questi fattori interferiscono con lo sviluppo di alcune specifiche regioni dell'encefalo e con i sistemi neurotrasmettitoriali implicati nello svolgimento delle funzioni esecutive, di attenzione e di motivazione e nel controllo cognitivo/motorio. L'alterata maturazione di queste aree, porta a cambiamenti neurali e neuroendocrini persistenti che aumentano il rischio di ADHD
- **2 Ipotesi.** L'insorgenza di eczema atopico potrebbe essere il frutto di eventi precoci stressanti o aumentati livelli di stress giornaliero. Lo stress legato alla condizione ADHD, agirebbe come trigger dell'infiammazione allergica attraverso processi neuroendocrini portando alle manifestazioni eczematose
- **3 Ipotesi.** Fattori multipli (genetici, “fetal programming”, ambientali, sconosciuti) aumentano il rischio di sviluppare eczema atopico e ADHD, portando alla coesistenza di entrambi i disturbi che non sarebbero quindi per forza legati da un punto di vista causale





# Enuresi ed encopresi non organica

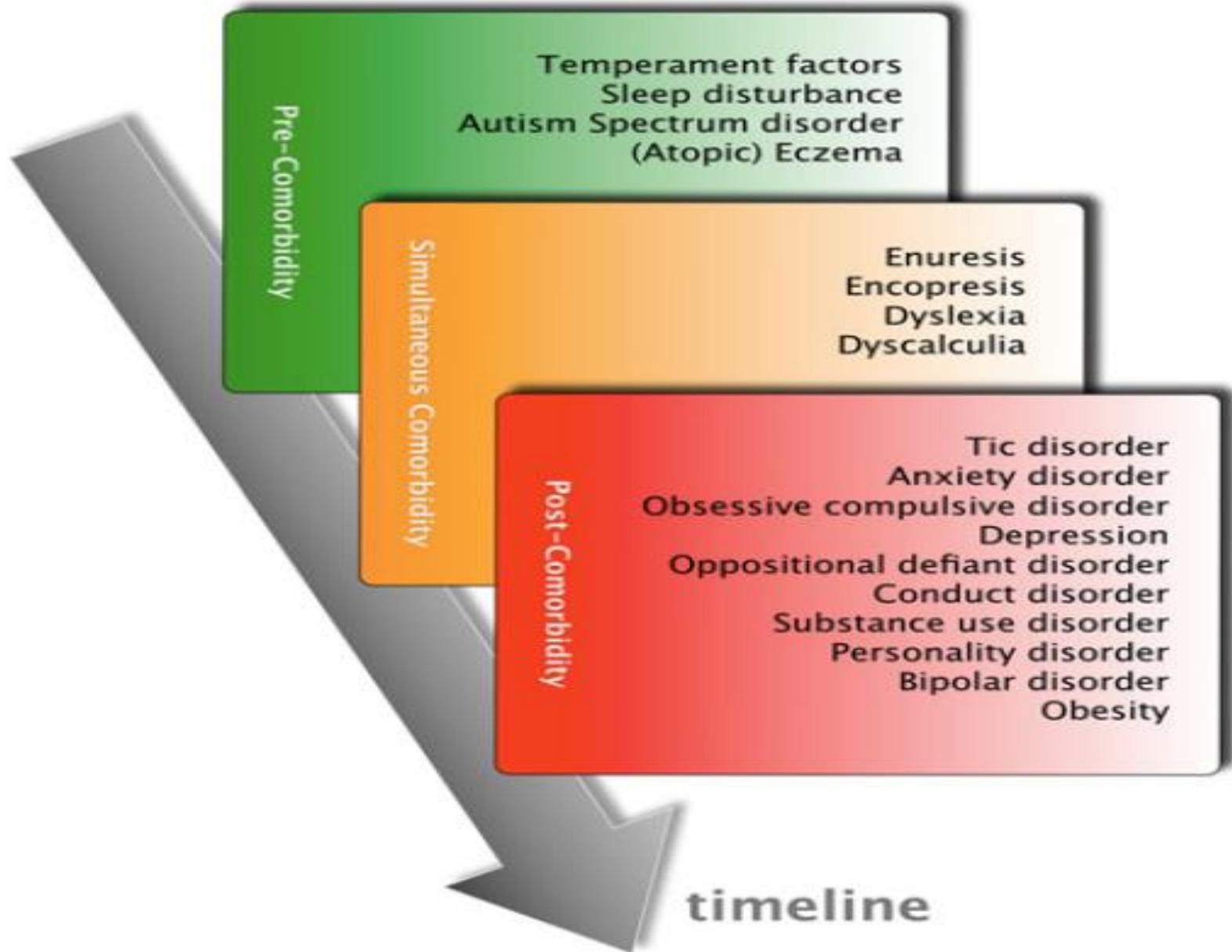
## Simultaneous Comorbidity

- La relazione tra ADHD ed **enuresi** è duplice
  - 22-32% dei bambini con ADHD presenta enuresi
  - ADHD è stato identificato nel 30-40% dei bambini con enuresi
- La prevalenza di ADHD in bambini con **encopresi** è 10 volte più frequente rispetto alla popolazione generale
- I meccanismi alla base di queste associazioni non sono stati ancora chiariti, gli studi in letteratura sono tutt'ora scarsi



**Il Pediatra deve indagare la presenza di continenza urinaria e fecale di questi bambini**

Mellon MW et al. Incidence of Enuresis and Encopresis Among Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a Population-Based Birth Cohort. Acad Pediatr. 2013; W.L.M. Robson, et al. Enuresis in children with attention-deficit hyperactivity disorder South Med J, 1997 ; Johnston BD, Wright JA. Attentional dysfunction in children with encopresis. J Dev Behav Pediatr. 1993; Taurines et al. Developmental comorbidity in attention-deficit/hyperactivity disorder 2010





# ADHD e comorbidità psichiatrica

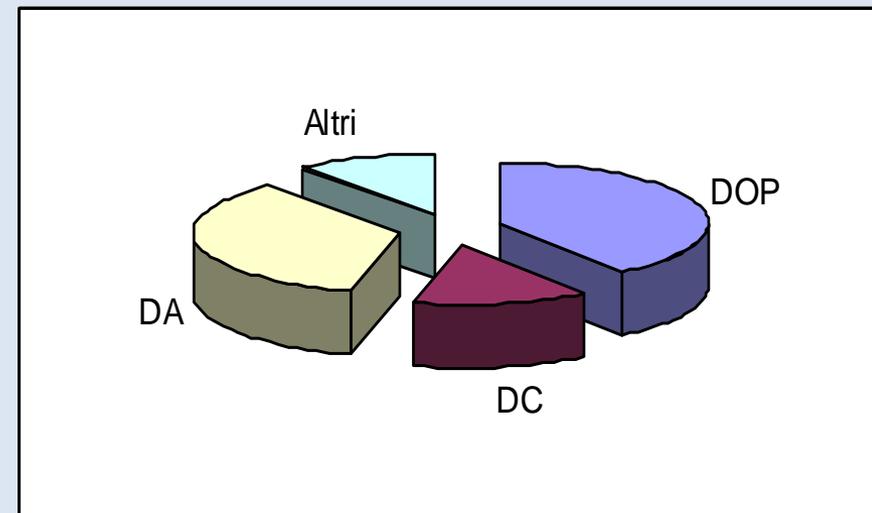
## Post-Comorbidity

Nei bambini con ADHD la comorbidità psichiatrica è presente **fino nel 90%** dei casi

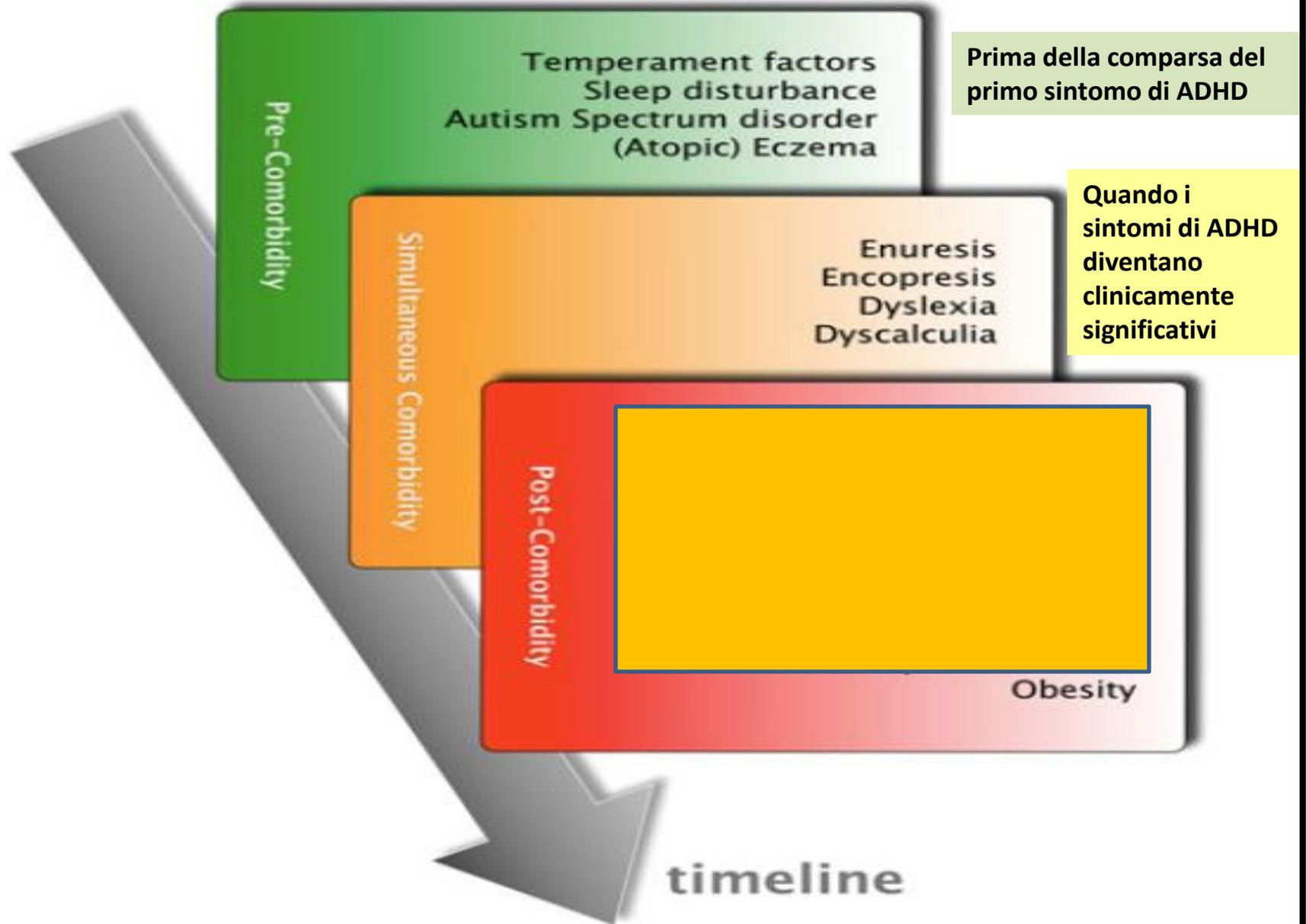
Il 60-80% dei bambini e adolescenti con ADHD sviluppa **almeno 1 comorbidità** psichiatrica che poi persiste nella vita adulta  
*(A.L. Ware, 2013; Huh, 2011)*

Si tratta soprattutto di:

- **disturbi oppositivi provocatori** (DOP, 40%)
- disturbi della condotta (DC, 14%)
- **disturbi d'ansia** (DA, 35%)
- disturbi dell'umore, dell'apprendimento, malattie ticcose e sindrome di Tourette



*(A. Buske-Kirschbaum, 2012; E. Konofal, 2010; R. Gruber, 2009)*





# Obesità e nuove comorbidità

Bambini in sovrappeso/obesi nel mondo sono circa 43 milioni e la percentuale è in continuo incremento (da 4.2% nel 1990 al 6.7% nel 2010)

## **Classiche comorbidità di tipo medico:**

- asma
- sindrome metabolica
- disturbi cardiovascolari
- steatosi epatica
- problemi ortopedici
- problemi odontoiatrici (spr carie)

## **Nuovi aspetti psicologici/psicosociali:**

- **ADHD**
- internalizing e externalizing disorders (depressione e ansia)
- disturbi del sonno



# ADHD e obesità

Post-Comorbidity

Diversi studi riportano che soggetti con ADHD sono **più frequentemente obesi/sovrappeso**

- **difficile determinare una relazione temporale** tra obesità e disturbi del comportamento: possibile che la **disregolazione** che i ragazzi sperimentano possa estendersi anche all'interno del loro **“eating habit”**
- probabili fattori genetici comuni

•E' stata documentata una significativa associazione tra un singolo polimorfismo nucleotidico del gene FTO e la presenza di sintomi ADHD

•Tale associazione risulta ancora più forte quando l'analisi viene ristretta ai bambini che non sono stati esposti a fumo materno durante la gravidanza



(Z Choudhry, 2013)

## Nuove comorbidità

# Autoimmunità e ADHD

- Sebbene la comorbidità di malattie autoimmuni nei soggetti affetti da ADHD sia bassa, diversi studi hanno osservato tra i pazienti ADHD una **maggiore prevalenza** di:
  - spondilite anchilosante (OR 2.78)
  - colite ulcerosa (OR 2.31)
  - malattia autoimmune tiroidea (OR 2.53)

## Nuove comorbidità

# ADHD e dipendenza da videogiochi

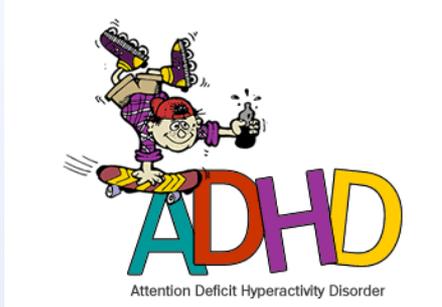


L'utilizzo dei videogiochi e del PC è molto popolare e si è assistito ad un incremento drammatico nell'ultima decade

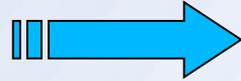
Circa 3 ore al giorno ma in continuo aumento

Parallelamente è in aumento la prevalenza della sindrome da dipendenza da videogioco

- Evidenza di associazione tra sindrome da dipendenza da videogioco e ADHD



tra i primi fattori di rischio per la quantità di tempo passata dai bambini e adolescenti con i videogiochi



principale predittore per lo sviluppo di dipendenza da videogiochi

- I due disturbi condividono uno stesso pattern psicobiologico e un comune meccanismo di ricompensa/sensibilizzazione mediato dal sistema dopaminergico
- E' plausibile che ADHD e sindrome da dipendenza da videogiochi condividano una relazione bidirezionale in cui ADHD favorisce l'utilizzo dei videogiochi e questi esacerbano i sintomi dell'ADHD rinforzando ad esempio l'inattenzione, la disinibizione e le risposte impulsive

# In conclusione..

- Al neuropsichiatra spetta soprattutto il compito di definire la diagnosi intraprendere una linea di trattamento per i bambini con ADHD

- Al Pediatra spetta invece soprattutto il compito di:

- individuare situazioni a rischio e potenzialmente predisponenti all'ADHD
- interagire con le famiglie per poter fare prevenzione



**Grazie per l'attenzione**