

Il metilfenidato nella terapia del disturbo da deficit di attenzione con iperattività nell'età evolutiva

Classificazione – Sebbene ci sia un consenso nella comunità scientifica nel definire il Disturbo da Deficit di Attenzione con Iperattività (ADHD, dall'inglese *Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder*) nel bambino come una sindrome caratterizzata dalla triade: iperattività, impulsività e deficit di attenzione-concentrazione, ampia diversità c'è invece nel valutare la gravità dei sintomi e nel giudicare la rilevanza clinica delle loro molteplici manifestazioni. Due sono i criteri diagnostici oggi utilizzati per inquadrare e valutare i sintomi associati all'ADHD: l'ICD-10 (sistema diagnostico proposto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità) e il DSM-IV (proposto dall'*American Medical Association*). Il primo presenta criteri più restrittivi del secondo, e consente quindi di identificare un numero minore di bambini: quelli con ADHD di maggior gravità. Seguendo un'impostazione fondamentale gerarchica l'ICD-10 tende infatti ad escludere diagnosi multiple; così, ad es., applicando il DSM-IV, un bambino potrebbe essere diagnosticato con ADHD e disturbo della condotta, mentre applicando l'ICD-10 gli verrebbe diagnosticato solo il disturbo di condotta. Ed ancora: per la diagnosi di disturbo ipercinetico, l'ICD-10 prevede la presenza sia di inattenzione che di iperattività e impulsività. Quindi bambini con ADHD con deficit prevalentemente dell'attenzione o di tipo iperattivo/impulsivo vengono considerati sub-clinici secondo l'ICD-10. Alla scelta del sistema diagnostico da utilizzare, che è condizionata anche da attitudini scientifico-culturali (ad es., in Europa si preferisce il primo, negli USA il secondo), conseguono quindi differenze consistenti nell'iter complessivo diagnostico-terapeutico a cui il bambino può essere sottoposto.

Eziologia – Numerosi sono i potenziali fattori eziologici associati all'ADHD e tra questi, quelli genetici, perinatali, psicosociali, ambientali, dietetici, strutturali, cerebrali e neurobiologici. È per questi ultimi, tuttavia, che sono disponibili oggi maggiori evidenze circa un loro ruolo nel caratterizzare le manifestazioni cliniche dell'ADHD. In particolare, a livello della corteccia frontale e dei nuclei della base, le cui funzioni sono modulate da dopamina, noradrenalina e serotonina, in pazienti con ADHD sono state dimostrate anomalie strutturali e funzionali del sistema dopaminergico. Il ruolo della dopamina supporta infatti le manifestazioni di scarsa attenzione e iperattività, come la serotonina l'impulsività, e un eccesso di noradrenalina le manife-

stazioni di aggressività. Esistono infatti numerose evidenze secondo cui farmaci in grado di modulare i sistemi dopaminergico e noradrenergico sono in grado di migliorare iperattività, impulsività e attenzione. Non esiste invece alcuna evidenza di efficacia clinica sui sintomi dell'ADHD dei farmaci che bloccano la *reuptake* della serotonina (SSRI).

Prevalenza – Sebbene l'ADHD sia ritenuto, a livello internazionale, uno dei più frequenti problemi comportamentali dell'età evolutiva, le stime della prevalenza variano considerevolmente (1-24%) a seconda del contesto geografico e sociale, dell'età e del sesso della popolazione osservata, dei criteri diagnostici utilizzati e dall'esperienza degli operatori (come esempio del "puzzle" si vedano le Tabelle 1 e 2).

Indipendentemente dall'età di insorgenza dell'ADHD, anche presunta, il bambino arriva all'osservazione dello specialista solo in età scolare: sono proprio gli insegnanti che segnalano l'anomalo comportamento dell'alunno nel contesto scolastico. A casa e nelle relazioni familiari invece le difficoltà risultano meno evidenti, anche se non scompaiono del tutto. I sintomi sono quindi facilmente influenzati dall'ambiente in cui il bambino si trova.

L'ADHD è più frequente nei maschi che nelle femmine (rapporto 5-9/1).

A tutt'oggi in Italia sono stati condotti tre studi epidemiologici formali che, utilizzando un questionario sottoposto ad insegnanti di scuola elementare, hanno evidenziato una prevalenza di ADHD nella popolazione scolastica del 4%. Tuttavia, questi studi soffrono di numerosi limiti metodologici (ad es. sono esclusivi delle regioni Toscana, Umbria ed Emilia-Romagna; sono distribuiti in un arco temporale di sette anni; solo alcune centinaia di bambini sono stati coinvolti, e solo di alcune classi d'età; i criteri diagnostici utilizzati sono differenti; ecc.) che rendono i risultati inutilizzabili per qualunque inferenza o generalizzazione.

Diagnosi – Non disponendo di misurazioni biologiche per l'ADHD, la diagnosi è basata su criteri clinici di valutazione dei sintomi comportamentali. Essendo questi ultimi una pletora (le difficoltà diagnostico-differenziali sono numerose, così come differenti possono essere le valutazioni dei singoli operatori), sono stati stilati appositi protocolli diagnostici che prevedono, oltre alla visita medica e neurologica, all'esame

psichico e alla valutazione delle capacità cognitive e di apprendimento del bambino, anche un'intervista strutturata ai genitori e agli insegnanti, ed eventualmente anche ad altri adulti con cui il bambino ha rapporti relazionali prolungati. In tale contesto, risulta quindi essenziale l'esperienza dell'operatore che si prende cura di un bambino con sospetto ADHD, proprio a partire dall'inquadramento diagnostico, che necessita di più di un incontro per essere correttamente effettuato.

Nell'ambito del SSN, sono i servizi (o U.O.) locali di Neuropsichiatria dell'Età Evolutiva che, in concerto con i servizi scolastici e sociali e con i pediatri di famiglia, dovrebbero essere i referenti per la gestione del bambino con (sospetto) ADHD e della sua famiglia. Per quanto concerne il ruolo del pediatra di famiglia, i risultati di un recente studio, a cui hanno partecipato 56 pediatri dell'ASL di Torino, hanno evidenziato una disomogenea percezione, e conseguente comportamento gestionale, dei disturbi del comportamento tra i propri assistiti, con una scarsa attitudine a gestire autonomamente i casi giunti alla loro attenzione.

Terapia – Due sono le modalità terapeutiche per l'ADHD: farmacologica, con psicostimolanti; comportamentale, con vari interventi psicosociali. Anche per quanto concerne gli approcci terapeutici vi sono differenze tra Europa e USA. In Europa, dove la prescrizione è più ristretta anche per normative regolatorie, le linee-guida prevedono inizialmente interventi psicosociali (modifiche comportamentali, terapia cognitiva, terapia di famiglia, ecc.). Negli USA invece prevale sin dall'inizio l'indicazione per il trattamento farmacologico. In entrambi gli approcci risulta tuttavia ampia la variabilità per quanto concerne la durata della terapia, l'osservazione, il tasso di efficacia e i criteri utilizzati per la sua stima, ecc.

Il metilfenidato, uno psicostimolante che aumenta il rilascio e il *reuptake* della dopamina, rappresenta oggi il farmaco di scelta per l'ADHD.

Farmacocinetica-farmacodinamica - Nei bambini, il picco delle concentrazioni ematiche è raggiunto dopo circa 2 ore dalla somministrazione orale, con una durata di azione di 1-4 ore e una emivita di 2-3 ore. La relazione dose/risposta del farmaco è molto variabile, ed è associata alla fase di incremento dei livelli ematici del farmaco, così che il dosaggio deve essere individualizzato. Nei paesi in cui il farmaco è in commercio, è disponibile in compresse da 5-10-20 mg; negli USA anche in capsule a rilascio lento da 20 mg. In considerazione del profilo cinetico e dinamico è necessario somministrare più dosi giornaliere. In genere si inizia con un dosaggio di 5 mg per due volte al giorno, che può essere poi incrementato fino a 60 mg/die in 2-3 somministrazioni. Alla sospensione, alcuni bambini possono mostrare un effetto *rebound* con esacerbazio-

ne dei disturbi comportamentali. Tale effetto può essere prevenuto con uno schema terapeutico che preveda un dosaggio maggiore al mattino seguito da dosi inferiori durante la giornata, o usando formulazioni a rilascio controllato.

Efficacia clinica - I risultati di studi clinici controllati hanno evidenziato che la somministrazione del metilfenidato è efficace in circa il 70% dei bambini con ADHD. La comparsa dell'effetto del farmaco è rapida; a volte è possibile notare miglioramenti già dal primo giorno di somministrazione. Una settimana di trattamento è in genere sufficiente per ottenere benefici valutabili anche in ambito scolastico: aumento dell'attenzione, della capacità di portare a termine i compiti assegnati e dell'organizzazione della scrittura, oltre ad una riduzione dell'impulsività, della distrazione e delle interazioni interpersonali conflittuali. Negli studi finora condotti è stato notato che la stessa dose di metilfenidato può tuttavia produrre nei diversi bambini con ADHD cambiamenti in positivo, in negativo o nulli, in base al metodo di valutazione usato. Questo paradosso evidenzia l'eterogeneità delle misure finora utilizzate nelle sperimentazioni cliniche, che vanno da una soggettiva percezione di miglioramento da parte dei genitori, a valutazioni cliniche ambulatoriali, fino all'analisi del rendimento scolastico del bambino. Bisogna inoltre considerare che circa il 20-30% dei bambini con ADHD non risponde al metilfenidato. Questi bambini risponderebbero invece al trattamento con amfetamina. I fattori che sembrano limitare l'efficacia del farmaco sono: la predominanza di ansia e depressione nel quadro sintomatologico (sintomi che nei bambini con ADHD il metilfenidato migliora), la concomitanza di lesioni organiche e neuroevolutive, e la presenza di condizioni socioeconomiche ed ambientali sfavorevoli. Tutti questi elementi riconducono anche alla difficoltà ed eterogeneità della definizione diagnostica di questa sindrome. Mentre l'efficacia nel breve periodo è ben documentata, pochi sono stati finora gli studi che hanno analizzato gli effetti a lungo termine del metilfenidato. I risultati ottenuti sono piuttosto scoraggianti in quanto non hanno evidenziato nei pazienti trattati un miglior inserimento sociale o il raggiungimento di più alti livelli di scolarità rispetto ai controlli. Ne consegue che le evidenze a tutt'oggi disponibili supportano l'uso del farmaco solo per un periodo di breve durata e nell'ambito di una terapia non solo farmacologica.

Effetti indesiderati ed interazioni - Un'attenta valutazione degli effetti indesiderati richiede la separazione di questi ultimi dai sintomi propri della sindrome, che in molti casi sono sovrapponibili. I più comuni effetti avversi del metilfenidato sono: diminuzione dell'appetito, perdita di peso e dolore addominale.

Meno comuni sono: cefalea, irritabilità, insonnia, ansia e propensione al pianto. Rare, seppur documentate, sono la neutropenia e l'eosinofilia. A causa di questi effetti collaterali è stato suggerito che nelle visite di *follow-up* ai bambini con ADHD venga monitorato il peso corporeo. I bambini più piccoli (<6 anni) ed i pazienti con ritardo mentale sembrano essere più a rischio d'insorgenza di eventi avversi. Il metilfenidato può interferire con l'effetto dei farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale (sedativi, anticonvulsivanti ed antidepressivi). Richiede inoltre cautela l'uso concomitante di decongestionanti nasali che contengono stimolanti (quali la pseudoefedrina), poiché l'effetto additivo può dar luogo a tachicardia e palpitazioni.

Recentemente, il britannico NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) ha raccomandato l'uso del metilfenidato nelle forme gravi di ADHD, nell'ambito di un programma terapeutico che comprenda anche interventi sociali, psicologici e comportamentali. Nelle condizioni in cui programmi psicoeducativi specifici non fossero disponibili, è previsto il ricorso al trattamento con metilfenidato che è attualmente la terapia farmacologica più efficace per l'ADHD. La stessa istituzione ha inoltre ribadito che l'ADHD va gestito da neuropsichiatri infantili o da pediatri con provata esperienza nella gestione dei disturbi comportamentali ed in stretta collaborazione con i genitori e gli insegnanti del bambino.

Prognosi - Per quanto concerne l'evoluzione clinica della sindrome, sebbene questa tenda a ridursi al crescere dell'età, evidenze circa la persistenza e le carat-

teristiche delle sue manifestazioni sono quanto mai deficitarie in considerazione dell'esiguità degli studi di *follow-up* sinora condotti. Così, le segnalazioni americane e inglesi che indicano nell'ADHD un fattore di rischio per una patologia psichiatrica o per un comportamento sociale nell'età adulta necessitano di ulteriori validazioni, anche in contesti sociali ed assistenziali differenti.

Considerazioni conclusive

Le conoscenze disponibili sulla epidemiologia clinico-assistenziale (e perciò anche sul ruolo complessivo dei trattamenti farmacologici) dell'ADHD sono tuttora controverse, per il sommarsi delle tante aree di incertezza sopra discusse. Due strategie complementari devono essere attivate, in una logica di stretta collaborazione tra i diversi attori (responsabili istituzionali, specialisti, pediatri di libera scelta, famiglie, scuole):

- a) una campagna di informazione capace di rendere tutti coscienti che il problema dell'ADHD è un'area non di facili soluzioni farmacologiche, ma di ricerca collettiva, culturale e sanitaria;
- b) un programma di sorveglianza (epidemiologica, non solo farmacologica) che permetta di accompagnare l'attivazione dei percorsi assistenziali che saranno adottati per l'ADHD con una raccolta ben programmata di dati essenziali, indispensabili per garantire che questo capitolo così poco esplorato (specialmente in Italia) coincida effettivamente con la migliore fruizione dei diritti di cura dei portatori di bisogni, e non semplicemente con l'ampliamento di prestazioni sanitarie.▲

Tabella 1. Frequenza di ADHD/HKD (*hyperkinetic disorder*).

Swanson JM et al. Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder.
Lancet 1998;351:429-33.

Diagnosi comportamentale (scale di valutazione, intervista non medica, bassa soglia)

Autore	Criteri	Nazione	Età (anni)	Sesso	Frequenza
Satin et al. 1985	DSM-III ADD/H	US	6-9	M	24%
Shekim et al. 1985	DSM-III ADD/H	US (MO)	9	M/F	12%
Shaywitz 1987	DSM-III ADD/H	US (CT)	10	M/F	23%
Velez et al. 1989	DSM-III-R ADHD	US (NY)	9-12	M/F	17%
Bhatia et al. 1991	DSM-III ADD/H	India	3-12	M/F	11%
Taylor et al. 1991	DSM-III ADD/H	UK (Londra)	6-8	M	17%
Baumgardner 1995	DSM-IV ADHD	Germania	5-11	M/F	18%
Wolraich et al. 1996	DSM-IV ADHD	US (TN)	5-11	M/F	11%

Diagnosi psichiatrica DSM (anche forme "semplici", co-morbidità ammessa)

Autore	Criteri	Nazione	Età (anni)	Sesso	Frequenza
Satin et al. 1985	DSM-III ADD/H	US	6-9	M	8%
Anderson et al. 1987	DSM-III ADD	Nuova Zelanda	11	M/F	7%
Offord et al. 1987	DSM-III ADD/H	Canada	4-16	M/F	6%
Bird 1988	DSM-III ADD/H	Puerto Rico	4-16	M/F	9%
Taylor et al. 1991	DSM-III ADD/H	UK	6-8	M	5%
Leung et al. 1996	DSM-III R ADHD	Hong Kong	7	M	9%

Diagnosi psichiatrica ICD-9 (criteri stringenti, co-morbidità non ammessa)

Autore	Criteri	Nazione	Età (anni)	Sesso	Frequenza
Gillberg 1983	ICD-9 HKD	Svezia	5-12	M	2%
Esser 1990	ICD-9 HKD	Germania	8	M/F	4%
Esser 1990	ICD-9 HKD	Germania	13	M/F	2%
Taylor et al. 1991	ICD-9 HKD	UK	7	M	2%
Leung et al. 1996	ICD-9 HKD	Hong Kong	7	M	1%

Tabella 2. Prevalenza dell'ADHD. Elia J et al. Treatment of Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder. NEJM 1999;340:780-8.

Studio	Campione e dimensioni	Età	% di prevalenza dell'ADHD	Rapporto maschi/femmine	Condizione coesistente				
					ODD o CD	Ansia	Depressione	Problemi scolastici	
		Anni	%		Per cento				
Anderson et al.	Popolazione generale non selezionata (Nuova Zelanda, n = 792)	11	6,7	5,1:1	47	24,6	15	Non disp.	
Bird et al.	Indagine Territoriale (Porto Rico, n = 843)	4-16	9,5	Più maschi che femmine soffrivano di ADHD	37,5	22	4	Non disp.	Più del 50% di bambini con ODD presentava anche ADHD
Szatmari et al.	Indagine territoriale urbana e rurale (Canada, n = 2674)	4-16	6,1	2,7:1	Età 4-11:39, Età 12-16: 46	Non disp.	Non disp.	Non disp.	Tra i bambini di 4-11 anni, la prevalenza di ADHD senza disturbi coesistenti era doppia rispetto a CD, mentre tra i ragazzi di 12-16 anni CD senza disturbi coesistenti era due volte più frequente di ADHD. La percentuale di maschi affetti da CD era maggiore di quella delle femmine.
Taylor et al.	Campione scolastico (Newham Borough, Londra n = 3215)	6-8	1,7	Solo maschi	45	Non disp.	Non disp.	56	
Fergusson et al.	Coorte di nascita (Nuova Zelanda, n = 1000)	15	3	2:1	23	1	3,6	Non disp.	
Cohen et al.	Campione territoriale (Stato di New York) n = 544 n = 508 n = 446	10-13 4-16 17-20	13,1 8,9 6	2:1 2:1 1:1	50	23	15,6	Non disp.	
McConaughy, Achenbach	Popolazione generale (campione nazionale statunitense vs campioni clinici, n = 2705)	4-18	Popolazione generale: 6-7 Popolazione clinica: 29-41	Non disp.	21 33-42	17-27 22-42	17-27 22-42	Non disp.	
Baunagaertel et al.	Indagine scolastica, urbana e rurale (Germania, n = 1077)	5-12	Criteri del DSM-III e del DSM-III R, 9,6 Criteri del DSM IV, 17,8	Sottotipo HI, 5:1 Sottotipo AD, 2:1	50 7				
Shaffer et al.	Bambini selezionati a random (Stati Uniti, n = 8258)	9-17	4,9	Non disp.	Non disp.	Non disp.	Non disp.	Non disp.	
Wolraich et al.	Alunni di scuola elementare (Tennessee, n = 8258)	5-10	Criteri del DSM III-R, 7,3 Criteri del DSM-IV, 11,4 Sottotipo HI, 5,4 Sottotipo AD, 2,4 Sottotipo misto, 3,6	Non disp.	80 23	Non disp.	Non disp.	23 75	
August et al.	Campione scolastico (Minnesota, n = 7231)	6-10	4,4	Non disp.	ODD, 12 CD, 4	4,2	1,6	Non disp.	Non furono riscontrati casi di depressione maggiore. La distimia si presentava prevalentemente nei bambini con disturbi comportamentali multipli.

Note: ADHD, indipendentemente dal sottotipo, si verificava con maggiore frequenza tra i maschi e tra i bambini più piccoli e tra i bambini presi in esame in ambiente clinico. Studi territoriali indicano che il disturbo oppo- sionale e disturbi della condotta sono i principali disturbi coesistenti con maggiore prevalenza tra i bambini più grandi e in quelli con il sottotipo di ADHD di tipo prevalentemente iperattivo-impulsivo. Problemi scolastici si pre- sentavano per lo più con il sottotipo con deficit di attenzione. ODD denota disturbo oppo- sionale, CD disturbo della condotta, Non disp. Informazione non disponibile, DSM *Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi mentali*, DSM III, la terza edizione del DSM, DSM III-R la terza edizione rivista del DSM-III, la DSM-IV la quarta edizione del DSM, HI, sottotipo prevalentemente impulsivo-iperattivo, AD, sottotipo prevalentemente con deficit di attenzione.