

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- **DISTURBO DEPRESSIVO**
- ■ *Epidemiologia*
- La prevalenza della depressione in età evolutiva è di 1-2 bambini su 100 e 3-4 adolescenti su 100. Le stime di prevalenza superano ampiamente quelle dei soggetti trattati, infatti solo circa il 25-50% dei bambini e adolescenti con depressione sono riconosciuti e trattati. Il suicidio è la terza causa di morte in soggetti di 15-24 anni e la sesta causa di morte nella fascia di età di 5-14 anni. In Italia il tasso di suicidio nei maschi di 15-19 anni è passato da 2,73/100 000 (1969) a 4,83 (1994), e nelle femmine è sceso da 2,32 a 1,08 (dati ISTAT). A 10 anni dall'esordio di depressione in età prepuberale il 48% dei soggetti presenta un disturbo bipolare I o II (Geller et al., 2001).

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- *Clinica*
- In età evolutiva il disturbo depressivo può manifestarsi con sintomatologia differente a seconda delle età. Riportiamo di seguito i sintomi raggruppati secondo le linee guida SINPIA (Società Italiana di Neuropsichiatria Infantile e dell'Adolescenza, 2007):
- **3-5 anni:** tristezza/irritabilità, apatia, riduzione di interesse per il gioco, lamentele somatiche (vomito, dermatite, allergie, dolori addominali, cefalea, alopecia), contenuti "depressivi" del gioco, comportamenti auto-eteroaggressivi, dipendenza e ansia, sentimenti di inadeguatezza e di inferiorità, insicurezza, bassa tolleranza alle frustrazioni, difficoltà di socializzazione, disturbi del sonno, disturbi dell'alimentazione, variazioni di peso, perdita di funzioni acquisite (motricità, linguaggio, aspetti cognitivi, controllo sfinterico);

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- **6-11 anni:** maggiore capacità di verbalizzare il proprio stato d'animo, che emerge nei giochi, sogni, disegni (fantasie di morte, bassa autostima, sentimenti di perdita e di abbandono, sensi di colpa), tendenza di annoiarsi in attività piacevoli per l'età o precedentemente piacevoli per il soggetto, difficoltà relazionali con i pari, problemi comportamentali (aggressività, oppositività, impulsività, bullismo, menzogna, fughe), rallentamento, goffaggine, difficoltà scolastiche, lamentele somatiche (vomito, dermatite, allergie, dolori addominali, cefalea, alopecia), pensieri di morte, ideazione suicidaria, tentativi di suicidio;

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- **12-18 anni:** tristezza/irritabilità, anedonia, passività sia motoria che ideativa, sentimenti di inferiorità, preoccupazioni per l'aspetto fisico, isolamento sociale, disturbi somatici (cefalea, dolori diffusi, ritardo della pubertà, disturbi neurovegetativi ecc.), perdita di energia, stanchezza, reazioni aggressive e passaggi all'atto: fughe da casa o da scuola, comportamenti antisociali, abuso di alcol o droghe, pensieri di morte, ideazione suicidaria, tentativi di suicidio, sintomi psicotici quali deliri e allucinazioni.
- Nei bambini il disturbo depressivo è caratterizzato da maggiore presenza di esordi con sintomi d'ansia (disturbo d'ansia di separazione, fobie semplici, ansia generalizzata, rifiuto scolastico), lamentele somatiche (cefalea, dolori addominali), disturbi comportamentali (iperattività, oppositività), reattività dell'umore, irritabilità. Spesso presenta esordio insidioso a andamento cronico, mentre l'esordio acuto con decorso episodico è di più raro riscontro.

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- *Trattamento*
- La scelta del trattamento della depressione in età evolutiva presuppone l'analisi del grado di severità del disturbo; per le forme lievi può essere sufficiente l'intervento psicoeducativo e di counseling a genitori e insegnanti. L'intervento psicoterapeutico è efficace nel 45-65% dei soggetti trattati.
- Per le forme in cui l'intervento psicoterapico non è efficace e per le forme più gravi, i farmaci di prima scelta sono gli SSRI, ma almeno il 40% dei pazienti non risponde o risponde solo parzialmente, e la risposta clinica inizia dopo settimane o mesi, e solo un trattamento cronico è efficace. Gli SSRI utilizzati in età evolutiva sono: *fluoxetina* (farmaco registrato), *paroxetina*, *sertralina*, *fluvoxamina*, *citalopram*, *escitalopram*, che possono essere prescritti off label secondo il parere dello specialista.

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- **DISTURBO BIPOLARE**

- ■ *Epidemiologia*

- Tra il 1996 e il 2004 si è registrato un aumento di diagnosi di disturbo bipolare alla dimissione ospedaliera in soggetti <12 da 1,3 a 7,3 per 10 000; aumento del 400% in adolescenza.

- ■ *Clinica*

- Caratteri atipici del disturbo bipolare a esordio precoce sono l'andamento cronico più che episodico, la tendenza a presentare un quadro di irritabilità e disforia piuttosto che una franca euforia, la minor durata degli episodi di malattia (meno di 4 giorni) e la frequente comorbidità con disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), disturbo della condotta, e disturbi d'ansia (fobia sociale, DOC, ansia di separazione/disturbo di panico).

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- *Trattamento*
- I farmaci stabilizzanti dell'umore utilizzati nel disturbo bipolare in età pediatrica sono: litio (registrato), acido valproico, carbamazepina o oxcarbazepina, lamotrigina, topiramato, gabapentin, tiagabina. Possono essere prescritti off label, secondo il parere dello specialista.
- Il **litio** presenta lento inizio di efficacia e necessita di controlli preliminari e *in itinere* ogni 2-3 mesi della funzionalità renale, cardiaca, tiroidea. Può presentare effetti collaterali come negli adulti (gastrointestinali, tremore, polidipsia, poliuria, acne, aumento di peso, sedazione). Da studi di metanalisi è risultato più efficace del placebo nel ridurre il numero di suicidi o morti; è efficace anche nella depressione unipolare (Cipriani et al., 2013). È efficace inoltre nel diminuire l'aggressività e l'impulsività, con meccanismo indiretto sull'effetto antisuicidario,

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- **L'acido valproico** presenta un'efficacia antimaniacale documentata, e sono presenti studi in età evolutiva; inoltre non è necessaria una lenta titolazione del dosaggio. Tuttavia l'efficacia a lungo termine in termini di profilassi non è comprovata. Sono necessari esami ematochimici periodici per la possibile insorgenza di trombocitopenia o alterazioni piastriniche, tossicità epatica, e l'insorgenza di ovaio policistico nelle femmine. Possibili effetti collaterali sono: nausea, vomito, peso, sedazione, tremore.
- In caso di associati comportamenti impulsivi, aggressivi o sintomi psicotici è indicato l'uso in associazione di antipsicotici atipici quali **risperidone** (rappresenta la prima scelta), **olanzapina**, **quetiapina**, **aripiprazolo**, **clozapina**, o di antipsicotici tipici quali **aloperidolo** e **clorpromazina**.

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- L'associazione con lo stabilizzatore dell'umore deve essere mantenuta, e va valutata la possibile sospensione dell'antipsicotico. Vanno monitorati l'accrescimento ponderale e l'aumento dell'appetito.
- ■ Litio
- **Indicazione registrata (prescrivibile on label)**
- Dai 12 anni di età ha le stesse indicazioni per l'età adulta: profilassi e trattamento degli stati di eccitazione nelle forme maniacali e ipomaniacali e degli stati di depressione o psicosi depressive croniche delle psicosi maniaco-depressive.
- • *Dose giornaliera*: 300 mg da 2 a 6 volte al giorno. La dose deve essere sufficiente a mantenere un livello plasmatico, misurato dopo 12 ore dall'ultima dose, di 0,4-1,2 (0,8-1) mEq/L. Iniziare a titolare a basse dosi, e mantenere il trattamento per almeno 12 mesi nelle forme lievi, 18-24 nelle più gravi.
- ■ Farmaci neurolettici registrati per l'età pediatrica (prescrivibili on label)
- **Aripiprazolo**
- Dai 13 anni per il trattamento, fino a 12 settimane, di episodi maniacali di grado da moderato a severo del disturbo bipolare di tipo I.

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- **DISTURBO DA DEFICIT DI ATTENZIONE E IPERATTIVITÀ**
- ■ *Epidemiologia*
- Il problema interessa dal 3 al 5% dei bambini in età scolare, in maggioranza maschi. Il disturbo (*Attention Deficit and Hyperactivity Disorder, ADHD*) tende a persistere in età adulta, con sensazione di inquietudine interna, oscillazioni dell'umore, tendenza all'uso di sostanze, difficoltà a livello lavorativo.
- ■ *Clinica*
- La caratteristica essenziale dei bambini con ADHD è un livello persistente di disattenzione e Iperattività-impulsività, anormali per il grado di sviluppo globale, che ostacola in maniera significativa l'apprendimento e l'adattamento sociale.

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- ■ *Trattamento*
- Il trattamento dell'ADHD è di tipo multimodale (educativo, psicoterapico, farmacologico).
- Un modo di concettualizzare il piano di trattamento è quello di considerare i sintomi (inattenzione, impulsività e iperattività) come gestibili mediante la terapia farmacologica, che si dimostra efficace in circa l'80-90% dei casi; le comorbidità frequentemente associate al disturbo (disturbi della condotta, di apprendimento e di interazione sociale) sono maggiormente responsive a interventi psicosociali, ambientali e psicoeducativi, centrati sulla famiglia, sulla scuola e sui bambini (Cantwell, 1996; Elia et al., 1998; Guevara e Stein, 2001).

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- L'intervento di prima scelta prevede approcci psicoeducativi e psico-comportamentali (counseling alla famiglia e agli insegnanti, terapia cognitivo-comportamentale, *parent trainimi*, *teacher training*). In particolare gli interventi terapeutici devono tendere a:
- migliorare le relazioni interpersonali con genitori/fratelli, insegnanti e coetanei;
- diminuire i comportamenti dirompenti e inadeguati;
- migliorare le capacità di apprendimento scolastico (quantità, accuratezza e completezza delle nozioni apprese, efficienza delle metodiche di studio);
- migliorare l'accettabilità sociale del disturbo e la qualità della vita.

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- **Interventi psico-educativi** L'approccio psico-educativo (*parent training, terapia cognitivm comportamentale*) è costituito da un varietà di interventi accomunati dall'obiettivo di modificare l'ambiente fisico e sociale del bambino al fine di modificarne il comportamento. Tali interventi sono focalizzati a garantire al bambino un ambiente maggiormente strutturato e minori fattori distraenti. Sono indicate, per esempio, istruzioni a genitori e insegnanti su spcecifiche tecniche di ricompensa per comportamenti desiderati (*rinforzo positivo*) o di punizione/perdita di privilegi per il mancato raggiungimento degli obiettivi desiderati. L'applicazione ripetuta di tali premi e punizioni può modificare progressivamente il comportamento.

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- Gli interventi comportamentali possono migliorare le abilità sociali, le capacità di apprendimento e i comportamenti disturbanti; generalmente risultano però meno utili nel ridurre i sintomi cardine dell'ADHD (inattenzione, iperattività o impulsività), che sono invece il target per la terapia psicofarmacologica.
- **Terapia farmacologica** I sistemi neurotrasmettitoriali coinvolti nel disturbo sono il sistema dopaminergico e quello noradrenergico, che modulano la funzione di numerose aree cerebrali (corteccia prefrontale, parietale e del cingolo, ippocampo, talamo, caudato e putamen) coinvolte nei meccanismi di vigilanza, allerta e attenzione.
- Il sistema noradrenergico, in particolare è in grado di modulare il mantenimento dell'arousal, l'inibizione delle risposte automatiche e la memoria di lavoro (Arnsten et al., 1996, 1999; Biederman et al., 1999; Pliszka et al., 1996).

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- I farmaci che potenziano la trasmissione dopaminergica (**metilfenidato** e gli amfetaminici, questi ultimi non commercializzati in Italia) sono considerati i più efficaci per la terapia dell'ADHD. Anche i farmaci in grado di modulare la funzione noradrenergica (triciclici, clonidina) rivestono un ruolo importante nella terapia dell'ADHD e tra essi in particolare i bloccanti selettivi della ricaptazione della noradrenalina (**atomoxetina**).
- La prescrizione necessita del consenso informato dei genitori (predisposto dall'ISS stesso sin dall'autorizzazione al commercio di metilfenidato e atomoxetina, con l'istituzione del Registro Nazionale del Metilfenidato, GU 3/10/2003) ed è opportuna l'approvazione da parte del bambino, anche se non necessaria dal punto di vista formale sotto i 16 anni di età.
- La prescrizione di entrambi i farmaci prevede uno screening pretrattamento, che contempra anamnesi medica ed esame obiettivo con particolare riferimento a stato cardiovascolare, parametri audiologici, disturbi psichiatrici. I parametri audiologici e cardiovascolari vanno monitorati durante tutto il corso della terapia.

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- **SINDROME DI TOURETTE**

- ■ *Epidemiologia*

- La prevalenza stimata per il disturbo di Tourette in bambini in età scolare varia da 3-8 casi ai 1000. I maschi sono più affetti delle femmine.

- *Clinica*

- La sindrome di Tourette è un disturbo neuropsichiatrico infantile a esordio in età evolutiva caratterizzato dalla produzione di tic motori e fonici. La quasi totalità (80-90%) dei pazienti presenta altri disturbi psichiatrici in comorbilità, in particolare il disturbo da deficit di attenzione con iperattività (ADHD) e il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) e in minor misura disturbi d'ansia).

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- Tali disturbi contribuiscono in larga misura, spesso più del disturbo da tic, nel determinare il funzionamento globale e la qualità di vita del paziente (Pringsheim et al., 2009). Nella maggior parte dei casi per la diagnosi sono sufficienti un'anamnesi dettagliata, un esame neurologico e una valutazione neuropsichiatrica. La patogenesi del disturbo è attribuita ad alterazione della trasmissione dopaminergica a carico del circuito cortico-striato-talamo-corticale.
- *19 5.3 ■ Trattamento*
- L'intervento psicoterapeutico di tipo cognitivo comportamentale può costituire una valida alternativa al trattamento farmacologico e dovrebbe essere proposto come prima opzione terapeutica laddove disponibile.

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- La terapia farmacologica è sintomatica e ha indicazioni in casi selezionati: soggetti in cui il disturbo determina un marcato isolamento sociale, riduzione dell'autostima, quando compaiono sintomi d'ansia e depressione, o laddove i tic provocano un'interferenza significativa con la vita quotidiana.
- La maggior parte dei farmaci in uso nel trattamento dei tic è costituita da antipsicotici tipici e atipici che hanno come target la modulazione del metabolismo della dopamina attraverso il blocco dei recettori post-sinaptici D2. Il primo dei farmaci introdotto e registrato per tale indicazione è stato **l'alooperidolo**, utilizzato a dosaggi giornalieri di 1-4 mg in 1 o 2 somministrazioni.

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- Anche la **pimozide** è risultata efficace nella riduzione dei tic e viene utilizzata in monosomministrazione alla dose di 2-8 mg/die con un profilo di tollerabilità migliore di aloperidolo (Roessner et al., 2011). Tuttavia, per il rischio di insorgenza di reazioni avverse extrapiramidali, sedazione ed effetti avversi endocrino-metabolici, attualmente si preferisce utilizzare gli antipsicotici atipici. In particolare **risperidone** è indicato nei casi in cui si associno sintomi ossessivi compulsivi, che di solito in questi pazienti mostrano una scarsa risposta agli antidepressivi; viene utilizzato al dosaggio giornaliero di 1-3 mg in 2 somministrazioni.
- Altri antipsicotici atipici che si sono dimostrati efficaci sono **olanzapina, quietiapina e aripipraolo**. L'aripiprazolo è un agonista parziale ai recettori D2 della dopamina che ha come target anche i recettori serotoninergici.

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- È indicato nei casi refrattari e mostra un profilo di tollerabilità migliore degli altri antipsicotici. Viene utilizzato a un dosaggio giornaliero di 5- 15 mg, in monosomministrazione. Anche le benzamidi (**tiapride** e **sulpiride**), molto selettive per i recettori D2, sono molto efficaci.
 - Un approccio farmacologico diverso vede l'utilizzo di **clonidina**, un agente noradrenergico, indicato come prima scelta nei casi di sindrome di Tourette in comorbilità con l'ADHD. Richiede un attento monitoraggio della pressione e della frequenza cardiaca.
 - Non esistono farmaci registrati per l'uso pediatrico, pertanto la prescrizione farmacologica va effettuata off label secondo il parere dello specialista.
-

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- **DISTURBO OSSESSIVO-COMPULSIVO (DOC)**
- ■ *Epidemiologia*
- Il tasso di prevalenza di questo disturbo in età pediatrica è dell'1-2%.
- Il 50-70% dei pazienti con DOC a esordio infantile continua a presentare la stessa diagnosi nella prima età adulta, e l'80% dei pazienti con DOC nell'età adulta riconosce di aver presentato i primi sintomi durante l'infanzia.
- ■ *Clinica*
- Il disturbo in età evolutiva presenta, rispetto all'età adulta, minore insight, comorbidità con tic e disturbi comportamentali, predominanza nel sesso maschile, minor risposta agli **SSRI**, maggiore suscettibilità genetica e familiarità (Kalra e Swedo, 2009).

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- *Trattamento*
- Il trattamento combinato tra terapia cognitivo-comportamentale e trattamento con SSRI è risultato più efficace rispetto all'utilizzo di un solo presidio terapeutico (Barret et al., 2004). La terapia farmacologica può ridurre l'intensità della sintomatologia ossessivo-compulsiva, dei disturbi associati, e migliorare la qualità della vita dei pazienti. Tuttavia solo una minoranza dei soggetti trattati presenta totale remissione dei sintomi. La maggior parte (60%) presenta una risposta parziale, con attenuazione della gravità clinica (30-60%), ma un miglioramento globale della qualità della vita. Una minoranza di soggetti (20-30%) appare invece farmacoresistente e necessita di politerapia.

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- Il trattamento di prima scelta sono gli SSRI; in età prepuberale e adolescenziale i farmaci maggiormente indicati sono **sertralina** e **fluvoxamina** (registrati), o in alternativa (in adolescenza) **fluoxetina**, **citalopram**, **escitalopram**, che possono essere prescritti off label secondo il parere dello specialista.
- **Farmaci registrati per l'età pediatrica (prescrivibili on label):**
- **Fluvoxamina:** per il trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo nei bambini e adolescenti di 8 anni e oltre.
- *Dose giornaliera:* inizialmente 25 mg/die; aumentare il dosaggio di 25 mg ogni 4-5 giorni fino ad arrivare a una dose efficace; la dose massima è 200 mg/die.

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- **Sertralina:** dai 6 anni e oltre per il trattamento dei disturbi ossessivi e compulsivi.
- *Dose giornaliera (6-12 anni):* iniziare il trattamento alla dose di 25 mg/die.
- *Dose giornaliera (13-17 anni):* iniziare il trattamento alla dose di 50 mg/die.
- *Dose massima giornaliera 200 mg/die;* non effettuare modificazioni della posologia a intervalli inferiori a una settimana.
- Prima di sospendere o cambiare terapia sarebbe indicato attendere 8 settimane nei pazienti con risposta scarsa o nulla, e 12 settimane nei pazienti con risposta parziale. Nelle prime settimane di trattamento è indicato effettuare un monitoraggio ravvicinato (ogni una o due settimane), per valutare la compliance del paziente, gli effetti indesiderati, il peggioramento clinico, la comparsa di effetti collaterali, la possibile comparsa di sintomi ipomaniacali.

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- Dopo la remissione della sintomatologia, è necessario continuare il trattamento per 12-18 mesi, a dosaggio pieno, con controlli almeno ogni 3 mesi, e poi sospendere gradualmente in 6-8 settimane.
- In caso di fallimento di un SSRI è indicato passare a un secondo SSRI o valutare l'introduzione di **clomipramina**, antidepressivo triciclico per cui esistono molti studi in età evolutiva, utilizzato nelle forme più gravi (con maggiore compromissione funzionale, minore insight, maggiore comorbilità esternalizzante e peggiore adattamento familiare) che risultano più frequentemente resistenti al trattamento. In queste forme può essere indicato aggiungere un neuroleptico tipico (**pimozide, aloperidolo**) o atipico (**risperidone, aripiprazolo, olanzapina, quetiapina**) che possono avere un'azione efficace specie in soggetti con comorbilità o con familiarità per tic, sindrome di Tourette, sintomi schizotipici o disturbi pervasivi dello sviluppo.

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- **DISTURBI D'ANSIA**

- I disturbi d'ansia sono tra i disturbi psichiatrici prevalenti (9,9% *versus* 16,7% nella popolazione generale) (Kessler et al., 2007). Nella popolazione pediatrica la prevalenza stimata varia tra il 6 al 18% dei bambini e adolescenti (Verhulst et al., 1997). Circa il 50% di tutti i disturbi d'ansia insorgono prima degli 11 anni, e circa il 75% prima dei 21 anni (Beesdo et al., 2009).
- Spesso i disturbi d'ansia co-occorrono e circa il 70% dei bambini affetti presenta 2 o più disturbi d'ansia. Esiste, inoltre, un'alta comorbidità con i disturbi dell'umore (depressione e disturbo bipolare)..

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- La prevalenza dei singoli disturbi è:
- disturbo d'ansia di separazione: 3,5-4%;
- disturbo d'ansia generalizzato: 2,5-4,5%;
- fobia specifica: 2-3%;
- fobia sociale: 2%
- disturbo di panico: 1-2%.
- I dati riguardo la farmacoterapia nei pazienti pediatrici sono ancora limitati, dato che la maggior parte degli adolescenti con disturbi d'ansia non riceve trattamento farmacologico (Emslie et al., 2008).
- Per i disturbi d'ansia i farmaci utilizzati (SSRI in particolare) non presentano indicazione registrata, pertanto sono tutti prescrivibili off label secondo il parere dello specialista.
- Vi sono scarse evidenze rispetto all'uso delle **benzodiazepine** in età pediatrica; gli studi presenti in letteratura riguardano soprattutto il trattamento acuto delle crisi convulsive e l'uso come sedativi in concomitanza di procedure invasive.

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- **DISTURBO D'ANSIA DI SEPARAZIONE**
- ■ *Epidemiologia*
- Circa il 40% dei bambini ha normali manifestazioni di ansia di separazione, il 16% presenta timori irrealistici sul possibile danno alle figure di attaccamento, il 10% ha timori di danni a sé stessi in corso di separazione, solo il 2-4% supera la soglia clinica. L'età media di insorgenza del disturbo è 7,6 anni. A differenza degli altri disturbi d'ansia, più frequenti nelle classi medio-alte, il 50-75% dei bambini con disturbo d'ansia da separazione proviene dalle classi sociali più disagiate. Un terzo dei soggetti con rifiuto scolastico continua a presentare difficoltà emotive o sociali in età adulta. Il rifiuto scolastico rappresenta una delle più frequenti manifestazioni.
- ■ *Trattamento*
- Il trattamento di prima scelta indicato è l'intervento psicoeducativo con i genitori, in collaborazione con il personale scolastico nel caso di rifiuto scolastico. In alcuni casi possono essere utili la terapia cognitivo-comportamentale, la psicoterapia psicodinamica o interventi sulla coppia madre-bambino.



FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- Gli **SSRI** rappresentano la prima scelta per efficacia e tollerabilità del trattamento. Non esistono dati per specifici SSRI o per i dosaggi. Per i dati inconclusivi e gli effetti collaterali dei triciclici (cardiotossicità, effetti anticolinergici, antiadrenergici, antiistaminergici) o delle benzodiazepine (effetti cognitivi, dipendenza, assuefazione), tali farmaci non sono la prima scelta. Le **benzodiazepine** possono essere usate solo per brevi periodi nel caso di elevati livelli di ansia e in attesa che gli altri farmaci inizino il loro effetto. I triciclici (**imipramina**) sono attualmente farmaci di terza scelta; è necessario monitorare la funzione cardiaca.
- ■

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- **DISTURBO DI PANICO**
- ■ *Epidemiologia*
- La prevalenza del disturbo in età evolutiva è dello 0,5% nei bambini e del 2% negli adolescenti.
- ■ *Clinica*
- Caratteristiche cliniche dell'attacco di panico in base all'età (Masi et al., 2000):
- 6-10 anni: improvvisa e acuta tensione o paura, poi terrore, pianto, agitazione motoria, fuga; palpitazioni, difficoltà di respiro, nausea, sudorazione, senso di svenimento; molto spesso forme oligosintomatiche o incomplete, talora notturne. Il bambino tende a attribuzioni a cause esterne o mediche;

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- 10-12 anni: dolori toracici, tremore, mal di testa, vertigini. Iniziali sintomi cognitivi (paura di morire);
- adolescenza: sono più frequenti sintomi cognitivi, paura di morire, poi di diventare matto o perdere il controllo, più tardi derealizzazione o depersonalizzazione. Il ragazzo può riuscire ad attribuire la sintomatologia a cause endogene.
- ■ *Trattamento*
- Negli attacchi di panico sporadici, senza impatto funzionale, il supporto può limitarsi all'intervento psicoeducativo e monitoraggio, o al solo intervento psicoterapico. In altri casi è indicato l'intervento integrato, farmacologico (maggiormente basato sul controllo degli attacchi di panico) e psicoterapico (sui sintomi quali evitamento e agorafobia).

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- L'efficacia del trattamento farmacologico del disturbo di panico è circa del 70%. Gli SSRI costituiscono i farmaci di prima scelta. Tutti gli SSRI hanno un'azione antipanico. I farmaci maggiormente utilizzati in età evolutiva sono **sertralina, fluvoxamina, fluoxetina**. La scelta del farmaco deve considerare la presenza di comorbilità (ansia, disturbo ossessivo-compulsivo, depressione). La latenza di azione è di 3-4 settimane; la titolazione deve essere raggiunta lentamente, con incrementi ogni 5-7 giorni.
- Le benzodiazepine ad alta potenza (**alprazolam**) sono usate per la gestione degli attacchi della fase acuta.

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- **DISTURBI DELLO SPETTRO DELLA SCHIZOFRENIA E ALTRI DISTURBI PSICOTICI**
- *Epidemiologia*
- In età evolutiva vengono distinti due sottotipi di schizofrenia a esordio precoce: *very early onset schizofrenia* (VEOS, esordio prima dei 13 anni) e *early onset schizofrenia* (EOS, esordio prima dei 18 anni). La prevalenza delle VEOS è di 1/10 000 bambini (McClellan et al., 2002); la prevalenza delle EOS è di 1-2 /1000 adolescenti (McClellan et al., 2002). Maschi e femmine risultano affetti nella stessa misura (Werry et al., 1994; Hollis, 2000).

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- Tali disturbi spesso non sono diagnosticati alla loro insorgenza, soprattutto se l'esordio è subdolo. Pertanto è alto il rischio di non riconoscerli per le difficoltà della diagnosi differenziale o di evitare la diagnosi per timore della prognosi infausta e dello stigma sociale. Cause della difficoltà diagnostica sono anche la rarità del disturbo e la sovrapposizione diagnostica con altri disturbi, specie con i disturbi dello spettro autistico (il 36% dei pazienti affetti da **VEOS** ha presentato tratti autistici quali stereotipie, ecolalia) (Alaghband-Rad et al., 1995). Pertanto è utile saper riconoscere i prodromi del disturbo: il 77,3% presenta ritardi di sviluppo, linguistico il 55,1%, motorio il 57,1%. Il 50% dei soggetti viene inserito tardi nella scuola, il 30% riceve un'educazione speciale (Nicholson et al., 2000).

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- *Trattamento*
- Per il trattamento dei sintomi psicotici in età evolutiva **risperidone**, **aripiprazolo** e **olanzapina** possono essere considerati farmaci di prima scelta, a seconda di prevalenza di sintomi positivi e agitazione o di sintomi negativi e cognitivi. Gli **antipsicotici tipici** possono **essere** impiegati in caso di sintomi positivi resistenti o peso eccessivo. **Quetiapina** è indicata quando è associata la componente affettiva, **clozapina** nelle forme farmaco-resistenti.
- È necessario attendere 4-6 settimane per valutare l'effetto sul quadro sintomatologico. L'azione sedativa è la più precoce, mentre gli effetti antipsicotici iniziano dopo 2-3 settimane. Dopo la fase acuta è indicato mantenere l'antipsicotico al dosaggio iniziale, per consolidare il recupero, favorire interventi psicosociali, prevenire ricadute. Nel primo anno di trattamento è meglio ridurre il dosaggio solo per effetti indesiderati o per sintomi negativi iatrogeni. Dopo i 12-24 mesi asintomatici provare la graduale (6 mesi) sospensione, monitorando possibili ricadute con controlli mensili.

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- **DISTURBI DEL COMPORTAMENTO**
- ■ *Epidemiologia*
- Problemi di aggressione, oppositività e impulsività costituiscono uno dei motivi più comuni di richiesta di consulenza neuropsichiatrica in età evolutiva (70% delle consulenze per preadolescenti, 50% per adolescenti) (Biederman et al., 1991; Buitelaar, 2013).
- *Clinica*
- In età evolutiva i disturbi del comportamento codificati sono il disturbo oppositivo provocatorio, il disturbo esplosivo intermittente e il disturbo della condotta. La sintomatologia può presentarsi come una complicanza anche all'interno di altri disturbi, come la disabilità intellettiva e il disturbo dello spettro autistico o nell'ADHD.
- ■

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- *Trattamento*
- La terapia del disturbo della condotta si basa sul controllo sintomatologico. Le classi di farmaci utilizzati sono:
- antipsicotici: **aloperidolo, clorpromazina, risperidone** rappresentano la prima scelta;
- **olanzapina, quetiapina, aripiprazolo, ziprasidone** sono farmaci di seconda scelta, mentre per i quadri particolarmente gravi e resistenti **clozapina** può essere impiegata in casi particolarmente gravi e resistenti;
- stimolanti quali **metilfenidato** e **atomoxetina** se in comorbilità con ADHD;
- **stabilizzanti il tono dell'umore (litio, carbamazepina, acido valproico).**

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- **NEUROLETTICI IN ETÀ EVOLUTIVA**

- Qui di seguito vengono elencati i farmaci antipsicotici maggiormente usati in età evolutiva, con una breve descrizione dell'indicazione, della posologia e dei maggiori effetti collaterali. In evidenza le indicazioni per la prescrizione on label.
- ■ *Effetti indesiderati*
- I soggetti in età pediatrica sembrano avere un maggior rischio rispetto agli adulti di presentare effetti extrapiramidali, aumento delle transaminasi epatiche. In particolare gli antipsicotici atipici sono associati a maggior rischio per alterazioni di tipo endocrino-metabolico, aumento di peso, alterazioni ematiche di glucosio, prolattina, lipidi). In particolare **olanzapina** e **clozapina** hanno un effetto più marcato sull'aumento di peso, mentre **aripiprazolo** sembra non avere alcun effetto sul peso corporeo.

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- Altro importante fattore avverso è l'aumentato rischio di tachiaritmie ventricolari potenzialmente fatali, come torsioni di punta, dati dalla tendenza di questi farmaci ad aumentare l'intervallo QT.
- Pertanto prima dell'impostazione di una terapia neurolettica è necessario eseguire elettro cardiogramma ed esami ematici, e monitorare in corso di terapia i seguenti parametri: aumenio di peso, aumento della prolattina ed eventuale sintomatologia correlata (amenorrea, galattoi rea, calo di libido, difficoltà di eiaculazione ed erezione), effetti extrapiramidali, epatotossicilà, aumento del peso, cardiotoxicità (monitoraggio ECG, con valutazione dell'intervallo QT coi retto per la frequenza cardiaca), metabolismo glucidico. Particolare attenzione va posta allo possibile insorgenza della *sindrome neurolettica maligna*.

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- Risperidone
- **Indicazione per l'età pediatrica (prescrivibile on label)**
- Trattamento sintomatico a breve termine (fino a 6 settimane) dell'aggressività persistente nel disturbo della condotta in bambini e adolescenti da 5 a 18 anni di età con funzionamento intellettivo al di sotto della media o con ritardo mentale, diagnosticati in accordo ai criteri del DSM-IV, nei quali la gravità dei comportamenti aggressivi o di altri comportamenti dirompenti (come per esempio aggressività, impulsività, comportamenti autolesivi) richieda un trattamento farmacologico.
- Iniziare con bassi dosaggi (0,25-0,50 mg nei bambini; 0,50-1 mg negli adolescenti) con incrementi gradualmente, cercando di non superare il livello di 3 mg nei bambini e di 6 mg negli adolescenti. L'incidenza di effetti extrapiramidali risulta superiore a quella degli altri tipi e sono dipendenti dal dosaggio, dalla titolazione e dalla sensibilità individuale. In caso di eccessivo incremento ponderale o di iperprolattinemia ridurre il dosaggio di risperidone, o inserire lo terapia bromocriptina/carbegolina o aripiprazolo. Risperidone ha un effetto sedativo inferiore a clozapina, anche se a volte può manifestarsi reazione paradossa con agitazione psicomotoria e aggressività.

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- Olanzapina
- Non registrato per l'uso pediatrico. Legge 648/96 per il trattamento dagli 8 anni
- della schizofrenia e del disturbo bipolare.
- Gli effetti collaterali sono meno disturbanti.
- • *Dose giornaliera* (12-18 anni):
- schizofrenia, mania: inizialmente 5-10 mg/die, con incremento graduale fino alla massima dose di 20 mg/die;
- mania acuta: inizialmente 15 mg/die, con incremento graduale fino a 20 mg/die.
- A dosaggi inferiori a 20 mg/die è raro il riscontro di iperprolattinemia ed effetti extrapiramidali



FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- Effetti collaterali di comune riscontro sono l'aumento di appetito e peso. Vantaggio importante è la possibilità di una rapida titolazione, e la disponibilità di un preparato iniettabile, per urgenza psichiatrica o per un più rapido raggiungimento di *steady-state*.
- *I bse giornaliera:*
- >45 kg: 120-160 mg/die, in due dosi separate, con titolazione in 1-2 settimane; | <45 kg: 60-80 mg/die in due dosi separate, con titolazione in 1-2 settimane.

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- Aripiprazolo
- **Indicazioni registrate per l'età pediatrica (prescrivibili on label)**
- Dai 13 anni per il trattamento fino a 12 settimane di episodi maniacali di grado da moderato a severo del disturbo bipolare I. Dai 15 anni per il trattamento della schizofrenia.
- I vantaggi rispetto agli altri atipici sono la scarsa sedazione, il raro aumento di appetito e peso, l'assenza di alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico e della prolattinemia. L'efficacia sui sintomi positivi e l'agitazione risulta minore, mentre vi è un miglioramento della neurocognizione, specie le funzioni attentive.
- (bipolare non è stabilita).

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- • *Dose giornaliera*: iniziare a 2 mg/die per 2 giorni, poi 5 mg/die per altri 2 giorni e raggiungere la dose raccomandata di 10 mg/die. Quando appropriato, i successivi aumenti di dose devono essere incrementati di 5 mg/die, fino a una dose massima di 30 mg/die.
- ■ Quetiapina
- Non registrato per l'uso pediatrico. Legge 648/96 per il trattamento dai 12 anni della schizofrenia e del disturbo bipolare.
- Minore incidenza di effetti extrapiramidali, non presenta effetti sulla prolattinemia, minore (Ultmento dell'appetito, non presenta alterazioni sulle cellule della serie bianca.
- • *Dose giornaliera* (12-18 anni):
- schizofrenia: inizialmente 25 mg x 2/die, con incremento graduale fino alla massima dose di 750 mg/die;
- mania: inizialmente 25 mg/die, con incremento graduale fino a 400-600 mg in 2 somministrazioni giornaliere.

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- ■ Ziprasidone
- **Indicazioni registrate per l'età pediatrica (prescrivibili on label)**
- Dai 10 anni di età per episodi maniacali o misti di gravità moderata associati al disturbo bipolare (l'efficacia nella prevenzione di episodi di disturbo bipolare non è stabilita).
- Presenta minore sedazione, raro aumento di appetito e peso, assenza di alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico, della prolattinemia. Meno efficace su sintomi positivi ed agitazione.
- • *Dose giornaliera:*
- ■ 300 mg da 2 a 6 volte al giorno. La dose deve essere sufficiente a mantenere un livello plasmatico, misurato dopo 12 ore dall'ultima dose, di 0,4-1,2 (0,8-1) mEq/L. Iniziare a titolare a basse dosi, e mantenere il trattamento per almeno 12 mesi nelle forme lievi, 18-24 nelle più gravi.

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

Clozapina

- **Indicazioni registrate per l'età pediatrica (prescrivibile on label)**
- Dai 16 anni per schizofrenia resistente al trattamento. Legge 648/96 per mento dagli 8 anni per il trattamento delle psicosi acute e croniche. *Dose giornaliera:*
- incrementi quotidiani di 12,5 o 25 mg a seconda dell'età e del peso corporeo, fino 100-150 mg;
- ulteriori incrementi fino a 400 mg in caso di non completo controllo clinico;
- - sopra 400 mg: rischio di convulsioni.

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- La clozapina ha azione sui sintomi positivi e, in misura inferiore, anche sui sintomi negativi (in misura maggiore rispetto agli altri antipsicotici).
- *Effetti indesiderati*: sono in parte dose-dipendenti, eccetto agranulocitosi, sedazione, ipotensione ortostatica, febbre, scialorrea, enuresi. Effetto epilettogeno, anche in presenza di anali i nesi muta con effetto dose-dipendente. I fattori di rischio sono costituiti da lesioni cerebrali, familiarità per epilessia, pregresse alterazioni EEG.
- Rappresenta il farmaco di prima scelta nei quadri resistenti.

FARMACI IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

- Promazina
- **Indicazioni registrate per l'età pediatrica (prescrivibile on label)**
- Dai 12 anni come per l'adulto: trattamento dell'agitazione psicomotoria e del comportamento aggressivo, schizofrenia e altri disturbi psicotici.
- *Dose giornaliera:* 10-30 mg/die fino a una dose massima di 120 mg/die. Formulazione intramuscolare: 0,25-0,50 mg/kg.
- Clorpromazina
- **Indicazioni registrate per l'età pediatrica (prescrivibile on label)**
- A qualunque età per il trattamento di schizofrenia, mania o altri stati di agitazione, eccitamento o comportamento violento.
- *Dose giornaliera:* 1 mg/kg fino a 2-3 volte al giorno. Il dosaggio deve essere strettamente individualizzato a seconda dell'età del paziente, al quadro sintomatologico e alla risposta del farmaco.