

CASO CLINICO
CASE REPORT

Malformazione artero-venosa dei gangli basali associata al deficit d'attenzione e/o iperattività

Cerebral arteriovenous malformations of basal ganglia in ADHD

F. D'AMICO, M. MARINO, G. MILITERNI, M. POLIZZI, A. GRITTI, C. BRAVACCIO*

*Dipartimento di Psichiatria, Neuropsichiatria Infantile, Audiofoniatria
e Dermatovenereologia, Seconda Università di Napoli;*

** Dipartimento di Pediatria, Università di Napoli "Federico II"*

PAROLE CHIAVE. – MAV - ADHD - Neuroimaging
KEY WORDS. – AVM - ADHD - Neuroimaging

Summary

Cerebral arteriovenous malformations (AVM) are considered to be congenital disorders. They result from aberrant differentiation of the mesoderm during embryonic development and display abnormal vascular development and dysautoregulation of blood flow. The Authors report one case a 11-year-old male subject with an asymptomatic basal ganglia AVM associated to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD).

Introduzione

Le basi neurali del Disturbo da Deficit di Attenzione e/o Iperattività (ADHD) rimangono tuttora sostanzialmente sconosciute.

Recenti ipotesi suggeriscono che i sintomi dell' ADHD possano essere secondari ad anomalie nei circuiti cerebellari fronto-striatali destri^{1,2}.

Studi sull'ADHD³, effettuati con tecniche di *neuroimaging* strutturali e funzionali, evidenziano una riduzione del volume cerebrale, un cervelletto più

piccolo, anomalie nella corteccia prefrontale e nei nuclei caudati e una ridotta dimensione del rostrum del corpo calloso.

Le ricerche effettuate non hanno fornito però prove consistenti riguardo anomalie strutturali, globali o locali, del cervello.

I gangli della base

Il caudato, il putamen e il globo pallido sono circuiti somatotopicamente distribuiti, essenziali per le funzioni esecutive. Le principali strutture dei Gangli della Base sono costituite dalle striato che comprende il putamen ed il caudato (c.d. "neostriato"), lo striato ventrale, il globo pallido ("paleostriato", suddiviso in pallido interno, ed esterno) ed inoltre dalla sostanza nera (pars compacta, e pars reticulata) e dal nucleo subtalamico di Luys.

Un danno allo striato è plausibilmente associato all'eziologia dell'ADHD⁴. In primo luogo, dato che è localizzato in una zona di confine critica per l'approvvigionamento arterioso ed è esposto a compromissioni della circolazione, lo striato è vulnerabile a complicazioni perinatali ipossiche, che si verificano più spesso del normale in soggetti che in seguito sviluppano l'ADHD. In secondo luogo, lesioni sperimentali allo striato producono, negli animali, iperattività ed una caduta delle performance nella memoria di lavoro e nella inibizione della risposta. Terzo, lo striato è una delle sedi più ricche di sinapsi dopaminergiche e la dopamina è importante nella regolazione delle funzioni striatali. Infine, i farmaci stimolanti, comunemente usati per trattare l'ADHD, hanno effetti sullo striato.

Un crescente numero di evidenze nel brain-imaging supporta un ruolo dei gangli basali nel Disturbo da Deficit di Attenzione e/o Iperattività. Nove studi su tredici (69%) hanno evidenziato un caudato significativamente più piccolo, sia sul lato destro che sul lato sinistro^{5,6}, includendo, inoltre un minore volume totale in soggetti affetti rispetto ai non affetti in gemelli monozigoti discordanti per l'ADHD. Tutti e quattro gli studi sul pallido hanno messo in evidenza un minore volume, sia nella sezione destra che in quella sinistra, nei bambini con ADHD, rispetto ai non affetti.

Inoltre, un importante risultato è stato riportato da⁵, con la dimostrazione che le significative differenze del volume del nucleo caudato fra bambini con ADHD e soggetti di controllo, diminuiscono nel corso del tempo, come evidenziato da studi effettuati su soggetti più grandi (19 anni). Questa è l'unica regione studiata che ha mostrato una "normalizzazione" del cervello.

Questo dato suggerisce che gli studi sugli adulti con Disturbo da Deficit di Attenzione e/o Iperattività sono fondamentali per determinare la persistenza e la stabilità dei cambiamenti anatomici durante il corso di vita.

Malformazioni Arteriovenose Cerebrali

Le malformazioni arteriovenose (MAV) sono un ammasso di arterie e di vene arterializzate *aggrovigliate e dilatate* anormalmente che si ingrandiscono progressivamente e che possono produrre anomalie neurologiche per lesioni del tessuto nervoso adiacente mediante compressione, irritazione, storno di flusso ematico o sanguinamento. Alcune persone nascono con queste MAV e con il passare del tempo, l'eccessiva pressione delle arterie non può essere sostenuta dalle vene che si danneggiano. Questo causa una larga connessione di vasi che si sviluppano in una massa che tende ad aumentare la possibilità di un episodio emorragico nel corso del tempo. Queste malformazioni arteriovenose sono più soggette ad emorragia in una fascia di età compresa tra i 10 ed i 55 anni; dopo i 55 anni la possibilità che si verifichi un episodio emorragico diminuisce rapidamente. Prima dei 55 anni il rischio di emorragia è compreso tra il 3 ed il 4% per anno (con una probabilità di morte di circa l'1%).

Le MAV possono svilupparsi in sedi molto diverse all'interno del cervello e del midollo spinale, con differenti dimensioni. Molto frequentemente esse vengono individuate solo quando hanno determinato una sintomatologia evidente. Ad esempio se la MAV è localizzata nel centro che governa il linguaggio e determina una piccola crisi epilettica, il paziente può avere disturbi transitori del linguaggio, con difficoltà a parlare od a trovare le parole. Se la MAV ha sanguinato, il disturbo della parola può essere più grave e duraturo. Spesso dopo che una MAV ha sanguinato, i conseguenti deficit neurologici migliorano dopo alcuni giorni o settimane, ma ciò in larga misura dipende dalla sede e dall'estensione dell'emorragia. Queste malformazioni producono tre tipi di quadri clinici, relativamente distinti:

1. in quasi la metà dei casi esse sanguinano, producendo il quadro clinico dell'emorragia parenchimale o subaracnoidea. Le uniche caratteristiche distintive delle emorragie prodotte da queste malformazioni sono la tendenza a essere meno devastanti dal punto di vista neurologico rispetto a quelle causate dagli aneurismi ipertensivi o congeniti e una più alta percentuale di recidive durante gli anni;
2. insorgenza di epilessia focale;
3. presenza di deficit sensitivo-motori focali progressivi, poiché la formazione in accrescimento si comporta come un tumore o provoca ischemia progressiva.

Le complicanze di queste malformazioni sono correlate con la sede coinvolta con l'estensione, con il calibro, e quindi con il flusso che attraversa i vasi costituenti la malformazione.

La terapia consiste, quando possibile anatomicamente, nella rimozione chirurgica totale del nidus della malformazione, preceduta o meno da embolizzazione radiologica.

Quando la malformazione non è agredibile con la chirurgia, l'embolizzazione può essere utile per il controllo dei sintomi e per il contenimento temporaneo della progressione naturale della lesione, migliorando la qualità di vita del paziente.

La nostra ipotesi è che un'alterazione anatomica quale è la MAV, interessando le regioni cerebrali sopracitate, può contribuire alla patogenesi dell'ADHD.

Caso clinico

F.C. è un ragazzo di 11 anni, figlio di genitori non consanguinei. Nato da parto eutocico alla 39^a settimana, da gravidanza decorsa regolarmente; peso alla nascita 4,00 kg; tappe dello sviluppo psicomotorio acquisite tutte nella norma.

All'età di 7 anni i suoi insegnanti lo descrivevano come un bambino che mostrava in classe un comportamento dirompente ed oppositivo, con una particolare difficoltà a mantenere l'attenzione sia durante le attività strutturate, che durante le non strutturate. Il pediatra pose diagnosi di disturbo del comportamento, per cui fu prescritta e seguita una terapia psicomotoria, senza particolari modifiche del quadro clinico.

All'età di 10 anni, è giunto all'Unità di Neuropsichiatria Infantile della Seconda Università di Napoli per un sospetto di ADHD.

Nel corso dell'*assessment* psicodiagnostico si è evidenziata la presenza di uno stato persistente di iperattività, brevi tempi d'attenzione e comportamenti oppositivi. L'*assessment* ha incluso: colloqui clinici, osservazione comportamentale, esame neurologico, somministrazione di test standardizzati quali la scala d'intelligenza Wechsler (WISC-R); il Continuous Performance test, le scale SNAP-IV; ADHD-RS, le Conners Reating Scale.

La valutazione intellettuale ha mostrato un quoziente pari ad 86. L'osservazione clinica e la valutazione psicodiagnostica effettuata ha confermato la diagnosi di ADHD di tipo combinato.

La valutazione clinica è stata completata da indagini strumentali quali l'EEG in sonno e la risonanza magnetica dell'encefalo (RMN). Il tracciato elettroencefalografico ha documentato complessi onda-punta nella regione centro-laterale di sinistra. Le scansioni della risonanza magnetica hanno mostrato una MAV nella regione talamo-mesencefalica di sinistra ed idrocefalo del terzo ventricolo (Fig. 1). L'angiografia cerebrale ha confermato la MAV nei gangli basali sinistri ed un ritorno venoso sinistro (Fig. 2).

Discussione

In letteratura sono descritte diverse anomalie anatomiche cerebrali nei pazienti con ADHD, utilizzando però metodologie diverse, piccoli e grandi campioni, studi trasversali, con o senza esposizione a farmaci stimolanti. Gli

studi anatomici su ragazzi con ADHD hanno evidenziato un ridotto volume dell'encefalo in toto, del lobo frontale, dei gangli basali e del verme cerebellare. I risultati degli studi d'*imaging* delle strutture cerebrali di pazienti con ADHD mostrano sottili riduzioni del volume totale dell'encefalo e del volume del lobo frontale destro e del nucleo caudato.

In uno studio condotto su una popolazione di bambini con ADHD mediante risonanza magnetica funzionale, è stata evidenziata una alterazione funzionale dei gangli della base ⁷. In alcuni modelli neuroanatomici relativi alle funzioni attentive, viene evidenziata l'importanza della funzione del nucleo caudato e del lobo frontale. Studi comparativi tra bambini con e senza ADHD, hanno evidenziato differenze nella dimensione e nella simmetria del nucleo caudato. Il nucleo caudato riceve informazioni dalle regioni corticali implicate nelle funzioni esecutive e nei compiti attentivi ed è dimostrato che queste sono implicate morfologicamente e funzionalmente nei bambini affetti da ADHD. Lesioni a carico del putamen ventrale, che è parte dello striato ventrale o limbico, sono associate ad un aumentato rischio di "tratti" ADHD ⁸. Infine, i sintomi dell'ADHD fanno parte del corredo sintomatologico di una sindrome da disinibizione associata a disfunzione del circuito corti-

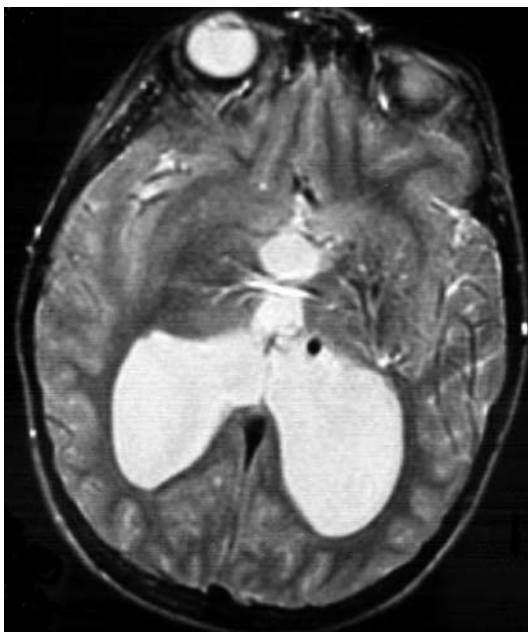


Fig. 1. Risonanza magnetica.

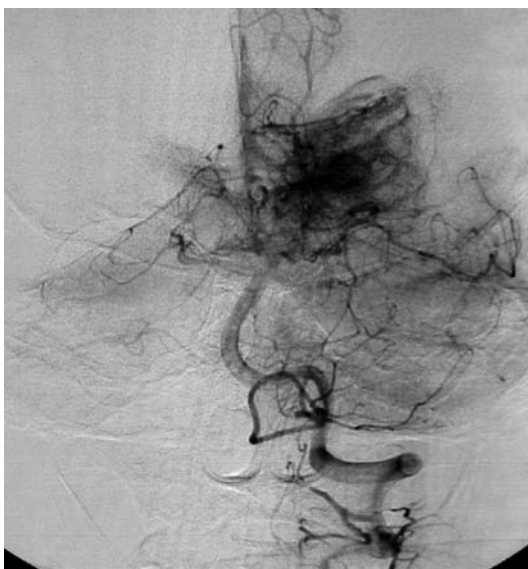


Fig. 2. Angiografia cerebrale.

co-striato-talamocorticale. Insieme alle anomalie strutturali dell'ADHD descritte sopra, in accordo con i modelli teorici di anomalie dei circuiti fronto-striatali, questo studio, evidenziando e correlando una lesione anatomica nei gangli della base con sintomi coerenti alla diagnosi di ADHD, fornisce un ulteriore sostegno ai modelli della fisiopatologia dell'ADHD.

Riassunto

Le malformazioni artero-venose (MAV) sono lesioni congenite dovute ad un'anomalia di sviluppo del sistema vascolare embrionale, caratterizzate da una comunicazione diretta, patologica, tra arterie e vene. La genesi è rintracciabile in una differenziazione aberrante del mesoderma durante lo sviluppo embrionale. Gli Autori segnalano il caso di un soggetto di sesso maschile di 11 anni con una asintomatica malformazione artero-venosa dei gangli basali associata al Deficit d'Attenzione e/o Iperattività (ADHD).

Bibliografia

- ¹ Barkley RA. *Attention-deficit hyperactivity disorder*. Sci Am 1998; 279:66-71.
- ² Giedd JN, Blumenthal J, Molloy E, Castellanos FX. *Brain imaging of attention deficit/hyperactivity disorder*. Ann N Y Acad Sci 2001;931:33-49.
- ³ Castellanos FX, Sharp WS, Gottesman RF, Greenstein DK, Giedd JN, Rapoport JL. *Anatomic brain abnormalities in monozygotic twins discordant for attention deficit disorder*. Am J Psychiatry 2003;160:1693-6.
- ⁴ Lou H. *Etiology and pathogenesis of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD); significance of prematurity and perinatal hypoxic-haemodynamic encephalopathy*. Acta Paediatr 1996;85:1266-71.
- ⁵ Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. *Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder*. JAMA 2001;288:1740-8.
- ⁶ Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingrad R, Kennedy D, Biederman J. *Volumetric MRI analysis: Comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls*. Neurology 1997;48:589-601.
- ⁷ Hill DE, Yeo RA, Campbell RA, Hart B, Vigil J, Brooks W. *Magnetic resonance imaging correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder in children*. Neuropsychology 2003;17:496-506.
- ⁸ Max JE, Fox PT, Lancaster JL, Kochunov P, Mathews K, Manes FF, et al. *Putamen lesions and the development of attention-deficit/hyperactivity symptomatology*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001;41:563-71.