

LE SINDROMI PERIODICHE DELL'INFANZIA

Periodic syndromes of childhood

O. Bruni
L. Novelli
A. Mallucci*
M. della Corte*
L. Berillo**
R. Ferri***

*Dipartimento di Psicologia dei Processi di Sviluppo e Socializzazione, Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma; * Facoltà di Medicina e Psicologia, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Sapienza Università di Roma; ** Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Facoltà di Medicina e Odontoiatria, Sapienza Università di Roma; *** U.O. di Neurologia IC, IRCCS Oasi, Troina (EN)*

RIASSUNTO

Le sindromi periodiche dell'infanzia sono dei disturbi accessuali e ricorrenti, caratterizzate principalmente da dolore e/o sintomi neurovegetativi che vengono considerate dei precursori dell'emicrania. Nella seconda classificazione internazionale dei disturbi emicranici (ICHD-II) sono incluse: emicrania addominale (EA); vomito ciclico (VC); vertigine parossistica benigna (VPB); torcicollo parossistico benigno (TPB); emiplegia alternante dell'infanzia. Altri sintomi periodici non inclusi nell'ICHD-II, sono i dolori ricorrenti agli arti (DA), i dolori addominali ricorrenti (DAR); la cinetosi. In questa review verranno descritte le più comuni sindromi periodiche analizzando i criteri diagnostici, le relazioni con emicrania e sonno e i nuovi approcci terapeutici.

SUMMARY

"Periodic syndromes of childhood", characterized by pain and/or autonomic symptoms, are precursors of migraine, as included in the second edition of the International Classification of Headache Disorders (ICHD-II). Their presentation is characterized by an episodic pattern with intervals of complete health. The ICHD-II lists: abdominal migraine, cyclic vomiting, benign paroxysmal vertigo, benign paroxysmal torticollis, alternating hemiplegia of childhood. Other periodic symptoms not included in the ICHD-II, are recurrent limb pain, recurrent abdominal pain and motion sickness. This review describes the most common periodic syndromes and analyzes their diagnostic criteria, relations with migraine and sleep and novel therapeutic approaches.

INTRODUZIONE

Le sindromi periodiche sono dei disturbi accessuali e ricorrenti, per lo più di tipo algico e/o neurovegetativo, che hanno uno stretto rapporto, probabilmente anche patogenetico, con l'emicrania, caratterizzati principalmente da dolore e/o sintomi neurovegetativi¹⁻³.

Nella seconda classificazione internazionale dei disturbi emicranici (ICHD-II) sono state incluse alcune sindromi periodiche, considerate come precursori emicranici (Tab. I):

- emicrania addominale (EA) 1.3.2;
- vomito ciclico (VC) 1.3.1;
- vertigine parossistica benigna (VPB) 1.3.3;
- torcicollo parossistico benigno 1.3.5;
- emiplegia alternante dell'infanzia 1.3.4.

Altri sintomi periodici da tenere in considerazione, anche se non inclusi nell'ICHD-II, sono: i dolori ricorrenti agli arti (DA), i dolori addominali ricorrenti (DAR) e la cinetosi⁴.

È stato osservato come la prevalenza dell'emicrania sia aumentata in modo significativo nei bambini con sindromi periodiche, soprattutto nei bambini con EA⁴. La prevalenza complessiva delle sindromi periodiche è pari all'1,8% nella popolazione generale e al 9,8% nei pazienti emicranici⁵.

PAROLE CHIAVE

Sindromi periodiche infantili - Emicrania - 5-idrossitriptofano

KEY WORDS

Childhood periodic syndrome - Migraine - L-5-Hydroxytryptophan

TAB. I. Criteri diagnostici delle sindromi periodiche dell'infanzia (ICHD-II).

Almeno 5 attacchi devono soddisfare i criteri B e C. Attacchi episodici, stereotipati, di intensa nausea e vomito, di durata compresa tra 1 ora e 5 giorni
Il vomito durante gli attacchi dura almeno 1 ora
Gli intervalli di tempo tra un attacco e l'altro non presentano alcuna sintomatologia
I sintomi non attribuibili ad altri disturbi

Da tempo è noto come l'emicrania non abbia come unico sintomo il mal di testa, anzi, questo, è spesso associato a una serie di altri disturbi come vertigini, nausea, dolore addominale, ecc... In particolare, in età evolutiva, questi sintomi possono essere presenti anche in assenza di cefalea, e possono precedere di diversi anni, lo sviluppo dell'emicrania⁴. Proprio per questo motivo, oggi, le sindromi periodiche infantili, sono considerate un precursore dell'emicrania.

Il processo diagnostico inizia con un'accurata anamnesi E un esame obiettivo completo, seguito da analisi di laboratorio e indagini endoscopiche specie in bambini che presentino vomito ciclico o emicrania addominale⁴.

EMICRANIA ADDOMINALE

L'emicrania addominale (EA) del bambino si caratterizza per episodi di dolore addominale, di grado moderato o severo, localizzato prevalentemente lungo la linea mediana e periombelicale. L'insorgenza è acuta e la durata variabile tra 1 e 72 ore.

Gli attacchi si presentano intervallati a periodi di settimane o mesi, durante i quali non sono presenti

sintomi, e sono spesso accompagnati da nausea, vomito, pallore o rossore del volto, fotofobia, occhiaie e perdita dell'appetito e ritiro sociale¹⁴. Gli attacchi, nella maggioranza dei casi, riconoscono dei fattori scatenanti come stress emotivi, stanchezza fisica, viaggi prolungati e irregolarità del ritmo sonno/veglia.

La risoluzione dei sintomi è improvvisa, così come la loro insorgenza, spesso preceduta da segnali aspecifici come cambiamenti d'umore o da una vera e propria aura (fosfeni, abbassamento del visus, sopore, sensazione di formicolio, sensazione di fatica muscolare). Nell'anamnesi familiare o patologica remota dei pazienti con EA vi è spesso una storia di emicrania, anche se, il mal di testa è quasi sempre assente durante gli attacchi addominali. L'età media d'insorgenza è di 7 anni, con un picco intorno ai 10 anni. La prevalenza nella popolazione pediatrica generale è stimata intorno al 2,4-4,1% con una preferenza per il sesso femminile. Molti bambini che soffrono di EA sviluppano in seguito cefalea: in uno studio condotto su 54 bambini, dopo un *follow up* di 10 anni, il 61% non presentava più EA ma, il 70% dei casi aveva sviluppato cefalea¹⁴. La diagnosi è prevalentemente d'esclusione, in seguito a valutazioni gastrointestinali e metaboliche con esito negativo (Tab. II).

TAB. II. Criteri diagnostici per Emicrania Addominale (EA).

Almeno 5 attacchi devono soddisfare i criteri B, C e D
Attacchi di dolore addominale di durata compresa tra 1 e 72 ore (non trattati o trattati senza successo)
I dolori addominali hanno le seguenti caratteristiche: 1. Localizzazione sulla linea mediana, periombelicali o poco localizzati 2. Dolore sordo o semplice dolenzia 3. Intensità moderata o severa
Durante i dolori addominali si verificano almeno 2 tra: 1. Perdita dell'appetito 2. Nausea 3. Vomito 4. Pallore
I sintomi non sono attribuibili ad altri disturbi

La diagnosi differenziale deve essere fatta con i disturbi urogenitali, l'ulcera peptica, le colecistiti, l'ostruzione duodenale, il reflusso gastroesofageo, la malattia di Crohn, la sindrome dell'intestino irritabile e, nei casi in cui ci sia un'alterazione dello stato di coscienza, disturbi critici (come l'epilessia). L'emicrania addominale dovrebbe anche essere differenziata dalla sindrome da dolori addominali ricorrenti (DAR). Nell'emicrania addominale non sono presenti né diarrea né costipazione, caratteristica che la contraddistingue dalla sindrome dell'intestino irritabile. L'esame fisico è negativo, così come semplici test quali esame delle urine, urinocoltura, esami ematochimici di routine, e gli indici di infiammazione. Qualora il bambino soddisfi i criteri diagnostici non sono necessarie indagini più complesse, ma una presentazione tipica può richiedere ulteriori indagini come l'ecografia addominale e il dosaggio delle porfirine urinarie ⁴.

Le cause dell'emicrania addominale non sono ancora state chiarite: recenti ipotesi hanno identificato nell'instabilità autonoma il fattore patogenetico primario ⁴. Altre ipotesi circa l'eziologia coinvolgono i disturbi dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, i disturbi mitocondriali e le anomalie dei canali ionici. Il sistema nervoso centrale (SNC) e il sistema nervoso enterico esercitano un effetto diretto l'uno sull'altro ⁶. In accordo con uno dei meccanismi proposti, lo stress contribuirebbe a incrementare l'eccitazione nel SNC, rilasciando neuropeptidi e neurotrasmettitori che, a loro volta, porterebbero alla disregolazione del sistema gastrointestinale ⁴.

SINDROME DEL VOMITO CICLICO

La sindrome del Vomito Ciclico (VC) è caratterizzata da episodi ricorrenti e auto-limitantesi di nausea e vomito intensi, intervallati da periodi di benessere. La sindrome è descritta in tutte le razze ed etnie, con una preferenza per il sesso femminile (rapporto donne/

uomini 60/40) e una prevalenza tra lo 0,04% e l'1,9% nella popolazione pediatrica generale ⁴. In età pediatrica il VC costituisce così la seconda causa di vomito ricorrente nei bambini dopo la malattia da reflusso gastroesofageo ^{4,7}. L'età media d'insorgenza è 5 anni, ma la diagnosi avviene spesso con un ritardo di qualche anno ^{4,7,9}.

La sindrome è definita in base a criteri diagnostici specifici (ICHD-II, Tab. III) e in base all'assenza di positività ai test di laboratorio, radiografici ed endoscopici. I bambini affetti da VC presentano segni e sintomi stereotipati per insorgenza, durata e caratteristiche cliniche ^{4,7,10}. È possibile identificare quattro fasi:

fase inter-episodica: per lo più libera da sintomi;
 fase prodromica: ha una durata media di 1,5 ore e inizia quando il paziente comincia ad avvertire nausea e a manifestare segni autonomi, ipotonia muscolare, pallore, letargia o apatia. In questa fase, il bambino è ancora in grado di assumere correttamente un'eventuale terapia orale;

fase emetica: dura in media 24 ore ed è caratterizzata da vomito intenso (circa 6 attacchi/ora), spesso biliare, accompagnato da nausea disabilitante e da altri sintomi come anoressia, scialorrea, dolori addominali, mal di testa, foto e fonofobia. Frequente è la comparsa d'irritabilità e di segni di risposta allo stress (lieve rialzo termico, tachicardia, lieve rialzo pressorio);

fase di recupero: inizia con la scomparsa della nausea e si completa col ritorno dell'appetito in circa 6 ore. La durata totale di un episodio di VC varia da 2 ore a 10 giorni e gli episodi si verificano generalmente 4-12 volte l'anno, scomparendo del tutto dopo circa 10 anni dall'esordio ^{4,7}.

Gli episodi cominciano spesso la mattina presto o al risveglio e sono frequentemente scatenati da *stressors* di natura psicologica (eccitamento emotivo, questioni scolastiche, ecc.) e fisica (infezioni, privazione di sonno, ecc.). Questa caratteristica, insieme alla presenza

TAB. III. Criteri diagnostici per il Vomito Ciclico (VC).

Almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri B e C
Attacchi episodici, stereotipati, di nausea e vomito intensi, di durata compresa tra 1 ora a 5 giorni
Il vomito durante gli attacchi è presente almeno 4 volte in 1 ora e/o per almeno 1 ora
Gli intervalli tra un attacco e l'altro non presentano sintomi
I sintomi non sono attribuibili ad altri disturbi

di storia familiare di emicrania e di caratteristiche cliniche e di presentazione simili tra le due patologie, ha portato a evidenziare lo stretto legame tra emicrania e VC: il 75% dei bambini affetti da VC presenterà emicrania entro i 18 anni^{7 11}.

La diagnosi si basa sulla valutazione clinica e sull'esclusione di altre possibili cause con simile sintomatologia¹². Un'accurata anamnesi e l'esame fisico sono utili a identificare segni che possono indirizzare verso una diagnosi differenziale¹⁰: vomito biliare, dolorabilità addominale e/o dolore addominale grave che dovrebbe suscitare il sospetto di occlusione intestinale intermittente da malrotazione con volvolo e aderenze post-operatorie/stenosi, malattie della colecisti, cisti del coledoco, epatite, pancreatite, o una ostruzione del giunto uretero-pelvico, o addirittura ulcera se il vomito si accompagna a ematemesi.

In presenza di attacchi precipitati da malattie intercorrenti, digiuno, e/o cibo ad alto contenuto proteico si deve sospettare un disturbo metabolico, come i disordini dell'ossidazione degli acidi grassi, del ciclo dell'urea, del metabolismo degli acidi organici o del metabolismo degli aminoacidi e del metabolismo energetico mitocondriale. Infine, riscontri neurologici focali o progressivi, come un'atassia di nuova insorgenza, disturbi dei movimenti oculari, asimmetria motoria, disturbi dell'andatura, blocco o regressione dello sviluppo, recenti cambiamenti di personalità, possono giustificare il ricorso a indagini come la risonanza magnetica nucleare (RMN).

Sebbene bambini al di sotto dei 2 anni di età possano presentare sindrome del vomito ciclico, disordini chirurgici e metabolici gravi sottostanti sono molto frequenti, e sono molto difficili da diagnosticare in tale range di età⁴.

La fisiopatologia della sindrome del vomito ciclico coinvolge vie neurali centrali e mediatori neuroendocrini implicati nelle vie cerebro-intestinali afferenti ed efferenti che mediano i meccanismi di nausea e vomito¹³⁻¹⁵ con un ruolo patogenetico addizionale per fattori autonomici, gastrointestinali, neuroendocrini centrali e del metabolismo mitocondriale. Fattori scatenanti comuni (es. psicologici o infezioni) avvierebbero la cascata del vomito in pazienti con specifici fattori di suscettibilità (come storia familiare di emicrania, disfunzione autonoma e gastrointestinale, o deficit ener-

getico attribuibile a disfunzione mitocondriale)^{14 18}. Uno squilibrio del sistema autonomico simpatico giocherebbe un ruolo di primo piano, aumentando la suscettibilità ai segnali emetici centrali.

VERTIGINE PAROSSISTICA BENIGNA

La Vertigine Parossistica Benigna (VPB) è caratterizzata da improvvisa paura di cadere associata a perdita dell'equilibrio ed eventuale caduta a terra. La prevalenza nella popolazione pediatrica è stimata intorno al 2-2,6%, l'età d'insorgenza è compresa tra i 2 e i 4 anni e la distribuzione è uguale in entrambi i sessi¹⁷⁻²¹. L'esordio è improvviso, la mimica facciale del bambino esprime paura e ansia, il bambino cerca subito un supporto a cui aggrapparsi. Non vi è mai perdita di coscienza, ma si può notare la presenza di nistagmo. Di comune riscontro i sintomi neurovegetativi associati, come pallore, nausea, sudorazione profusa, fono e fotofobia, posture anomale del capo. Il vomito è piuttosto frequente e intenso. Gli episodi hanno generalmente una durata inferiore ai 5 minuti, e raramente proseguono fino a un massimo di 48 ore; si risolvono generalmente in seguito a un periodo di sonno e alcuni bambini provano sollievo sdraiandosi o assumendo la posizione seduta^{1 4}.

Gli attacchi possono essere giornalieri o comparire da 1 a 3 volte al mese, tendono a essere più frequenti all'esordio della patologia e a presentarsi più raramente con il progredire dell'età. Spesso, gli episodi si verificano a grappoli per poi scomparire per settimane o mesi^{17 22}.

Si possono riscontrare dei fattori scatenanti per mezzo di stimolazione labirintica (giostre, altalene, ecc.) ma anche triggers come risvegli, rialzo termico, stanchezza o eventi stressanti²⁰. I criteri diagnostici sono quelli dell'ICHD-II (Tab. IV); il tracciato EEG di veglia, di sonno e durante gli episodi risulta nella norma, così come negativi risultano gli esami audiometrici, impedenziometrici e vestibolari⁴.

Oltre a una storia personale di mal d'auto e di atopia è di riscontro comune una storia familiare di emicrania^{18 20 21}. Abu-Arafeh e Russel¹⁸ hanno dimostrato una maggiore prevalenza di emicrania in pazienti con VPB e una maggiore prevalenza di VPB nei pazienti emicranici rispetto ai controlli. Alcuni autori hanno

TAB. IV. Criteri diagnostici per Vertigine Parossistica Benigna (VPB).

Almeno 5 attacchi che soddisfino il criterio B
Episodi multipli di vertigine severa, ad insorgenza improvvisa e auto-risolventesi in minuti o ore
Esame obiettivo neurologico, esame audiometrico e funzioni vestibolari nella norma negli intervalli tra gli attacchi
EEG nella norma

ipotizzato che la VPB possa essere una variante a insorgenza precoce dell'emicrania basilare²³ o comunque costituire un precursore²⁴. La VPB scompare dopo qualche mese o qualche anno, generalmente intorno al quinto anno d'età^{20 21}; l'evoluzione in emicrania è frequente mentre a breve termine i pazienti possono sviluppare un'altra sindrome periodica, come ad esempio il VC^{20 25 26}.

La diagnosi differenziale dovrebbe includere la vertigine parossistica benigna posizionale e l'atassia episodica. La vertigine parossistica benigna posizionale è la più frequente labirintopatia nell'uomo ed è causata dal distacco massivo degli otoliti dalla macula utricolare, sebbene sia rara nei bambini. È importante anche escludere l'epilessia, neurinomi e tumori dell'angolo ponto-cerebellare o della fossa cranica posteriore, la malattia di Ménière, e le neuroniti vestibolari.

La vertigine parossistica benigna dovrebbe anche essere differenziata dalla vertigine idiopatica come sintomo di accompagnamento dell'emicrania perché molti bambini con emicrania (tipicamente in un range di età maggiore rispetto a quello di presentazione della vertigine parossistica benigna) possono riferire vertigine o prima o durante l'attacco emicranico.

La patogenesi non è ancora chiarita, anche se si suppone che i processi implicati interessino selettivamente il tronco cerebrale nella regione dei nuclei vestibolari e le vie vestibolo-cerebellari. Marcelli et al. (2006) hanno suggerito che la patogenesi potrebbe essere correlata a un'azione diretta (cupulolitiasi) o indiretta (canalilitiasi) sulla cupola, generata da uno spostamento gravitazionale della massa degli otoliti che si presenta durante i movimenti sul piano verticale²⁵. Altri suggeriscono che la vertigine parossistica benigna possa essere correlata a un disturbo vascolare transitorio che produce ischemia dei nuclei vestibolari e delle loro vie, come avviene in altri territori vascolari durante l'emicrania tipica²⁶.

L'EEG in stato di veglia e in sonno, o anche durante un episodio, risulta normale e l'esame audiologico è sempre negativo.

ALTRE SINDROMI PERIODICHE NON INCLUSE NELLA ICHD-II

Vi sono altri sintomi ricorrenti nel bambino che presentano una stretta associazione con l'emicrania e che per questo sono stati nel tempo definiti suoi equivalenti o precursori. Sebbene non inclusi in classificazioni ufficiali, vanno comunque tenuti in considerazione per un loro corretto inquadramento diagnostico³.

TORCICOLLO PAROSSISTICO BENIGNO

Il torcicollo parossistico benigno viene presentato in appendice nella ICHD-II³ come una rara discinesia parossistica caratterizzata da attacchi ricorrenti di torcicollo. I criteri diagnostici includono la presenza di attacchi, nella prima infanzia, caratterizzati dalla flessione del collo su un lato con o senza rotazione, di durata da minuti a giorni e che si risolvono spontaneamente con tendenza a ripresentarsi mensilmente. Gli attacchi possono essere accompagnati da pallore, irritabilità, senso di malessere, vomito, atassia, mentre l'esame obiettivo neurologico risulta negativo negli intervalli tra gli episodi. La diagnosi differenziale include reflusso gastroesofageo, distonia torsionale idiopatica, crisi parziali complesse, e specialmente tumori della fossa posteriore e disfunzioni (alterazioni) della giunzione cranio cervicale⁴.

L'eziopatogenesi del torcicollo parossistico benigno è sconosciuta. Alcuni autori suggeriscono la presenza di un disturbo vestibolare sottostante come una labirintite^{27 28}. Altri sostengono il coinvolgimento delle regioni centrali vestibolari o delle vie vestibolo-cerebellari²⁹⁻³¹. Forse è coinvolta l'immaturità cerebrale o di alcuni

neurotrasmettitori durante un periodo limitato della vita. L'ipotesi di una canalopatia è stata considerata in relazione a una mutazione nel gene *CACNA1A*³². Giffin et al.³² suggeriscono che la corteccia cerebellare, dove il gene *CACNA1A* è espresso abbondantemente, probabilmente contribuisce all'espressione del torcicollo parossistico benigno. Inoltre sono stati dimostrati una riduzione del metabolismo del glucosio nella corteccia cerebellare e nei gangli basali, e un decremento della perfusione nella corteccia basale e temporale³³.

DOLORI ADDOMINALI RICORRENTI

I dolori addominali ricorrenti (DAR) sono stati definiti da Apley e Naish³⁴ secondo i seguenti criteri:

a) *tre o più episodi di dolore addominale sufficientemente gravi da influenzare le attività quotidiane del bambino;*

b) *sintomi presenti da 3 mesi.*

In base a questi criteri, la prevalenza è intorno al 19% e l'incidenza nella popolazione pediatrica generale è di poco superiore al 10%. Il sesso femminile è lievemente più colpito dei maschi (4:3) e la fascia d'età più colpita è quella che va dagli 8 ai 10 anni, con un secondo picco d'incidenza nelle femmine all'inizio dell'adolescenza.

In uno studio recente, secondo le stime dei pediatri il 15,3% delle visite nello studio pediatrico sono per DAR mentre solo l'1,2% per sindrome del colon irritabile.

Sul piano diagnostico terapeutico l'intervento più frequente è l'esclusione di cause biologiche e mediche (allergie alimentari) e la dieta (nominata dal 35,6% dei pediatri), seguita da sostegno e rassicurazione (20,1% dei pediatri) e trattamento sintomatico del dolore (11,1% dei pediatri), con farmaci o massaggio; la psicoterapia è menzionata solo nel 3,8% dei casi e la terapia comportamentale nel 3,3% dei casi; tecniche di rilassamento nel 2% e infine nessuna terapia nel 3,3%³⁵.

Secondo Starfield et al.³⁶; il DAR è responsabile di circa il 2-4% di tutte le visite negli studi del pediatra. I DAR psicogeni (80-90% dei DAR) possono presentarsi quotidianamente o diverse volte a settimana o al mese e sono caratterizzati da un do-

lore generalmente vago e mal definito che però può talvolta essere crampiforme, a tipo colica, o pungente, spesso periombelicale.

Nella diagnosi di DAR il primo passo è quello di escludere la natura organica della sintomatologia³⁷. I DAR di natura organica sono spesso riconducibili a patologie del tratto gastrointestinale quali: malattia infiammatoria intestinale, appendicite cronica, ulcera peptica, infezione da *Helicobacter pylori*, parassitosi (soprattutto in aree endemiche), uropatie e anemia falciforme. Nelle adolescenti, cause possibili sono la malattia infiammatoria pelvica e la presenza di una cisti ovarica³⁸. È infine importante valutare la presenza di sindrome dell'intestino irritabile³⁹⁻⁴¹.

Una gastroduodenoscopia dovrà essere considerata solo nelle forme con dolore epigastrico o comunque nei quadranti addominali superiori, in associazione a segni o sintomi suggestivi di malattia organica quali perdita di peso, anoressia e/o anemia, in associazione a una morbilità significativa, quali prolungate assenze da scuola, ripetute ospedalizzazioni, limitazione delle usuali attività quotidiane. Un'ulteriore indicazione all'endoscopia potrà essere la non risposta alla terapia con antiacidi³⁷.

Sul piano prognostico, se i bambini DAR non vengono trattati in modo appropriato presenteranno più dolore addominale, più sintomi somatici, più menomazioni funzionali, un uso più frequente dei servizi sanitari e più sintomi internalizzanti (ansia, depressione) rispetto ai bambini sani.

Campo et al.⁴² hanno mostrato come un gruppo di 28 bambini affetti da DAR avevano un rischio maggiore di depressione, disturbi d'ansia e ipocondria, più disturbi somatici, un livello inferiore di funzionamento e assumevano più farmaci psicoattivi.

Un ulteriore studio, rilevando le analogie fra i DAR e la cefalea del bambino riguardo ai fattori scatenanti, comorbilità, peso sulla vita familiare e individuale, e per tendenza alla cronicizzazione, ha anche evidenziato un profilo psicologico simile al Child Behavior Checklist (CBCL), con tendenza significativa alla internalizzazione (ansia, umore e disturbi somatici in ambedue le condizioni)⁴³.

La patogenesi dei dolori addominali ricorrenti non è del tutto chiarita, tuttavia, le somiglianze e le strette relazioni con l'emigrania e con i sintomi internalizzanti

(depressione) e l'efficacia di farmaci serotonergici fanno supporre che anche nei DAR vi sia una disfunzione del sistema serotonergico. Inoltre, negli ultimi 20 anni, è stato riconosciuto il ruolo della serotonina nella regolazione della motilità gastrointestinale e questo ha portato allo sviluppo di nuovi trattamenti per i disturbi gastrointestinali (es. antidepressivi triciclici)^{44 45}. La serotonina, rilasciata dalle cellule enterocromaffini della mucosa, stimola le terminazioni nervose dei neuroni afferenti primari intrinseci del sistema nervoso enterico che coordinano le funzioni secretorie e motorie dell'intestino^{44 45}. Uno squilibrio nei livelli di 5-HT nel sistema nervoso enterico e nell'intestino sono stati associati a vari disturbi gastrointestinali funzionali.

TRATTAMENTO DELLE SINDROMI PERIODICHE

Trattamento non farmacologico

Il primo passo nel trattamento delle sindromi periodiche infantili consiste nel rassicurare i genitori circa la natura benigna del disturbo, così da creare un clima sereno e meno ansioso rispetto al problema e alla sua risoluzione.

È stato riportato come vi siano diversi fattori precipitanti e predisponenti l'insorgenza degli attacchi, tra cui, ad es., abitudini alimentari, stile di vita, ritmo sonno-veglia, ecc...⁴. Il clinico dovrebbe individuarli, attraverso un'indagine accurata dello stile di vita e delle abitudini del bambino, e dei genitori stessi per rieducarli a un corretto stile di vita. L'educazione preventiva, di per sé, può essere in grado di apportare benefici anche senza l'intervento di un trattamento farmacologico, così come avviene per l'emigrania⁴⁶. Nel caso specifico delle allergie alimentari, escludere dalla dieta l'alimento allergizzante risolve e migliora i sintomi.

Le altre tecniche non farmacologiche utilizzate nel trattamento delle sindromi periodiche includono: tecniche di rilassamento, psicoterapia, trattamento sintomatico del dolore (es. nel caso dei DAR, massaggi addominali).

Trattamento farmacologico

In alcune forme di sindromi periodiche l'utilizzo di una terapia profilattica è adeguata qualora i sintomi si presentino con una frequenza superiore a una volta al

mese, siano difficili da bloccare o risultino particolarmente gravi e disabilitanti.

La terapia d'attacco dovrebbe essere utilizzata già durante la fase prodromica, ovvero, quando si manifestano tutta una serie di sintomi che si sa essere precursori dell'attacco: ad esempio, nel caso del vomito ciclico, il senso di nausea che anticipa il vomito. Sia gli antiemetiche che gli antiemetici vengono utilizzati come farmaci di fase acuta. Largamente utilizzato per interrompere le crisi, anche nella fase emetica, è l'ondansetron (5-HT₃ antagonista), farmaco nato per il trattamento del vomito da chemioterapici⁴⁷ mentre il sumatriptan (agonista selettivo della serotonina) è efficace in pazienti > 12 anni con diatesi o storia familiare di emigrania¹⁰.

In ogni caso, la task force della *North American Society* di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica raccomanda l'utilizzo della ciproptadina (farmaco antistaminico e antiserotonergico) come farmaco di prima scelta in bambini di cinque anni o più piccoli. L'amitriptilina e il propranololo sono invece indicati in bambini più grandi.

È stata valutata, inoltre, l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza del citalopram nel trattamento dei dolori addominali ricorrenti e dei disturbi di internalizzazione in comorbidità. L'84% dei soggetti ha risposto positivamente al citalopram senza particolari effetti collaterali; le valutazioni di dolore addominale, ansia, depressione, altri sintomi somatici e alterazioni funzionali erano tutte migliorate in modo significativo⁴⁸. Queste terapie, tuttavia, devono essere somministrate dopo una accurata diagnosi in quanto potrebbero interferire negativamente con la sindrome del colon irritabile (IBS) che si ritrova, nei soggetti con CVS, con un'incidenza circa 3 volte maggiore che nei soggetti normali⁴⁷.

Kakisaka et al.⁴⁹ hanno riportato un caso diagnostico come emigrania addominale trattato con successo con sumatriptan intranasale, basandosi sull'ipotesi che la fisiopatologia dell'emigrania addominale era simile a quella dell'emigrania. L'efficacia può essere ricollegata al fatto che nella patogenesi dell'emigrania è stata ipotizzata una disfunzione serotonergica e l'efficacia del sumatriptan, un serotonino-agonista 1B/1D, negli attacchi di emigrania sostiene questa ipotesi⁵⁰. Un ulteriore supporto viene dall'efficacia di pizotifen

(antagonista dei recettori della serotonina 5-HT₂) nell'emicrania addominale dell'adulto e del bambino ⁵¹.

L'utilizzo delle benzodiazepine, favorisce l'addormentamento nel bambino, e quindi, nella maggior parte dei casi, porta alla risoluzione dell'episodio, ma, porta con se tutti gli effetti collaterali tipici di questa categoria di farmaci (es., sonnolenza, irritabilità e sviluppo di tolleranza).

Utilizzo del 5-idrossitriptofano (5-HTP)

L'intervento nutrizionale è stato impiegato da decenni per indagare il sistema serotoninergico, coinvolto nella patogenesi dei diversi disturbi psichiatrici, soprattutto la depressione. È noto che la depressione e altri disturbi psichiatrici coincidono spesso con disordini gastrointestinali funzionali e che la serotonina è un mediatore dell'asse cervello-intestino e ha un ruolo fondamentale nella regolazione dell'appetito e della sazietà.

La deplezione acuta di triptofano (ATD) è stata utilizzata negli ultimi dieci anni in psichiatria, e studi recenti dimostrano che può alterare l'asse cervello-intestino e il metabolismo intestinale della serotonina. Utilizzando il metodo ATD, in pazienti con IBS sono stati osservati un peggioramento dei sintomi gastrointestinali e di ansia e cambiamenti nella percezione viscerale. Sempre nell'IBS, un recente studio, ha osservato come i pazienti affetti da questa sindrome, presentino un incremento nel rilascio spontaneo del 5-HTP e che proprio questo fattore possa essere correlato alla severità dei sintomi di dolore addominale ⁵².

Sulla base dei dati esposti, in relazione alla fragilità dell'età da trattare e alla prevalenza del disturbo negli studi pediatrici, può sembrare eccessivo trattare dei disturbi funzionali con farmaci antidepressivi ma potrebbe essere utile la somministrazione di un precursore della serotonina come il triptofano o il 5-HTP. Una fonte naturale di 5-HTP è il seme della pianta *Griffonia simplicifolia* dell'Africa occidentale. Il triptofano,

dopo l'assunzione orale, viene convertito dal fegato e intestino a 5-HTP e quindi a serotonina; pertanto, ci si può aspettare che la somministrazione di 5-HTP provochi un aumento dei livelli intestinali di 5-HT.

Il 5-HTP è un metabolita intermedio nella sintesi della serotonina; l'aminoacido L-triptofano viene convertito a 5-HTP da parte dell'enzima triptofano-idrossilasi. Fattori come lo stress, l'insulino-resistenza, la carenza di vitamina B₆ e l'ipomagnesiemia inibiscono l'attività della triptofano-idrossilasi. I livelli di serotonina nel cervello sono fortemente dipendenti dai livelli di 5-HTP e L-triptofano nel sistema nervoso centrale (SNC).

Il magnesio ha un ruolo nella promozione del sonno umano, agendo come cofattore nella sintesi della melatonina, stimolando l'attività della triptofano idrossilasi e della serotonina-N-acetil-transferasi. Inoltre a livello del SNC, il magnesio sembra avere un ruolo di regolazione della funzione di diversi neurotrasmettitori (acetilcolina, acido gamma-aminobutirrico e N-metil-D-aspartato). È stato evidenziato che la carenza di magnesio è molto più frequente in chi soffre di emicrania rispetto ai controlli sani, pertanto bambini con emicrania o sindromi periodiche possono avere una carenza di magnesio a causa di una incapacità genetica di assorbire il magnesio o di escrezione di quantità eccessive di magnesio e quindi un trattamento empirico con magnesio sarebbe opportuno in tutti i malati di emicrania ^{53 54}.

Il 5-HTP, associato o meno al magnesio, è stato largamente usato negli anni 80 per i disturbi del sonno e la profilassi dell'emicrania, riducendo la durata e la frequenza degli attacchi, migliorando la latenza del sonno, aumentando il sonno REM e il sonno profondo ⁵⁵. Ci sono evidenze scientifiche di efficacia nei bambini con terrori notturni alla dose di 2 mg/kg ⁵⁶.

Data la supposta disfunzione del sistema serotoninergico alla base sia della cefalea che delle sindromi periodiche, sembra essere invece giustificato l'utilizzo di una sostanza come il 5-HTP che permette di regolare il tono serotoninergico.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Winner P. *Childhood periodic syndromes and migraine*. *Curr Pain Headache Rep* 2005;9:197-201.
- 2 Galli F, Tarantino S, Guidetti V. *Le Cefalee e i dolori addominali ricorrenti: oltre il dolore funzionale*. In: Cerrutti R, Guidetti V, eds. *Psicosomatica in età evolutiva. Dalla teoria alla pratica clinica*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2007, pp. 221-230.
- 3 *Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed.* *Cephalalgia* 2004;24(suppl 1):1-160.
- 4 Cuvellier J-C, Lépine A. *Childhood periodic syndromes*. *Pediatr Neurol* 2010;42:1-11.
- 5 Giffin NJ, Benton S, Goadsby PJ. *Benign paroxysmal torticollis of infancy: four new cases and linkage to CACNA1A mutation*. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:490-3.
- 6 Weydert JA, Ball TM, Davis MF. *Systematic review of treatments for recurrent abdominal pain*. *Pediatrics* 2003;111:e1-11.
- 7 Li BU, Misiewicz L. *Cyclic vomiting syndrome: a brain-gut disorder*. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:997-1019.
- 8 Li BUK. *Cyclic vomiting syndrome: the evolution of understanding of a brain-gut disorder*. *Adv Pediatr* 2000;47:1-44.
- 9 Prakash C, Staiano A, Rothbaum RJ, et al. *Similarities in cyclic vomiting syndrome across age groups*. *Gastroenterology* 2001;96:684-8.
- 10 Li BU, Lefevre F, Chelimsky GG, et al. *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:379-93.
- 11 Li BU, Murray RD, Heitlinger LA, et al. *Is cyclic vomiting syndrome related to migraine?* *J Pediatr* 1999;134:567-72.
- 12 Haghghat M, Rafie SM, Dehghani SM, et al. *Cyclic vomiting syndrome in children: Experience with 181 cases from southern Iran*. *World J Gastroenterol* 2007;13:1833-6.
- 13 Abell TL, Adams KA, Boles RG, et al. *Cyclic vomiting syndrome in adults*. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:269-84.
- 14 Tachè Y. *Cyclic vomiting syndrome: The corticotropin-releasing-factor hypothesis*. *Dig Dis Sci* 1999;44(Suppl 8):79S-86.
- 15 Sanger GJ, Andrews PL. *Treatment of nausea and vomiting: gaps in our knowledge*. *Auton Neurosci* 2006;129:3-16.
- 16 Mayer EA, Naliboff BD, Craig AD. *Neuroimaging of the brain-gut axis: from basic understanding to treatment of functional GI disorders*. *Gastroenterology* 2006;131:1925-42.
- 17 Basser LS. *Benign paroxysmal vertigo of childhood*. *Brain* 1964; 87:141-52.
- 18 Abu-Arafeh I, Russel G. *Paroxysmal vertigo as a migraine equivalent in children: a population-based study*. *Cephalalgia* 1995;15:22-5.
- 19 Russell G, Abu-Arafeh I. *Paroxysmal vertigo in children - An epidemiological study*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;49(Suppl 1):S105-7.
- 20 Drigo P, Carli G, Laverda AM. *Benign paroxysmal vertigo of childhood*. *Brain Dev* 2001;23:38-41.
- 21 Lindskog U, Odkvist L, Noaksson L, et al. *Benign paroxysmal vertigo in childhood: a long-term follow-up*. *Headache* 1999;39:33-7.
- 22 Fenichel GM. *Migraine as a cause of benign paroxysmal vertigo of childhood*. *J Pediatr* 1967;71:114-5.
- 23 Lewis DW, Gozzo Y, Avner M, et al. *Primary headache disorders in children, adolescents, and young adults*. In: Winner P, Lewis DW, eds. *Young adult and pediatric headache management*. Hamilton, Ontario, Canada: B.C. Decker 2005, pp. 41-115.
- 24 Heberden W. *Commentaries on the history and causes of diseases, 3rd ed.* London: Payne and Foss 1806.
- 25 Marcelli V, Piazza F, Pisani F, et al. *Neuro-otological features of benign paroxysmal vertigo and benign paroxysmal positioning vertigo in children: a follow-up study*. *Brain Dev* 2006;28:80-4.
- 26 Lanzi G, Balottin U, Fazzi E, et al. *Benign paroxysmal vertigo of childhood: a long-term followup*. *Cephalalgia* 1994;14:458-60.
- 27 Snyder CH. *Paroxysmal torticollis in infancy: A possible form of labyrinthitis*. *Am J Dis Child* 1969;117:458-60.
- 28 Eviatar L. *Benign paroxysmal torticollis*. *Pediatr Neurol* 1994;11:72.
- 29 Cataltepe SU, Barron TF. *Benign paroxysmal torticollis presenting as 'seizures' in infancy*. *Clin Pediatr (Phila)* 1993;32:564-5.
- 30 Deonna T, Martin D. *Benign paroxysmal torticollis in infancy*. *Arch Dis Child* 1981;56:956-9.
- 31 Sanner G, Bergstrom B. *Benign paroxysmal torticollis in infancy*. *Acta Paediatr Scand* 1979;68:219-23.
- 32 Giffin NJ, Benton S, Goadsby PJ. *Benign paroxysmal torticollis of infancy: Four new cases and linkage to CACNA1A mutation*. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:490-3.
- 33 John B, Klemm E, Haverkamp F. *Evidence for altered basal ganglia and cortical functions in transient idiopathic dystonia*. *J Child Neurol* 2000;15:820-2.
- 34 Apley J, Naish N. *Recurrent abdominal pains: a field survey of 1,000 school children*. *Arch Dis Child* 1958;33:165-70.
- 35 Schlarb A, Gulewitsch MD, Kasten IBG, et al. *Recurrent abdominal pain in children and adolescents - a survey among paediatricians*. *GMS Psycho-Social-Medicine* 2011;8:Doc02.
- 36 Starfield B, Hoekelman R, McCormick M. *Who provides health care to chil-*

- dren and adolescents in the United States? *Pediatrics* 1984;74:991-7.
- ³⁷ Milocco C, Facchini S, Pocecco M. *I dolori addominali ricorrenti*. *Medico e Bambino* 3/2000.
- ³⁸ Olden KW. *Diagnosis of irritable bowel syndrome*. *Gastroenterology* 2002;122:1701-14.
- ³⁹ Hamm LR, Sorrells SC, Harding JP, et al. *Additional investigations fail to alter the diagnosis of irritable bowel syndrome in subjects fulfilling the Rome criteria*. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1279-82.
- ⁴⁰ American Gastroenterological Association. *American Gastroenterological Association Medical Position Statement: irritable bowel syndrome*. *Gastroenterology* 1997;112:2118-9.
- ⁴¹ Fass R, Longstreth GF, Pimentel M, et al. *Evidence- and consensus-based practice guidelines for the diagnosis of irritable bowel syndrome*. *Arch Intern Med* 2001;161:2081-208.
- ⁴² Campo JV, Perel J, Lucas A, et al. *Citalopram treatment of pediatric recurrent abdominal pain and comorbid internalizing disorders: an exploratory study*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:1234-42.
- ⁴³ Galli F, D'Antuono G, Tarantino S, et al. *Headache and recurrent abdominal pain: a controlled study by the means of the Child Behaviour Checklist (CBCL)*. *Cephalalgia* 2007;27:211-9.
- ⁴⁴ Gershon MD, Tack J. *The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders*. *Gastroenterology* 2007;132:397-414.
- ⁴⁵ Lesurtel M, Soll C, Graf R, et al. *Role of serotonin in the hepatogastrointestinal tract: an old molecule for new perspectives*. *Cell Mol Life Sci* 2008;65:940-52.
- ⁴⁶ Bruni O, Galli F, Guidetti V. *Sleep hygiene and migraine in children and adolescents*. *Cephalalgia* 1999;25:57-9.
- ⁴⁷ Yang HR. *Recent concepts on cyclic vomiting syndrome in children*. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:139-47.
- ⁴⁸ Campo JV, Perel J, Lucas A, et al. *Citalopram treatment of pediatric recurrent abdominal pain and comorbid internalizing disorders: an exploratory study*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:1234-42.
- ⁴⁹ Kakisaka Y, Wakusawa K, Haginoya K, et al. *Efficacy of sumatriptan in two pediatric cases with abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders: does the mechanism overlap that of migraine?* *J Child Neurol* 2010;25:234-7.
- ⁵⁰ Panconesi A. *Serotonin and migraine: a reconsideration of the central theory*. *J Headache Pain* 2008;9:267-76.
- ⁵¹ D'Onofrio F, Cologno D, Buzzi MG, et al. *Adult abdominal migraine: a new syndrome or sporadic feature of migraine headache? A case report*. *European Journal of Neurology* 2006;13:85-8.
- ⁵² Cremon C, Carini G, Wang B, et al. *Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome*. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1290-8.
- ⁵³ Grazi L, Andrasik F, Usai S, et al. *Magnesium as a preventive treatment for paediatric episodic tension-type headache: results at 1-year follow-up*. *Neurol Sci* 2007;28:148-50.
- ⁵⁴ Mauskop A, Varughese J. *Why all migraine patients should be treated with magnesium*. *J Neural Transm* 2012;119:575-9.
- ⁵⁵ Hartmann E, Spinweber CL. *Sleep induced by L-tryptophan. Effect of dosages within the normal dietary intake*. *J Nerv Ment Dis* 1979;167:497-9.
- ⁵⁶ Bruni O, Ferri R, Miano S, et al. *L-5-Hydroxytryptophan treatment of sleep terrors in children*. *Eur J Pediatr* 2004;163:402-7.

Corrispondenza: Oliviero Bruni, Centro del Sonno in Età Evolutiva, Dipartimento di Psicologia dei Processi di Sviluppo e Socializzazione, Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma, via dei Marsi 78, 00185 Roma - Fax +39 06 4957857 - E-mail: oliviero.bruni@uniroma1.it