

# TRATTAMENTO DELL'INSONNIA PEDIATRICA

Luigi Ferini-Strambi, Maria P. Mogavero

Divisione di Neuroscienze, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

## RIASSUNTO

*L'insonnia pediatrica è una patologia molto frequente, che può impattare negativamente sulla salute del bambino e può essere associata ad eccessiva sonnolenza diurna, calo delle performance scolastiche e degli interessi, problemi relazionali con i coetanei, a disturbi dell'umore (che possono rappresentarne un sintomo o la conseguenza) e del movimento o respiratori in sonno notturno. Infine, una cattiva qualità del sonno può predisporre a problematiche di tipo infettivo, immunologico, cognitivo e cardiovascolare. L'insonnia pediatrica può manifestarsi con caratteristiche cliniche differenti rispetto a quella degli adulti e richiede pertanto un accurato inquadramento diagnostico da parte di specialisti, al fine di scegliere il trattamento più adeguato. Al momento, escludendo la terapia cognitivo-comportamentale, mancano linee guida (come le approvazioni/indicazioni della Food and Drug Administration) inerenti alla farmacoterapia pediatrica del sonno: non vi è alcuna indicazione specifica per il trattamento farmacologico, non vi sono evidenze chiare sulla frequenza e durata del trattamento e mancano dati sull'efficacia e la sicurezza, in particolare per i bambini più piccoli, per i quali non sono nemmeno disponibili strumenti specifici per valutare la gravità dell'insonnia.*



## Definizione ed epidemiologia dell'insonnia

Secondo i criteri della III edizione della Classificazione Internazionale dei Disturbi del Sonno (ICSD-3),<sup>1</sup> l'insonnia cronica è un disturbo del sonno caratterizzato dalla difficoltà nell'addormentamento, nel mantenimento del sonno o da risveglio precoce, con impatto negativo sulle performance quotidiane, potendosi manifestarsi con stanchezza, eccessiva sonnolenza diurna, difficoltà di concentrazione e attenzione, per almeno 3 volte a settimana e una durata di almeno 3 mesi, non imputabile ad altri disturbi del sonno o a condizioni mediche o farmacologiche. L'insonnia in età pediatrica può manifestarsi tuttavia con caratteristiche cliniche differenti rispetto agli adulti e con diversi fenotipi e richiede pertanto approcci farmacologici differenti: insonnia con irrequietezza motoria; insonnia senza difficoltà ad addormentarsi, ma caratterizzata da risvegli mattutini di lunga durata; insonnia con risvegli notturni multipli e difficoltà ad addormentarsi.<sup>2</sup>

È stato riportato che la prevalenza dell'insonnia pediatrica nella prima infanzia varia dal 10% al 50%, ed essa è ancora più frequente nei bambini con disturbi dello sviluppo neurologico o psichiatrici.<sup>2</sup> A tal proposito, è bene precisare come la prevalenza del disturbo sia aumentata negli ultimi anni in bambini e adolescenti, in rapporto alla scarsa aderenza alle regole di igiene del sonno, alle alterazioni del ritmo circadiano con frequente deprivazione ipnica e all'impiego spropositato di dispositivi elettronici (videogiochi, smartphone, ecc.), che possono influenzare negativamente la qualità del sonno (anche per la presenza di campi elettromagnetici ed eccessiva illuminazione).

Tuttavia, l'insonnia non è un disturbo omogeneo e le sue caratteristiche cliniche possono anche variare nel tempo e nell'ambito dello stesso paziente: è riconosciuta una predisposizione genetica, con coinvolgimento di più geni e una maggiore sovrapposizione con i fattori genetici comuni ad ansia e depressione, suggerendo una sua interconnessione con stress ed emozioni.<sup>3</sup> Una re-

## Abstract

*Pediatric insomnia is a very frequent disorder, which can negatively impact the child's health, and can be associated with excessive daytime sleepiness, decline in academic performance, relationship problems with peers, mood disorders (which can be a symptom or a consequence) and movement or breathing disorders in nocturnal sleep. Finally, poor quality sleep can predispose to infectious, immunological, cognitive, and cardiovascular problems. Pediatric insomnia can manifest itself with different clinical characteristics compared to that of adults, requiring an accurate diagnostic framework by specialists to choose the more adequate treatment. At present, excluding cognitive behavioural therapy, there is a lack of guidelines (such as Food and Drug Administration approvals/indications) regarding pediatric sleep pharmacotherapy: there is no specific indication for pharmacological treatment, there is no clear evidence on the frequency and duration of treatment and there is a lack of data on efficacy and safety, in particular for the younger age, for whom, moreover, no specific tools are available to assess the severity of insomnia.*

## Parole chiave

insonnia pediatrica, terapia cognitivo-comportamentale, melatonina, farmaci antiistaminergici, 5-OH triptofano

## Keywords

pediatric insomnia, cognitive behavioural therapy, melatonin, antihistamines, 5-hydroxytryptophan

cente metanalisi ha valutato 27.073 pazienti insonni in età pediatrica-adolescenziale, riscontrando una notevole correlazione tra sintomatologia ansioso-depressiva e insonnia, per cui quest'ultima può rappresentare sia un sintomo di disturbi dell'umore, sia un fattore di rischio per la loro insorgenza.<sup>4</sup> Una scarsa qualità del sonno in età pediatrica, imputabile a insonnia o ad altre patologie in sonno notturno, è stata inoltre correlata a disturbi dello sviluppo neurologico e della sfera cognitiva, soprattutto inerenti alle funzioni esecutive,<sup>5</sup> con impatto negativo sull'apprendimento, il rendimento scolastico e la socialità del bambino. Inoltre, considerando il ruolo fondamentale del sonno sulle diverse funzioni biologiche dell'organismo (a livello di qualsiasi organo o apparato), si può comprendere come una scarsa qualità del sonno possa associarsi non solo a problematiche psichiatriche (spesso, campanello d'allarme di un'insonnia), ma anche di tipo cognitivo, immunitario, infiammatorio, cardiovascolare. Pertanto, preservare una buona qualità del sonno e prevenire e trattare adeguatamente i disturbi del sonno, rappresenta un importante fattore per la prevenzione e la cura di molteplici patologie e per la tutela della salute del bambino.

### ■ Inquadramento clinico dell'insonnia

Come precedentemente detto, esistono dunque diversi fenotipi clinici di insonnia, da valutare nell'ottica del più idoneo ed efficace trattamento. Nei bambini l'insonnia ha principalmente caratteristiche comportamentali, con presenza di due sottotipi principali (e uno intermedio):

- a) insonnia associata all'addormentamento (*Sleep-Onset Association Disorder; SOAD*), nella quale il bambino ha bisogno di un oggetto per addormentarsi (per esempio un poppatoio, un orsacchiotto);
- b) quella caratterizzata dalla ritardata insorgenza del sonno, causata da un'impostazione inappropriata dei limiti e delle situazioni da parte dei genitori, con il bambino che si rifiuta di andare a letto o chiede ripetutamente attenzione;
- c) un terzo sottotipo che consiste in un disturbo intermedio tra i due.

Con la crescita, le caratteristiche cliniche possono cambiare ulteriormente: infatti gli adolescenti possono soffrire di insonnia causata da scarsa igiene del sonno, sindrome della fase del sonno ritardata o condizionamento psicofisiologico; in questa fascia di età, l'impiego eccessivo e spropositato dei dispositivi elettronici gioca purtroppo un ruolo importante.<sup>6,7</sup>

In un recente lavoro di Bruni e collaboratori, considerando le attuali limitazioni nella classificazione dell'insonnia pediatrica, viene proposto un approccio clinico mirato a una migliore definizione della fisiopatologia del disturbo e, pertanto, un trattamento farmacologico basato sul fenotipo clinico dell'insonnia e dei differenti probabili meccanismi biologici che la sottendono.<sup>2</sup> Vi è il disturbo caratterizzato da difficoltà nell'addormentamento e risvegli notturni multipli (spesso sono associati anche incubi notturni): questo è frequentemente riscontrato in bambini con allergie, dermatite atopica e intolleranze alimentari (per esempio al latte) e fa-

miliarità per dermatiti, allergie, intolleranze alimentari e ansia. Questa forma di insonnia sembrerebbe essere associata a una disfunzione del sistema istaminergico, è frequente in età infantile intorno ai due anni di età, per poi decrescere dopo i 10 anni.<sup>2</sup> Vi è poi l'insonnia con risveglio precoce al mattino, frequentemente osservata in bambini con ansia da separazione, insicurezza, irritabilità, disturbi dell'*arousal* (un tipo di disturbo del sonno appartenente alla categoria delle parasonnie, come *pavor* e sonnambulismo): in questo caso si è evidenziata una familiarità per insonnia, parasonnie, cefalea/emicrania, disturbi dell'umore quali depressione e attacchi di panico e si ipotizza che l'insonnia sia correlata a una disfunzione dei circuiti serotoninergici.<sup>2</sup> Infine, vi è l'insonnia con irrequietezza motoria, tipicamente associata ad anemia da carenza di ferro e dolori della crescita, in cui si è riscontrata una familiarità per anemia sideropenica, sindrome delle gambe senza riposo (*Restless Leg Syndrome, RLS*), disturbo da movimenti periodici in sonno notturno (*Periodic Limb Movement Disorder, PLMD*), insonnia da addormentamento e sintomatologia depressiva. Questo disturbo può insorgere a qualsiasi età, ma è più frequente nei primi anni di vita: si pensa sia relativo a una disfunzione dopaminergica.<sup>2</sup> I genitori in questo caso riferiscono allo specialista che il loro bambino presenta difficoltà nell'addormentamento, tende a compiere movimenti per cui per esempio "si rotola nel letto o scalcia le lenzuola", urla o piange, con sintomi che entrano in diagnostica differenziale con disturbi del movimento in sonno notturno, come la RLS, oppure con il disturbo da deficit di attenzione ed iperattività (ADHD), caratterizzato da notevole instabilità della struttura ipnica.

La Tabella 1 riporta i diversi fenotipi di insonnia

**Tabella 1. Sottotipi insonnia pediatrica secondo l'American Psychiatric Association (DSM V).**

1) Insonnia associata all'addormentamento
2) Insonnia caratterizzata dalla ritardata insorgenza del sonno, causata da un'impostazione inappropriata dei limiti e delle situazioni da parte dei genitori
3) Insonnia con caratteristiche intermedie ai due precedenti sottotipi

L'inquadramento clinico risulta quindi spesso complesso e reso ancora più difficile dalla difficoltà di esprimersi del bambino, per cui risulta fondamentale il colloquio col genitore. Ci si può anche avvalere dell'impiego di videoregistrazioni mediante dispositivi elettronici per aiutare il clinico nell'iter diagnostico. Bisogna anche escludere che l'insonnia non sia in realtà espressione di altri disturbi del sonno, come disturbi del movimento in sonno o disturbi respiratori in sonno, in primis la sindrome delle apnee ostruttive (OSAS), che spesso si associa all'insonnia. Infatti, da alcuni anni nella popolazione adulta è stata riportata l'associazione di insonnia e OSAS, che ha configurato un disturbo preciso, COMISA (COMorbid Insomnia and Sleep Apnea). Studi recenti mostrano che COMISA coinvolge anche l'età pediatrica.<sup>8</sup> In questi casi, il genitore può rivolgersi a Centri del sonno specializzati per la diagnosi e cura di queste patologie, ove il bimbo potrà essere sottoposto a un'accurata valutazione

clinica e, se ritenuto opportuno dallo specialista esperto in medicina del sonno, anche strumentale: polisonnografia per escludere la presenza di OSAS o PLMD, per esempio, o atigrafia per monitorare il ciclo sonno/veglia del bambino e, infine, a scale di valutazione del sonno per la qualità dello stesso. Tra le scale vanno ricordate la Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), recentemente validata anche per la popolazione pediatrica,<sup>9</sup> la Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents per la valutazione della sonnolenza diurna.<sup>10</sup> Sono ancora in corso i primi studi sulla validazione dell'Insomnia Severity Index, scala per la valutazione della gravità dell'insonnia, anche in età pediatrica.<sup>11</sup> Rivolgersi a questi Centri specializzati è talvolta importante perché solo dopo un corretto inquadramento clinico si potrà procedere a un adeguato trattamento del disturbo.

## ■ Trattamento dell'insonnia

Il trattamento dell'insonnia nel bambino risulta spesso molto complesso, in virtù della molteplicità dei quadri clinici e del fatto che non vi siano specifiche indicazioni farmacologiche. Un approccio terapeutico molto importante è rappresentato dalla terapia cognitivo-comportamentale (CBT), mentre la terapia farmacologica dipende da diversi fattori, quali: il tipo di sintomatologia, le comorbidità, la risposta a precedenti trattamenti, la presenza di farmacoresistenza, i possibili effetti collaterali delle terapie e le loro controindicazioni, le eventuali interazioni che possono subentrare con altri farmaci.

La Tabella 2 riassume i principali trattamenti attualmente impiegati per l'insonnia pediatrica.

**Tabella 2. Trattamenti attualmente impiegati per l'insonnia pediatrica.**

1) Terapia cognitivo-comportamentale (CBT)
2) Melatonina
3) Farmaci anti-istaminergici (difenidramina, idrossizina)
4) Agonisti dei recettori alfa-adrenergici (clonidina)
5) Ipnotici benzodiazepinici
6) Recettori agonisti non benzodiazepinici (zolpidem, zaleplon)
7) Antidepressivi (trazodone, amitriptilina, imipramina)
8) L-5 idrossitriptofano
9) Cloralio idrato

### Terapia cognitivo-comportamentale (CBT)

La terapia cognitivo-comportamentale, terapia di prima linea dell'insonnia negli adulti, offre un importante ausilio anche per l'insonnia pediatrica e adolescenziale, essendo questa spesso correlata ad aspetti comportamentali e considerando che mancano linee guida inerenti alla farmacoterapia pediatrica del sonno, con scarsa letteratura in merito. I trial che hanno valutato l'efficacia della CBT in età pediatrica includono bambini con età compresa tra i 5 e i 13 anni e offro-

no risultati promettenti, con interventi che comprendono la limitazione del sonno, la terapia di controllo dello stimolo, l'igiene del sonno, il rilassamento e la terapia cognitiva; queste tecniche mirano ad aumentare la pressione del sonno, con conseguente riduzione della latenza di addormentamento e necessitano anche dell'importante ausilio dei genitori perché siano efficaci.<sup>12</sup> Le regole di igiene del sonno consistono, brevemente, in:

- mantenere gli orari del sonno (orari di addormentamento e di risveglio);
- evitare l'assunzione, nelle ore serali e tardo pomeridiane, di bevande stimolanti (caffè, tè);
- svolgere regolare attività fisica (evitandola nelle ore serali);
- creare un'atmosfera che favorisca il sonno notturno prima di andare a letto (attività rilassanti la sera prima di coricarsi, ambiente di sonno appropriato nella camera da letto, che deve essere buia, insonorizzata, con temperatura e umidità adeguate). A tal proposito, è molto importante sottolineare che in età pediatrica è bene che il bambino svolga delle attività rituali rilassanti prima del sonno notturno.<sup>6</sup>

Gli interventi cognitivo-comportamentali includono approcci terapeutici che utilizzano sia metodi cognitivi (cambiamento di pensieri, atteggiamenti e convinzioni) sia comportamentali, basati sulla teoria dell'apprendimento, con l'obiettivo di cambiare non solo i comportamenti del bambino, ma anche quelli dei genitori, per indurre così miglioramenti nel sonno del bambino.<sup>2</sup> Un altro aspetto molto importante in età infantile-adolescenziale è quello di limitare l'impiego di dispositivi elettronici alle ore diurne, in quanto possono essere causa di alterazioni dei ritmi circadiani e deprivazione di sonno: è stato dimostrato come le luci blu e i campi elettromagnetici disturbino il sonno notturno (sebbene i risultati di molti studi siano contrastanti). È necessario condurre comunque ulteriori studi sulla CBT pediatrica e adolescenziale e questo campo rappresenta un importante e promettente ambito di ricerca nel futuro.

### Melatonina

La melatonina è un ormone che promuove il sonno, prodotto nella ghiandola pineale, con un picco di secrezione tra le 2.00 e le 4.00 del mattino, un impatto positivo sulla latenza di addormentamento e sulla frequenza dei risvegli, a fronte di una buona tolleranza (può causare perlopiù sedazione). Secondo le attuali evidenze della letteratura, il dosaggio efficace è di 0,05 mg/kg assunto 1-2 ore prima di andare a letto, sebbene alcuni autori ne abbiano suggerito la somministrazione 9-10 ore dopo il risveglio mattutino del bambino.<sup>6</sup>

### Farmaci anti-istaminergici

L'istamina è uno dei principali neurotrasmettitori promuoventi la veglia; i farmaci anti-istaminergici agiscono bloccando il recettore H1 istaminergico, con un effetto promuovente il sonno (è stata dimostrata una riduzione della latenza di addormentamento e dei risvegli notturni), con effetto ipnotico della durata di circa 4-6 ore; la dose consigliata va da 0,5 a 20 mg/kg per la difenidramina e 1 mg/kg per l'idrossizina. Le principali reazioni avverse sono: sedazione e vertigini, talvolta effetti anticolinergici (bocca secca, visione

offuscata, costipazione, ritenzione urinaria, tachicardia).<sup>6</sup>

### **Agonisti dei recettori alfa-adrenergici**

Il meccanismo tramite cui questi farmaci promuovono il sonno è sconosciuto; agiscono a meno di un'ora dall'assunzione e possono causare ipotensione, bradicardia e respiro corto; la dose *off label* per la clonidina va da 0.05 mg a 0.1 mg (6).

### **Ipnotici benzodiazepinici**

È una categoria farmacologica raramente prescritta nei bambini; agisce sui recettori GABA e determina una riduzione della latenza di addormentamento e del sonno ad onde lente, con aumento della fase di sonno N2, del numero e dell'ampiezza degli *spindles* (grafoelementi presenti nel sonno NREM).<sup>6</sup>

### **Recettori agonisti non benzodiazepinici**

Appartengono a questa categoria lo zolpidem (indicato per l'insonnia da addormentamento e spesso da mantenimento del sonno) e lo zaleplon (per l'insonnia da addormentamento). Questi composti sono controindicati nei bambini con età inferiore ai 12 anni, in virtù degli effetti collaterali. Sono impiegati *off label*.<sup>6</sup>

### **Antidepressivi**

Tra questi vi sono il trazodone, antagonista dei recettori istaminergici 5-HT<sub>2</sub>, prescritto a volte nei bambini con ansia e depressione o nelle parasonnie NREM. Questi farmaci, sempre utilizzati *off label*, possono avere un effetto benefico sull'insonnia di mantenimento. Il trazodone può essere utilizzato al dosaggio di 50 mg/die; l'amitriptilina è indicata al dosaggio iniziale di 5 mg/die prima di andare a dormire, con dosaggio massimo di 50 mg/die e l'imipramina alla dose di 0,5 mg/kg.<sup>6</sup>

### **L-5 idrossitriptofano**

È un precursore della melatonina e della serotonina; in genere impiegato nelle parasonnie, può essere somministrato anche nell'insonnia per il buon profilo di tollerabilità.<sup>6</sup>

### **Cloralio idrato**

Causa sedazione dopo un'ora dall'assunzione, il dosaggio è di 25-50 mg/kg; bisogna porre attenzione alle sue interazioni con le funzioni respiratorie e cardiovascolari.<sup>6</sup>

### **Possibili approcci terapeutici futuri**

Tuttavia, come detto sopra, in base a un nuovo approccio di valutazione dei diversi fenotipi clinici di insonnia correlati a possibili meccanismi fisiopatologici differenti, si prospettano indicazioni terapeutiche mirate alla modulazione della via metabolica implicata nella patologia. Dunque, nel caso dell'insonnia con irrequietezza motoria l'approccio farmacologico potrebbe consistere nella somministrazione di agenti dopaminergici o supplementazione di ferro; l'insonnia con difficoltà nell'addormentamento e multipli risvegli notturni potrebbe invece richiedere l'impiego di anti-istaminici; infine, nell'insonnia con risveglio precoce al mattino una buona opzione terapeutica è rappresentata dall'uso di 5-OH-triptofano.<sup>2</sup>

Negli ultimi dieci anni, in USA e Giappone è stata impiegata una nuova categoria di farmaci per il trattamento dell'inson-

nia nell'adulto, gli antagonisti dei recettori orexinerfici (DORAs e SORAs). In Italia è da poche settimane prescrivibile il daridorexant. Alcuni DORA (in particolare suvorexant) hanno dimostrato buona efficacia e sicurezza in età adolescenziale.<sup>13</sup> Si auspicano quindi ulteriori trial clinici con questi farmaci in età pediatrica e adolescenziale.

## **Conclusioni**

L'insonnia pediatrica è una patologia molto frequente e con possibile impatto negativo sulla salute del bambino, se non adeguatamente e tempestivamente trattata. La sua prevalenza, sia nel bambino sia in età adolescenziale, è in continuo aumento. La conoscenza del disturbo, dei diversi fenotipi di malattia, delle possibili condizioni mediche associate, delle norme di igiene del sonno e della terapia cognitivo-comportamentale risulta fondamentale per arrivare alle migliori opzioni terapeutiche. Talvolta risulta indispensabile inviare il paziente a un Centro di medicina del sonno. Sono sicuramente necessari ulteriori trial clinici sia sul trattamento cognitivo-comportamentale in età pediatrica-adolescenziale sia in ambito farmacologico: redigere linee guida inerenti alla terapia pediatrica del sonno è sicuramente una necessità impellente, anche alla luce dei dati epidemiologici.

**Bibliografia**

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorder. Third Edition. Ed Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Bruni O, DelRosso LM, Mogavero MP, Angriman M, Ferri R. Chronic insomnia of early childhood: Phenotypes and pathophysiology. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;137:104653.
3. Ferini-Strambi L, Auer R., Bjorvatn B, et al. Insomnia disorder: clinical and research challenges for the 21st century. *Eur J Neurol* 2021;28(7):2156-67.
4. Marino C, Andrade B, Aitken M, et al. Do insomnia and/or sleep disturbances predict the onset, relapse or worsening of depression in community and clinical samples of children and youth? Protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ open* 2020;10(8):e034606.
5. Spruyt K. A review of developmental consequences of poor sleep in childhood. *Sleep Med* 2019;60:3-12.
6. Economou NT, Ferini-Strambi L, Steiropoulos P. Sleep-Related Drug Therapy in Special Conditions: *Children Sleep Med Clin* 2022;17(3):531-42.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-Fifth ed.). Arlington (VA): American Psychiatric Publishing, 2013.
8. Meira E Cruz M, Salles C, Seixas L, et al. Comorbid insomnia and sleep apnea in children: a preliminary explorative study. *J Sleep Res.* 2022:e13705.
9. Scialpi A, Mignolli E, De Vito C, et al. Italian Validation of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) in a Population of Healthy Children: A Cross Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(15):9132.
10. Janssen KC, Phillipson S, O'Connor J, Johns MW. Validation of the Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents using Rasch analysis. *Sleep Med* 2017;33:30-5.
11. Denis I, Turcotte S, Morin CM, et al. A preliminary validation of the pediatric adaptation of the Insomnia Severity Index. *Encephale* 2022:S0013-7006(22)00134-8.
12. Dewald-Kaufmann J, De Bruin E, Gradisar M. Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in School-Aged Children and Adolescents. *Sleep Med Clin* 2022; 17(3):355-65.
13. Kawabe K, Horiuchi F, Ochi M, et al. Suvorexant for the Treatment of Insomnia in Adolescents. *J Child Adol Psychopharmacol* 2017;27(9):792-5.

Per contattare l'autore **Luigi Ferini-Strambi**: [ferinistrambi.luigi@hsr.it](mailto:ferinistrambi.luigi@hsr.it)