

Novità terapeutiche per la narcolessia la malattia del sonno improvviso

LINK: https://www.corriere.it/salute/neuroscienze/18_novembre_10/novita-terapeutiche-la-narcolessia-malattia-sonno-improvviso-729097c2-e4f6-11e8-8...

Stampa Email Dal 49° congresso della **Società italiana di neurologia (Sin)** organizzato a Roma dal professor Alfredo Berardelli dell'Università La Sapienza, è partito il 28 ottobre un monito rivolto non solo ai 2.500 specialisti riuniti per tre giorni nella capitale, ma a ogni medico e pure ai pazienti affinché, come recita la nota romanza pucciniana, «nessun dorma» sulla diagnosi di narcolessia, una malattia che provoca improvvisi attacchi di sonno incoercibile e che attualmente viene riconosciuta in media a 14 anni dall'esordio, venendo nel frattempo scambiata per epilessia o, se si complica con improvvise cadute diventando cataplessia, per un colpo apoplettico. Un'altra misdiagnosi è quella di OSA, acronimo di obstructive sleep apnea, cioè apnea ostruttiva notturna che, provocando continui microrisvegli per ridotta inspirazione, induce poi sonnolenza diurna con conseguenti iter di diagnosi differenziale che ritardano il corretto riconoscimento. Il caso di Dante Alighieri Per non parlare delle misdiagnosi psichiatriche formulate in caso di allucinazioni ipnagogiche che portano a sognare ad occhi aperti, tant'è che Charles Southward Singleton, il dantista americano tanto stimato da Montale, ipotizzò che fosse affetto da narcolessia pure il sommo poeta che ne avrebbe presentato vari sintomi e soprattutto la capacità di visioni oniriche che poi descriveva nella Divina Commedia come apparizioni avvenute durante il sonno. Il riferimento alla romanza della Traviata resa celebre da Pavarotti non è quindi casuale perché la narcolessia è la malattia del sonno per antonomasia. Inizia prima dei 20 anni, con picchi a 15 e 25 (ma stanno aumentando i casi fra i maggiorenni) e prosegue nella vita adulta, senza differenze fra uomini e donne: un caso ogni 2mila persone negli Usa e 4 ogni 10mila in Europa. I due sintomi principali È sempre più forte il sospetto che la malattia sia sottodiagnosticata, ma, come ha annunciato a Roma Giuseppe Plazzi dell'Università di Bologna, in Italia sta partendo, in collaborazione con l'Ain (Associazione italiana narcolettici e iperinsonni), un progetto nazionale a cui partecipano, da Nord a Sud, una ventina di centri per una corretta diagnosi basata principalmente su due punti con cui individuare i casi finora sfuggiti: la presenza di alterazioni del sonno e quella di turbe metaboliche, tant'è che spesso queste persone sono in sovrappeso. Il ruolo della famiglia Un recente studio pubblicato su Sleep Science dai ricercatori dell'Università del Kansas diretti da Jackie Bhattarai indica che anche i familiari possono fare la loro parte nella prevenzione. Per esempio nei malati il rischio di essere vittima di incidenti stradali risulta aumentato di dieci volte, ma cala se i parenti vigilano sul congiunto circa l'uso dell'auto e l'assunzione di farmaci che, per quanto finora non risolutivi, riducono le crisi di ipersonnia. Allo stesso modo è utile controllare, in particolare nei giovani, l'uso di alcol che notoriamente peggiora la malattia. Ancora, un sonnellino pomeridiano di 15-20 minuti anche 2 o 3 volte al giorno risulta utile, ma occorre controllare che non superi la mezz'ora, altrimenti l'effetto è opposto. In generale i ricercatori americani così indicano i punti importanti per il nucleo familiare di questi pazienti: • un'adeguata informazione sui sintomi e sulla variabilità delle loro manifestazioni; • l'impatto che la malattia ha sui rapporti sociali e lavorativi; • la disponibilità di trattamenti farmacologici e non farmacologici. La guida per i medici Per quanto riguarda invece la classe medica i ricercatori bolognesi autori del progetto presentato alla Sin indicano cinque caratteristiche della malattia che vanno assolutamente conosciute da chi tratta questi pazienti: 1) immediato sprofondamento in sonno Rem, quello in cui si sogna, senza rispettare le fasi morfeiche che generalmente precedono, con un

addormentamento immediato e profondo in cui non ti sveglia neanche una cannonata. Il fenomeno può oggi essere smascherato tramite un esame Mslt, acronimo di multiple sleep latency test, una sorta di encefalogramma da sonno che misura le fasi e i tempi di addormentamento meglio dell'usuale esame polisonnografico notturno; 2) eccessiva sonnolenza diurna anche senza essere reduci da notti brave, con episodi di addormentamento per esempio davanti al computer o alla guida dell'auto; 3) cedimenti muscolari improvvisi spesso per un'emozione (gioia, sorpresa, rabbia) che durano da pochi secondi a minuti trasformando allora il quadro in cataplessia, condizione che interessa $\frac{3}{4}$ dei soggetti e pare legata alla perdita del tono muscolare da sonno Rem; 4) da non confondere con la paralisi morfeica che si verifica di giorno in $\frac{1}{4}$ circa dei casi per intrusione di sonno Rem nella veglia portando a una situazione di blocco motorio che talora spaventa chi ne è colpito; 5) l'intrusione diurna di sonno Rem spiega anche il sintomo delle cosiddette allucinazioni ipnagogiche che, se terrifiche (insetti sui muri o strani rumori per casa) possono essere scambiate per sintomi psichiatrici.

Soluzioni nuove Il risveglio di interesse per una malattia identificata quasi contemporaneamente dal francese Jean Baptiste Edouard Gèlineau nel 1880 e dal tedesco Karl Friedrich Otto Westphal nel 1877, deriva dal fatto che, dopo essere rimasta per tanto tempo di incerta diagnosi e senza un'adeguata terapia, sembra aver finalmente trovato soluzioni nuove. Pochi giorni prima del congresso **Sin** i ricercatori svizzeri diretti da Federica Sallusto hanno pubblicato su Nature uno studio secondo cui in questa malattia si verifica un fenomeno di autoimmunità impazzita che coinvolge le nostre sentinelle linfocitarie T che iniziano a distruggere l'ipocretina, il neurotrasmettitore fondamentale nella regolazione dei ritmi sonno-veglia e la cui diversa concentrazione consente fra l'altro di differenziare le due principali forme di narcolessia, il tipo 1 e il tipo 2, delle quali è soprattutto la prima a presentare meno ipocretina e a evolvere più spesso in cataplessia. Lo studio svizzero conferma le intuizioni di uno dei leader mondiali nello studio della narcolessia, il californiano Emmanuel Mignot della Stanford University, che nel 2009 pubblicò su Nature Genetics uno studio secondo cui le cellule T attaccano l'ipocretina perché non riconoscono i suoi geni HLA di superficie che identificano le strutture proprie rispetto a quelle estranee come virus o batteri.

Trattamenti mirati Bloccando i linfociti T impazziti si potrà evitare la perdita dei neuroni produttori di ipocretina, evitando la progressione di una malattia dove finora si usavano trattamenti solo sintomatici (amfetaminici, neurostimolanti, antidepressivi, benzodiazepine) utili di volta in volta su uno o l'altro aspetto della malattia. Peraltro a prezzo di effetti collaterali anche pesanti che potevano preoccupare il medico nel trattamento di pazienti giovani. Il provigil, approvato nel '98, prometteva meno problemi, ma poi induceva fra l'altro cefalea e, paradossalmente, insonnia. A sbrogliare questo empasse terapeutico ha provveduto la Food and drug administration (Fda), l'ente statunitense di controllo dei farmaci, approvando la settimana scorsa il sodio oxybato fra 7 e 17 anni, ritenendo, forse con un po' di manica larga, accettabili per una riduzione delle crisi effetti collaterali come enuresi, nausea, vomito, calo ponderale e dell'appetito, vertigine e cefalea. Stimolare i neuroni Anche l'Ema, l'ente di controllo dei farmaci europeo, si è mossa approvando due anni fa il pitolisant, oggi disponibile in 16 Paesi, Italia compresa, dove l'Agenzia del farmaco l'ha rapidamente autorizzato in virtù del suo meccanismo d'azione del tutto nuovo. È infatti il primo a stimolare in maniera selettiva i neuroni cosiddetti istaminergici, importanti per lo stato di veglia, la vigilanza e l'attenzione: nello studio europeo chiamato Armony, pubblicato l'anno scorso su Lancet Neurology, ha dimostrato una riduzione delle crisi pari al 75%. Per ora ha indicazione solo nell'adulto con narcolessia sia di tipo 1 che 2, grossomodo con gli stessi effetti collaterali

del sodio exybatò appena approvato negli Usa, ma con qualche disturbo gastrointestinale in più. Procedura accelerata È in corso uno studio anche per pazienti con età compresa fra 1 e 18 anni: i risultati non saranno disponibili prima del 2019, mentre è di questi giorni l'approvazione da parte della Fda della cosiddetta procedura fast track, cioè accelerata, che aprirà rapidamente al pitolisant le porte del mercato Usa: «Velocizzare il processo di approvazione aumenta l'incertezza su benefici e sicurezza dei farmaci - osserva il referente per il controllo dei farmaci Usa Joseph Ross della Yale University -, ma tutti desiderano che siano approvati al più presto. I pazienti vogliono terapie innovative e i medici alternative per i loro pazienti, soprattutto se funzionano meglio o sono più sicure». 10 novembre 2018 (modifica il 10 novembre 2018 | 15:57) © RIPRODUZIONE RISERVATA