



DISTURBI DEL SONNO E SINDROME DI CORNELIA de LANGE: ANALISI DI UNA COORTE DI 46 PAZIENTI

dr. Matteo TAIANA

dr.ssa Chiara FOSSATI

dr. Angelo SELICORNI

Undicesimo Congresso Nazionale, 26-27-28 Settembre 2014, Pesaro

I disturbi del sonno

Il Sonno

- stato di riposo indispensabile per ristoro organismo
- si instaura autonomamente,

si autolimita nel tempo ed è reversibile

- periodica sospensione di coscienza e volontà,
rallentamento di funzioni neurovegetative
interruzione di rapporti sensomotori soggetto-ambiente



- processo fisiologico attivo (interazione SNC-autonomo)
- ricerca sito per raggiungimento di stato di quiete
- ruolo in processi di apprendimento e memoria



I disturbi del sonno

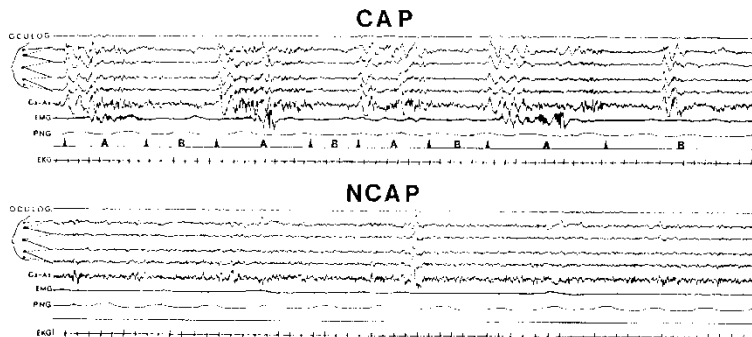
Fisiologia del sonno: livelli di organizzazione

- Ritmo circadiano: ciclo sonno-veglia
- Macrostruttura del sonno: NREM / REM (ritmo ultradiano)
- Microstruttura del sonno: Pattern Alternante Ciclico (CAP)



Eeg e Sonno:

diversi livelli di profondità del sonno → specifici quadri Eeg
da veglia attiva, veglia quieta, sonnolenza, sonno leggero, sonno profondo, a coma:
si riduce frequenza e aumenta ampiezza onde Eeg



Sleep Medicine 2 (2001) 537–553

Consensus Report

Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep

Mario Giovanni Terzano^{a,*}, Liborio Parrino^a, Adriano Sherieri^a, Ronald Chervin^b,
Sudhansu Chokroverty^c, Christian Guilleminault^d, Max Hirshkowitz^e, Mark Mahowald^f,
Harvey Moldofsky^g, Agostino Rosa^h, Robert Thomasⁱ, Arthur Walters^j

**SLEEP
MEDICINE**
www.elsevier.com/locate/sleep

I Disturbi del Sonno in età pediatrica



- I bambini non lamentano disturbi del sonno;
è chi si prende cura di loro (care-givers) che li conduce
c/o Ambulatorio Medicina del Sonno

- A volte i disturbi del sonno nel bambino sono la spia
di una patologia medica organica
- A volte sono il segnale di un problema psicologico



- I più frequenti nei bambini sono:
insonnia, ipersonnia, comportamenti anomali durante il sonno

I Disturbi del Sonno nei bambini con disabilità

- Il bambino con disabilità presenta più spesso problematiche del sonno
- Prevalenza disturbi del sonno nei bambini con ritardo mentale: 13-86%
- Dati in letteratura poco omogenei; campioni limitati o case reports;
esami non rigorosi; non studi multicentrici e plurisindromici

I disturbi del sonno

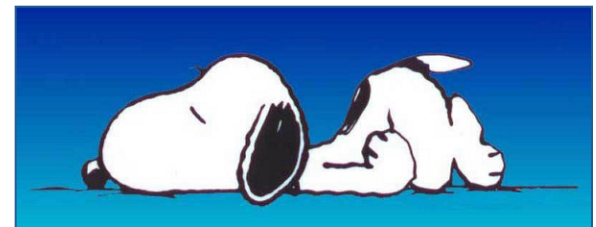
Classificazione (ASDC; ICSD 1990)

1.DISONNIE (alterazioni di qualità e/o quantità e/o ritmo del sonno)

- disturbi di inizio e mantenimento sonno (**DIMS**) = insonnia (BIC)
- disturbi respiratori del sonno (**DRS**)= ipersonnia periferica
- disturbi da eccessiva sonnolenza (**DES**)= ipersonnia centrale (narcolessia, sindrome da insufficienza di sonno, attacchi di sonno o difficoltà al risveglio)

2.PARASONNIE (disturbi motori e/o vegetativi associati al sonno; attivati sistemi

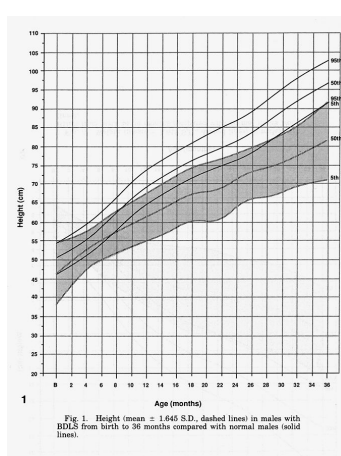
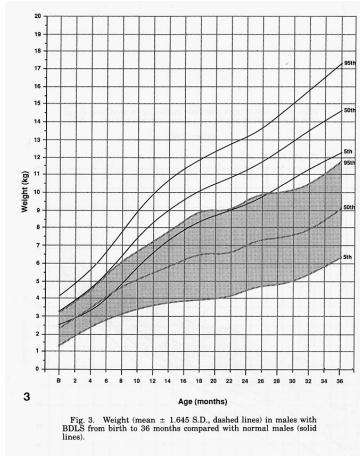
- fisiologici con tempi inappropriati; nessun impatto su qualità e quantità del sonno)
- disordini dell' arousal (**DA**)= sonnambulismo, pavor, incubi
 - disordini della transizione sonno-veglia (**DTVS**)= sonniloquio, bruxismo, disturbi del movimento durante il sonno



La Sindrome di Cornelia de Lange

Manifestazioni cliniche

- ritardo di accrescimento pre e postnatale



Malformazioni maggiori

- tutti gli organi e apparati possono essere colpiti
- non costituiscono un criterio essenziale
- non vi sono malformazioni specifiche

Complicanze mediche

- Problematiche gastrointestinali: **RGE (65-90%)**, esofago di Barret (10%)
- Problematiche neurologiche: **epilessia (5-25%)**

e..... **Problematiche del sonno**



La Sindrome di Cornelia de Lange

Sviluppo psicomotorio e cognitivo

- Ritardo di acquisizione prime tappe di sviluppo neuro-motorio
- **Ritardo mentale di grado moderato-severo**
- **Importante compromissione capacità di espressione verbale** (no talkers 20-25%, talkers 3-4%)
- **Problematiche comportamentali**
 - scarsa capacità di attenzione-concentrazione
 - auto-etero aggressività ed iperattività (dolore?)
 - disturbi d' ansia e ossessivi-compulsivi in età adulta



negli ultimi anni evidenza di maggiore variabilità →
→ **fenotipo “mild”** con miglior outcome funzionale



Behavioural phenotype of Cornelia de Lange syndrome

T P Berney, M Ireland, J Burn

Health and sleep problems in Cornelia de Lange Syndrome: a case control study

S. S. Hall,¹ K. Arron,² J. Sloneem² & C. Oliver²

Characterization of sleep disturbance in Cornelia de Lange Syndrome[☆]

Rose C. Stavinocha^a, Antonie D. Kline^b, Howard P. Levy^c, Amy Kimball^b,
Tiffany L. Mettel^a, Stacey L. Ishman^{a,*}

Insomnia in Cornelia de Lange Syndrome[☆]

Roy Rajan^a, James R. Benke^b, Antonie D. Kline^c, Howard P. Levy^d, Amy Kimball^c, Tiffany L. Mettel^b,
Emily F. Boss^b, Stacey L. Ishman^{b,*}

Research Review

Cornelia de Lange Syndrome: Clinical Review, Diagnostic and Scoring Systems, and Anticipatory Guidance

Antonie D. Kline,^{1*} Ian D. Krantz,² Annemarie Sommer,³ Mark Kliever,⁴ Laird G. Jackson,^{2,5}
David R. FitzPatrick,⁶ Alex V. Levin,⁷ and Angelo Selicorni⁸

Disturbi del Sonno nella CdLS

La letteratura

- Metodo d'indagine: **questionari** validati per lo studio del sonno in età pediatrica
 - Casistiche studiate: 22-56 pazienti con diagnosi clinica di CdLS
 - Prevalenza stimata dei disturbi del sonno in pz CdLS: **12-55%**
 - Principali tipologie di disturbi del sonno studiati e riscontrati:
 - ✓ Problematiche di inizio e mantenimento del sonno (**DIMS**)
 - ✓ Disturbi respiratori del sonno (**DRS**)
-  mai valutati disturbi dell'arousal (DA) e della transizione sonno-veglia (DTVS)
- Associazione ricercate con le seguenti variabili cliniche:
 - ✓ **Gravità del ritardo intellettivo**
 - ✓ **Disturbi comportamentali**
 - ✓ **Reflusso gastro-esofageo (RGE)**

Obiettivi del lavoro

- Definire la *prevalenza* dei disturbi del sonno e loro *natura* in una coorte di 46 pazienti CdLS

2. Definire l'eventuale presenza di *associazioni* tra *disturbi del sonno* e *caratteristiche cliniche, neuro-evolutive e genetiche* dei pazienti al fine di identificare eventuali classi fenotipiche o genetiche a maggior rischio

Pazienti e metodi 1

- 46 pazienti in studio ben rappresentativi della variabilità di espressione della sindrome
 - tutti pz con diagnosi clinica di CdLS
 - 52% maschi; 48% femmine
 - mediana dell'età 12 anni (4-46 anni)
 - prevalenza delle diverse variabili cliniche analizzate nei pz in studio simile a quella descritta in letteratura.
- Utilizzo di un questionario validato in età pediatrica per lo screening disturbi del sonno
Sleep Disturbance Scale for Children - SDSC (*Bruni et al, 1996; Romeo et al, 2013*)
26 domande chiuse (items) con 5 possibilità di risposta secondo una scala Likert
La somma degli items identifica un **punteggio globale** del questionario e un **punteggio relativo** ad ognuna delle **6 tipologie di disturbo** indagate
(DIMS, DRS, DA, DTVS, DES, IPN)
PUNTEGGIO GLOBALE ≥ 52 (Patologico) :
profilo del sonno patologico per presenza di almeno un disturbo specifico
PUNTEGGIO GLOBALE 51 - 36 (Borderline) :
profilo del sonno a rischio per la presenza di un disturbo specifico
PUNTEGGIO GLOBALE ≤ 35 (Fisiologico): profilo del sonno giudicato fisiologico

SCALA PER LA VALUTAZIONE DEI DISTURBI DEL SONNO

ISTRUZIONI: Questo questionario permetterà di comprendere meglio il ritmo sonno-veglia del vostro bambino e valutare se esistono problemi a questo riguardo. Cercate di rispondere ad ogni domanda. Nel rispondere considerate ogni domanda relativamente agli ultimi 6 mesi di vita del bambino. Rispondete barrando il numero da 1 a 5

Nome: _____ Sesso: M F
Età: _____ Peso _____ Altezza _____

1. Quante ore dorme il bambino durante la notte	1 <i>9-11 ore</i>	2 <i>8-9 ore</i>	3 <i>7-8 ore</i>	4 <i>5-7 ore</i>	5 <i>meno di 5 ore</i>
2. Quanto tempo impiega il bambino per addormentarsi	1 <i>meno di 15'</i>	2 <i>15-30'</i>	3 <i>30-45'</i>	4 <i>45-60'</i>	5 <i>più di 60'</i>

5 Sempre (tutti i giorni)					
4 Spesso (3 o 5 volte a settimana)					
3 Qualche volta (una o due volte a settimana)					
2 Occasionalmente (una o due volte al mese o meno)					
1 Mai					
3. Non vuole andare a letto per dormire	1	2	3	4	5
4. Ha difficoltà ad addormentarsi	1	2	3	4	5
5. All'addormentamento è agitato, ansioso o ha paura	1	2	3	4	5
6. Presenta "scatti" o sussulti all'addormentamento	1	2	3	4	5
7. Fa movimenti ritmici o si dondola per addormentarsi	1	2	3	4	5
8. Dice di vedere delle 'cose strane' poco prima di addormentarsi	1	2	3	4	5
9. Suda molto all'addormentamento	1	2	3	4	5
10. Si sveglia più di 2 volte durante la notte	1	2	3	4	5
11. Se si sveglia la notte ha difficoltà a riaddormentarsi	1	2	3	4	5
12. Si muove continuamente durante il sonno	1	2	3	4	5
13. Non respira bene durante il sonno	1	2	3	4	5
14. Smette di respirare per qualche momento durante il sonno	1	2	3	4	5
15. Russa	1	2	3	4	5
16. Suda molto durante la notte	1	2	3	4	5
17. Si alza e si siede sul letto o cammina mentre dorme	1	2	3	4	5
18. Parla durante il sonno	1	2	3	4	5
19. Digrigna i denti nel sonno	1	2	3	4	5
20. Durante il sonno urla angosciato senza riuscire a svegliarsi	1	2	3	4	5
21. Ha degli incubi che non ricorda il giorno dopo	1	2	3	4	5
22. Ha difficoltà a svegliarsi la mattina	1	2	3	4	5
23. La mattina si sveglia stanco	1	2	3	4	5
24. Al risveglio è incapace di muoversi o è come paralizzato per pochi minuti	1	2	3	4	5
25. E' sonnolento durante il giorno	1	2	3	4	5
26. Si addormenta improvvisamente e senza preavviso durante il giorno	1	2	3	4	5
DIMS: Dist. di inizio e mantenimento sonno (sommare i punteggi agli items 1,2,3,4,5,10,11)					
DRS: Disturbi respiratori in sonno (sommare i punteggi agli items 13,14,15)					
DA: Disturbi dell'arousal (sommare i punteggi agli items 17,20,21)					
DTVS: Disturbi della transizione veglia-sonno (sommare i punteggi agli items 6,7,8,12,18,19)					
DES: Disturbi da eccessiva sonnolenza (sommare i punteggi agli items 22,23,24,25,26)					
IPN: Iperidrosi notturna (sommare i punteggi agli items 9,16)					
TOTALE: Punteggio totale (sommare i punteggi delle sei scale precedenti)					

Riportare i punteggi sulla scheda di spoglio nel retro del foglio per valutare se è presente o meno il disturbo.

Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, Romoli M, Innocenzi M, Cortesi F, Giannotti F. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *Journal of Sleep Research*, 1996;5:251-261

Trattamenti farmacologici in corso:

Pazienti e metodi 2

Variabili cliniche, neuro-evolutive e genetiche selezionate

- ✓ Età
- ✓ RGE
- ✓ Disabilità intellettiva
- ✓ Disturbi comportamentali

- ✓ Sesso
- ✓ BMI
- ✓ Epilessia
- ✓ Score Gravità Clinica
- ✓ Caratterizzazione molecolare
- ✓ Capacità di Espressione Verbale



***Test esatto di
Fisher***

1 o più disturbi del sonno sono presenti
in 21 pazienti su 46 (45,6%)

	Nostro Studio	Berney et al.	Basile et al.	Hall et al.
Prevalenza cumulativa	45,6%	55%	12%	52%

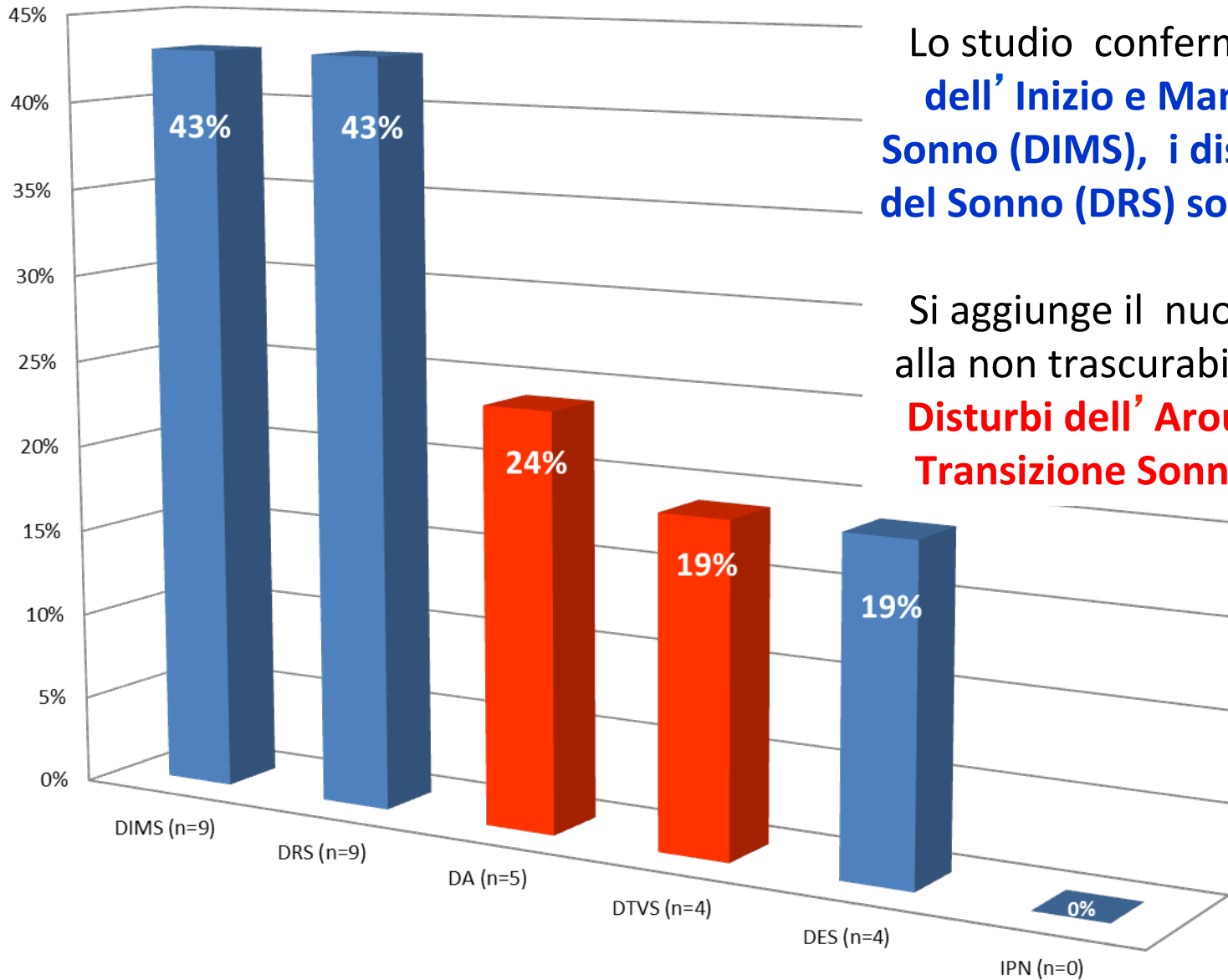
Dato di prevalenza in linea con la letteratura



***1 paziente CdLS su 2 ha
almeno un disturbo del sonno***

Risultati

Caratterizzazione dei pazienti con uno o più disturbi del sonno



Lo studio conferma che i **Disturbi dell' Inizio e Mantenimento del Sonno (DIMS)**, i **disturbi Respiratori del Sonno (DRS)** sono i più frequenti

Si aggiunge il nuovo dato relativo alla non trascurabile percentuale di **Disturbi dell' Arousal (DA)** e della **Transizione Sonno Veglia (DTVS)**

Risultati

2. *Trend più rilevanti osservati:*

- ✓ Nei pz con 1 o più disturbi del sonno vi è una maggior prevalenza sia di ritardo moderato-severo che di problemi comportamentali
- ✓ Lo stesso trend si osserva nei pz con punteggio patologico per:
DIMS, DA, DTVS e DES in relazione alla gravità del ritardo
DIMS, DA e DRS in relazione alla presenza di problemi comportamentali

3. *Distribuzione per fascia d'Età, Score di gravità, BMI e caratterizzazione genetica* → **non associazione significativa**

Risultati

DIMS (Disturbi di Inizio e Mantenimento del Sonno)

- Il **43%** dei pz CdLS riferisce insonnia (non difficoltà ad iniziare, ma a mantenere il sonno, cioè risvegli frequenti e difficoltà a riaddormentarsi)

Associazione statisticamente significativa con **RGE**

Associazione con **grado disabilità intellettiva**

- ritardo mentale moderato-severo
- presenza disturbi comportamentali
- assenza di espressione verbale

***Tutti i pz CdLS che presentano insonnia hanno
RGE e ritardo mentale moderato-severo,
Quasi tutti non parlano e hanno disturbi comportamentali***

Risultati

DRS (Disturbi Respiratori del Sonno)

- Il **43%** dei pz CdLS riferisce ipersonnia periferica (russamento, difficoltà respiratorie nel sonno, ipopnee, apnee)

Associazione statisticamente significativa con **epilessia**

Associazione con

- sesso: maschi (come in letteratura)
- BMI (solo 2 pz/46 BMI>90°pc, tutti e 2 con DRS, adulti)
- età: più grandi (a differenza di letteratura, forse per aumento peso)
- RGE

I **DRS** non correlano con

- **disabilità intellettiva**
- **score di gravità clinica**
- **caratterizzazione molecolare**

Risultati

DA (Disturbi dell' Arousal)

- Il **24%** dei pz CdLS riferisce sonnambulismo, pavor e/o incubi

Associazione con

- sesso: femmine (come in letteratura)
- età: più grandi (come in letteratura)
- grado disabilità intellettiva (moderato-severo)
- score gravità clinica (fenotipo classico)

Risultati

DTVS (Disturbi della transizione sonno-veglia)

- Il **19%** dei pz CdLS presenta sonniloquio, bruxismo, movimenti ritmici nel sonno

Associazione con

- sesso: maschi (come in letteratura)
- età: >6anni (come in letteratura)
- grado disabilità intellettiva (moderato-severo)
- score gravità clinica (fenotipo classico)

-

Parasonnie (DA+DTVS) in pz CdLS sono il 43%

Risultati

DES (Disturbi da Eccessiva Sonnolenza)

- Il **19%** dei pz CdLS presenta ipersonnia centrale (narcolessia, sindrome da mancanza di sonno)

Associazione statisticamente significativa con **epilessia**

Associazione con

- età: >6 anni (come in letteratura)
- grado di disabilità intellettiva

CONCLUSIONI

*1 Paziente de Lange su 2 manifesta
uno o più disturbi del sonno*

*Tipologie più frequenti: DIMS e DRS,
ma anche DA e DTVS*

*Epilessia e RGE, fattori di rischio significativi
per disturbi del sonno in CdLS
(gravità disabilità intellettiva in misura minore)*

*Scarsa rilevanza di età, genotipo e score di gravità
in rapporto ai disturbi del sonno in CdLS*

**GRAZIE A TUTTI,
Chiara**



**S
U
S
O
N
O**



**Associazione
N a z i o n a l e
di Volontariato
C o r n e l i a
d e L a n g e**