

La melatonina è utile per i disturbi del sonno nei bambini con normale sviluppo neuropsicologico?

Maria Luisa Tortorella

Pediatra, Ospedale di San Vito al Tagliamento, AAS 5 Friuli Occidentale

This is a summary of available evidences for melatonin use in sleep disorders among children with a normal neuropsychological development. Currently there are no studies for such indication in children under 6 years of age, and there is poor quality evidence for melatonin use in “delayed sleep phase” disorder above this age.

Lo scenario riassume le evidenze disponibili per l'utilizzo della melatonina nei disturbi del sonno dei bambini con normale sviluppo neuropsicologico. Attualmente non ci sono studi per tale indicazione al di sotto dei 6 anni, e vi sono evidenze di scarsa qualità per l'uso nell'insonnia da “ritardo di fase” al di sopra dei 6 anni.

Scenario clinico

In una calda notte d'estate arriva trafelata in reparto una giovane mamma con una bimba addormentata in braccio e si siede davanti alla mia scrivania. “Dottoressa”, mi supplica, “Lei mi deve aiutare. Sara, 10 mesi, da circa una settimana si sveglia tutte le notti verso le 3 strillando e non c'è verso di farla riaddormentare, se non dopo almeno un'ora, magari guardando la tv e dopo aver svegliato tutti e bisticciato col papà. Sono convinta che Sara abbia qualcosa che non va”. Sara è una bimba sana, con sviluppo psicomotorio adeguato all'età, e non lamenta altri disturbi. “Ho provato con antistaminici, sciroppi omeopatici e rimedi naturali, ma senza effetto. La mia pediatra le ha prescritto la melatonina in gocce; lei che ne pensa?”.

Provo allora a dare una risposta alla mamma di Sara, cercando le evidenze a favore dell'uso della melatonina nei disturbi del sonno dei bambini.

Background

La melatonina (N-acetil-5-metossitriptamina, MLT) è un ormone prodotto dalla ghiandola pineale durante la fase oscura del ritmo giorno-notte, e gioca un ruolo importante nella sincronizzazione del ritmo circadiano. La sua secrezione endogena è regolata ritmicamente da un pacemaker posto nel nucleo soprachiasmatico; è soppressa dalla luce intensa, percepita dalla retina e trasferita trami-

te il nervo e il tratto ottico, e aumenta all'imbrunire. Questo picco secretivo indotto dall'oscurità ha una cronobiologia caratteristica di ogni individuo (*dim light melatonin onset*, DLMO) e viene utilizzato in clinica come conferma diagnostica nei casi di alterazione del ritmo sonno-veglia (per esempio nella sindrome da ritardo di fase, *delayed-phase syndrome*). Nei neonati e piccoli lattanti la MLT è praticamente assente in circolo, le poche tracce presenti sono di origine materna e si esauriscono nel corso del primo mese di vita (è presente invece nel latte materno soprattutto nelle poppate notturne), mentre la secrezione endogena incomincia, molto gradualmente, nel corso del terzo mese, fino a raggiungere i livelli maggiori fra i 3 e i 5 anni; alla pubertà la concentrazione di melatonina circolante comincia a diminuire. Dal secondo semestre di vita la melatonina partecipa all'organizzazione del ritmo sonno-veglia. La MLT esogena ha un picco plasmatico dopo 30-50 minuti, se assunta a digiuno, un'emivita di 3-5 ore, viene metabolizzata a livello epatico ed escreta nelle urine. Da qualche decennio è stata utilizzata, per le sue proprietà cronobiologiche e debolmente ipnotiche, in diverse situazioni cliniche, caratterizzate appunto da disordini del ritmo sonno-veglia, quali la *Jet-Lag Syndrome*, la sindrome da ritardo di fase (orari di addormentamento e di successivo risveglio troppo tardivi rispetto alle aspettative sociali), i disturbi del sonno nei non vedenti e negli individui affetti da varie

condizioni neuropsichiatriche (ADHD, autismo, sindrome di Asperger, epilessia, sindrome di Smith-Magenis, X-fragile, sindrome di Angelman, sindrome di Sanfilippo, sclerosi tuberosa, displasia setto-ottica, ritardo mentale, disabilità intellettive) e malattie degenerative come l'Alzheimer. Da qualche anno, per traslato, dall'utilizzo nei casi specifici sopra citati, la melatonina è entrata nella pratica prescrittiva dei pediatri per i “disturbi del sonno” dei bambini, anche piccoli e senza disturbi del neuro-sviluppo.

Uno studio recente¹ ha evidenziato che fino al 54,5% dei pediatri la usa e che meno della metà ne conosce gli effetti collaterali; l'utilizzo si è diffuso a causa della mancanza e dell'eliminazione dal commercio di altri farmaci autorizzati per la medesima indicazione, e per la supposta “naturalità” del principio attivo.

La domanda

Nei bambini con problemi di sonno [popolazione] il trattamento con melatonina [intervento] riduce i problemi di sonno [outcome]?

La strategia di ricerca

In letteratura secondaria: nella *Cochrane Library* utilizzando il termine ‘melatonin’ trovo 2 item relativi al nostro quesito, di cui uno non è pertinente in quanto riguarda i pazienti ipovedenti; l'altra revisione *Cochrane*, pertinente al mio quesito, “*Melatonin for non-respiratory sleep disorders in typically developing children*” è un protocollo ancora in progress² e pertanto senza conclusioni sulle evidenze.

In *Clinical Evidence* cercando con il termine “melatonin” troviamo una revisione sistematica nella sezione “*Child health*”³ intitolata “*Sleep disorders in children*” in cui si tratta fra l'altro anche della MLT.

In letteratura primaria: in *PubMed* utilizzando la stringa (“Sleep Disorders” [Mesh] OR “Sleep Disorders, Intrinsic” [Mesh] OR “Dyssomnias” [Mesh])

AND “Melatonin” [Mesh] AND Clinical Trial [ptyp] con filtro “all infant” (0-23 mesi) trovo 9 articoli e con filtro “preschool-child” (2-5 anni) trovo 35 articoli. Gli articoli non sono pertinenti perché non riguardano bambini sani. Con la stringa di ricerca (“Sleep Disorders/therapy” [Mesh] OR “Sleep Disorders, Intrinsic/therapy” [Mesh] OR “Dyssomnias/therapy” [Mesh]) AND “Melatonin” [Mesh] AND Clinical Trial [ptyp] con filtro “all child” trovo 70 articoli. Escludendo quelli riguardanti *jet lag* e *delayed-phase syndrome*, adolescenti, bambini con disordini neurocomportamentali, bambini non vedenti, uso della MLT in preanestesia, o come sedativo per RMN, ed EEG in sonno, studi non riguardanti la nostra fascia di età e studi di tipo non RCT, restano tre articoli, di cui però solo uno riguarda bambini sani senza disordini neurocomportamentali, ma comunque sopra i 6 anni e quindi non pertinente al nostro quesito⁴.

I risultati

La revisione sistematica di *Clinical Evidence* “*Sleep disorders in children*”³ analizza 28 revisioni sistematiche, RCT, e studi osservazionali su vari trattamenti per i disturbi di sonno, sia farmacologici che comportamentali. La ricerca è effettuata su *Medline*, *Embase*, *The Cochrane Library* e altri importanti database fino a settembre 2009; agli articoli trovati è applicata una valutazione GRADE sulla qualità delle evidenze degli interventi.

Gli Autori hanno trovato due revisioni sistematiche^{5,6} che analizzano gli stessi due RCT (melatonina vs placebo). Si esamina una popolazione totale di 102 pazienti di 6-12 anni con CSOI (*Chronic Sleep Onset Insomnia*), definita come: “addormentamento in orario successivo alle 20:30 in bambini >6 anni (limite ritardato di 15 minuti per ogni anno di età fino ai 12), con latenza fra ora di spegnimento della luce e ora di effettivo addormentamento in media di almeno mezz’ora, per almeno 4 notti a settimana, da più di un anno”. Tale condizione ha una prevalenza riportata nei bambini in età scolare, privi di disturbi neurocomportamentali, di circa il 10%⁷.

Solo la prima revisione sistematica⁵ effettua una metanalisi, da cui risulta una differenza statisticamente significativa sulla latenza di sonno ma priva di significatività clinica (16 minuti in meno per addormentarsi).

La seconda non effettua metanalisi⁶.

I due articoli analizzati nella revisione sistematica di *Clinical Evidence* presentano importanti limiti metodologici, come riportato in commento dagli stessi Autori: campioni poco numerosi, con breve durata del trial (4 settimane); entrambi gli RCT esaminati contengono una popolazione di bambini affetti da ADHD (29% e 42%) in percentuale diversa nel gruppo trattato rispetto al gruppo controllo. I risultati non sono estensibili alla popolazione di nostro interesse (bambini senza disordini neurocomportamentali e di età inferiore ai 6 anni). Mancano, inoltre, dati sulla sicurezza a lungo termine del trattamento.

Discussione

L’aspetto più significativo dell’analisi della letteratura è che non abbiamo trovato nessuno studio sull’uso della MLT nei bambini sotto i 6 anni. L’unica indicazione per la terapia con MLT, pur con le limitazioni metodologiche degli studi, potrebbe essere attualmente l’insonnia “da ritardo di fase” o CSOI nella fascia di età 6-12 anni. Sappiamo che il cronotipo “gufo”, ossia la preferenza per orari tardivi di addormentamento la sera e di risveglio al mattino, è molto rara nella prima infanzia fino ai 3 anni⁸, e invece diviene più frequente nell’età scolare e adolescenziale^{9,10} per poi ridursi nuovamente nell’età adulta.

Nei bambini piccoli è verosimile che la discrepanza fra il fisiologico (e soggettivo) orario di addormentamento e le aspettative dei genitori generi spesso conflitti familiari, che vengono attribuiti ai “problemi di sonno” dei bambini¹⁰. L’approccio più efficace nel ridurre i “capricci all’addormentamento”, in questi casi, sarebbe assecondare la preferenza oraria dei piccoli¹¹.

Nessuno studio peraltro ha documentato qualche effetto della MLT sui risvegli notturni, che è il principale motivo di stress nella famiglia di Sara e di molti altri bambini della sua età.

Conclusioni

Al momento attuale non disponiamo di studi controllati e randomizzati sull’efficacia della MLT in bambini senza disordini neuropsichiatrici al di sotto di 6 anni. Pertanto non consiglierò alla madre di Sara di utilizzare la melatonina per la sua piccola, ma piuttosto di trovare altre

strategie, concordate in famiglia, per gestire i risvegli notturni e le difficoltà di addormentamento, possibilmente rispettose della preferenza oraria della piccola.

Corrispondenza

ml.tortorella@tiscali.it

1. Heussler H, Chan P, Price AMH, et al. Pharmacological and non-pharmacological management of sleep disturbance in children: An Australian Paediatric Research Network survey. *Sleep Medicine* 2013; 14:189-94.

2. Khan S, Heussler H, McGuire T, et al. Melatonin for non-respiratory sleep disorders in typically developing children (Protocol). *The Cochrane Library* 2011, Issue 5. <http://www.thecochranelibrary.com>.

3. Bruni O, Novelli L. Sleep disorders in children. *Clin Evidence* 2010;9:2304.

4. van Geijlswijk IM, van der Heijden KB, Egberts AC, et al. Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT. *Psychopharmacology* 2010;212:379-91.

5. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, et al. The Efficacy and Safety of Exogenous Melatonin for Primary Sleep Disorders. A Meta-Analysis. *J Gen Intern Med* 2005; 20:1151-1158.

6. Armour D, Paton C. Melatonin in the treatment of insomnia in children and adolescents. *Psychiatr Bull* 2004;28:222-4. Search date 2003.

7. Blader JC, Koplewicz HS, Abikoff H, et al. Sleep problems of elementary school children. A community survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:473-80.

8. Simpkin CT1, Jenni OG, Carskadon MA, et al. Chronotype is associated with the timing of the circadian clock and sleep in toddlers. *J Sleep Res* 2014;234:397-405.

9. Wickersham, L. Time-of-day preference for preschool-aged children. *Chrestomathy* 2006;5:259-68.

10. Jenni OG. Sleep onset insomnia during childhood or poor fit between biology and culture: comment on van der Heijden, et al. ‘Prediction of melatonin efficacy by pre-treatment dim light melatonin onset in children with idiopathic chronic sleep onset insomnia’. *J Sleep Res* 2005;14:195-7; discussion 197-9.

11. LeBourgeois MK, Wright, KP Jr, LeBourgeois HB, et al. Dissonance between parent-selected bedtimes and young children’s circadian physiology influences nighttime settling difficulties. *Mind Brain Educ* 2013b;7:234-42.