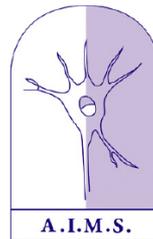
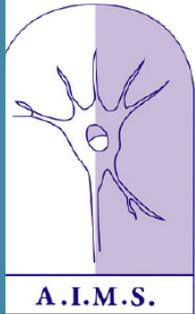


Red Flags per l'invio tempestivo di soggetti con sintomi suggestivi di narcolessia

*report di un panel nazionale
multidisciplinare*

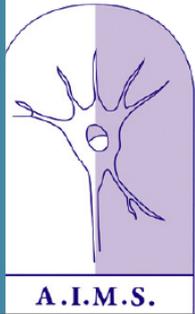
Vignatelli L, Antelmi E, Ceretelli I, Bellini M, Carta C, Cortelli P, Ferini Strambi L, Ferri R, Guerrini R, Ingravallo F, Marchiani V, Mari F, Pieroni G, Pizza F, Verga C, Verillo E, Taruscio D, Plazzi G





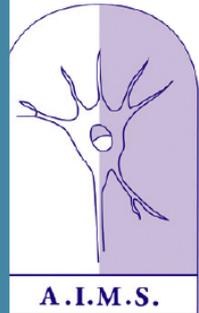
Obiettivi

- **Definire sintomi d'allarme (*Red Flags*) per facilitare l'individuazione delle manifestazioni della narcolessia da parte dei medici non dedicati alla medicina del sonno**
- **Accelerare l'invio ai Centri di medicina del sonno dei soggetti adulti e pediatrici che presentano tali sintomi**



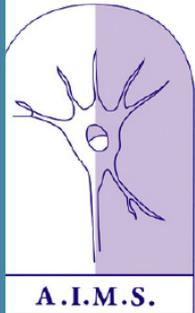
LA NARCOLESSIA

- **La narcolessia è una malattia rara riconosciuta dal Ministero della Salute con codice RF 0150**
- **È una patologia cronica, che provoca disabilità e, nella sua forma più tipica, è caratterizzata dalla concomitanza dei seguenti cinque sintomi:**
 - Eccessiva sonnolenza diurna
 - Cataplessia
 - Allucinazioni ipnagogiche o ipnopompiche
 - Paralisi del sonno
 - Sonno notturno frazionato
- **La narcolessia di tipo 1 differisce dal tipo 2 per la presenza della cataplessia e per livelli più bassi o per l'assenza dell'orexina nel liquido cefalorachidiano**



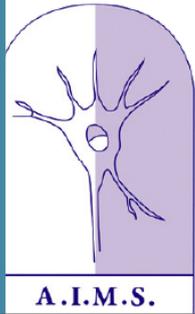
ETA' DI SVILUPPO E PATOGENESI

- I due picchi di massima frequenza della diagnosi sono intorno ai 15 anni e ai 35 anni
- Secondo alcuni autori la comparsa è prevalentemente in età pediatrica e il secondo picco è riferibile al ritardo diagnostico
- La causa dei sintomi della narcolessia è la distruzione dei neuroni orexinergici, localizzati nella parte posteriore dell'ipotalamo
- Tale danno è provocato da meccanismi autoimmunitari
- Fattori genetici e infezioni virali predispongono allo sviluppo della narcolessia



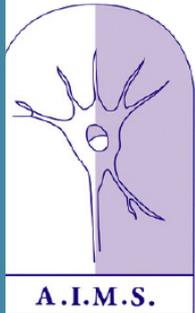
EPIDEMIOLOGIA

- **Le stime della prevalenza variano da 20 a 50/100.000**
- **In base a tali dati, il numero presunto di narcolettici in Italia sarebbe compreso fra 12.000 a 30.000**
- **Al 31 dicembre 2016, nel Registro Nazionale per le Malattie Rare erano stati raccolti complessivamente 808 casi di narcolessia**
- **Ciò suggerisce che sono tanti i narcolettici che non ricevono una diagnosi corretta e che sopportano il peso della malattia, senza ricevere l'assistenza necessaria**



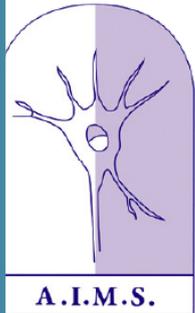
RITARDO DIAGNOSTICO

- **Il ritardo nella diagnosi della narcolessia può superare anche i 10 anni**
- **Il mancato riconoscimento dei sintomi principali della narcolessia o la loro errata identificazione è la principale causa dei ritardi e degli errori diagnostici**
- **L'eccessiva sonnolenza diurna, finché non viene quantificata con strumenti specifici, è difficile da confermare**
- **Gli attacchi di sonno e la sonnolenza diurna possono essere attribuiti, erroneamente, a stati di privazione del sonno**
- **Gli attacchi di cataplessia sono confusi con episodi convulsivi o cerebrovascolari**



LE CONSEGUENZE DEL RITARDO DIAGNOSTICO

- **Mancato accesso o accesso ritardato alle cure**
- **Assunzione di trattamenti inappropriati, con importante sbilanciamento del rapporto efficacia/tollerabilità**
- **Mancata implementazione di supporti sociali dedicati**
- **Difficoltà nel raggiungimento degli obiettivi scolastici**
- **Problemi lavorativi**
- **Ripercussioni psicologiche negative**



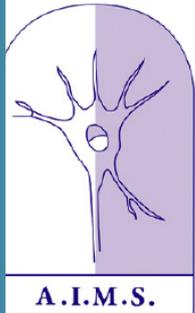
IL PROGETTO RED FLAGS DELLA NARCOLESSIA

- **Per Red Flags si intendono i segni e i sintomi di una malattia che devono suscitare, in qualsiasi medico, il sospetto diagnostico.**
- **L'obiettivo del progetto è stato quello di far concordare a medici esperti di malattie del sonno e ad altri non dedicati a questo campo, ma all'osservazione dei quali possono giungere soggetti narcolettici, alcune manifestazioni della malattia che non devono passare inosservate e devono suggerire un approfondimento diagnostico**



PANEL MULTIDISCIPLINARE

PROMOTORE	Icilio Ceretelli	AIN, rappresentante pazienti
COMITATO SCIENTIFICO / TECNICO	Giuseppe Plazzi	Associazione Italiana Medicina del Sonno
	Raffaele Ferri	Associazione Italiana Medicina del Sonno
	Luigi Ferini Strambi	Associazione Italiana Medicina del Sonno
	Domenica Taruscio	Direttore Centro Nazionale Malattie Rare, ISS
	Claudio Carta	Centro Nazionale Malattie Rare, ISS
	Elena Antelmi	Esperto sonno, Bologna
	Francesca Ingravallo	Medicina legale, Bologna
	Giovanni Pieroni	Direzione operativa, Bologna
	Fabio Pizza	Esperto sonno, Bologna
	Luca Vignatelli	Metodologo, Bologna
SOCIETA' SCIENTIFICHE TARGET	Maurizio Bellini	Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)
	Pietro Cortelli	Società Italiana di Neurologia (SIN)
	Renzo Guerrini	Società italiana di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza (SIMPIA)
	Valentina Marchiani	Società Italiana Neurologia Pediatrica (SINP)
	Carmen Verga	Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS)
	Elisabetta Verillo	Società Italiana di Pediatria (SIP)

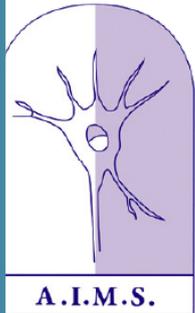


METODI: FASE CONOSCITIVA I

Sulla base dei criteri di diagnosi della narcolessia ICSD3 dell'AASM e di conoscenze basate sulle evidenze raccolte dagli esperti di malattie del sonno



Definizione di quadri clinici caratteristici e atipici della narcolessia, alla comparsa e nelle fasi avanzate, nei bambini e negli adulti



METODI: FASE CONOSCITIVA II

Preparazione di un questionario specifico* per l'analisi di barriere e facilitatori del sospetto diagnostico di narcolessia

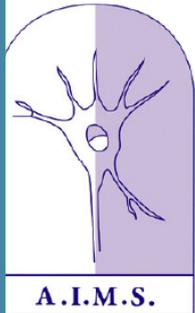


Compilazione del questionario da parte di: rappresentanti delle Società Scientifiche, caregiver dei pazienti pediatrici e pazienti adulti



Analisi delle barriere e dei facilitatori e definizione delle soluzioni

*preparato secondo la checklist del Tailored Implementation for Chronic Diseases (TICD)



METODI: DEFINIZIONE RED FLAGS I

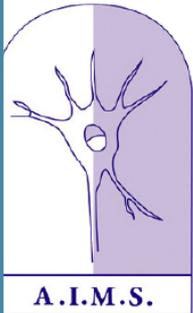
Proposta per ogni Red Flag di una breve definizione con sintomo/i, nella forma più spesso riferita o nelle possibili varianti



Un'altra descrizione più esplicativa di ciascuna Red Flag ha riportato la modalità di presentazione dei sintomi nella pratica clinica



Tutte le Red Flags sono state riviste e approvate da tutti i membri del Panel Multidisciplinare



RED FLAGS IN PEDIATRIA

1

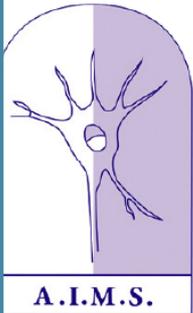
Eccessiva sonnolenza diurna (EDS)
e/o cataplessia

2

Sintomi atipici del sonno: allucinazioni,
paralisi del sonno e altri

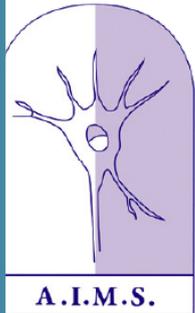
3

Segni di pubertà precoce



RED FLAGS IN PEDIATRIA





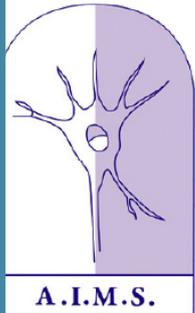
Eccessiva sonnolenza diurna: quadri in pediatria

- **Addormentamenti improvvisi**, in situazioni inusuali e non monotone, spesso di breve durata, con effetto ristoratore e accompagnati da sogni vividi
- **Modificazione acuta o progressiva del ritmo sonno/veglia**, con la tendenza a prolungare le ore totali di sonno notturno, spesso con aumento del numero dei risvegli, oppure con la ripresa dell'abitudine a fare il riposino pomeridiano, in genere dopo 5-6 anni di età, o la tendenza ad andare a letto prima alla sera o svegliarsi più tardi e con più difficoltà al mattino
- **Iperattività, disattenzione, irritabilità e comportamenti automatici** che spesso sono rilevabili a scuola. Ad esempio il soggetto scrive con una grafia grossolana o con parole improprie fino interrompere la scrittura
- **In presenza di tali quadri, la narcolessia va distinta da:** privazione cronica di sonno, disagio psicologico, crisi epilettiche, eventi infettivi



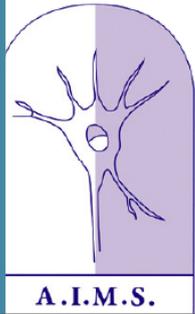
Cataplessia: quadri in pediatria I

- **Episodi di perdita di tono muscolare in assenza di perdita di coscienza, scatenati da emozioni, solitamente brevi, da alcuni secondi a pochi minuti. La perdita di tono può essere parziale, con ptosi palpebrale, spianamento della rima buccale, ptosi della bocca, caduta del capo, modificazione improvvisa e transitoria dell'eloquio, con abbassamento del tono della voce e parola abburrattata, come da ubriaco. Quando è generalizzata, provoca cadute**
- **Facies ipotonica con frequenza subcontinua e intensità fluttuante si osservano: mandibola semi-aperta, lingua protrusa e occhi semichiusi. La facies ipotonica può essere un fenomeno subcontinuo con esacerbazioni intermittenti, correlate o meno alle emozioni o ad attività della vita quotidiana come: mangiare, giocare, svolgere un compito che richiede un coinvolgimento emotivo come usare un videogioco**



Cataplessia: quadri in pediatria II

- **Aspetto generale ipototonico**, che può essere diffuso a: testa e collo, con episodi di caduta o iperestensione del capo, tronco, con episodi di flessione del tronco, o tutto il corpo e arti inferiori, dando l'impressione di una marcia instabile, che a tratti può simulare una marcia atassica
- **Movimenti attivi intermittenti**, che possono coinvolgere il volto, con smorfie facciali, discinesie peribuccali, tic, o altre parti del corpo con movimenti simil-coreici, stereotipie degli arti superiori o anche del tronco
- **In presenza di tali quadri, la narcolessia va distinta da:** disturbi del movimento ipercinetici. Tuttavia la presenza di fluttuazioni dell'andamento e dell'intensità non indotte dall'esercizio e l'eventuale associazione con eccessiva sonnolenza diurna aiutano a indirizzare la diagnosi verso la narcolessia

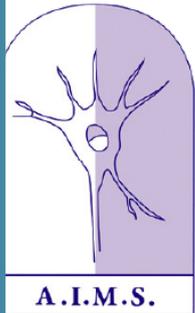


RED FLAGS IN PEDIATRIA

Sintomi
atipici del
sonno

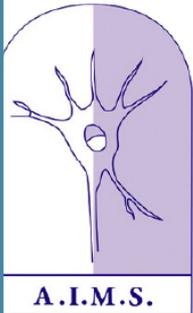


- Allucinazioni multimodali, per lo più visive, e/o illusioni percettive, all'addormentamento (ipnagogiche) o al risveglio (ipnopompiche)
- Sogni vividi, molto spesso a contenuto terrifico
- Paralisi del sonno, cioè risvegli con l'angosciante sensazione di non riuscire a muoversi, di durata fino a 1-2 minuti, associate o meno alle allucinazioni e alle illusioni
- Sonno notturno molto disturbato: con la tendenza ad agitarsi molto nel sonno e/o presenza di disturbo del comportamento in sonno REM (RBD) con presenza durante il sonno di comportamenti motori coerenti con il contenuto del sogno



Sintomi atipici del sonno: quadri in pediatria

- **Fenomeni di allucinazioni multimodali, per lo più visive, e/o di illusioni percettive, all'addormentamento (ipnagogiche) o al risveglio (ipnopompiche)**
- **Sogni vividi, molto spesso a contenuto terrifico**
- **Paralisi del sonno: al risveglio, sensazione angosciante di non riuscire a muoversi, di durata fino ad 1-2 minuti, associata o meno ad allucinazioni e/o illusioni**
- **Sonno notturno molto disturbato, con la tendenza ad agitarsi nel sonno e/o presenza di disturbo del comportamento in sonno REM (RBD), cioè la presenza, durante il sonno, di comportamenti motori congrui con il contenuto del sogno. Il paziente mima il sogno che sta sperando e, al risveglio, spesso ricorda e racconta un sogno vivido**
- **In casi rari questi quadri sono il sintomo di esordio, in assenza di sonnolenza e cataplessia. Possono essere difficili da indagare per i problemi che ha il bambino nel riconoscere e dunque nel raccontare tali sintomi, per scarsa consapevolezza o senso di vergogna**

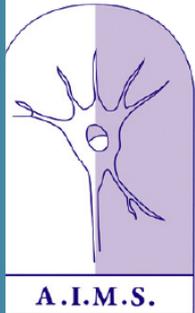


RED FLAGS IN PEDIATRIA

Segni di
pubertà
precoce

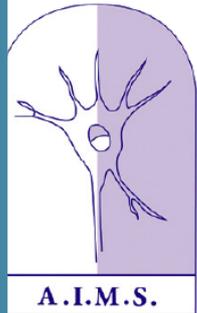
=

- Segni di pubertà precoce e/o aumento di peso improvviso e rapido, fino alla comparsa di obesità
- In presenza di questi sintomi è opportuno indagare l'eventuale presenza dei sintomi delle Red Flags 1



Segni di pubertà precoce: quadri associati alla narcolessia

- **Nella fase di esordio della narcolessia, segni endocrinologici quali la pubertà precoce o l'incremento ponderale improvviso e rapido, fino alla comparsa di obesità, possono associarsi a quelli neurologici**
- **In un bambino che giunga all'osservazione per tali quadri, è opportuno indagare l'eventuale presenza dei segni e sintomi delle Red Flags 1 e 2, perché potrebbe avere la narcolessia**



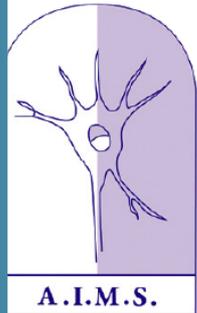
RED FLAGS IN ETÀ ADULTA

1

Eccessiva sonnolenza diurna (EDS)
e/o cataplessia

2

Sintomi atipici del sonno: allucinazioni,
paralisi del sonno e altri



RED FLAGS IN ETÀ ADULTA

EDS

Eccessiva
sonnolenza
diurna e/o
cataplessia

=

- Addormentamenti improvvisi, in situazioni inusuali e non monotone
- Modificazione, acuta o progressiva, del ritmo sonno/veglia

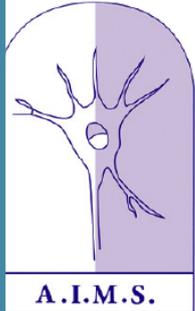
Cataplessia

- Perdite del tono muscolare, totali o parziali, della durata di secondi o minuti provocati da emozioni
- Faccia cataplettica o espressione cadente del volto
- Aspetto cadente di testa e collo
- Movimenti attivi intermittenti

Sintomi
atipici del
sonno

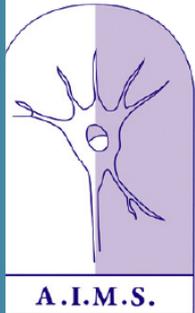
=

- Allucinazioni multimodali, per lo più visive, e/o illusioni percettive, all'addormentamento (ipnagogiche) o al risveglio (ipnopompiche)
- Sogni vividi, molto spesso a contenuto terrifico
- Paralisi del sonno
- Sonno notturno molto disturbato: con la tendenza ad agitarsi molto nel sonno



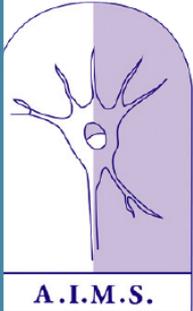
Eccessiva sonnolenza diurna: quadri in età adulta

- **Addormentamenti improvvisi, in situazioni inusuali-non monotone, spesso di breve durata, con effetto ristoratore e accompagnati da sogni vividi, talora associati a comportamenti motori**
- **Modificazione, acuta o progressiva, del ritmo sonno/veglia, con tendenza ad aumentare le ore di sonno nel corso della giornata o ad avere addormentamenti in situazioni non monotone**
- **In presenza di tali quadri, la narcolessia va distinta da: sindrome delle apnee ostruttive del sonno, privazione cronica di sonno, disagio psicologico, crisi epilettiche**



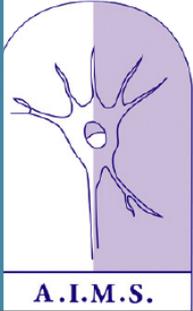
Cataplessia: quadri età adulta

- **Episodi solitamente brevi, della durata di alcuni secondi o pochi minuti, di perdita parziale e/o generalizzata del tono muscolare scatenati da emozioni**
- **La cataplessia parziale si può presentare con ptosi palpebrale, spianamento della rima buccale, ptosi della bocca, caduta del capo, modificazione improvvisa e transitoria dell'eloquio, con abbassamento del tono della voce e parola come da ubriaco**
- **La cataplessia totale provoca caduta a terra, senza perdita di coscienza, ed episodi caratterizzati da sospensione dell'eloquio e dell'attività in corso, in assenza di una chiara ipotonia, sempre con coscienza integra**
- **In presenza di tali quadri, la narcolessia va distinta da:** crisi comiziali ed eventi ischemici transitori. Un'anamnesi negativa per sospensione del contatto, aura, ecc. e la presenza di associazione con eccessiva sonnolenza diurna, orientano verso una diagnosi di cataplessia



Sintomi atipici del sonno: quadri in età adulta

- **Allucinazioni** multimodali, per lo più visive o uditive, illusioni percettive, all'addormentamento (ipnagogiche) o al risveglio (ipnopompiche)
- **Paralisi del sonno**: al risveglio, sensazione angosciante di non riuscire a muoversi, di durata fino a 1-2 minuti, associata o meno ad allucinazioni/illusioni
- **Sonno notturno molto disturbato**, con sogni vividi e tendenza ad agitarsi molto nel sonno e ad agire i propri sogni configurando dunque un disturbo del comportamento in sonno REM (RBD), cioè la presenza, durante il sonno, di comportamenti motori congrui con il contenuto del sogno. Il paziente mima il sogno che sta esperendo e, al risveglio, spesso ricorda e racconta sogno vivido
- **Se associati ad ipersonnia e/o cataplessia** è poco probabile che questi quadri siano provocati da malattie diverse dalla narcolessia. Da considerare, comunque, che alcuni di questi quadri possono essere parafisiologici o essere manifestazioni di disordini del comportamento del sonno REM (RBD), far parte di una condizione isolata idiopatica o del prodromo di malattie neurodegenerative come: malattia di Parkinson, demenza a corpi di Levy e atrofia multisistemica



Red Flags della Narcolessia: possibili sviluppi futuri

- ❏ **Distribuzione di materiale divulgativo**, come opuscoli, diari dei sintomi, video, diapositive, a tutti i medici all'osservazione dei quali possono giungere pazienti narcolettici
- ❏ **Diffusione di materiale divulgativo** a scuole e attori possibilmente interessati, anche attraverso rete e mailing list
- ❏ **Lancio di una campagna di comunicazione scientifica** con pubblicazione di articoli su riviste e presentazioni a congressi di branche specialistiche, i membri delle quali possano aiutare a ridurre il ritardo diagnostico e il rischio di diagnosi non corrette
- ❏ **Istituzione di Numero Verde Nazionale**, in collaborazione con il Telefono Verde Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità (Centro Nazionale delle Malattie Rare) per orientare e facilitare l'accesso ai centri diagnostici
- ❏ **Costruzione di un questionario validato** per il riconoscimento dei sintomi di narcolessia
- ❏ **Valutazione dell'impatto della campagna RED FLAG**
- ❏ **Promozione di iniziative simili in Europa**