

ilmedicopediatra 2020;29(1):28-31;
doi: 10.36179/2611-5212-2020-010

Efficacia del 5-idrossitriptofano (Griffonia simplicifolia) sull'insonnia cronica in età pediatrica: studio pilota multicentrico in aperto

Marco Carotenuto¹, Marco Angriman², Oliviero Bruni³

¹ Sleep Lab for Developmental Age, Clinic of Child and Adolescent Neuropsychiatry, Department of Mental Health, Physical and Preventive Medicine, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italy; ² Department of Pediatrics, Child Neurology and Neurorehabilitation Unit, Hospital Bolzano, Italy; ³ Department of Developmental and Social Psychology, Sapienza University of Rome, Italy

Conflitto di interessi

Marco Carotenuto e Oliviero Bruni dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da Pediatria. Marco Angriman dichiara di non avere alcun conflitto di interessi.

How to cite this article: Carotenuto M, Angriman M, Bruni O. Efficacia del 5-idrossitriptofano (Griffonia simplicifolia) sull'insonnia cronica in età pediatrica: studio pilota multicentrico in aperto. *il Medico Pediatra* 2020;29(1):28-31. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2020-010>

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

INTRODUZIONE

L'insonnia cronica è un disturbo del sonno che può essere influenzato da cause mediche, patologie del neurosviluppo e/o pratiche non adattive del sonno da parte dei genitori. Fino al 30% dei bambini nella prima infanzia e al 15% di quelli in età prescolare presentano ritardato inizio del sonno, resistenza ad andare a dormire associata o meno a risvegli frequenti e protratti nel tempo, tali da richiedere l'intervento dei genitori durante la notte ¹.

Allo stato attuale un approccio comportamentale, finalizzato a consolidare i pattern del sonno adeguati all'età del soggetto è quello maggiormente utilizzato per il trattamento dell'insonnia cronica in prima infanzia/età prescolare. Gli approcci farmacologici sono meno utilizzati nella pratica clinica, anche per riluttanza dei genitori rispetto a questo tipo di intervento in questa precoce età mentre c'è una netta preferenza per quelli che vengono definiti prodotti "naturali" come fitoterapia e integratori quali il triptofano e il 5-idrossitriptofano.

Triptofano (TRP)

È uno dei 9 aminoacidi essenziali per l'uomo che non possono essere sintetizzati in maniera endogena ma necessariamente introdotti con l'alimentazione. Presente in alcuni alimenti (frutta secca, riso, spinaci crudi, formaggi), può favorire il sonno senza particolari effetti collaterali.

Precursore della serotonina, ha effetti diretti sulla regolazione omeostatica del sonno aumentando la disponibilità di serotonina cerebrale e di melatonina², tende a diminuire la latenza di sonno e ad aumentare la durata del sonno a onde lente³, oltre a ridurre l'agitazione notturna⁴.

5-idrossitriptofano (5HTP)

Derivato dal TRP, si trova in natura come estratto di *Griffonia simplicifolia*, diffusa principalmente nelle aree tropicali umide dell'Africa. È preferibile in ambito clinico al TRP per una serie di ragioni: attraversa direttamente la barriera emato-encefalica, si impegna esclusivamente nella sintesi della serotonina e non impegna la catena metabolica della chinurenina, ha una maggiore biodisponibilità ed è ottenuto da fonti vegetali mentre il TRP è prodotto dalla fermentazione batterica; pertanto, vi è una minore possibilità di contaminazione con rischio inferiore di sindrome eosinofilia-mialgia.

Dato che non esistono farmaci approvati dall'*European Medical Agency* (EMA) per l'insonnia del bambino senza specifiche patologie neurologiche, gli strumenti terapeutici per il Pediatra sono molto limitati. Il recente uso di melatonina a rilascio immediato ha dimostrato l'efficacia prevalentemente sui disturbi di inizio del sonno con scarsa efficacia sui risvegli notturni⁵.

Al fine di raccogliere dati preliminari sull'eventuale efficacia di 5HTP su insonnia cronica e risvegli notturni in una popolazione pediatrica, è stato effettuato uno studio multicentrico open-label utilizzando estratto di *Griffonia simplicifolia* titolato al 25% in 5-idrossitriptofano (5HTP).

SOGGETTI E METODI

46 bambini con insonnia cronica (26 maschi e 20 femmine; età compresa tra 1 e 11 anni; media $3,95 \pm 2,766$) sono stati reclutati nei centri specialistici di Medicina del Sonno dell'Età Evolutiva di Roma, Bolzano e Napoli.

I bambini sono stati indirizzati dai Pediatri nei rispettivi centri in quanto presentavano insonnia resistente ai trattamenti comuni (principalmente melatonina) e non rispondevano agli approcci comportamentali.

Tutti i genitori dei bambini reclutati hanno firmato un modulo di consenso approvato dall'istituto per l'uso di dati clinici a scopo di ricerca.

Ogni bambino è stato sottoposto alla stessa valutazione standardizzata: 1) storia medica completa e storia anamnestica del sonno; 2) esame neurologico; 3) registrazione EEG in veglia e sonno al fine di escludere qualsiasi condizione neurologica.

La diagnosi di insonnia cronica del sonno si basava sui criteri riportati nella Classificazione Internazionale del Sonno ICSD3 (Tab. I).

A tutti i pazienti è stato somministrato 5HTP al momento di andare a dormire per 20 giorni consecutivi, in dose variabile tra i 2 e 5 mg/kg (media $3,92 \pm 1,47$).

Un diario del sonno strutturato per 20 giorni è stato compilato dai genitori e dopo tale periodo tutti i soggetti sono stati riesaminati per valutare l'esito clinico in seguito a trattamento.

Ai fini della risposta clinica si è valutata la riduzione dei risvegli in percentuale: eliminazione del 100% dei risvegli; riduzione del 75% dei risvegli notturni; riduzione del 50% dei risvegli notturni; riduzione tra 25-50% dei risvegli notturni; inefficacia.

RISULTATI

Tutti i bambini hanno soddisfatto i criteri dell'ICSD3 per la diagnosi di insonnia cronica; in particolare almeno 3 risvegli per notte per 3 volte a settimana per almeno 3 mesi.

Prima del trattamento i bambini presentavano una frequenza media di risvegli intrasonno di 3,83 risvegli con un massimo di 10 risvegli per notte.

Tutti i soggetti avevano un esame neurologico nella norma e la registrazione EEG in veglia e sonno è risultata negativa.

In 17/46 casi (37%) si è riscontrata una riduzione dei risvegli pari al 100% o 75%; una riduzione del 50% dei risvegli è stata rilevata in 17/46 casi (37%) mentre non si è verificata nessuna variazione in 12/42 casi (26%).

Nessun bambino ha riportato effetti avversi al seguito della somministrazione e del trattamento con il prodotto in esame.

DISCUSSIONE

Studi trasversali e longitudinali hanno dimostrato che i problemi di sonno e i risvegli notturni interferiscono con

i processi cognitivi e la regolazione comportamentale, particolarmente nei primi anni di vita, ponendo la diagnosi tempestiva e la scelta del trattamento come una priorità per il clinico.

Nei casi di insonnia cronica si ricorre a interventi farmacologici quando i genitori non sono in grado di applicare le regole comportamentali oppure se queste hanno fallito¹. È noto che i genitori prediligono un approccio con prodotti "naturali" o integratori come il triptofano rispetto ai farmaci anche in virtù del fatto che non esistono farmaci approvati dall'EMA per l'insonnia del bambino senza specifiche patologie neurologiche. Vecchi studi hanno dimostrato che il TRP favorisce il sonno agendo prevalentemente sul miglioramento della latenza del sonno e sull'aumento dello stadio profondo del sonno.

In età evolutiva, evidenze scientifiche riportano che i

TABELLA I.

Criteria per la diagnosi di insonnia cronica (ICSD3).

A. Il paziente riferisce, oppure il genitore o il caregiver del paziente osserva, uno o più di quanto segue:

- difficoltà ad iniziare il sonno
- difficoltà a mantenere il sonno
- svegliarsi prima del desiderato
- resistenza ad andare a letto secondo il programma appropriato
- difficoltà a dormire senza l'intervento dei genitori o del caregiver

B. Il paziente riferisce, oppure il genitore del paziente o il caregiver osserva, uno o più di quanto segue legato alla difficoltà del sonno notturno:

- affaticamento/malessere
- attenzione, concentrazione o compromissione della memoria
- prestazioni sociali, familiari, professionali o accademiche compromesse.
- disturbo dell'umore/irritabilità
- sonnolenza diurna
- problemi comportamentali (ad es. iperattività, impulsività, aggressività)
- ridotta motivazione/energia/iniziativa
- propensione per errori/incidenti
- preoccupazioni o insoddisfazione per il sonno

C. Le lamentele relative al ritmo sonno/veglia non possono essere spiegate solamente da un'inadeguata opportunità (ovvero, è concesso tempo sufficiente per dormire) o da circostanze inadeguate (vale a dire, l'ambiente è sicuro, buio, silenzioso e comodo) per dormire

D. I disturbi del sonno e i sintomi diurni associati si verificano almeno tre volte a settimana

E. Sono stati riscontrati disturbi del sonno e sintomi diurni associati presente per almeno tre mesi

F. La difficoltà di sonno/veglia non è meglio spiegata da un altro disturbo del sonno

bambini allattati con latte formulato con elevati livelli di TRP rispetto a bambini che ricevevano un dosaggio standard presentavano un miglioramento nella latenza e nell'efficienza del sonno, un aumento del tempo di immobilità e un trend positivo verso una riduzione dei risvegli ⁶. Altri studi dimostrano che neonati e bambini che avevano difficoltà ad addormentarsi e a risvegliarsi la mattina avevano bassi indici di TRP ingeriti a colazione ⁷.

Non esistono ricerche che abbiano valutato l'efficacia del 5HTP nell'insonnia del bambino. Uno studio ha dimostrato che la somministrazione di 5HTP era efficace nel ridurre gli episodi di terrore notturno ⁸.

Il nostro lavoro ha evidenziato che la somministrazione di 5HTP è stata efficace nel ridurre i risvegli notturni in circa il 75% dei soggetti a cui è stato somministrato nel breve termine, senza determinare nessun effetto collaterale.

L'esatto meccanismo d'azione degli effetti sedativi del 5HTP non è completamente chiaro e non è sicuro che sia mediato solo dalla conversione in serotonina. Un'ipotesi è che l'effetto del 5HTP sul ritmo sonno-veglia dipenda dall'attivazione del sistema serotoninergico e in particolare dal momento in cui si verifica tale attivazione (luce vs oscurità) ⁹.

Questo studio pilota ha limitazioni importanti quali il design come open label, non in cieco e senza pla-

cebo e la mancanza del follow-up a lungo termine; tuttavia, pur con questi limiti, i risultati dimostrano che il 5HTP potrebbe rappresentare una nuova strategia terapeutica per i problemi di inizio e mantenimento del sonno in età pediatrica, anche in virtù di una migliore accettazione del trattamento da parte dei genitori.

Per lo studio è stato utilizzato uno sciroppo a base di Griffonia simplicifolia titolata al 25% in 5-HTP di cui 1 ml di prodotto corrisponde a 40 mg di Griffonia pari a 10 mg di 5-HTP.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Owens JA, Mindell JA. Pediatric insomnia. *Pediatr Clin North Am* 2011;58:555-69.
- ² Esteban S, Nicolaus C, Garmundi A, et al. Effect of orally administered L-tryptophan on serotonin, melatonin, and the innate immune response in the rat. *Mol Cell Biochem* 2004;267:39-46.
- ³ Schneider-Helmert D, Spinweber CL. Evaluation of L-tryptophan for treatment of insomnia: a review. *Psychopharmacology (Berl)* 1986;89:1-7.
- ⁴ Schneider N, Mutungi G, Cubero J. Diet and nutrients in the modulation of infant sleep: A review of the literature. *Nutr Neurosci* 2018;21:151-61.
- ⁵ Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, et al. Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2015;19:122-33.
- ⁶ Sánchez CL, Cubero J, Sánchez J, et al. The possible role of human milk nucleotides as sleep inducers. *Nutr Neurosci* 2009;12:2-8.
- ⁷ Harada T, Hirota M, Maeda M, et al. Correlation between breakfast tryptophan content and morning-evening in Japanese infants and students aged 0-15 yrs. *J Physiol Anthropol* 2007;26:201-7.
- ⁸ Bruni O, Ferri R, Miano S, et al. L-5-Hydroxytryptophan treatment of sleep terrors in children. *Eur J Pediatr* 2004;163:402-7.
- ⁹ Imeri L, Mancia M, Bianchi S, et al. 5-Hydroxytryptophan, but not L-tryptophan, alters sleep and brain temperature in rats. *Neuroscience* 2000;95:445-52.