Disturbi del sonno e manifestazioni neuropsichiatriche nella sindrome di Angelman

Rielaborazione in lingua italiana dell'articolo di Gaetano Terrone e collaboratori

Nota editoriale. Questo documento costituisce una rielaborazione autonoma, non una traduzione letterale dell'articolo originale. È destinato alla consultazione scientifica e alla diffusione informativa di OR.S.A. – Organizzazione Sindrome di Angelman. Per la formulazione originaria, i dati dettagliati e la bibliografia completa si rimanda all'articolo in inglese allegato alla pubblicazione.

Riferimento bibliografico

Terrone G, Miano MG, Carotenuto M, Fiorile MF, Aiello S, Bravaccio C, Del Giudice E. Sleep disruption and neuropsychiatric features in Angelman syndrome: insights into underlying neurobiology. Sleep Medicine. 2026;148:109216. DOI: 10.1016/j.sleep.2026.109216.

Sintesi scientifica

Le alterazioni del sonno rappresentano una componente centrale del fenotipo della sindrome di Angelman (SA) e interessano, secondo le stime richiamate dagli autori, circa l'80% delle persone con diagnosi. I disturbi comprendono difficoltà nell'addormentamento, risvegli ripetuti, riduzione della durata complessiva del sonno e modificazioni della sua architettura. La revisione esamina come il deficit di UBE3A possa contribuire tanto alla regolazione del sonno quanto alle manifestazioni epilettiche e comportamentali, e considera le implicazioni cliniche e sperimentali di tali connessioni.

1. Inquadramento genetico e clinico

La sindrome di Angelman è una condizione neurogenetica associata alla perdita della funzione neuronale dell'allele materno di UBE3A, localizzato nella regione cromosomica 15q11–q13. Nei neuroni, l'allele paterno è normalmente silenziato tramite il trascritto antisenso UBE3A-ATS. Le principali classi molecolari includono delezione materna della regione 15q11–q13, disomia uniparentale paterna, difetti del centro dell'imprinting e varianti patogene di UBE3A; sono descritti anche riarrangiamenti rari.

Nell'articolo, la delezione materna è indicata come il meccanismo più frequente (circa 65–70% dei casi). La variabilità fenotipica non può essere ricondotta a una singola graduatoria di gravità: per alcune dimensioni cliniche, in particolare epilessia e sviluppo, le correlazioni genotipo–fenotipo risultano più solide che per il sonno. La delezione può coinvolgere anche geni adiacenti, tra cui GABRB3, GABRA5, GABRG3, ATP10A e HERC2, potenzialmente rilevanti per il fenotipo.

2. UBE3A, omeostasi del sonno e ritmicità circadiana

UBE3A codifica una ubiquitina ligasi E3, denominata E6AP, coinvolta nella regolazione di proteine essenziali per la funzione sinaptica. I modelli animali con deficit di Ube3a mostrano alterazioni dell'alternanza sonno–veglia, riduzione dell'efficienza del sonno, frammentazione del sonno a onde lente e modificazioni della componente REM. È stata inoltre osservata una ridotta capacità di accumulare la pressione omeostatica del sonno, ossia il bisogno di dormire che cresce durante la veglia.

Alcuni esperimenti segnalano alterazioni dei fusi del sonno, fenomeni elettrofisiologici legati alla dinamica talamo-corticale e ai processi di consolidamento mnestico. Nei modelli murini, interventi con oligonucleotidi antisenso diretti contro Ube3a-ATS hanno consentito di recuperare l'espressione

di Ube3a e, in parallelo, di migliorare determinati parametri elettroencefalografici e del sonno. Tali osservazioni sostengono il valore di misure EEG e sonno come possibili indicatori funzionali negli studi terapeutici, senza dimostrare automaticamente lo stesso effetto clinico nell'uomo.

Sul piano circadiano, la revisione richiama il rapporto tra UBE3A e proteine dell'orologio biologico, in particolare BMAL1, oltre a PER2. La funzione di ubiquitinazione di UBE3A può incidere sulla stabilità di fattori che partecipano alla regolazione dei ritmi giornalieri. Sono inoltre discussi risultati relativi al nucleo soprachiasmatico, struttura ipotalamica centrale per la sincronizzazione circadiana.

3. Vie molecolari proposte: PIEZO2, mTOR e Wnt/β-catenina

Accanto ai collegamenti più direttamente documentati tra UBE3A e orologio circadiano, gli autori esaminano ulteriori vie di segnalazione. Nei modelli sperimentali sono state descritte alterazioni dell'attività o dell'espressione di PIEZO2, della segnalazione mTORC1–S6K1 e della regolazione di β-catenina nel sistema Wnt. Questi circuiti sono biologicamente plausibili come mediatori indiretti di alterazioni neuronali e circadiane; tuttavia la revisione sottolinea che il loro ruolo specifico nei disturbi del sonno della SA resta in parte ipotetico e richiede conferme sperimentali dirette.

4. Caratteristiche cliniche del sonno

Le osservazioni cliniche e strumentali documentano soprattutto insonnia, latenza di addormentamento prolungata, riduzione del tempo totale di sonno, risvegli frequenti e diminuzione dell'efficienza del sonno. La polisonnografia può rilevare un aumento del tempo trascorso svegli dopo l'addormentamento (WASO), alterazioni degli stadi NREM e riduzione di componenti REM. I dati dei questionari dei caregiver e quelli dell'actigrafia, utili nella valutazione domiciliare, integrano le misure polisonnografiche.

I problemi possono emergere precocemente e persistere in età adulta. La revisione richiama una coorte pediatrica cinese di 695 soggetti, nella quale i disturbi del sonno erano riportati sia nel gruppo con delezione sia in quello senza delezione (89,08% e 83,90%). Le differenze tra sottotipi genetici non sono ancora sufficientemente caratterizzate da studi specificamente disegnati sul sonno. Le conseguenze si estendono al nucleo familiare, con frammentazione del riposo e significativo carico assistenziale per i genitori.

5. Relazione bidirezionale tra sonno ed epilessia

L'epilessia interessa una quota elevata delle persone con SA, indicata dagli autori intorno all'80–90%, con esordio spesso nella prima infanzia. Le delezioni della regione 15q11–q13 sono associate, in diverse coorti, a manifestazioni epilettiche più severe rispetto ad alcuni sottotipi non da delezione; la perdita concomitante di geni per subunità recettoriali GABA può contribuire all'alterazione dell'equilibrio tra eccitazione e inibizione neuronale.

Sonno ed epilessia possono influenzarsi reciprocamente. Un riposo insufficiente o frammentato può favorire l'iper-eccitabilità corticale e ridurre la soglia convulsiva; le crisi, specialmente notturne, possono interrompere la continuità del sonno e modificarne l'architettura. Nei modelli preclinici, deficit di UBE3A, anomalie EEG e disorganizzazione del sonno compaiono congiuntamente. La relazione è plausibile e sostenuta da dati convergenti, ma l'efficacia di un intervento sul solo sonno nel migliorare stabilmente l'epilessia deve essere ancora verificata.

Tra i pattern EEG descritti nella SA figurano attività delta ritmica ad alta ampiezza, attività theta persistente e complessi ritmici posteriori. L'aumento della potenza delta costituisce un possibile

biomarcatore traslazionale, studiato sia nei modelli animali sia nelle persone con SA.

6. Sonno, regolazione emotiva e comportamento

Il quadro comportamentale della SA comprende caratteristiche di elevata eccitabilità, iperattività, stereotipie motorie e difficoltà nella regolazione emotiva. La qualità del sonno può concorrere ad accentuare irritabilità, ansia, impulsività e comportamenti problematici. Viceversa, l'agitazione e le difficoltà di regolazione possono rendere più complesso l'addormentamento o il mantenimento del sonno.

La revisione evidenzia che tali associazioni non implicano che le manifestazioni comportamentali siano semplicemente conseguenza dell'insonnia: una parte importante del fenotipo è intrinseca alla condizione neurogenetica. Inoltre, la difficoltà di comunicare bisogni, dolore o disagio può contribuire alla comparsa di comportamenti che richiedono un'interpretazione clinica e contestuale.

7. Gestione clinica dei disturbi del sonno

L'approccio suggerito è multimodale: valutazione sistematica dei sintomi, regolarità degli orari, igiene del sonno, adattamenti ambientali e interventi comportamentali individualizzati. È importante considerare condizioni concomitanti che possono disturbare il riposo, tra cui crisi notturne, sintomi gastrointestinali, disturbi respiratori del sonno e possibili effetti dei farmaci.

La melatonina è discussa come trattamento comunemente impiegato. Sono menzionate anche altre classi farmacologiche utilizzate in casi selezionati, ma la revisione segnala la scarsità di studi controllati specifici nella SA e la necessità di valutare attentamente gli effetti indesiderati. Le scelte farmacologiche richiedono supervisione specialistica e non possono essere ricavate automaticamente da una rassegna della letteratura.

8. Trattamento dell'epilessia e interventi sul comportamento

La terapia antiepilettica deve essere personalizzata secondo tipo di crisi, risposta clinica, tollerabilità e possibili effetti su sonno e comportamento. La revisione cita tra i medicinali utilizzati valproato, levetiracetam, clobazam, topiramato, lamotrigina ed etosuccimide, sottolineando che i profili di efficacia e di effetti avversi non sono sovrapponibili. Nei casi farmacoresistenti vengono considerate anche strategie non farmacologiche, quali dieta chetogenica e stimolazione del nervo vago, secondo valutazione specialistica.

Per le difficoltà comportamentali vengono richiamati interventi personalizzati di apprendimento e supporto, insieme a strumenti di comunicazione aumentativa e alternativa. La possibilità di esprimere richieste e necessità può ridurre frustrazione e criticità comportamentali; continuità tra contesti domestici, scolastici e riabilitativi è un elemento rilevante.

9. Terapie mirate a UBE3A e implicazioni per la ricerca sul sonno

La ricerca traslazionale mira a ripristinare la funzione di UBE3A, anche attraverso oligonucleotidi antisenso capaci di ridurre UBE3A-ATS e riattivare l'allele paterno. La revisione riporta dati preclinici di recupero parziale di fenotipi neurologici ed elettrofisiologici e descrive studi clinici con rugonersen e altri programmi terapeutici. Per rugonersen, gli autori richiamano segnali di miglioramento di domini clinici e di parametri EEG nello studio iniziale, senza equipararli a una prova definitiva di efficacia clinica.

Tra gli studi menzionati nell'articolo figurano programmi con ION582, GTX-102 e MVX-220. Gli autori osservano che in diversi protocolli il sonno compare tra gli esiti clinici o nelle scale di

valutazione multidominio. La descrizione degli studi riflette la situazione riportata nell'articolo del 2026 e non costituisce un aggiornamento del loro stato attuale.

10. Implicazioni metodologiche e conclusioni

L'insieme dei dati suggerisce che la carenza di UBE3A possa agire su meccanismi condivisi di maturazione e sincronizzazione dei circuiti neuronali, contribuendo contemporaneamente a disfunzioni del sonno, epilessia e difficoltà comportamentali. Gli autori propongono un possibile circuito di reciproco aggravamento, ma precisano che tale schema resta un'ipotesi interpretativa: mancano prove causali che dimostrino come il trattamento del solo disturbo del sonno interrompa necessariamente questo processo.

La valutazione precoce e ripetuta del sonno rappresenta pertanto una componente clinicamente importante della presa in carico. Sul versante della ricerca, strumenti standardizzati, misure oggettive del sonno e indicatori elettroencefalografici potrebbero contribuire a definire esiti significativi negli studi di storia naturale e nei trial di terapie modificanti la malattia.

Quadro di sintesi delle evidenze

Ambito Evidenza richiamata Limite interpretativo

Sonno clinico Alta frequenza di insonnia e frammentazione

Eterogeneità dei metodi e delle coorti

UBE3A e circadiano

Interazione con fattori dell'orologio biologico

Trasferibilità dei modelli preclinici

Sonno ed epilessia

Associazione reciproca clinica e sperimentale

Causalità e beneficio degli interventi da verificare

Sonno e comportamento

Associazione con disregolazione emotiva

Comportamento non riducibile al solo sonno

Terapie mirate Segnali preclinici e clinici iniziali Necessarie conferme di efficacia e Sicurezza

Fonte: rielaborazione scientifica basata esclusivamente sull'articolo Terrone et al., Sleep Medicine 148 (2026), 109216. Le citazioni numeriche e l'elenco completo delle fonti primarie sono consultabili nella versione originale inglese. Questa pubblicazione non sostituisce valutazioni o indicazioni mediche individuali.