



# **Antonio M. Persico**

**U.O.S. di Neuropsichiatria Inf. & Adolesc.  
Lab. di Psichiatria Mol. & Neurogenetica  
Università "Campus Bio-Medico", Roma**

**&**

**Ambulatorio di Psichiatria dell'Infanzia,  
dell'Adolescenza e dell'Adulto, Centro Mafalda Luce  
per i Disturbi Pervasivi dello Sviluppo, Milano**

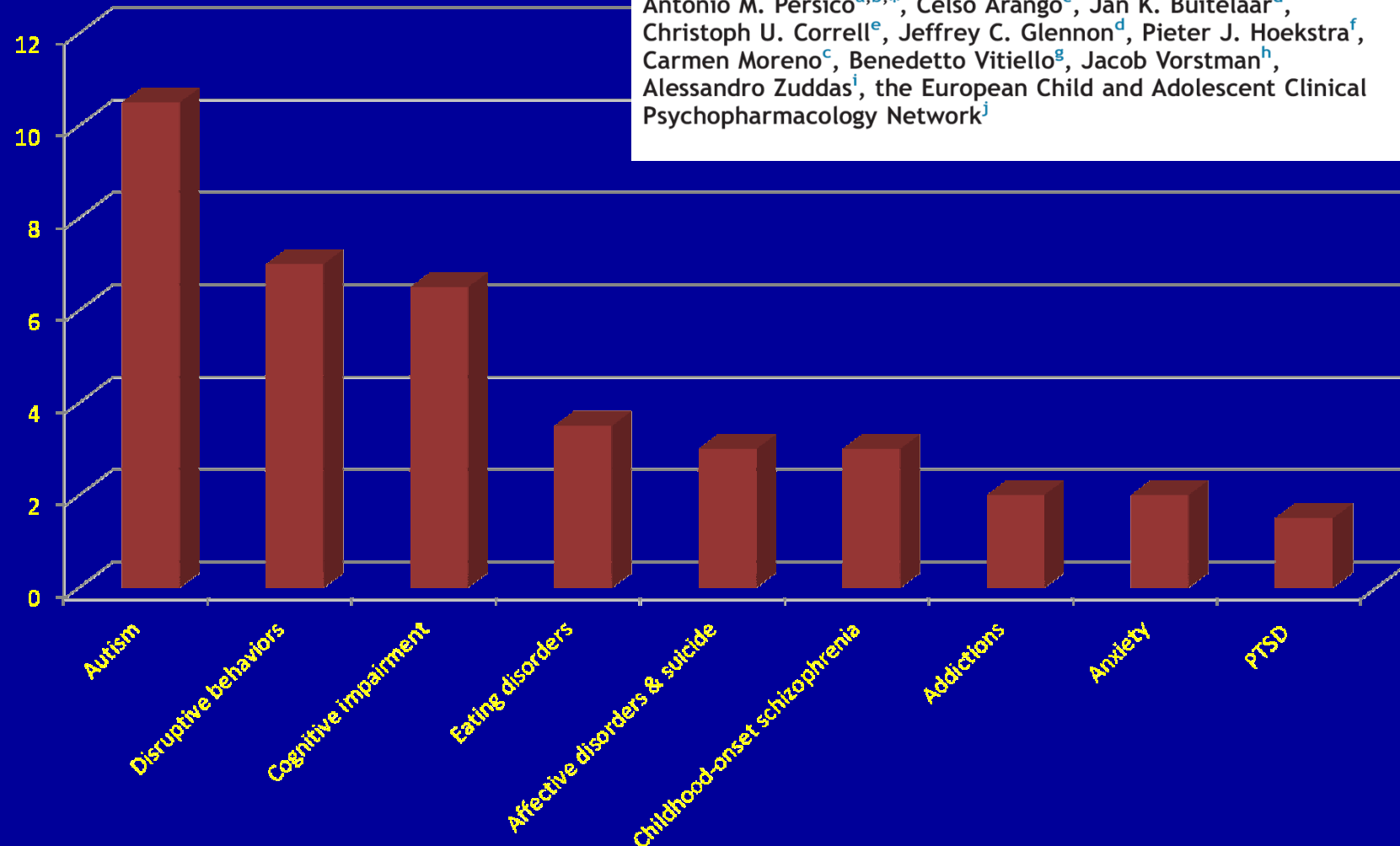
## ***Psicofarmacologia dell'Autismo***

**Corso di Formazione: "Strumenti per la sorveglianza e la presa in carico dei soggetti autistici: il ruolo dei pediatri"**

**Istituto Superiore di Sanità (Roma), 5 Novembre 2015**

## Unmet needs in paediatric psychopharmacology: Present scenario and future perspectives

Antonio M. Persico<sup>a,b,\*</sup>, Celso Arango<sup>c</sup>, Jan K. Buitelaar<sup>d</sup>, Christoph U. Correll<sup>e</sup>, Jeffrey C. Glennon<sup>d</sup>, Pieter J. Hoekstra<sup>f</sup>, Carmen Moreno<sup>c</sup>, Benedetto Vitiello<sup>g</sup>, Jacob Vorstman<sup>h</sup>, Alessandro Zuddas<sup>i</sup>, the European Child and Adolescent Clinical Psychopharmacology Network<sup>j</sup>

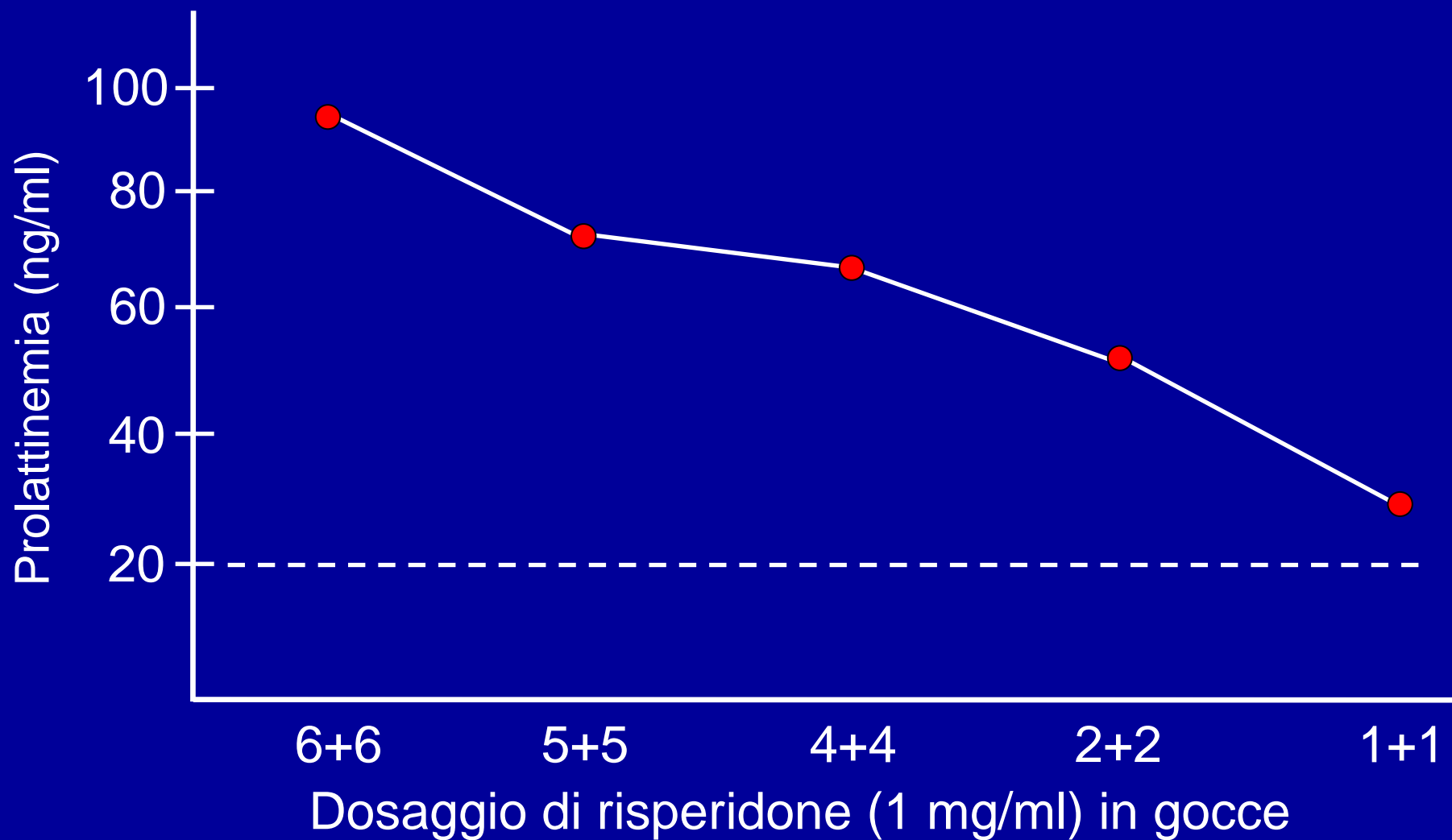


# Trattamento farmacologico delle co-morbidità nell'autismo

## Possibili sintomi bersaglio:

- **Auto- ed etero-aggressività, irritabilità**
- **Iperattività/impulsività**
- **Crisi di agitazione psicomotoria**
- **Comportamenti stereotipati e ripetitivi**
- **Insonnia**
- **Epilessia**

# Ipersensibilità ai farmaci in molti pazienti autistici



# Ipersensibilità ai farmaci in molti pazienti autistici

**1) Avviare il trattamento con un dosaggio iniziale pari a  $\frac{1}{4}$  -  $\frac{1}{2}$  del dosaggio iniziale raccomandato per un soggetto di pari età con sviluppo tipico.**

**2) Preferire sempre, laddove disponibile, la formulazione in gocce, che permette di definire più accuratamente il dosaggio e di evitare problemi connessi con la deglutizione delle compresse. Seconda scelta: compresse orodispersibili, specie per i soggetti con ipersensibilità olfattiva.**

# Psicofarmacologia pediatrica: pochi studi e non tutti equivalenti!

- **Gli studi randomizzati controllati, condotti su campioni di dimensione rappresentativa ( $N \geq 30$ , età < 13 anni) e diagnosticati con ADOS e/o ADI-R sono relativamente pochi.**
- **Uno studio “aperto” ha una funzione esplorativa, ossia può giustificare l’avvio di uno studio randomizzato controllato, ma da solo non giustifica la prescrizione di un farmaco in ambito clinico.**
- **Attenzione all’uso off-label!**
- **Ciò nonostante la polifarmacologia è la regola, specie nei pazienti a basso funzionamento.**

## Unmet needs in paediatric psychopharmacology: Present scenario and future perspectives

Antonio M. Persico<sup>a,b,\*</sup>, Celso Arango<sup>c</sup>, Jan K. Buitelaar<sup>d</sup>, Christoph U. Correll<sup>e</sup>, Jeffrey C. Glennon<sup>d</sup>, Pieter J. Hoekstra<sup>f</sup>, Carmen Moreno<sup>c</sup>, Benedetto Vitiello<sup>g</sup>, Jacob Vorstman<sup>h</sup>, Alessandro Zuddas<sup>i</sup>, the European Child and Adolescent Clinical Psychopharmacology Network<sup>j</sup>

Table 2 Psychotropic medications approved in Europe for use in children and adolescents.

Medication	Indication	Age for prescription
Aripiprazole	Schizophrenia	≥ 15 years
	Bipolar disorder, manic or mixed episodes	≥ 13 years
Amphetamines (incl. Lisdexamphetamine)	Attention-Deficit Hyperactivity Disorder <sup>a</sup>	≥ 6 years
Atomoxetine	Attention-Deficit Hyperactivity Disorder	≥ 6 years
Fluoxetine	Major depressive episode	≥ 8 years
Fluvoxamine	Obsessive-compulsive disorder	≥ 8 years
Methylphenidate	Attention-Deficit Hyperactivity Disorder	≥ 6 years
Risperidone	Aggression <sup>b</sup>	≥ 5 years
Sertraline	Obsessive-compulsive disorder	≥ 6 years
Ziprasidone	Bipolar disorder, manic or mixed episode <sup>c</sup>	≥ 10 years

<sup>a</sup>Approved only in some European countries for children and adolescents with ADHD.

<sup>b</sup>Approved only in some European countries for children and adolescents with conduct disorder, in the presence of sub-average intellectual functioning or intellectual disability and when all non-pharmacological strategies have been found insufficient.

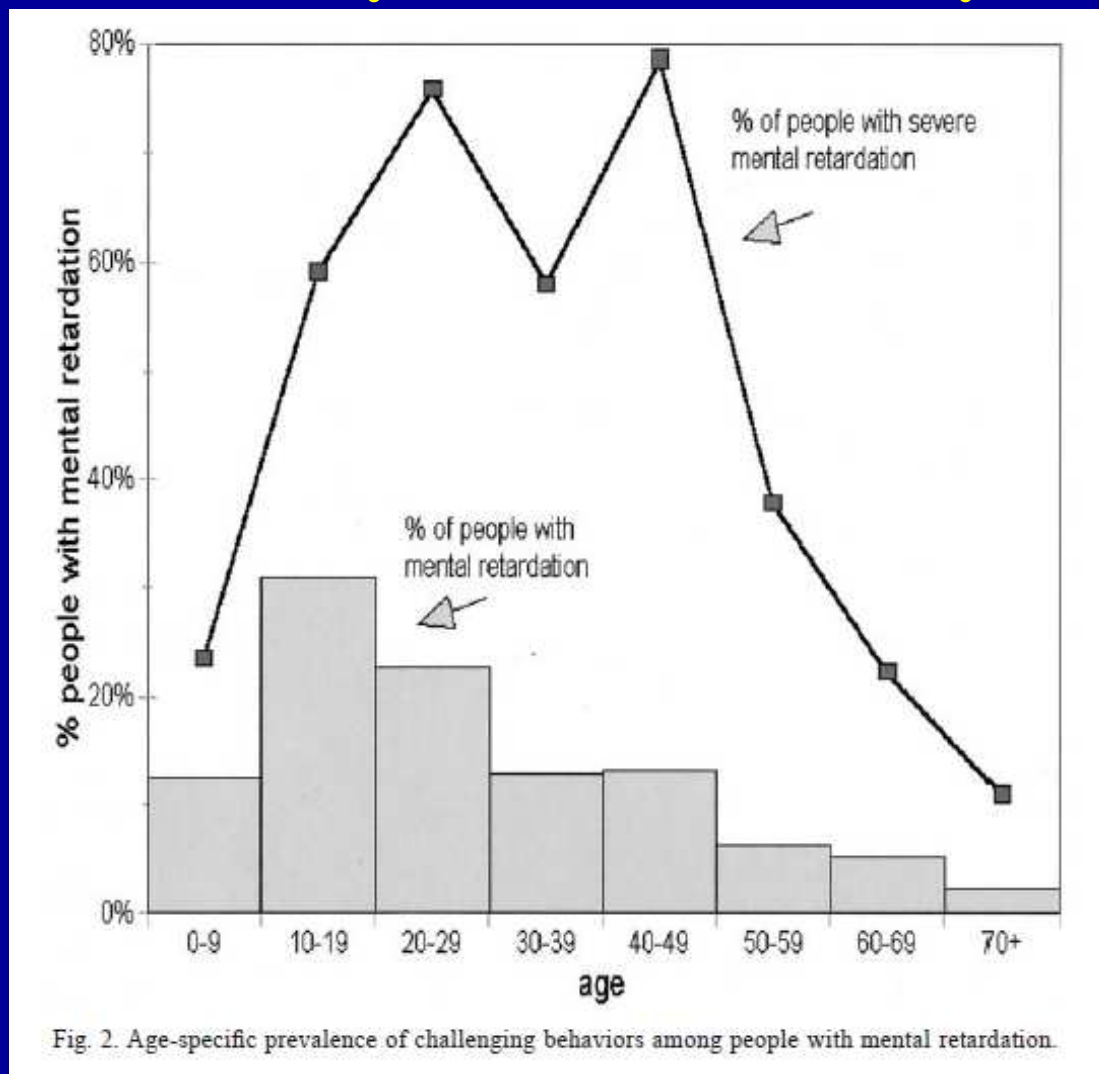
<sup>c</sup>Approved only in some European countries based on one randomized controlled trial (Findling et al., 2013), found by the US Food and Drug Administration to have quality assurance issues, requiring the sponsor to repeat the trial.

## Studi condotti dopo l'anno 2000 su $N \geq 30$ pazienti con autismo di età $< 13$ anni e con ADOS e/o ADI-R

Farmaci	Studi r. c.	Studi prospettici	Studi retrospettivi	Totale Letteratura
Antipsicotici	7	2	0	9
SSRIs	2	1	2	5
Psicostimolanti e altri farmaci per l'iperattività	1	0	3	4
Secretina	7	1	0	8
Dieta e/o altro	10	5	1	16
<b>Approccio diagnostico</b>				
Diagnosi Clinica DSM-IV con ADI-R e/o ADOS	13	1	0	14
<b>Durata Trattamento</b>				
1-3 mesi	19	4	0	23
3-6 mesi	3	1	0	4
6-12 mesi	0	3	2	5
>12 mesi	0	0	4	4

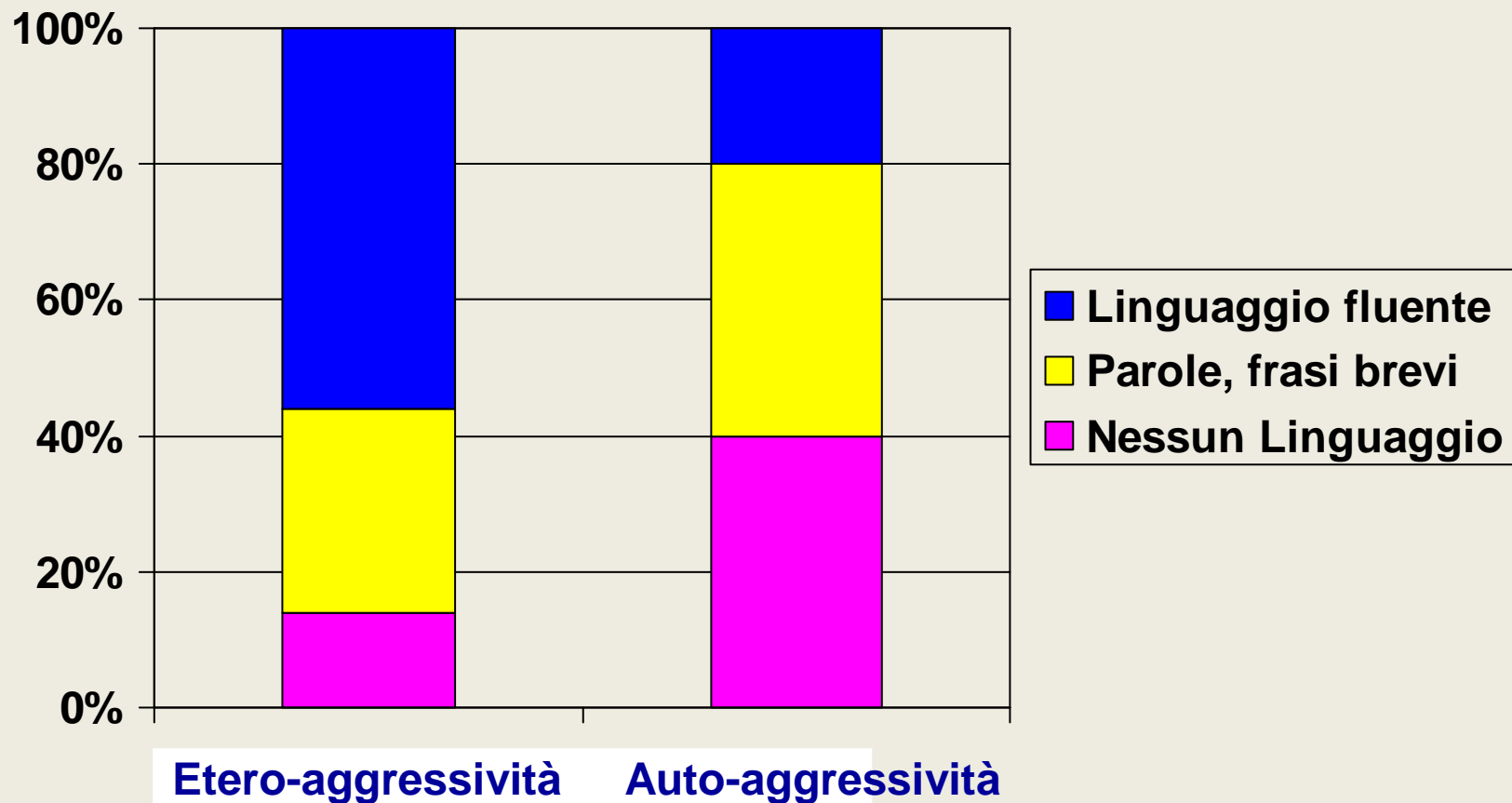


# (1) Aggressività o “comportamenti problema”: epidemiologia



Presente nel 10-15% dei soggetti con disabilità cognitiva, ma aumenta molto durante l'adolescenza

## (2) Aggressività o “comportamenti problema” e comunicazione



### **(3) Aggressività o “comportamenti problema” e “basso funzionamento”**

**Caratteristiche associate a maggiore aggressività o “comportamenti problema” nell'autismo:**

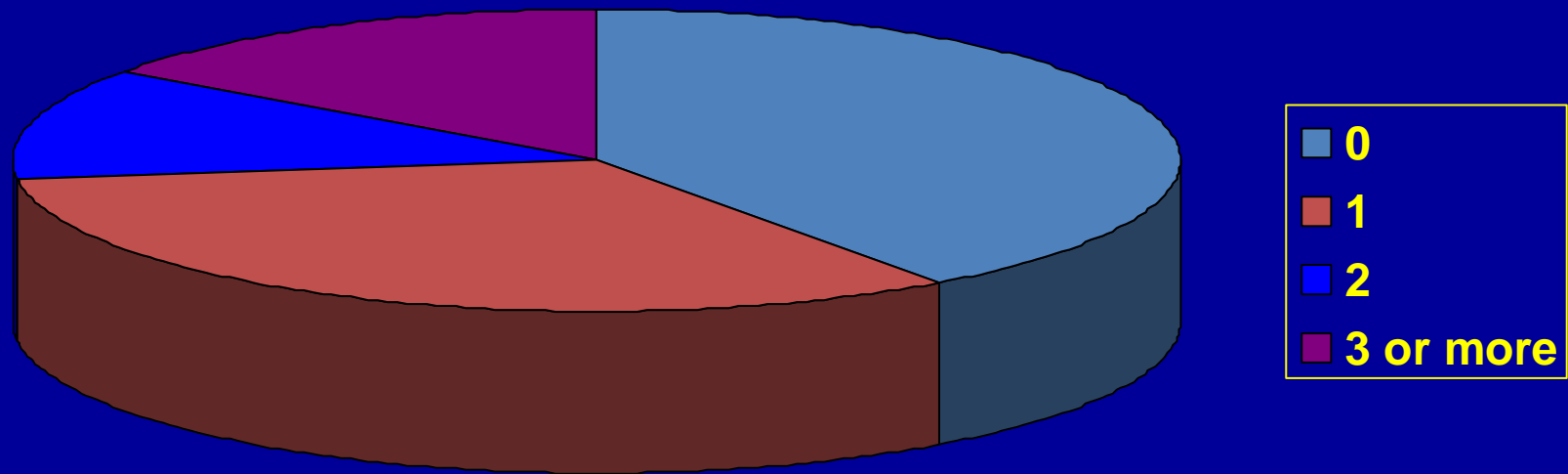
- Scarsa o assente capacità di comunicazione
- Sesso maschile (O.R. circa 2,3)
- Disabilità cognitiva moderata o grave
- Maggiore disabilità fisica

**Autismo a “basso funzionamento”,  
ossia  
ad “alto quoziente di disabilità”**

## (4) Aggressività: cause comuni in soggetti con autismo

- **Dolore misconosciuto**, costipazione, crisi epilettiche, ipoglicemia.
- Ridotta capacità di comunicare ed esprimere desideri e/o bisogni.
- Ridotta capacità di comprendere le azioni e le loro conseguenze.
- Ridotte abilità imitative.
- **Comportamento appreso per ottenere benefici**; conflittualità con i pari e con le figure di riferimento.
- Disfunzione psicosociale.
- **Co-morbidity psichiatrica**: ADHD, d. oppositivo-provocatorio, psicosi, depressione, mania, ideazioni suicide/omicide.

# Co-morbidità tra autismo e altri disturbi



# Aggressività

Farmaco	Efficacia	Evidenze scientifiche	Effetti collaterali
<b>antipsicotici</b>			
Aloperidolo	Efficace	Miglioramento delle crisi di rabbia, dell'iperattività, del ritiro sociale, delle stereotipie, dell'apprendimento e delle competenze linguistiche.	Disturbi del movimento inclusa la discinesia tardiva, sindrome metabolica
Risperidone	Efficace	Miglioramento aggressività , irritabilità, stereotipie ed iperattività	Aumento dell'appetito, sedazione, sindrome metabolica
Aripiprazolo	Efficace	Miglioramento aggressività , irritabilità, stereotipie ed iperattività Mantenimento a lungo termine No efficacia prevenzione delle ricadute rispetto al placebo **	Aumento dell'appetito, sedazione, sindrome metabolica
Olanzapina	Risultato incerto	Alcuni studi aperti e case reports	Aumento dell'appetito, sedazione, sindrome metabolica

\*\*\*Findling RL, Mankoski R, Timko K, et al. A randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of aripiprazole in the long-term maintenance treatment of pediatric patients with irritability associated with autistic disorder. *J Clin Psychiatry* 2014; 75:22–30.

# Aggressività

## Antipsicotici di nuova generazione:

Quietapina, ziprasidone, paliperidone, iloperidone, acenapina, lurasidone



Nessun studio randomizzato doppio cieco con placebo

Farmaco	Efficacia	Evidenze scientifiche	Effetti collaterali comuni
Quietapina	Poco efficace	2 piccoli studi open-label Necessari ulteriori studi	Poco tollerata
Ziprasidone e paliperidone	Promettenti	studi open-label Necessari ulteriori studi	Aumento appetito, Minore sindrome metabolica
Lurasidone	Promettente	1 case report studio randomizzato doppio cieco con placebo in corso (fase 3)	Minor aumento appetito Minore sindrome metabolica

# Aggressività

Farmaco	Efficacia	Evidenze scientifiche	Effetti collaterali comuni
<b>Stabilizzanti dell'umore</b>			
Sodio valproato, lamotrigina	Efficaci (?)	Necessari ulteriori studi per supportare le evidenze	Aumento di peso, irritabilità, rash cutanei
<b>Inibitori selettivi del reuptake della serotonina</b>			
Fluoxetina ed altri SSRI	Nessuna	Nessuna evidenza di efficacia	Mal di testa, diarrea, aumento di peso
<b>Inibitori selettivi del reuptake della serotonina, noradrenalina, dopamina</b>			
Venlafaxina	Efficace	Studio randomizzato DC	Nausea, stipsi, insonnia
<b>Psicostimolanti</b>			
Metilfenidato	Efficace	Utile nel trattamento dell'aggressività associata con impulsività e iperattività	Irritabilità, insonnia, anoressia, aggressività paradossa
<b><math>\alpha</math>2-Agonisti</b>			
Clonidina	Efficace (?)	Un solo studio randomizzato controllato	Sedazione e ipotensione
<b>Antagonisti dei recettori per gli oppioidi</b>			
Naltrexone	Efficace	Utile soprattutto come II scelta per l'autoaggressività	Modesti e transitori



# Aggressività

Farmaco	Efficacia	Evidenze scientifiche	Effetti collaterali comuni
<b>Agenti glutammatergici e GABAergici</b>			
N-acetilcisteina	Efficace	Studio randomizzato doppio cieco	Agitazione , irritabilità
Amantadina	Nessuna	Studio randomizzato doppio cieco	Insonnia
Memantina	Efficace (?)	Studi aperti e studio randomizzato doppio cieco	Sedazione e vomito
<b>Psicostimolanti</b>			
Metilfenidato	Efficace	Utile nel trattamento dell'aggressività associata con impulsività e iperattività	Irritabilità, insonnia, anoressia, aggressività paradossa
<b>a2-Agonisti</b>			
Clonidina	Efficace (?)	Un solo studio randomizzato controllato	Sedazione e ipotensione
<b>Antagonisti dei recettori per gli oppioidi</b>			
Naltrexone	Efficace	Utile soprattutto come II scelta per l'autoaggressività	Modesti e transitori

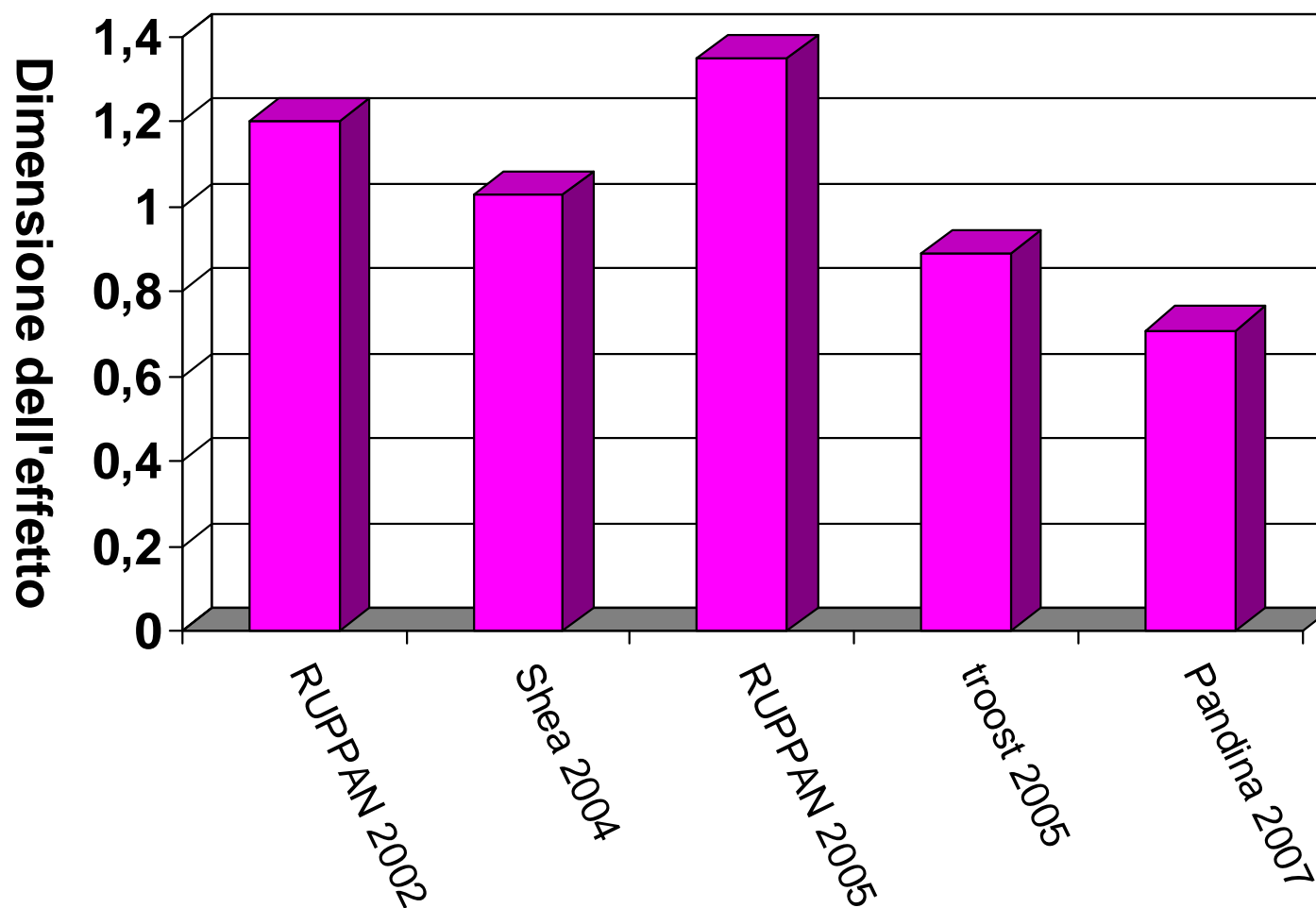
# Iperattività/Impulsività

Farmaco	Efficacia	Evidenze scientifiche	Effetti collaterali comuni
<b>Psicostimolanti</b>			
Metilfenidato	Efficace	Numerosi studi doppio cieco e aperti; iperattività e impulsività migliorano in misura maggiore rispetto alla disattenzione	Irritabilità, disforia, stereotipie, aggressività paradossa
<b>Non stimolanti</b>			
Atomoxetina	Efficace	Numerosi studi aperti. Un solo studio in doppio cieco	Sedazione, irritabilità, costipazione, nausea,
<b>a-Agonisti</b>			
Clonidina	Risultati incerti	Due studi r.c. Risultati variabili ma entrambi dimostrano un miglioramento riferito dai genitori	Sedazione, ipertensione, riduzione attività
Guanfacina	Efficace	Studi aperti, una review Un solo studio in doppio cieco	Irritabilità e agitazione, disturbi del sonno
<b>Agenti glutammatergici e GABAergici</b>			
Amantadina	Nessuna	Studio randomizzato doppio cieco	Insonnia
<b>Inibitori selettivi del reuptake della serotonina, noradrenalina, dopamina</b>			
Venlafaxina	Efficace	Studio randomizzato doppio cieco	

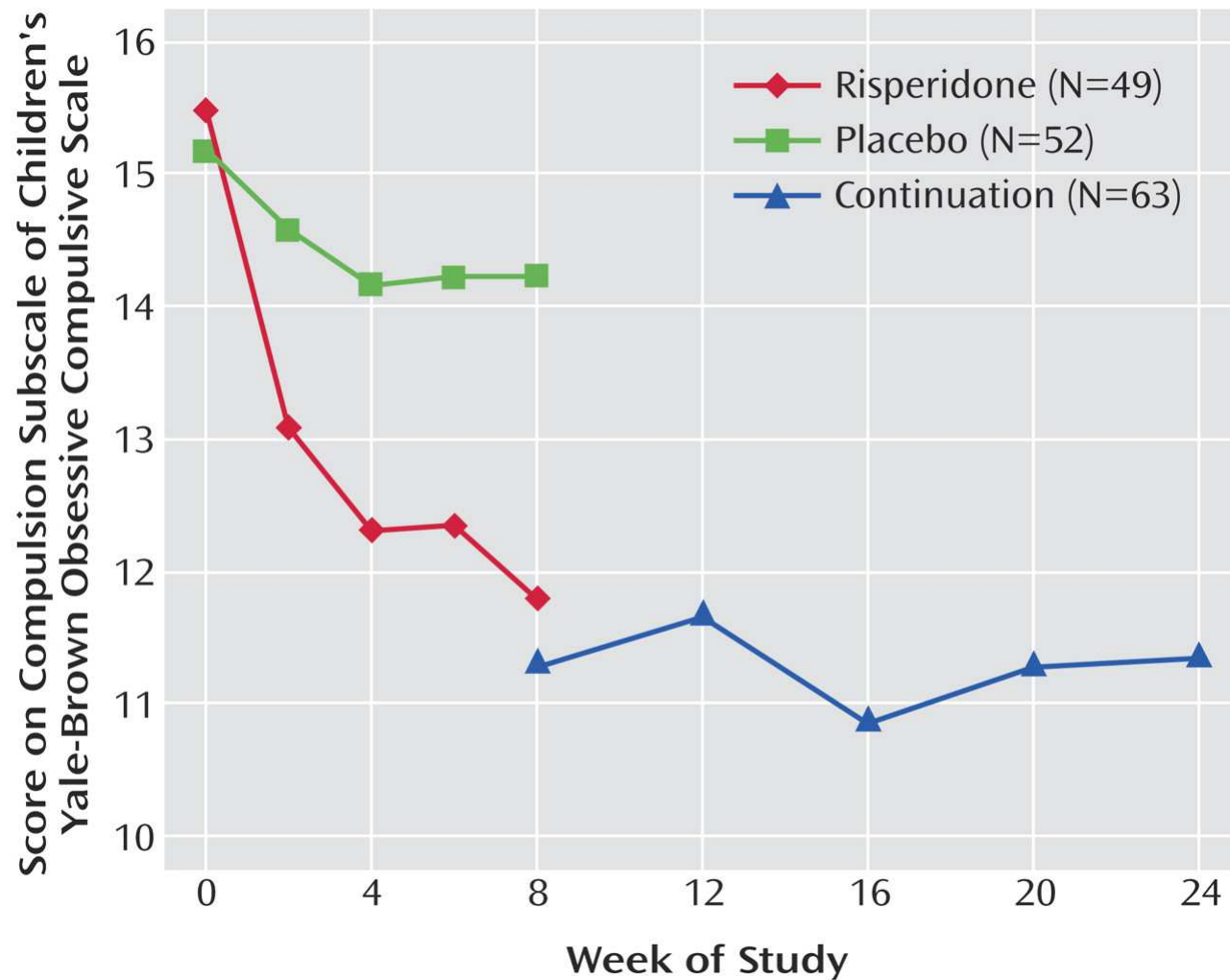
# Comportamenti ripetitivi

Farmaco	Efficacia	Evidenze scientifiche	Effetti collaterali comuni
<b>SSRIs</b>			
Fluoxetina	Efficace	A basse dosi riduce i comportamenti ripetitivi.	Mal di testa, diarrea, aumento di peso
Citalopram	Non efficace	Uno studio multicentrico sponsorizzato dal National Institute of Health (12 sett)	Ipereccitabilità, impulsività, diarrea
<b>Antipsicotici atipici</b>			
Risperidone	Efficace	Studio RUPP: Miglioramento nei comportamenti restrittivi e stereotipati (C-YBOCS)	Aumento di peso
<b>Stabilizzanti dell'umore</b>			
Sodio valproato	Efficace	DC, PC trial (8 sett)	Aumento di peso, irritabilità
<b>Agenti glutammatergici e GABAergici</b>			
Riluzolo	Nessuna	Trial randomizzato doppio cieco in corso	
Memantina	Efficace	Studi aperti e Studio randomizzato doppio cieco	Sedazione e vomito

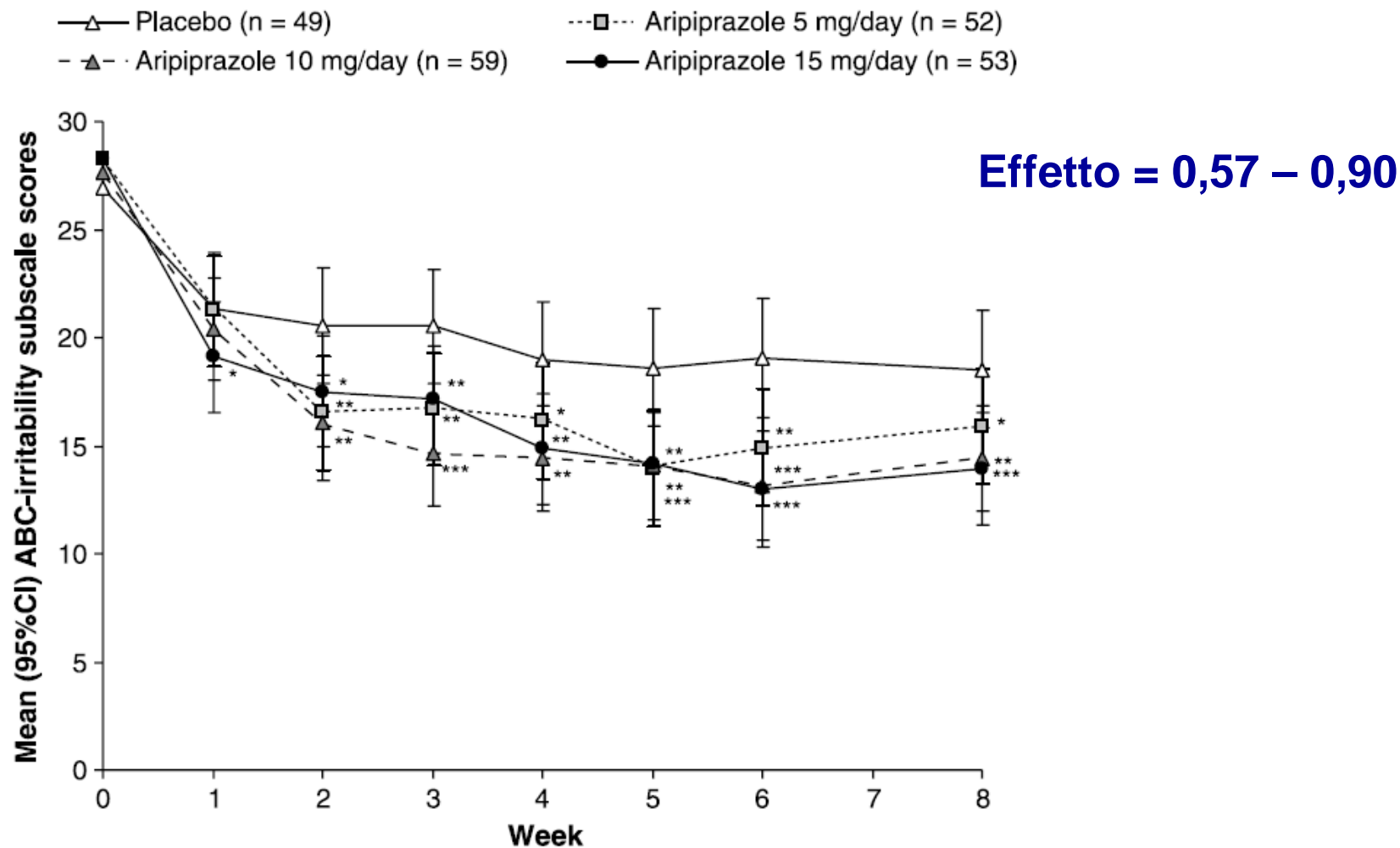
# Efficacia del risperidone sull'irritabilità



# Mantenimento della risposta terapeutica dopo sei mesi di terapia

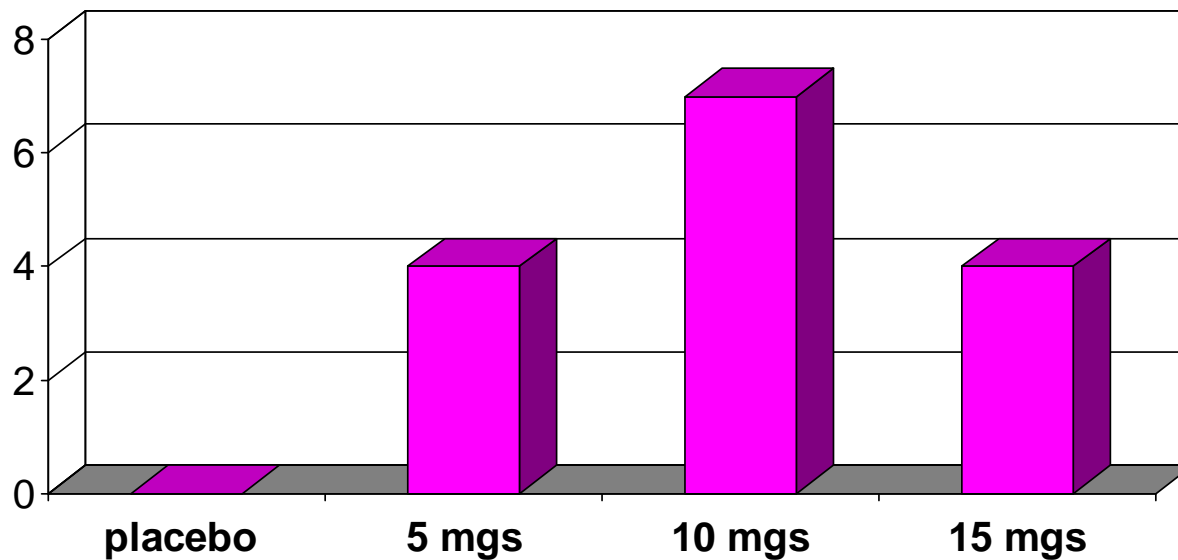


# Efficacia dell'aripiprazolo sull'irritabilità



# Aripiprazolo: effetti collaterali

Numero di partecipanti che hanno abbandonato lo studio per effetti collaterali frequenti



## Effetti collaterali frequenti

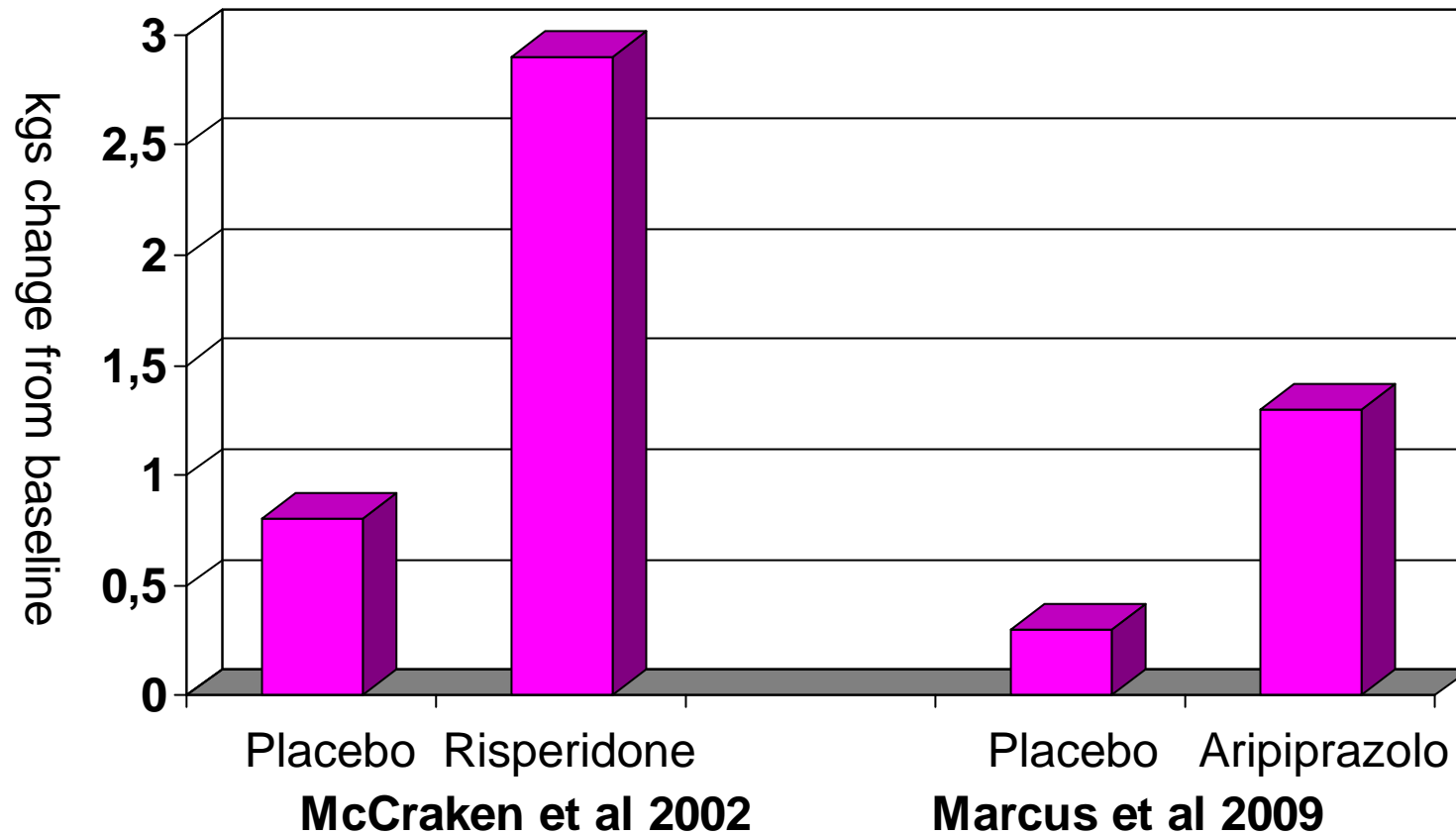
Sedazione

Scialorrea

Aumento della irritabilità

Sonnolenza/astenia

# Aumento di peso con risperidone e aripiprazolo a 8 settimane

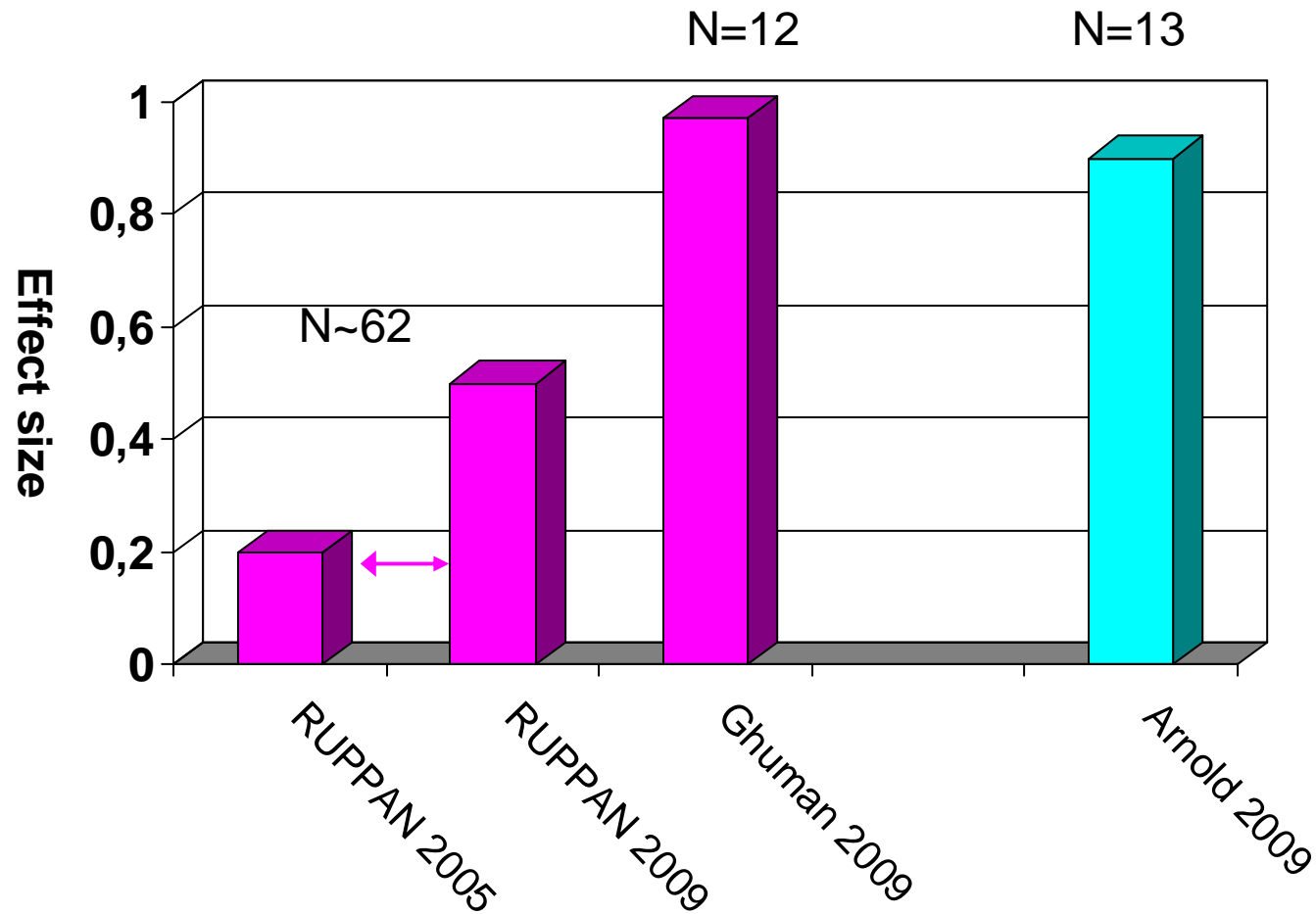




# Psicostimolanti

Ref. e Farmaco	Studio	N	Età (anni)	Dose media (mg/Kg)	Misure	Efficacia su:
RUPPAN (2005) Metilfenidato	2sett DC 8sett OL	72	5–14	0.125–0.5	ABC (scala iperattività), CGI	Iperattività
RUPPAN (2009) Metilfenidato	Re-analisi 4 sett DC	33	5–13	0.125–0.5	JAMES	Iperattività, attenzione condivisa, stato affettivo
Ghuman et al. (2009) Metilfenidato	4 sett DC	12	3–5	0.8	CPRS-R-SMIV-ADHD	Iperattività
Arnold et al. (2006) Atomoxetina	DC	13	5–15	0.125–1.4	ABC (scala iperattività)	Iperattività
Harfterkamp et al. (2012) Atomoxetina	8 sett DC	97	6-17	1,2	ADHD-RS; CGI-ADHD-I; CTRS-R:S	Iperattività
Handen (2014) Atomoxetina	10 sett RPCT	128	5-14	0.3-1.8	SNAP-IV, HSQ and SSQ, SOAP	Iperattività

# Autismo e ADHD: effetto di metilfenidato e atomoxetina



# Psicostimolanti ed effetti collaterali

## Metilfenidato

**10-15% di sospensioni per:**

- Irritabilità
- Letargia
- Abbassamento del tono dell'umore
- Abulia
- Esacerbazione del ritiro sociale
- Stereotipie
- Epigastralgie
- Insonnia
- Labilità emotiva

## Atomoxetina

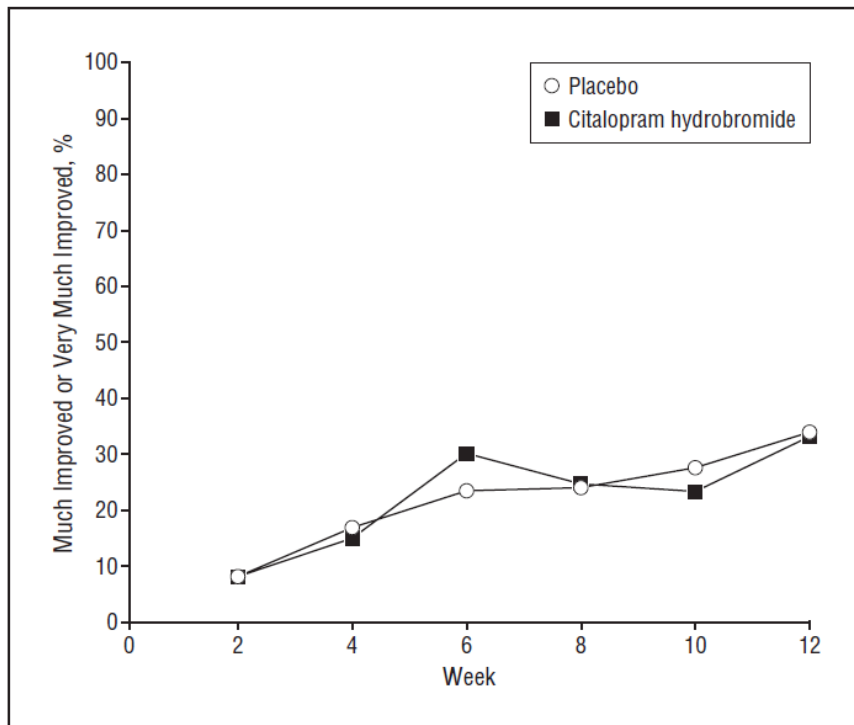
- Perdita di peso
- Astenia, affaticabilità
- Tachicardia
- Insonnia terminale

# Bloccanti selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs)

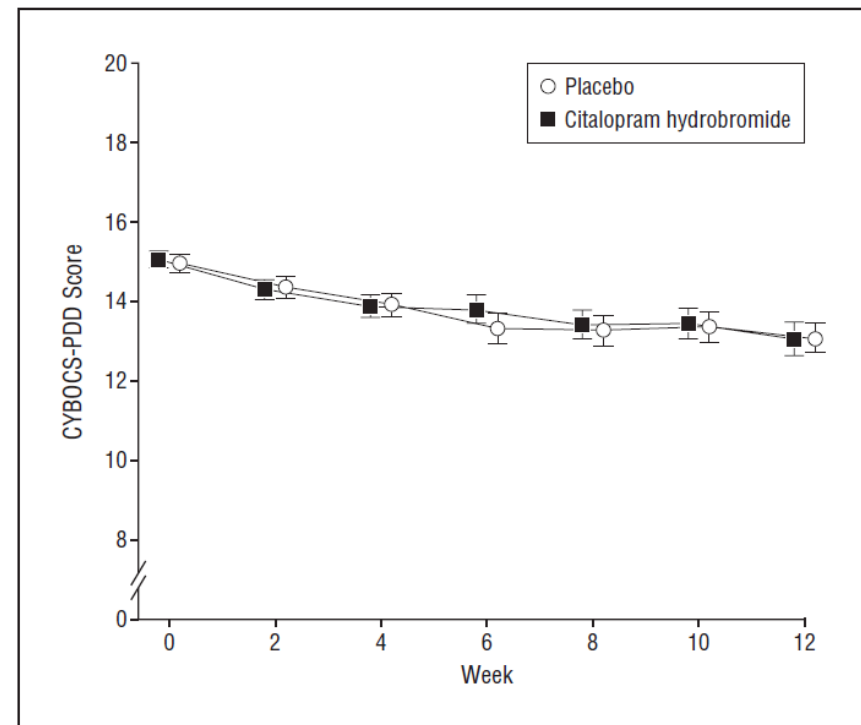
Ref.	Farmaco	Studio	N	Età (anni)	Dose media (mg/die)	Misure	Efficacia:
Remington et al. (2001)	Clomipramina /Aloperidolo	7-sett DC	36	<24	128	ABC	Nessuna
Niederhofer et al. (2003)	Tianeptina	12-sett DC	12	4–14	37.5	ABC, CPRS	Miglioramento complessivo
Hollander et al. (2005)	Fluoxetina	8-sett DC, 4-sett washout, 8-sett DC	29	5–16	9.9	CY-BOCS	Riduzione stereotipie
King et al. (2009)	Escitalopram	12-sett DC	149	5–17	16.5	CY-BOCS-PDD, CGI	Nessun miglioramento

# Inefficacia dell'escitalopram (King et al 2009)

**Percentuale di pazienti  
molto migliorati**



**Punteggi CYBOCS-PDD  
sintomi ossessivo-compulsivi**



# Stabilizzanti dell'umore

Ref. e Farmaco	N	Età (anni)	Durata	Dose media	Misure	Efficacia su:
Belsito et al. (2001) <i>Lamotrigina</i>	27	3-11	8 sett, DC	5 mg/Kg	ABC-I	Nessuna su tutti i sintomi di autismo
Hellings et al. (2005) <i>Valproato</i>	30	6-20	8 sett, DC	20 mg/Kg	ABC-I (overt aggression scale)	Nessuna su aggressività
Hollander et al. (2006) <i>Valproato</i>	13		8 sett, DC	500–1500 mg	C-YBOCS	Stereotipie e compulsioni
Wasserman et al. (2006) <i>Levetiracetam</i>	20	5-17	10 sett, DC	862.50 mg	CGI-I, ABC-I, CY-BOCS, CRSR	Nessuna su impulsività, iperattività e stereotipie
Hollander et al. (2010) <i>Valproato</i>	27	9.4	12 sett, DC	125-500 mg BID adattata	ABC-I, CGI-I	Irritabilità

# Benzodiazepine ed effetto paradossso

**Effetto paradossso:**

- **Crisi di agitazione psicomotoria**
- **Iperattività/impulsività**
- **Aggressività, irritabilità, crisi di rabbia**
- **Ansia**

**Persistenza di trasportatori transmembrana del cloro che producono un eccesso di cloro intracellulare simile a quello presente in epoca prenatale, così che l'apertura dei recettori GABA provoca depolarizzazione anziché iperpolarizzazione**

# Melatonina

Nell'autismo sono state dimostrate:

- (1) anomalie del ritmo circadiano
- (2) bassi livelli di melatonina e/o di derivati della melatonina
- (3) correlazione tra livelli di melatonina e comportamenti autistici
- (4) anomalie genetiche che possono contribuire al deficit di produzione di melatonina o che possono alterare la funzionalità dei recettori in una piccola percentuale di pazienti con ASD

Dal punto di vista farmacologico, l'assunzione di melatonina provoca:

- un miglioramento della latenza di addormentamento e della durata complessiva del sonno, meno efficace sui risvegli notturni (18 studi di cui 5 RCT).
- un miglioramento del comportamento durante il giorno (6 studi)

**Indicazione clinica:**

- melatonina 1 mg per addormentamento;
- melatonina retard per durata del sonno/risvegli notturni



# Studi randomizzati controllati di terapie inefficaci

- **Secretina:**

Nessuno di 7 studi randomizzati e controllati attesta miglioramenti statisticamente significativi nelle competenze linguistiche, cognitive o nei sintomi nucleari del disturbo autistico



**NON FUNZIONA!**

# Studi randomizzati controllati di terapie inefficaci

Studi	N	Farmaco	Età	Misure	Risultati
Munasinghe et al. (2010)	43	Enzimi digestivi	3-8	GBRS, ARS, Rescorla Language Dev. Survey	Nessun miglioramento
Handen et al. (2009)	125	Immunoglobuline umane	2-17	Sintomi g.i. ABC, CGI-I	Nessun miglioramento
King et al. (2001)	39	Amantadina	5-19	ABC, CGI	Nessun miglioramento
Kern et al. (2001)	37	N,N-dimetilglicina	3-11	Vineland, ABC	Nessun miglioramento
Dadds et al (2014)	38	Ossitocina intranasale	7-15		Nessun miglioramento
Bent et al (2014)	57	Acidi grassi $\omega$ 3	5-8	ABC	Nessun miglioramento

## Studi randomizzati controllati di terapie da sottoporre ad ulteriori conferme

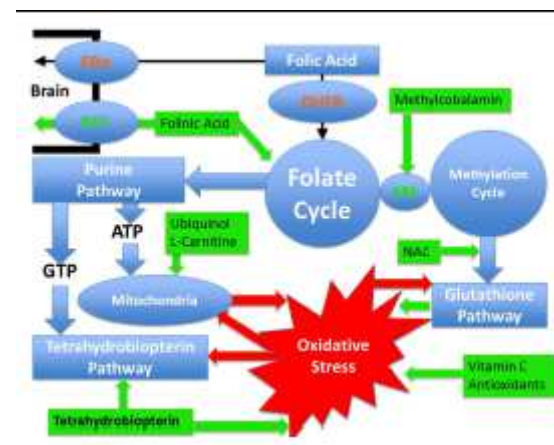
Studi	N	Farmaco	Età	Misure	Possibile efficacia su:
Akhondzadeh et al. (2010)	40	Risperidone+ Pentossifillina	4-12	ABC-C	Letargia/ritiro sociale, stereotipie, iperattività e difficoltà di linguaggio
Chez et al. (2002)	31	L-Carnosina	4-9	CARS, GARS, CGI	Comunicazione (GARS)
Chez et al. (2004)	32	Rivastigmina tartrato	4 -12	CARS, GARS, CRS	Linguaggio espressivo e comportamenti autistici
Rossignol et al. (2009)	62	Ossigeno iperbarico	2-7	CGI, ABC, ATEC	Punteggio totale (ABC), presenza sensorio-cognitiva (ATEC)



# Treatments for biomedical abnormalities associated with autism spectrum disorder

Richard Eugene Frye<sup>1\*</sup> and Daniel A. Rossignol<sup>2</sup>

Farmaco	Meccanismo d'azione	Evidenze scientifiche
<b>Disordini mitocondriali</b>		
L carnitina	Efficace	DC, caso-controllo, DBPC
Vitamina B, antiossidante, vitamin E, Coenzima Q 10	Efficace	2 DBPC
<b>Metabolismo dei folati</b>		
Acido folico	Efficace	Case report, 1 studio open label
<b>Metabolismo ossidativo</b>		
Antiossidanti: co-enzyme Q10, vitamina B, tetraidrobioterina	Efficace	DBPC



# Alcune considerazioni conclusive

- L'efficacia della terapia psicofarmacologica nell'autismo è comprovata, ma al tempo stesso limitata.
- L'intervento farmacologico deve sempre essere inserito all'interno di un progetto terapeutico multidisciplinare personalizzato.
- La valutazione di eventuali co-morbidità organiche e psichiatriche rappresenta un punto di partenza imprescindibile.
- Bisogna monitorare nel tempo sia il miglioramento sintomatologici, sia eventuali effetti collaterali.
- Bisogna essere sempre pronti a riconsiderare la propria prescrizione farmacologica sulla base della risposta del singolo paziente.



## Il trattamento dei disturbi dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti



LINEA GUIDA 21

[http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG\\_autismo\\_def.pdf](http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_autismo_def.pdf)

# Epilessia e Autismo

**Dr.ssa Claudia Brogna**

*U.O.S. di Neuropsichiatria Infantile e dell'Adolescenza  
&  
Laboratorio di Psichiatria Molecolare & Neurogenetica  
Università "Campus Bio-Medico" di Roma*

## Epilessia:

*ἐπιληψία*, da *ἐπιλαμβάνειν* ("prendere, prendere possesso, cogliere«), Che a sua volta proviene dalla combinazione di *ἐπί* "sopra" e *λαμβάνειν* "prendere".

**ILAE:** *“occorrenza transitoria di segni e/o sintomi dovuti a una attività neuronale anomala, eccessiva o sincronizzata a livello cerebrale”*. ([Fisher et al., 2005](#)).



- Almeno 2 crisi che si verificano a distanza maggiore di 24 ore
- 1 crisi nei successivi 10 anni dopo e episodi critici
- Sindrome epilettica

[Moshé SL et al Lancet, 2015](#)





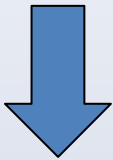
# COMORBIDITA' AUTISMO/EPILESSIA

Relazione tra ASD/epilessia: sconosciuta

1. Relazione causale tra epilessia e ASD (encefalopatie epilettiche precoci)?
2. Disturbi che derivano da un comune causa neuro-fisiopatologica?

# Diagnosi di epilessia nel Disturbo di Spettro Autistico

**Epilettologo**



Crisi non convulsiva mima  
comportamenti autistici



**Neuropsichiatra infantile**



Comportamenti autistici  
mimano una crisi epilettica

# EPIDEMIOLOGIA DELL'EPILESSIA NELL'ASD


1

- Tasso di incidenza annuale Epilessia nei bambini:
  - 61–124 per 100.000 (Nazioni in via di sviluppo),
  - 41–50 per 100.000 (Nazioni sviluppate)
  - Prevalenza del 2-3%.

2

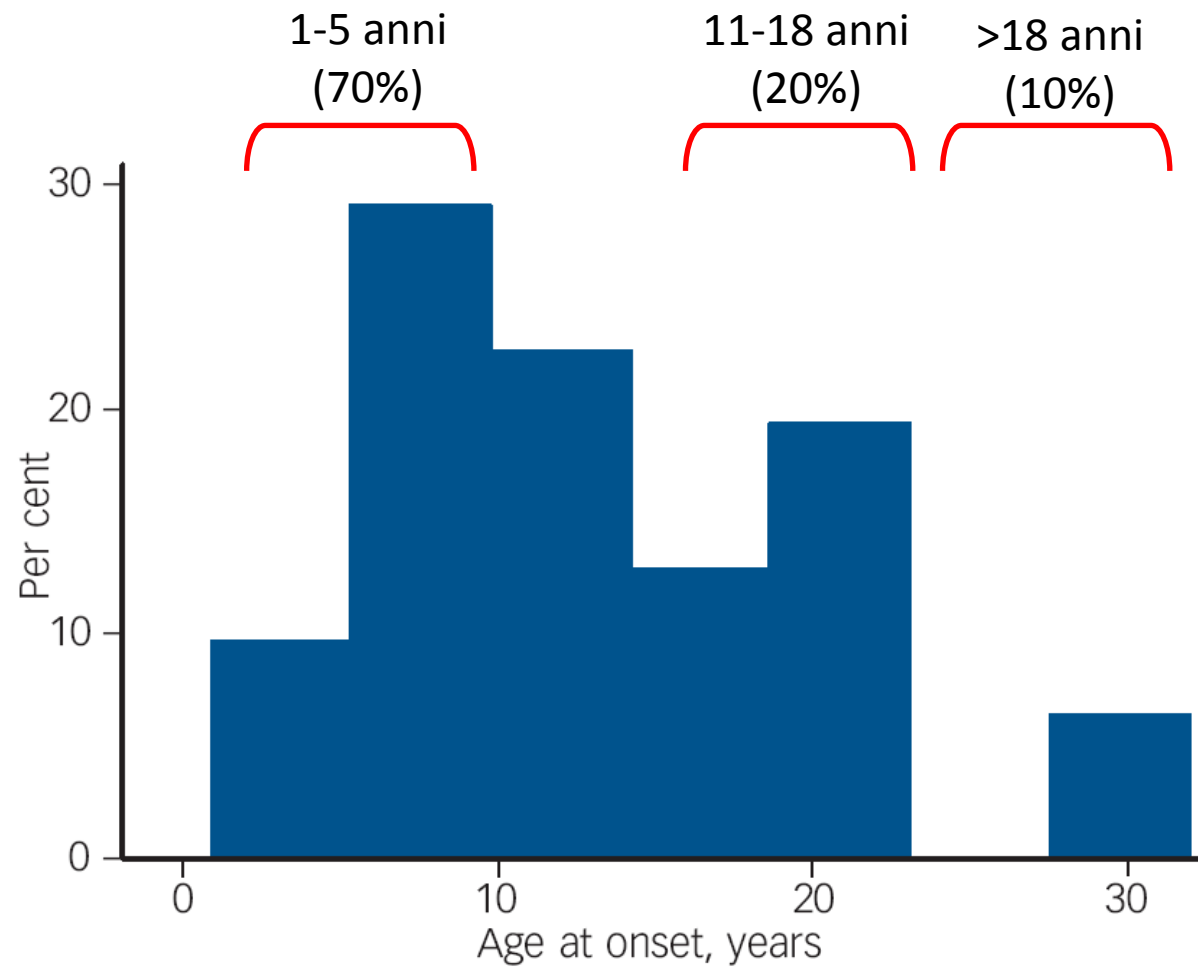
- In 1/3 dei pz ASD, range ampio di prevalenza (2%-46%)
- Nelle varie forme di Epilessia con ASD: prevalenza 2.4%-32%

3

-  nei DSA con severa disabilità intellettiva (21.5% vs 8%)\*
- forma di autismo più grave con livelli di adattamento sociale molto bassi
- > sesso F (34.55 vs 18.5 %), associato alla disabilità cognitiva
- nelle famiglie con storia familiare per epilessia
- Tasso di epilessia più alto nei siblings (substrato genetico)
- Associato ad aumento della mortalità

\* Amiet C et al Biol Psychiatry 2008; 64: 577-582

# Autismo ed epilessia: età d'esordio



# Semiologia e significato delle crisi

*Pediatr Res.* 2009 June ; 65(6): 599–606. doi:10.1203/01.pdr.0000352115.41382.65.

## The Role of Epilepsy and Epileptiform EEGs in Autism Spectrum Disorders

Sarah J Spence and Mark T Schneider

- Assenza di un pattern specifico di crisi: crisi parziali complesse con o senza secondaria generalizzazione, crisi di assenza, crisi TC generalizzate.
- Crisi più difficili da individuare a causa del pattern mascherante comportamentale
- In alcuni casi, l'epilessia insorge prima dell'autismo, mentre in altri casi avviene l'opposto (autismo idiopatico vs autismo sindromico)
- L'epilessia è più comune nei bambini che presentano una regressione ?
- L'eventuale correlazione tra regressione autistica (30% dei casi) e tracciato EEG epilettiforme è controversa, mentre è molto frequente nel disturbo disintegrativo dell'infanzia (70%) e nella sindrome di Rett

**Anomalie EEG sono presenti nel 30%-60% dei pz ASD e NON sono sinonimo di "epilessia"**

# Autismo ed epilessia

L'autismo idiopatico va distinto dalle *encefalopatie epilettiche*, forme in cui le anomalie epilettiformi sono ritenute la causa della progressiva alterazione della funzioni cerebrali, più spesso associate a quadri simil-autistici:

- **Encefalopatia mioclonica precoce**
- **Sindrome di West (presenza di ipsaritmia e anomalie frontali associate con ASD )**
- **Sindrome di Dravet**
- **Sindrome di Ohtahara**
- **Stato mioclonico in encefalopatie non-progressive**
- **Sindrome di Lennaux-Gastaut**
- **Sindrome di Landau-Kleffner (stato epilettico durante il sonno a onde lente)**
- **Epilessia con punta-onda continui durante il sonno a onde lente**

# Forme “secondarie/sindromiche”

## **ASSOCIAZIONI GENETICHE/ METABOLICHE**

- Sindrome dell’X-Fragile, Sindrome di Down\*
- Sindrome di Angelman\*
- Sclerosi Tuberosa\*
- Malattie mitocondriali\*
- Altre malattie metaboliche/sindromi genetiche\*

\*Spesso associate ad epilessia (>prevalenza): nel 40% dei bambini con ASD ed epilessia si riscontrano anomalie agli esami genetici

## **ASSOCIAZIONI BENIGNE**

- Associata a Epilessia benigna con punte CT (17.4%)
- Convulsioni febbrili (33.7 vs popolazione generale)

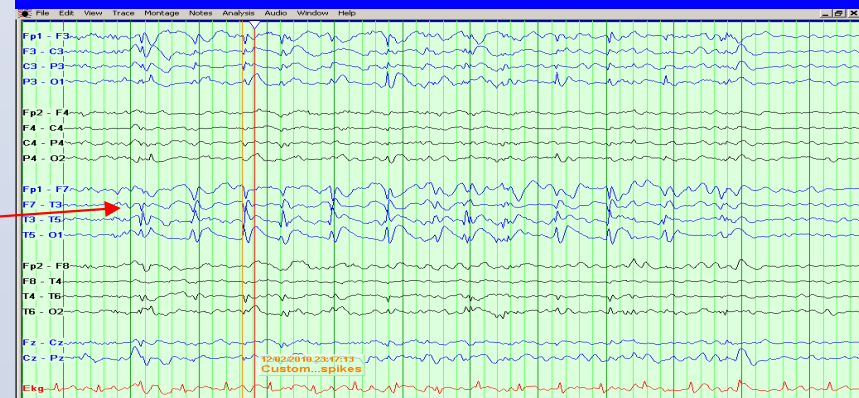
# DIAGNOSI DIFFERENZIALE

## Disturbo di Spettro Autistico

- 1) regressione **prima** dei tre anni di età (30%)
- 2) regressione **comportamentale e sociale** severa, molto meno linguistica (perdono di solito poche parole singole, raramente frasi brevi)
- 3) **EEG** molto **variabile**, spesso negativo, non sempre P sulle regioni temporali o molto più attivo durante il sonno
- 4) Crisi epilettiche in una minoranza di casi.

## Sindrome di Landau-Kleffner:

- 1) regressione **dopo** i tre anni di età nel 90% dei casi (picco a 5-7 anni)
- 2) regressione **linguistica severa (AGNOSIA VERBALE UDITIVA)**, no importante regressione comportamentale, sociale, cognitiva
- 3) **EEG**: punte bilaterali temporo-parietali, onde, scariche di punte/onda, più attivo durante il sonno
- 4) Crisi epilettiche presenti nel 75% dei casi, solo dopo la regressione





# Monitoraggio EEG prolungato

- Più tracciati negativi non escludono un'epilessia
- Permette di discriminare manifestazioni epilettiche e non epilettiche
- Utile per classificare il tipo di crisi
- Utile per stabilirne la frequenza
- Permette di registrare anomalie parossistiche a comparsa notturna

# QUALE TRATTAMENTO?

- **Non c'è consenso sul trattamento dell'epilessia specificamente nelle persone con ASD**
- **Tipo di crisi, tollerabilità farmacologica**
- **Il trattamento medico dell'epilessia nell'autismo è simile a quello degli altri bambini con epilessia**

# TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

BZD ad alte  
dosi

DZP LZP  
CLB

Farmaci AED  
standard

VPA ETX LEV  
SUL LTG

Steroidi

Prednisone  
Metilprednisolone  
ACTH

Modulazione  
immunitaria

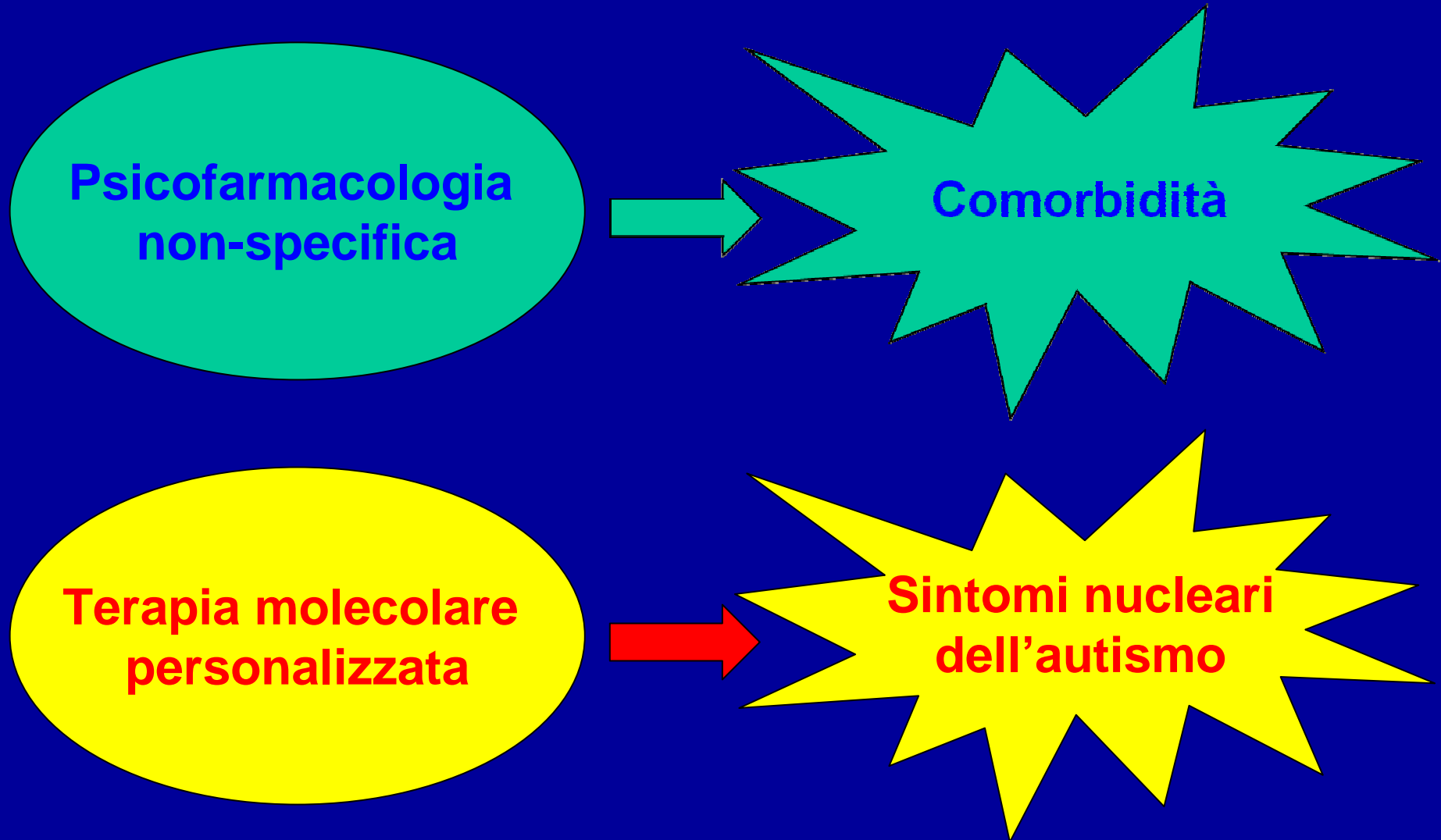
Ig  
endovena

# CONCLUSIONI

- Iter diagnostico (video EEG in sonno): autismo idiopatico/sindromico?
- EEG da eseguire solo nel sospetto clinico di crisi epilettiche\*
- No evidenza scientifiche sul trattamento delle alterazioni EEG con antiepilettici in pz ASD (associazione tra anomalie EEG e deficit cognitivo o comportamentale)
- Necessità di studi sistematici e longitudinali di follow up per individuare rischio di epilessia, fenotipo comportamentale etc.

\* *Myers et al 2007*

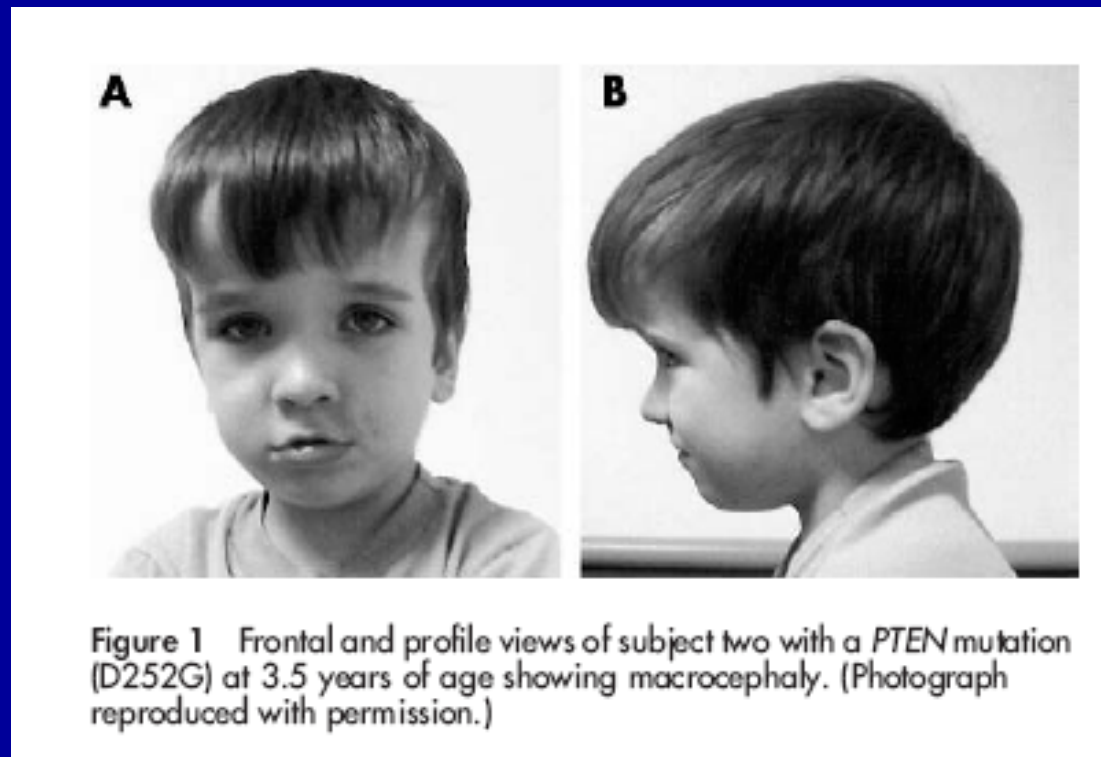
# Psicofarmacologia molecolare personalizzata: una rivoluzione "silenziosa" in atto



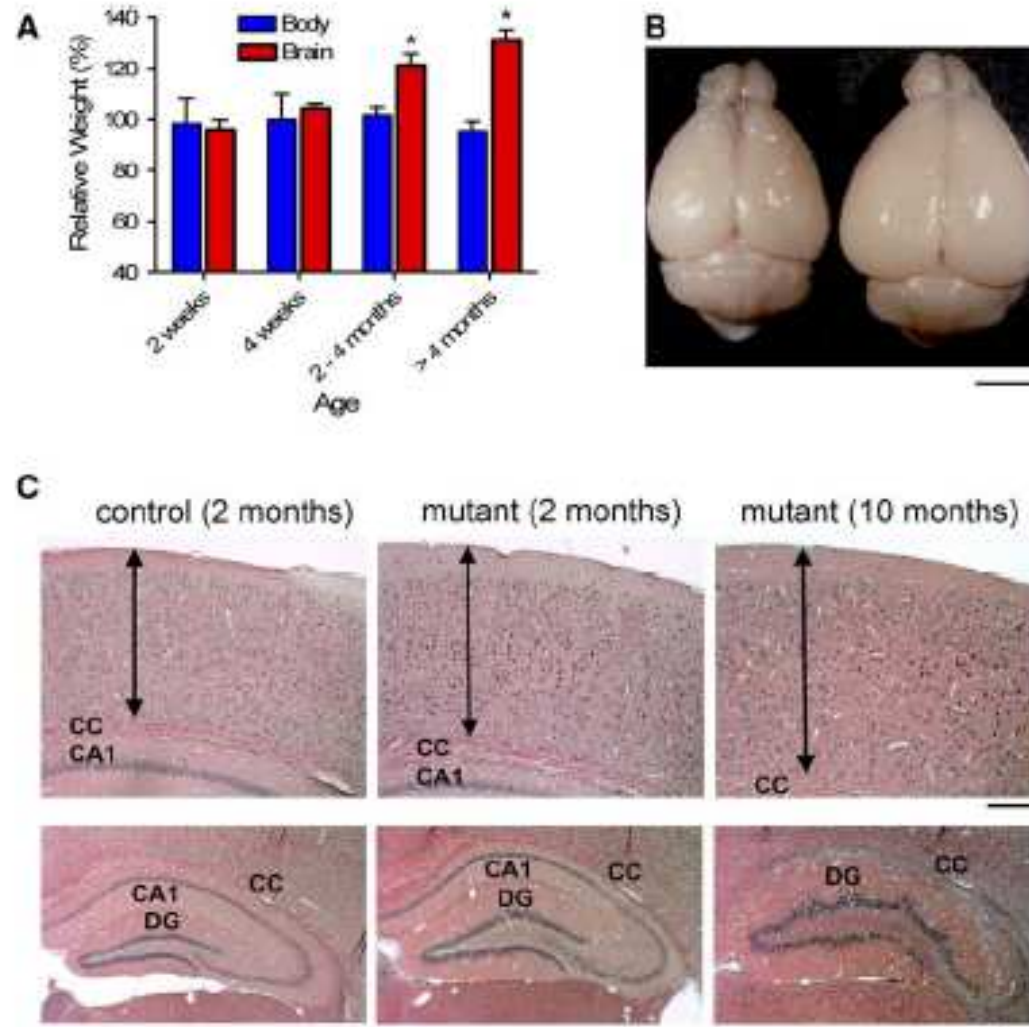
Sindrome	Fisiopatologia	Farmaco	Meccanismo terapeutico	Studio clinico (n. NCT)
<b>Sindrome di Rett [MeCP2]</b>	Anomala regolazione dell'espressione genica, che interferisce con la crescita neuritica e la sinaptogenesi	(1-3) IGF1 [Mecasermin, Increlex]	Promuove la crescita neuritica e la sinaptogenesi	01253317, 01777542
<b>Delezione 22q13/Sindrome di Phelan-McDermid [SHANK3]</b>	Alterata impalcatura dell'elemento post-sinaptico, che causa una diminuzione delle spine dendritiche e della sinaptogenesi			01525901
<b>Sindrome dell'X fragile [FMR1]</b>	Eccessiva traduzione di alcuni mRNA nelle spine dendritiche	MPEP	Antagonisti del recettore mGLUR5	Nessuno
		Fenobam		01806415
		STX107		01325740, 00965432
		AFQ056 [Mavoglurant]		01357239, 01253629, 01482143, 01348087, 01433354, 00718341
		RO4917523		01750957, 01015430, 01517698
		STX209 [Arbaclofen]		Agonista del recettore GABA-B
	CX516 [Ampalex]	Modulazione allosterica positiva dei recettori AMPA	00054730	
<b>Sindrome dell'X fragile ed autismo idiopatico [neuroinfiammazione]</b>	Attivazione microgliale	Minociclina	Inibizione della microglia	00409747
	Aumentata espressione ed attività della MMP9		Inibizione della MMP9	01053156, 0858689
<b>Sclerosi tuberosa [TSC1/TSC2]</b>	Disinibizione della via biochimica di mTOR	Rapamicina [Sirolimus]	Inibizione di mTOR	00457808
		Everolimus [RAD001, Afinitor]		01289912, 01070316, 01730209, 01713946
<b>Autismo con macrocefalia (PTEN)</b>				Nessuno
<b>Neurofibromatosi (NF1)</b>	Disinibizione dell'attività di RAS & della via biochimica di mTOR	Lovastatina	Inibizione dell'attività di RAS	00352599
<b>Varianti geniche nel gene OXTR, che codifica il recettore per l'ossitocina</b>	Ridotta attività dell'ossitocina	Ossitocina	Aumentata attività dell'ossitocina	01337687, 01788072, 01624194, 01308749, 01183221, 1256060
<b>CNV localizzati nella regione 15q11-13, che coinvolgono i geni GABRB3, GABRA5 e GABRG3 (autismo ed epilessia)</b>	Effetto eccitatorio del GABA dovuto ad un elevato livello di cloro intracellulare nei neuroni	Bumetanide	Potenziamento dell'inibizione GABAergica mediante riduzione dei livelli intracellulari di cloro	01078714

# PTEN (ch 10q23) e autismo

Ref.	Mut. carriers	Mutazioni de novo	Fenotipo clinico
Butler et al., 2005	3/18 (13m, 5f) con macrocefalia 16,6%	H93R (esone 4) D252G (esone 7) F241S (esone 7)	Macrocefalia estrema e macrosomia

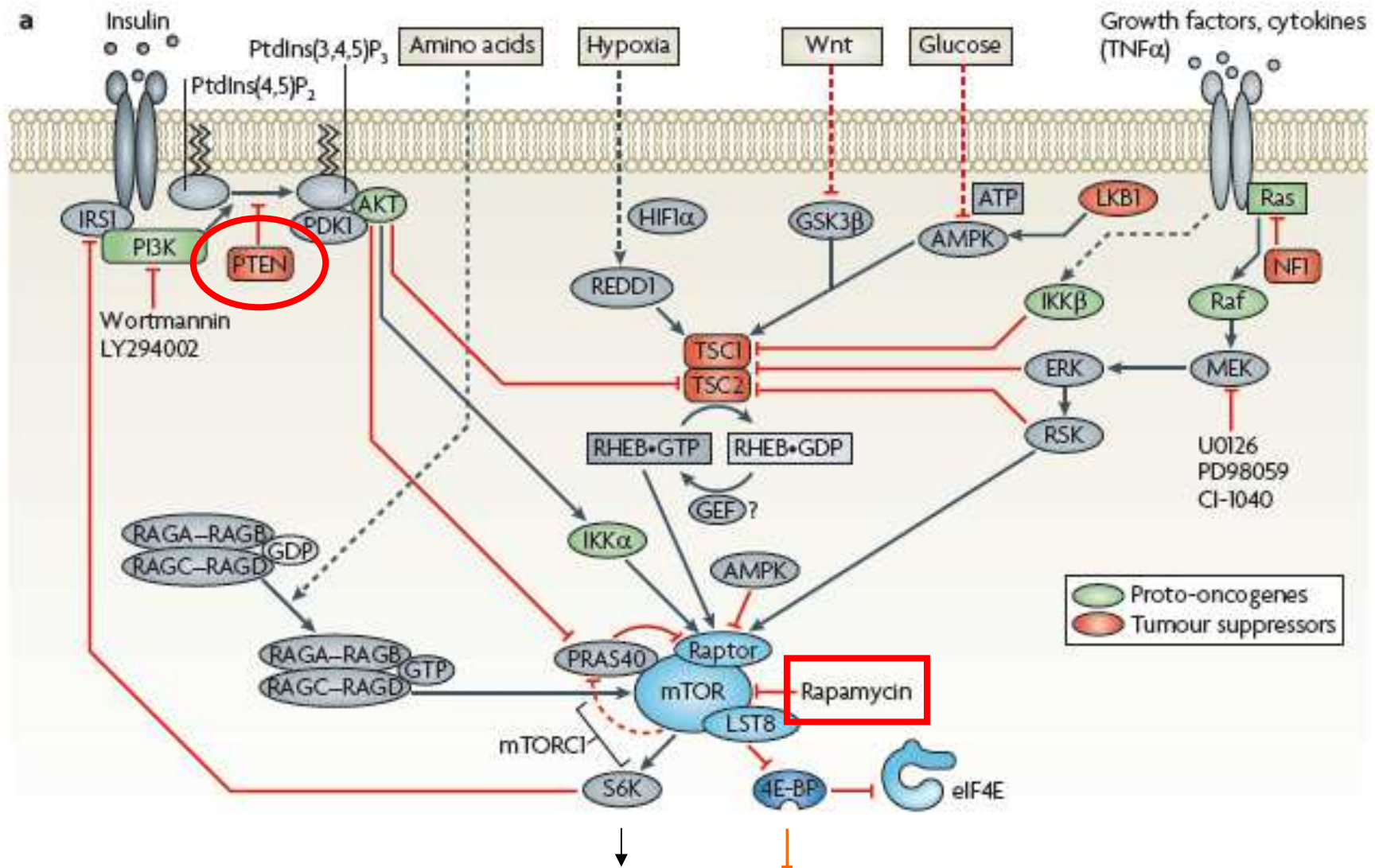


# L'inattivazione di PTEN causa tumori, macrosomia e autismo/ritardo mentale



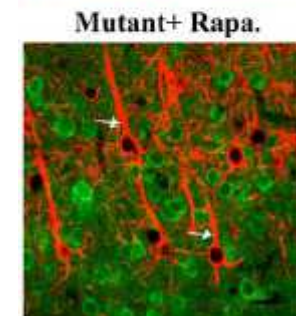
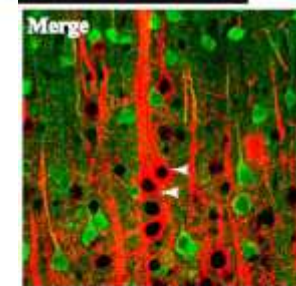
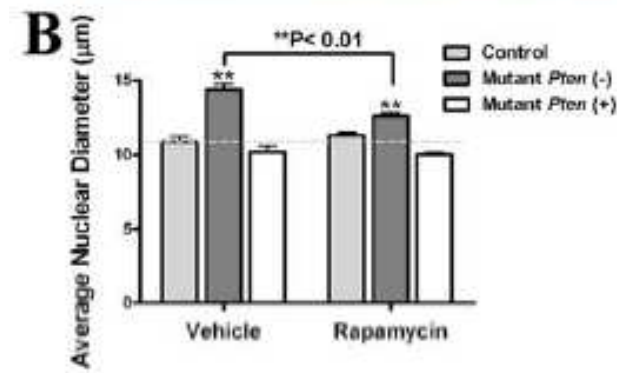
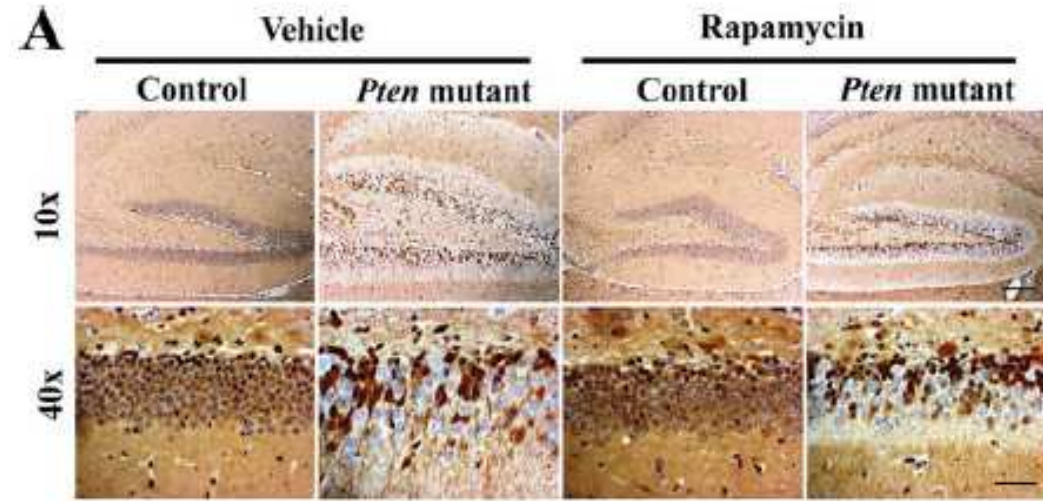
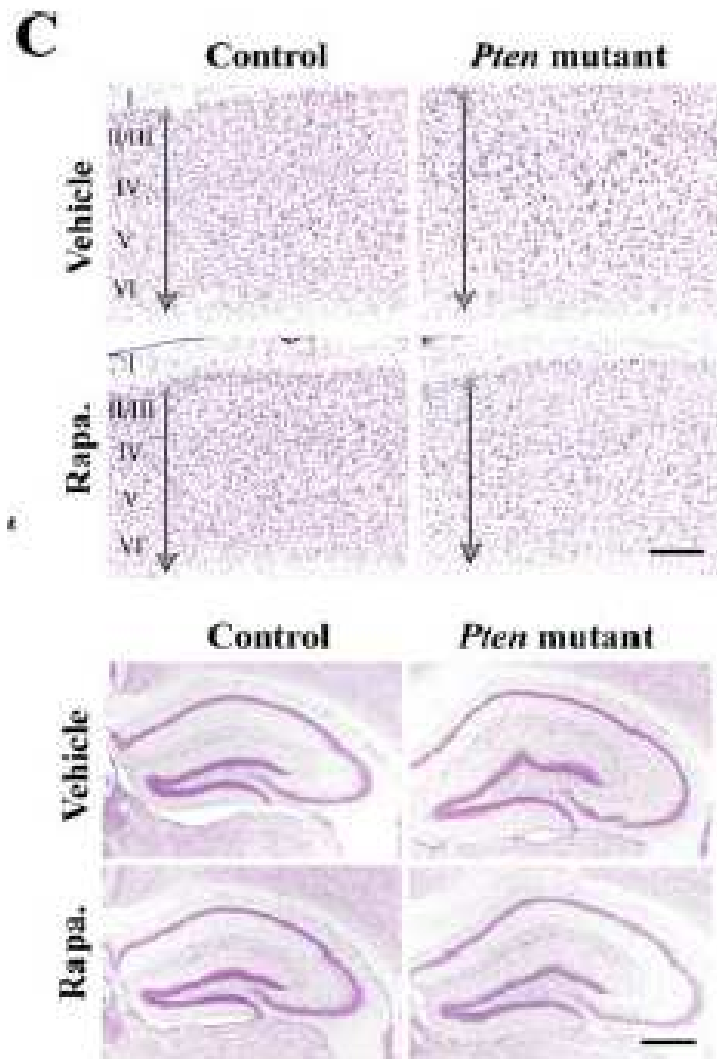


# PTEN and the mTOR pathway

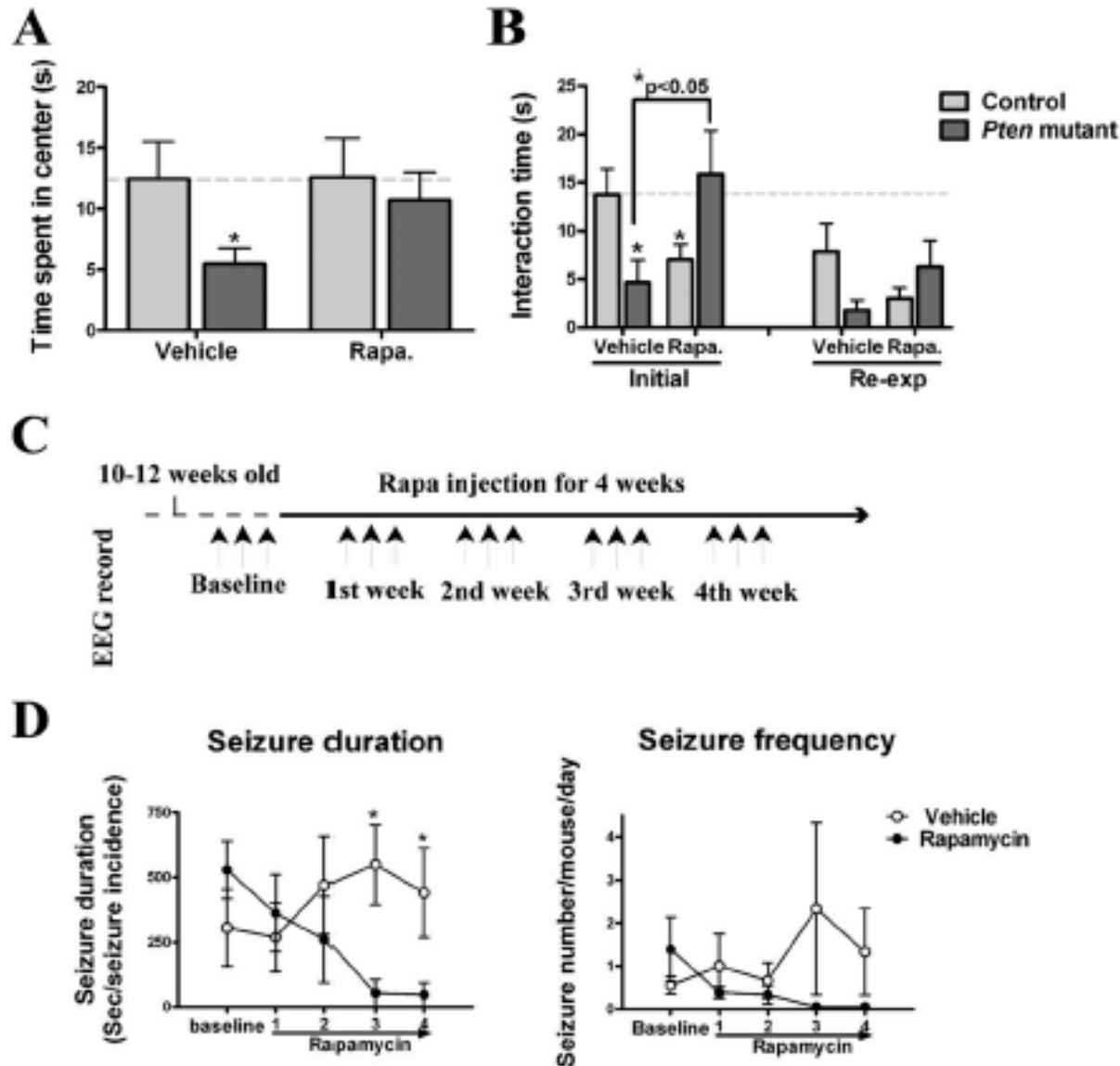


Traduzione dell'mRNA  
Proliferazione cellulare

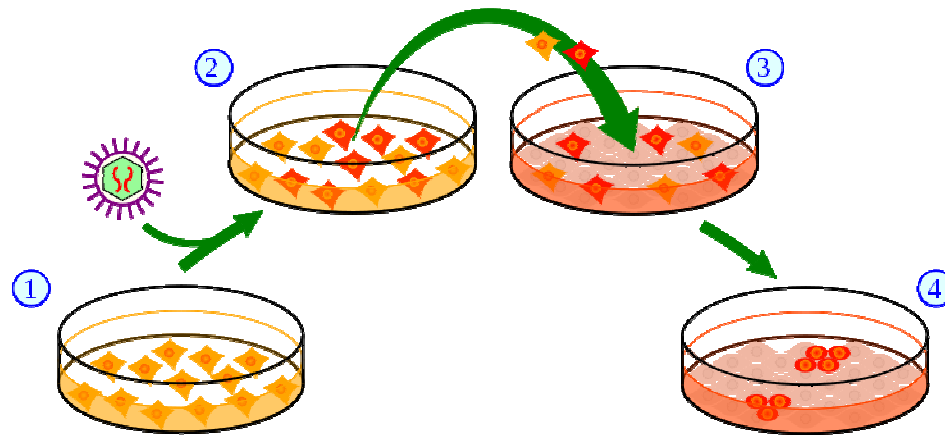
# La rapamicina recupera il fenotipo PTEN -/-



# La rapamicina recupera il fenotipo *PTEN* -/-

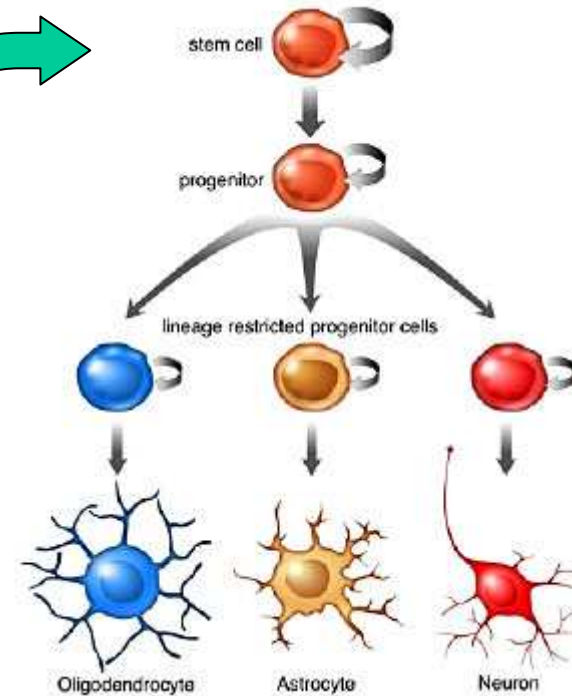
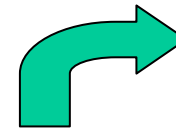


# Il futuro prossimo: la medicina personalizzata



**Cellule differenziate**

**Cellule staminali**



- (1-3) IGF1
- MPEP (antagonista mGLUR5 )
- Rapamycin (inibitore di mTOR)

