



Istituto Superiore di Sanità

Strumenti per la sorveglianza e la presa in carico dei soggetti autistici

Il ruolo dei pediatri

27-28 novembre 2012



organizzato da
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze
www.iss.it/auti

Istituto Superiore di Sanità

**STRUMENTI PER LA SORVEGLIANZA E LA PRESA IN
CARICO DEI SOGGETTI AUTISTICI: IL RUOLO DEI
PEDIATRI**

27 – 28 NOVEMBRE 2012 AULA MAROTTA

Grafica di Cosimo Marino Curianò SAE-ISS
organizzato da
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'
BCN – Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze
www.iss.it/auti

DOCENTI ED ESERCITATORI

A.M. Angelilli

ASL1 – Avezzano Sulmona L’Aquila, Distretto di Sulmona (AQ)
Istituto Superiore di Sanità, BCN, Roma

G.M. Arduino

ASL CN1-Presidio Mondovì, Cuneo

F. Chiarotti

Istituto Superiore di Sanità, BiCN, Roma

F. Muratori

IRCCS Stella Maris - Università di Pisa, Dip. di Neuroscienze dell’Età Evolutiva, Pisa

A. Persico

Università Campus Bio-Medico di Roma, Roma

M.L. Scattoni

Istituto Superiore di Sanità, BiCN, Roma

M. Soldateschi

Pediatra di Libera Scelta, Associazione Culturale Pediatri (ACP) - Toscana

G. Valeri

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

A. Venerosi

Istituto Superiore di Sanità, BCN, Roma

DIRETTORE DEL CORSO

A. Venerosi

Istituto Superiore di Sanità, BCN, Roma

SEGRETERIA SCIENTIFICA

M.L. Scattoni

Istituto Superiore di Sanità, BCN, Roma
(tel. 49903104, marialuisa.scattoni@iss.it)

F. Chiarotti

Istituto Superiore di Sanità, BCN, Roma
(tel. 49902447, flavia.chiarotti@iss.it)

SEGRETERIA TECNICA

Elisabetta Gambini

Istituto Superiore di Sanità, SIDBAE, Roma
(06 4990 2426, elisabetta.gambini@iss.it)

Luca Felici

Istituto Superiore di Sanità, SIDBAE, Roma
(06 4990 2520, luca.felici@iss.it)

Il edizione del Corso “Strumenti di sorveglianza e presa in carico dei soggetti autistici: il ruolo dei pediatri”

Aldina Venerosi, Maria Luisa Scattoni, Flavia Chiarotti

Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma

I disturbi dello spettro autistico (DSA) sono disturbi del neurosviluppo ad eziologia multifattoriale, per i quali oggi sono disponibili strumenti diagnostici che permettono una diagnosi stabile già a partire dal secondo anno di vita. L'orientamento attuale considera l'intervento precoce uno strumento per modificare positivamente il quadro sintomatologico del bambino, diminuendo la sua tendenza naturale all'isolamento e le difficoltà che incontra nel conseguire un adeguato apprendimento sociale (Dawson et al, 2012; Landa and Kalb, 2012; Rogers et al, 2012; Reichow et al, 2012; Vivanti et al. 2012). L'intervento precoce può di fatto limitare gli effetti secondari determinati dalla progressiva deprivazione sociale, che ha un riconosciuto effetto sul normale corso dello sviluppo neuropsicologico. I pediatri, e in particolare i pediatri di libera scelta, rappresentano un presidio strategico per il precoce riconoscimento di una atipicità nello sviluppo del bambino e per dare un adeguato sostegno alla famiglia nel percorso che eventualmente essa dovrà intraprendere. I pediatri debbono essere messi in condizione di poter esercitare questo importante ruolo, attraverso una formazione specifica sugli strumenti per la sorveglianza, per il follow up del bambino, e per il *counselling* della famiglia.

A questo scopo l'Istituto Superiore di Sanità ha organizzato un evento formativo indirizzato in particolare ai pediatri, e più generale agli operatori coinvolti nei percorsi assistenziali per i DSA.

La prima edizione del corso “Strumenti per la sorveglianza e la presa in carico dei soggetti autistici: il ruolo dei pediatri” si è svolta il 24 e il 25 novembre 2011 presso l'Istituto Superiore di Sanità (le relazioni degli interventi sono disponibili all'indirizzo www.iss.it/auti sotto il titolo “Crescita e Comportamento del bambino”: insieme ai pediatri hanno infatti fatto richiesta di partecipazione terapisti della neuroriabilitazione per l'età evolutiva, psicologi e neuropsichiatri infantili).

Come nell'edizione 2011, quest'anno il corso ha previsto un gruppo di lezioni volte a illustrare le nozioni più generali al più alto livello di aggiornamento, accompagnate da lezioni che affrontano tre temi rilevanti per la gestione sanitaria dei DSA: la sorveglianza finalizzata alla tempestività della diagnosi e, conseguentemente, alla precocità dell'intervento abilitativo; la centralità della famiglia per una corretta presa in carico delle persone con autismi; i trattamenti farmacologici che vengono utilizzati per i DSA in relazione alla presenza di fattori di comorbidità, compresi i fenomeni epilettici, che purtroppo si presentano in una frequenza di circa il 20% nelle persone con autismo. Si aggiunge nella presente edizione una lezione sui possibili problemi del comportamento alimentare nell'autismo e sulla presenza di disturbi gastrointestinali che, a volte, non vengono intercettati a causa delle difficoltà nella comunicazione delle persone con autismo. Tra l'altro, in alcuni studi questi disturbi sono stati presentati come una causa primaria del comportamento autistico, mentre è condiviso a livello internazionale che l'associazione tra questi disturbi e l'autismo sia del tutto comparabile a quella presente nella popolazione tipica. Inoltre, la scarsa conoscenza scientifica circa le problematiche metaboliche e immunologiche nell'autismo non permette di sostenere una

possibile relazione causale o anche un possibile comune substrato con i disturbi dello spettro autistico (Buie et al, 2010).

I principali strumenti disponibili, indirizzati all'individuazione del rischio di diagnosi per i DSA a partire dal 18° mese di vita, sono principalmente la Checklist for Autism Toddler (CHAT), e la Modified-CHAT (M-CHAT), questionario compilato direttamente da parte dei genitori. Una seconda versione della M-CHAT (sviluppata da Robins nel 2008), ancora sotto validazione, prevede la somministrazione mediante intervista condotta dal pediatra ai genitori e sembra comportare la forte riduzione del numero di falsi positivi, in presenza però di marcate differenze nella specificità ottenuta in differenti coorti di bambini sottoposte allo screening. Tra gli strumenti sviluppati per l'individuazione ancora più precoce (entro il 18° mese di vita) di bambini a rischio vi è il First Year Inventory (FYI), che viene somministrato come questionario ai genitori al compimento del primo anno di vita del bambino.

I Disturbi dello Spettro Autistico si presentano spesso in co-morbilità con altri disturbi neuro comportamentali, come ad esempio l'auto- e l'etero-aggressività, l'insonnia, l'iperattività, la stereotipia. Mentre non è ancora possibile a oggi definire interventi farmacologici sui sintomi che caratterizzano propriamente l'autismo (deficit di comunicazione e di linguaggio, comportamenti ripetitivi e interessi ristretti), è possibile adottare strategie farmacologiche (che definiremo genericamente 'psicofarmacologiche') che tendono a minimizzare i comportamenti così detti 'problema', ovvero comportamenti che rendono difficile l'attuazione dei programmi abilitativi specifici per il *core* sintomatologico, e che possono migliorare la qualità della vita in famiglia e a scuola. In questi disturbi è consigliabile che il trattamento farmacologico, pur rimanendo di specifica pertinenza del neuropsichiatra infantile, sia conosciuto dal pediatra di libera scelta, sia per orientare la famiglia a una più possibile completa aderenza alla terapia, sia per potere affrontare tempestivamente le preoccupazioni dell'insorgenza di problemi che la famiglia attribuisce alla somministrazione degli 'psicofarmaci'.

Curare il momento di comunicazione della diagnosi, o per quanto riguarda il pediatra, di discussione sulla diagnosi ricevuta dallo specialista, è molto importante per costruire un'alleanza con i genitori che permetta di orientarli verso il futuro e nel loro ruolo nel trattamento. Creare da parte degli operatori un'alleanza con i genitori, in particolar modo nel contesto di una diagnosi precoce, risulta ancor più importante se si considera quanto il rapporto di reciprocità nella diade genitore-bambino sia fondamentale per lo sviluppo neuro-comportamentale del bambino. Questo riporta al principale scopo per il quale questo Corso è stato pensato, ovvero cercare di sviluppare lungo i bilanci di salute eseguiti dai medici pediatri una competenza circa lo sviluppo neurocomportamentale che, oltre a guardare alle tappe principali per lo sviluppo neuromotorio e del linguaggio, consenta di verificare con attenzione il benessere delle competenze della relazione del bambino, la cui compromissione è sintomatica di molti disturbi che possono presentare un esordio precoce ma una completa manifestazione in una fase di crescita avanzata, se non addirittura in età adulta. I primi ad accorgersi dei problemi di salute dei bambini sono i genitori, indipendentemente dalle visite effettuate. I pediatri rappresentano il primo terminale a cui i genitori comunicano le proprie preoccupazioni circa la salute dei bambini. Pertanto, i bilanci di salute rappresentano un'occasione ideale da una parte per ascoltare il punto di vista dei genitori, fatto importante per raccogliere segnali di allarme che possono essere verificati dal pediatra attraverso l'uso di test di screening specifici e non specifici, dall'altra, per la costruzione di quel rapporto di fiducia fondamentale, soprattutto quando, come ad esempio nel caso dell'autismo, i sospetti esitino in problemi di salute effettivi (sostegno alla genitorialità).

Il ruolo del pediatra potrà essere prezioso anche più avanti, nelle varie fasi del ciclo di vita del bambino e nel momento in cui, alla scadenza della fascia d'età di competenza, ci sarà il passaggio al collega di medicina generale. Attualmente, almeno per le conoscenze frammentarie che abbiamo a partire da dati regionali, l'epidemiologia dei Disturbi dello Spettro Autistico è molto diversa se si considera la fascia di età 0-18 anni rispetto alla fascia 18-30, rilevando una forte diminuzione della casistica nel passaggio all'età adulta. Il recente miglioramento della capacità diagnostica porterà sicuramente ad una diminuzione del cambiamento di diagnosi tra l'età evolutiva e l'età adulta, ma è necessario sottolineare che la continuità assistenziale, e quindi anche il passaggio tra il pediatra di libera scelta e il medico di medicina generale, sono i requisiti essenziali per garantire la stabilità della diagnosi e quindi un corretto inquadramento di trattamento delle persone con autismo dopo i 18 anni.

Per l'importanza del ruolo del pediatra nella segnalazione più tempestiva possibile dei Disturbi dello Spettro Autistico, il Corso "Strumenti di sorveglianza e presa in carico dei soggetti autistici: il ruolo dei pediatri" continuerà ad essere proposto dall'ISS attraverso nuove edizioni che speriamo possano via via arricchirsi di nuovi interventi per poter restituire con la massima completezza i molteplici aspetti coinvolti in questi disturbi.

BIBLIOGRAFIA

Buie T, Fuchs GJ 3rd, Furuta GT, Kooros K, Levy J, Lewis JD, Wershil BK, Winter H. Recommendations for evaluation and treatment of common gastrointestinal problems in children with ASDs. *Pediatrics*. 2010, 125 Suppl 1:S19-29.

Dawson G, Jones EJ, Merkle K, Venema K, Lowy R, Faja S, Kamara D, Murias M, Greenson J, Winter J, Smith M, Rogers SJ, Webb SJ. Early behavioral intervention is associated with normalized brain activity in young children with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012, 51(11):1150-9. PubMed PMID: 23101741.

Rogers SJ, Estes A, Lord C, Vismara L, Winter J, Fitzpatrick A, Guo M, Dawson G. Effects of a Brief Early Start Denver Model (ESDM)-Based Parent Intervention on Toddlers at Risk for Autism Spectrum Disorders: A Randomized Controlled Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012, 51(10):1052-65.

Landa RJ, Kalb LG. Long-term Outcomes of Toddlers With Autism Spectrum Disorders Exposed to Short-term Intervention. *Pediatrics*. 2012,130 Suppl 2:S186-90.

Reichow B, Barton EE, Boyd BA, Hume K. Early intensive behavioral intervention (EIBI) for young children with autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD009260.

Vivanti G, Dissanayake C, Zierhut C, Rogers SJ; Victorian ASELCC Team. Brief Report: Predictors of Outcomes in the Early Start Denver Model Delivered in a Group Setting. *J Autism Dev Disord*. 2012. [Epub ahead of print].

Cenni di Epidemiologia

Flavia Chiarotti, Aldina Venerosi Pesciolini
Istituto Superiore di Sanità

Negli ultimi anni si è assistito a un incremento della stima di prevalenza dei disturbi dello spettro autistico (ASD), così marcato da aver portato a parlare di “epidemia” di autismo. Molti studi sono stati realizzati per cercare di spiegare l’incremento osservato, senza però arrivare a conclusioni condivise: l’unica certezza è la necessità di attivare procedure di sorveglianza per monitorare la prevalenza e seguire il decorso ‘longlife’ del disturbo. Un’importante considerazione nell’interpretare le stime di prevalenza e il loro aumento è che i fattori che possono determinare tali variazioni sono sia fattori legati alla probabilità di effettuare la diagnosi del disturbo sia a fattori causali del disturbo, ovvero le determinanti eziopatogeniche. In questa relazione verrà trattata soprattutto l’analisi dei fattori legati alla probabilità di effettuare la diagnosi, mentre per quanto riguarda i fattori di rischio eziologici si rimanda al contributo di M.L. Scattoni “Neurobiologia dell’autismo”

1. STIME DI PREVALENZA

1.1. USA

Negli Stati Uniti è stata attivata presso i **Centers for Disease Control and Prevention (CDC)** una rete per il monitoraggio dell’autismo e delle disabilità dello sviluppo (Autism and Developmental Disabilities Monitoring – ADDM – Network), che ha portato a stime di prevalenza di ASD in bambini di 8 anni di età per gli anni 2000, 2002, 2006 e 2008 (studi precedenti dei CDC avevano identificato gli 8 anni come età indice ragionevole per monitorare il picco di prevalenza, essendo solitamente a quell’età già diagnosticata la quasi totalità dei bambini con ASD)¹⁻⁵.

Obiettivo dell’ADDM Network è la valutazione della prevalenza di ASD in totale e per sottogruppi rispetto al sesso, all’etnia o ai livelli di quoziente intellettivo (IQ), e il confronto della prevalenza fra anni diversi. I dati vengono raccolti dai database di cliniche di pediatria generale e di programmi dedicati a bambini con disabilità dello sviluppo, e dai registri di bambini che usufruiscono dei servizi educativi speciali. Basandosi sui dati estratti da queste fonti vengono selezionati i bambini con diagnosi accertata di ASD o per i quali vi sia la segnalazione di comportamenti suggestivi di un possibile disturbo dello spettro autistico. Per ognuno dei bambini estratti viene compilato un record con le informazioni che riguardano il suo sviluppo, che vengono poi vagliate alla luce del DSM-IV-TR per la formulazione della diagnosi di ASD.

Nella Tabella 1 sono riportate le stime di prevalenza generali e specifiche per livello di quoziente intellettivo (IQ), sesso ed etnia, per gli anni 2008, 2006, 2002 e 2000, ottenute in un sottogruppo degli stati USA variabile negli anni per numero e composizione. Confrontando in modo grezzo i dati del 2002 (14 stati) con quelli del 2008 (14 stati) si possono notare le seguenti variazioni:

- Prevalenza totale: +71%
- Rispetto all’etnia: ispanici (+114%) > neri non ispanici (+85%) > bianchi non ispanici (+71%)
- Rispetto al sesso: maschi (+80%) > femmine (+67%)

Relativamente all'etnia, l'incremento di prevalenza maggiore si ha negli ispanici, che negli USA costituiscono il gruppo a più basso status socio-economico (SES), seguiti dai neri non ispanici, che comprendono sia neri ben integrati nella società, sia neri a basso SES, ed infine dai bianchi non ispanici, che sono l'etnia a più alto SES medio. Per quanto riguarda il sesso, invece, non vi sono sostanziali differenze nell'incremento di prevalenza fra maschi e femmine, e il rapporto tra le prevalenze nei due sessi si mantiene sostanzialmente costante, variando tra 4:1 e 5:1, analogamente a quanto osservato in tutto il mondo.

All'aumento di prevalenza osservato dal 2002 al 2008 si associa un aumento delle valutazioni e delle diagnosi effettuate entro i primi 3 anni di vita. Infatti, tra i bambini diagnosticati con ASD dall'ADDM Network, la percentuale di bambini che avevano avuto una valutazione dello sviluppo entro i primi 3 anni di vita passa dal 32% nel 2002 (per bambini nati nel 1994) al 41% nel 2008 (per bambini nati nel 2000), con un incremento del 28%. Analogamente, i bambini che avevano avuto una diagnosi di ASD entro i primi 3 anni di vita passano dal 12% nel 2002 (per bambini nati nel 1994) al 18% nel 2008 (per bambini nati nel 2000), con un incremento del 50%.

Tabella 1. Stime di prevalenza in totale e per sottogruppi per gli anni 2008, 2006, 2002 e 2000

Anno	Popolazione	Prevalenza rispetto all'IQ	Prevalenza rispetto al sesso	Prevalenza rispetto all'etnia	Prevalenza totale
2008 (14 stati)	337,093	IQ ≤70 4.6/1000 IQ 71-85 2.9/1000 IQ >85 4.7/1000 IQ≤70 38% (13-54%)	M 18.4/1000 F 4.0/1000 Prev M:F = 4.6:1	Bianchi non ispanici: 12.0/1000 Neri non ispanici: 10.2/1000 Ispanici: 7.9/1000	11.3/1000 (4.8 Alabama – 21.2 Utah)
2006 (11 stati)	308,038	IQ≤70 4.2/1000 IQ 71-85 2.3/1000 IQ >85 3.9/1000 IQ≤70 41% (29-51%)	M 14.5/1000 F 3.2/1000 Prev M:F = 4.5:1	Bianchi non ispanici: 9.9/1000 Neri non ispanici: 7.2/1000 Ispanici: 5.9/1000	9.0/1000 (4.2 Florida – 12.1 Arizona, Missouri)
2002 (14 stati)	407,578	IQ≤70 3.2/1000 IQ 71-85 1.4/1000 IQ >85 2.4/1000 IQ≤70 45% (33-59%)	M 10.2/1000 F 2.4/1000 Prev M:F = 4.2:1	Bianchi non ispanici: 7.0/1000 Neri non ispanici: 5.5/1000 Ispanici: 3.7/1000	6.6/1000 (3.3 Alabama – 10.6 New Jersey; 7.5 Utah)
2000 (6 stati)	187,761	 IQ≤70 (40-62%)	M 6.6-14.8/1000 F 2.0- 4.3/1000 Prev M:F = 2.8:1 - 5.5:1	Bianchi non ispanici: 4.5-11.3/1000 Neri non ispanici: 5.3-10.6/1000	6.7/1000 (4.5 West Virginia – 9.9 New Jersey)

Fonte: CDC – ADDM Network, MMWR, Surveillance Summaries, Vol. 61, n. 3, March 30, 2012
 I dati in corsivo sono pubblicati non negli studi originali, ma nello studio relativo al 2008

1.2. Europa, Asia, Africa ed America

Nel 2012 è stato pubblicato un lavoro di Elsabbagh et al (del gruppo di Fombonne)⁶, che ha preso in esame più di 600 studi di prevalenza realizzati in diverse regioni geografiche: Europa, Nord America (USA e Canada), Centro e Sud America (Aruba, Venezuela, Brasile e Argentina), Pacifico occidentale (Giappone, Cina, Sud Corea, Australia), Asia sud-orientale

(Indonesia, Sri Lanka), Medio-Oriente (Oman, Iran). Gli studi erano contraddistinti da una forte variabilità delle stime di prevalenza, sia tra gli anni sia entro e tra le diverse regioni geografiche considerate.

Analizzando le stime di prevalenza del Disturbo Autistico (AD) e dei Disturbi Pervasivi dello Sviluppo (PDD), si può notare un generalizzato aumento delle stime di prevalenza negli anni sia per AD sia per PDD, con le stime per PDD attestate su un valore mediano (ovviamente) maggiore di quello relativo all'AD.

Per quanto riguarda invece le prevalenze per regione geografica, in Tabella 2 sono riportate le stime mediane per AD e per PDD calcolate sugli studi realizzati a partire dall'anno 2000. E' da notare che i pochi studi riguardanti l'Africa non sono stati inclusi nella stima di prevalenza complessiva poiché non fornivano stime affidabili di prevalenza, né per AD né per PDD. Come si può vedere dalla Tabella 2, la prevalenza di AD non è significativamente diversa tra America, Pacifico occidentale ed Europa, e la prevalenza di PDD non è significativamente diversa tra America ed Europa. In particolare, gli studi realizzati a partire dal 2000 convergono su stime mediane di prevalenza pari a 1.7/1000 (1 su 588) per AD, e 6.2/1000 (1/160) per PDD. Bisogna però considerare che in alcune aree sono state ottenute stime molto maggiori (fino a 3 volte) rispetto a queste. In particolare, Baird et al (2006) nel South Thames (UK) hanno ottenuto stime di prevalenza per AD=3.89/1000 (2.99-4.78) e per PDD=11.61/1000 (9.04-14.18); Kawamura et al (2008) in Giappone hanno stimato la prevalenza per PDD=18.11/1000 (15.85-20.59); infine, Kim et al (2011) in Sud Corea hanno stimato la prevalenza per AD=9.4/1000 (5.6-13.4) e per PDD=18.9/1000 (14.3-23.6).

Tabella 2. Prevalenza (/1000) di AD e PDD in diverse regioni del mondo (studi pubblicati a partire dal 2000)

Regione	AD			PDD		
	Mediana	Range	N studi	Mediana	Range	N studi
Europa	1.9	0.7-3.9	16	6.2	3.0-11.6	14
America	2.2	1.1-4.0	7	6.5	1.3-11.0	12
Pacifico W	1.2	0.3-9.4	12	-	-	3
Asia SE	-	-	1	-	-	1
Medio-Oriente	-	-	0	-	-	3
Africa	-	-	0	-	-	0
Totale	1.7	0.3-9.4	36	6.2	1.0-18.9	33

1.3. Italia

In Italia le stime di prevalenza disponibili sono basate su sistemi informativi sanitari o scolastici. In Piemonte, i dati ricavati dal sistema informativo NPI.net indicano una prevalenza di PDD nella fascia di età 6-10 anni pari a 3.7/1000 nel 2008 e 4.2/1000 nel 2010. In Emilia Romagna, dai dati del sistema ELEA la prevalenza di PDD nella fascia di età 6-10 anni oscilla dal 2.4/1000 del 2010 al 2.5/1000 nel 2006 e 2009, fino al 2.8/1000 negli anni 2008 e 2011. Queste stime sono confermate anche dai dati dell'Ufficio Scolastico Regionale, che indicano per la scuola primaria (6-10 anni) una prevalenza di PDD del 2.1/1000 nell'a.s. 2007-08 e del 2.8/1000 nell'a.s. 2011-12.

Le stime del Piemonte sono lievemente inferiori alle stime europee e americane, mentre quelle dell'Emilia-Romagna sono sensibilmente inferiori.

2. VARIABILITÀ FRA ANNI (AUMENTO DELLA PREVALENZA) E FRA ZONE GEOGRAFICHE (DIFFERENTI STIME DI PREVALENZA): QUALI POSSIBILI SPIEGAZIONI?

La variabilità osservata tra anni e tra zone geografiche⁷ può dipendere da diversi fattori, quali (1) la metodologia di studio adottata per la stima di prevalenza, (2) variazioni/differenze nella probabilità di riconoscere e diagnosticare l'autismo in bambini che effettivamente abbiano il disturbo, e (3) variazioni/differenze nel rischio di sviluppare il disturbo.

2.1. Metodologia dello studio

2.1.1. Tipologia dello studio

Gli studi possono essere realizzati ad hoc, con la raccolta all'interno di una collettività di un campione di bambini, che vengono esaminati e rivalutati per pervenire all'eventuale diagnosi di PDD. Al contrario, gli studi possono essere basati su informazioni già raccolte (registri sanitari e/o sociali e/o scolastici), che vengono riesaminate e rivalutate alla luce di manuali diagnostici come il DSM IV-TR per la formulazione di una diagnosi. In questa seconda tipologia di studio, a cui appartiene il sistema di sorveglianza istituito dai CDC-ADDN Network, sono i dati già raccolti, e non i singoli bambini, che vengono sottoposti a riesame: una raccolta di dati alla fonte scorretta, o caratterizzata da forte variabilità tra anni e tra centri, può riflettersi in stime di prevalenza altrettanto variabili.

2.1.2. Dimensione campionaria

Altro elemento rilevante è la dimensione campionaria su cui il singolo studio è basato: studi relativi a campioni più ampi risultano in stime di prevalenza più affidabili e riproducibili, rispetto a studi basati su campioni numericamente più ristretti.

2.1.3. Categoria diagnostica

Anche la categoria diagnostica considerata (AD, ASD, PDD) è rilevante: essendo i bambini con AD un sottoinsieme dei bambini con ASD, che a loro volta sono un sottoinsieme dei bambini con PDD, le stime di prevalenza attese per AD sono inferiori a quelle per ASD e, ancor di più, a quelle per PDD. Non sempre la categoria diagnostica di riferimento per la stima di prevalenza è però ben indicata: frequentemente, i termini AD e ASD, e ancor di più i termini ASD e PDD, vengono usati come sinonimi, pur non essendolo.

2.1.4. Fascia d'età

Infine, è anche importante il ruolo della fascia d'età considerata (0-18 anni, 6-10 anni, ...). L'inclusione dei bambini di 0 e 1 anno nella stima di prevalenza tende a provocare una diluizione della stessa, in quanto i bambini di 0 e 1 anno vengono inclusi a denominatore della stima (tra i bambini esposti al rischio del disturbo), ma non possono comparire a numeratore (tra i bambini affetti dal disturbo), poiché il disturbo autistico difficilmente viene diagnosticato prima dei 2 anni di età.

2.2. Differenze nella probabilità che un bambino con ASD venga riconosciuto e diagnosticato come ASD

Diverse sono le ragioni che possono spiegare variazioni nel tempo o differenze nello spazio della probabilità per un bambino che abbia il disturbo di essere riconosciuto e diagnosticato.

2.2.1 Cambiamenti nosografici

Innanzitutto, il consistente aumento nelle stime di prevalenza va di pari passo con il cambiamento dei criteri e degli strumenti diagnostici. In particolare, nel passaggio dal DSM-III al DSM-III-R, da questo al DSM-IV e infine al DSM-IV-TR, a cui è corrisposto l'allargamento dei criteri diagnostici e la conseguente inclusione dei casi meno gravi, si è potuto notare un aumento molto forte delle stime di prevalenza ottenute in studi che facevano riferimento a diversi periodi temporali, in cui erano in vigore le successive versioni del DSM⁸. I cambiamenti nosografici, in realtà, riflettono e sostengono cambiamenti culturali, che a loro volta conducono a cambiamenti legislativi in materia di disabilità: le politiche sociali, perciò, riflettono una cascata di cambiamenti⁹.

2.2.2 Spostamento delle diagnosi

Un secondo fattore rilevante nello spiegare, almeno in parte, l'aumento della prevalenza di autismo è lo spostamento delle diagnosi, in particolare da ritardo mentale (MR) e disturbi del linguaggio (LD) ad ASD^{10, 11}. Bambini che in passato venivano diagnosticati come MR o LD, vengono ora più facilmente e frequentemente riconosciuti come bambini con ASD. In un loro studio, Bishop et al (2008)¹² hanno riesaminato in età adolescenziale ed adulta (15-31 anni) 38 bambini, 31 maschi e 7 femmine, che nell'infanzia avevano ricevuto diagnosi di LD, specificatamente disturbo specifico del linguaggio (n=18) o disturbo pragmatico del linguaggio (n=20). Dei 38 soggetti, 13 (34%) risultavano essere stati diagnosticati correttamente come LD, 12 (32%) avevano alla rivalutazione una diagnosi incerta di AD e/o ASD, risultando affetti solo con ADOS o con ADI-R ma non con entrambi gli strumenti, mentre 13 (34%) risultavano essere affetti da AD o ASD, sia con lo strumento ADOS sia con lo strumento ADI-R. Questa proporzione era molto maggiore nei bambini precedentemente diagnosticati con disturbo pragmatico del linguaggio (11/20, 55%), indicando come questo tipo di disturbo all'interno dei LD debba essere considerato un segno di allarme per un possibile disturbo autistico.

2.2.3 Anticipazione delle diagnosi

Hertz-Picciotto & Delwiche (2009)¹³ hanno esaminato i dati presenti nel Database del Department Developmental Services (DDS) riguardanti i bambini residenti in California, per stimare l'incidenza di ASD negli anni dal 1997 al 2007 in bambini di selezionate fasce di età (0-4 anni e 5-9 anni), e l'incidenza cumulativa in bambini raggruppati per coorte di anno di nascita a diversi anni di età.

Relativamente al primo punto (valutazione trasversale), si è potuto evidenziare un aumento dell'incidenza al passare degli anni, molto forte nei bambini appartenenti alla fascia di età 0-4 anni (e in particolare, all'interno di questo gruppo, nei bambini di 3 anni), e meno marcato, seppure comunque rilevante, nei bambini di 5-9 anni, nei quali l'aumento di incidenza si è però pressoché fermato dal 2003-4.

Per quanto riguarda invece il secondo punto (valutazione longitudinale su coorti di anno di nascita, dal 1990 al 2003), è risultato evidente un forte aumento dell'incidenza cumulativa nei primi 5 anni di vita passando da una coorte di nascita alla successiva, mentre tra i 5 e i 9 anni di vita vi è stato comunque un aumento, seppure molto più contenuto.

Se l'anticipazione delle diagnosi spiegasse completamente l'aumento di prevalenza osservato, all'aumento dell'incidenza nelle fasce di età più precoci dovrebbe corrispondere una simmetrica riduzione di incidenza nelle fasce di età successive. Al contrario, l'aumento di incidenza non solo è presente nella fascia di età 0-4 anni, riflettendo probabilmente il raffinamento degli strumenti diagnostici e il miglioramento nella capacità di utilizzarli in età sempre più precoce, ma anche, seppure in misura minore, nella fascia di età 5-9 anni. Da tutto questo, sembra perciò potersi concludere che l'anticipazione delle diagnosi possa spiegare solo in parte l'aumento di prevalenza, essendo evidente un aumento effettivo dei nuovi casi negli anni più recenti.

2.2.4. Modificazione di fattori socio-economici

La maggiore disponibilità di servizi per una patologia e la maggiore sensibilità sociale e individuale al problema sanitario, strettamente interconnesse in quanto l'una causa e allo stesso tempo effetto dell'altra, possono essere responsabili di una maggiore capacità di riconoscimento e di diagnosi dei soggetti con la patologia. A parità di prevalenza di un disturbo nella popolazione, nelle aree in cui la disponibilità di servizi sia più ampia e l'accesso agli stessi sia più agevole, la capacità di intercettare i soggetti affetti e, conseguentemente, la prevalenza stimata del disturbo risulta maggiore rispetto alle aree in cui la disponibilità di servizi e l'accesso agli stessi siano minori.

Negli USA diversi studi hanno dimostrato come la probabilità di ricevere diagnosi di ASD aumenti all'aumentare dello status socio-economico. In un loro studio, Durkin et al 2010¹⁴ hanno mostrato come la probabilità di diagnosi di ASD fosse maggiore nelle zone (in particolare, nei quartieri) caratterizzati da valori più alti di indici di SES (percentuale di soggetti sopra il livello di povertà, percentuale di laureati, reddito medio familiare). In uno studio condotto in California, King e Bearman (2011)¹⁵ hanno rilevato che nell'ambito dei soggetti diagnosticati con ASD la proporzione dei casi più lievi era preponderante nei contesti agiati, caratterizzati da livelli alti di SES (casi lievi / casi severi = circa 1.4-1.6), mentre nei contesti disagiati con bassi livelli di SES erano i casi più severi a prevalere (casi lievi / casi severi = circa 0.6-0.8).

In Europa l'effetto del SES è contrastante: analizzando i dati di una coorte svedese, Rai et al (2012)¹⁶ hanno evidenziato un rischio di ASD maggiore per i soggetti a basso SES ("Lower, not higher, socioeconomic status was associated with an increased risk of autism spectrum disorders (ASD). Studies finding the opposite may be underestimating the burden of ASD in lower socioeconomic status groups"). Occorre però tenere presente che in Svezia l'accesso alle cure è indipendente dal reddito familiare e, più generalmente, dallo status socio-economico, e quindi le differenze riscontrate possono essere attribuite a una diversa probabilità di sviluppare il disturbo autistico piuttosto che, avendolo, di essere riconosciuto e diagnosticato come soggetto con ASD.

2.3. Differenze nella probabilità che un bambino abbia ASD

L'aumento di prevalenza osservato negli anni, e le differenze di prevalenza fra aree geografiche, possono infine essere dovuti a reali differenze nella probabilità che un bambino sviluppi un disturbo autistico. Ciò può essere dovuto a variazioni/differenze nella frequenza, o nell'effetto, di specifici fattori di rischio per l'autismo, di tipo genetico e/o ambientale in senso lato.

BIBLIOGRAFIA

1. CDC. Prevalence of autism spectrum disorders--autism and developmental disabilities monitoring network, 14 sites, United States, 2002. *MMWR Surveill Summ* 2007; 56:12-28.
2. CDC. Prevalence of autism spectrum disorders--autism and developmental disabilities monitoring network, six sites, United States, 2000. *MMWR Surveill Summ* 2007; 56:1-11.
3. CDC. Prevalence of autism spectrum disorders - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006. *MMWR Surveill Summ* 2009; 58:1-20.
4. CDC. Prevalence of autism spectrum disorders--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008. *MMWR Surveill Summ* 2012; 61:1-19.
5. Van Naarden Braun K, Pettygrove S, Daniels J, Miller L, Nicholas J, Baio J, et al. Evaluation of a methodology for a collaborative multiple source surveillance network for autism spectrum disorders--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2002. *MMWR Surveill Summ* 2007; 56:29-40.
6. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcin C, et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res* 2012; 5:160-79.
7. Weintraub K. The prevalence puzzle: Autism counts. *Nature* 2011; 479:22-4.
8. Fisch GS. Nosology and epidemiology in autism: classification counts. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012; 160C:91-103.
9. Nassar N, Dixon G, Bourke J, Bower C, Glasson E, de Klerk N, et al. Autism spectrum disorders in young children: effect of changes in diagnostic practices. *Int J Epidemiol* 2009; 38:1245-54.
10. Shattuck PT. The contribution of diagnostic substitution to the growing administrative prevalence of autism in US special education. *Pediatrics* 2006; 117:1028-37.
11. King M, Bearman P. Diagnostic change and the increased prevalence of autism. *Int J Epidemiol* 2009; 38:1224-34.
12. Bishop DV, Whitehouse AJ, Watt HJ, Line EA. Autism and diagnostic substitution: evidence from a study of adults with a history of developmental language disorder. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50:341-5.
13. Hertz-Picciotto I, Delwiche L. The rise in autism and the role of age at diagnosis. *Epidemiology* 2009; 20:84-90.
14. Durkin MS, Maenner MJ, Meaney FJ, Levy SE, DiGuseppi C, Nicholas JS, et al. Socioeconomic inequality in the prevalence of autism spectrum disorder: evidence from a U.S. cross-sectional study. *PLoS One* 2010; 5:e11551.
15. King MD, Bearman PS. Socioeconomic Status and the Increased Prevalence of Autism in California. *Am Sociol Rev* 2011; 76:320-46.
16. Rai D, Lewis G, Lundberg M, Araya R, Svensson A, Dalman C, et al. Parental socioeconomic status and risk of offspring autism spectrum disorders in a Swedish population-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51:467-76 e6.

Neurobiologia dell'autismo

Maria Luisa Scattoni

Istituto Superiore di Sanità, Roma

I Disturbi dello Spettro Autistico (DSA) presentano un range di gravità variabile da una forma grave, chiamata Disturbo Autistico, ad una più lieve, definito Sindrome di Asperger. Nel caso in cui il bambino manifesti dei sintomi tipici di uno di questi disturbi, ma la sua sintomatologia non corrisponda in pieno ai criteri diagnostici specifici di nessuno dei due, si applica la definizione diagnostica di Disturbo Generalizzato dello Sviluppo Non Altrimenti Specificato (PDD-NOS, Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified). I disturbi dello spettro autistico comprendono altri due rari, gravissimi disturbi, la sindrome di Rett e il Disturbo Disintegrativo dell'infanzia. Tutti questi disturbi sono caratterizzati da disabilità di gravità diversa nell'ambito delle capacità comunicative e dell'interazione sociale, nonché da modelli di comportamento ristretti, ripetitivi e stereotipati (Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi mentali (DSM-IV-TR), quarta edizione, testo revisionato). Il tasso di incidenza dei DSA è decisamente elevato, con un rapporto di 4 ad 1 a favore di individui di sesso maschile ed assenza di sensibili variazioni nei diversi gruppi etnici o socioeconomici. I dati più recenti, secondo uno studio realizzato nel 2007 dall'Autism and Developmental Disabilities Monitoring, su bambini di 8 anni campionati in differenti aree degli Stati Uniti, affermano che ad essere affetti da DSA sono circa 6 bambini su 4000.

L'eziologia dell'autismo rimane tuttora sconosciuta, sebbene si ritenga che sia il patrimonio genetico che l'ambiente siano coinvolti nella manifestazione del disturbo. Le evidenze scientifiche indicano un ruolo preponderante dei fattori genetici, come dimostrato dagli studi sui gemelli e sulle famiglie che suggeriscono una vulnerabilità genetica di base per gli DSA [1]. Infatti tra le patologie neuropsichiatriche, l'autismo presenta il più alto contributo da parte di fattori genetici, con tassi di concordanza nei gemelli monozigoti dell'82-92% contro l'1-10% nei dizigoti e stime di ereditabilità superiori al 90% [2]. Recentemente è stata rivisitata la probabilità di rischio tra fratelli registrando un aumento dal 3% al 18% [3]. Le interazioni geni-ambiente risultano particolarmente interessanti alla luce del progressivo aumento di casi di autismo diagnosticati, registrato a partire dagli anni 80: le stime correnti sono di 15-20/10.000 nati contro i 2-5/10.000 nati riportati fino agli anni 70 [4]. Le ipotesi più accreditate sono quelle coinvolgenti le sinapsi. Sono stati identificati geni codificanti per una serie di proteine probabilmente implicate nell'eziologia dell'autismo, tutte coinvolte nel neurosviluppo e molte con un ruolo nell'ambito della funzionalità sinaptica. Tra queste proteine, alcune sono coinvolte nel rimodellamento della cromatina, nella regolazione genica e nei movimenti del citoscheletro di actina. Nella segnalazione sinaptica, lo studio di alcune proteine probabilmente associate al disturbo autistico ha evidenziato disfunzioni a livello di: molecole di adesione cellulare [5, 6], neurotrasmissione glutammatergica (con probabile interessamento del gene GluR5) [7], sinapsi inibitorie (ciò potrebbe render conto dei casi di epilessia associati all'autismo) [8], sistema serotoninergico [9] e sistema di segnalazione del calcio (a supporto di questa ipotesi è stato rilevato il coinvolgimento di molecole agenti nella segnalazione intracellulare) [10]. Questo dimostra l'esistenza di una notevole eterogeneità genetica, caratterizzata da una minoranza di casi dovuta a mutazioni o riarrangiamenti cromosomici *de novo* e da una maggioranza di pazienti portatori di una vulnerabilità genetica prodotta dall'interazione tra 25 loci (geni candidati di suscettibilità all'autismo – *autism susceptibility candidate genes*, ASCG) e potenziali interazioni gene-ambiente [11, 12]. Tra le mutazioni Mendeliane maggiormente documentate ricorrono le variazioni nel numero di copie (*copy number variations*, CNVs) molte

delle quali coincidono con loci precedentemente identificati e coinvolti nel ritardo mentale e sindromi cromosomiche come ad esempio i geni SHANK3, NLGN4, NRXN1 tutte proteine della densità postsinaptica implicate anche nella formazione delle sinapsi e nella maturazione delle spine dendritiche [13]. Questi riportati sono solamente alcuni degli innumerevoli geni coinvolti nella patologia. Essendo molti dei geni implicati nell'autismo responsabili della formazione e della densità post-sinaptica, studi recenti si sono rivolti verso l'analisi strutturale delle sinapsi ponendo particolare attenzione sull'alterazione delle spine dendritiche. L'analisi post-mortem di tessuti cerebrali umani ha portato ad interessanti risultati, dimostrando come soggetti affetti dal disturbo autistico mostrino un aumento della densità di spine dendritiche nei neuroni piramidali della corteccia nei lobi temporali, frontale e parietale. Questo aumento ha luogo subito dopo la nascita ma raggiunge il suo massimo livello all'inizio dell'adolescenza mantenendosi per tutta la durata della vita (Figura 1) [14]. Questo dato fa ipotizzare che nell'autismo possa esserci un difetto nel fenomeno del *pruning*, ovvero un'alterazione durante la selezione delle sinapsi. Lo stesso difetto è presente anche nella schizofrenia dove però produce un diminuito numero di spine dendritiche (Figura 1) [14].

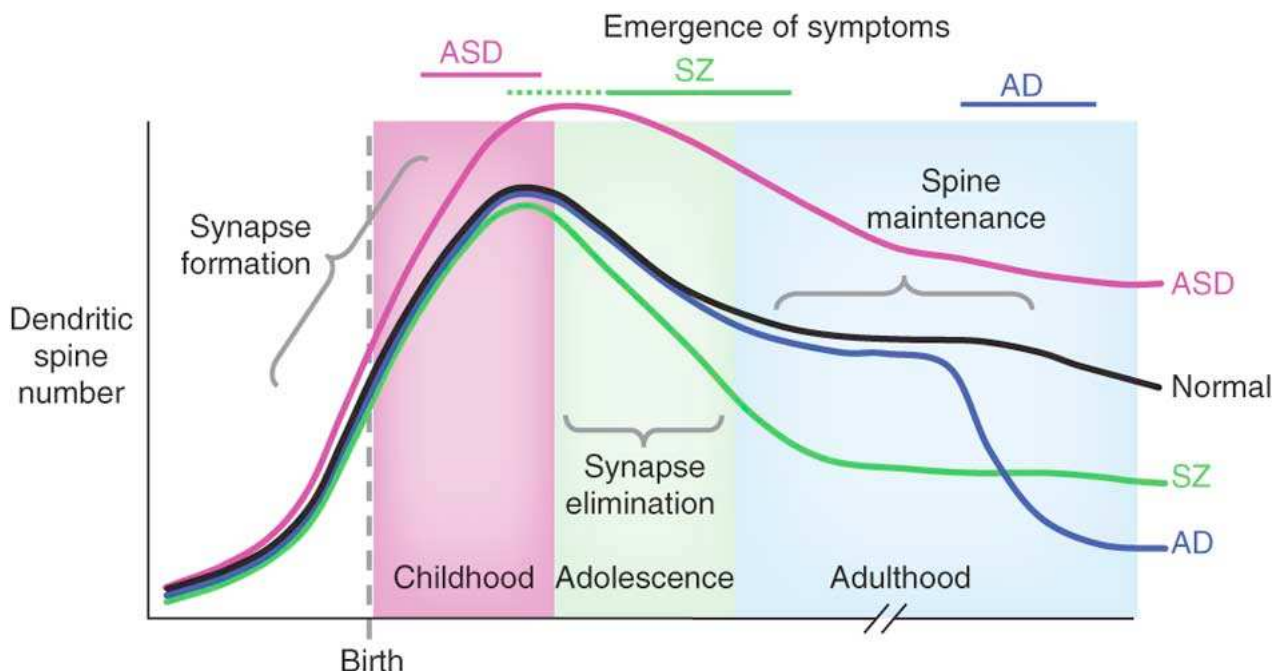


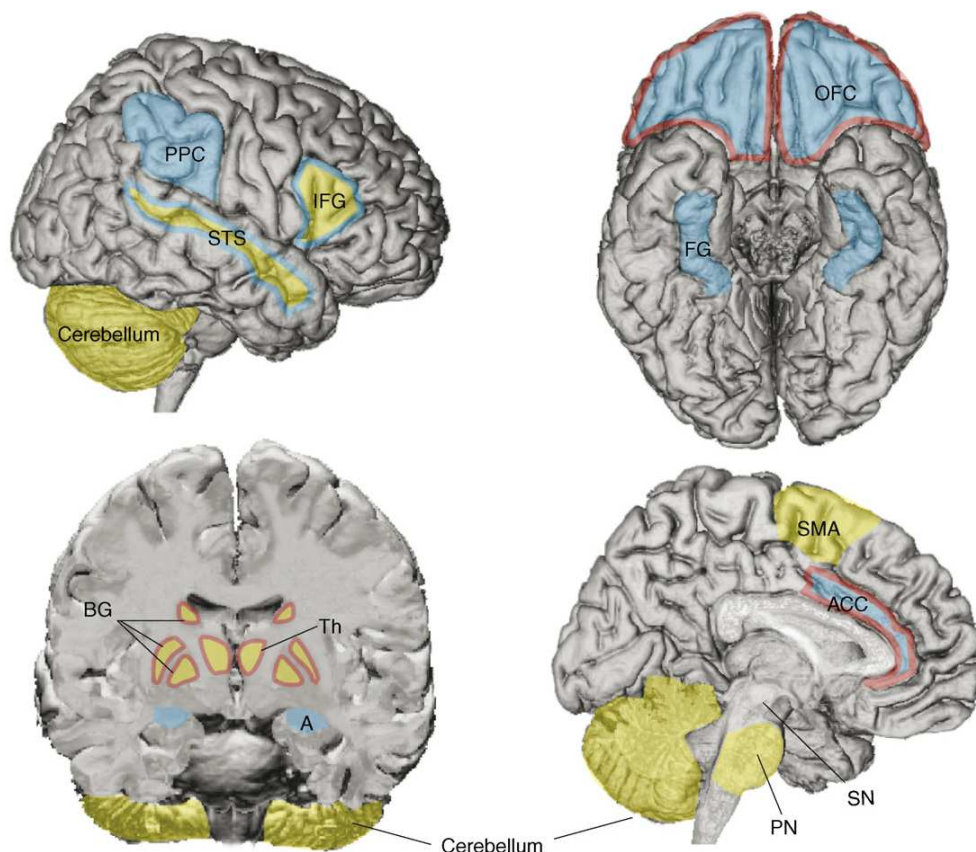
Figura 1: Variazioni del numero di spine dendritiche durante tutto il corso della vita. In nero è indicato un normale profilo di variazione del numero spine dendritiche dalla nascita all'invecchiamento, lo stesso è riportato in rosa per i soggetti affetti da DSA, in verde per i soggetti affetti da Schizofrenia e in blu per i soggetti affetti da Alzheimer. (Modificato da [14])

Studi eseguiti sui modelli animali fanno ipotizzare come nell'autismo oltre a una mancata funzionalità sinaptica, sia presente uno squilibrio tra la presenza di neuroni eccitatori e inibitori. Evidenze a riguardo si sono avute tramite l'uso dell'optogenetica, una tecnica con cui è possibile "accendere" alcune aree cerebrali tramite la stimolazione luminosa di alcune proteine fotosensibili. La sovraeccitazione della corteccia prefrontale ha indotto la manifestazione di

comportamenti tipici del fenotipo autistico in un topo di controllo, suggerendo un ruolo della sovraeccitazione neuronale nel disturbo autistico [15]. E' importante notare come studi di comparazione tra individui autistici e controlli abbiano messo in evidenza numerose differenze sia sul piano genetico molecolare che anatomico. L'autismo è associato ad alcune alterazioni nel tronco cerebrale: vi sono evidenze di una riduzione nell'estensione della regione del tronco compresa tra ponte e midollo allungato (o bulbo). In questa regione vengono regolate funzioni basilari, quali respirazione, alimentazione, equilibrio e coordinazione motoria. Alcuni sintomi frequenti nell'autismo come ipersensibilità al contatto e ai suoni e disturbi del sonno, sembra abbiano origine proprio nelle regioni cerebrali deputate alle funzioni di base.

Una delle osservazioni anatomiche maggiormente documentate nell'autismo è una crescita cerebrale anomala [16]: alla nascita viene registrata una ridotta dimensione cerebrale, seguita da un periodo di crescita eccessiva tra gli 1-2 mesi e 6-14 mesi di età. Modalità anomale di sviluppo cerebrale si verificano poi tra i 2 e i 4 anni di età nelle regioni del lobo frontale, del cervelletto e delle strutture limbiche, seguite da un rallentamento esasperato della crescita cerebrale. Le regioni cerebrali colpite (figura 2) sono strettamente coinvolte nello sviluppo di capacità sociali, comunicative e motorie, ovvero capacità di cui i pazienti autistici sono deficitari. Studi di *neuroimaging* [17] hanno infatti dimostrato: un aumento del volume cerebrale associato all'incremento di materia bianca subcorticale nel lobo frontale, e modelli anomali di sviluppo nella corteccia cerebrale, nell'amigdala e nella formazione ippocampale. Studi di dissociazione della corteccia cerebrale concorrono a supportare le evidenze di un incremento di volume della materia bianca sottocorticale, suggerendo, per i pazienti con autismo e disturbi dello sviluppo associati al linguaggio, un eccessivo sviluppo di connessioni intraemisferiche e cortico-corticali piuttosto che interemisferiche.

Ulteriori osservazioni aventi come oggetto la sostanza bianca sono a favore dell'ipotesi di una disconnettività tra regioni. Tecniche recenti di *neuroimaging*, quali tensore di diffusione (DTI) e risonanza magnetica funzionale (fMRI), hanno evidenziato una distruzione di tratti di materia bianca e disconnessione tra regioni cerebrali corticali e sottocorticali [18], probabilmente coinvolte in compiti di ordine elevato, come linguaggio e cognizione sociale. Inoltre soggetti autistici presentano, nella regione temporale e frontale, minicolonne corticali (catene di neuroni che si estendono verticalmente tra gli strati 2 e 6 della corteccia e costituenti unità anatomiche e funzionali) di minore larghezza e maggiore densità rispetto ad individui sani [19-22]. Questi cambiamenti favoriscono la formazione di fibre connessione più corte incrementando in questo modo la connettività locale (iperconnettività locale) a spese della connettività tra le diverse regioni corticali (ipoconnettività) causando così una più lenta trasmissione di segnali. La teoria della connettività [23], ha evidenziato una mancanza di sincronizzazione nella attivazione di regioni cerebrali in individui autistici, indicando un diminuito livello di comunicazione e quindi di connettività tra queste regioni con conseguente mancanza di integrazione delle informazioni. I pazienti affetti da DSA mostrano ridotti livelli di attenzione causata probabilmente da problemi di connettività tra le regioni prefrontali e anteriori. Delle anomalie sono state riscontrate anche nella ridotta attività dei neuroni specchio [24], normalmente stimolata dall'osservare o immaginare un movimento corporeo, prospettando per tali neuroni un coinvolgimento nell'imitazione.



Social impairment	Communication deficits	Repetitive behaviors
OFC – Orbitofrontal cortex ACC – Anterior cingulate cortex FG – Fusiform gyrus STS – Superior temporal sulcus A – Amygdala mirror neuron regions IFG – Inferior frontal gyrus PPC – Posterior parietal cortex	IFG- Inferior frontal gyrus (Broca's area) STS – Superior temporal sulcus SMA – Supplementary motor area BG – Basal ganglia SN – Substantia nigra Th – Thalamus PN – Pontine nuclei cerebellum	OFC – Orbitofrontal cortex ACC – Anterior cingulate cortex BG – Basal ganglia Th – Thalamus

Figura 2: Aree cerebrali coinvolte nei DSA. Aree cerebrali coinvolte nella regolazione dei comportamenti relativi ai tre sintomi principali del disturbo autistico: deficit sociali, deficit comunicativi e comportamenti ripetitivi (Modificato da [20]).

Studi svolti a partire dagli anni '90 hanno evidenziato come nella maggior parte dei casi in cui mutazioni o riarrangiamenti cromosomici sono assenti, la predisposizione genetica potrebbe esprimersi soprattutto attraverso il sistema immunitario. Questa tesi scaturisce da diverse osservazioni tra cui: a) la macrocefalia nei soggetti autistici presenta dimensioni della circonferenza cranica che correlano con una storia pregressa di disturbi allergici/immunitari nel paziente e nei suoi familiari; b) associazione tra Autismo e varianti del gene paraoxonasi-1 (PON1), responsabili di spiccate riduzioni dei livelli di attività arilesterasica (connessa ad un

essenziale ruolo antiossidante nei confronti delle LDL), rilevate sia nell'uomo sia in modelli animali, solo in corso di infezioni virali accompagnate da intensa reazione immunitaria; c) studi postmortem, che hanno evidenziato una massiccia attivazione trascrizionale di geni codificanti per citochine e fattori coinvolti nei processi immunitari.

Tra i fattori di rischio ambientale sono stati individuati: l'esposizione in utero al virus della rosolia, a livelli elevati di testosterone, ed a sostanze che causano difetti alla nascita, come l'alcool etilico, l'acido valproico (un farmaco antiepilettico) e il talidomide (un farmaco tranquillante ed antiemetico). In corso di studi è anche una possibile relazione con l'esposizione prenatale ad organofosfati, sostanze comunemente utilizzati come pesticidi in agricoltura e come insetticidi ad uso domestico [25]. Ad oggi, un'alterazione del neurosviluppo in età prenatale viene riconosciuta essere l'origine neuropatologica della malattia. Recenti studi hanno rilevato una correlazione tra livelli di testosterone fetale e punteggi elevati ottenuti in base a scale di valutazione di tratti autistici [26]. Anche studi postmortem hanno evidenziato alterazioni con esordio precoce: ridotta apoptosi e/o aumentata proliferazione cellulare, alterata migrazione cellulare, anomalie del differenziamento (con neuroni di dimensioni inferiori alla norma), della citoarchitettura e della sinaptogenesi [27], e alterazioni della trascrizione sinaptica [28]. L'autismo è contraddistinto da una grande eterogeneità che rende difficoltosa la validazione di teorie eziopatologiche capaci di sintetizzare gli aspetti cognitivi, comportamentali e fisiologici.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Korvatska E, Van de Water J, Anders TF, Gershwin ME. Genetic and immunologic considerations in autism. *Neurobiology of disease*. 2002;9:107-25.
- [2] Folstein SE, Rosen-Sheidley B. Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nature reviews*. 2001;2:943-55.
- [3] Ozonoff S, Iosif AM, Young GS, Hepburn S, Thompson M, Colombi C, et al. Onset patterns in autism: correspondence between home video and parent report. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2011;50:796-806 e1.
- [4] Rutter M. Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning. *Acta Paediatr*. 2005;94:2-15.
- [5] Jamain S, Betancur C, Giros B, Leboyer M, Bourgeron T. [Genetics of autism: from genome scans to candidate genes]. *Med Sci (Paris)*. 2003;19:1081-90.
- [6] Yan J, Oliveira G, Coutinho A, Yang C, Feng J, Katz C, et al. Analysis of the neuroligin 3 and 4 genes in autism and other neuropsychiatric patients. *Molecular psychiatry*. 2005;10:329-32.
- [7] Bear MF, Huber KM, Warren ST. The mGluR theory of fragile X mental retardation. *Trends Neurosci*. 2004;27:370-7.
- [8] Tabuchi K, Blundell J, Etherton MR, Hammer RE, Liu X, Powell CM, et al. A neuroligin-3 mutation implicated in autism increases inhibitory synaptic transmission in mice. *Science (New York, NY)*. 2007;318:71-6.
- [9] Chugani DC. Serotonin in autism and pediatric epilepsies. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*. 2004;10:112-6.

- [10] Philippi A, Roschmann E, Tores F, Lindenbaum P, Benajou A, Germain-Leclerc L, et al. Haplotypes in the gene encoding protein kinase c-beta (PRKCB1) on chromosome 16 are associated with autism. *Molecular psychiatry*. 2005;10:950-60.
- [11] Persico AM, Bourgeron T. Searching for ways out of the autism maze: genetic, epigenetic and environmental clues. *Trends Neurosci*. 2006;29:349-58.
- [12] Bill BR, Geschwind DH. Genetic advances in autism: heterogeneity and convergence on shared pathways. *Current opinion in genetics & development*. 2009;19:271-8.
- [13] Durand CM, Betancur C, Boeckers TM, Bockmann J, Chaste P, Fauchereau F, et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nature genetics*. 2007;39:25-7.
- [14] Penzes P, Cahill ME, Jones KA, VanLeeuwen JE, Woolfrey KM. Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders. *Nature neuroscience*. 2011;14:285-93.
- [15] Deisseroth K. Optogenetics. *Nature methods*. 2011;8:26-9.
- [16] Courchesne E, Redcay E, Kennedy DP. The autistic brain: birth through adulthood. *Current opinion in neurology*. 2004;17:489-96.
- [17] Herbert MR, Ziegler DA, Deutsch CK, O'Brien LM, Kennedy DN, Filipek PA, et al. Brain asymmetries in autism and developmental language disorder: a nested whole-brain analysis. *Brain*. 2005;128:213-26.
- [18] Minshew NJ, Williams DL. The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization. *Archives of neurology*. 2007;64:945-50.
- [19] Mountcastle VB. The columnar organization of the neocortex. *Brain*. 1997;120 (Pt 4):701-22.
- [20] Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosci*. 2008;31:137-45.
- [21] Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *Int J Dev Neurosci*. 2005;23:183-7.
- [22] Casanova MF, Trippe J, 2nd. Regulatory mechanisms of cortical laminar development. *Brain research reviews*. 2006;51:72-84.
- [23] Holt R, Monaco AP. Links between genetics and pathophysiology in the autism spectrum disorders. *EMBO molecular medicine*. 2011;3:438-50.
- [24] Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH, Scott AA, Sigman M, Bookheimer SY, et al. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature neuroscience*. 2006;9:28-30.
- [25] D'Amelio M, Ricci I, Sacco R, Liu X, D'Agruma L, Muscarella LA, et al. Paraoxonase gene variants are associated with autism in North America, but not in Italy: possible regional specificity in gene-environment interactions. *Molecular psychiatry*. 2005;10:1006-16.
- [26] Auyeung B, Baron-Cohen S, Ashwin E, Knickmeyer R, Taylor K, Hackett G. Fetal testosterone and autistic traits. *Br J Psychol*. 2009;100:1-22.
- [27] Pickett J, London E. The neuropathology of autism: a review. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2005;64:925-35.
- [28] Kelleher RJ, 3rd, Bear MF. The autistic neuron: troubled translation? *Cell*. 2008;135:401-6.

La clinica dei Disturbi dello Spettro Autistico

Giovanni Valeri

Ospedale Bambino Gesù, Roma

1. INTRODUZIONE

L'Autismo e i *Disturbi Generalizzati dello Sviluppo* (DGS), traduzione italiana del termine inglese *Pervasive Developmental Disorders*, sono disturbi del neurosviluppo, con esordio nei primi anni di vita, caratterizzati clinicamente da: 1) compromissioni qualitative delle interazioni sociali, 2) compromissioni qualitative della comunicazione, 3) repertorio limitato, stereotipato, ripetitivo di interessi e di attività, [American Psychiatric Association 2000; World Health Organization 1992].

I DGS sono un gruppo di condizioni che comprende il *Disturbo Autistico* (o Autismo infantile) la *sindrome di Asperger*, la *sindrome di Rett*, il *Disturbo Disintegrativo della fanciullezza* e il *Disturbo Generalizzato dello Sviluppo - Non Altrimenti Specificato (DGS-NAS)* o Autismo atipico [Volkmar, Klin, e Cohen 2005].

Autismo, sindrome di Asperger e DGS-NAS sono attualmente anche indicati come *Disturbi dello Spettro Autistico*; nel capitolo ci riferiremo prevalentemente a questa categoria nosologica, che sarà quella adottata nelle prossime classificazioni internazionali.

Oltre alle tre caratteristiche cliniche principali, altri aspetti appaiono come peculiari dei Disturbi dello Spettro Autistico: l'esordio nei primi anni di vita; il ritardo e/o l'atipia nello sviluppo di varie funzioni psicologiche; l'eziologia multifattoriale in cui molteplici, ma ancora poco conosciuti, fattori di rischio genetico interagiscono tra loro e con fattori ambientali; il cambiamento e la frequente attenuazione sintomatologica durante lo sviluppo; un decorso cronico con una significativa persistenza delle disabilità nel tempo.

I Disturbi dello Spettro Autistico rappresentano una condizione clinica estremamente eterogenea; tra i fattori più importanti che determinano la diversità clinica sono la variabilità nel livello di funzionamento cognitivo e nelle abilità linguistiche. Altri fattori sono relativi all'età, alla gravità delle tre caratteristiche cliniche principali, alle condizioni mediche associate (come l'epilessia) e alla comorbilità psichiatrica.

Negli ultimi decenni, l'interesse clinico e di ricerca si è progressivamente spostato dal gruppo di soggetti con le più gravi manifestazioni delle tre caratteristiche cliniche (il cosiddetto "Autismo tipico") alla categoria, definita in modo più ampio e con la maggior prevalenza epidemiologica, caratterizzata da sintomi meno gravi e più sfumati, tipicamente classificati come DGS-NAS [Volkmar et al. 2009]. E' necessario ricordare comunque che la maggior parte delle nostre conoscenze sui Disturbi dello Spettro Autistico è ancora derivata soprattutto dalla ricerca sull'"Autismo tipico".

Come verrà descritto più avanti, i dati più recenti indicano che i Disturbi dello Spettro Autistico possono essere concettualizzati come disturbi precoci dello sviluppo del Sistema Nervoso Centrale (SNC). Anomalie funzionali e strutturali del SNC, indotte sia da processi statici persistenti che iniziano dallo sviluppo in utero, sia da processi dinamici che si modificano nel tempo e continuano nel periodo di vita post-natale, sembrano essere alla base delle complesse manifestazioni comportamentali e cognitive di questi disturbi.

2. CLASSIFICAZIONE E CRITERI DIAGNOSTICI

I criteri diagnostici usati attualmente nelle principali classificazioni nosografiche (DSM-IV e ICD-10), includono una suddivisione in sottotipi dei *Pervasive Developmental Disorders* molto simile.

CLASSIFICAZIONE nel DSM IV:

DISTURBI GENERALIZZATI DELLO SVILUPPO

- F84.0 Disturbo AUTISTICO
- F84.1 Disturbi GENERALIZZATI DELLO SVILUPPO – NON ALTRIMENTI SPECIFICATI
- F84.2 Disturbo di RETT:
- F84.3 Disturbo Disintegrativo della fanciullezza
- F84.5 Disturbo di ASPERGER

CLASSIFICAZIONE nell'ICD-10:

SINDROMI DA ALTERAZIONE GLOBALE DELLO SVILUPPO PSICOLOGICO

- F84.0 AUTISMO INFANTILE
- F84.1 AUTISMO ATIPICO
- F84.2 Sindrome di RETT:
- F84.3 Disturbo Disintegrativo dell'Infanzia
- F84.5 Sindrome di ASPERGER

Disturbo Autistico

I criteri diagnostici proposti dal Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-IV-TR) redatto dall'*American Psychiatric Association* [APA 2000] per il Disturbo Autistico sono:

A. Un totale di 6 (o più) voci da (1), (2), e (3), con almeno 2 da (1), e uno ciascuno da (2) e (3):

- 1) *compromissione qualitativa dell'interazione sociale*, manifestata con almeno 2 dei seguenti:
 - a) marcata compromissione nell'uso di svariati comportamenti non verbali, come lo sguardo diretto, l'espressione mimica, le posture corporee e i gesti, che regolano l'interazione sociale
 - b) incapacità di sviluppare relazioni coi coetanei adeguate al livello di sviluppo
 - c) mancanza di ricerca spontanea della condivisione di gioie, interessi o obiettivi con altre persone (per es., non mostrare, portare, né richiamare l'attenzione su oggetti di proprio interesse)
 - d) mancanza di reciprocità sociale o emotiva;
- 2) *compromissione qualitativa della comunicazione* come manifestato da almeno 1 dei seguenti:
 - a) ritardo o totale mancanza dello sviluppo del linguaggio parlato (non accompagnato da un tentativo di compenso attraverso modalità alternative di comunicazione come gesti o mimica)

- b) in soggetti con linguaggio adeguato, marcata compromissione della capacità di iniziare o sostenere una conversazione con altri
 - c) uso di linguaggio stereotipato e ripetitivo o linguaggio eccentrico
 - d) mancanza di giochi di simulazione vari e spontanei, o di giochi di imitazione sociale adeguati al livello di sviluppo;
- 3) *modalità di comportamento, interessi e attività ristretti, ripetitivi e stereotipati*, come manifestato da almeno 1 dei seguenti:
- a) dedizione assorbente ad uno o più tipi di interessi ristretti e stereotipati anomali o per intensità o per focalizzazione
 - b) sottomissione del tutto rigida ad inutili abitudini o rituali specifici
 - c) manierismi motori stereotipati e ripetitivi (battere o torcere le mani o il capo, o complessi movimenti di tutto il corpo)
 - d) persistente ed eccessivo interesse per parti di oggetti;
- B. Ritardi o funzionamento anomalo in almeno una delle seguenti aree, con esordio prima dei 3 anni di età: (1) interazione sociale, (2) linguaggio usato nella comunicazione sociale, o (3) gioco simbolico o di immaginazione.
- C. L'anomalia non è meglio attribuibile al Disturbo di Rett o al Disturbo Disintegrativo della Fanciullezza.

Disturbo di Asperger

Il Disturbo di Asperger (o Sindrome di Asperger) presenta quali elementi clinici caratterizzanti:

- una compromissione qualitativa dell'interazione sociale, che il più delle volte si manifesta attraverso un approccio sociale agli altri eccentrico ed unilaterale, piuttosto che attraverso l'indifferenza sociale ed emotiva;

- la presenza di schemi di comportamento, interessi ed attività ristretti e ripetitivi, che si esprimono soprattutto con una dedizione assorbente ad un argomento o ad un interesse circoscritto, sul quale il soggetto può raccogliere una gran quantità di fatti o di informazioni.

Si differenzia dal Disturbo Autistico per:

- l'assenza nell'anamnesi di un ritardo del linguaggio. Il linguaggio, peraltro, all'epoca della consultazione, risulta ben sviluppato anche se insolito per la fissazione dell'individuo su certi argomenti o per la sua verbosità;

- l'assenza nell'anamnesi di un ritardo dello sviluppo cognitivo. Il livello cognitivo, peraltro, all'epoca della consultazione risulta nella norma, anche se spesso disomogeneo per una frequente prevalenza del Quoziente Intellettivo Verbale rispetto a quello di Performance;

- le caratteristiche dell'interazione sociale, che prevedono la presenza di una motivazione a rivolgersi all'altro anche se ciò viene fatto in modo eccentrico, unilaterale e verboso;

- le caratteristiche delle atipie nel repertorio di interessi ed attività. Mentre, infatti, nell'Autismo prevalgono i manierismi motori, l'attenzione circoscritta a parti di oggetti e il marcato disagio nei confronti del cambiamento, nel Disturbo di Asperger, in relazione anche al buon livello linguistico e cognitivo, prevale l'interesse nei confronti di argomenti ai quali l'individuo dedica una gran quantità di tempo per raccogliere informazioni e fatti.

Negli ultimi due decenni il concetto di Sindrome di Asperger è stato usato sia dai ricercatori [Frith 1991; Volkmar *et al.* 2000] sia dai clinici [Attwood, 1997], ed è stato utile per sottolineare la presenza di compromissioni tipiche dei DGS in persone con adeguate

competenze cognitive e linguaggio fluente. Vi è ancora una controversia sui criteri diagnostici, e differenze nella definizione hanno prodotto risultati contrastanti [Green *et al.* 2000].

Differenti gruppi di ricerca hanno proposto definizioni, spesso in contrasto con i criteri di esclusione di ICD-10 e DSM-IV, ad esempio criticando il rilievo dato all'assenza di ritardo precoce del linguaggio, o sottolineando altre caratteristiche cliniche come la scarsa coordinazione motoria. La diagnosi di Sindrome di Asperger tende ad essere associata con un QI verbale maggiore del QI non verbale [Klin *et al.* 1995]. Resta ancora da chiarire se la Sindrome di Asperger e l'Autismo ad alto funzionamento differiscano nel pattern neuropsicologico [Klin *et al.* 1995; Ozonoff *et al.* 1991] e nell'esito [Howlin 2003], nella comorbidità e nei fattori genetici [Szatmari *et al.* 2009].

Disturbo Disintegrativo della Fanciullezza

Il Disturbo Disintegrativo della Fanciullezza (DDF) (denominato in precedenza sindrome di Heller) è un disturbo molto raro - la prevalenza è di 0,2 su 10.000 [Fombonne 2002] - che si manifesta dopo uno sviluppo apparentemente normale nei primi due anni di vita. Il linguaggio espressivo e recettivo viene perso, spesso con la comparsa di scarsa coordinazione motoria e incontinenza fecale e urinaria [Volkmar e Rutter 1995]. Il bambino si isola dalle interazioni sociali e sviluppa semplici rituali, stereotipie delle mani e delle dita, simili a quelli osservati nell'autismo. Il deterioramento continua per diversi mesi prima di raggiungere un plateau che è spesso difficile da distinguere da un autismo associato a disabilità intellettiva [Mouridsen *et al.* 1999; 2003]. Mentre in pochi casi il DDF è causato da cerebrolipoidosi o leucodistrofia, nella maggioranza dei casi non è possibile stabilire una causa. Resta aperta la questione se esso costituisca una variante dei DGS o una sindrome differente.

Disturbo di Rett

La Sindrome di Rett è un disturbo del neurosviluppo progressivo che interessa circa 1 su 10.000-15.000 bambine [Kozinetz *et al.* 1993]. E' attualmente il solo DGS con una causa genetica conosciuta: la mutazione di un gene X linked che codifica la MECP2 (methyl-CpG-binding protein 2) [Moretti e Zoghbi 2006]. La sindrome è caratterizzata da uno sviluppo generale e psicomotorio relativamente normale nei primi 6 – 18 mesi, seguito da una stagnazione dello sviluppo e da un rapido deterioramento comportamentale e psichico, che conduce ad un quadro di demenza con caratteristiche simil-autistiche in meno di 18 mesi; la perdita di movimenti finalizzati delle mani che segue la precoce normale acquisizione del grasping; l'atassia del tronco e degli arti e microcefalia acquisita. Un successivo periodo è caratterizzato da uno stato relativamente stabile, con la progressiva emergenza negli anni di altre anomalie neurologiche: spasticità degli arti inferiori, epilessia [Hagberg *et al.* 1983]. Per la sua importanza prognostica la diagnosi è particolarmente importante. La microcefalia acquisita (con una normale circonferenza cranica alla nascita) e la perdita di movimenti finalistici delle mani (spesso con stereotipie tipo "lavaggio delle mani") può essere cruciale. Non esistono al momento trattamenti specifici, sebbene modelli animali suggeriscano che, potenzialmente, la degenerazione neuronale potrebbe essere reversibile [Guy *et al.* 2007].

Disturbo Generalizzato dello Sviluppo - Non Altrimenti Specificato

La categoria del DGS-NAS (o Autismo atipico) viene comunemente usata nei casi in cui, pur se presenti disturbi riferibili all'interazione sociale, alla comunicazione e/o al repertorio di interessi ed attività (stereotipati e ristretti), il quadro clinico non assume caratteristiche qualitativamente definite e quantitativamente sufficienti per una diagnosi di autismo o di altri DPS.

E' stato proposto un algoritmo diagnostico per i DGS-NAS, che bilanci sensibilità e specificità nella diagnosi differenziale con l'Autismo, e con le condizioni fuori lo "spettro autistico". I DGS-NAS sono considerati una variante più lieve dell'autismo, che richiede almeno 4 dei 12 criteri diagnostici per l'Autismo descritti nel DSM-IV, con la necessaria inclusione di almeno un criterio relativo al dominio Interazione sociale reciproca [Buitelaar *et al.* 1998].

3. VERSO IL DSM5

Il gruppo di lavoro per il DSM5 ha proposto significative modifiche da apportare nella prossima edizione del DSM (<http://www.dsm5.org>); innanzitutto la categoria diagnostica di PDD viene sostituita da quella di Disturbi dello Spettro Autistico, i cui quattro criteri diagnostici sono:

- A) *Deficit persistenti nella comunicazione sociale e nella interazione sociale in differenti contesti*, che non può essere una mera conseguenza di un ritardo generale dello sviluppo. I deficit si manifestano attraverso tutti i seguenti criteri:
- 1) Deficit nella reciprocità socio-emozionale; questo varia da approcci sociali atipici e fallimenti nella normale conversazione bidirezionale, a una riduzione della condivisione di interessi, emozioni ed affetti, fino alla totale mancanza di iniziativa nell'interazione sociale reciproca.
 - 2) Deficit nella comunicazione non verbale, comportamenti fondamentali per l'interazione sociale; questo varia da una comunicazione con scarsa integrazione degli aspetti verbali e non-verbali, ad anomalie nel contatto oculare e nel linguaggio corporeo, deficit nella comprensione e nell'uso della comunicazione non verbale, fino alla totale assenza di gesti ed espressioni facciali.
 - 3) Deficit nello sviluppare e nel mantenere relazioni sociali, appropriate al livello di sviluppo (oltre a quelle con i caregivers), che variano dalla difficoltà di modulare il comportamento nei diversi contesti sociali, alla difficoltà nel gioco immaginativo condiviso e nello sviluppare amicizie, fino alla (apparente) assenza di interesse verso le altre persone.
- B) *Un pattern ristretto e ripetitivo di comportamenti, interessi o attività*, che si manifesta in almeno due dei seguenti criteri:
- 1) Eloquio, movimenti motori o uso degli oggetti stereotipato o ripetitivo, come stereotipie motorie, ecolalia, uso ripetitivo di oggetti o frasi idiosincratiche.
 - 2) Eccessiva aderenza a routine, pattern ritualizzati di comportamenti verbali o non verbali, oppure eccessiva resistenza al cambiamento, come insistenza sugli stessi percorsi o sugli stessi cibi, domande ripetitive o estremo disagio per piccoli cambiamenti.
 - 3) Interessi altamente ristretti e fissi, atipici per intensità o per focalizzazione, come forte attaccamento o preoccupazione per oggetti insoliti, interessi estremamente circoscritti o perseverativi.
 - 4) Iper- o Ipo-sensibilità a input sensoriali o interessi atipici per aspetti sensoriali dell'ambiente, come apparente indifferenza al dolore o al freddo, riposte evitanti a specifici suoni o aspetti tattili, eccessiva attività nell'odorare o nel toccare oggetti, fascinazione per luci o per oggetti che ruotano.
- C) *I sintomi devono essere presenti nell'infanzia*, ma possono manifestarsi pienamente solo quando le richieste sociali eccedono le capacità limitate.

D) *I sintomi nel loro insieme limitano e compromettono il funzionamento quotidiano.*

I principali cambiamenti rispetto le precedenti classificazioni sono relativi innanzitutto alla nuova denominazione della categoria diagnostica: Autism Spectrum Disorder, che include il Disturbo Autistico, il Disturbo di Asperger, e il DGS-NAS.

Le motivazioni di tale scelta sono date dalla buona attendibilità e validità della differenziazione tra Disturbi dello Spettro Autistico, sviluppo tipico e altri disturbi dello sviluppo, mentre la distinzione tra i sottotipi dei Disturbi Generalizzati dello Sviluppo è risultata essere spesso inconsistente nel tempo, variabile nei differenti centri clinici e frequentemente associata con la gravità sintomatologica, il livello linguistico e intellettuale, piuttosto che con le caratteristiche clinico-diagnostiche specifiche dei differenti disturbi.

Poiché l'Autismo è definito tramite un comune set di comportamenti, è sembrata una scelta più idonea rappresentarlo come una categoria diagnostica singola (dimensionale), che va adattata alla presentazione clinica individuale attraverso l'inclusione di *specificatori clinici* (es. gravità, abilità verbali, ecc.) e *caratteristiche associate* (es. disturbi genetici, epilessia, disabilità intellettiva, ecc.) Un disturbo rappresentato come uno "spettro" (dimensionale) sembra essere una migliore rappresentazione dello stato attuale della conoscenza dei Disturbi dello spettro Autistico, sia sul piano eziopatogenetico sia su quello della presentazione clinica.

Altro aspetto significativo della nuova categoria diagnostica è che i tre domini sintomatologici diventano due: 1) Deficit socio-comunicativi e 2) Interessi stereotipati e comportamenti ripetitivi.

I deficit nella comunicazione e nelle interazioni sociali sono considerati inseparabili, costituendo un singolo set di sintomi, con specificatori contestuali. Il ritardo del linguaggio non è né unico né universale nei Disturbi dello Spettro Autistico, e si preferisce considerarlo un fattore che influenza la sintomatologia clinica. Infine la richiesta di almeno due sintomi del dominio comportamenti ripetitivi o interessi fissi, migliora la specificità diagnostica senza comprometterne la sensibilità.

4. CARATTERISTICHE CLINICHE

Negli ultimi due decenni la nostra capacità di comprendere i peculiari aspetti sociali, comunicativi e comportamentali delle persone con Disturbi Generalizzati dello Sviluppo (o con Disturbi dello Spettro Autistico) è notevolmente aumentata.

COMPROMISSIONI QUALITATIVE NELL'INTERAZIONE SOCIALE

L'enfasi è sulle compromissioni *qualitative* nell'interazione sociale reciproca e non sull'assenza di comportamenti sociali. C'è un'ampia varietà nei sintomi sociali, dalla totale mancanza di consapevolezza delle altre persone agli approcci sociali bizzarri che non tengono conto del contesto sociale. Alcuni bambini con Disturbi dello Spettro Autistico ad esempio, presentano il contatto oculare, ma spesso solo per brevi momenti, e senza utilizzarlo per dirigere l'attenzione su oggetti o eventi fonte di interesse. I bambini con Disturbi dello Spettro Autistico possono essere prevalentemente "isolati", oppure "passivi", con mancanza di iniziativa sociale e uno stile relazionale caratterizzato principalmente dal limitarsi a osservare gli altri; infine possono presentare una modalità "bizzarra", per esempio instaurando approcci indiscriminati con estranei che presentano alcune particolari caratteristiche fisiche.

La capacità di instaurare relazioni sociali adeguate al livello di sviluppo è inadeguata. I bambini più piccoli possono mostrare una mancanza di interesse sociale, o anche la mancanza di consapevolezza dell'altro bambino. I bambini più grandi con Disturbi dello Spettro Autistico tendono a non avere amici tra i coetanei, sono socialmente isolati e possono essere vittime di atti

di bullismo. Essi frequentemente esprimono il desiderio di “avere amici”, ma sembrano non comprendere pienamente i principi di reciprocità e di condivisione di interessi che sono essenziali nelle relazioni amicali. I ragazzi con Disturbi dello Spettro Autistico e buone capacità cognitive e verbali possono avere “un amico”, ma la qualità della relazione è limitata e frequentemente basata su un interesse circoscritto condiviso, come un particolare gioco al computer.

COMPROMISSIONI QUALITATIVE NELLA COMUNICAZIONE

Le compromissioni *qualitative* nella comunicazione sono ugualmente molto differenti, variando da un ritardo nello sviluppo del linguaggio all'assenza completa di linguaggio verbale, dalle atipie nella prosodia alla difficoltà di modulare il lessico e lo stile conversazionale ai diversi contesti. I bambini autistici più piccoli, anche se verbali, presentano quasi sempre compromissioni nella comprensione, soprattutto nel caso di enunciati complessi. Alcuni bambini non rispondono al loro nome quando vengono chiamati dai genitori, e spesso danno l'impressione di essere sordi. Un comportamento caratteristico di molti bambini con Disturbi dello Spettro Autistico è quello di usare la mano dell'altra persona per ottenere un oggetto desiderato. Altri bambini, più “indipendenti” tendono a non porre richieste agli adulti, e acquisiscono strategie motorie anche complesse per ottenere autonomamente ciò che desiderano. Se il linguaggio verbale è presente, i bambini con Disturbi dello Spettro Autistico sembrano incapaci di iniziare o sostenere una conversazione con una modalità bi-direzionale. L'eloquio tende ad essere monotono senza le abituali enfasi prosodiche che sottolineano i significati della frase. Il bambino con Disturbo dello Spettro Artistico può anche usare neologismi, ecolalie, inversioni pronominali. L'ecolalia immediata è un aspetto presente nello sviluppo linguistico tipico; diventa un aspetto anomalo se è ancora presente dopo i 2 anni e se è la modalità espressiva predominante. I Disturbi dello Spettro Autistico presentano anche deficit nella comunicazione non verbale, che include l'uso dei gesti come indicare o mostrare. Alcuni bambini non usano giocattoli, come animali o bambole, in giochi di finzione. Altri bambini usano i giochi in modo meccanico e ripetitivo senza mostrare aspetti di gioco rappresentazionale flessibile. Alcuni bambini, infine, con buone competenze cognitive e verbali possono anche inventare un mondo fantastico che tende, però, a diventare l'unico focus di giochi ripetitivi. Le abilità di imitazione sono scarse o assenti, come anche l'abilità di partecipare a giochi sociali.

COMPORTAMENTI, INTERESSI E ATTIVITA' RISTRETTE, RIPETITIVE E STEREOTIPATE

Alcuni bambini mostrano un interesse inusuale ed intenso verso determinati oggetti o attività. Altri bambini sono assorbiti in rituali e routines quotidiane fisse. Molti bambini con Disturbi dello Spettro Autistico sono intensamente preoccupati nel mantenere la “*sameness*” l'immodificabilità dei contesti, sia a casa sia a scuola; ogni piccolo cambiamento può provocare intense reazioni emozionali. Comportamenti ripetitivi comunemente osservati nei bambini con Disturbi dello Spettro Autistico includono manierismi motori, come il flapping delle mani, il rocking, l'allineare gli oggetti in modo fisso. Alcuni bambini evidenziano anomalie sensoriali e appaiono molto interessati e/o preoccupati da stimoli uditivi, visivi, tattili o cinestetici; spesso mostrano una iper o ipo-responsività a questi stimoli. Queste anomalie sensoriali o nel comportamento ripetitivo possono essere fonte di autostimolazione, a differenza dei comportamenti osservati nei disturbi ossessivo compulsivi.

Alcuni studi evidenziano la necessità di articolare in sottodomini separati questi comportamenti (Lam et al., 2008).

BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, IV edizione text revision (DSM-IV-TR). Milano: Masson; 2001.
2. Attwood T. Asperger's Syndrome: A Guide for Parents and Professionals London: Jessica Kingsley Publishing; 1997.
3. Buitelaar JK, van der Gaag RJ. Diagnostic rules for children with PDD-NOS and multiple complex developmental disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 1998;39(6):911-9.
4. Fombone E. Prevalence of childhood disintegrative disorder. *Autism* 2002;6(2):149-57.
5. Frith U, Morton J, Leslie AM. The cognitive basis of a biological disorder: autism. *Trends Neurosci* 1991;14(10):433-8.
6. Green J, Gilchrist A, Burton D, Cox A. Social and psychiatric functioning in adolescents with Asperger syndrome compared with conduct disorder. *J Autism Dev Disord* 2000;30(4):279-93.
7. Guy J, Gan J, Selfridge J, Cobb S, Bird A. Reversal of neurological defects in a mouse model of Rett syndrome. *Science* 2007;315(5815):1143-7.
8. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann Neurol* 1983;14(4):471-9.
9. Howlin P. Outcome in high-functioning adults with autism with and without early language delays: implications for the differentiation between autism and Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord* 2003;33(1):3-13.
10. Klin A, Volkmar FR, Sparrow SS, Cicchetti DV, Rourke BP. Validity and neuropsychological characterization of Asperger syndrome: convergence with nonverbal learning disabilities syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 1995;36(7):1127-40.
11. Kozinetz CA, Skender ML, MacNaughton N, Almes MJ, Schultz RJ, Percy AK, et al. Epidemiology of Rett syndrome: a population-based registry. *Pediatrics* 1993;91(2):445-50.
12. Lam KS, Bodfish JW, Piven J. Evidence for three subtypes of repetitive behavior in autism that differ in familiarity and association with other symptoms. *J Child Psychol Psychiatry* 2008;49(11):1193-200.
13. Moretti P, Zoghbi HY. MeCP2 dysfunction in Rett syndrome and related disorders. *Curr Opin Genet Dev* 2006;16(3):276-81.
14. Mouridsen SE. Childhood disintegrative disorder. *Brain Dev* 2003;25(4):225-8.
15. Mouridsen SE, Rich B, Isager T. Psychiatric morbidity in disintegrative psychosis and infantile autism: A long-term follow-up study. *Psychopathology* 1999;32(4):177-83.
16. Organization WH. International statistical classification of diseases and related health problems; 1992.
17. Ozonoff S, Rogers SJ, Pennington BF. Asperger's syndrome: evidence of an empirical distinction from high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1991;32(7):1107-22.

18. Szatmari P, Bryson S, Duku E, Vaccarella L, Zwaigenbaum L, Bennett T, et al. Similar developmental trajectories in autism and Asperger syndrome: from early childhood to adolescence. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50(12):1459-67.
19. Volkmar F, Chawarska K, Klin A. Autism in infancy and early childhood. *Annu Rev Psychol* 2005;56:315-36.
20. Volkmar FR, Klin A, Schultz RT, Rubin E, Bronen R. Asperger's disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157(2):262-7.
21. Volkmar FR, Rutter M. Childhood disintegrative disorder: results of the DSM-IV autism field trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34(8):1092-5.
22. Volkmar FR, State M, Klin A. Autism and autism spectrum disorders: diagnostic issues for the coming decade. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50(1-2):108-15.

Attualità in tema di screening: il Progetto Prima Pietra e il ruolo dei pediatri per la diagnosi precoce di autismo

Filippo Muratori,
Università di Pisa
Istituto Scientifico Stella Maris, Pisa

Un recente lavoro di Ozonoff ha descritto le traiettorie evolutive nei primi 24 mesi di vita di una popolazione di 25 bambini a rischio di autismo perché fratelli di un bambino già diagnosticato. Gli indici presi in esame erano le frequenze (a 6, 12, 18, 24, 30 e 36 mesi) di comportamenti relativi allo sviluppo sociale (guardare a, sorridere a, vocalizzare a), e tali frequenze sono state messe a confronto con quelle presenti in un gruppo di 25 bambini non a rischio e con sviluppo tipico. Il confronto di tali traiettorie ha messo in evidenza differenze significative solo a partire dai 18 mesi di vita. Non esisterebbero dunque differenze significative a livello dei comportamenti sociali nei bambini di 6 mesi, e solo qualche differenza comincia ad essere presente a partire dai 12 mesi di vita (Ozonoff et al. 2011)

D'altra parte molti altri studi, sia retrospettivi che prospettici (ivi compresi alcuni recenti studi di tipo neurobiologico), hanno ripetutamente messo in evidenza percorsi evolutivi atipici nei bambini con autismo nel corso dei loro primi 18 mesi di vita.

Da queste due evidenze, solo apparentemente contrastanti, emerge tutta la difficoltà a mettere in atto un programma di screening per l'autismo nella popolazione generale. Infatti sino a ora tutti i programmi di screening si sono dovuti confrontare con gli alti numeri di falsi positivi (cioè bambini che appaiono poter avere un autismo e che poi si rivelano a sviluppo tipico) o di falsi negativi (ovvero di bambini che appaiono avere uno sviluppo tipico e che poi si rivelano avere un disturbo autistico). E sulla base di tali difficoltà la opportunità di sviluppare programmi di screening per questa malattia viene ritenuta da molti ancora prematura. L'obiettivo di identificare precocemente i bambini che stanno sviluppando un disturbo dello spettro autistico resta pertanto un compito ancora non facile seppure ne venga segnalata l'importanza sulla base del fatto che l'intervento precoce che segue alla individuazione del rischio può ridurre in modo significativo l'impatto del disturbo sullo sviluppo globale del bambino. L'intervento sarà organizzato attorno ad alcuni punti:

- 1) a fronte dei molti dubbi sullo screening, le ricerche attuali permettono di affermare che: a) l'autismo è un disturbo neurobiologico precoce (neurodevelopmental disorder) senza marker biologici disponibili e la cui espressività comportamentale si viene organizzando nel corso dei primi 18 mesi di vita; b) a 18 mesi le differenze tra bambini con autismo e bambini tipici è sufficientemente forte per porre questa età come quella in cui l'identificazione del bambino a rischio non può essere più rimandata; c) è necessario considerare altri indici (comportamentali) di rischio oltre a quelli classici relativi al difetto del comportamento sociale.
- 2) Il primo luogo dove poter individuare gli indici di rischio è l'ambulatorio del pediatra al quale di solito i genitori confidano le loro preoccupazioni. La preoccupazione del genitore a riguardo dello sviluppo del proprio bambino solo raramente fa capo ad un eccesso di ansia, e perciò sono attualmente considerate da sole un possibile indice di rischio che va attentamente esplorato e mai sottovalutato.
- 3) Il ruolo del pediatra si colloca almeno a tre livelli.

- a) Sorveglianza. Dal punto di vista generale il pediatra nella identificazione dei bambini a rischio di autismo deve sapere che non è la presenza di 'un' comportamento anomalo o la assenza di 'una' competenza attesa a dover far decidere il pediatra per una situazione di rischio: è piuttosto la loro frequenza e durata nel tempo che vanno considerate. Va anche sottolineato che, se è vero che la mancanza di un comportamento atteso (ad esempio la risposta al proprio nome) rappresenta un fattore di rischio, dall'altro una risposta che segnala la presenza di quella certa competenza non significa che, da sola, possa escludere la presenza di autismo. Inoltre, è sempre l'occorrenza di più comportamenti anomali a confermare il sospetto diagnostico. In definitiva è il suo occhio clinico adeguatamente formato a riconoscere nel corso dei diversi bilanci di salute (ottica longitudinale possibile fonte di estrema ricchezza nel rapporto pediatra-bambino-genitori) la permanenza delle atipie comportamentali (sia relative alle competenze sociali che agli interessi ristretti e comportamenti ripetitivi), della curva di crescita della circonferenza cranica, della motricità 'attiva' del bambino e della sincronia/simmetria tra motricità degli arti e la lallazione, tenendo a mente la presenza di fattori di rischio, che può permettere di identificare il bambino a rischio nelle varie epoche della vita prima dei 18 mesi di vita. Essendo in molti casi il processo autistico già in atto nel corso del primo anno di vita le linee guida internazionali sull'autismo pongono tra gli obiettivi della futura ricerca la elaborazione di strumenti per la individuazione di bambini a rischio di autismo entro il primo anno di vita. Il primo strumento costruito a tale scopo è il First Year Inventory (FYI), un questionario composto da una ampia lista di comportamenti organizzati in due ampie categorie definite 'Dominio Socio-Comunicativo' e 'Dominio delle Funzioni Senso-Regolatorie'. Lo strumento mostra valori soddisfacenti sia di sensibilità (.92) che di specificità (.78).
- b) Screening. È bene innanzitutto dire che uno strumento di screening sufficientemente specifico e sensibile ancora non esiste. Una operazione di screening coinvolge tutti i bambini di una età stabilita al fine di individuare quelli a rischio per uno sviluppo di autismo che poi potranno essere individuati da operazioni diagnostiche più complesse. Tale livello di screening è condotto a livello delle normali visite di salute dal pediatra. Secondo quanto detto l'età dei 18 mesi è quella più appropriata. Lo strumento, storicamente più conosciuto è la CHAT (Checklist for Autism in Toddlers) che combina informazioni dei genitori ed osservazione diretta del pediatra a riguardo di: pointing dichiarativo, attenzione condivisa e gioco di finzione (tutte competenze che dovrebbero essere presenti ai 18 mesi di vita). Tuttavia essa ha mostrato, accanto ad una sua buona specificità (98%), una sensibilità piuttosto bassa (38%) e con molti falsi negativi, suggerendo la sua utilità per la sola identificazione dei casi più gravi e precoci (Baron-Cohen, 1992). Per questo motivo è stata successivamente sviluppata la M-CHAT (Robins, Fein, & Barton, 1999), composta da 23 item di cui 9 riferibili ancora alla presenza/assenza di pointing dichiarativo, attenzione condivisa e gioco di finzione, e altri che fanno riferimento alla presenza/assenza di altri comportamenti normali (risposta al nome) e di comportamenti anormali (disturbi sensoriali, anomalie motorie). La M-CHAT ha però mostrato troppi falsi positivi per essere adottata come strumento di screening.
- c) Non bisogna infine dimenticare che il pediatra ha un ruolo importante anche nelle età successive. Ci sarà infatti sempre necessità di una identificazione dei bambini più grandi con autismo che sfuggono allo screening.

Verrà discusso un sistema integrato per lo screening, la diagnosi e il trattamento teso ad accorciare al massimo i tempi tra preoccupazione dei genitori, individuazione del rischio, diagnosi clinica e intervento precoce, dapprima sperimentato presso la Regione Toscana e poi sviluppato attraverso il Sistema PRIMA PIETRA. Il perno di tale sistema sono i pediatri di famiglia presso i cui ambulatori nel corso delle regolari visite di salute vengono svolte le prime operazioni di screening comprensive di una prova di risposta al nome al 12° mese di vita, e una prova di attenzione condivisa e pointing al 18° mese di vita. verrà sottolineato come esso debba essere fortemente integrato con i servizi di Neuropsichiatria Infantile per la diagnosi e il trattamento.

BIBLIOGRAFIA

Ozonoff S, Iosif AM, Young GS, Hepburn S, Thompson M, Colombi C, Cook IC, Werner E, Goldring S, Baguio F, Rogers SJ. Onset patterns in autism: correspondence between home video and parent report. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011 50:796-806.

Baron-Cohen S, Allen J, Gillberg C. Can autism be detected at 18 months? The needle, the haystack, and the CHAT. *Br J Psychiatry* 1992 161:839-43.

Robins DL, Fein D, Barton ML, Green JA. The Modified Checklist for Autism in Toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 2001 31:131-44.

Esperienza Regione Toscana: M-CHAT 23 al Bilancio Di Salute del 18° mese

Massimo Soldateschi

Pediatra di Libera Scelta, Pisa, Associazione Culturale Pediatri (ACP) Toscana

Dopo la nascita di un bambino apparentemente sano, che il pediatra seguirà con un rapporto di fiducia spesso unico, solo un fondato sospetto condurrà ad una consulenza neuropediatrica. Il percorso per costruire questo rapporto di fiducia, e potere avere un ruolo accurato nella diagnosi precoce dei disturbi comportamentali, tra i quali l'autismo, è quello di elaborare una guida all'esecuzione corretta dei bilanci di salute (<http://www.brightfutures.org/bf2/pdf/index.html>), che prevedano test di screening validati e specifici per le potenziali diagnosi di sviluppo atipico che altrimenti potrebbero sfuggire.

Le finalità dei bilanci di salute (BDS) sono molteplici e complesse, spaziano dalla diagnosi precoce all'educazione alla salute, dal saper fare counselling, a programmare visite per i bambini con gravi disabilità. Certamente l'azione più impegnativa consiste nella ricerca dei fattori di rischio e dei problemi più seri che potrebbero condizionare in modo permanente o ricorrente lo stato di salute facendo particolarmente attenzione a favorire una diagnosi precoce per quelle patologie dove un trattamento tempestivo è essenziale per scongiurarne o ridurne al minimo l'evoluzione negativa. I BDS sono un'occasione privilegiata per una valutazione dello stato di salute che permette al pediatra di espletare il suo principale compito, prevenire più che curare. Facendo degli esempi pratici queste particolari visite che in realtà non sono richieste dai genitori, ma sono consigliate dai pediatri, hanno una triplice finalità:

a. Prevenzione primaria

I bilanci di salute sono uno dei momenti più opportuni per somministrare a piccole dosi ma in maniera sistematica e incisiva i consigli fondamentali di educazione alla salute per esempio:

- Promuovere lo sviluppo neuro-comportamentale tramite l'arricchimento dell'ambiente, delle esperienze della vita quotidiana e dell'uso appropriato delle attrezzature: "Ambiente adatto stimolante e sicuro".
- Promuovere la lettura ad alta voce in famiglia in epoca precoce perché è efficace ai fini dello sviluppo del bambino. Parlare, cantare, raccontare, promuovere le routine e organizzare un piccolo angolo di lettura in casa lontano dalla tv.
- Eliminare farmaci e sostanze velenose dalla casa, consiglio da rafforzare al bilancio di salute del 6° mese, realizzando così l'eliminazione di un fattore di rischio.

b. Prevenzione secondaria

- Evidenziare o sospettare una patologia, per esempio un riflesso rosso del fondo oculare a causa di una cataratta congenita al BDS del 4°- 10° giorno o del 1° mese realizzando così una diagnosi precoce.
- Sospettare una patologia, per esempio una asimmetria della postura, della motilità attiva, della prensione al BDS del III°-VI° mese che può indicare emiplegia (diagnosi precoce).

c. Prevenzione terziaria

- Cercare di ridurre al minimo o eliminare per esempio gli effetti di una patologia cronica come l'asma, eseguendo nei soggetti a rischio prove di funzionalità respiratoria dal bilancio dei 6 anni fino alla visita dei 16 anni, per evidenziare un possibile peggioramento e di conseguenza prendere provvedimenti preventivi per impedire la cronicizzazione, o i postumi di una emiplegia iniziando prima possibile la riabilitazione, o trattare precocemente un ADHD per non compromettere in maniera irreversibile il futuro scolastico.
- Collaborare con gli specialisti dei centri di riferimento per rafforzare il rapporto di fiducia con la famiglia e confermare il ruolo centrale del pediatra nella tutela della salute, in particolare, , per i soggetti con patologia cronica che sono circa il 15% dei pazienti pediatrici (vedi alcune patologie rare).

In sintesi i bilanci di salute sono un'opportunità per sviluppare l'apprendimento di tre metodi diagnostici fondamentali.

1. Sapersi relazionare per:

imparare ad ascoltare la diagnosi dai genitori: “questa storia l’ho già sentita”. Metodo basato sull’ascolto attivo, “più ascolto più riconosco”, che stimola ulteriori domande e non frettolose risposte (counselling).

2. Saper osservare per:

imparare a leggere e decifrare i segni diagnostici sul paziente: “questo l’ho già visto”. Metodo che ti permette di fare una diagnosi immediata basato sull’esperienza clinica tipica dei colleghi dermatologi più anziani, “più vedo e più riconosco”, e sullo studio iconografico degli atlanti di diagnosi clinica.

3. Saper fare (screening e self-help) per:

acquisire l’abilità nell’esecuzione e interpretazione della diagnostica strumentale. Metodo che necessita, in relazione alla complessità dello strumento, training specifici e se possibile esperienze con un tutor esperto.

In pediatria non esiste un esame obiettivo standard come per l'adulto e il problema per il pediatra è come ottimizzare i bilanci di salute perché le caratteristiche fisiche, neurologiche e comportamentali si modificano continuamente e ciò che era normale ad 1 mese non lo è più a 3 mesi (sviluppo neurologico) e ciò che era normale a 14 anni non lo è più ai 15 (sviluppo puberale) e così si potrebbe proseguire all'infinito. Pertanto ogni età ha il suo bilancio di salute che prevedrà domande da fare, esami da eseguire, cose da obiettivare e consigli da dare. In un bilancio di salute ci sono cose che il medico dovrà assolutamente sospettare come ad esempio una sordità profonda entro il 3°-5° mese di vita, il rischio di autismo al 18° mese, un polso femorale non palpabile entro il primo mese di vita, un'aritmia cardiaca o un soffio cardiaco da considerare sempre, un'ambliopia entro i tre anni, un'ernia inguinale sempre, una crisi depressiva nell'adolescente sempre, una pubertà precoce sempre, un nodulo tiroideo sempre. Dalla nascita al 18° mese in Toscana il pediatra svolge 6 Bilanci di Salute (BDS) attraverso i quali esercita un ruolo di educazione alla salute e ha la possibilità di promuovere la relazione genitore-figlio. In particolare si individuano 4 azioni che possano rafforzare tale relazione:

- promozione dell'allattamento materno
- accudimento abilitativo
- promozione della lettura ad alta voce in epoca precocissima
- proporre musica in maniera non occasionale fin dai primi mesi di vita

Il pediatra, sostenendo queste azioni nell'ambito dei 6 BDS, stimola i genitori a diventare osservatori coscienti delle abilità motorie (sviluppo motorio fino alla corretta deambulazione) e relazionali (linguaggio, sguardi espressivi, emozioni condivise) dei loro figli, caratterizzando il suo intervento nel senso di promozione della salute mentale anziché limitare il proprio ruolo a effettore di un programma di screening finalizzato esclusivamente alla diagnosi e all'intervento precoce.

Questi argomenti mettono alla prova le capacità del pediatra di fare counselling perché come nella patologia cronica, anche nella normalità dovremmo utilizzare come metodi di approccio sia la *compliance* che l'*empowerment*, autorità nelle regole di sicurezza come per la prevenzione della SIDS, e la condivisione nelle strategie di accudimento, tutto ciò perché i genitori diventino sempre più competenti e così accrescano la loro autostima in linea con ciò che siamo riusciti a trasmettere. Se i genitori al 18° mese vedranno nel loro pediatra un alleato esperto non solo di patologie organiche ma anche di quelle della mente potrebbero addirittura condividere con lui il dubbio di avere un figlio che si comporta in maniera strana. Bisogna sempre considerare che per una madre è più facile preoccuparsi seriamente e riferire i sintomi di un diabete al suo esordio che riferire, anche se chiaro, un grave disordine del comportamento. Mentre per le ore di sonno, il vocabolario linguistico, il Q.I. ormai esistono curve gaussiane che dividono il normale dall'atipico, la valutazione del comportamento è ancora affidata al giudizio di un adulto mediante l'utilizzo di questionari. Nei primi 2 anni, gli osservatori privilegiati del comportamento sono i genitori e i familiari e noi pediatri raramente abbiamo interlocutori talvolta esperti come gli educatori dell'asilo nido. Le "nuove famiglie" sono sempre più frequenti e quella storica tradizionale, padre madre con unica esperienza matrimoniale e con una significativa presenza di fratelli, nonni, zii e cugini è sempre più una rarità. Dico questo perché, riducendosi le finestre di osservazione del comportamento, il pediatra è sempre più solo, spesso con la presenza in studio, dopo le prime due visite, della sola madre che deve ritornare al lavoro anche prima del 12° mese. Per quanto detto il pediatra è chiamato a concentrarsi sempre di più sugli aspetti comportamentali utilizzando anche strumenti diagnostici e test non validati in maniera definitiva e specificatamente, ma che possono fornire indicazioni circa la condizione di sviluppo del comportamento. Nei video presentati si vuole sottolineare l'utilità di alcuni test come lo STEREO TEST di LANG (<http://www.paolonucci.it/pediatra.html>), il BOEL TEST^{1*} e alcuni libri adatti per l'età come "Guarda Che Faccia" nell'individuare prima del 18° mese segni di allarme.

Lo strumento "LIBRO" (<http://www.reachoutandread.org/>) facilita la visita in un periodo come quello caratterizzato dall'angoscia dell'VIII° mese e ci permette di verificare se sono presenti sguardi condivisi, la risposta al nome, le emozioni, la manipolazione.

Il pediatra di famiglia attraverso i BDS dei bambini sani e le numerosissime visite inutili è immerso in una routine di perfetta e talvolta banale normalità che può far dimenticare la seguente regola: ***"Il momento critico nella diagnosi di una qualsiasi malattia specialmente se rara è considerare che il paziente abbia quel disordine"***

Purtroppo i disturbi dello spettro autistico non sono così rari e se aggiungiamo altre atipicità dello sviluppo che al 18° mese potremmo sospettare (comportamenti iperattivi, ritardi globali dello sviluppo, tratti oppositori, seri disturbi del sonno e/o dell'alimentazione) la rarità svanisce e obbliga il pediatra ad interventi di prevenzione primaria e secondaria. Sappiamo infatti che un bambino con familiarità per i disturbi dell'apprendimento se dalla nascita riceve buoni stimoli

¹ Questo test è stato ideato dalla dottoressa Stensland Karim Junker negli anni Settanta per la diagnosi della sordità e dei vari disturbi della comunicazione nei bambini di 7-8 mesi. Blicken Orienterer Efter Ljud orientamento dello sguardo dopo stimolo sonoro.

socioculturali “prevenzione primaria” (promozione allattamento materno - accudimento abilitativo- nati per leggere- nati per la musica), avrà sicuramente un futuro scolastico migliore; addirittura esistono casi nei quali un bambino con diagnosi di disturbo della sfera autistica non grave esce dalla diagnosi se diagnosticato precocemente (prevenzione secondaria) e trattato precocemente (prevenzione terziaria).

Per quanto detto, il follow-up dello sviluppo comportamentale del bambino, iniziato a partire dalla nascita, deve rappresentare un percorso preferenziale, che eventualmente porti alla verifica/conferma da parte del pediatra della tipicità/atipicità dello sviluppo attraverso la somministrazione della M-CHAT al 18° mese. L’uso di questa scala, senza il follow-up precedente rischia di aumentare il numero di falsi positivi e falsi negativi, oltre a ritardare le strategie di prevenzione primaria descritte precedentemente.

Per l’esperienza da me maturata, anche grazie alla recente introduzione sistematica della M-CHAT nella nostra regione, mi risulta utilissima l’intervista di Follow-Up (M-CHAT Interview_ItalianFollow-up.pdf) che controlla in maniera molto dettagliata gli item falliti riducendo i falsi positivi. Nei video delle interviste eseguite che vi ho presentato, quella del bambino che molto probabilmente svilupperà un grave disturbo autistico con M-CHAT a rischio e quella della bambina *con comportamenti iperattivi e tratti oppositori* ma con M-CHAT perfettamente normale, si evidenzia come alcune domande anche relative a item critici se non poste in maniera corretta determinano risposte fuorvianti, che potrebbero far considerare normale un bambino a rischio di autismo e viceversa.

Nonostante alcuni punti di criticità evidenziati nell’esperienza Toscana, i centri di riferimento in questi ultimi due-tre anni segnalano un invio sempre più precoce di bambini con sospetto di autismo, il che fa pensare che gli ottimi corsi di aggiornamento sulla diagnosi precoce fatti negli anni passati stanno dando i loro frutti. Sicuramente nei prossimi mesi la regione Toscana, che ha rinnovato il finanziamento del progetto autismo, insieme alle organizzazioni dei pediatri di famiglia si attiverà perché al bilancio del 18° mese la M-CHAT somministrata dal pediatra riconquisti la dignità di screening che merita. Per quanto riguarda l’adesione al progetto autismo vorrei concludere sottolineando la necessità di diffondere il più possibile l’uso della M-CHAT tra i pediatri, ma in parallelo è necessario che i dati raccolti attraverso questo questionario siano oggetto di uno studio epidemiologico che riguardi un campione controllato di professionisti che rispondano a caratteristiche precise di rappresentatività della realtà regionale e che abbiano effettuato appositi corsi di formazioni.

Nota dell’Autore

Due sono i motivi che giustificano il mio ruolo di relatore in questo contesto: la conoscenza e la condivisione a livello personale e familiare della sofferenza psichica, e lo stretto rapporto con l’istituto di ricerca “Stella Maris”.

Il primo motivo si basa su una regola “Conoscere per condividere, condividere per desiderare di conoscere sempre di più”, regola che noi pediatri di famiglia dovremmo applicare a tutte le patologie rare e croniche, specialmente quelle neuropsichiatriche inguaribili come l’autismo. La sofferenza, in particolar modo quella dell’innocente, è un mistero e la sofferenza psichica di un bambino è un mistero nel mistero. Trattare farmacologicamente il dolore fisico in età pediatrica oggi è più facile, anche se il sentirsi amati coccolati accuditi è fondamentale sia per il lattante che per l’adolescente. La sofferenza psichica (angoscia, panico, allucinazioni, autolesionismo...), che non è sempre proporzionale al quoziente intellettivo, necessita come per il dolore fisico di trattamenti farmacologici, ma non può fare a meno dell’amore dei genitori e di

chi si prende cura dell'individuo: l'amore in questi casi è il balsamo indispensabile per alleviare il dolore.

Il secondo motivo che giustifica la mia presenza, come già accennato, è la collaborazione scientifica con l'istituto "Stella Maris" che si trova al Calambrone sul litorale Pisano, nella stessa zona dove svolgo l'attività di pediatra di famiglia dal 1980. Questa situazione mi ha permesso di allacciare rapporti di amicizia e stima reciproca con illustri professori e maestri della neuropsichiatria infantile come il Professor Pietro Pfanner e sua moglie professoressa Marcheschi (fondatori della Stella Maris), il professor Giovanni Cioni e non ultimo per importanza quello con Filippo Muratori che spero non deludere, perché è proprio lui che mi ha affidato l'incarico di questa parte del corso così importante.

Comunicazione della diagnosi e continuità assistenziale in età adulta: quale ruolo per il pediatra ?

Giuseppe Maurizio Arduino

Centro Autismo e Sindrome di Asperger (CASA) - ASL CN1, Mondovì (CN)

La diagnosi rappresenta un momento fondamentale della presa in carico del bambino con un disturbo dello spettro autistico e del rapporto che il clinico instaura con la famiglia.

Molto è stato scritto circa l'importanza della diagnosi precoce e sugli strumenti che possono essere di supporto del clinico. E' stato inoltre dimostrato come sia fondamentale ascoltare il genitore che esprime preoccupazioni sullo sviluppo del bambino e come, in molti casi, le rassicurazioni del pediatra di fronte a queste preoccupazioni si rivelino infondate.

Un aspetto che è stato invece poco trattato riguarda il processo, comunicativo e relazionale, che si accompagna alla "restituzione" al genitore della diagnosi. Se consideriamo gli ultimi vent'anni, il momento della comunicazione della diagnosi è stato affrontato dal clinico con modalità molto diverse, a seconda della concezione che lo stesso clinico aveva dell'autismo e di quali proposte di trattamento erano disponibili. In particolare, due variabili hanno influenzato il modo con cui la diagnosi veniva comunicata ai genitori: la prima, riguarda la terminologia utilizzata, la seconda il tipo di trattamento ritenuto dal clinico come più adeguato. Entrambe le variabili erano a loro volta condizionate dalla concezione dell'autismo più diffusa, in un certo momento storico, tra i clinici.

Circa la prima variabile (la terminologia utilizzata), se consideriamo ciò che era di prassi circa venti anni fa, il termine "autismo" o "disturbo dello spettro autistico" (o Disturbo pervasivo/generalizzato dello sviluppo) non veniva pronunciato, se non nei casi più tipici, e raramente venivano utilizzate terminologie condivise, come quelle delle classificazioni internazionali ICD e DSM. Più spesso venivano utilizzate le terminologie di classificazioni diagnostiche di un certo autore, soprattutto di formazione psicoanalitica, o di un certo paese (per esempio la classificazione francese) e non era infrequente che specialisti diversi, nonostante avessero visto lo stesso quadro sintomatologico nel bambino, utilizzassero termini diversi per la diagnosi: molti bambini venivano diagnosticati con l'etichetta "psicosi", termine che poteva essere accompagnato da "infantile", "autistica", "simbiotica" e altri. Lo stesso quadro sintomatologico, da un altro specialista poteva essere invece definito "distorsione relazionale", "disarmonia evolutiva", "disturbo grave della relazione". La differenza terminologica portava il genitore a chiedere altri pareri, anch'essi formulati secondo la classificazione utilizzata dallo specialista di turno; questo percorso alla ricerca di una "diagnosi chiara" poteva durare anche anni e ritardava, in moltissimi casi, l'avvio di un intervento abilitativo. Ancora oggi non è raro incontrare genitori di adolescenti o di adulti che lamentano di non aver mai avuto una diagnosi "precisa".

Attualmente è invece consolidata la prassi di restituire la diagnosi utilizzando categorie diagnostiche condivise, come quelle dell'ICD10 o del DSM IV. Ciò, tuttavia, non mette al riparo dal rischio di indurre confusione nei genitori. Innanzitutto, la terminologia, pur facendo riferimento alle stesse classificazioni, può essere diversificata, a seconda delle traduzioni utilizzate: nel nostro paese convivono terminologie come "Disturbo generalizzato dello sviluppo", "Disturbo pervasivo dello sviluppo", "Disturbo Evolutivo Globale", "Disturbo da

alterazione globale dello sviluppo psicologico” o “Disturbo dello spettro autistico”, che definiscono esattamente lo stesso quadro diagnostico. Inoltre, viene ancora utilizzata la categoria di “tratti autistici” e in, qualche caso, compare ancora quella di “psicosi”, soprattutto per diagnosticare bambini con un disturbo dello spettro autistico che hanno un discreto funzionamento cognitivo e che, pur non avendo allucinazioni o deliri, presentano un’ideazione fantastica. In questo momento, sono poche le regioni italiane che hanno scelto di utilizzare una specifica codifica diagnostica per formulare la diagnosi (per esempio, in Emilia Romagna e Piemonte, sono attivi sistemi informativi che richiedono la codifica ICD10 della diagnosi). Anche questa prassi, tuttavia, se non si accompagna ad un’attenzione al processo relazionale e comunicativo che si attiva durante la restituzione della diagnosi ai genitori, rischia di essere meramente “burocratica” e non sempre aiuta i genitori a capire quali sono i problemi del bambino. Nella pratica clinica, capita ancora di incontrare genitori alla ricerca di una “diagnosi precisa” che portano una documentazione clinica (per esempio, una “diagnosi funzionale” rilasciata per poter chiedere l’insegnante di sostegno) dove è stata indicata la codifica ICD10 (per esempio, F84), accompagnata, o meno, dalla definizione “disturbo pervasivo dello sviluppo” (o da una simile). Si tratta di casi in cui il genitore pur avendo ricevuto una diagnosi scritta è *convinto* che non si sia ancora capito qual è il problema del bambino; e solo in pochissimi casi questa convinzione può essere definita una “resistenza alla diagnosi” (una sorta di rifiuto più o meno consapevole della diagnosi fatta dal clinico). Nella maggior parte dei casi ciò che è mancato, o che è stato poco efficace, è *il modo* con cui la diagnosi fatta è *stata restituita* ai genitori. Un osservatorio importante, per comprendere che cosa il genitore ha compreso della diagnosi fatta dallo specialista, è proprio quello del pediatra di famiglia, da cui il genitore in genere torna per comunicare l’esito della valutazione o della consulenza diagnostica. Il pediatra può, in questa occasione, farsi un’idea di *cosa si è portato a casa* il genitore della restituzione fatta dallo specialista, e valutare la necessità di chiarire ulteriormente al genitore l’esito della consultazione.

Una seconda variabile che interviene nel processo di restituzione della diagnosi è, come detto in precedenza, l’idea che lo specialista ha (e trasmette) del trattamento più appropriato per affrontare i problemi del bambino.

Se torniamo, per un momento, a quella che era la situazione una ventina di anni fa, il modello di trattamento prevalente, almeno nel nostro paese, era quello psicoanalitico, che vedeva ancora molto radicata l’idea che il disturbo fosse “relazionale” e che l’eziologia fosse principalmente psicogena. Il corollario di questa concezione era che il genitore doveva essere *oggetto di trattamento*, in quanto parte attiva del disturbo della relazione, e la terapia per il bambino doveva essere portata avanti lasciando i genitori *fuori dalla porta*. Attualmente, si condivide l’idea, fatta propria da tutte le Linee Guida internazionali, che il disturbo ha una base biologica e che i genitori devono essere coinvolti nel trattamento del bambino, come co-terapeuti. Il trattamento, inoltre, che in passato era soprattutto di tipo psicoterapico, è oggi di tipo abilitativo ed educativo e prevede interventi che coinvolgono gli adulti di riferimento del bambino, in primo luogo i genitori e gli insegnanti.

Il momento della restituzione della diagnosi deve essere visto come una fase importante del percorso di trattamento del bambino. La formulazione della diagnosi chiude una fase, quella del percorso diagnostico, ma ne apre un’altra, quella del trattamento. Una delle criticità maggiormente enfatizzata dalle associazioni dei genitori, anche in un momento storico come l’attuale in cui la diagnosi viene fatta in maniera più precoce e precisa rispetto al passato, riguarda proprio il difficile passaggio dal momento della diagnosi a quella del trattamento. Restituire una diagnosi di un grave disturbo dello sviluppo senza dare prospettive su come intervenire per favorire lo sviluppo del bambino e ridurre le conseguenze delle sue limitazioni,

non è molto diverso dal diagnostica un male incurabile dicendo che *non c'è niente da fare*. Oggi sappiamo molte cose sull'autismo e sulle strategie per trattare le limitazioni che questo comporta e abbiamo anche a disposizione metodologie di trattamento validate che sono tanto più efficaci, quanto più precocemente vengono attivate. Il momento giusto per avviare questo percorso di trattamento è proprio quella della restituzione della diagnosi. Alcune variabili possono ostacolare questo processo, per esempio il fatto che molti centri diagnostici non si occupano di trattamento e si limitano quindi, in molti casi, a comunicare la diagnosi e ad inviare il bambino al servizio territoriale più vicino. Questo “anello di congiunzione” tra diagnosi e trattamento può essere anch'esso garantito o reso più efficace dal pediatra. Ciò richiede però una conoscenza dei principi del trattamento e delle risorse disponibili sul territorio (esiste un centro pubblico territoriale esperto in autismo? Quali metodologie è in grado di attivare? ci sono altri soggetti privati o del privato sociale che possono essere una risorsa per il bambino e per la famiglia?).

La conoscenza, da parte del clinico, dell'eterogeneità dello spettro autistico e della “posizione” che quello specifico bambino occupa lungo lo “spettro”, è un'altra condizione importante per aiutare il genitore a comprendere il significato della diagnosi che è stata fatta e per orientarlo verso la forma di trattamento più adatta. E' cioè importante che la diagnosi categoriale (Disturbo Autistico, Disturbo di Asperger, Disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato, ecc.) venga accompagnata da una *lettura dimensionale*, che aggiunge alla fredda codifica diagnostica, una visione del bambino con i suoi punti forti e le sue limitazioni. La restituzione della diagnosi nel caso di un bambino con un disturbo autistico ad alto funzionamento, che parla, sa leggere e scrivere a quattro anni, non potrà essere la stessa di quella fatta per un bambino con *la stessa diagnosi categoriale* (per esempio Disturbo Autistico), che presenta anche un ritardo mentale importante e, alla stessa età, non parla. La restituzione, cioè, deve prospettare ai genitori percorsi di trattamento differenti, con obiettivi differenti nei due casi dell'esempio. In entrambi i casi, il clinico dovrà essere *espresso in positivo* e prospettare al genitore un intervento che punterà a migliorare aspetti che, soprattutto nei casi più gravi, potranno essere considerati poco rilevanti dal genitore: per esempio, se il bambino non parla, non indica, comprende poco le parole, il clinico dovrà da subito orientare il genitore a prestare la sua attenzione alla comunicazione non verbale del bambino e alle strategie per migliorarla, piuttosto che concentrarsi solo sull'assenza del linguaggio.

Il ruolo del pediatra, fondamentale in questa fase, potrà essere prezioso anche più avanti, nelle varie fasi del ciclo di vita del bambino e nel momento in cui, alla scadenza della fascia d'età di competenza, ci sarà il passaggio al collega di medicina generale. Il passaggio delle *consegne* tra pediatra e medico di medicina generale e la trasmissione sintetica della storia del bambino e della diagnosi, potrà favorire un passaggio graduale del soggetto con autismo, non più bambino, ai servizi per gli adulti.

Aspetti farmacologici specifici per i DSA

Antonio M. Persico

Università Campus Bio-Medico, Roma

Il trattamento farmacologico dei disturbi dello spettro autistico (DSA) mira attualmente a curare eventuali co-morbidità oppure a contenere specifici sintomi-bersaglio, quali l'auto- o etero-aggressività, l'insonnia, le crisi di agitazione psicomotoria, l'iperattività, i comportamenti stereotipati. Ottenere questo risultato significa da un lato facilitare l'implementazione di programmi riabilitativi mirati altrimenti non perseguibili a causa del comportamento-problema, dall'altro migliorare significativamente la qualità della vita in famiglia ed a scuola. Sebbene le nostre conoscenze sulla fisiopatologia dell'autismo, o meglio delle diverse forme di "autismi", abbia fatto enormi progressi negli ultimi 20 anni, non siamo ancora pervenuti a definire approcci farmacologici in grado di agire direttamente sui deficit di socializzazione e comunicazione che rappresentano il nucleo fondamentale della patologia. Nonostante ciò, un miglioramento dei segni e sintomi più propriamente autistici spesso consegue ad un miglioramento sul fronte dei comportamenti-problema o delle co-morbidità, che deve essere quindi perseguito con energia. Inoltre in questi ultimissimi anni si sono avviati studi clinici su alcuni nuovi agenti farmacologici, potenzialmente utilizzabili in forme specifiche di autismo. Questi verranno brevemente descritti al termine del nostro intervento.

Un primo aspetto pratico che deve essere tenuto sempre presente è che la risposta ai farmaci in bambini, adolescenti e adulti con DSA è diversa rispetto a quella che si riscontra in bambini, adolescenti e adulti con normale neurosviluppo. In particolare, i pazienti con DSA mostrano molto spesso una marcata ipersensibilità ai farmaci. Talvolta questa ipersensibilità è purtroppo maggiore verso gli effetti collaterali piuttosto che per quelli terapeutici, come avviene nei casi "farmaco-resistenti". Questa caratteristica, che non è specifica dei soggetti con DSA ma è ben presente anche in molte persone con ritardo mentale, impone una particolare prudenza nel definire il dosaggio iniziale che normalmente dovrà essere pari a 1/4 - 1/2 della dose prevista per un soggetto non affetto da DSA. A tale scopo è generalmente raccomandabile utilizzare la preparazione farmaceutica in gocce laddove disponibile, poiché permette sia di definire il dosaggio in modo più accurato, sia di superare eventuali difficoltà pratiche connesse con la deglutizione delle compresse.

Da un punto di vista metodologico, bisogna fare una distinzione importante nel valutare il "peso" e l'affidabilità dei diversi contributi pubblicati anche su riviste internazionali. L'efficacia di uno psicofarmaco può essere valutata in modo affidabile solo mediante uno studio clinico randomizzato effettuato in "doppio cieco" e su campioni sufficientemente grandi di casi trattati con farmaco o placebo. Gli studi condotti "in aperto", ossia senza somministrazione di placebo, possono al massimo fornire un'indicazione circa l'opportunità di intraprendere uno studio clinico randomizzato, ma di per sé non rappresentano evidenza sufficiente a giustificare l'uso di un farmaco per una determinata indicazione. Ciononostante, è di frequente riscontro nella pratica clinica, soprattutto con i pazienti più gravi, una somministrazione a dosaggi massicci di più farmaci spesso non supportati da solide evidenze. Dinanzi a questi casi è consigliabile mantenere uno spirito critico, ma anche molta prudenza. Sarà cioè auspicabile tentare di avviare un programma di scalaggio e "snellimento" della terapia in corso, ma bisognerà anche tenere

presente che i colleghi che ci hanno preceduto nella terapia del paziente potrebbero essersi scontrati con comportamenti fasici molto distruttivi e con un quadro di farmacoresistenza, dinanzi ai quali il contenimento farmacologico diviene molto complesso. Non di rado, dopo qualche mese o qualche anno di presa in carico di un paziente autistico a “basso funzionamento” con ritardo mentale e vari comportamenti-problema, scopriremo che nel corso del tempo siamo stati costretti a tornare ad uno schema terapeutico che inizialmente ci sembrava criticabile.

Infine ricordiamo un ultimo problema legato alla regolamentazione vigente in Italia sull'uso di psicofarmaci in età pediatrica. Attualmente l'unico farmaco con un'indicazione per uso pediatrico a partire dai 5 anni è il risperidone. Pertanto l'uso di qualsiasi altro farmaco dovrà essere effettuato off-label, con le implicazioni del caso.

Neurolettici: I neurolettici atipici, ed in particolare il risperidone, vengono utilizzati più frequentemente di qualsiasi altro farmaco nei DSA. Il risperidone è soprattutto efficace sulla irritabilità, l'agitazione psicomotoria e le stereotipie. Anche alcuni neurolettici tipici (clorpromazina, tioridazina, trifluoperazina, aloperidolo, pimozide ed altri) mostrano una efficacia in tal senso, ma producono generalmente più effetti collaterali rispetto al risperidone. Tra gli altri neurolettici atipici, anche la clozapina e la olanzapina mostrano efficacia, sebbene la clozapina richieda un follow-up più accurato sia per la possibilità di leucopenia sia soprattutto per la sua epilettogenicità, che può creare maggiori problemi specie in pazienti con comorbidità epilettica. Alcuni studi molto recenti supportano l'efficacia dell'aripiprazolo, che mostrerebbe un'influenza minore del risperidone sulla prolattina ma può avere in alcuni casi un effetto attivante.

Farmaci antiepilettici: Circa il 30% di soggetti con DSA presentano anche epilessia. L'uso degli antiepilettici, quali il litio, la carbamazepina e l'acido valproico come “stabilizzanti dell'umore” in soggetti autistici è diffuso, ma di dubbia efficacia. Maggiore evidenza c'è per un effetto positivo su stereotipie, iperattività ed irritabilità, specie per l'acido valproico.

Psicostimolanti: Metilfenidato ed atomoxetina sono farmaci di prima linea nel Disturbo da Deficit di Attenzione con Iperattività (ADHD). Studi randomizzati effettuati su pazienti con DSA mostrano la loro efficacia sull'iperattività anche in questi pazienti. Tuttavia, almeno per il metilfenidato che è stato più studiato, la percentuale di pazienti che rispondono al farmaco è inferiore nei DSA rispetto all'ADHD, mentre è maggiore la percentuale che va incontro ad aumento delle stereotipie, agitazione ed instabilità affettiva fino all'eccitamento.

Inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI): Farmaci come la fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, ed il citalopram vengono prescritti soprattutto per contrastare le stereotipie ed i comportamenti perseverativi od ossessivo-compulsivi. I risultati sull'efficacia sono misti, mentre l'incidenza degli effetti collaterali è maggiore rispetto ad altre popolazioni di pazienti.

Altri farmaci: (a) la clonidina e la guanfacina, agonisti parziali dei recettori alfa2-adrenergici, potrebbero avere una certa efficacia su aggressività, iperattività ed impulsività, ma gli studi effettuati sono pochi ed i risultati misti; (b) il naltrexone è un potente antagonista dei recettori mu per gli oppioidi endogeni.

In conclusione, l'approccio farmacologico al bambino con DSA, pur rimanendo di pertinenza specialistica neuropsichiatrica infantile, è utile sia ben conosciuto dal pediatra di base, in parte

per supportare la compliance della famiglia spesso molto prevenuta verso questi trattamenti (e purtroppo molto meno prevenuta verso trattamenti “folkloristici” e costosi, assolutamente privi di qualsiasi evidenza), in parte per segnalare tempestivamente reali effetti collaterali tranquillizzando invece i familiari rispetto a fenomeni che tali non sono, ed in parte per poter comunque fronteggiare eventuali emergenze in situazioni particolari.

Allo scopo di diffondere queste conoscenze sia tra il personale medico, sia tra gli operatori non-medici ed i familiari, abbiamo avviato la traduzione in lingua italiana del sito spagnolo Pharmautisme, che verrà attivato nella sua versione italiana alla fine di Ottobre 2011 (www.pharmautisme.it). Inoltre ci impegniamo ad inviare ai partecipanti a questo corso di formazione il testo di un articolo di review comprensivo di tutti gli aspetti relativi al trattamento farmacologico nel bambino con DSA, la cui pubblicazione è prevista per il 2012.

BIBLIOGRAFIA

Correll CU, Kratochvil CJ, March JS. Developments in pediatric psychopharmacology: focus on stimulants, antidepressants, and antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2011 May;72(5):655-70.

Nazeer A. Psychopharmacology of autistic spectrum disorders in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2011 Feb;58(1):85-97.

Canitano R, Scandurra V. Psychopharmacology in autism: an update. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Jan 15;35(1):18-28.

Nevels RM, Dehon EE, Alexander K, Gontkovsky ST. Psychopharmacology of aggression in children and adolescents with primary neuropsychiatric disorders: a review of current and potentially promising treatment options. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2010 Apr;18(2):184-201.

LA SELETTIVITÀ ALIMENTARE NEI BAMBINI CON DISTURBO DI SPETTRO AUTISTICO

Anna Maria Angelilli

Dipartimento Materno Infantile, U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, sede di Sulmona, ASL1
Abruzzo Avezzano-Sulmona-L'Aquila

Sintomi gastrointestinali sono riportati essere comuni nei bambini con disturbo di spettro autistico. I dati di prevalenza forniscono una stima compresa tra il 9 ed il 70 %¹. L'ampio range di variabilità è dovuto a diversi fattori (Tabella 1).

Tabella 1. Fattori che possono influire sulle stime di prevalenza dei sintomi gastrointestinali in bambini con disturbo di spettro autistico

-	Disegno degli studi: la maggior parte sono studi di screening Gli studi di screening sono studi <u>cross-sectional</u> : sono 'una foto istantanea' di come il sintomo gastrointestinale è presente nei disturbi di spettro autistico, <u>ma</u> non sono adatti a valutare se e in che misura questa condizione sia fattore di rischio per specifici e distinti sintomi o disturbi gastrointestinali Studi longitudinali o di caso-controllo sono i soli a permettere di valutare l'associazione tra disturbi di spettro autistico e sintomi/disturbi gastrointestinali: sono molto pochi
-	Mancanza di gruppi di controllo adeguati (DSA vs popolazione generale vs altre disabilità, appaiati per età cronologica e livello cognitivo)
-	Modalità di valutazione della presenza del sintomo: accertamento diretto, ad esempio tramite misure antropometriche, analisi ematochimiche o indiretto, ad esempio tramite questionari riempiti dai genitori
-	Formulazione di interpretazioni spesso speculative sui dati

I sintomi gastrointestinali più frequentemente riportati sono stipsi cronica (con possibile encopresi), dolore addominale, reflusso gastroesofageo¹. A parte va considerata la selettività alimentare, che risulta essere il comportamento alimentare più frequentemente riportato nei bambini con disturbo di spettro autistico². I comportamenti più frequentemente descritti sono regimi alimentari con pochi o pochissimi alimenti, avversione per specifici sapori, colori, consistenze, temperature. Il termine '*food selectivity*' è in realtà utilizzato per descrivere situazioni e comportamenti alimentari diversi: dal rifiuto di uno o più alimenti, alla relativa scarsa variabilità di alimenti presenti nella dieta, a un regime dietetico ristretto a specifiche categorie di alimenti². Negli studi della selettività alimentare, gli alimenti sono stati considerati sia in ragione dei componenti nutrizionali costitutivi, sia in ragione degli aspetti sensoriali. Nel primo caso, si è cercato di studiare se un comportamento alimentare selettivo comportasse uno squilibrio nell'introito dei principi nutritivi e quindi potesse comportare una condizione di malnutrizione^{3,4}. Nel secondo caso, si è cercato di mettere in relazione la presenza di un determinato comportamento alimentare con il core sintomatologico della triade autistica^{5,6}.

Rispetto all'introito di principi nutritivi, i dati disponibili depongono per una sostanziale somiglianza tra bambini con disturbo di spettro autistico e bambini con sviluppo neurotipico^{3,4},

a dispetto di quanto riportato dai genitori dei bambini autistici, che descrivono i loro figli come poco appetenti in generale.

Rispetto alla relazione tra comportamento alimentare e sintomatologia autistica, la selettività alimentare è stata considerata parte degli interessi e comportamenti ristretti, ripetitivi e stereotipati della triade autistica ed è stata messa in relazione alla presenza di ipersensibilità in vari domini sensoriali: ad esempio, un'ipersensibilità a stimoli tattili può associarsi ad un rifiuto per cibi di determinata consistenza^{5,6}.

I dati finora disponibili non ci permettono, comunque, di affermare quanto la selettività alimentare sia un pattern alimentare specifico e preesistente alla diagnosi di autismo o quanto sia successiva alla diagnosi. Infatti, i pochi studi finora condotti sulla selettività alimentare si sono basati su questionari riempiti dai genitori e non su una misura diretta dell'introito alimentare o un'osservazione diretta dello stile alimentare^{1,2}. Inoltre, non hanno fatto riferimento a una identica definizione di selettività alimentare e mancano di appropriati gruppi di controllo⁷.

Di conseguenza, i dati esistenti su questo argomento risultano essere poco pregevoli nella metodologia di lavoro e poco confrontabili tra di loro.

Per poter valutare e confrontare la presenza di selettività alimentare nei disturbi di spettro autistico e in bambini con sviluppo neurotipico, Bandini e colleghi⁷ hanno proposto una definizione di selettività alimentare, basandosi sulla propria esperienza clinica e precedenti studi pilota condotti sul comportamento alimentare nei bambini con disturbo di spettro autistico.

I comportamenti da loro inclusi nella selettività alimentare rientrano in 3 domini: rifiuto del cibo, repertorio ristretto di alimenti, introito prevalente di un solo alimento (Tabella 2). Gli autori hanno messo a confronto bambini con disturbo di spettro e bambini con sviluppo neurotipico nei 3 pattern di definizione della selettività alimentare; hanno monitorato lo stato di salute misurando peso, altezza ed indice di massa corporea; hanno fatto completare ai genitori un questionario rispetto alle abitudini alimentari dei propri figli, compilato sulla base di un diario settimanale. I dati dello studio confermano il dato della letteratura^{8,9} circa la maggiore frequenza di selettività alimentare nei bambini con disturbo di spettro rispetto ai neurotipici, in termini di rifiuto del cibo e repertorio ristretto di alimenti, ma non in termini di introito prevalente di un solo alimento. Inoltre, mentre nei bambini neurotipici il pattern alimentare si mantiene costante nel tempo, nei bambini con disturbo di spettro autistico il pattern alimentare si modifica: il rifiuto del cibo diminuisce nel tempo, mentre il repertorio ristretto persiste invariato. Rispetto all'introito di nutrienti, solo il pattern alimentare del repertorio ristretto è associato a un apporto non adeguato dei vari nutrienti.

Rispetto alla selettività alimentare, i livelli di preoccupazione e lo stato di angoscia presenti nei genitori possono da un lato contribuire a condizionare le abitudini alimentari (ad esempio, i genitori possono evitare di presentare quegli alimenti che pensano verranno rifiutati dal figlio), dall'altro renderli estremamente vigili verso ogni comportamento alimentare (ad esempio, possono vedere il figlio ipoappetente perché mangia un solo tipo di alimento e quindi aumentare l'introito proprio di quell'alimento)¹⁰. In uno studio recente¹⁰, il confronto tra fratelli ha messo in evidenza come i genitori riferiscano una maggiore selettività alimentare nel figlio con disturbo di spettro autistico rispetto all'altro figlio, e reputino necessario gestire il momento del pasto in maniera differenziata: per il figlio con autismo, ricorrere al rinforzo, presentare il cibo che di certo non verrà rifiutato, distrarre il figlio con oggetti o accessori a lui graditi; per figlio non autistico, ridurre la porzione presentata nel piatto o renderlo partecipe alla preparazione del piatto. Risulta quindi evidente come i comportamenti familiari possano esasperare o

ridimensionare, in ragione delle strategie adottate, il comportamento alimentare presente nel bambino.

Tabella 2. Domini e definizione della selettività alimentare (tratta da Bandini et al, 2010)

Table I. Domains and definitions of food selectivity		
Domain	Definition	Source of data
Food refusal	Number of foods that the child will not eat Percentage of foods offered that the child will not eat	Modified FFQ*
Limited food repertoire	Number of unique foods consumed over a 3-day period	3-day food diary [†]
High-frequency single food intake	Single foods eaten 4 to 5 or more times daily	Modified FFQ*

*We used the 9 frequency categories from the original Harvard Food Frequency Questionnaire to ensure that all foods would have the same frequency options. We added a new category, *N/A don't offer* (not applicable, food item is never offered to the child), and we split the category *never/less than once a month* into 2 separate categories, *never— will not eat* (child refuses the food item) and *less than one time per month*. Fruits and vegetables that were combined in a single item on the original Youth/Adolescent Food Frequency questionnaire (eg, “oranges and grapefruits,” “peas and lima beans”) were listed separately.

[†]NDSR output lists all of the foods each child ate at the whole-food level during the 3-day period. Similar foods were grouped together to prevent foods with similar taste, texture, and appearance (eg, French fries and tater tots) from being counted as 2 separate foods. To create groups, we first collapsed all foods according to their NDSR identifying names and then eliminated all ingredients. Foods not in the NDSR database, including generic foods and some brand name foods, were included with their groups or identical foods to prevent counting identical foods twice. A total of approximately 900 different foods were consumed by the participants.

In conclusione, la selettività alimentare risulta avere un difficile e non univoco inquadramento: accanto a una definizione precisa del pattern di selettività, occorre una attenta gestione medica del bambino e una presa in carico multidisciplinare di tutta la famiglia.

Quando è riferita la presenza di selettività alimentare è, quindi **importante**:

- 1) Ricostruire con precisione le abitudini alimentari del bambino (pasti principali e merende), invitando il genitore a tenere un diario degli alimenti e dei pasti
- 2) Valutare se il pattern alimentare presente è:
 - 2.a) una modificazione recente, rispetto a precedenti abitudini alimentari. In questo caso, è importante escludere eventuali reazioni tossiche o allergiche o intolleranze alimentari (ad esempio, reazione o intolleranza al pomodoro, rifiuto per tutti i cibi di colore rosso)

- 2.b) una modificazione ciclica (ad esempio peggiora o compare ai cambiamenti di stagione e riguarda per lo più specifiche tipologie di nutrienti: ipotizzare un'esacerbazione della sintomatologia da reflusso gastroesofageo)
- 2.c) una modificazione per specifici alimenti, in precedenza introdotti
- 3) Ricostruire lo stile e le abitudini alimentari familiari per individuare le strategie educativo-comportamentali messe in atto dai genitori nella gestione dei pasti
 - 4) Misurare peso, altezza, indice di massa corporea per monitorare stato di salute generale
 - 5) Indirizzare verso un ulteriore approfondimento se dalla visita effettuata si evidenziano segni suggestivi di un quadro di malnutrizione o di un disturbo gastrointestinale specifico
 - 6) Consultarsi con gli altri operatori dell'equipe multidisciplinare (neuropsichiatra infantile, neuropsicomotricista dell'età evolutiva, logopedista, psicologo, etc.) responsabili della presa in carico per (i) aiutare la famiglia ad adottare strategie educative più efficaci nella gestione del pasto; (ii) individuare eventuali fattori specifici del disturbo o interni al contesto psicosociale condizionanti il pattern alimentare; (iii) favorire lo sviluppo e la generalizzazione di competenze comunicativo-relazionali nel bambino con disturbo di spettro autistico, adatte alla condivisione affettiva del momento del pasto sia in famiglia sia a scuola e negli altri contesti di vita quotidiana

BIBLIOGRAFIA

1. Buie T. et al. (2010). Evaluation, Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals with ASDs: A Consensus Report. *Pediatrics*, 125: s1-s18.
2. Olivé H. (2012). Clinical practice. *European Journal of Pediatrics*, 171: 741-749.
3. Lockner D.W. et al. (2008). Dietary Intake and Parents' Perception of Mealtime Behaviors in Preschool-Age Children with Autism Spectrum Disorder and in Typically Developing Children. *Research and Professional Briefs*, 108: 1360-1363.
4. Levy S.E. et al. (2007). Relationship of Dietary Intake to Gastrointestinal Symptoms in Children with Autistic Spectrum Disorders. *Biology Psychiatry*, 61:492-497.
5. Cermak S.A. et al. (2010). Food Selectivity and Sensory Sensitivity in Children with Autism Spectrum Disorders. *Journal of American Dietetic Association*, 110: 238-246.
6. Mazurek M.O. et al. (2012). Anxiety, Sensory Over-Responsivity, and Gastrointestinal Problems in Children with Autism Spectrum Disorders. *Journal of Abnormal Child and Psychology* (only on line).
7. Bandini L.G. et al. (2010). Food selectivity in Children with Autism Spectrum Disorders and Typically Developing Children, *The Journal of Pediatrics*, 157: 259- 264.
8. Schreck K.A. et al.(2004). A comparison of eating behaviors between children with and without autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34: 433-438.
9. Ahearn W.H. et al. (2001). An assessment of food acceptance in children with autism or pervasive developmental disorder not otherwise specified. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31: 505-511.
10. Nadon G. et al. (2011). Mealtime problems in children with Autism Spectrum Disorder and their typically developing siblings: a comparison study. *Autism*, 2011, 15: 98-113.