



Rapporti

ISTISAN

13/25



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



ISSN 1123-3117

A cura di A. Venerosi,
M.L. Scattoni e F. Chiarotti

www.iss.it

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

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

A cura di Aldina Venerosi,
Maria Luisa Scattoni e Flavia Chiarotti
Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze

ISSN 1123-3117
Rapporti ISTISAN
13/25

Istituto Superiore di Sanità

Strumenti per la sorveglianza e la presa in carico dei soggetti autistici: il ruolo dei pediatri.

A cura di Aldina Venerosi, Maria Luisa Scattoni e Flavia Chiarotti

2013, 73 p. Rapporti ISTISAN 13/25

I disturbi dello spettro autistico sono disturbi del neurosviluppo ad eziologia multifattoriale, per i quali sono ad oggi disponibili poche terapie validate scientificamente. 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. 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, 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.

Parole chiave: Disturbi dello spettro autistico; Autismo; Sorveglianza; Pediatri

Istituto Superiore di Sanità

Developmental surveillance to identify toddlers with suspected autism spectrum disorders: the role of pediatricians.

Edited by Aldina Venerosi, Maria Luisa Scattoni and Flavia Chiarotti

2013, 73 p. Rapporti ISTISAN 13/25 (in Italian)

Autism Spectrum Disorders (ASD) are neurodevelopmental disorders with a complex etiopathogenesis. Few therapeutical strategies are available and most of them are based on behavioural, developmental and social communication approaches. Consensus at international level is stated on the importance of early identification as it is critical in order to improve outcomes and prevent secondary neurodevelopmental disturbances. Paediatricians play an important role in early recognition of autism spectrum disorders, because they usually are the first point of contact for parents. It is important that paediatricians be able to recognize the signs and symptoms of ASD and have a strategy for assessing them systematically. Paediatricians also must be aware of local resources that can assist in making a definitive diagnosis, and in managing ASD.

Key words: Autism spectrum disorders; Autism; Surveillance; Paediatricians

Si ringraziano per il supporto tecnico: Elisabetta Gambini e Luca Felici (Settore Documentazione); Antonella Torrice e Brigitte Nehrwein (Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze).

Per informazioni su questo documento scrivere a: venerosi@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Venerosi A, Scattoni ML, Chiarotti F (Ed.). *Strumenti per la sorveglianza e la presa in carico dei soggetti autistici: il ruolo dei pediatri*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (Rapporti ISTISAN 13/25).

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Fabrizio Oleari*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988 (serie: *Rapporti e congressi ISTISAN*)

Redazione: *Paola De Castro e Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.



INDICE

Introduzione <i>Aldina Venerosi, Maria Luisa Scattoni, Flavia Chiarotti</i>	1
Cenni di epidemiologia dei disturbi dello spettro autistico <i>Flavia Chiarotti, Aldina Venerosi Pesciolini</i>	4
Neurobiologia dell'autismo <i>Maria Luisa Scattoni</i>	11
Clinica dei disturbi dello spettro autistico <i>Giovanni Valeri</i>	17
Dove sono i bambini con Sindrome di Asperger? <i>Davide Moscone, David Vagni</i>	26
Attualità in tema di screening: il Progetto Prima Pietra e il ruolo dei pediatri per la diagnosi precoce di autismo <i>Filippo Muratori</i>	35
Esperienza Regione Toscana: M-CHAT al bilancio di salute del 18° mese <i>Massimo Soldateschi</i>	38
Comunicazione della diagnosi e continuità assistenziale in età adulta: quale ruolo per il pediatra ? <i>Giuseppe Maurizio Arduino</i>	43
Trattamento dei disturbi dello spettro autistico e linee guida <i>Giuseppe Maurizio Arduino, Aldina Venerosi</i>	46
Aspetti farmacologici specifici per i disturbi dello spettro autistico <i>Antonio M. Persico</i>	56
Selettività alimentare nei bambini con disturbi dello spettro autistico: aspetti clinici e comportamentali <i>Anna Maria Angelilli</i>	59

INTRODUZIONE

Aldina Venerosi, Maria Luisa Scattoni, Flavia Chiarotti
Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma

I disturbi dello spettro autistico (*Autism Spectrum Disorders*, ASD) sono disturbi del neurosviluppo ad eziologia multifattoriale, per i quali oggi sono disponibili strumenti diagnostici che permettono una diagnosi 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 (1-5). 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.

Questo volume della serie *Rapporti ISTISAN* edita dall'Istituto Superiore di Sanità vuole raccogliere alcuni contributi di aggiornamento che possono contribuire alla formazione delle figure professionali dell'ambito sanitario e socio-sanitario che, occupandosi dell'età evolutiva, possono intervenire nel precoce riconoscimento, nella diagnosi e nella gestione degli ASD (come i pediatri, i neuropsichiatri infantili, gli psicologi, i terapisti della neuroriabilitazione per l'età evolutiva, gli educatori).

Gli argomenti trattati spaziano da nozioni generali al più alto livello di aggiornamento, concernenti l'eziologia e l'epidemiologia degli ASD, a nozioni più specifiche che riguardano temi rilevanti per la gestione sanitaria degli ASD: 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 gli ASD 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. Infine, viene posta anche attenzione ai possibili problemi del comportamento alimentare nell'autismo e alla presenza di disturbi gastrointestinali che, a volte, non vengono intercettati a causa delle difficoltà che le persone con autismo hanno nella comunicazione. Tali disturbi sono di interesse anche perché in alcuni studi sono stati presentati come una causa primaria del comportamento autistico, mentre è ormai 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 gli ASD (6).

Gli strumenti disponibili indirizzati all'individuazione del rischio di diagnosi per gli ASD 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 (7), 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 (8).

Gli ASD 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 interazione reciproca, 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 è stata pensata una formazione indirizzata ai pediatri su questi temi, ovvero aggiornare e approfondire la competenza clinica circa lo sviluppo neurocomportamentale di una figura professionale che ha un ruolo privilegiato nel rapporto con la famiglia sui temi di salute dell'infanzia. I bilanci di salute eseguiti dai medici pediatri secondo tappe ben definite offrono, oltre al monitoraggio dello sviluppo neuromotorio e del linguaggio, la attenta verifica di uno sviluppo armonioso 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. I bilanci di salute rappresentano un'occasione ideale per ascoltare il punto di vista dei genitori, fatto importante per raccogliere eventuali segnali di allarme (*red flag*), da verificare insieme al pediatra anche attraverso l'uso di test di screening specifici e non specifici. Inoltre, il rapporto che si instaura con il pediatra attraverso i bilanci di salute è fondamentale per la costruzione di quel rapporto di fiducia utile soprattutto quando, come ad esempio nel caso dell'autismo, i sospetti esitano 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 degli ADS 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.

I contributi presenti in questo Rapporto costituiscono la base per una formazione mirata a fornire elementi di conoscenza sui molteplici aspetti coinvolti nell'autismo. Tale formazione appare di fondamentale rilievo per l'importanza del ruolo che il pediatra e tutti i professionisti coinvolti a vario livello nella individuazione precoce, diagnosi e presa in carico delle persone con ASD, hanno nel migliorare il livello di salute e la qualità della vita di tali persone e dei loro familiari.

Bibliografia

1. 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;51:1150-9.
2. Dawson G, Bernier R, Ring RH. Social attention: a possible early indicator of efficacy in autism clinical trials. *J Neurodevelopmental Disord* 2012;4.
3. Landa RJ, Kalb LG. Long-term outcomes of toddlers with autism spectrum disorders exposed to short-term intervention. *Pediatrics* 2012;130:S186-90.
4. 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;51:1052-65.
5. 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;10:CD009260.
6. 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:S19-29.
7. 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.
8. Reznick J, Baranek G, Reavis S, Watson, L, Crais E. A parent-report instrument for identifying one-year-olds at risk for an eventual diagnosis of autism: the first year inventory. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2007;37:49-61.

CENNI DI EPIDEMIOLOGIA DEI DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO

Flavia Chiarotti, Aldina Venerosi Pesciolini

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

Introduzione

Negli ultimi anni si è assistito a un incremento della stima di prevalenza dei disturbi dello spettro autistico (*Autism Spectrum Disorders, 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.

Stime di prevalenza

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 Network: 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 (QI), 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 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV edition, Text Revision*) per la formulazione della diagnosi di ASD.

Nella Tabella 1 sono riportate le stime di prevalenza generali e specifiche per livello di QI, sesso ed etnia, per gli anni 2000, 2002, 2006 e 2008, ottenute in un sottogruppo degli stati USA variabile negli anni per numero e composizione (1-4).

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

Dati dello studio	2000	2002	2006	2008
Stati (n.)	6	14	11	14
Popolazione	187.761	407.578	308.038	337.093
% QI ≤70	(40-62%)	45% (33-59%)	41% (29-51%)	38% (13-54%)
Prevalenza				
Totale	6,7/1000	6,6/1000	9,0/1000	11,3/1000
Range	4,5 WV-9,9 NJ	3,3 AL-10,6 NJ 7,5 UT	4,2 FL-12,1 AZ,MO	4,8 AL-21,2 UT
QI				
≤70		3,2/1000	4,2/1000	4,6/1000
71-85		1,4/1000	2,3/1000	2,9/1000
> 85		2,4/1000	3,9/1000	4,7/1000
Sesso				
Maschi	6,6-14,8/1000	10,2/1000	14,5/1000	18,4/1000
Femmine	2,0- 4,3/1000	2,4/1000	3,2/1000	4,0/1000
M:F	2,8:1 - 5,5:1	4,2:1	4,5:1	4,6:1
Etnia				
Bianchi non ispanici	4,5-11,3/1000	7,0/1000	9,9/1000	12,0/1000
Neri non ispanici	5,3-10,6/1000	5,5/1000	7,2/1000	10,2/1000
Ispanici		3,7/1000	5,9/1000	7,9/1000

I dati in corsivo sono pubblicati non negli studi originali, ma nello studio relativo al 2008 (4)

AL: Alabama; AZ: Arizona; FL: Florida; MO: Missouri; NJ: New Jersey; UT: Utah; WV: West Virginia.

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%.

Europa, Asia, Africa e 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 (DA) e dei Disturbi Generalizzati dello Sviluppo (DGS), si può notare un generalizzato aumento delle stime di prevalenza negli anni sia per DA sia per DGS, con le stime per DGS attestate su un valore mediano (ovviamente) maggiore di quello relativo al DA.

Per quanto riguarda invece le prevalenze per regione geografica, in Tabella 2 sono riportate le stime mediane per DA e per DGS calcolate sugli studi realizzati a partire dall'anno 2000. È 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 DA né per DGS.

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

Regione	DA			DGS		
	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 occidentale	1,2	0,3-9,4	12	-	-	3
Asia sud-orientale	-	-	1	-	-	1
Medio-oriente	-	-	0	-	-	3
Africa	-	-	0	-	-	0
Totale	1,7	0,3-9,4	36	6,2	1,0-18,9	33

Come si può vedere dalla Tabella 2, la prevalenza di DA non è significativamente diversa tra America, Pacifico occidentale ed Europa, e la prevalenza di DGS 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 DA, e 6,2/1000 (1/160) per DGS. Bisogna però considerare che in alcune aree sono state ottenute stime molto maggiori (fino a 3 volte) rispetto a queste. In particolare, nel 2006 nel South Thames (Regno Unito) sono state ottenute stime di prevalenza per DA=3,89/1000 (2,99-4,78) e per DGS=11,61/1000 (9,04-14,18); nel 2008 in Giappone la prevalenza per DGS è stata di 18,11/1000 (15,85-20,59); infine, nel 2011 in Sud Corea hanno stimato la prevalenza per DA=9,4/1000 (5,6-13,4) e per DGS=18,9/1000 (14,3-23,6) (6).

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 DGS 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 DGS 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 DGS del 2,1/1000 nell'anno scolastico 2007-2008 e del 2,8/1000 nell'anno scolastico 2011-2012.

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

Fattori di variabilità delle stime di prevalenza fra anni e zone geografiche

La variabilità osservata tra anni (aumento della prevalenza) e tra zone geografiche (differenti stime di prevalenza) (7) può dipendere da diversi fattori, quali:

1. metodologia dello studio di prevalenza;
2. differenze nella capacità di diagnosi di ASD in bambini che effettivamente abbiano il disturbo;
3. differenze nel rischio di sviluppare un ASD.

Metodologia dello studio di prevalenza

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 DGS. 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-ADDM 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.

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.

Categoria diagnostica

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

Fascia d'età

Infine, è anche importante il ruolo della fascia d'età considerata (0-18 anni, 6-10 anni, ecc.). 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.

Differenze nella capacità di diagnosi di ASD in bambini che effettivamente abbiano il disturbo

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.

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 DSM (8). 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 cambiamenti (9).

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 (RM) e Disturbi del Linguaggio (DL) ad ASD (10, 11). Bambini che in passato venivano diagnosticati come RM o DL, vengono ora più facilmente e frequentemente riconosciuti come bambini con ASD. In un loro studio, Bishop *et al.* (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 DL, 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 DL, 12 (32%) avevano alla rivalutazione una diagnosi incerta di DA 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 DA 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 DL debba essere considerato un segno di allarme per un possibile disturbo autistico.

Anticipazione delle diagnosi

Hertz-Picciotto e Delwiche (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.

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.* 2010 (14) 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 (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.* (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.

Differenze nel rischio di sviluppare un 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

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

I disturbi dello spettro autistico (*Autism Spectrum Disorders*, ASD) 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 (DGS-NAS). Gli ASD 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 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV edition, Text Revision: DSM-IV-TR*). Il tasso di incidenza degli ASD 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 ASD sono circa 6 bambini su 1000 (1).

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 ASD (2). 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% (3). Recentemente è stata rivisitata la probabilità di rischio tra fratelli registrando un aumento dal 3% al 18% (4). 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 (5). 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 (6, 7), neurotrasmissione glutammatergica (con probabile interessamento del gene GluR5) (8), sinapsi inibitorie (ciò potrebbe render conto dei casi di epilessia associati all'autismo) (9), sistema serotonergico (10) e sistema di segnalazione del calcio (a supporto di questa ipotesi è stato rilevato il coinvolgimento di molecole agenti nella segnalazione intracellulare) (11). 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 (12, 13). Tra le mutazioni mendeliane maggiormente documentate ricorrono le variazioni nel numero di copie (*Copy Number Variations*, CNV) 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 (14). 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. 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) (15).

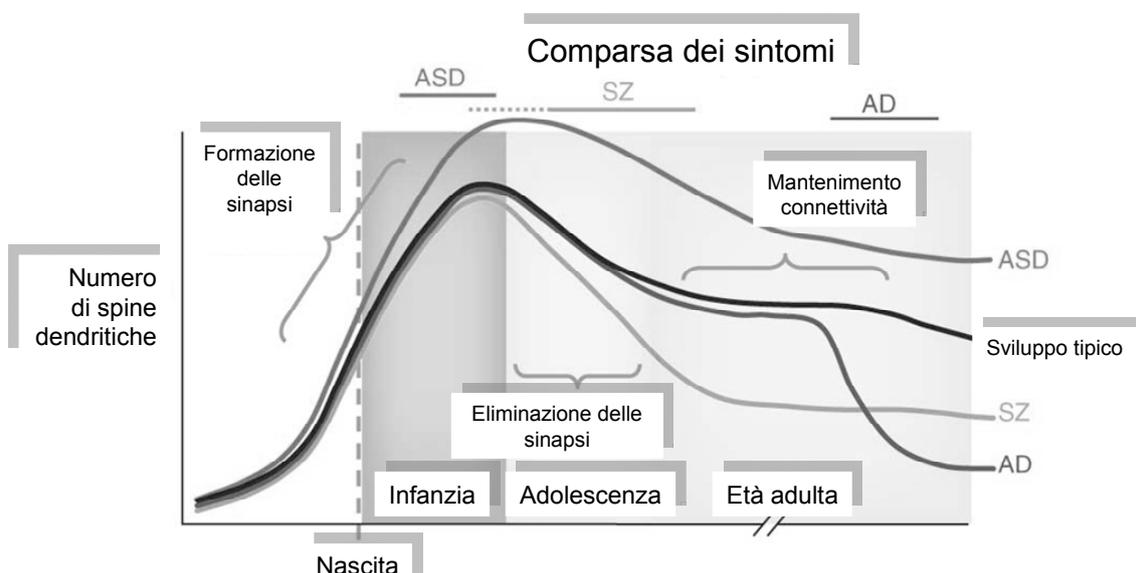


Figura 1. Variazioni del numero di spine dendritiche durante tutto il corso della vita: la linea più scura indica un normale profilo di variazione del numero spine dendritiche dalla nascita all'invecchiamento, le altre linee suggeriscono il profilo per gli ASD, per la schizofrenia (SZ), per l'Alzheimer (AD)

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 (16). È 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 (17): 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 (Tabella 1) sono strettamente coinvolte nello sviluppo di capacità sociali, comunicative e motorie, ovvero capacità di cui i pazienti autistici sono deficitari (18).

Tabella 1. Aree cerebrali coinvolte nella regolazione dei comportamenti relativi a sintomi principali degli ASD

Sintomi principali degli ASD	Aree cerebrali coinvolte
Deficit sociali	Corteccia orbito-frontale Corteccia cingolata anteriore Giro fusiforme Solco temporale superiore Neuroni a specchio dell'amigdala Giro frontale inferiore Corteccia parietale posteriore
Deficit comunicativi	Giro frontale inferiore (area di Broca) Solco temporale superiore Area motoria supplementare Gangli della base Sostanza nera Talamo Nuclei pontini del cervelletto
Comportamenti ripetitivi	Corteccia orbito-frontale Corteccia cingolata anteriore Gangli della base Talamo

Studi di *neuroimaging* (19) 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 (*Diffusion Tensor Imaging*, DTI) e risonanza magnetica funzionale (*functional Magnetic Resonance Imaging*, fMRI), hanno evidenziato una distruzione di tratti di materia bianca e

disconnessione tra regioni cerebrali corticali e sottocorticali (20), 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 (18-23). 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 (24), 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 ASD 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 (25), normalmente stimolata dall'osservare o immaginare un movimento corporeo, prospettando per tali neuroni un coinvolgimento nell'imitazione.

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, *Low Density Lipoprotein*), 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 (26). 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 (27). 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 (28), e alterazioni della trascrizione sinaptica (29). 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. 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.

2. Korvatska E, Van de Water J, Anders TF, Gershwin ME. Genetic and immunologic considerations in autism. *Neurobiology of Disease* 2002;9:107-25.
3. Folstein SE, Rosen-Sheidley B. Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nature Reviews*. 2001;2:943-55.
4. 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.
5. Rutter M. Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning. *Acta Paediatr* 2005;94:2-15.
6. Jamain S, Betancur C, Giros B, Leboyer M, Bourgeron T. Genetics of autism: from genome scans to candidate genes. *Med Sci* 2003;19:1081-90.
7. 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.
8. Bear MF, Huber KM, Warren ST. The mGluR theory of fragile X mental retardation. *Trends Neurosci* 2004;27:370-7.
9. 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* 2007;318:71-6.
10. Chugani DC. Serotonin in autism and pediatric epilepsies. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 2004;10:112-6.
11. 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.
12. Persico AM, Bourgeron T. Searching for ways out of the autism maze: genetic, epigenetic and environmental clues. *Trends Neurosci* 2006;29:349-58.
13. Bill BR, Geschwind DH. Genetic advances in autism: heterogeneity and convergence on shared pathways. *Current Opinion in Genetics & Development* 2009;19:271-8.
14. 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.
15. Penzes P, Cahill ME, Jones KA, VanLeeuwen JE, Woolfrey KM. Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders. *Nature Neuroscience* 2011;14:285-93.
16. Deisseroth K. Optogenetics. *Nature Methods* 2011;8:26-9.
17. Courchesne E, Redcay E, Kennedy DP. The autistic brain: birth through adulthood. *Current Opinion in Neurology* 2004;17:489-96.
18. Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosc* 2008;31:137-45.
19. 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.
20. Minshew NJ, Williams DL. The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization. *Archives of Neurology* 2007;64:945-50.
21. Mountcastle VB. The columnar organization of the neocortex. *Brain* 1997;120:701-22.
22. Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *Int J Dev Neurosci* 2005;23:183-7.

23. Casanova MF, Trippe J, 2nd. Regulatory mechanisms of cortical laminar development. *Brain Research Reviews* 2006;51:72-84.
24. Holt R, Monaco AP. Links between genetics and pathophysiology in the autism spectrum disorders. *EMBO Molecular Medicin.* 2011;3:438-50.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Pickett J, London E. The neuropathology of autism: a review. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 2005;64:925-35.
29. Kelleher RJ, 3rd, Bear MF. The autistic neuron: troubled translation? *Cell* 2008;135:401-6.

CLINICA DEI DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO

Giovanni Valeri

Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Bambino Gesù, Roma

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 (1, 2).

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 (3).

Autismo, Sindrome di Asperger e DGS-NAS sono attualmente anche indicati come disturbi dello spettro autistico (Autism Spectrum Disorders, ASD); 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 degli ASD: 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.

Gli ASD 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 (4). È necessario ricordare comunque che la maggior parte delle nostre conoscenze sugli ASD è ancora derivata soprattutto dalla ricerca sull'Autismo tipico.

Come verrà descritto più avanti, i dati più recenti indicano che gli ASD 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.

Classificazione e criteri diagnostici

I criteri diagnostici usati attualmente nelle principali classificazioni nosografiche – DSM-IV-TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV edition, Text revision*) redatto dall'*American Psychiatric Association* (1) e ICD-10 (*International Classification of Diseases, version 10*) – includono una suddivisione in sottotipi dei *Pervasive Developmental Disorders* molto simile:

– *Classificazione nel DSM-IV-TR*

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 DSM-IV-TR per il Disturbo autistico sono:

– *Criterio 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 (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 manifestata 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 manifestata 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.
- *Criterio 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,
 - 3) gioco simbolico o di immaginazione.
- *Criterio 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:

- *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;
- *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:

- *Assenza nell'anamnesi di un ritardo del linguaggio*
Il linguaggio all'epoca della consultazione risulta ben sviluppato anche se insolito per la fissazione dell'individuo su certi argomenti o per la sua verbosità;
- *Assenza nell'anamnesi di un ritardo dello sviluppo cognitivo*
Il livello cognitivo all'epoca della consultazione risulta nella norma, anche se spesso disomogeneo per una frequente prevalenza del Quoziente Intellettivo (QI) verbale rispetto a quello di performance;
- *Caratteristiche dell'interazione sociale*
Le caratteristiche prevedono la presenza di una motivazione a rivolgersi all'altro anche se ciò viene fatto in modo eccentrico, unilaterale e verboso;

– *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 (5, 6) sia dai clinici (7), 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 (8).

Differenti gruppi di ricerca hanno proposto definizioni, spesso in contrasto con i criteri di esclusione di ICD-10 e DSM-IV-TR, 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 (9). Resta ancora da chiarire se la Sindrome di Asperger e l'autismo ad alto funzionamento differiscano nel pattern neuropsicologico (9, 10), nell'esito (11), nella comorbidità e nei fattori genetici (12).

Disturbo Disintegrativo della Fanciullezza

Il Disturbo Disintegrativo della Fanciullezza (DDF) (denominato in passato sindrome di Heller) è un disturbo molto raro – la prevalenza è di 0,2 su 10.000 (13) – 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 (14). 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 (15). 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

Il Disturbo di Rett è un disturbo del neurosviluppo progressivo che interessa circa 1 su 10.000-15.000 bambine (16). È 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 (17)]. 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 (18). 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 (19).

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.

È 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-TR, con la necessaria inclusione di almeno un criterio relativo al dominio Interazione sociale reciproca (20).

Verso il DSM-5

Il gruppo di lavoro per il DSM-5 ha proposto significative modifiche da apportare nella prossima edizione del DSM (consultabili dal sito www.dsm5.org); innanzitutto la categoria diagnostica di PDD viene sostituita da quella di ASD, 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) *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: ASD, 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 ASD, sviluppo tipico e altri disturbi dello sviluppo, mentre la distinzione tra i sottotipi dei DGS 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 degli ASD, 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 negli ASD, 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.

Caratteristiche cliniche

Negli ultimi due decenni la nostra capacità di comprendere i peculiari aspetti sociali, comunicativi e comportamentali delle persone con ASD 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 ASD 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 ASD 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 ASD 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 ASD 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 ASD 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 ASD 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 ASD 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. Gli ASD 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 attività 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 ASD 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 ASD 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 (21).

Bibliografia

1. American Psychiatric Association. *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, IV edizione text revision (DSM-IV-TR)*. Milano: Masson; 2001.
2. World Health Organization. *International statistical classification of diseases and related health problems*. Geneva: WHO; 1992.
3. Volkmar F, Chawarska K, Klin A. Autism in infancy and early childhood. *Annu Rev Psychol* 2005;56:315-36.
4. Volkmar FR, State M, Klin A. Autism and autism spectrum disorders: diagnostic issues for the coming decade. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50:108-15.
5. Frith U, Morton J, Leslie AM. The cognitive basis of a biological disorder: autism *Trends Neurosci* 1991;14:433-8.
6. Volkmar FR, Klin A, Schultz RT, Rubin E, Bronen R. Asperger’s disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:262-7.
7. Attwood T. *Asperger’s syndrome: a guide for parents and professionals*. London: Jessica Kingsley Publishing; 1997.
8. 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.
9. 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;36:1127-40.
10. Ozonoff S, Rogers SJ, Pennington BF. Asperger’s syndrome: evidence of an empirical distinction from high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1991;32:1107-22.
11. 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;33:3-13.
12. 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;50:1459-67.
13. Fombone E. Prevalence of childhood disintegrative disorder. *Autism*.2002;6:149-57.

14. Volkmar FR, Rutter M. Childhood disintegrative disorder: results of the DSM-IV autism field trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:1092-5.
15. Mouridsen SE. Childhood disintegrative disorder. *Brain Dev.* 2003;25:225-8.
16. Kozinetz CA, Skender ML, MacNaughton N, Almes MJ, Schultz RJ, Percy AK, *et al.* Epidemiology of Rett syndrome: a population-based registry. *Pediatrics* 1993;91:445-50.
17. Moretti P, Zoghbi HY. MeCP2 dysfunction in Rett syndrome and related disorders. *Curr Opin Genet Dev* 2006;16:276-81.
18. 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;14:471-9.
19. Guy J, Gan J, Selfridge J, Cobb S, Bird A. Reversal of neurological defects in a mouse model of Rett syndrome. *Science* 2007;315:1143-7.
20. Buitelaar JK, van der Gaag RJ. Diagnostic rules for children with PDD-NOS and multiple complex developmental disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 1998;39:911-9.
21. 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;49:1193-200.

DOVE SONO I BAMBINI CON SINDROME DI ASPERGER?

Davide Moscone, David Vagni
Associazione Spazio Asperger, Roma

Introduzione

L'introduzione del nuovo manuale diagnostico dall'*American Psychiatric Association* (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, V edition: DSM-5*) (1) unificherà i Disturbi Generalizzati dello Sviluppo (DGS) sotto un'unica dizione di Disturbi dello Spettro Autistico (*Autism Spectrum Disorders, ASD*).

Gli strumenti di diagnosi attualmente diffusi, pur essendo molto sensibili per l'autismo infantile, hanno una sensibilità molto bassa nell'individuare le forme più lievi.

Ad oggi esistono cinque scale di valutazione sufficientemente affidabili per lo screening e il rilevamento della Sindrome di Asperger (alcune sono disponibili in commercio, altre libere):

- *Asperger Syndrome Diagnostic Scale* (ASDS);
- *Autism Spectrum Screening Questionnaire* (ASSQ);
- *Childhood Asperger Syndrome Test* (CAST);
- *Gilliam Asperger's Disorder Scale* (GADS);
- *Krug Asperger's Disorder Index* (KADI).

Di questi strumenti (riportati in Allegato al capitolo) sono stati comparati i dati di affidabilità e discussi i pro e contro.

Il sintomo di base per l'autismo sembra risiedere nella difficoltà di sviluppare un comportamento sociale funzionale. Questa difficoltà si presenta nei primi anni di vita come una marcata riduzione della comunicazione sociale caratterizzata in maniera variabile dalla mancanza di contatto oculare, di di attenzione congiunta e triangolazione di sguardi per il pointing, dai problemi nella pragmatica comunicativa, dal ritardo nella comprensione degli stati mentali altrui, dalla scarsa attenzione agli stimoli ambientali socialmente rilevanti e forse anche dal tipico "stile di elaborazione locale" (2) o mancanza di coerenza centrale.

In realtà è stato impossibile individuare un qualsiasi sintomo patognomonico di autismo (3). Piuttosto, vari tentativi di comprendere la "gestalt dell'autismo" sono stati pubblicati e resi operativi attraverso l'applicazione di criteri diagnostici (4), che si basano principalmente sulla triade "problemi sociali, comunicativi e di immaginazione" suggerita da Wing (5). Con "gestalt dell'autismo" intendiamo l'insieme globale di caratteristiche che portano un clinico esperto a "vedere" l'autismo nel paziente, in quanto nessuna singola caratteristica è in grado di descriverne la complessità o è presente in tutte le persone autistiche.

I criteri del DSM-IV-TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV edition, Text revision*) per il disturbo autistico sono stati utilizzati per circa 20 anni e sono ampiamente accettati come "normativi" per la clinica (e la ricerca) sull'autismo. Per quanto riguarda la sindrome di Asperger, i criteri di Gillberg e Gillberg (6) sono stati utilizzati per circa 25 anni e sono quelli più diffusi in molti paesi del mondo per diagnosticare le persone che presentano un "fenotipo autistico" con problemi più lievi. Infatti, i criteri del DSM-IV hanno dimostrato di essere poco coerenti sia con i casi clinici descritti da Hans Asperger (7, 8), sia con l'esperienza clinica odierna (9, 10), dimostrando una bassa capacità di distinguere tra Sindrome di Asperger e autismo.

L'introduzione del DSM-5 supera questo problema unificando le varie forme di autismo comprese nel precedente manuale in un'unica classe di disturbi ASD, entro la quale sarebbe compresa la Sindrome di Asperger. Attualmente su questa classificazione non vi è accordo unanime (3, 4, 11, 12). Uno dei limiti contenuti nel nuovo manuale sarebbe il restringimento dei criteri diagnostici che potrebbe determinare un mancato riconoscimento di circa il 75% delle persone con Sindrome di Asperger (13). Queste persone potrebbero ricadere in parte sotto una nuova etichetta diagnostica "disturbo della comunicazione sociale", e in parte non ricevere alcuna diagnosi. Nel futuro manuale ICD-11 (International Classification of Diseases, version 11) è invece molto probabile che la Sindrome di Asperger sia mantenuta come condizione separata, portando ad una scissione tra i due sistemi diagnostici.

I sintomi dell'ASD di solito possono essere identificati in bambini di 18 mesi, e l'*American Academy of Pediatrics* raccomanda lo screening di tutti i bambini di 24 mesi. Tuttavia, molti bambini con ASD, soprattutto quelli con una sintomatologia lieve e/o senza ritardi nel linguaggio o cognitivi, spesso non sono diagnosticati fino all'età scolare, quando i genitori diventano preoccupati per i problemi nel fare amicizia e gli insegnanti notano difficoltà nelle interazioni tra pari.

Un recente studio dei *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) riporta i casi di ASD presenti in 1 persona su 50 (14), statistiche passate di studi diversi danno tutti risultati tra 1 su 88 e 1 su 150. Una stima molto conservativa è quindi di 1 su 100 e non ci sono motivi per credere che questo non valga anche per l'Italia.

Purtroppo non esistono studi epidemiologici italiani e, soprattutto per la parte più funzionale dello spettro autistico (come la Sindrome di Asperger), molti professionisti ancora non sono a conoscenza degli strumenti di diagnosi ed intervento.

Se assumiamo che 1 persona su 100 sia nello spettro autistico, almeno la metà di questi saranno ad alto funzionamento o Asperger (15). In Italia quindi dovrebbero esserci circa 50.000 bambini di età compresa tra gli 0 ed i 18 anni con Sindrome di Asperger o "autismo lieve". In seguito indicheremo con il termine Asperger tutti i bambini con "autismo lieve" indipendentemente dallo sviluppo del linguaggio nei primi anni di vita, in quanto è stato dimostrato che è un criterio inconsistente sia con la descrizione originale che con la pratica clinica.

Differenze tra autismo e Sindrome di Asperger

La distinzione tra autismo e Sindrome di Asperger è in qualche modo arbitraria, poiché le differenze tra i singoli individui sono molte e vanno oltre le etichette diagnostiche. Il modo più sensato di procedere è quello di perseguire una visione pragmatica del processo diagnostico che basi la differenziazione tra Sindrome di Asperger e Spettro Autistico ad Alto funzionamento da un lato, e forme di Autismo con una compromissione maggiore dall'altro, in termini di tipologia di supporto e terapia di cui necessitano. Per l'autismo classico è comunemente riconosciuta in letteratura la necessità di terapie comportamentali precoci ed intensive per risolvere primariamente i problemi di linguaggio, i comportamenti estremi, l'assenza di interazione, e per incrementare le abilità di autonomia, compromesse dalla presenza di vari livelli di ritardo cognitivo.

La Sindrome di Asperger è caratterizzata da difficoltà più sottili che richiedono un approccio di tipo cognitivo-comportamentale (16) incentrato sullo sviluppo della consapevolezza, la presa di prospettiva, la gestione e la comunicazione delle emozioni (17).

L'autismo classico inoltre presenta un'elevata stabilità diagnostica (maggiore del 90%), mentre è molto più frequente un cambiamento di diagnosi per l'autismo lieve o la completa

perdita della stessa a seguito dell'uscita dallo spettro autistico (20% circa di casi) (18). In Tabella 1 sono riportate le principali differenze tra l'autismo classico e il resto dello spettro (19). La tabella può essere usata come criterio per suddividere in modo dicotomico la Sindrome di Asperger dall'Autismo, ma soprattutto rappresenta un utile strumento per valutare il tipo di supporto alla persona necessario.

Tabella 1. Principali differenze tra i principali fenotipi dello spettro autistico

Criterio	Autismo classico	Asperger / Autismo "lieve"
Ritardo del linguaggio	Necessario	Presente in circa il 25%, deve essere superato entro i 6-8 anni
Produzione linguistica	Indietro rispetto all'età anagrafica	Non ci sono problemi nella produzione linguistica (possono essere presenti problemi minori di carattere articolatorio o balbuzie)
Comprensione linguistica	Indietro rispetto all'età anagrafica	Non ci sono problemi di comprensione verbale
Anormalità nel linguaggio	Difficoltà nel produrre frasi complesse, ecolalia	Linguaggio pedante e/o tangenziale. Tono di voce troppo acuto, robotico o infantile, tendenza a parlare a voce troppo alta o troppo bassa. Domande o argomentazioni incessanti su un singolo argomento
Sensi	Iper o ipo sensibilità	Quasi sempre ipersensibilità uditiva e tattile (spesso olfattiva), ipo o iper sensibilità al dolore
Socializzazione	Manca di iniziativa	Iniziativa presente ma manifesta problemi in interazioni complesse. Tendenza a dire cose imbarazzanti
Quoziente intellettivo	Qualunque, nel 75% dei casi inferiore alla norma	Normale (90+) o Superiore (nel 50% dei casi >120)
Comportamenti ripetitivi o stereotipati	Presenza di stereotipie fisiche	Quasi mai presenti stereotipie fisiche dopo la prima infanzia
Interessi ristretti	Spesso di carattere sensoriale o attaccamento ad un oggetto inanimato	Di carattere accademico o sociale, il 75% ha abilità spiccate nel campo di interesse
Motorio	Possibile presenza di ritardo generalizzato, senza peculiari difficoltà motorie	Spesso irritabile o ipotónico da piccolo
Imitazione	Assente nella maggioranza	Solitamente presente
Autonomia	Ritardi negli apprendimenti delle autonomie	Non sono presenti ritardi se non (possibili) nella motricità
Comorbidità frequenti	Epilessia, Ritardo mentale, disturbo del linguaggio	Disturbi d'ansia (fobie, DOC, ansia sociale e generalizzata), ADHD (prevalentemente attenzione), depressione, disturbo bipolare

All'interno di una équipe multidisciplinare diverse figure si potranno occupare dei vari aspetti connessi. La presenza di difficoltà motorie può richiedere l'intervento di Terapisti Occupazionali (leggi anche terapisti della neuro psicomotricità), l'età del bambino, il livello intellettuale e il livello adattativo globale può far propendere verso tecniche comportamentali pure quali l'*Applied Behavioral Analysis* (ABA) o verso approcci terapeutici cognitivo-comportamentali (*Cognitive-Behaviour Therapy*, CBT). La presenza di comorbidità deve portare il terapeuta a conoscere tecniche di intervento appartenenti anche ad altre popolazioni di pazienti. La perseveranza andrà interpretata diversamente se è legata ad un interesse che può essere valorizzato o se è limitata ad una stereotipia senso-motoria. La presenza di una iposensibilità percettiva richiede un ambiente altamente stimolante, mentre un bambino iper-percettivo, come molti Asperger, richiede nei primi anni un ambiente sensorialmente tranquillo in cui imparare a far fronte alle proprie peculiarità.

Strumenti diagnostici

Strumenti diagnostici considerati il “golden standard” per l'autismo – come l'ADI-R (*Autism Diagnostic Interview – Revised*) o l'ADOS (*Autism Diagnostic Observation Schedule*) – e strumenti di screening – come la *CHecklist for Autism Toddler* (CHAT), e la *Modified-CHAT* (M-CHAT) – sono considerati poco efficaci per individuare i bambini con autismo lieve o Sindrome di Asperger (20).

Questo dato è spesso ignorato non solo dai clinici ma dagli stessi ricercatori e mette a rischio lo sviluppo di scale diagnostiche capaci di distinguere tra Autismo e Sindrome di Asperger (10). L'osservazione clinica in realtà permette una buona distinzione tra i due fenotipi, ma nel momento in cui clinici e ricercatori si affidano agli strumenti sopra citati non tengono conto che tali scale non sono state messe a punto specificamente per le popolazioni riferibili ad Autismo lieve e Sindrome di Asperger. In altre parole, come sostengono Witwer *et al.* (20), la ricerca sui diversi sottogruppi di autismo e quindi anche sulla capacità di distinguerli rischia di essere tautologica e autoreferenziale. Lo sviluppo di nuove scale di diagnosi per la Sindrome di Asperger dovrebbe necessariamente partire dalle caratteristiche proprie della popolazione che si vuole identificare e quindi sotto la consulenza di esperti specifici, e non solo sulla base di un confronto con quelli che sono considerati “golden standard” ma per la diagnosi dell'intero gruppo di disturbi (17). Una riprova dell'inefficacia di tali “golden standard” è il basso numero di diagnosi nell'ambito della Sindrome di Asperger e dell'Autismo lieve, e l'estremo ritardo con cui tali diagnosi vengono effettuate (14).

Nel caso specifico della Sindrome di Asperger l'appropriatezza diagnostica dei diversi strumenti disponibili è stata recentemente valutata attraverso una metanalisi (21) e uno studio comparativo (19). La Tabella 2 riporta in sintesi i principali risultati dello studio comparativo che ha valutato la capacità delle scale diagnostiche di distinguere la popolazione con Sindrome di Asperger da quella dei normotipici, e/o da quella con Autismo.

I parametri importanti per la valutazione delle scale diagnostiche sono la sensibilità, ovvero la capacità di riconoscere i pazienti malati (una bassa sensibilità della scala diagnostica denuncia un'alta probabilità di non assegnare una diagnosi a chi in realtà è malato, cioè di avere molti falsi negativi); la specificità, ovvero la capacità della scala diagnostica di riconoscere i pazienti sani (una bassa specificità di una scala denuncia un'alta probabilità di assegnare una diagnosi a chi in realtà è sano, cioè di avere molti falsi positivi).

Tabella 2. Sindrome di Asperger: confronto tra le principali scale diagnostiche attualmente utilizzate

Strumento	Età	Sensibilità	Specificità	Test-retest	Interrater	Leggibilità*	
ASDS	SA/NT	5-18	0,79	0,98	ND	0,93	9,9
	SA/Aut		0,84	0,93			
ASSQ	6-17	0,62-0,82	0,90	0,95	0,77	8,7	
CAST	4-11	0,88	0,98	ND	ND	4,1	
GADS	3-22	0,84	0,84	0,93	0,82	8,1	
KADI	SA/Aut+NT	6-21	0,78	0,94	0,98	0,90	8,2

SA: Sindrome di Asperger; NT: normotipici; Aut:Autismo. ND: Non Disponibile

* La Leggibilità indica il livello scolastico minimo per una comprensione ottimale del questionario (in anni di istruzione), espressa attraverso il Flesch-Kincaid Grade Level.

Il tempo necessario per lo screening è di 10-15 minuti per tutti gli strumenti elencati nella Tabella 2. Per quanto riguarda l'ASDS sono riportate sensibilità e specificità nella distinzione tra Asperger e Autismo. Per il GADS è riportato l'uso non clinico, se viene somministrato da un esperto i valori si suppone siano molto più elevati (19).

Una buona scala diagnostica deve presentare sia alta sensibilità che alta specificità, poiché entrambe le misure sono fondamentali nel determinare la capacità di distinguere i sani dai malati, la *test-retest reliability* (ovverosia la concordanza tra le diagnosi ottenute ripetendo lo stesso test, sullo stesso soggetto, a distanza di tempo), e la *inter-rater reliability* (ovvero la concordanza tra le diagnosi fatte sullo stesso soggetto da somministratori diversi, utilizzando lo stesso strumento).

Dall'analisi condotta da Matson *et al.* (18) su 3 campioni di bambini con Sindrome di Asperger, autismo ad alto funzionamento e bambini a sviluppo tipico, sono stati ottenuti i risultati riportati in Tabella 3. Oltre ai valori di sensibilità e specificità, lo studio ha valutato i valori predittivi negativo (probabilità che un soggetto che risulti tipico al test lo sia davvero) e positivo (probabilità che un soggetto che risulti Asperger dal test lo sia davvero) di tre delle scale diagnostiche. Questi due parametri sono fondamentali in quanto sono una ulteriore misura di affidabilità delle scale, e supportano il medico nel processo diagnostico.

Tabella 3. Principali risultati per il confronto delle scale GADS, KADI, CAST

Misura	GADS (SA cut-off≥80)	KADI (SA cut-off≥80)	CAST (SA cut-off≥15)
Area sotto la curva	0,97	0,72	0,68
Sensibilità	0,85	0,78	0,73
Specificità	0,74	0,67	0,46
Valore Predittivo Positivo	0,93	0,87	0,85
Valore Predittivo Negativo	0,67	0,70	0,75

SA Sindrome di Asperger

Conclusione

Nonostante la Sindrome di Asperger esista da decenni e test di screening siano disponibili da almeno 10 anni, c'è poca consapevolezza degli stessi e troppo spesso le diagnosi non arrivano o arrivano in tarda età, perdendo la possibilità di intervenire precocemente.

Alla luce dei dati sopra presentati, gli strumenti migliori per lo screening risultano il KADI e il GADS (utilizzabile con bambini a partire dai 3 anni): non solo sono disponibili in italiano, ma sono i test con il più alto livello predittivo della diagnosi, permettono di valutare la probabilità, rispetto ad un campione normalizzato, che una diagnosi di Sindrome di Asperger sia corretta e di effettuare una diagnosi differenziale.

La sorveglianza su tutti i bambini per questo tipo di disturbi è altamente auspicabile (22) in quanto può consentire di riconoscere una popolazione altrimenti nascosta, permettendo di accedere agli interventi necessari. Oltre all'evidente motivo etico che consiste nell'aiutare persone che richiedono supporto, il riconoscimento più precoce rappresenta un vantaggio sociosanitario. Se riconosciuti precocemente, infatti, i bambini con Sindrome di Asperger possono affrontare le loro difficoltà con interventi meno costosi e impegnativi di quelli normalmente effettuati per l'autismo tipico. In alcuni casi può essere sufficiente un intervento di *parent training* e poche ore settimanali di terapia cognitivo-comportamentale di carattere psicoeducativo con tempi di recupero che, pur dipendendo dalla gravità, possono essere da pochi mesi a qualche anno (23). Intervenire precocemente significa inoltre ottenere la possibilità di un funzionamento migliore da adulto e quindi una maggiore probabilità di inserirsi in modo funzionale e produttivo nella società. In caso di assenza di supporto adeguato durante l'infanzia, la probabilità di comorbidità psichiatriche in età adulta e delle conseguenti difficoltà di inserimento nelle attività lavorative è molto alta. Spesso l'alto livello di sofferenza psichica, conseguente al mancato riconoscimento precoce di una condizione di Spettro Autistico ad alto funzionamento o di Sindrome di Asperger, non consente a molti di vivere una vita piena e di fornire il proprio contributo alla società, un prezzo decisamente alto sia da un punto di vista umano che economico.

È quindi di fondamentale importanza creare un coordinamento che preveda la collaborazione dei pediatri con i professionisti esperti di autismo per un aggiornamento sulle metodiche diagnostiche e di screening, alcune delle quali sono ancora da tradurre e validare in italiano.

Riteniamo che un aumento del numero di bambini correttamente diagnosticati e il conseguente tempestivo accesso ad adeguati trattamenti psicoeducativi, riduca la possibilità di "disabilità" future in persone che altrimenti avrebbero potuto facilmente essere integrate nel tessuto sociale, contribuendo ad arricchirlo con il loro peculiare e unico modo di vedere il mondo.

Bibliografia

1. Wing L, Gould J, Gillberg C. Autism spectrum disorders in the DSM-V: better or worse than the DSM-IV? *Res Dev Disabil* 2011;32(2):768-73.
2. Happé F, Frith U. The weak coherence account: Detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. *JADD* 2006;36:5-25.
3. Waterhouse L. *Rethinking autism: variation and complexity*. London: Academic Press; 2013.
4. American Psychiatric Association. *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, IV edizione text revision (DSM-IV-TR)*. Milano: Masson; 2001.
5. Wing L. The definition and prevalence of autism: A review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1993;2:61-74.
6. Gillberg IC, Gillberg C. Asperger syndrome: some epidemiological considerations; a research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1989;30:631-8.
7. Asperger H. Die "Autistischen Psychopathen" im Kindersalter [Autistic psychopaths in childhood]. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 1944;117:76-136.

8. Miller JN, Ozonoff S. Did Asperger's cases have Asperger disorder? A research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38:247-51.
9. Leekam S, Libby S, Wing L, Gould J, Gillberg C. Comparison of ICD-10 and Gillberg's criteria for Asperger syndrome. *Autism* 2000;4:11-28.
10. Shilpi S, Woolfson LM, Hunter SC. Confusion and inconsistency in diagnosis of Asperger syndrome: a review of studies from 1981 to 2010. *Autism* 2012: 465-86.
11. McPartland JC, Reichow B, Volkmar FR. Sensitivity and specificity of proposed DSM-5 diagnostic criteria for autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:368-83.
12. Ritvo ER. Postponing the proposed changes in DSM 5 for autistic spectrum disorder until new scientific evidence adequately supports them. *JADD* 2012;42:2021-2.
13. Aspy R., Grossman BG. Assessment and diagnosis of Asperger Syndrome. In: Gullotta RW, Thomas P (Ed.). *Asperger Syndrome*. New York: Springer US; 2013. p. 21-37.
14. Interactive Autism Network Community. *IAN Research Report #13 -- February 2010: From first concern to diagnosis and beyond*. Baltimore, MD Kennedy Krieger Institute; 2010. Disponibile all'indirizzo: http://www.iancommunity.org/cs/ian_research_reports/ian_research_report_13; ultima consultazione 25/06/2013.
15. Sistema Nazionale Linee Guida - Istituto Superiore di Sanità. *Il trattamento dei disturbi dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti. Linea guida 21*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. Disponibile all'indirizzo: http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_autismo_def.pdf; ultima consultazione 21/06/2013.
16. Moscone D, Vagni D. l'educazione cognitivo-affettiva e le condizioni dello spettro autistico ad alto funzionamento. *Autismo e Disturbi dello Sviluppo* 2013;11:39-71.
17. Falkmer T, Anderson K, Falkmer M, Horlin C. Diagnostic procedures in autism spectrum disorders: a systematic literature review. *European child & Adolescent Psychiatry* 2013;22:329-40.
18. Matson JL, Dempsey T, Tessa Rivet T. A comparison of Asperger symptom rating scales with children and adolescents. *Res ASD* 2008;2:643-50.
19. Charman T, Gotham K. Measurement issues: screening and diagnostic instruments for autism spectrum disorders—lessons from research and practise. *Child and Adolescent Mental Health* 2012;18:52-63.
20. Witwer AN, Lecavalier L. Examining the validity of autism spectrum disorder subtypes. *JADD* 2008;38:1611-24.
21. Campbell JM. Diagnostic assessment of Asperger's disorder: a review of five third-party rating scales. *JADD* 2005;35:25-35.
22. Baker-Ericzén M. Early intervention for children/youth with Asperger Syndrome. In: Gullotta RW, Thomas P (Ed.). *Asperger Syndrome*. New York: Springer US; 2013. p. 65-90.
23. Attwood A. *The complete guide to Asperger's syndrome*. London: Jessica Kingsley Publishers; 2006.

ALLEGATO

Principali strumenti di diagnosi per Autismo lieve o Sindrome di Asperger

ASDS

L'ASDS (*Asperger Syndrome Diagnostic Scale*) (1) è una scala di 50 item normati che richiede di segnalare la presenza o assenza di comportamenti tipici della SA. L'ASDS contiene cinque sottoscale: linguaggio, sociale, comportamenti disadattivi, cognitivo e sensomotorio. I punteggi grezzi vengono sommati per ottenere punteggi di scala e totali che sono poi normalizzati per ottenere un "quoziente asperger" (M=100, SD=15). I valutatori possono essere insegnanti o genitori, un valutatore appropriato dovrebbe avere due settimane di contatto prolungato con la persona per conoscerla a sufficienza.

La debolezza più evidente con l'ASDS è il campione di standardizzazione discutibile. Gli autori non forniscono alcuna prova di funzionamento cognitivo per il campione di individui con autismo nello studio di validazione. Se il gruppo di autismo ha prevalentemente deficit cognitivi, l'utilità della ASDS è diminuita. L'affidabilità dei dati sono anche deboli per l'ASDS, che non riesce a soddisfare il criterio di 0,90 di coerenza interna e non è presentato nessun dato di stabilità temporale. I subtest per le ASDS mostrano anche *ceiling* troppo bassi.

ASSQ

L'ASSQ (*Autism Spectrum Screening Questionnaire*) (2) si compone di 27 descrizioni comportamentali che sono valutate su una scala a 3 punti, per indicare se il bambino si distingue sensibilmente dagli altri bambini della sua età. Il valutatore può valutare ogni sintomo come non presente, a volte presente, o sicuramente presente. Gli item sono sommati per ottenere un punteggio totale grezzo che può variare da 0 a 54. Le sottoscale non sono valutate separatamente ma affrontano l'interazione sociale, la comunicazione, il comportamento limitato e ripetitivo, la goffaggine motoria ed i sintomi associati, come ad esempio la presenza di tic motori e vocali. L'ASSQ è concepito come uno strumento di screening per identificare i bambini che richiedono una valutazione più completa per determinare la presenza di Sindrome di Asperger o Autismo ad Alto funzionamento (senza distinzione).

Gli autori dell'ASSQ forniscono una forte prova per l'affidabilità psicometrica degli item, ma omettono la coerenza interna dello strumento. La coerenza inter-rater e temporale soddisfa o supera gli standard accettabili. La scala è stata anche sottoposta a convalida su tre campioni: un campione basato sulla comunità, un campione clinico generale e un campione clinico di bambini Asperger. Come test di screening l'ASSQ mostra specificità adeguata, ma scarsa sensibilità sia per il genitore che per gli insegnanti.

Nel 2011 l'ASSQ ha subito una revisione. L'ASSQ-REV (3) presenta degli item specifici per le femmine nello Spettro Autistico e per distinguere tra ASD e ADHD ma è ancora in fase di ricerca.

CAST

Il CAST (*Childhood Asperger Syndrome Test*) (4) è stato progettato specificatamente per lo screening dei comportamenti caratteristici della SA in età scolare. Il CAST è composto da 37 item di cui alcuni inversi che vanno segnati come presenti o assenti. Dei 37 item del CAST, 31 sono sommati per ottenere un punteggio complessivo e 6 campionano il livello generale di sviluppo e non contribuiscono al punteggio totale. Gli autori riferiscono che un cut-off di 15 o superiore indica la necessità di un'ulteriore valutazione per l'ASD.

Ad oggi nessun dato di affidabilità è stato pubblicato per il CAST, pertanto, i criteri di affidabilità non possono essere valutati. Lo studio di validazione del CAST è stato condotto attraverso l'ADOS e non attraverso il giudizio clinico, e non è stata specificata una distinzione tra una diagnosi di autismo e di Sindrome di Asperger, pertanto è possibile che non sia in grado di scovare i casi più lievi, come evidenziato dalla bassa sensibilità mostrata nello studio di Matson et al.¹⁷. Il CAST mostra forte sensibilità e specificità nella discriminazione tra autismo e non autismo, tuttavia detiene una povera

validità di predizione positiva. La composizione della popolazione originaria non distingue tra Asperger e autismo ad alto funzionamento.

GADS

Il GADS (*Gilliam Asperger's Disorder Scale*) (5) è composto da 32 item normati divisi in quattro sottoscale: interazione sociale, modelli di comportamento ristretti, modelli cognitivi e le competenze pragmatiche. I punteggi grezzi sono sommati nei quattro domini e producono punteggi in scala (M = 10, DS = 3) e il grado percentile per test. I subtest sono sommati per ottenere un quoziente di Disturbo di Asperger (ADQ), cioè un punteggio standard (M = 100, DS = 15). Il GADS include anche un modulo d'intervista del genitore per documentare l'assenza di ritardi clinici nello sviluppo linguistico e cognitivo, il comportamento adattivo e la curiosità per l'ambiente, necessarie per la diagnosi di Sindrome di Asperger secondo il DSM-IV-TR. Le voci dell'intervista non sono sommate e non contribuiscono all'ADQ. I valutatori possono essere insegnanti, genitori, psicologi o medici che hanno avuto almeno 2 settimane di contatto prolungato con l'individuo da esaminare. Il GADS ha il più grande gruppo di standardizzazione SA e offre alcune prove che la standardizzazione (N = 371) è rappresentativa della popolazione SA generale come evidenziato dai test svolti su 33 dei 371 individui. Il GADS non soddisfa il criterio di coerenza interna dello 0,90 e la mediana dei subtest scende sotto il criterio di 0,80. Le diagnosi non sono state verificate indipendentemente dall'autore dello studio.

KADI

Il KADI (*Krug Asperger's Disorder Index*) (6) è composto da 32 item normati e richiede di indicare la presenza o l'assenza di comportamenti indicativi di SA. Punteggi grezzi sono ponderati e sommati per ottenere un punteggio KADI totale standard (M = 100, DS = 15) che indica la probabilità di una diagnosi di SA. Il KADI è costituito da due gruppi di elementi, un sottogruppo di 11 elementi che vengono utilizzati per distinguere lo Spettro Autistico dalla norma ed i successivi 21 elementi che servono a distinguere l'autismo dalla Sindrome di Asperger. Il KADI ha due protocolli diversi a seconda dell'età, uno per la scuola primaria (6-11) ed uno per quella secondaria (12-21). Gli item sono sostanzialmente gli stessi ad eccezione di lievi modifiche nella formulazione di alcune frasi. Gli autori identificano come valutatore appropriato qualsiasi persona che abbia contatti regolari e quotidiani con la persona per almeno un paio di settimane. Il KADI presenta i maggiori dati di affidabilità tra tutti e cinque i test esaminati. Similmente all'ASDS e al GADS, gli autori del test non hanno confermato la diagnosi di SA e autismo in modo indipendente. Un limite nella costruzione del KADI è la presenza di item che richiedono un giudizio piuttosto che l'osservazione di un comportamento (es. è ipotizzabile che potrà vivere autonomamente da grande). Il KADI e il CAST sono gli unici due strumenti al momento disponibili in italiano.

Bibliografia

1. Myles BS, Bock SJ, Simpson RL. *Asperger Syndrome Diagnostic Scale*. Los Angeles: CaliforniaWestern Psychological Services; 2001.
2. Ehlers S, Gillberg C, Wing L. A screening questionnaire for Asperger syndrome and other high-functioning autism spectrum disorders in school age children. *JADD* 1999;29:129-41.
3. Kopp S, Gillberg C. The Autism Spectrum Screening Questionnaire (ASSQ)-Revised Extended Version (ASSQ-REV): An instrument for better capturing the autism phenotype in girls? A preliminary study involving 191 clinical cases and community controls. *Res Develop Disabilities* 2011;32:2875-88.
4. Scott FJ, Baron-Cohen S, Bolton P, Brayne C. The CAST (Childhood Asperger Syndrome Test): Preliminary development of a UK screen for mainstream primary-school age children. *Autism* 2002;6:9-31.
5. Gilliam JE. *Gilliam Asperger's Disorder Scale*. Austin: Texas: Pro-Ed Inc; 2001.
6. Krug DA, Arick JR. *Krug Asperger's Disorder Index*. Austin, Texas: Pro-Ed Inc; 2003.

ATTUALITÀ IN TEMA DI SCREENING: IL PROGETTO PRIMA PIETRA E IL RUOLO DEI PEDIATRI PER LA DIAGNOSI PRECOCE DI AUTISMO

Filippo Muratori

Unità Operativa Complessa NPI 3 - Psichiatria dello sviluppo, Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico Fondazione 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 (Ozonoff, 2011). 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.

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 (0,92) che di specificità (0,78).
- 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 (Robin *et al.*, 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.

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, è stato sviluppato e sperimentato presso la Regione Toscana e poi esteso attraverso il progetto 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.

Bibliografia di riferimento

- 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.
- 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.
- Reznick J, Baranek G, Reavis S, Watson, L, Crais E. A Parent-Report Instrument for Identifying One-Year-Olds at Risk for an Eventual Diagnosis of Autism: The First Year Inventory. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2007;37:49-61.
- 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. *JADD* 2001;31:131-44.

ESPERIENZA REGIONE TOSCANA: M-CHAT AL BILANCIO DI SALUTE DEL 18° MESE

Massimo Soldateschi

Pediatra di Libera Scelta, Associazione Culturale Pediatri 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 neuropsichiatrica. 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 (Green & Palfrey, 2002), 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 ridurre 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:

– *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.

– *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).

– *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, ovvero:

- *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).
- *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.
- *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 BDS attraverso i quali esercita un ruolo di educazione alla salute e ha la possibilità di promuovere a 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 (*Sudden Infant Death Syndrome*), 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 Quoziente Intellettivo 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 quello della visione stereoscopica noto come Stereo Test di Lang (Lang, 1988), il BOEL (*Blicker Orientierer Efter Ljud*: orientamento dello sguardo dopo stimolo sonoro) Test, 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 (Junker *et al.*, 1978) e alcuni libri adatti per l'età come *Guarda che faccia!* (Manetti, 2007) nell'individuare prima del 18° mese segni di allarme.

Lo strumento "libro" (Reach Out and Read Organization, 2013) facilita la visita in un periodo come quello caratterizzato dall'angoscia dell'8° 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 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.

D'altra parte l'esperienza evidenzia l'utilità della l'intervista di follow-up prevista nella M-CHAT che controlla in maniera molto dettagliata gli item falliti riducendo i falsi positivi. Infatti, 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.

Nella Regione Toscana nei programmi per l'autismo si sta cercando di inserire l'uso della M-CHAT al bilancio di salute del 18° mese come strumento di screening. Sarà inoltre necessario che i dati raccolti attraverso questo questionario siano oggetto di uno studio epidemiologico che riguardi un campione controllato di professionisti rispondenti a caratteristiche precise di rappresentatività della realtà regionale e che abbiano effettuato appositi corsi di formazioni.

Ringraziamenti

Voglio in modo particolare ringraziare gli illustri professori e maestri della neuropsichiatria infantile come il Prof. Pietro Pfanner e la Prof.ssa Marcheschi (fondatori della Stella Maris), il Prof. Giovanni Cioni e non ultimo per importanza Filippo Muratori, per la fiducia e la stima che mi hanno dimostrato e per le molte cose che ho potuto acquisire attraverso la fitta collaborazione intrapresa con l'Istituto Stella Maris.

La conoscenza e la condivisione della sofferenza psichica che ho maturato a livello professionale e personale, insieme allo stretto rapporto con l'istituto di ricerca "Stella Maris" motivano il mio impegno nella formazione dei medici pediatri secondo la 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, ecc.), 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.

Bibliografia

- Green M, Palfrey JS (Ed.). *Bright futures: guidelines for health supervision of infants, children, and adolescents*. 2nd ed. Rev. Arlington, VA: National Center for Education in Maternal and Child Health; 2002. Disponibile all'indirizzo: <http://www.brightfutures.org/bf2/pdf/index.html>; ultima consultazione 14/10/13.
- Junker KS, Barr B, Maliniemi S, Wasz-Höckert O. BOEL Screening: A Program for the early detection of communicative disorders: Preliminary Reports from a Study on 1 000 Finnish Infants." *International Journal of Audiology* 1978;17(1): 51-61.
- Lang JI. Eye screening with the Lang stereotest. *Am Orthop J* 1988;38:48-50.

Manetti S. *Guarda che faccia!* Milano: Giunti Kids; 2007.

Reach Out and Read Organization. *Incorporate books into well-child exams. Tips for bringing books into the checkup.* Boston: Reach Out and Read Organization; 2013. Consultabile all'indirizzo <http://www.reachoutandread.org/resource-center/medical-providers/incorporate-books-into-well-child-exams/>; ultima consultazione 14/10/13.

COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI E CONTINUITÀ ASSISTENZIALE IN ETÀ ADULTA: QUALE RUOLO PER IL PEDIATRA ?

Giuseppe Maurizio Arduino

Centro Autismo e Sindrome di Asperger, ASL CNI, 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. È 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 dell'ICD-10 (International Classification of Diseases, version 10) e del DSM-IV-TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV edition, Text Revision*). Più spesso venivano utilizzate le terminologie di classificazioni diagnostiche di un certo autore, soprattutto di formazione psicoanalitica, o di un certo Paese (es. 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'ICD-10 o del DSM-IV-TR. 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 (es. in Emilia Romagna e Piemonte, sono attivi sistemi informativi che richiedono la codifica ICD-10 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 (es. una “diagnosi funzionale” rilasciata per poter chiedere l’insegnante di sostegno) dove è stata indicata la codifica ICD-10 (es. 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. È cioè importante che la diagnosi categoriale – Disturbo Autistico, Disturbo di Asperger, Disturbo Pervasivo dello Sviluppo-Non Altrimenti Specificato (DPS-NAS), 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* (es. 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 *esplicito 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.

TRATTAMENTO DEI DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO E LINEE GUIDA

Giuseppe Maurizio Arduino (a), Aldina Venerosi (b)

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

(b) Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Principali programmi di intervento per i disturbi dello spettro autistico

Già nel 2001 il *National Research Council* nel documento dal titolo “Educating children with autism” (1) definisce gli interventi educativi in ambito familiare e scolastico come il trattamento primario per i bambini con disturbi dello spettro autistico (*Autism Spectrum Disorders*, ASD). nello stesso documento vennero indicate le seguenti caratteristiche degli interventi efficaci:

- precocità dell’intervento,
- programma di intervento intensivo (almeno 25 ore settimanali suddivise nei vari contesti di vita, lungo tutto l’anno),
- pianificazione ed individualizzazione dell’insegnamento,
- tempo dedicato al rapporto uno-a-uno e al lavoro in piccolissimo gruppo,
- coinvolgimento della famiglia e parent training,
- aggiornamento periodico della valutazione e ricalibrazione dell’intervento;

e gli ambiti su cui centrare prioritariamente l’intervento:

- comunicazione spontanea funzionale,
- abilità sociali,
- sviluppo cognitivo,
- gioco,
- prevenzione e riduzione dei problemi di comportamento,
- abilità scolastiche curriculari (le competenze scolastiche dovrebbero essere ritagliate in modo appropriate in base alle capacità e ai bisogni del bambino).

A livello internazionale gli interventi oggi considerati maggiormente efficaci si basano largamente sulle caratteristiche sopra citate anche se il quadro teorico di riferimento può seguire principi diversi. Due sono i principali approcci di riferimento: l’approccio evolutivo e l’approccio comportamentale. In realtà gli interventi possono anche non sposare interamente uno dei due approcci e utilizzare principi e modalità di ambedue per costruire programmi più dinamici, che possano tenere conto delle caratteristiche individuali del bambino e della espressione specifica del disturbo autistico. Tali programmi di intervento vengono detti eclettici e se ne accennerà più avanti.

Interventi ad approccio evolutivo

Gli approcci evolutivi, tra cui i più importanti sono il *Denver Model*, l’*Early Start Denver Model* (2, 3) e il *Developmental Individual-differences, Relationship (DIR) Model* (detto anche *Floortime*) di Greenspan e Wieder (4), si basano sull’applicazione di una teoria dello sviluppo

del bambino che, fornendo un quadro interpretativo della natura dell'autismo, permette di progettare in maniera deduttiva un modello di intervento. La presentazione individuale dei sintomi autistici insieme con la fase di sviluppo del bambino rappresentano una base informativa sulla base della quale dedurre quale sia l'intervento prioritario. Nell'approccio evolutivo si parte dal presupposto che il bambino con autismo presenti una traiettoria di sviluppo 'atipica' che deve essere reindirizzata attraverso l'intervento. I programmi di intervento utilizzano la spontaneità comunicativa del bambino, anche se non espressa in maniera convenzionale, i suoi interessi e le motivazioni che emergono durante le sue attività naturali come base per l'interazione con l'operatore e per aiutare il bambino a sviluppare le sue capacità di comunicazione. In questa tipologia di approccio si pone molta attenzione agli aspetti emotivo-relazionali e il lavoro con il bambino è effettuato soprattutto attraverso l'interazione diretta e il gioco. Tra questi programmi di intervento i ricercatori che hanno studiato e applicato il *Denver Model*, hanno evidenziato l'importanza dei deficit di imitazione che caratterizzano i bambini con autismo (5) e la mancanza di motivazione sociale, sottolineando che queste caratteristiche presentano delle corrispondenti alterazioni a livello neurale (6, 7). Su questa base il *Denver Model* si pone come obiettivo primario quello di impedire che la carenza nelle abilità sociali che caratterizza il bambino con autismo possa riflettersi in deficit sempre più gravi. Tale obiettivo viene perseguito attraverso due principali cardini dell'intervento: i) coinvolgendo il bambino in attività sociali coordinate e interattive coprendo il più possibile con tali attività le sue ore di veglia; ii) un insegnamento intensivo mirato ad aumentare le sue capacità attenzionali in risposta a stimoli sociali e dedicato alle altre possibili aree di deficit, come ad esempio il linguaggio. È importante sottolineare che il modello Denver utilizza metodologie specifiche sviluppatesi sulla base dei principi dell'*Applied Behavioral Analysis* (ABA), anche se la strutturazione dell'ambiente è meno rigida, e predilige contesti 'naturali'. Inoltre le tecniche di apprendimento sono assimilabili al *Pivotal Response Training* (8, 9), e non il *Discret Trial Training*. In questo approccio, come affermato da Sally Rogers, gli interventi si concentrano sulle abilità presenti nel bambino in modo da costruire una base positiva per una relazione consapevole tra lui e le altre persone. Lo scopo generale in questo tipo di interventi, e similamente ad altri, è quello di promuovere l'attenzione, la capacità di relazionarsi e di interagire con gli altri, aumentare la propria consapevolezza di un insieme di sentimenti, e di imparare a organizzare il proprio pensiero. L'efficacia riportata per il Modello Denver è molto incoraggiante e riporta miglioramenti su diversi aspetti quali la socialità, la capacità di comunicare, le competenze cognitive e la funzionalità generale della famiglia (2, 3). Mentre gli altri approcci evolutivi si indirizzano principalmente allo sviluppo sociale e comunicativo, il modello Denver si rivolge a tutti i domini di sviluppo e utilizza rispetto agli altri più esplicitamente i metodi comportamentali.

Interventi ad approccio comportamentale

Per quanto riguarda i programmi di tipo comportamentale, essi sono basati sui principi comportamentali dell'apprendimento (10) e da una loro applicazione empirica nell'educazione del bambino con autismo (11). Essi hanno l'obiettivo di insegnare al bambino abilità attraverso una precisa definizione delle mete da raggiungere ed una strutturazione progressivamente più complessa dei vari compiti. I programmi di intervento comportamentali sono quindi costruiti con una logica di tipo induttivo (*bottom-up*). Le risposte comportamentali che devono essere apprese vengono dissezionate in componenti discrete attraverso un processo detto *task analysis* e vengono proposte al bambino una a una secondo una precisa sequenza che deve essere acquisita gradualmente e completamente prima di passare a un altro apprendimento. Il processo di apprendimento segue varie modalità, come ad esempio, somministrare l'insegnamento in una

sequenza di antecedente-comportamento-conseguenza (*Antecedent, Behavior and Consequence*, ABC), lo *shaping* (quando la risposta sia presente ma non funzionale o completa), il *prompting* (utilizzo di aiuti che devono essere controllabili dall'operatore), il *fading* (progressiva eliminazione degli aiuti, fino all'ottenimento di una risposta spontanea), il *chaining* (che si basa sulla scomposizione di comportamenti complessi in azioni singole, che attraverso il processo di apprendimento vengono tra loro concatenate per formare sequenze fluide di comportamento), la generalizzazione (capacità di emettere una risposta comportamentale in contesti ambientali e sociali diversi). L'apprendimento è detto operante perché utilizza un sistema di rinforzi positivi che aiutano il bambino a consolidare il processo di apprendimento. L'esempio più conosciuto è il *Loovas Autism Project* (11, 12) che utilizza soprattutto la modalità *Discrete Trial Training*. Esso si svolge in sessioni fortemente strutturate e in cui l'operatore definisce la sequenza di apprendimento indipendentemente dal comportamento contestuale del bambino, ovvero 'a priori' dalle sollecitazioni contestuali del bambino. A partire dal metodo Lovaas è stato sviluppato in seguito un programma basato sugli stessi principi e modalità, ma dedicato ai bambini piccoli (generalmente di età inferiore ai cinque anni), l'*Early Intensive Behavioral Intervention* (EIBI) (13). Anche in questo tipo di approccio i comportamenti oggetto dell'intervento sono il linguaggio recettivo e espressivo, l'attenzione agli stimoli sociali, l'imitazione, e anche l'acquisizione delle competenze scolastiche). A partire dal metodo Lovaas strettamente impostato su DDT, si sono sviluppati in seguito interventi comportamentali che utilizzano l'ABA ma che mostrano un'attenzione specifica all'insegnamento in contesti naturali (14). Tra questi possiamo citare il *Contemporary ABA*, che si riferisce a tutti quei programmi a base ABA comprensivi di più elementi di intervento e nei quali si tiene conto degli aspetti teorici più legati alle conoscenze dello sviluppo del bambino oltre che delle teorie dell'apprendimento (15). Il percorso individuale di sviluppo e acquisizione delle competenze è costruito nel rispetto dei tempi di sviluppo di ciascuna competenza e tenendo maggiormente conto delle scelte e della volontà del bambino (*pivotal response training, incidental training*). L'attenzione agli aspetti motivazionali e spontanei del comportamento permette tra l'altro di applicare i principi dell'apprendimento operante attraverso l'uso di rinforzi interni, legati alla spontanea soddisfazione di avere avuto successo sulla base di una effettiva intenzionalità, fatto che favorisce la fase di generalizzazione e l'indipendenza dai *prompt* (8, 16).

Metodi eclettici

Il Programma TEACCH (*Treatment and Education of Autistic and Communication Handicapped Children*) viene considerato un approccio eclettico con elementi tanto dell'approccio evolutivo che di quello comportamentale. Anche modelli italiani di intervento come quelli di Zappella (17) e di Xaiz e Micheli (18), hanno elementi di entrambi gli approcci. L'intervento TED (*Thérapie d'Echange et Developpment*) (19) si basa su premesse neuropsicologiche e prevede interventi di tipo abilitativo e strategie riconducibili all'approccio di tipo evolutivo.

Importanza delle linee guida

Le linee guida sono "raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici e i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche" (20). Le linee guida nascono quindi per rispondere a un obiettivo

fondamentale: assicurare il massimo grado di appropriatezza degli interventi, riducendo al minimo quella parte di variabilità nelle decisioni cliniche che è legata alla carenza di conoscenze e alla soggettività nella definizione delle strategie assistenziali contribuendo a sviluppare sistemi di cura basati sull'evidenza scientifica.

Di seguito sono elencate alcune tra le più recenti linee guida internazionali su aspetti clinici e educativi per gli ASD:

- 2007: Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
Assessment, diagnosis, and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. A national guideline
Viene trattato il tema dell'accertamento diagnostico e della valutazione dei trattamenti farmacologici e non farmacologici. Vengono date indicazioni sui criteri per organizzare i servizi.
Vengono indicati: il livello delle raccomandazioni e le buone prassi.
- 2008: Ministry of Health - New Zealand Guidelines Group
New Zealand autism spectrum disorder guideline
Viene trattato il tema della diagnosi e diversi aspetti della presa in carico, dall'infanzia all'età adulta.
- 2009: The National Autistic Center
The national standards project. Addressing the need for evidence based practice guidelines for autism spectrum disorders
Viene analizzata la letteratura di riferimento per gli interventi educativi e comportamentali e date indicazioni su quali componenti del trattamento sono efficaci, per quali obiettivi, per quali fasce di età, per quali diagnosi.
Viene indicato il livello delle raccomandazioni.
- 2012: National Institute for Health and Clinical Excellence
Clinical Guideline 142. Autism: recognition, referral, diagnosis and management of adults on the autism spectrum
Viene affrontato il tema della valutazione e della presa in carico di adulti con disturbi dello spettro autistico.
Vengono date indicazioni sui criteri per organizzare i servizi.

La metodologia utilizzata per l'elaborazione delle linee guida basate sull'evidenza è affidata a procedure largamente condivise a livello internazionale, che presentano differenze che sono riferibili ad esempio alla scelta dei criteri di inclusione degli studi e/o alle basi di dati a partire dai quali si conduce l'analisi della letteratura. È quindi possibile operare una comparazione tra di loro per capire se l'utilizzo di base dati diverse o di diversi criteri di inclusione degli studi portino a conclusioni dissimili.

Linea guida 21 del Sistema Nazionale Linee Guida

Nell'ottobre del 2011 è stata pubblicata in Italia, come parte dell'attività del Sistema Nazionale per le Linee Guida (SNLG), La Linea guida 21 "Il trattamento dei disturbi dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti" (21). L'elaborazione della linea guida è stata coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità nell'ambito del primo programma nazionale di ricerca sulla salute mentale nell'infanzia e nell'adolescenza. La Linea guida 21 tratta in modo esclusivo degli interventi rivolti a bambini e adolescenti con ASD, e per questi argomenti

rappresenta l'aggiornamento della linea guida dello *Scottish Intercollegiate Guideline Network* (SIGN) "Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders" (22). L'elaborazione della Linea guida 21 si basa quindi su una revisione sistematica della letteratura finalizzata ad aggiornare le raccomandazioni contenute nella linea guida scozzese riferendosi all'arco di tempo aprile 2005 (termine della ricerca bibliografica della linea guida del SIGN) – aprile 2010.

In questo contributo si tratteranno soprattutto le raccomandazioni relative a cosiddetti interventi non farmacologici, rimandando ad altri contributi del volume le informazioni circa gli interventi farmacologici.

Di seguito riportiamo le principali raccomandazioni della Linea guida 21 evidenziate da un apposito riquadro e alcuni brevi commenti.

– Pagina 32

I programmi di intervento mediati dai genitori sono raccomandati nei bambini e negli adolescenti con disturbi dello spettro autistico, poiché sono interventi che possono migliorare la comunicazione sociale e i comportamenti problema, aiutare le famiglie a interagire con i loro figli, promuovere lo sviluppo e l'incremento della soddisfazione dei genitori, del loro empowerment e benessere emotivo.

In questo tipo di intervento sono compresi quegli interventi che previa formazione specifica, i genitori erogano ai figli con obiettivi precisi sotto la supervisione degli specialisti. Questa raccomandazione conferma, sulla base di evidenze scientifiche, l'infondatezza della teoria che vedeva i comportamenti familiari e in particolare quelli della madre come principale causa dello sviluppo dell'autismo nel bambino (23). Già negli anni Settanta del secolo scorso Eric Schopler aveva evidenziato che i genitori giocano un ruolo di primo piano nel programma di intervento dei bambini e che, al contrario delle allora correnti teorie, allontanare i bambini dai loro genitori procura un peggioramento delle condizioni del bambino (24).

– Pagina 36

L'utilizzo di interventi a supporto della comunicazione nei soggetti con disturbi dello spettro autistico, come quelli che utilizzano un supporto visivo alla comunicazione, è indicato, sebbene le prove di efficacia di questi interventi siano ancora parziali. Il loro utilizzo dovrebbe essere circostanziato e accompagnato da una specifica valutazione di efficacia

Sebbene le prove scientifiche a favore dell'efficacia degli interventi a supporto per le abilità comunicative non siano conclusive, esse danno un'indicazione a favore di questi interventi. In particolare sono incoraggianti le metodologie di intervento come la Comunicazione Aumentativa Alternativa (CAA) e il *Picture Exchange Communication System* (PECS). L'efficacia di questi interventi è stata misurata soprattutto in relazione al miglioramento della produzione del linguaggio e della comunicazione non verbale, e in generale alla capacità di incrementare il livello di interazione comunicativa tra il bambino e l'adulto. Pochi studi sembrano essere stati effettuati per valutare il loro valore come moderatore negli interventi mirati al miglioramento di altri comportamenti, come l'attenzione congiunta, il gioco simbolico o le capacità imitative (25).

– Pagina 43

Gli interventi a supporto della comunicazione sociale vanno presi in considerazione per i bambini e gli adolescenti con disturbi dello spettro autistico; la scelta di quale sia l'intervento più appropriato da erogare deve essere formulata sulla base di una valutazione delle caratteristiche individuali del soggetto.

Tra questi vanno segnalati gli interventi basati sul gioco e l'imitazione, l'uso delle storie sociali, del *peer modeling* (con coetanei formati), del *video modeling* e del training sulla teoria della mente.

Il programma TEACCH ha mostrato, in alcuni studi di coorte, di produrre miglioramenti sulle abilità motorie, le performance cognitive, il funzionamento sociale e la comunicazione in bambini con disturbi dello spettro autistico, per cui è possibile ipotizzare un profilo di efficacia a favore di tale intervento, che merita di essere approfondito in ulteriori studi.

Con il termine Programma TEACCH si intende indicare l'organizzazione dei servizi per persone autistiche realizzato nella Carolina del Nord (USA). Ideato e progettato da Eric Schopler negli anni Sessanta del secolo scorso, venne sperimentato nel North Carolina per un periodo di 5 anni con l'aiuto dell'Ufficio all'Educazione e dell'Istituto Nazionale della Sanità. Dati i risultati estremamente positivi raggiunti, dagli anni Settanta, il programma TEACCH (26) è ufficialmente adottato e finanziato dallo Stato, prevede una presa in carico globale in senso sia "orizzontale" cioè in tutti gli ambienti di vita, che "verticale", cioè per tutto l'arco dell'esistenza, delle persone affette da autismo. Per le sue caratteristiche non è facile operare uno studio controllato sulla sua efficacia, poiché non vi è, a parte il North Carolina, un altro stato che abbia un'organizzazione comparabile. In Europa molte delle scuole o delle classi specializzate per bambini autistici e molti centri di inserimento al lavoro o residenziali per adulti sono attualmente organizzati ispirandosi ai principi del programma TEACCH. In particolare l'Olanda e i paesi scandinavi hanno realizzato strutture di presa in carico globale e continuativa sul modello del North Carolina.

– Pagina 55

Tra i programmi intensivi comportamentali il modello più studiato è l'analisi comportamentale applicata (Applied behaviour intervention, ABA): gli studi sostengono una sua efficacia nel migliorare le abilità intellettive (QI), il linguaggio e i comportamenti adattativi nei bambini con disturbi dello spettro autistico. Le prove a disposizione, anche se non definitive, consentono di consigliare l'utilizzo del modello ABA nel trattamento dei bambini con disturbi dello spettro autistico.

È presente un'ampia variabilità a livello individuale negli esiti ottenuti dai programmi intensivi comportamentali ABA; è quindi necessario che venga effettuata una valutazione clinica caso-specifica per monitorare nel singolo bambino l'efficacia dell'intervento, ossia se e quanto questo produca i risultati attesi.

Accenni relativi ai principali interventi ad approccio comportamentali e alla loro relazione con gli approcci basati sullo sviluppo, o alla loro presenza in programmi eclettici, sono stati trattati nella prima parte di questo contributo. In questa sezione è importante sottolineare come, anche se in presenza di prove di efficacia dei metodi

comportamentali, sia raccomandata una valutazione clinica caso-specifica e un monitoraggio attento dell'efficacia dell'intervento a livello individuale. Tra l'altro pochi studi sono stati indirizzati a una valutazione comparativa tra diversi programmi di intervento, ad esempio *Lovaas Autism Project vs Denver Model* o *Denver Model vs Reciprocal Imitation Training* (27).

– Pagina 59

Gli interventi comportamentali dovrebbero essere presi in considerazione in presenza di un ampio numero di comportamenti specifici di bambini e adolescenti con disturbi dello spettro autistico, con la finalità sia di ridurre la frequenza e la gravità del comportamento specifico sia di incrementare lo sviluppo di capacità adattative. Secondo il parere degli esperti i professionisti dovrebbero essere a conoscenza del fatto che alcuni comportamenti disfunzionali possono essere causati da una sottostante carenza di abilità, per cui rappresentano una strategia del soggetto per far fronte alle proprie difficoltà individuali e all'ambiente.

È molto importante fare un'analisi funzionale del comportamento. Questa può aiutare a evidenziare quali siano gli elementi scatenanti un dato comportamento disfunzionale (ansia, rabbia, autolesionismo), quali possano essere i possibili interventi per eliminare le cause e controvertire i comportamenti disfunzionali in modo da aumentare le capacità adattive e migliorare le abilità quotidiane e sociali. L'utilizzo di interventi focali, ovvero indirizzati a comportamenti specifici, hanno riportato un buon numero di successi in molte aree bersaglio (22).

– Pagina 61

È consigliato l'uso della terapia cognitivo comportamentale (Cognitive Behavior Therapy, CBT) per il trattamento della comorbidità con i disturbi d'ansia nei bambini con sindrome di Asperger o autismo ad alto funzionamento. La terapia cognitivo comportamentale, rivolta a bambini e genitori, può essere utile nel migliorare le capacità di gestione della rabbia in bambini con sindrome di Asperger.

Nei bambini a alto funzionamento o con Sindrome di Asperger la CBT è riportata come un intervento capace di migliorare aspetti spesso in comorbidità con i disturbi dello spettro autistico, come la rabbia l'ansia. Questa tecnica comportamentale può essere rivolta anche ai genitori (28).

– Pagina 63

Secondo il parere degli esperti la terapia comportamentale dovrebbe essere presa in considerazione per i soggetti con disturbi dello spettro autistico che presentano problemi del sonno.

Gli interventi comportamentali sono riportati utili anche per il trattamento dei problemi del sonno (29). D'altra parte non esiste un ampio numero di studi e l'efficacia non è generalizzabile. La melatonina può rappresentare un trattamento efficace laddove gli interventi comportamentali risultino insufficienti. Il trattamento con melatonina dovrebbe essere accompagnata da misure comportamentali (mantenere costante l'ora di

addormentamento e risveglio, evitare riposi diurni) e accompagnato dalla stesura di un diario per il monitoraggio del comportamento in relazione al trattamento. Essendo la melatonina considerata un integratore alimentare e non un farmaco, non sono disponibili dati scientifici sulla sua sicurezza ed efficacia.

Tra le raccomandazioni importanti da citare per i trattamenti non farmacologici ci sono le raccomandazioni che evidenziano prove di non efficacia o insufficienza di prove scientifiche per poterne formulare una raccomandazione d'uso. Tra queste si segnalano le seguenti parti della Linea guida 21:

L'Auditory integration training (AIT) non è raccomandato, perché è stata dimostrata la sua inefficacia nel produrre un miglioramento in soggetti con disturbi dello spettro autistico.
(p. 61)

Non ci sono prove scientifiche sufficienti a formulare una raccomandazione sull'utilizzo della musicoterapia nei disturbi dello spettro autistico.
(p. 63)

Si raccomanda di non utilizzare la comunicazione facilitata come mezzo per comunicare con bambini e adolescenti con disturbi dello spettro autistico.
(p. 64)

Concludendo, va sottolineato che tutte le linee guida evidenziano la necessità di utilizzare modalità di intervento individualizzate, ovvero 'tagliate su misura' per il singolo individuo, tenendo conto dei suoi punti forti, e delle sue aree di difficoltà, e adattabili ai contesti di vita personale. Fermo restando la necessità di utilizzare metodologie di trattamento basate sulle evidenze scientifiche e raccomandate dalle Linee Guida, possiamo affermare che gli studi degli ultimi decenni hanno dimostrato che le persone con autismo possono fare progressi impensabili solo pochi anni fa, non grazie a un 'metodo', bensì all'organizzazione di una rete di servizi e di interventi pluridisciplinari, precoci, coerenti, continuativi, basati su strumenti diagnostici e valutativi accreditati ed affidabili.

Bibliografia

1. National Research Council. *Educating children with autism*. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
2. Rogers SJ, DiLalla DL. A comparative study of the effects of a developmentally based instructional model on young children with autism and young children with other disorders of behavior and development. *Topics in Early Childhood Special Education* 1991;11:29-47.
3. Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, Varley J. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics* 2010;125:e17-e23.
4. Greenspan SI, Wieder S. Developmental patterns and outcomes in infants and children with disorders in relating and communicating: A chart review of 200 cases of children with autistic spectrum diagnoses. *J Develop Learn Disord* 1997;1:87-142.
5. Rogers SJ, Pennington BF. A theoretical approach to the deficits in infantile autism. *Develop Psychopath* 1991;3:137-162.

6. Dawson G, Toth K, Abbott R, Osterling J, Munson J, Estes A, Liaw J. Early social attention impairments in autism: Social orienting, joint attention, and attention to distress. *Develop Psychol* 2004;40:271-82.
7. Dawson G, Bernier R, Ring RH. Social attention: a possible early indicator of efficacy in autism clinical trials. *J Neurodevelopmental Disord* 2012;4(11).
8. Schreibman L, Pierce K. Achieving greater generalization of treatment effects in children with autism: Pivotal response training and self management. *The Clinical Psychologist* 1993;46:184-91.
9. Koegel RL, Schreibman L, Good A, Cerniglia L, Murphy C, Koegel LK. *How to teach pivotal behaviors to children with autism: A training manual*. Santa Barbara: University of California, Graduate School of Education; 1989.
10. Anderson JR. *Learning and memory*. New York: John Wiley; 2000.
11. Lovaas OI. The development of a treatment research project for developmentally disabled and autistic children. *J Applied Behavior Analysis* 1993;26:617-30.
12. Lovaas OI. *L'autismo: psicopedagogia speciale per autistici*. Torino: Omega; 1990.
13. Smith T, Lovaas IO. Intensive and early behavioral intervention with autism: The UCLA young autism project. *Infants & Young Children* 1998;10:67-78.
14. Schreibman L. Intensive behavioral/psychoeducational treatments for autism: research needs and future directions. *JADD* 2000;30:373-8.
15. Sundberg ML, Partington JW. The need for both DT and NE language training for children with autism. In: Ghezzi PM, Williams WL, Carr JE (Ed.). *Autism: behavior analytic approaches*. Reno, NV: Context Press; 1999. p. 139-56.
16. Koegel LK, Koegel RL. *Teaching children with autism: Strategies for initiating positive interactions and improving learning opportunities*. Baltimore: Brookes; 1995.
17. Zappella M. *Autismo infantile: studi sull'affettività e le emozioni*. Roma: La Nuova Italia Scientifica; 1996.
18. Xaiz C, Micheli E. *Gioco e interazione sociale nell'autismo*. Trento: Erickson; 2001.
19. Barthélémy C, Hameury L, Lelord G. *L'autisme de l'enfant: la thérapie d'échange et de développement*. Paris: Expansion scientifique française; 1995.
20. Cluzeau F, Littlejohns P, Grimshaw J, Feder G, Moran S. Development and application of a generic methodology to assess the quality of clinical guidelines. *Int J Qual Health Care* 1999;11:21-8.
21. Sistema Nazionale Linee Guida - Istituto Superiore di Sanità. *Il trattamento dei disturbi dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti. Linea guida 21*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. Disponibile all'indirizzo: http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_autismo_def.pdf; ultima consultazione 21/06/2013
22. Scotland Intercollegiate Guidelines Networks. *Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders*. Edinburgh: SIGN; 2007. (Guideline No. 98). Disponibile all'indirizzo: www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/98/index.html; ultima consultazione: 23/05/13.
23. Crabtree, LH, Brecht, JA, Sonne JC. Monadic orientation: A contribution to the structure of families with autistic children. *Family Process*. 1972;11:255-74.
24. Schopler E, Reichler RG. Parents-as-cotherapists in the treatment of psychotic children. *Family Process*. 1971;11:255-74.
25. Kasari C, Freeman S, Paparella T. Joint attention and symbolic play in young children with autism: a randomized controlled intervention study. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:611-20.

26. Schopler E. A statewide program for the treatment and education of autistic and related communication handicapped children (TEACCH). *Psychoses and Pervasive Developmental Disorders* 1994;3:91-103.
27. Ingersoll B. Brief report: Pilot randomized controlled trial of reciprocal imitation training for teaching elicited and spontaneous imitation to children with autism. *JADD* 2010;40:1154-60.
28. Sofronoff K., Attwood T, Hinton S, Levin I. A randomized controlled trial of a cognitive behavioural intervention for anger management in children diagnosed with Asperger syndrome. *JADD* 2007;37:1203-14.
29. Weiskop S, Richdale A, Matthews J. Behavioural treatment to reduce sleep problems in children with autism and fragile X syndrome. *Develop Med Child Neurol* 2005;47:94-104.

ASPETTI FARMACOLOGICI SPECIFICI PER I DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO

Antonio M. Persico

Unità Ambulatoriale di Neuropsichiatria Infantile e dell'Adolescenza, Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

Il trattamento farmacologico dei disturbi dello spettro autistico (*Autism Spectrum Disorders, ASD*) 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 ASD è diversa rispetto a quella che si riscontra in bambini, adolescenti e adulti con normale neurosviluppo. In particolare, i pazienti con ASD 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 ASD 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 $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ della dose prevista per un soggetto non affetto da ASD. 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.

Classi di farmaci utilizzati

Le classi di farmaci utilizzati sono:

– *Neurolettici*

I neurolettici atipici, ed in particolare il risperidone, vengono utilizzati più frequentemente di qualsiasi altro farmaco negli ASD. 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 ASD 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 (*Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*, ADHD). Studi randomizzati effettuati su pazienti con ASD 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 negli ASD 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*

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*

Tra gli altri farmaci ci sono: (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.

Conclusioni

In conclusione, l'approccio farmacologico al bambino con ASD, 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 ASD, la cui pubblicazione

Bibliografia di riferimento

- Canitano R, Scandurra V. Psychopharmacology in autism:an update. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:18-28.
- Correll CU, Kratochvil CJ, March JS. Developments in pediatric psychopharmacology:focus on stimulants, antidepressants, and antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2011;72:655-70.
- Nazeer A. Psychopharmacology of autistic spectrum disorders in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2011;58:85-97.
- 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;18:184-201.

SELETTIVITÀ ALIMENTARE NEI BAMBINI CON DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO: ASPETTI CLINICI E COMPORTAMENTALI

Anna Maria Angelilli
Dipartimento Materno Infantile, ASL1 Abruzzo, Sulmona

Introduzione

Vi sono diversi studi che si sono occupati dell'associazione tra autismo e sintomi gastrointestinali ma i risultati sono controversi. I sintomi gastrointestinali riportati con maggiore frequenza sono stipsi cronica (con possibile encopresi), dolore addominale, reflusso gastroesofageo (1). Una delle ipotesi è che la presenza dei sintomi gastrointestinali non sia associata in modo specifico allo spettro, ma più in generale ai disturbi dello sviluppo (2).

D'altra parte, l'alta selettività verso la dieta associata all'ambito sintomatologico dell'autismo sembra essere alla base di alcuni dei sintomi registrati. In uno studio recente, volto a verificare se vi sia una frequenza maggiore di sintomi gastrointestinali nei soggetti autistici, si è evidenziato che la più alta presenza di disturbi gastrointestinali nei soggetti con diagnosi di autismo (33,9%) rispetto al gruppo di controllo (17,6%) era associata a una più alta frequenza di un comportamento selettivo verso la dieta per i soggetti nello spettro autistico (24,5%) rispetto al gruppo di controllo (16,1%) (1, 3). Uno studio compiuto su 2973 bambini con disturbi dello spettro autistico (*Autism Spectrum Disorders*, ASD) ha suggerito che i disturbi gastrointestinali cronici presenti in questi bambini potrebbero essere la conseguenza della loro peculiare iperresponsività agli stimoli sensoriali che, comportando un aumento generalizzato dei livelli di ansia, determinerebbero ripercussioni sul funzionamento gastrointestinale (4).

L'ipotesi è che nel bambino con ASD vengano compromessi due distinti domini, il circuito nervoso dell'amigdala, sovra stimolato attraverso la percezione sensoriale (5), e il sistema gastrointestinale, il cui funzionamento risulta dipendente dagli stati di ansia (6). Tali domini, essendo interdipendenti, anche grazie alla regolazione dell'asse ipotalamo/ipofisi /surrene (7), potrebbero determinare una sintomatologia complessa che comporta un amplificazione reciproca dei sintomi. Anche un alterato funzionamento del sistema immunitario potrebbe essere legato ai problemi gastrointestinali presenti in sottogruppi di persone con lo spettro autistico. Uno studio ha messo in evidenza che nell'analisi di una popolazione che presentava sintomi cronicorricorrenti (riniti, otiti, disturbi gastrointestinali, allergia alimentare), sia normotipica che con ASD, diversi aspetti della risposta immunitaria (ridotta produzione sia di citochine proinfiammatorie IL-6, IL-1 β , IL-12, e IL-23, sia di fattori contro regolatori come IL-10, TNF- α ; minore efficacia della risposta T-mediata; iperespressione dei geni codificanti chemochine CCL2 CCL7) erano alterati, ma solo nella popolazione che presentava associazione tra ASD e disturbo gastrointestinale (8).

Per quanto riguarda i dati di prevalenza dei disturbi gastrointestinali nella popolazione di persone con spettro autistico, vengono riferite stime comprese tra il 9 ed il 70 % (1), un intervallo estremamente alto da ricondursi a diversi fattori (Tabella 1) legati soprattutto alla metodologia degli studi.

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

Fattori	Descrizione
Disegno degli studi	La maggior parte sono studi di screening. Gli studi di screening sono studi <i>cross-sectional</i> : sono 'una foto istantanea' di come il sintomo gastrointestinale sia presente negli ASD, <i>ma</i> 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 ASD e sintomi/disturbi gastrointestinali. Attualmente tali tipi di studi sono molto pochi.
Presenza /scelta dei gruppi di controllo	Mancano gruppi di controllo adeguati. Gli studi ottimali devono prevedere un confronto tra persone con ASD vs popolazione generale e/o vs altre disabilità, appaiati per età cronologica e livello cognitivo.
Modalità di valutazione della presenza del sintomo	Negli studi a disposizione la valutazione del sintomo viene effettuata in modo indiretto, ad esempio tramite questionari riempiti dai genitori. Una metodologia con accertamento diretto, ad esempio tramite misure antropometriche, analisi ematochimiche, permetterebbe una maggiore affidabilità dei risultati.
Conclusioni degli studi	Formulazione di interpretazioni spesso speculative sui dati.

La mancanza di dati sufficienti, e soprattutto dell'identificazione di specifiche sottopopolazioni di bambini con ASD che presentino anche disturbi gastrointestinali, richiede la definizione di un'agenda specifica per indirizzare la ricerca (9), nell'obiettivo di chiarire quanto e in che modo i disturbi gastrointestinali possano essere associati agli ASD. Tra i punti più importanti di questa agenda vengono elencati:

- l'identificazione dei fattori di rischio e degli indicatori comportamentali dei problemi gastrointestinali;
- l'identificazione di manifestazioni atipiche di tali disturbi negli ASD;
- l'identificazione di sottopopolazioni all'interno degli ASD che presentino disturbi gastrointestinali (es. attraverso lo studio del microbioma, del metabolismo della condizione infiammatoria e immunitaria e della parete intestinale nelle persone con ASD);
- l'aumento di studi su modelli animali che possano chiarire meglio gli effetti delle alterazioni che coinvolgono il tratto gastrointestinale;
- l'identificazione di correlazioni con specifici biomarcatori.

Selettività alimentare e gli ASD

La selettività alimentare risulta essere il comportamento alimentare più frequentemente associato agli ASD. I comportamenti maggiormente descritti sono i regimi alimentari con pochi o pochissimi alimenti, l'avversione per specifici sapori, colori, consistenze, temperature (10, 11). Il termine *food selectivity* è in realtà utilizzato per descrivere situazioni e comportamenti

alimentari abbastanza diversi tra loro: dal rifiuto di uno o più alimenti, alla relativa scarsa variabilità di alimenti presenti nella dieta (3).

La selettività alimentare è stata considerata parte del criterio diagnostico ‘interessi e comportamenti ristretti, ripetitivi e stereotipati’ della triade autistica. Negli studi sulla 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 (12, 13). Nel secondo caso, si è cercato di mettere in relazione la presenza di un determinato comportamento alimentare con il *core* sintomatologico della triade autistica. In questi studi, il comportamento selettivo verso il cibo è stato messo in relazione alla presenza di ipersensibilità in vari domini sensoriali: ad esempio, un’ipersensibilità a stimoli tattili può associarsi a un rifiuto per cibi di una determinata consistenza (14, 15).

Selettività alimentare e stato nutrizionale

Per poter valutare e confrontare la presenza di selettività alimentare nei bambini con ASD e in bambini con sviluppo neurotipico, Bandini e colleghi (15) hanno proposto una definizione di selettività alimentare, basandosi sulla propria esperienza clinica e precedenti studi pilota condotti sul comportamento alimentare nei bambini con ASD.

I comportamenti da loro inclusi nella selettività alimentare rientrano in tre domini: rifiuto del cibo, repertorio ristretto di alimenti, introito prevalente di un solo alimento (Tabella 2) (15).

Tabella 2. Domini e definizione della selettività alimentare

Comportamento alimentare	Definizione	Sorgente dei dati
Rifiuto del cibo	Numero di cibi che il bambino non mangia Percentuale dei cibi offerti che il bambino non mangia	<i>Food Frequency Questionnaire</i> (FFQ) modificato*
Repertorio limitato di cibi mangiati	Numero di cibi unicamente consumati in un periodo di 3 gg	Diario dettagliato esteso a un periodo di 3 gg
Consumo con alta frequenza di un unico tipo di cibo	Singola tipologia di cibo mangiata 4-5 o più volte al giorno	<i>Food Frequency Questionnaire</i> (FFQ) modificato*

* Si usano le 9 categorie di frequenze estratte dall'*Harvard Food Frequency Questionnaire* con alcune modificazioni (15)

Gli autori hanno messo a confronto bambini con ASD e bambini con sviluppo neurotipico nei tre pattern di definizione della selettività alimentare; hanno monitorato lo stato di salute misurando peso, altezza e indice di massa corporea; hanno fatto completare ai genitori un questionario relativo alle abitudini alimentari dei propri figli, compilato sulla base di un diario settimanale. I dati dello studio confermano il dato della letteratura (10, 11) circa la maggiore frequenza di selettività alimentare nei bambini con ASD 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 ASD 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 all'introito di principi nutritivi, i dati disponibili depongono per una sostanziale somiglianza tra bambini con ASD e bambini con sviluppo neurotipico (12, 13), anche se ciò non corrisponde a quanto riportato dai genitori dei bambini autistici, che descrivono i loro figli come poco appetenti in generale. Rispetto alle vitamine e ai minerali, alcuni hanno riportato un minore introito per alcune vitamine (vitamina C e D) e minerali (ferro e calcio) rispetto alla dose giornaliera raccomandata, altri un maggiore introito di alcune vitamine (vitamina B ed E) (10, 15). Va comunque ricordato che i bambini con ASD assumono più supplementi vitaminici e minerali dei bambini con sviluppo neurotipico; il livello di supplementazione è tanto maggiore quanto più viene riferita selettività alimentare o rifiuto del cibo (12). Per quanto riguarda l'applicazione di regimi dietetici a eliminazione, alcuni studi hanno evidenziato un inadeguato introito di nutrienti importanti per l'accrescimento osseo, come vitamina D e calcio, e conseguente riduzione di tale accrescimento (17). L'effetto di tali restrizioni dietetiche, tra l'altro, non ha dimostrato avere effetti sugli aspetti comportamentali degli ASD (18).

Gli studi che prendono in considerazione le curve di accrescimento nei bambini DSA riportano risultati contrastanti, indicando sia trend di accrescimento più alti sia più bassi della popolazione normotipica (19, 20). È importante sottolineare che i parametri antropometrici e quindi anche le curve di accrescimento possono dipendere da più fattori, tra i quali:

- *Fattori intrinseci all'autismo*
 - condizioni mediche associate
 - farmaci assunti, ad esempio antiepilettici;

- *Fattori estrinseci all'autismo*
 - paese di appartenenza (stile alimentare, prevalenza di sovrappeso e obesità)
 - fascia di età considerata
 - metabolismo basale, termogenesi
 - livelli di attività motoria
 - stile alimentare familiare
 - fattori familiari predisponenti.

Se si prende ad esempio l'indice di massa corporea e la valutazione dell'obesità, l'influenza del fattore 'paese di appartenenza' risulta di immediata comprensione. Negli Stati Uniti la prevalenza di obesità nello spettro autistico è simile alla popolazione generale tra i 6 ed i 19 anni, rispettivamente 31.0% per sovrappeso e 16.0% per obesità (21), mentre in Cina la percentuale di persone con lo spettro autistico è maggiore nei bambini non obesi (22, 23). In Europa, il rischio di obesità è maggiore negli ASD rispetto alla popolazione generale, circa l'80% vs il 30,9% a 12 anni e il 50% vs il 16,1% a 19 anni (24).

Processamento sensoriale e comportamento alimentare

Differenze interindividuali nella risposta a stimoli sensoriali sono presenti nella popolazione generale e incidono sul profilo temperamentale e sui pattern emotivo comportamentali (25-28). Le atipicità nel processamento sensoriale si possono distinguere principalmente in 3 domini:

- *Sensory over-responsivity*
distress, evitamento o ipervigilanza rispetto a stimoli sensoriali sia specifici (luce, suoni, tatto) sia aspecifici;
- *Sensory under-responsivity*
mancanza di reazione a stimoli sensoriali sia specifici sia aspecifici;

- *Sensory seeking*
ricerca di azioni e movimenti che evocano una esperienza sensoriale sopra soglia (26).

L'ipersensibilità a livello orobuccale (mediata da tatto e gusto, ma anche olfatto) può quindi esitare in una selettività alimentare. L'ipersensibilità a specifiche consistenze di cibo e a certe sollecitazioni percettive (lavarsi i denti), a particolari odori o temperature, può determinare l'evitamento attivo di questi alimenti. Parallelamente, l'iposensibilità a livello orobuccale può esitare nella necessità di riempirsi la bocca oltre misura o nel mettere in bocca qualsiasi cosa (14).

Se consideriamo la sintomatologia degli ASD è evidente che vi sia una atipicità in tutti e tre i domini del processamento sensoriale (27). L'atipicità sensoriale è infatti un tratto comune nello spettro, riportato anche nel 90% dei casi (28) e presente nell'intero arco della vita. La forma *sensory over-responsivity* appare essere la più frequente (26).

Rispetto alla selettività alimentare è importante sottolineare anche l'effetto che questi comportamenti possono avere sui genitori o più in generale nell'ambito familiare. I livelli di preoccupazione e lo stato di angoscia presenti nei genitori possono da un lato contribuire a condizionare le abitudini alimentari (es. i genitori possono evitare di presentare quegli alimenti che pensano verranno rifiutati dal figlio), dall'altro renderli estremamente vigili verso ogni comportamento alimentare (es. possono vedere il figlio ipoappetente perché mangia un solo tipo di alimento e quindi aumentare l'introito proprio di quell'alimento). In uno studio recente (29), il confronto tra fratelli ha messo in evidenza come i genitori riferiscano una maggiore selettività alimentare nel figlio con ASD rispetto all'altro figlio, e reputino necessario gestire il momento del pasto in maniera differenziata: per il figlio con autismo, si tende a ricorrere al rinforzo, presentare il cibo che si reputa non venga rifiutato, distrarre il figlio con oggetti o accessori a lui graditi; per figlio non autistico, si tende a ridurre la porzione presentata nel piatto o a renderlo partecipe alla preparazione del piatto. Risulta quindi evidente come i comportamenti familiari possono esasperare o ridimensionare, in ragione delle strategie adottate, il comportamento alimentare presente nel bambino.

In conclusione, i dati finora disponibili non ci permettono di affermare quanto la selettività alimentare sia un pattern alimentare specifico e preesistente alla diagnosi di autismo o quanto sia influenzato dalla diagnosi. Infatti, i pochi studi finora condotti sulla selettività alimentare si sono basati soprattutto su questionari riempiti dai genitori e non su una misura diretta dell'introito alimentare o un'osservazione diretta dello stile alimentare (1, 3). Inoltre, non hanno fatto riferimento a una identica definizione di selettività alimentare e mancano di appropriati gruppi di controllo (15). È importante infatti sottolineare che la selettività alimentare risulta avere un difficile e non univoco inquadramento, pertanto deve essere fatto un grande sforzo per arrivare a una definizione maggiormente precisa del pattern di selettività, e di protocolli per un'attenta gestione medica e multidisciplinare del bambino, oltre che di sostegno alla presa in carico di tutta la famiglia.

Aspetti clinici e comportamentali

Centralità del pediatra

I dati di prevalenza ad oggi disponibili per il gruppo diagnostico degli ASD, sebbene non definitivi, certamente permettono di estrapolare che la maggior parte dei pediatri abbiano in cura bambini con lo spettro o in sospetto di svilupparlo.

La posizione dei pediatri come presidio sanitario è certamente cruciale, poiché essi sono il primo punto di contatto per i genitori, e sono anche destinati a una osservazione longitudinale del bambino, che attraverserà varie fasi della crescita. Sembra quindi prioritario che i pediatri sappiano riconoscere i segni/sintomi/comportamenti sospetti di patologie del neurosviluppo come lo spettro autistico, e che quindi dispongano di strumenti adeguati che permettano tale riconoscimento. I pediatri debbono anche avere gli strumenti per riconoscere segni/sintomi medici associati che facilitino il monitoraggio nel tempo dello stato di salute in un bambino con ASD.

Valutazione del medico

In caso di sospetto di diagnosi dello spettro autistico vi sono due livelli di accertamento da prevedere:

- *livello standard*
 - accurata anamnesi pediatrica e visita (circonferenza cranica, misure antropometriche, segni neurologici, caratteristiche somatiche)
 - esame audiologico (anche qualora lo screening neonatale otoemissioni sia risultato nella norma), scelto in funzione dell'età e del livello di collaborazione del bambino
 - cariotipo, ricerca dell'X fragile (la sindrome da X fragile è la più comune causa di disabilità intellettiva a carattere monogenico); CGH array, per individuare microdelezioni e microduplicazioni (CNV).
- *livello specialistico*
 - elettroencefalogramma (per sintomi suggestivi di crisi e nei bambini con regressione sia globale sia solo linguistica)
 - *neuroimaging* (se sono presenti caratteristiche o segni aggiuntivi come segni neurologici, presenza di epilessia specie se a sintomatologia parziale, bambini con regressione)
 - esami metabolici (qualora siano presenti dismorfismo, organomegalia, segni di mutisistematicità, grave ritardo mentale, storia di consanguineità).

A valle della diagnosi, o comunque in presenza di un sospetto di diagnosi, sarà necessario che il medico di base, in questo caso il pediatra, preveda un monitoraggio longitudinale del bambino per quello che riguarda gli aspetti somatici e comportamentali.

Esistono diverse condizioni mediche che sono riportate in associazione con gli ASD, e che presentano stime di prevalenza molto variabili dovute a ragioni molto simili a quelle discusse precedentemente per i disturbi gastrointestinali e per la presenza di un comportamento alimentare selettivo. In Tabella 3 sono elencate le principali tra queste condizioni (3).

Tabella 3. Principali condizioni mediche associate agli ASD

Condizioni	Prevalenza (%)
Epilessia	8-42
Disturbi del sonno	44-83
Problemi nutrizionali (rifiuto del cibo, selettività)	20-60
Problemi gastrointestinali	9-70
Problemi di enuresi (controllo della vescica)	11-25
Problemi dentali	40-50

In accordo con lo specifico argomento di questo contributo, questa sezione vuole dare indicazioni ai pediatri che siano di supporto alla pratica clinica, presentando ciò che la comunità medico scientifica ha recentemente indicato come comportamento auspicabile nei confronti delle persone con ASD. Tali indicazioni sono soprattutto volte a invitare i professionisti che operano con le persone con spettro autistico a non sottovalutare la presenza di condizioni mediche potenzialmente mascherate o non facilmente valutabili in bambini con difficoltà nella comunicazione.

Per quanto riguarda i problemi di comportamento alimentare, e in particolare la selettività, è importante che il medico segua nella sua pratica clinica lo stesso iter normalmente utilizzato con i bambini normotipici, cercando un coinvolgimento massimo della famiglia. Ad esempio, dovrà cercare di ricostruire con precisione le abitudini alimentari del bambino (pasti principali e merende), magari invitando il genitore a tenere un diario degli alimenti e dei pasti, questo anche al fine di verificare se lo specifico comportamento alimentare sia abituale o incidentale, magari dovuto a reazioni di intolleranza o legato a un rifiuto specifico (per esempio, rifiuto per tutti i cibi di colore rosso), o ancora se sia un comportamento ciclico, legato ad esempio ai cambi di stagione e alla specifica introduzione di alimenti tipici. Una ricostruzione delle abitudini alimentari della famiglia e delle sue strategie educativo-comportamentali, dovrà essere considerato altrettanto utile. Il monitoraggio delle misure antropometriche, come circonferenza cranica, altezza, indice di massa corporea, è ovviamente necessario al fine di monitorare la salute generale del bambino. Il medico dovrà quindi verificare se vi siano segni di malnutrizione o di insorgenza di disturbi gastrointestinali per eventualmente avviare ulteriori approfondimenti. Nel caso particolare delle persone con ASD, si può rendere necessario consultarsi con gli altri operatori dell'équipe multidisciplinare (neuropsichiatra infantile, neuropsicomotricista dell'età evolutiva, logopedista, psicologo, etc.) responsabili della presa in carico. Un lavoro specifico di équipe volto a individuare obiettivi specifici rispetto al comportamento alimentare può avere una molteplicità di effetti, quali:

- aiutare la famiglia ad adottare strategie educative più efficaci nella gestione del pasto;
- individuare eventuali fattori specifici del disturbo o interni al contesto psicosociale condizionanti il pattern alimentare;
- favorire, nel bambino con DSA, lo sviluppo e la generalizzazione di competenze comunicativo-relazionali, adatte alla condivisione affettiva del momento del pasto sia in famiglia sia a scuola sia negli altri contesti di vita quotidiana.

Disturbi gastrointestinali nei bambini con ASD: diagnosi e valutazione della stipsi

Tra il 2009 e il 2010 è stata condotta un'importante Conferenza di Consenso volta a fornire specifiche indicazioni circa la valutazione, la diagnosi e il trattamento dei disturbi gastrointestinali nelle persone con ASD (1).

Il documento di consenso è stato elaborato sulla base di una ricognizione delle linee guida potenzialmente adottabili e costruite secondo i criteri della medicina basata sull'evidenza, e di una revisione sistematica della letteratura (utilizzando come parole chiave *gastrointestinal disorders and autism*). Per gli studi da analizzare sono stati definiti criteri di inclusione e di esclusione per potere valutare l'affidabilità dei risultati riportati. La documentazione inclusa nell'analisi è stata valutata e commentata attraverso la costituzione di un panel multidisciplinare (psichiatri infantili, pediatri, epidemiologici, genetisti, neurologici pediatrici, gastroenterologi, nutrizionisti, psicologi).

Il documento di consenso rappresenta quindi un insieme di indicazioni che, pur non avendo la forza della raccomandazione, rappresentano un buon punto di riferimento per la gestione dei disturbi gastrointestinali nella specifica popolazione con diagnosi di spettro autistico.

Il panel ha elaborato 23 ‘affermazioni’ (*Statement*), attraverso le quali sono state messe in evidenza le conoscenze e i limiti delle conoscenze, oltre possibili strategie da utilizzare nella pratica clinica.

Il primo punto (*Statement 1*) è quello che l’approccio diagnostico-valutativo utilizzato per questa specifica popolazione deve essere lo stesso, per gli stessi sintomi e disturbi gastrointestinali, a quello utilizzato per la popolazione pediatrica generale, in quanto le manifestazioni cliniche osservabili includono sintomi direttamente interpretabili come gastrointestinali e sintomi non gastrointestinali, insieme a comparsa o cambiamento nel comportamento, come avviene per la popolazione pediatrica generale (*Statement 2*) (1).

È necessario tenere conto che le persone con ASD e sintomi gastrointestinali sono a più alto rischio di manifestazioni comportamentali pervasive o ricorrenti (1), che incidono sul funzionamento adattivo globale e il livello di benessere sia del singolo individuo sia della sua famiglia (*Statement 6*). È quindi importante che le persone per le quali si chiede un intervento per la manifestazione di ‘comportamenti problema’ vengano valutate per la presenza di disturbi gastrointestinali, poiché questi potrebbero rappresentare la causa scatenante (*setting event*) delle manifestazioni comportamentali. In tal senso, l’inserimento di interventi volti a modificare i comportamenti maladattivi deve essere pianificato in accordo con i risultati di un accertamento medico specifico per valutare la presenza di disturbi gastrointestinali o disturbi somatici di altro tipo come mal di denti, dolori muscolo-scheletrici, o ancora problemi all’apparato urinario (*Statement 7*).

Nel 2012, l’*Autism Treatment Network* (ATN), un consorzio di centri statunitensi nato nel 2005 e dedicato al miglioramento degli standard di cura per i bambini con ASD, ha elaborato e sperimentato un algoritmo per la gestione dei problemi di stipsi nei bambini con spettro (30). L’algoritmo si è concentrato principalmente sui problemi di costipazione, che si sono rivelati essere i problemi più frequenti dopo la somministrazione di un questionario.

I documenti di riferimento per la costruzione dell’algoritmo sono stati il documento di consenso (1) e la linea guida esistente sulla gestione clinico-diagnostica e terapeutica della stipsi nei bambini dal primo anno di vita (31).

La gestione della stipsi a partire dal primo anno di vita prevede:

- *Sospetto di stipsi*
frequenza di evacuazione di feci < 3 volte a settimana, feci dure con difficoltà a defecare
- *Ricostruzione anamnestica*
(frequenza nell’evacuazione; consistenza delle feci; eventuale presenza di dolore, sanguinamento; tendenza a trattenere le feci; storia di ragadi, fistole, ascessi perianali; eventuali trattamenti effettuati, sia per frequenza sia per tipologia; cambiamenti nell’appetito, nausea, vomito, perdita di peso)
 - Anamnesi personale.
 - Anamnesi familiare.
- *Verifica della presenza di segnali di allarme*
febbre, distensione addominale, mancanza di appetito, nausea, vomito, perdita di peso o ipoaccrescimento.
Se verificata la presenza, si effettuano analisi mirate o si invia ad ulteriori approfondimenti;

- *Mancata individuazione segnali d'allarme*
 - Se è presente massa rettale
Prescrizione di provvedimenti medici (sia orali sia rettali) e un counselling ai genitori (sia sulla dieta sia sulla gestione della defecazione).
 - Se non è presente massa rettale
Counselling ai genitori sulla dieta e sulle procedure di gestione comportamentale della defecazione o di eventuali trattamenti con medicinali.

- *Programmazione del follow-up*
 - se le misure adottate risultano efficaci
Proseguimento della terapia (comportamentale, alimentare, ecc.) e programmazione di controlli più distanziati nel tempo.
 - se le misure adottate non funzionano
Riformulazione della terapia farmacologica (dosi utilizzate o i medicinali), nuovo counselling ai genitori e valutazione della necessità di un intervento manuale
 - se si continua a non evidenziare miglioramento
Rivalutazione e rimodulazione della terapia (tornare al punto precedente)
 - solo dopo aver escluso sia un miglioramento della stipsi sia una mancata *compliance* familiare (eventuale interruzione, uso di lassativi)
Programmazione di una nuova visita e ricostruzione anamnestica o invio all'appropriato specialista.

A questa procedura l'ATN indica di associare l'adozione di una *checklist* da seguire durante la visita di bambini con ASD (30) per facilitarne l'implementazione durante la visita.

L'ATN ha somministrato la procedura in 4 centri per documentare la fattibilità di implementazione per i bambini con spettro autistico. La sperimentazione ha coinvolto solo 48 bambini, ma ha permesso di verificare che era di facile applicazione e ha presentato una buona risposta da parte dei pazienti, consolidando l'idea che la maggior parte dei problemi manifestati sono riconducibili alla stipsi, come succede nella popolazione normotipica, e gestibili dai pediatri, e non sembrano necessitare dell'intervento di specialisti gastroenterologi.

Gli *Statement* contenuti nel documento di consenso del 2010, e le considerazioni che hanno portato a suggerire alcune modifiche della procedura contenuta nella linea guida della North American Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHANA) (31) da parte dell'ATN si basano sostanzialmente su due evidenze specificatamente riscontrabili nelle persone con ASD:

1. Le manifestazioni comportamentali dei bambini con ASD devono essere valutate anche nell'ottica di possibili manifestazioni comportamentali di disturbi gastrointestinali, la cui causa e potenziale intervento deve essere esaminato.
2. Gli interventi da mettere in atto in questa particolare popolazione di pazienti debbono tenere in conto la presenza di ipersensibilità orobuccali che potrebbe compromettere la adesione ad alcune terapie farmacologiche utilizzate nella popolazione normotipica (es. l'utilizzo di lassativi senza colore e senza sapore).

Anche per l'ATN, quindi, è importante sensibilizzare i professionisti agli aspetti di salute generale, con particolare riferimento a problemi che possono scatenare una sintomatologia comportamentale.

Disturbi gastrointestinali nei bambini con ASD: valutazione delle manifestazioni comportamentali

Le persone con ASD che presentino sintomi gastrointestinali sono a più alto rischio di avere manifestazioni comportamentali pervasive o ricorrenti, che incidono sul funzionamento adattivo globale, oltre che sul livello di benessere individuale con forti ripercussioni sul benessere del nucleo familiare.

Saper leggere la ‘semeiotica’ delle manifestazioni neurocomportamentali è molto importante per la difficoltà che esiste nel distinguere tra i comportamenti legati direttamente alla diagnosi primaria, ovvero quella di spettro, da quelli che si possono manifestare all’insorgere di altri disturbi come quelli gastrointestinali.

Per comprendere l’importanza di saper dare il giusto significato alle manifestazioni comportamentali è necessario ricordare che il pattern neurocomportamentale risponde a specifiche esigenze ‘ecologiche’ ovvero esigenze che rispettano funzioni economicamente vantaggiose per il soggetto, esso risponde anche all’esigenza e urgenza di comunicare, e, infine, il pattern comportamentale è anche specchio storiografico delle modalità comportamentali attuate (concetto di evoluzione del comportamento).

Queste caratteristiche intrinseche al significato dei pattern comportamentali dipendono strettamente dal fatto che essi originano dall’interazione tra contingenza del sintomo/malessere/disagio, storia del fenotipo clinico e storia delle risposte ambientali.

Un’analisi funzionale del comportamento può quindi evidenziare il vero significato del comportamento, in quanto valuterà il comportamento in termini di risposta all’ambiente, ne individuerà la possibile causa scatenante, rendendo possibile operare cambiamenti relazionali o di *setting* che permettano di dare una risposta adeguata alle reali esigenze espresse dal pattern comportamentale.

La risposta ambientale può quindi modulare il pattern neurocomportamentale verso modalità più utili all’individuazione del significato sottostante e che permettano la introduzione di soluzioni alle richieste sottese alla manifestazione comportamentale.

Nel caso delle persone con ASD è molto importante tenere conto di queste considerazioni. In effetti la presenza di disturbi gastrointestinali può determinare l’insorgere di comportamenti maladattivi (così detti comportamenti problema).

L’improvviso cambiamento delle manifestazioni comportamentali può essere il segnale che esistano cause improvvise di malessere o dolore, e in questa ipotesi decidere di intervenire con un trattamento comportamentale non avrebbe l’effetto desiderato.

Come già detto sopra, i disturbi gastrointestinali vanno considerati, e in modo particolare nelle persone con ASD, dei *setting event*, ovvero degli eventi scatenanti, che possono influenzare il modo in cui la persona risponde a un dato ambiente.

Riconoscere le manifestazioni comportamentali che possono essere segnali di allarme di disturbi gastrointestinali, ma anche di altre fonti di malessere fisico (dolori di denti, dolori muscolari, problemi urologici), è molto importante per risolvere il problema specifico, ma anche le possibili reazioni comportamentali.

La Tabella 4 (1) prova a dare una descrizione dei comportamenti utilizzabili come marcatori.

Tabella 4. Comportamenti che possono essere interpretati come marcatori di fastidio o dolore addominale nelle persone con ASD

Comportamenti vocali	Comportamenti motori	Cambiamenti generali di stato
Frequente schiarimento della voce	Smorfie della faccia	Disturbi del sonno: difficoltà a prendere sonno
Urla	Digrignare i denti	Aumentata irritabilità (risposta esagerate a una eventuale stimolazione)
Singhiozzare senza nessuna ragione apparente	Sussultare come per dolore improvviso	Comportamento oppositivo
Lamentarsi, gemere	Mangiare o bere continuamente, deglutire o ingerire continuamente ("comportamento di ruminazione")	
Mugugnare	Comportamenti oro buccali, masticare vestiti, ingerire sostanze senza apporto nutritivo (PICA)	
Ecolalia ritardata con possibile riferimento a dolore, o stomaco <i>(es. il bambino dice "Il tuo stomaco ti fa male?" ripetendo una domanda che la madre ha detto al bambino nel passato)</i>	Esercitare pressione sull'addome: appoggiare l'addome su superfici rigide, come mobili, lavabo, ecc; premere le mani contro l'addome, massaggiare l'addome	
Verbalizzazione diretta <i>(es. il bambino dice "pancia duole" o dice "Ahi", "Ow" o anche "male, cattivo" mentre si tocca o indica l'addome)</i>	Tamburellare le dita sulla gola Assumere posture inusuali: muovere la mandibola in modo anomalo, torsione del collo, arcuare la schiena, posizionare in modo anomalo le braccia, distorcere con rotazione il tronco, esprimere ipersensibilità a essere toccato nella regione addominale Mostrare agitazione motoria: saltare, aumentare comportamenti ripetitivi Mostrare comportamenti auto aggressivi Comparsa o incremento di comportamenti aggressivi	

Conclusioni

Per la pratica clinica appare quindi necessario definire un protocollo di comportamento che faciliti il pediatra o il medico di medicina generale a individuare problemi di salute dei bambini dello spettro autistico (1), sia nel caso di presentazione di sintomi organici per i quali occorra definire l'origine e la linea di intervento, sia che si tratti della presentazione di sintomi comportamentali, che potendo avere origine organica devono poter essere interpretati per scegliere anche in questo caso l'adeguato intervento.

In sintesi durante la visita nella valutazione dei disturbi gastrointestinali nei bambini con ASD, le principali informazioni utili per formulare un protocollo di comportamento clinico riguardano:

- *Valutazione della presenza di sintomi organici*
 1. Definire i sintomi/segni rilevati:
 - a) di tipo gastrointestinale;
 - b) di tipo non gastrointestinale.
 2. Valutare lo stato di salute generale
 - a) misurazione di peso, altezza, c.c., BMI;
 - b) approccio clinico terapeutico in ragione del tipo di sintomo/segno rilevato e della severità degli stessi:
 - criterio ex adjuvantibus
 - presidi specifici
 - ulteriori accertamenti.
 3. Valutare se e in quali modalità accanto ai sintomi suddetti siano presenti anche manifestazioni neurocomportamentali:
 - a) caratterizzarle per tipologia, intensità, frequenza;
 - b) valutare se e in che modalità si associno al sintomo/segno organico e quindi costituiscano parte di una stessa manifestazione sintomatica;
 - c) valutare se e in che modalità compare da solo e quindi inizia ad assumere espressione indipendente da un sintomo sottostante.

- *Valutazione della presenza di sintomi non organici*
 1. Presenza di sole manifestazioni neurocomportamentali: quando sospettare una situazione organica
 - a) manifestazioni improvvise o nettamente differenti dal profilo neurocomportamentale usuale;
 - b) esordio in concomitanza di precisi eventi/situazioni (cambiamento di stagione, relazione con il pasto, febbre, antibiotico).
 2. Valutare lo stato di salute generale
 - a) misurazione di peso, altezza, c.c., BMI.
 - b) approccio clinico terapeutico in ragione del tipo di sintomo/segno rilevato e della severità degli stessi:
 - Criterio ex adjuvantibus
 - Presidi specifici
 - Ulteriori accertamenti.
 3. Non sottovalutare la comunicazione 'letterale': risponde a un'esigenza di alta economicità comunicativa

4. Solo dopo l'esclusione di condizioni organiche, si può valutare il significato funzionale di una manifestazione neurocomportamentale.
- *Valutazione delle abitudini alimentari del bambino*
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:
 - a) una modificazione recente, rispetto a precedenti abitudini alimentari. In questo caso, è importante escludere eventuali reazioni tossiche o allergiche o intolleranze alimentari (es. reazione o intolleranza al pomodoro, rifiuto per tutti i cibi di colore rosso);
 - 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);
 - 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 evidenzino segni suggestivi di un quadro di malnutrizione o di un disturbo gastrointestinale specifico.
 6. Consultarsi con gli altri operatori dell'équipe multidisciplinare (neuropsichiatra infantile, neuropsicomotricista dell'età evolutiva, logopedista, psicologo, ecc.) 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 ASD, 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, Campbell DB, Fuchs GJ, Furuta GT, Levy J, *et al.* Evaluation, diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics* 2010;125:s1-s18.
2. Heijtz RD, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A, *et al.* Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *PNAS* 2011;108:3047-52.
3. Olivie H. The medical care of children with autism. *Europ J Pediatrics* 2012;171:741-9.
4. Mazurek MO, Vasa RA, Kalb LG, Kanne SM, Rosenberg D, Keefer A, Murray DS, Freedman B, Lowery LA. Anxiety, sensory over-responsivity, and gastrointestinal problems in children with autism spectrum disorders. *J Abnormal Child Psychol* 2013;41:165-76.
5. Kim MJ, Loucks RA, Palmer AL, Brown AC, Solomon KM, Marchante AN, Whalen PJ. The structural and functional connectivity of the amygdala: From normal emotion to pathological anxiety. *Behav Brain Res* 2011;223:403-10.

6. Mayer EA. Gut feelings:the emerging biology of gut–brain communication. *Nat Rev Neuroscience* 2011;12:453-66.
7. Reynolds S, Lane SJ, Gennings C. The moderating role of sensory over responsivity in HPA activity a pilot study with children diagnosed with ADHD. *J Attention Dis* 2010;13:468-78.
8. Jyonouchi H, Geng L, Streck DL, Toruner GA. Children with autism spectrum disorders (ASD) who exhibit chronic gastrointestinal (GI) symptoms and marked fluctuation of behavioral symptoms exhibit distinct innate immune abnormalities and transcriptional profiles of peripheral blood (PB) monocytes. *J Neuroimm* 2011;238:73-80.
9. Coury DL, Ashwood P, Fasano A, Fuchs G, Geraghty M, Kaul A, *et al.* Gastrointestinal conditions in children with autism spectrum disorder:developing a research agenda. *Pediatrics* 2012;130:S160-S168.
10. Schreck, KA, Williams K, Smith AF. A comparison of eating behaviors between children with and without autism. *JADD* 2004;34:433-38.
11. Ahearn WH, Castine T, Nault K, Green G. An assessment of food acceptance in children with autism or pervasive developmental disorder not otherwise specified. *JADD* 2001;31:505-11.
12. Lockner DW, Crowe TD, Skipper BJ. Dietary intake and parents' perception of mealtime behaviors in preschool-age children with autism spectrum disorder and in typically developing children. *J Am Diet Ass* 2008;108:1360-3.
13. Levy SE, Souders MC, Ittenbach, RF, Giarelli E, Mulberg AE, Pinto-Martin JA. Relationship of dietary intake to gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 2007;61:492-97.
14. Cermak SA, Curtin C, Bandini LG. Food selectivity and sensory sensitivity in children with autism spectrum disorders. *J Am Diet Ass* 2010;110:238-46.
15. Bandini, LG, Anderson SE, Curtin C, Cermak S, Evans EW, Scampini R, Must A. Food selectivity in Children with autism spectrum disorders and typically developing children. *The Journal of Pediatrics*. 2010;157:259-64.
16. Herndon AC, DiGuseppi C, Johnson SL, Leiferman J, Reynolds A. Does nutritional intake differ between children with autism spectrum disorders and children with typical development? *JADD* 2009;39:212-22.
17. Hediger ML, England LJ, Molloy CA, Yu KF, Manning-Courtney P, Mills JL. Reduced bone cortical thickness in boys with autism or autism spectrum disorder. *JADD* 2009;38:848-56.
18. Mulloy A, Lang R, O'Reilly M, Sigafos J, Lancioni G, Rispoli M. Gluten-free and casein-free diets in the treatment of autism spectrum disorders:a systematic review. *Res ASD* 2010;4:328-39.
19. Whiteley P, Dodou K, Todd L, Shattock P. Body mass index of children from the United Kingdom diagnosed with pervasive developmental disorders. *Pediatrics International* 2004;46:531-3.
20. Lainhart JE, Bigler ED, Bocian M, Coon H, Dinh E, Dawson G, *et al.* Head circumference and height in autism:a study by the Collaborative Program of Excellence in Autism. *Am Med Genet* 2006;140:2257-74.
21. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004;291:2847-50.
22. Curtin C, Anderson S, Must A, Bandini L. The prevalence of obesity in children with autism:a secondary data analysis using nationally representative data from the National Survey of Children's. *BMC Pediatr* 2010;10:11.
23. Xiong N, Ji C, Li Y, He Z, Bo H, Zhao Y. The physical status of children with autism in China. *Res Dev Disabil* 2009;30:70-6.

24. Curtin C, Bandini LG, Perrin EC, Tybor DJ, Must A. Prevalence of overweight in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorders: a chart review. *BMC Pediatrics* 2005;5:48.
25. Ben-Sasson A, Carter AS, Briggs-Gowan MJ. Sensory over-responsivity in elementary school: prevalence and social-emotional correlates. *J Abnormal Child Psychol* 2009;37:705-16.
26. Ben-Sasson A, Cermak SA, Orsmond GI, Tager-Flusberg H, Carter AS, Kadlec MB, *et al.* Extreme sensory modulation behaviors in toddlers with autism spectrum disorders. *Am J Occup Ther* 2007;61:584-92.
27. Ben-Sasson A, Cermak SA, Orsmond GI, Carter AS, Fogg L. Can we differentiate sensory over-responsivity from anxiety symptoms in toddlers? Perspectives of occupational therapists and psychologists. *Infant Mental Health Journal* 2007;28:536-58.
28. Ben-Sasson A, Hen L, Fluss R, Cermak SA, Engel-Yeger B, Gal E. A meta-analysis of sensory modulation symptoms in individuals with autism spectrum disorders. *JADD* 2009;39:1-11.
29. Nadon G, Feldman DE, Dunn W, Gisel E. Mealtime problems in children with Autism Spectrum Disorder and their typically developing siblings: a comparison study. *Autism* 2011;15:98-113.
30. Furuta GT, Williams K, Kooros K, Kaul A, Panzer R, Coury DL, *et al.* Management of constipation in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2012;130:S98-105.
31. North American Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). Evaluation and treatment of constipation in children: summary of updated recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2006;43:e1-e13.

*Stampato da Ugo Quintily SpA
Viale Enrico Ortolani 149/151, 00125 Roma*

Roma, ottobre-dicembre 2013 (n. 4) 9° Suppl.