



Antonio M. Persico

**Cattedra di Neuropsichiatria Infantile & dell'Adolescenza
Università degli Studi di Messina**

**Programma Interdipartimentale «Autismo 0-90»
Policlinico Universitario «G. Martino», Messina**

&

**Centro Mafalda Luce per i Disturbi Pervasivi dello Sviluppo,
Milano**



Intervento farmacologico e inclusione sociale: attualità e prospettive

Giornata Cantonale per l'Autismo

Lugano, 26 Settembre 2018

Dichiarazione di conflitto di interessi

L'autore non ha conflitti di interessi

Queste ricerche sono state finanziate dal Ministero della Salute e dall'IMI (consorzio europeo EU-AIMS)



Autismo: criteri diagnostici, epidemiologia e disturbi associati

- **Disturbi in due aree: (1) interazione sociale + comunicazione, (2) comportamento (stereotipie, rigidità, stimolazione sensoriale).**
- **Prevalenza:**
 - **2-5:10.000 nati prima del 1985**
 - **10-60:10.000 dal 2000 in poi**
 - **1:68 oggi (CDC Atlanta 2014)**
- **M:F ratio = 4:1**
- **Crisi convulsive o assenze (30%)**
- **ADHD (40%)**
- **Disabilità intellettiva (65%)**
- **Estrema eterogeneità clinica ed eziologica**

Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection

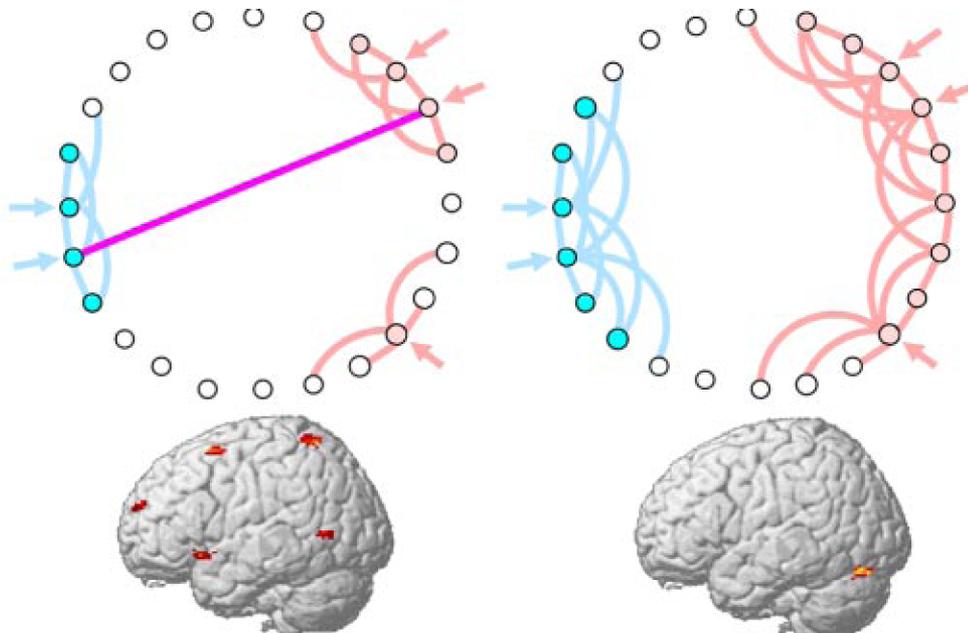
Eric Courchesne and Karen Pierce

Current Opinion in Neurobiology 2005, 15:225-230

Autism spectrum disorders: developmental disconnection syndromes

Daniel H Geschwind¹ and Pat Levitt²

Current Opinion in Neurobiology 2007, 17:1-9



- ←← Input sensoriale
- ← Rumore di fondo
- Connessioni a lungo raggio
- Connessioni a corto raggio

Autism: reduced connectivity between cortical areas involved in face expression, theory of mind, and the sense of self

Wei Cheng,^{1,*} Edmund T. Rolls,^{2,3,*} Huaguang Gu,^{4,*} Jie Zhang¹ and Jianfeng Feng^{1,2}

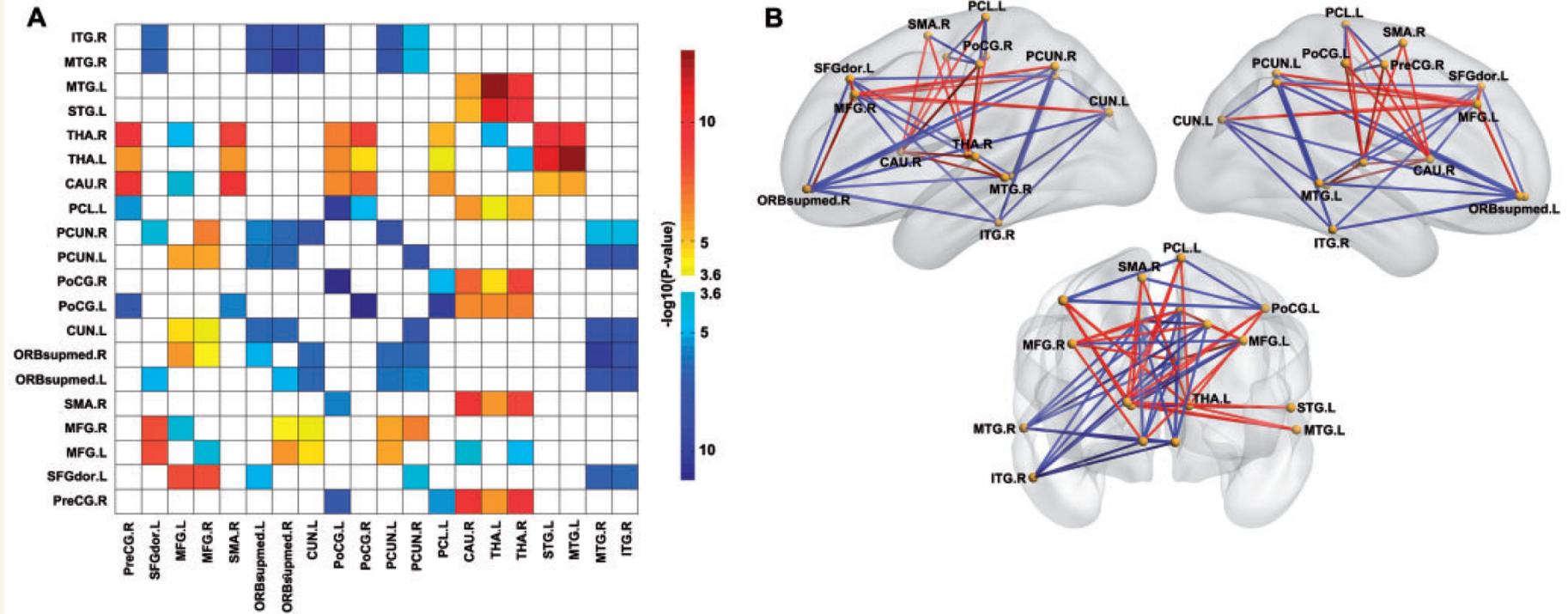


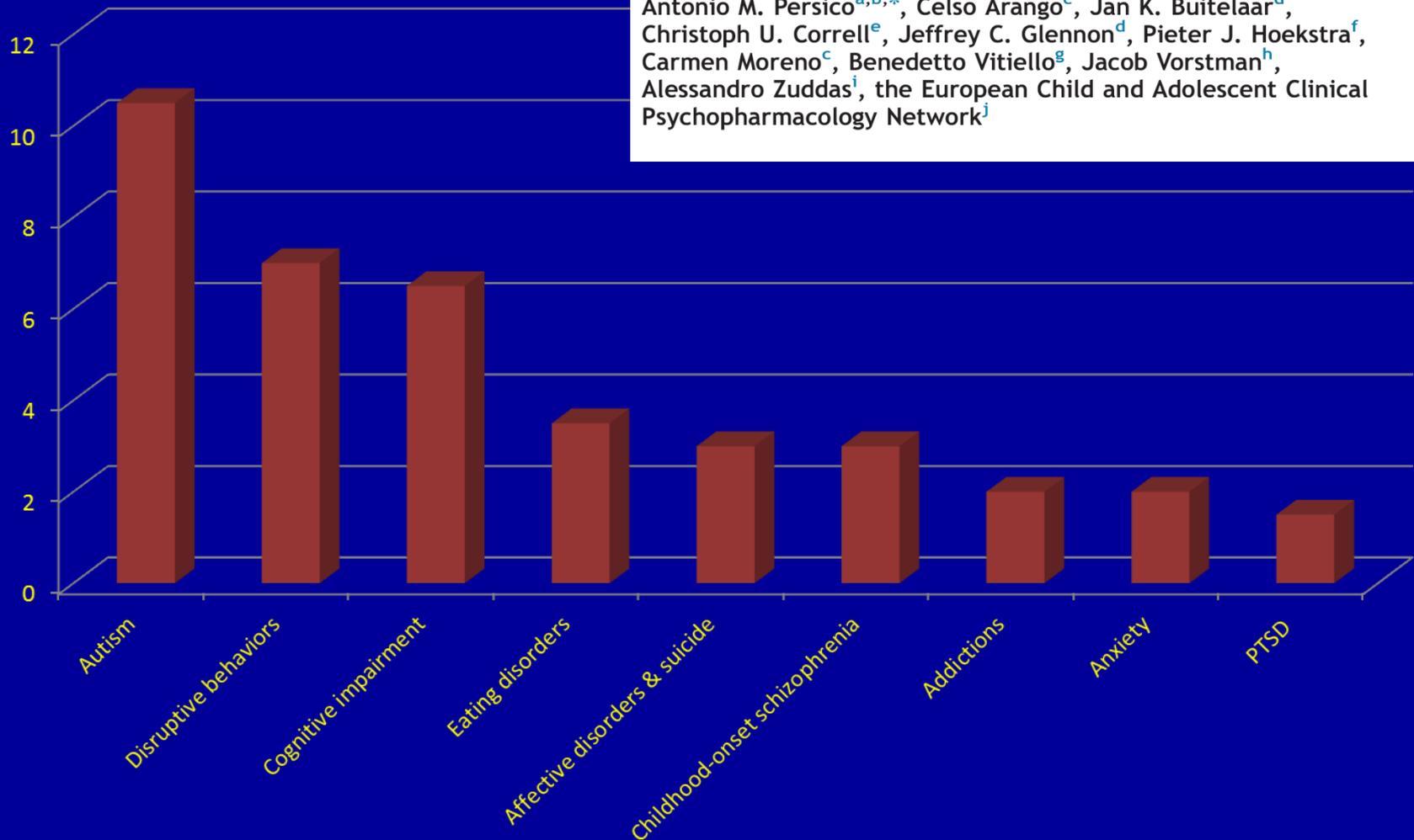
Figure 3 The pattern of altered functional connectivity. (A) The functional connectivity matrix calculated from the blood oxygenation level-dependent signals in the significant voxels in each of the 20 regions of interest based on the 20 AAL regions that contained ≥ 20 significant voxels. Probability values are shown in the chart as red if they are significantly stronger in the autistic group, and blue if they are significantly weaker in the autistic group, after Bonferroni correction ($-\log$ colour bar for P -values). (B) A schematic diagram showing the voxel region of interest-based connectivity differences between the autistic and the control group. The glass brains were generated using BrainNet Viewer (<http://www.nitrc.org/projects/bnv/>). CAU = caudate; CUN = cuneus; PCL = paracentral lobule; PCUN = precuneus; PreCG = precentral gyrus; SFGdor = superior frontal gyrus; SMA = supplementary motor area.

Costrutto	Definizione	Regioni cerebrali
Coerenza centrale	Processo di convergenza delle informazioni al fine di percepire pattern globali o gestaltici, a discapito della registrazione dei dettagli	<i>Embedded figure task</i> : corteccia prefrontale dorsolaterale, mediale, dorsale sinistra; corteccia parietale superiore; corteccia occipitale.
Empatia	Rispecchiamento interpersonale a livello motorio, emotive e cognitivo	<i>Motorio</i> : sistema dei neuroni a specchio sensorimotori <i>Emotivo</i> : giro frontale inferiore <i>Cognitivo</i> : corteccia prefrontale ventromediale
Teoria della Mente	Capacità di comprendere gli stati mentali, le intenzioni, gli scopi e le motivazioni degli altri a livello cognitivo ed affettivo, indipendentemente dallo stato emotivo dell'individuo.	<i>Cognitivo</i> : corteccia prefrontale dorsomediale, corteccia del cingolo dorsale anteriore, striato dorsale <i>Affettivo</i> : corteccia frontale ventromediale and orbitofrontale, corteccia del cingolo ventrale anteriore, amigdala, striato ventrale.
Attenzione congiunta	Condivisione di attenzione triadica coordinata tra il paziente, l'operatore ed un oggetto o evento	<i>Avvio ed esecuzione</i> : giro frontale mediale, giro frontale inferiore, corteccia prefrontale ventromediale e dorsomediale, giro temporale mediale, giro precentrale, solco temporale posteriore superiore, giunzione temporoparietale, precuneo.
Attaccamento	Creazione e mantenimento di un legame affettivo con l'adulto primario di riferimento e successivamente con individui emotivamente rilevanti	Stesse regioni cerebrali dell'empatia. <i>Rilevanza</i> : insula <i>Attaccamento insicuro</i> : amigdala <i>Attaccamento sicuro</i> : nucleo accumbens (circuiti motivazionali)
Processamento dei volti e delle emozioni	Riconoscimento dei volti ("identità"), preferenza per il contatto visivo a livello del volto e per l'aggancio di sguardo, riconoscimento delle espressioni emotive.	Giro fusiforme, corteccia orbitofrontale, corteccia frontoparietale destra, amigdala, insula, gangli della base.
Funzioni esecutive	Necessarie per comportamenti finalizzati a uno scopo: <ul style="list-style-type: none"> • Memoria di lavoro spaziale (tenere a mente un piano on-line finché non viene eseguito) • Inibizione della risposta (inibire azioni irrilevanti) • Pianificazione strategica (pianificare una sequenza di azioni) • Flessibilità cognitiva (auto-monitoraggio e cambiamento di strategia, se necessario) 	<ul style="list-style-type: none"> • Corteccia dorsolaterale prefrontale (sinistra per compiti verbali, destra per compiti visivi) • Corteccia cingolata anteriore, corteccia dorsolaterale prefrontale • Corteccia prefrontale dorsolaterale e ventromediale • Talamo mediodorsale, corteccia orbitofrontale, nucleo accumbens



Unmet needs in paediatric psychopharmacology: Present scenario and future perspectives

Antonio M. Persico^{a,b,*}, Celso Arango^c, Jan K. Buitelaar^d, Christoph U. Correll^e, Jeffrey C. Glennon^d, Pieter J. Hoekstra^f, Carmen Moreno^c, Benedetto Vitiello^g, Jacob Vorstman^h, Alessandro Zuddasⁱ, the European Child and Adolescent Clinical Psychopharmacology Networkⁱ

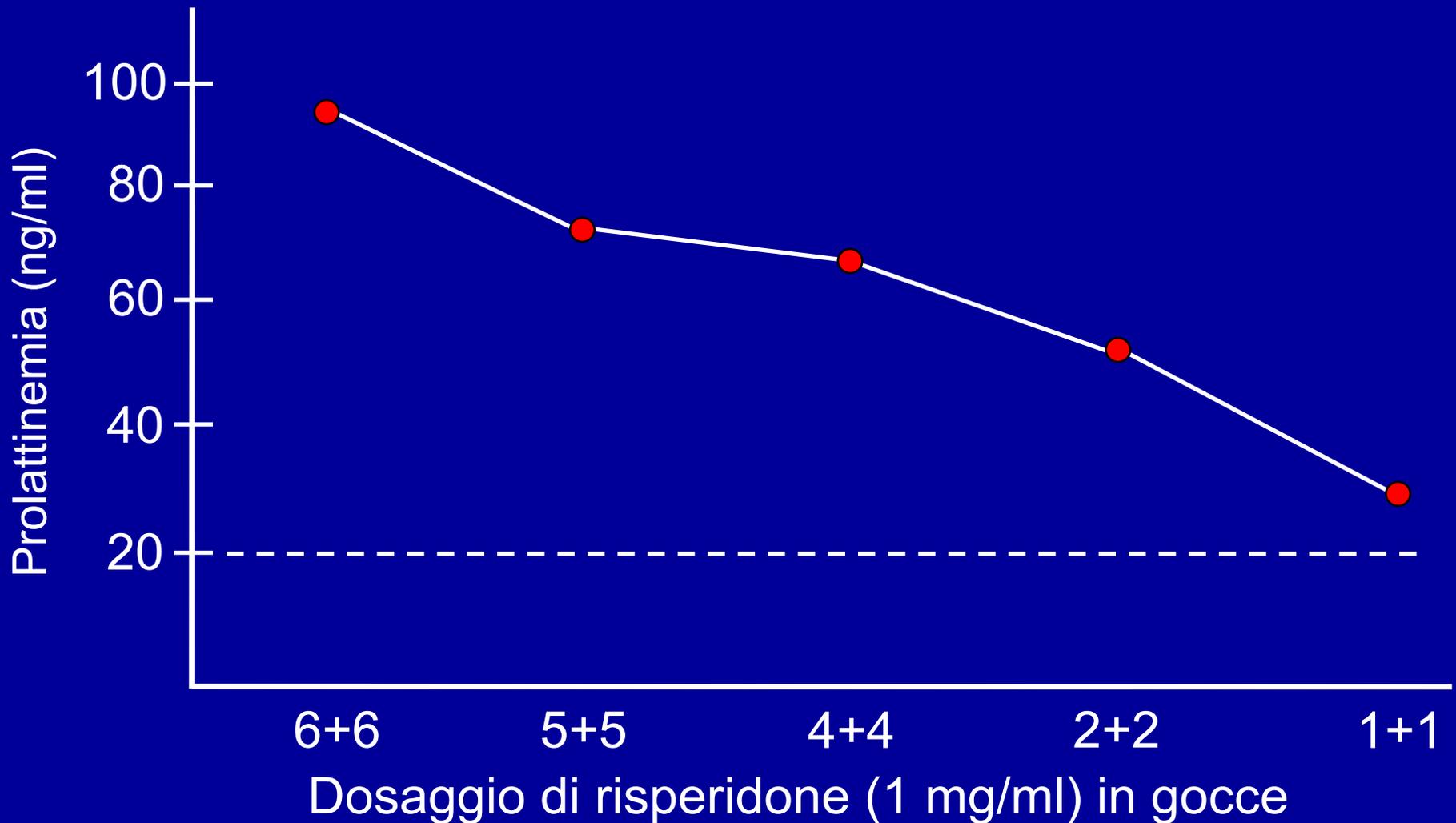


Trattamento farmacologico delle co-morbidità nell'autismo

Possibili sintomi bersaglio:

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

Ipersensibilità ai farmaci in molti pazienti autistici



Consigli pratici per l'intervento farmacologico nell'autismo

1) Avviare il trattamento con un dosaggio iniziale pari a circa $\frac{1}{4}$ del dosaggio iniziale raccomandato per un soggetto di pari età con sviluppo tipico o diagnosi di disturbo psicotico.

2) Non trascurare gli aspetti sensoriali e motori dell'assunzione del farmaco: preferire sempre, laddove disponibile, la formulazione in gocce, che permette di definire più accuratamente il dosaggio e di evitare problemi connessi con la deglutizione delle compresse. Seconda scelta: compresse orodispersibili, specie per i soggetti con ipersensibilità olfattiva.

Psicofarmacologia pediatrica: pochi studi e non tutti equivalenti!

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

Unmet needs in paediatric psychopharmacology: Present scenario and future perspectives

Antonio M. Persico^{a,b,*}, Celso Arango^c, Jan K. Buitelaar^d, Christoph U. Correll^e, Jeffrey C. Glennon^d, Pieter J. Hoekstra^f, Carmen Moreno^c, Benedetto Vitiello^g, Jacob Vorstman^h, Alessandro Zuddasⁱ, the European Child and Adolescent Clinical Psychopharmacology Networkⁱ

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

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

^aApproved only in some European countries for children and adolescents with ADHD.

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

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

Studi condotti dopo l'anno 2000 su N_≥30 pazienti con autismo di età <13 anni e con ADOS e/o ADI-R

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

(1) Aggressività o “comportamenti problema”: epidemiologia

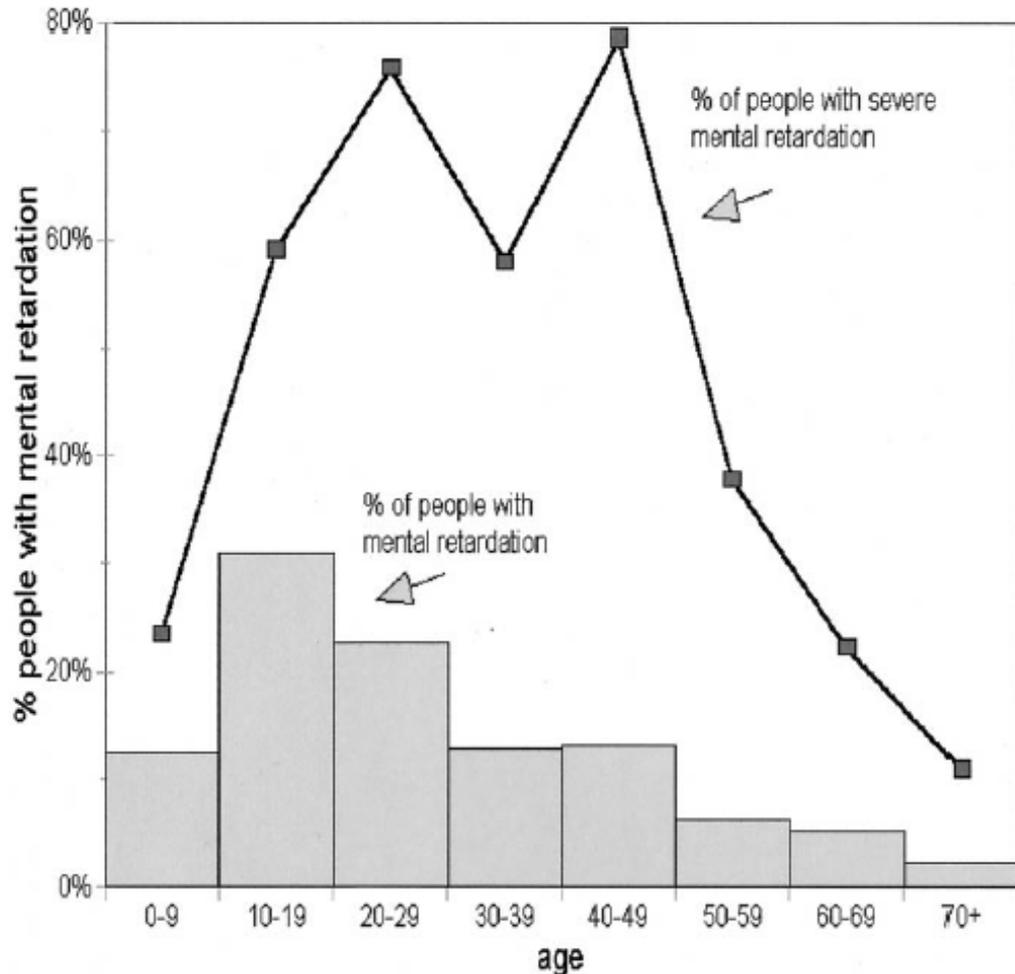
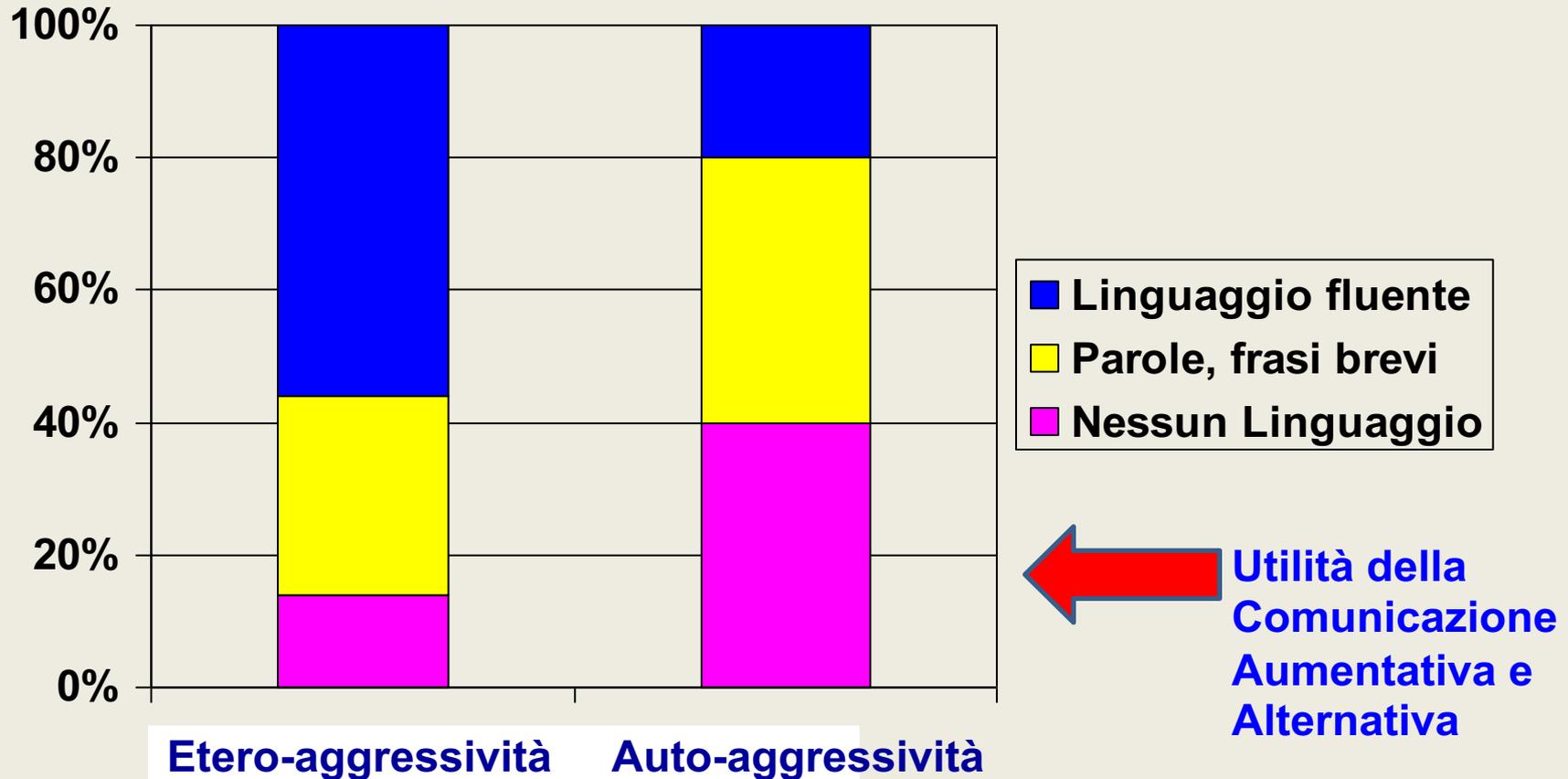


Fig. 2. Age-specific prevalence of challenging behaviors among people with mental retardation.

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

(2) Aggressività o “comportamenti problema” e comunicazione



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

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

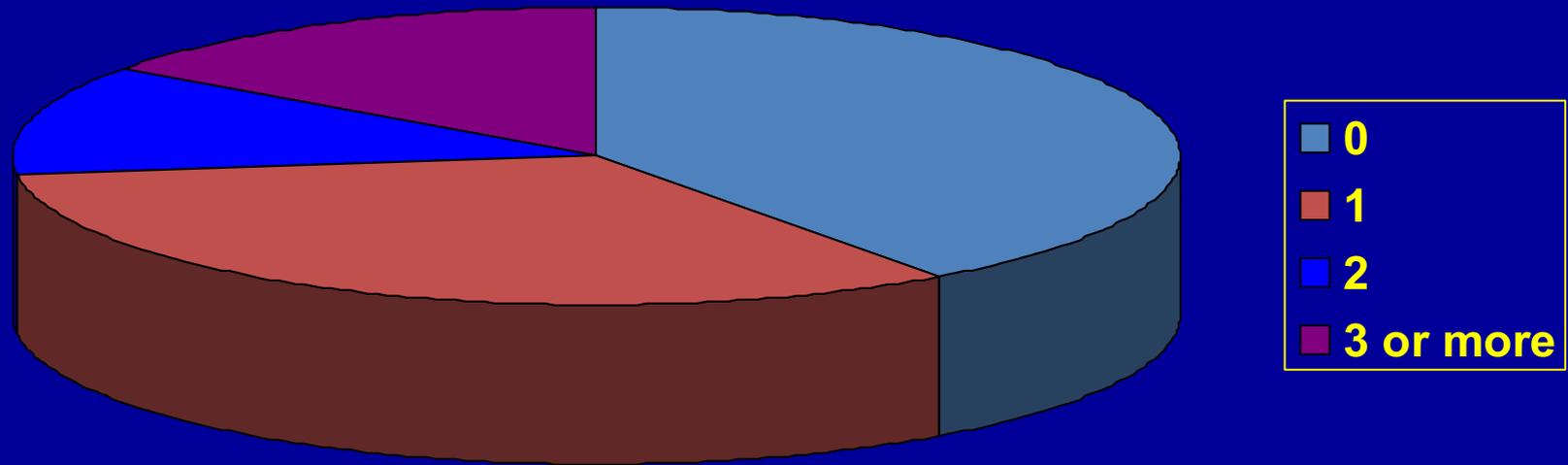
- Scarsa o assente capacità di comunicazione
- Sesso maschile (O.R. circa 2,3)
- Disabilità cognitiva moderata o grave
- Maggiore disabilità fisica

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

(4) Aggressività: cause comuni in soggetti con autismo

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

Co-morbidità tra autismo e altri disturbi



Aggressività

Farmaco	Efficacia	Evidenze scientifiche	Effetti collaterali comuni
antipsicotici			
Aloperidolo	Efficace	Miglioramento delle crisi di rabbia, dell'iperattività, del ritiro sociale, delle stereotipie, dell'apprendimento e delle competenze linguistiche.	Disturbi del movimento inclusa la discinesia tardiva, sindrome metabolica
Risperidone	Efficace	Miglioramento aggressività , irritabilità, stereotipie ed iperattività	Aumento dell'appetito, sedazione, sindrome metabolica
Aripiprazolo	Efficace	Miglioramento aggressività , irritabilità, stereotipie ed iperattività Mantenimento a lungo termine No efficacia prevenzione delle ricadute rispetto al placebo **	Aumento dell'appetito, sedazione, sindrome metabolica
Olanzapina	Risultato incerto	1 RCT e 3 studi aperti e 1 studio aperto di confronto con risperidone, oltre a vari case reports	Aumento dell'appetito, sedazione, sindrome metabolica

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

Aggressività

Antipsicotici di nuova generazione:

Quietapina, ziprasidone, paliperidone, iloperidone, acenapina



Nessun studio randomizzato doppio cieco con placebo

Farmaco	Efficacia	Evidenze scientifiche	Effetti collaterali comuni
Quietapina	Variabile	3 piccoli studi open-label 1 studio retrospettivo	Poco tollerata
Ziprasidone e paliperidone	Promettenti	Solo studi open-label	Aumento appetito, Minore sindrome metabolica
Lurasidone	Promettente	1 case report 1 RCT mostra miglioramento globale significativo, ma non per irritabilità ed ossessività	Minor aumento appetito Minore sindrome metabolica

Aggressività

Farmaco	Efficacia	Evidenze scientifiche	Effetti collaterali comuni
Stabilizzanti dell'umore			
Sodio valproato, lamotrigina	Efficaci (?)	Necessari ulteriori studi per supportare le evidenze	Aumento di peso, irritabilità, rash cutanei
Inibitori selettivi del reuptake della serotonina			
Fluoxetina ed altri SSRI	Nessuna	Nessuna evidenza di efficacia	Mal di testa, diarrea, aumento di peso
Inibitori selettivi del reuptake della serotonina, noradrenalina, dopamina			
Venlafaxina	Efficace	Studio randomizzato DC	Nausea, stipsi, insonnia
Psicostimolanti			
Metilfenidato	Efficace	Utile nel trattamento dell'aggressività associata con impulsività e iperattività	Irritabilità, insonnia, anoressia, aggressività paradossa
α_2-Agonisti			
Clonidina	Efficace (?)	Un solo studio randomizzato controllato	Sedazione e ipotensione
Antagonisti dei recettori per gli oppioidi			
Naltrexone	Efficace	Utile soprattutto come II scelta per l'autoaggressività	Modesti e transitori

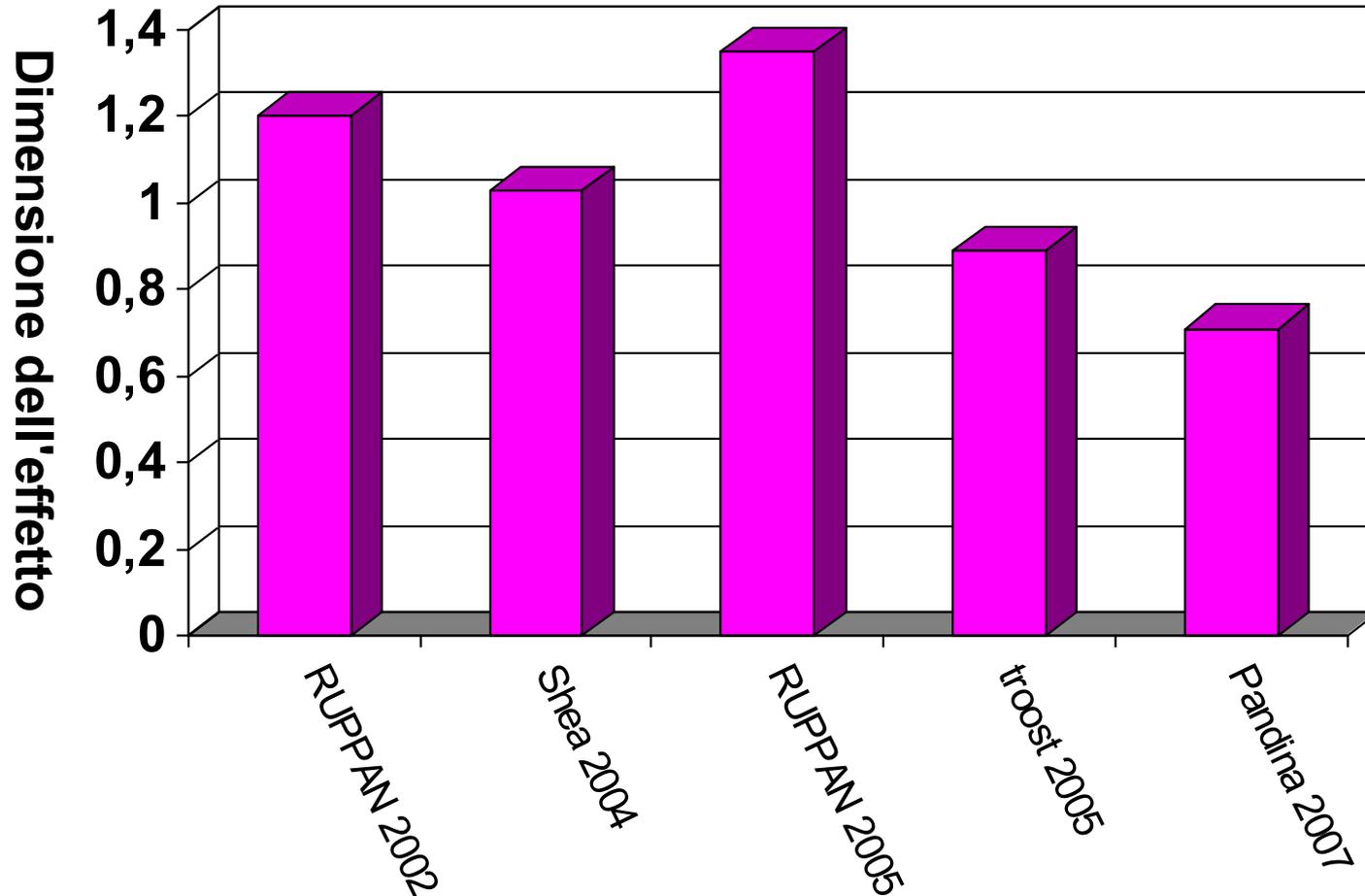
Iperattività/Impulsività

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

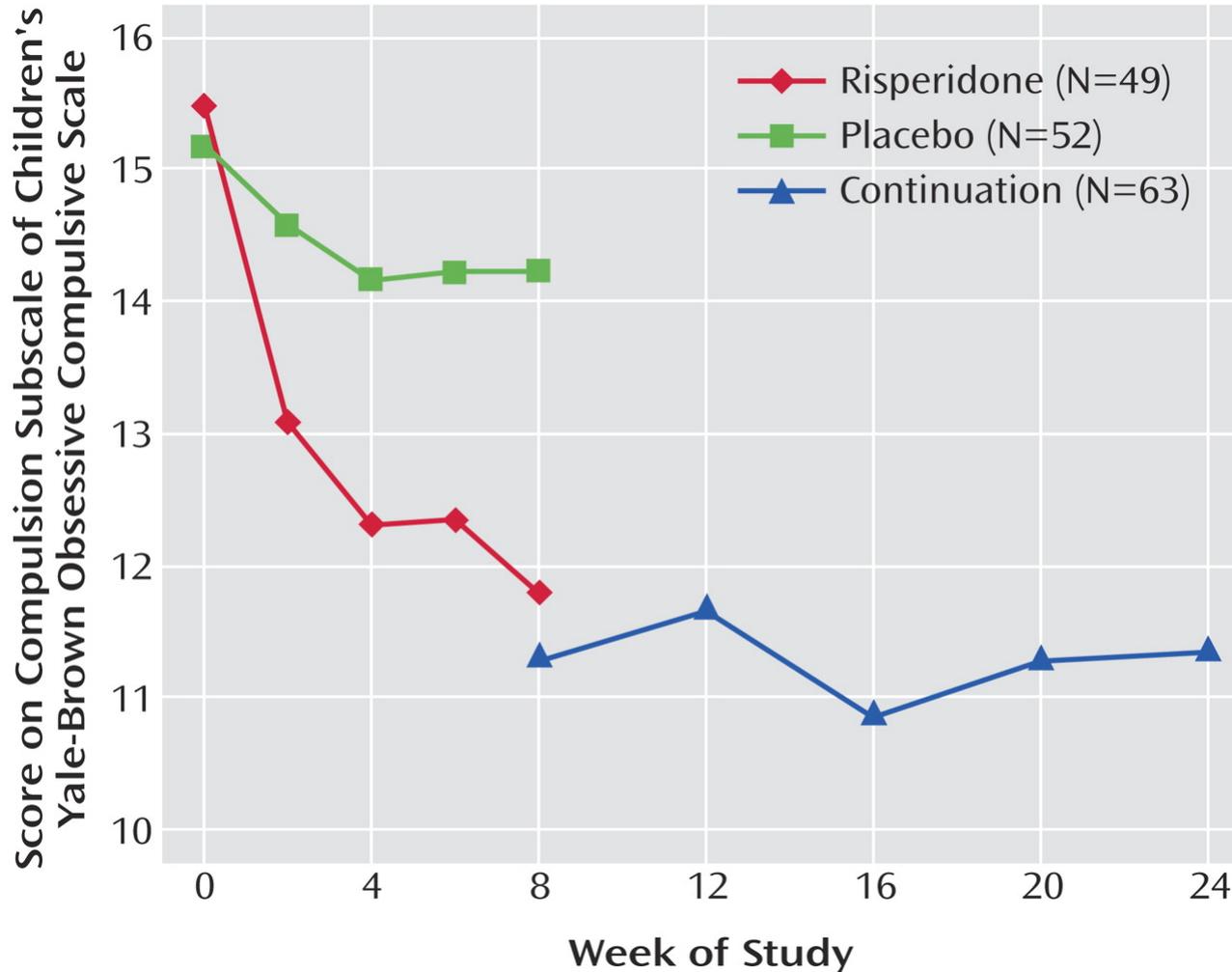
Comportamenti ripetitivi

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

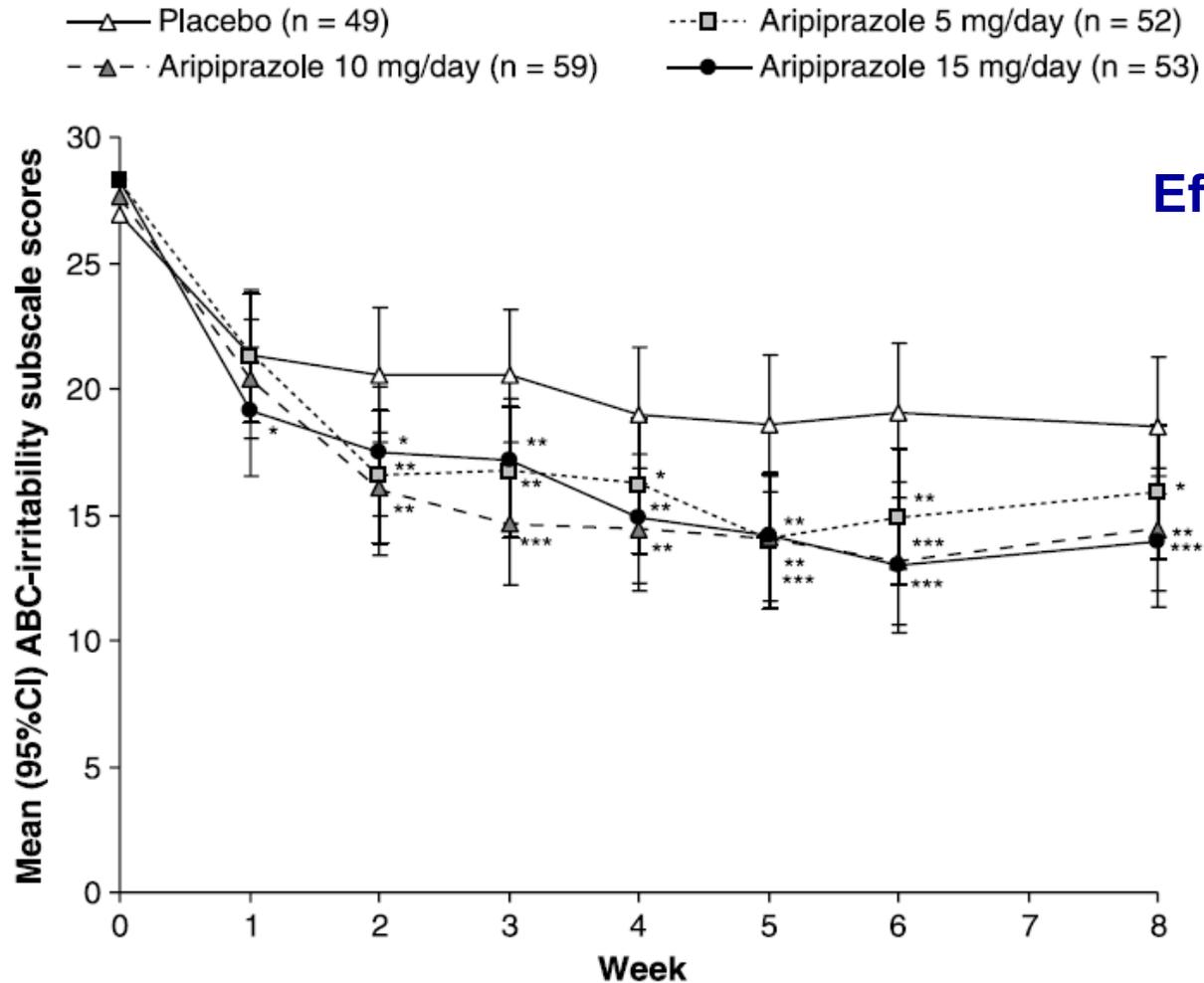
Efficacia del risperidone sull'irritabilità



Mantenimento della risposta terapeutica dopo sei mesi di terapia

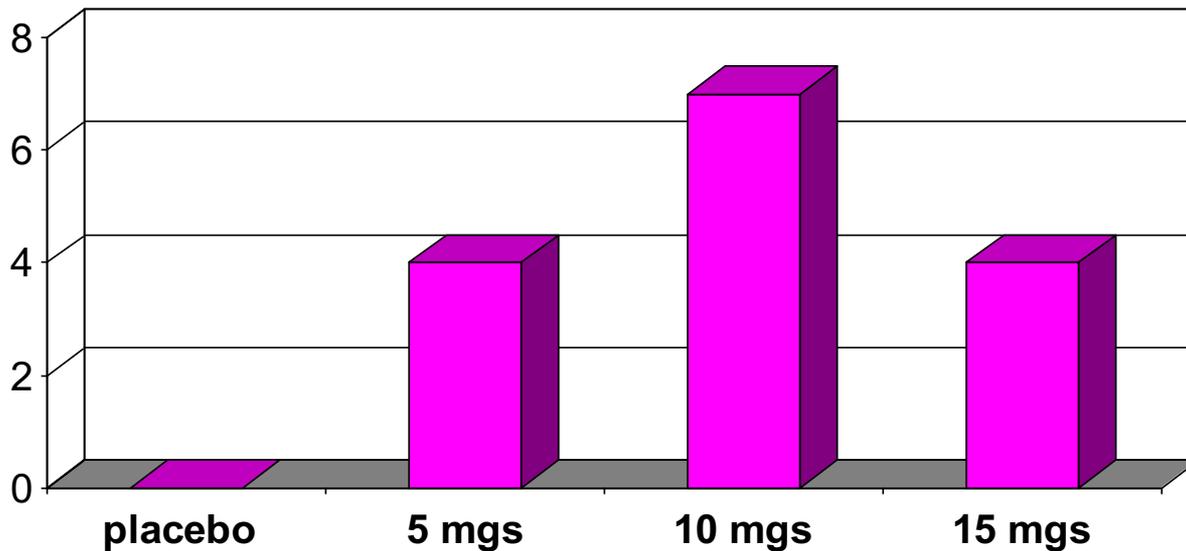


Efficacia dell'aripiprazolo sull'irritabilità



Aripiprazolo: effetti collaterali

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



Effetti collaterali frequenti

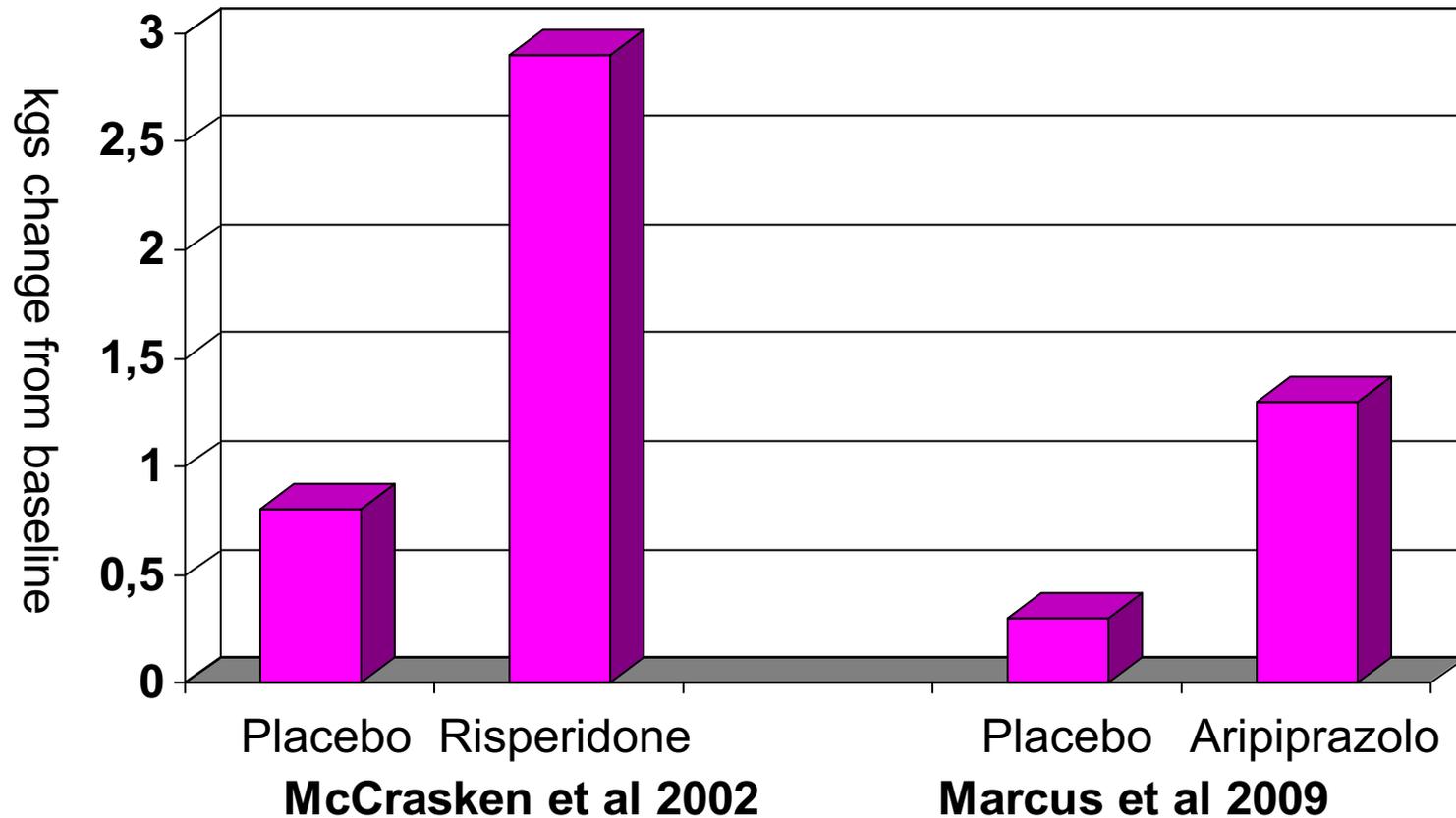
Sedazione

Scialorrea

Aumento della irritabilità

Sonnolenza/astenia

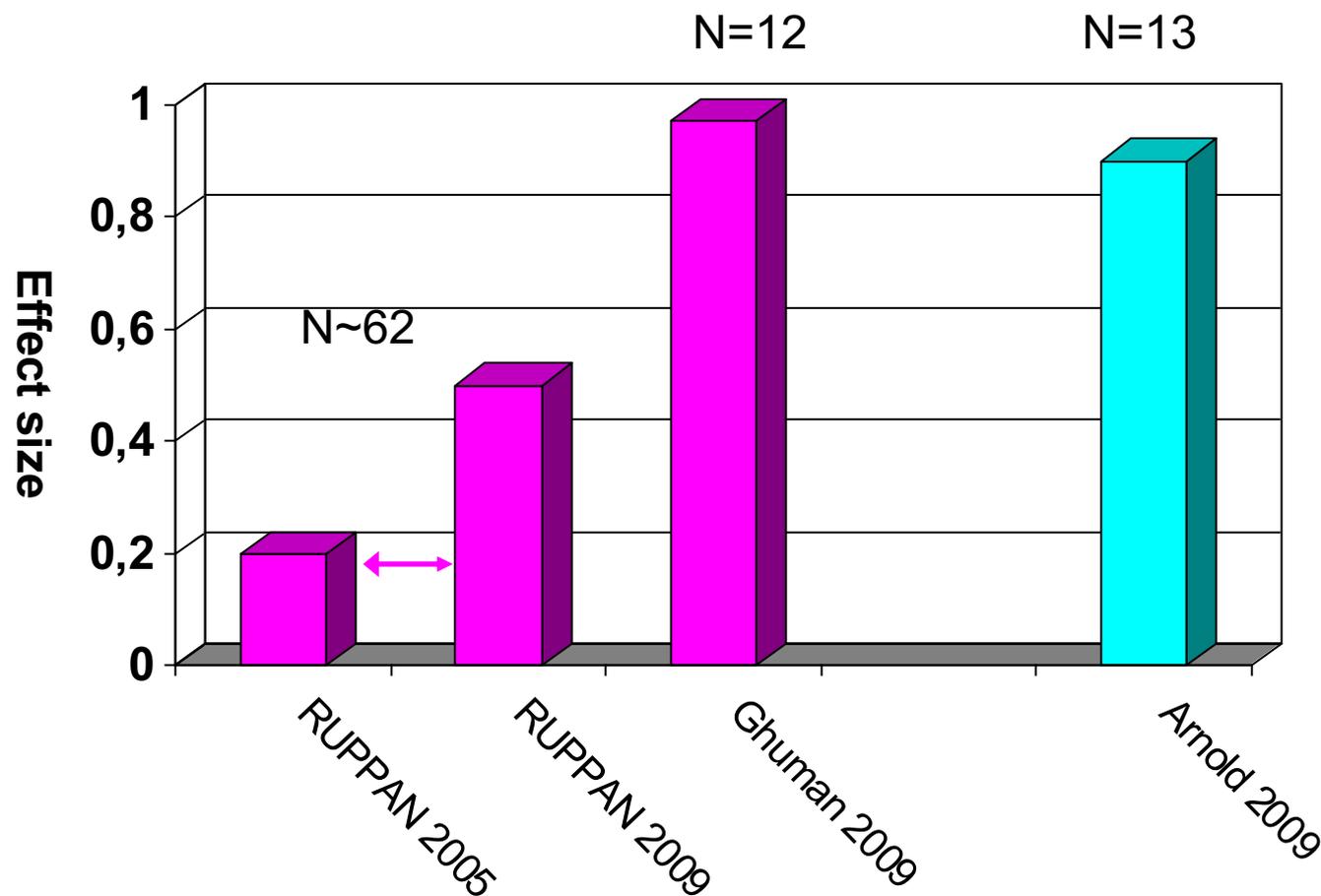
Aumento di peso con risperidone e aripiprazolo a 8 settimane



Psicostimolanti

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

Autismo e ADHD: effetto di metilfenidato e atomoxetina



Psicostimolanti ed effetti collaterali

Metilfenidato

10-15% di sospensioni per:

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

Atomoxetina

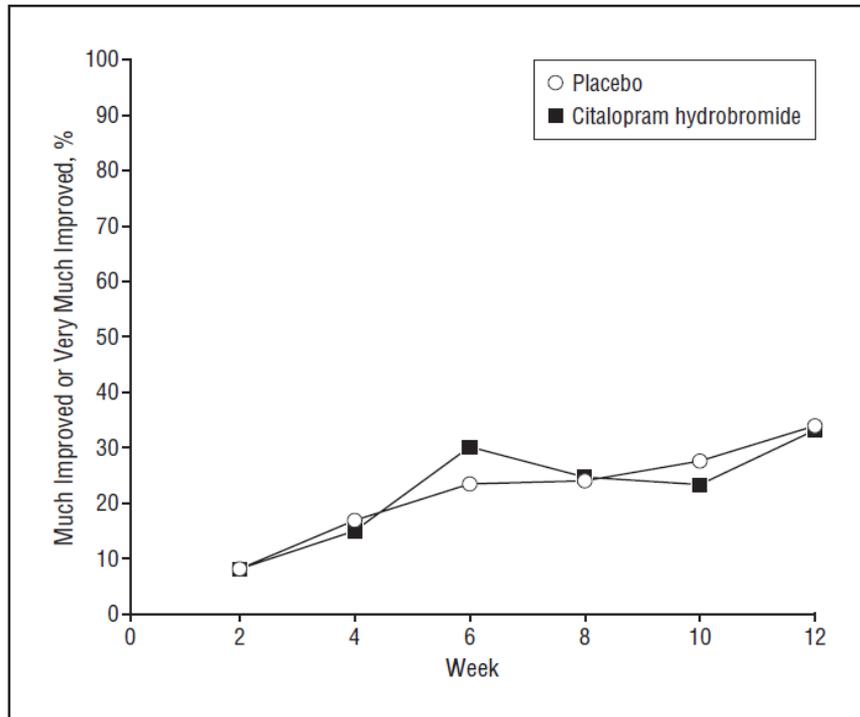
- Perdita di peso
- Astenia, affaticabilità
- Tachicardia
- Insonnia terminale

Bloccanti selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs)

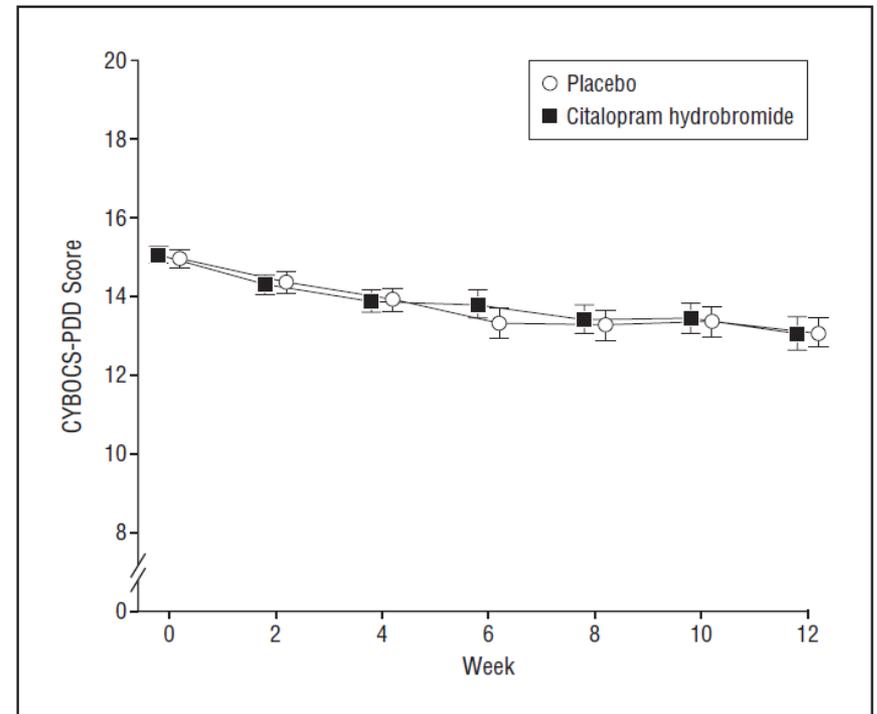
Ref.	Farmaco	Studio	N	Età (anni)	Dose media (mg/die)	Misure	Efficacia:
Remington et al. (2001)	Clomipramina /Aloperidolo	7-sett DC	36	<24	128	ABC	Nessuna
Niederhofer et al. (2003)	Tianeptina	12-sett DC	12	4–14	37.5	ABC, CPRS	Miglioramento complessivo
Hollander et al. (2005)	Fluoxetina	8-sett DC, 4-sett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

Inefficacia dell'escitalopram (King et al 2009)

Percentuale di pazienti
molto migliorati



Punteggi CYBOCS-PDD
sintomi ossessivo-compulsivi



Stabilizzanti dell'umore

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

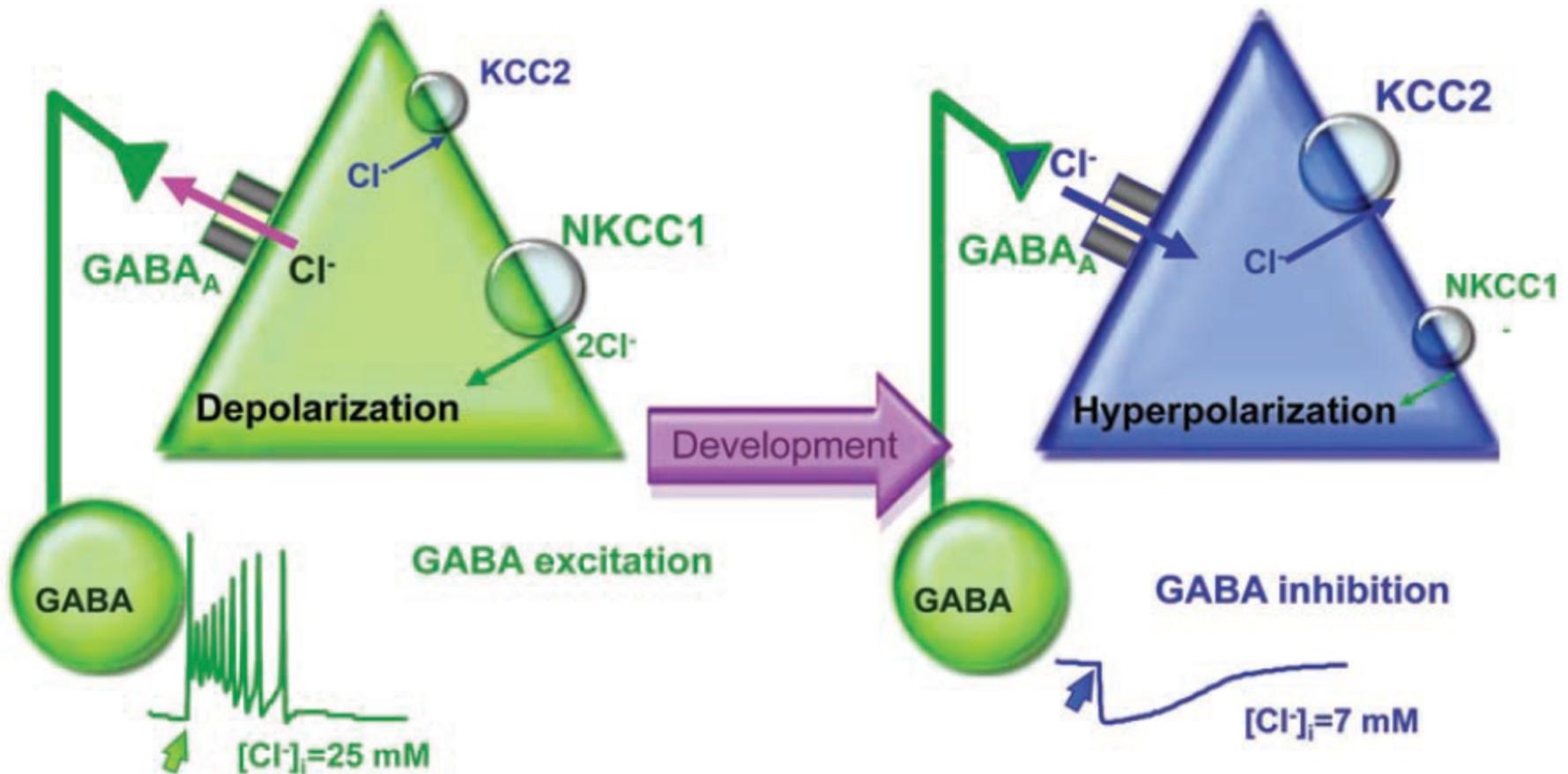
Benzodiazepine ed effetto paradosso

Effetto paradosso:

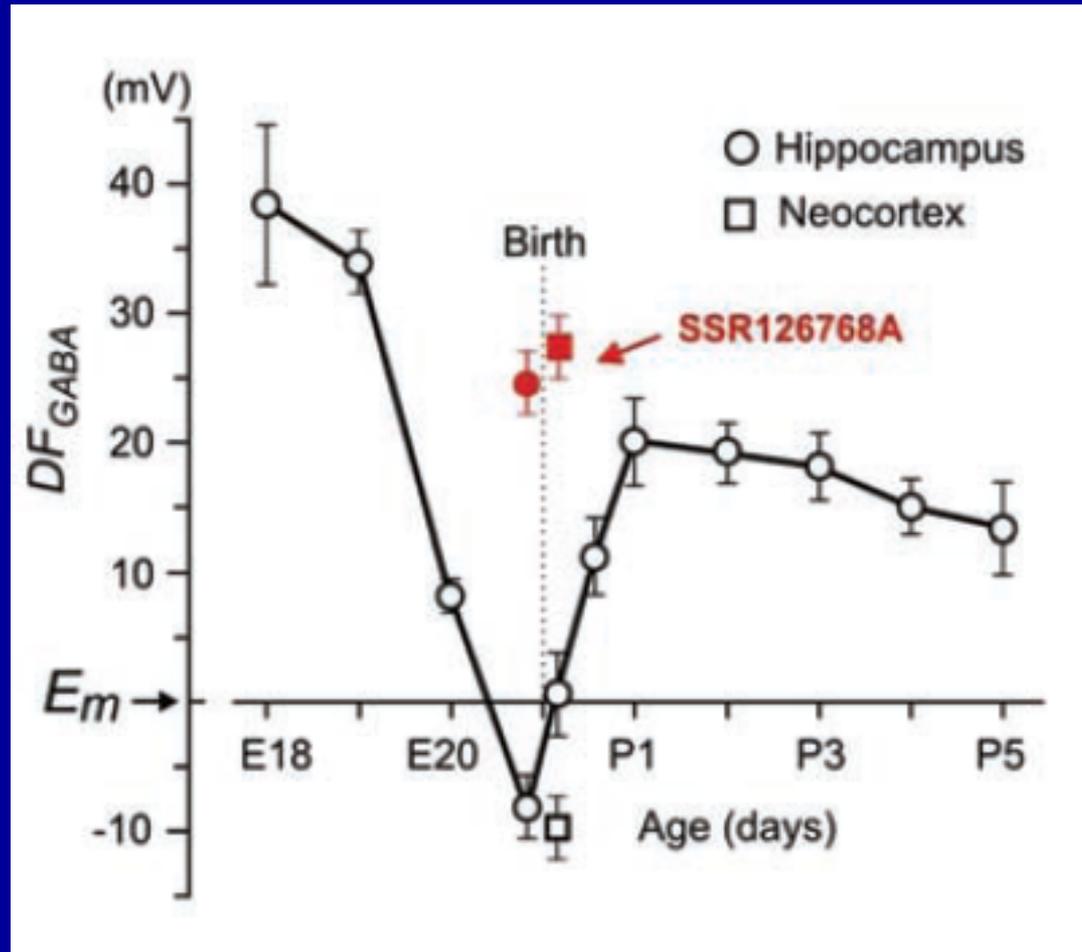
- Crisi di agitazione psicomotoria
- Iperattività/impulsività
- Aggressività, irritabilità, crisi di rabbia
- Ansia

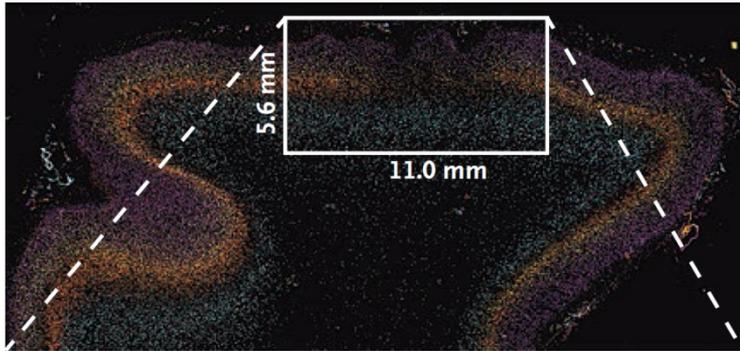
Persistenza di trasportatori transmembrana del cloro che producono un eccesso di cloro intracellulare simile a quello presente in epoca prenatale, così che l'apertura dei recettori GABA provoca depolarizzazione anziché iperpolarizzazione

Transmembrane Cl^- gradient: prenatal vs postnatal

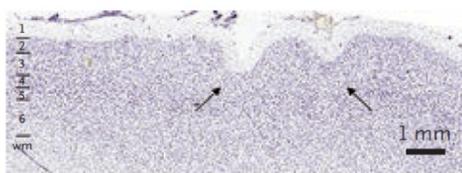


GABA is excitatory prenatally, early postnatally and in the dysplastic brain





Nissl



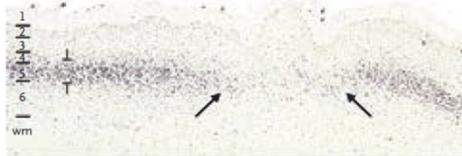
CALB1



RORB



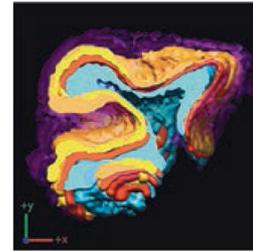
PCP4



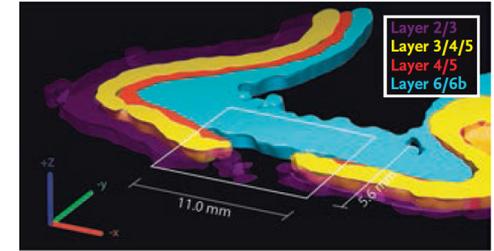
CTGF



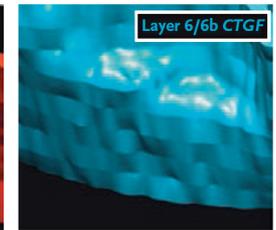
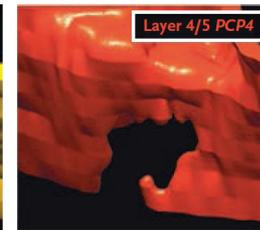
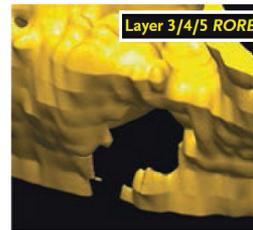
A



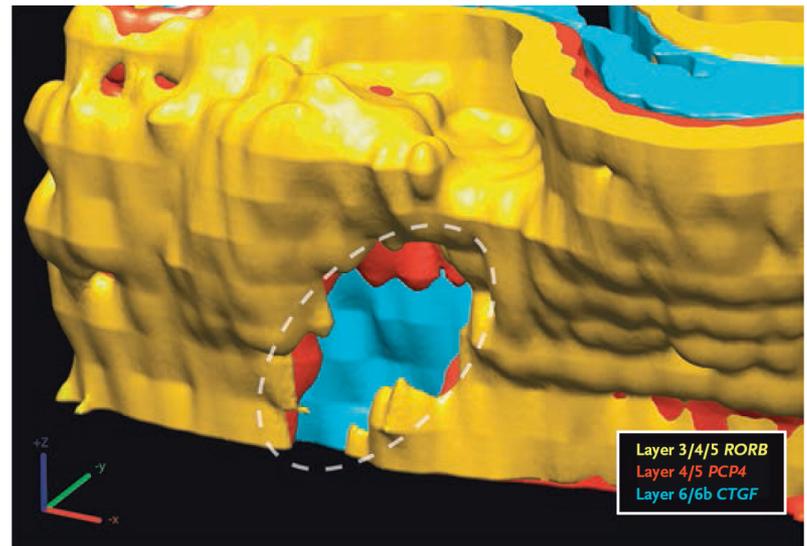
B



C



D



Somatic mutations in disorders with disrupted brain connectivity

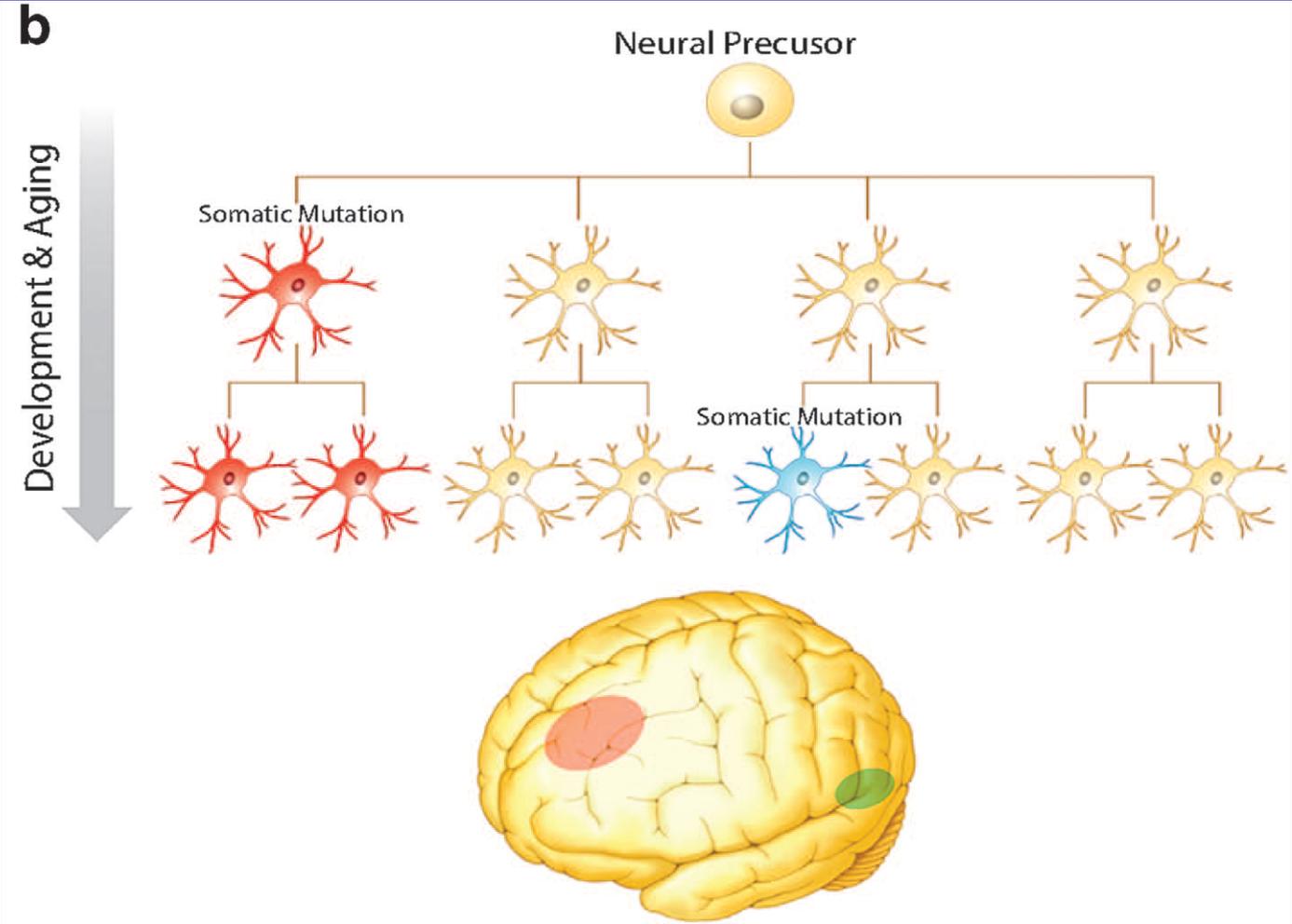
Experimental & Molecular Medicine (2016) 48, e239; doi:10.1038/emm.2016.53

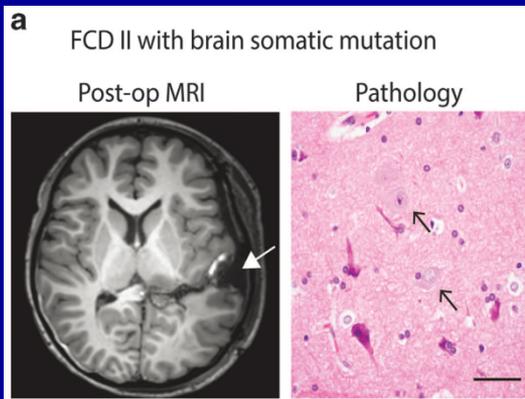
© 2016 KSBMB. All rights reserved 2092-6413/16

www.nature.com/emm



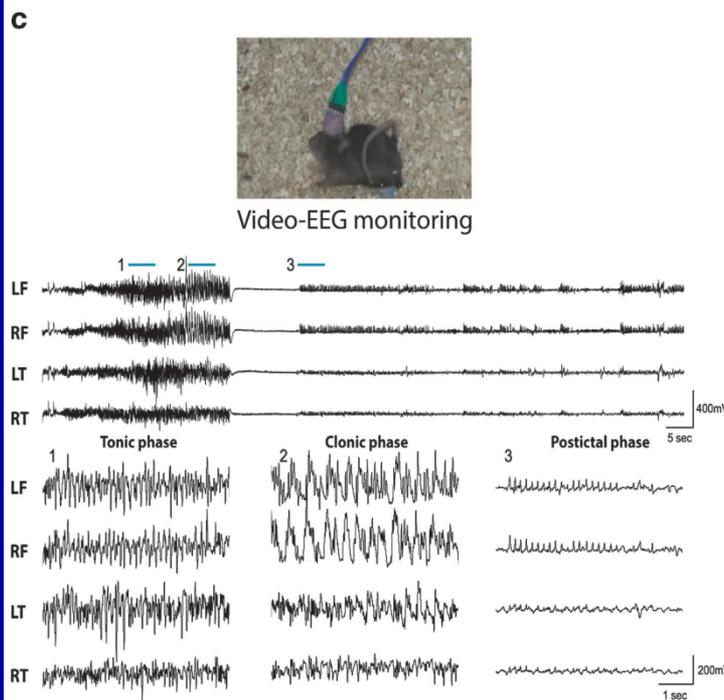
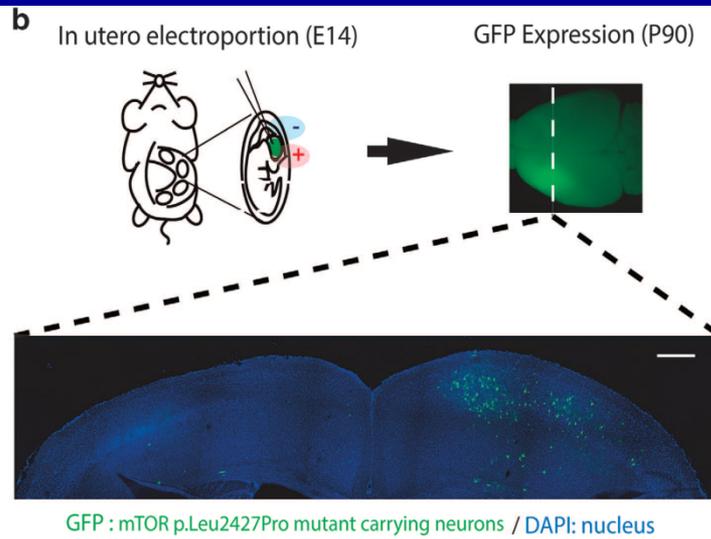
Jeong Ho Lee



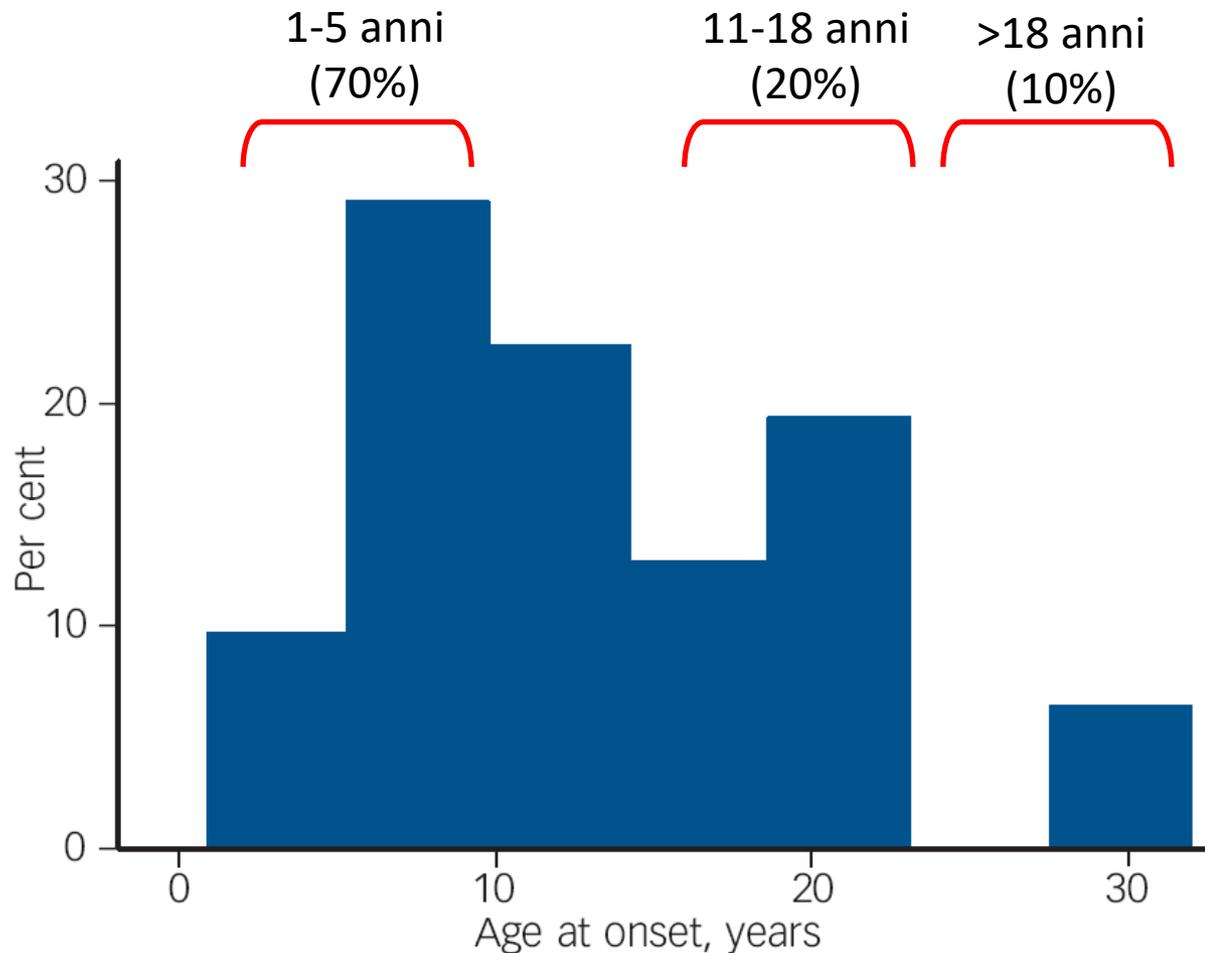


Deep WES

	Brain			Blood		
	Ref	Mut	%	Ref	Mut	%
<i>MTOR</i> c.7280T>C (p.Leu2427Pro)	270	20	6.9	417	0	0



Autismo ed epilessia: età d'esordio



Autismo ed epilessia

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

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

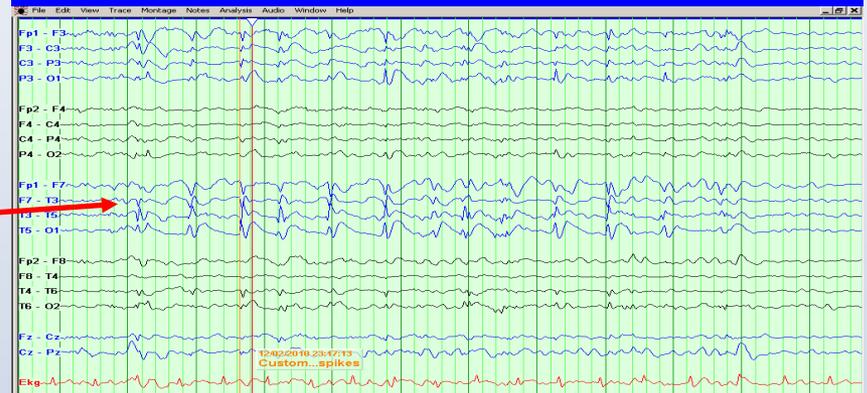
DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Disturbo di Spettro Autistico

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

Sindrome di Landau-Kleffner:

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



Monitoraggio EEG prolungato: video EEG in sonno

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

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

BZD ad alte
dosi

DZP LZP
CLB

Farmaci AED
standard

VPA ETX LEV
SUL LTG

Steroidi

Prednisone
Metilprednisolone
ACTH

Modulazione
immunitaria

Ig
endovena

Melatonina

Nell'autismo sono state dimostrate:

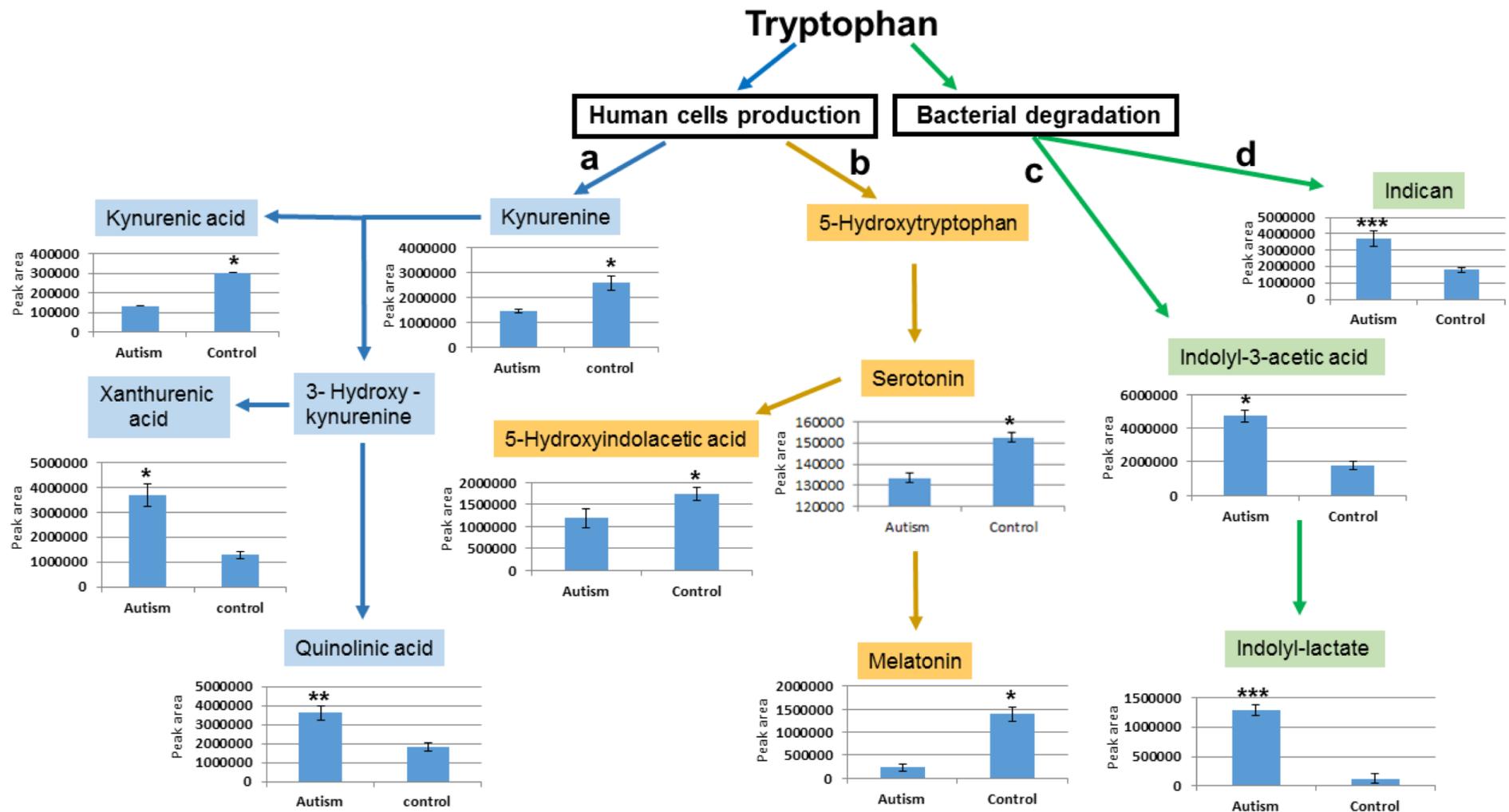
- (1) anomalie del ritmo circadiano**
- (2) bassi livelli ematici e urinari di melatonina e/o di derivati della melatonina**
- (3) correlazione tra livelli di melatonina e comportamenti autistici**
- (4) anomalie genetiche che possono contribuire al deficit di produzione di melatonina o che possono alterare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



Urinary metabolomics of young Italian autistic children supports abnormal tryptophan and purine metabolism

Federica Gevi¹, Lello Zolla^{1*}, Stefano Gabriele² and Antonio M. Persico^{3,4*}

Gevi et al. *Molecular Autism* (2016) 7:47
DOI 10.1186/s13229-016-0109-5



Terapia farmacologica dell'insonnia iniziale e intermedia

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

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

Indicazione clinica:

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

Se non funziona:

- Ritardare l'orario di assunzione della melatonina alle 22:00-23:00.
- Aumentare il dosaggio fino ad un massimo di 3 mg
- II scelta: periciazina (3-5 gocce = 1,5-2,5 mg se il bambino è piccolo)
- III scelta: mirtazapina

Studi randomizzati controllati di terapie inefficaci

- **Secretina:**

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



NON FUNZIONA!

Studi randomizzati controllati di terapie...inefficaci?

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

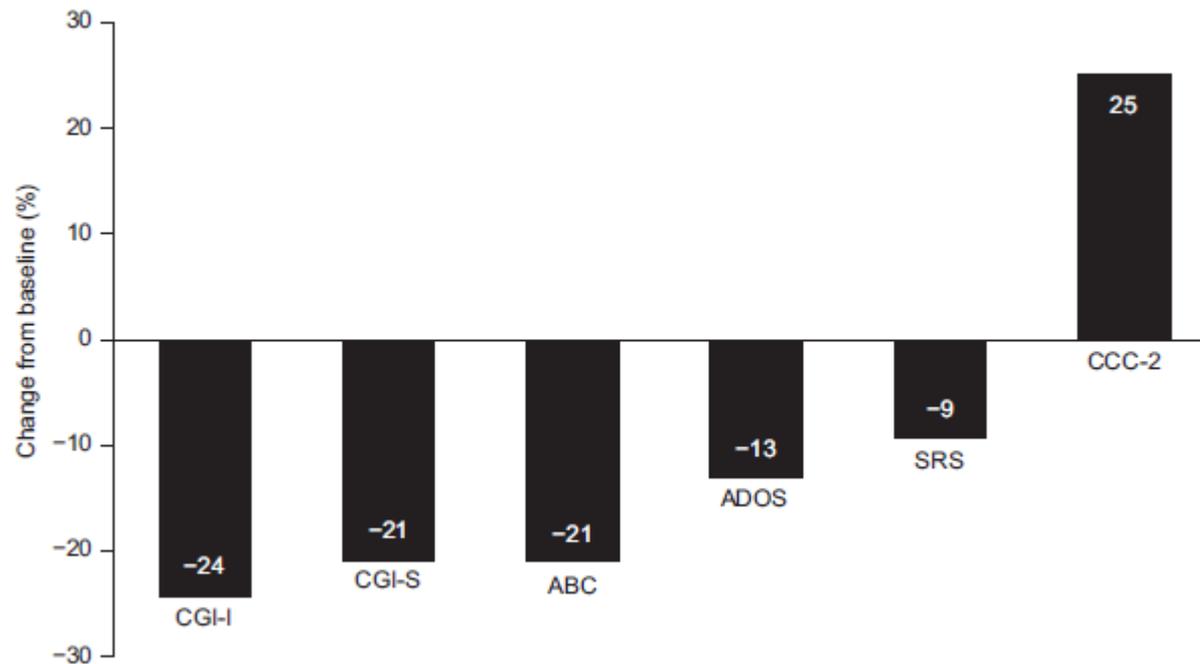
*Una metanalisi di 6 RCT evidenzia qualche effetto su iperattività, letargia e stereotipie in assenza di efficacia sul funzionamento globale e sui deficit sociocomunicativi. *Cheng et al., Neuropsychiatr Dis Treat 2017;13:2531-2543.*

A Pilot Study of High-Dose Intravenous Immunoglobulin 5% for Autism: Impact on Autism Spectrum and Markers of Neuroinflammation

Isaac R. Melamed , Melinda Heffron, Alessandro Testori, and Kellie Lipe

Autism Res 2018, 11: 421–433.

N=17 arruolati e 14 completati; dose 1 g/kg ogni 21 +/- 7 giorni per un totale di 10 dosi somministrate in 30 settimane



Studi randomizzati controllati di terapie...inefficaci?

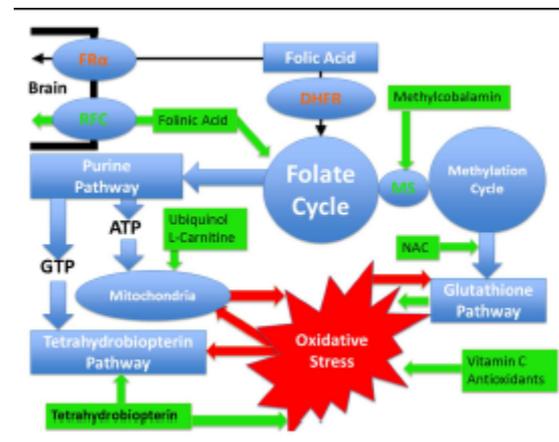
Studi	N	Farmaco	Età	Misure	Possibile efficacia su:
Akhondzadeh et al. (2010)	40	Risperidone+ Pentossifillina	4-12	ABC-C	Letargia/ritiro sociale, stereotipie, iperattività e difficoltà di linguaggio
Chez et al. (2002)	31	L-Carnosina	4-9	CARS, GARS, CGI	Comunicazione (GARS)
Chez et al. (2004)	32	Rivastigmina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



Treatments for biomedical abnormalities associated with autism spectrum disorder

Richard Eugene Frye^{1*} and Daniel A. Rossignol²

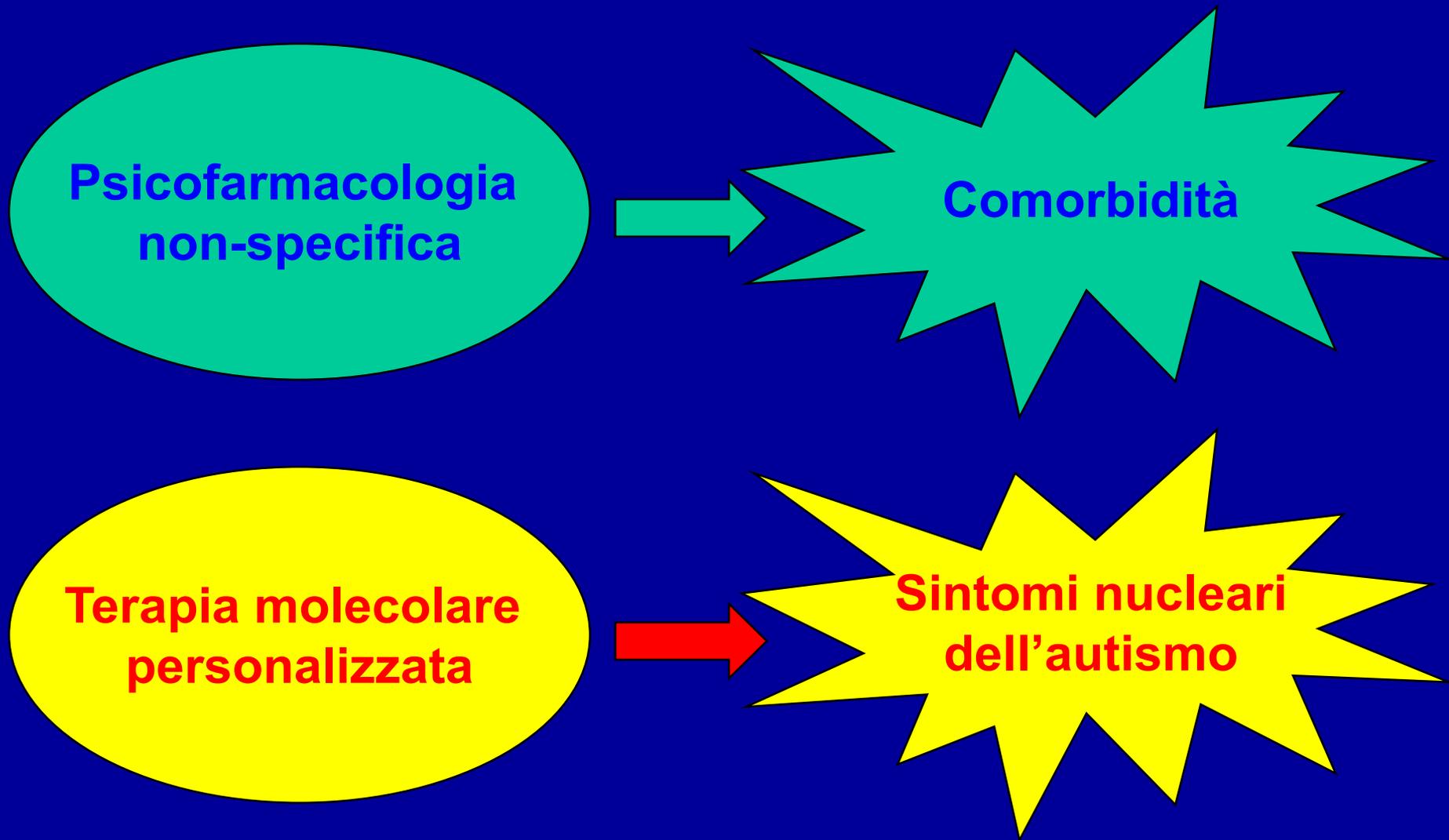
Farmaco	Meccanismo d'azione	Evidenze scientifiche
Disordini mitocondriali		
L carnitina	Efficace	DC, caso-controllo, DBPC
Vitamina B, antiossidante, vitamin E, Coenzima Q 10	Efficace	2 DBPC
Metabolismo dei folati		
Acido folico	Efficace	Case report, 1 studio open label
Metabolismo ossidativo		
Antiossidanti: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



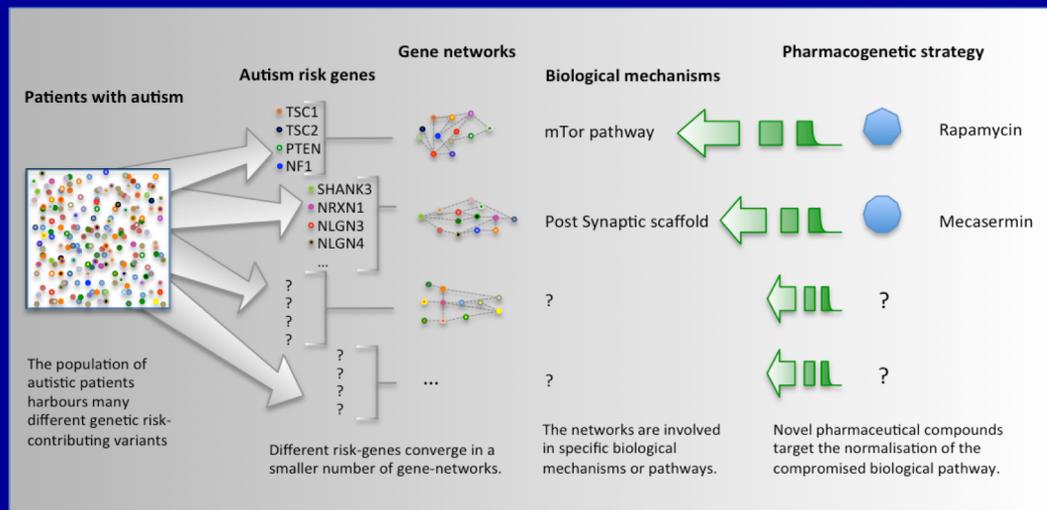
Alcune considerazioni pratiche

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

Psicofarmacologia molecolare personalizzata: una rivoluzione "silenziosa" in atto

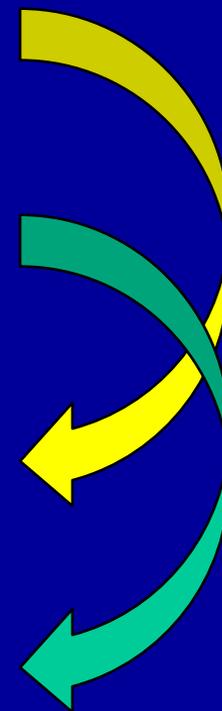


Due strategie per la farmacoterapia personalizzata dell'autismo



Correggere il danno molecolare a valle

Potenziare i meccanismi di compenso



Approccio diretto

Approccio indiretto

Syndrome	Pathophysiology	Drug	Therapeutic target	Clinical trials by NCT n.	
Rett syndrome [MeCP2]	Abnormal regulation of gene expression, impairing neuritic sprouting and synaptogenesis	(1-3) IGF1 [Mecasermin, Increlex]	Enhance neuritic sprouting and synaptogenesis	01253317, 01777542	
22q13 deletion/Phelan-McDermid Syndrome [SHANK3]	Disrupted scaffolding of the post-synaptic elements, leading to reduced dendritic spines and synaptogenesis			01525901	
Fragile X syndrome [FMR1]	Increased translation in dendritic spines	MPEP	mGLUR5 antagonism	None	
		Fenobam		01806415	
		STX107		01325740, 00965432	
		AFQ056 [Mavoglurant]		01357239, 01253629, 01482143, 01348087, 01433354, 00718341	
		RO4917523		01750957, 01015430, 01517698	
		STX209 [Arbaclofen]		GABA-B receptor agonism	00788073, 01282268, 01555333 (terminated), 01325220
		CX516 [Ampalex]		Positive allosteric modulation of AMPA receptors	00054730
Fragile X syndrome and idiopathic autism [neuroinflammation].	Microglial activation	Minocycline	Microglial inhibition	00409747	
	Increased expression and activity of MMP9			MMP9 inhibition	01053156, 0858689
Tuberous Sclerosis [TSC1/TSC2]	Disinhibition of the mTOR pathway	Rapamycin [Sirolimus]	mTOR inhibition	00457808	
Autism with macrocephaly (PTEN)		Everolimus [RAD001, Afinitor]		01289912, 01070316, 01730209, 01713946	
Neurofibromatosis (NF1)	Disinhibition of RAS activity & mTOR pathway	Lovastatin	Ras activity inhibition	00352599	

Drug	Company	Mode of action	Age, Gender	ASD indication	Study design, phase, trial n.	Results
CM-AT	Curemark LLC	Protease stimulant	3-8, M/F	Behavior	RCT, III, NCT00881452	Completed
			9- 12, M/F	Behavior	Open Label Ext., III, NCT00912691	Ongoing
Lurasidone	Sunovion	5-HT2A, 5-HT7, D2 antag.	6–17, M/F	Irritability	RCT, III, NCT01911442	Completed, no effect
			6–17, M/F	Safety, Irritability	Open-label ext., III, NCT01914393	Recruiting
RG7314	Hoffmann-La Roche	V1A Vasopressin rec. antag.	18-45, M	Social deficits	RCT, I-IV, NCT01793441	Recruiting
Vincerinone (EPI-743)	Edison	NADPH quinone oxidoreductase 1 modulator	3-14, M/F	Behavior	Open Label, II, NCT02226458	Halted prior to enrolling
Bumetanide	Univ. Hosp. Brest (FR) NeuroClin02	Chloride diuretic	3-10, M/F	Behavioral and Social responses	RCT, III, NCT01078714	Significant improvement
			2-18, M/F	Safety	Dose ranging study, II, 2013-003259-39	Completed
Trichuris Suis Ova (CNDO-201)	Hadassah Medical Org. Coronado Biosciences, Inc.	Immunomodulator	6-17, M/F	Behavior, safety	RCT, II, NCT01734941	Well tolerated but no efficacy
					RCT, II, NCT02140112	
Dextro-methorphan (Nuedexta)	Sutter Health	Non-competitive NMDA rec. antag., sigma-1 agonist, NA- and 5-HT-reuptake inhibitor	18-60, M/F	Irritability	RCT, II, NCT01630811	Ongoing
UC-MSC	Translational Biosciences	IV infusion of Umbilical Cord Tissue Mesenchymal Stem Cells (UC-MSC)	6-16, M/F	Safety	Open Label, I-II, NCT02192749	Ongoing
Intranasal oxytocin	OptiNose AS	Oxytocin rec. agonist	18-35, M	brain activity, eye tracking, heart rate, social cognition test.	RCT, I, NCT01983514	Completed
Sulforaphane	Rutgers Univ.	Antioxidant, immunomodulator, antiinflammatory	13-30, M	ASD symptoms	RCT, II, NCT02677051	Recruiting
Memantine	Evdokia Anagnostou	NMDA Antag.	6-23, M/F	Memory, motor, expressive language	RCT, II, NCT01372449	Ongoing, not recruiting
	Forest Laboratories		6-12, M/F	Unspecified	RCT, II, NCT01592747	Completed
Docosa Hexanoic Acid	Rutgers Univ	Production of natural antioxidants	5-17, M/F	ASD behaviors	12 wk RCT, X, NCT01260961	Ongoing, not recruiting

Case Report n.1 - «Una terapia personalizzata»

A.G.Z., ragazzo di 15 anni, diagnosi «Disabilità intellettiva lieve con tratti autistici e disturbo specifico del linguaggio espressivo» (UCBM, Roma):

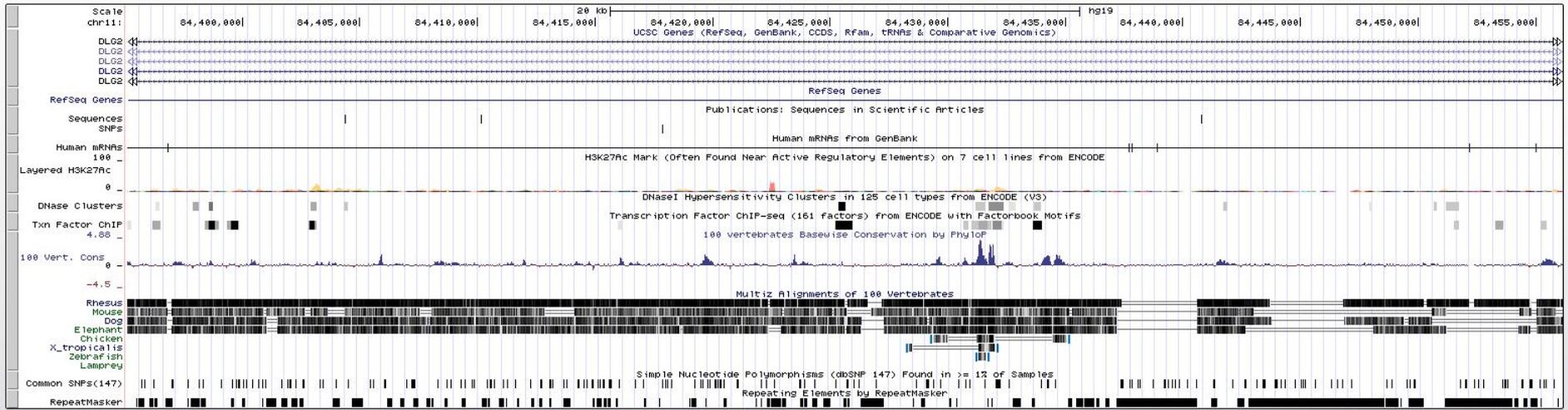
- **A partire dall'età di 12 anni, i genitori hanno notato una progressiva regressione cognitiva, specialmente per la memoria, e la perdita di alcune autonomie precedentemente acquisite.**
- **A.G.Z. è portatore di una rara delezione di 61 kb del cr. 11q14.1 ereditata dal versante materno e localizzata nel grande introne 1 del gene DLG2.**
- **DLG2 è prevalentemente espresso nei neuroni del SNC a livello somatodendritico. Codifica una proteina, nota anche con il nome di MaGUK, che in forma eterodimerica ancora i recettori NMDA, i canali per il K⁺ e varie proteine intracellulari di segnale, mantenendole vicine tra loro («cluster») in specifici hotspot sinaptici (Kim et al., Neuron 17: 103-113, 1996; Kim et al., Nature 378: 85-88, 1995).**

UCSC Genome Browser on Human Feb. 2009 (GRCh37/hg19) Assembly

move <<< << < > >> >>> zoom in 1.5x 3x 10x base zoom out 1.5x 3x 10x 100x

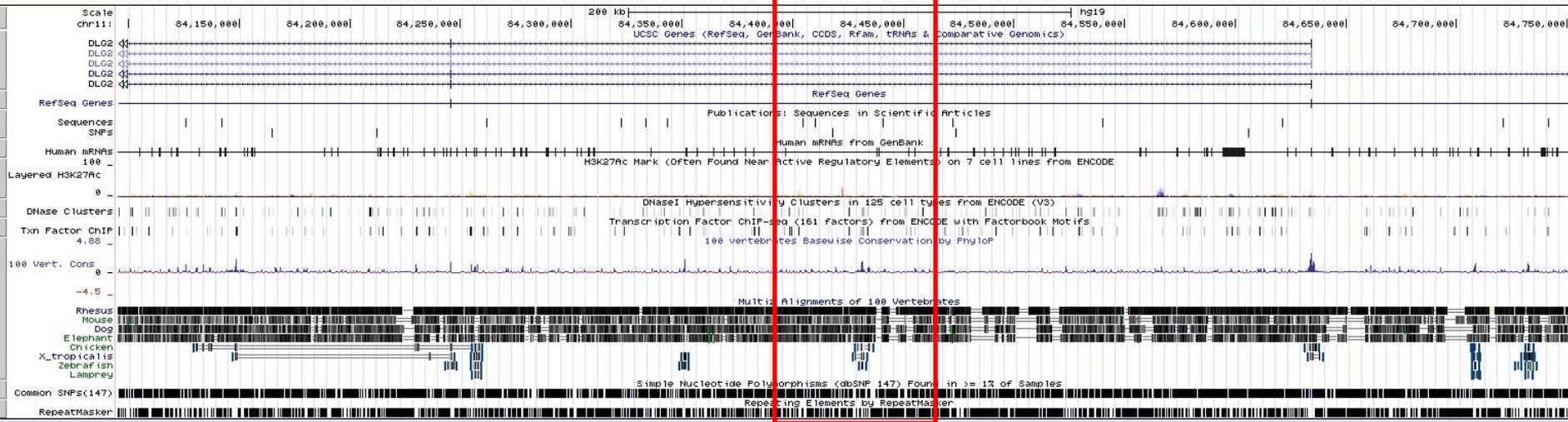
chr11:84,395,110-84,456,156 61,047 bp. enter position, gene symbol or search terms go

chr11 (q14.1) | 15.5 | 11p15.4 | 16.2 | 11p15.1 | 14.3 | 14.1 | 11p13 | 11p12 | 11p11.2 | q12.1 | q13.4 | 11q14.1 | q14.3 | 11q21 | 11q22.1 | 11q22.3 | 11q23.3 | q24.2 | q24.3 | 11q25

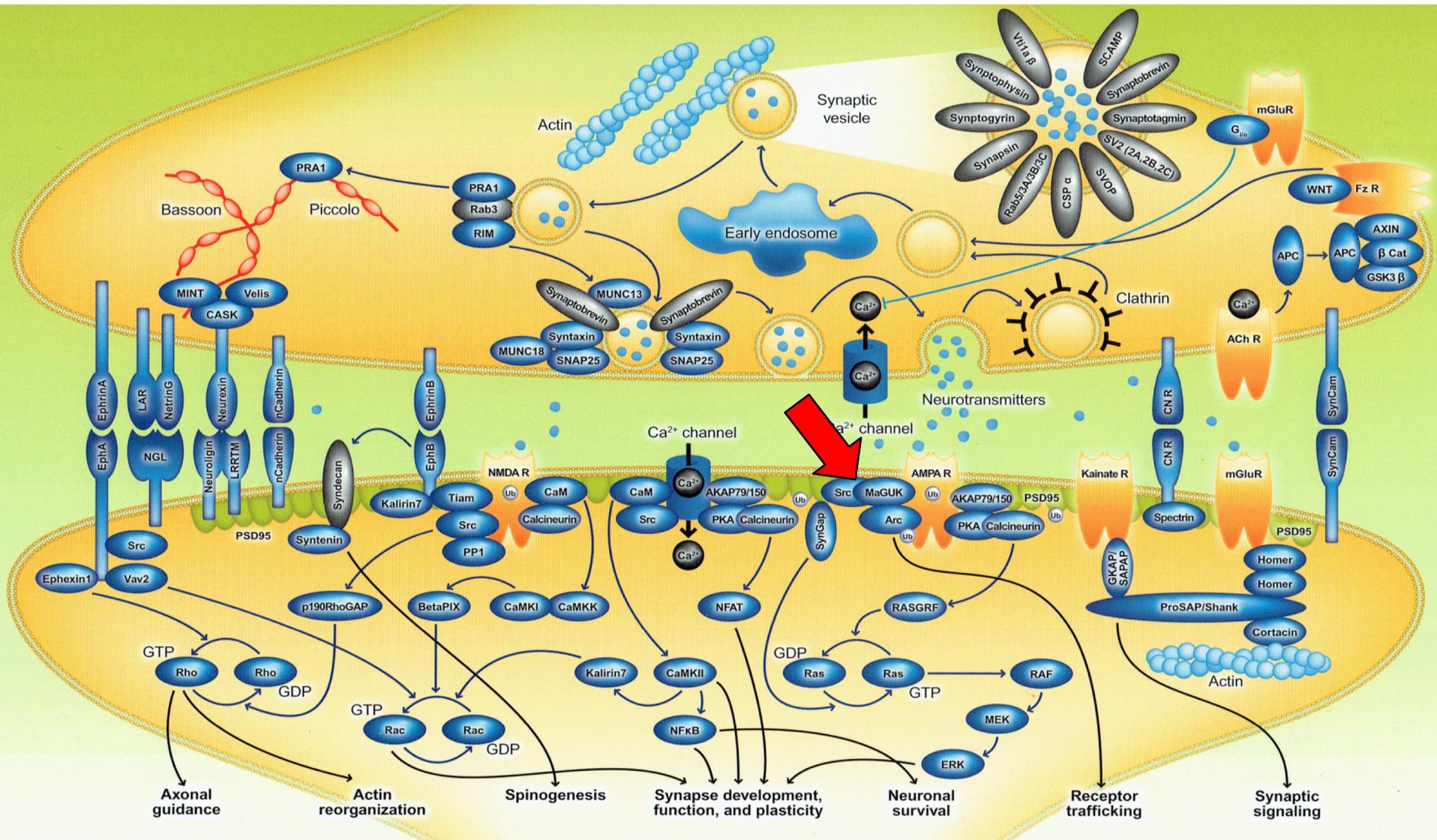


move start Click on a feature for details. Click or drag in the base position track to zoom in. Click side bars for track options. Drag side bars or labels up or down to reorder tracks. Drag tracks left or right to new position. move end

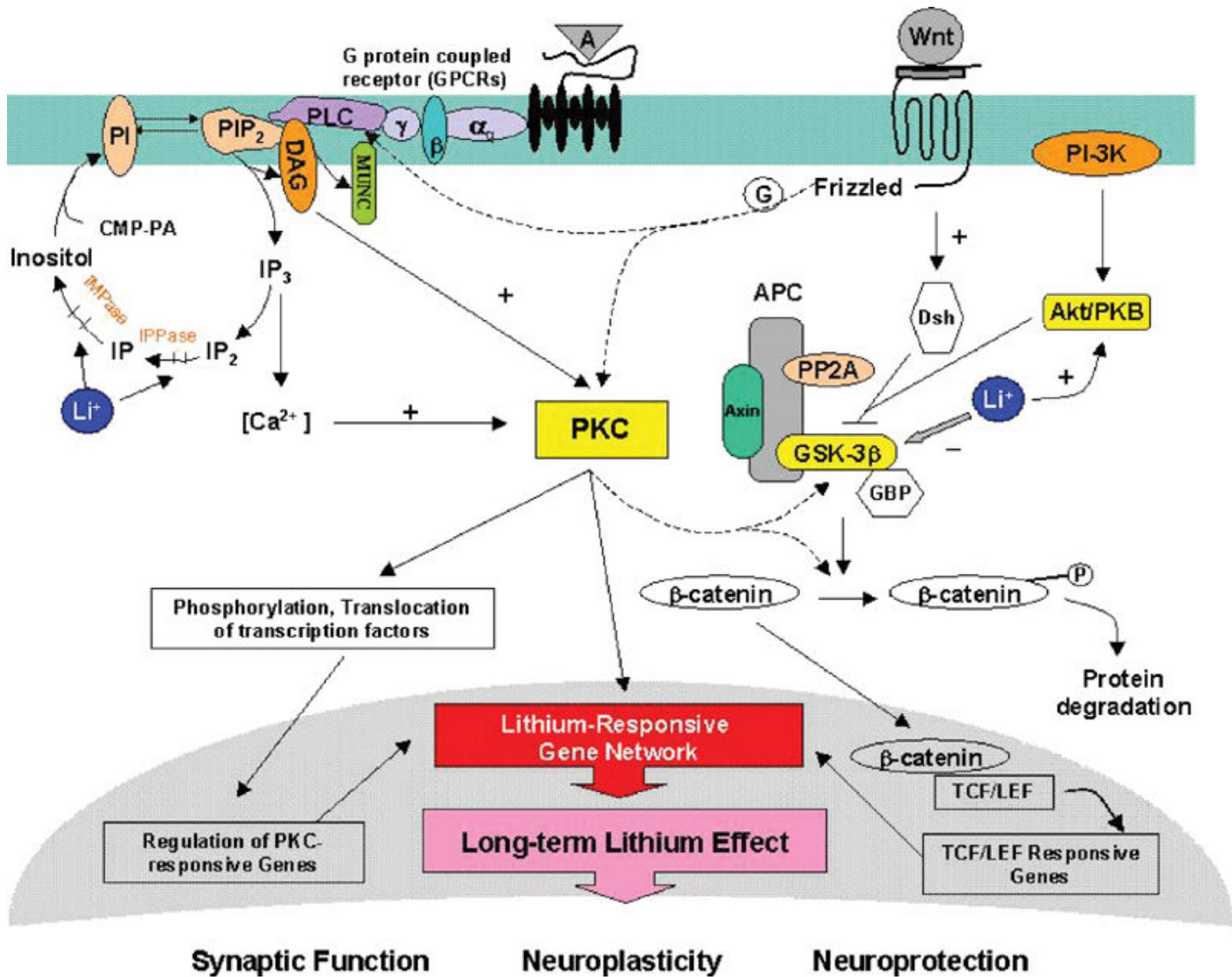
< 2.0 >



La sinapsi glutammatergica



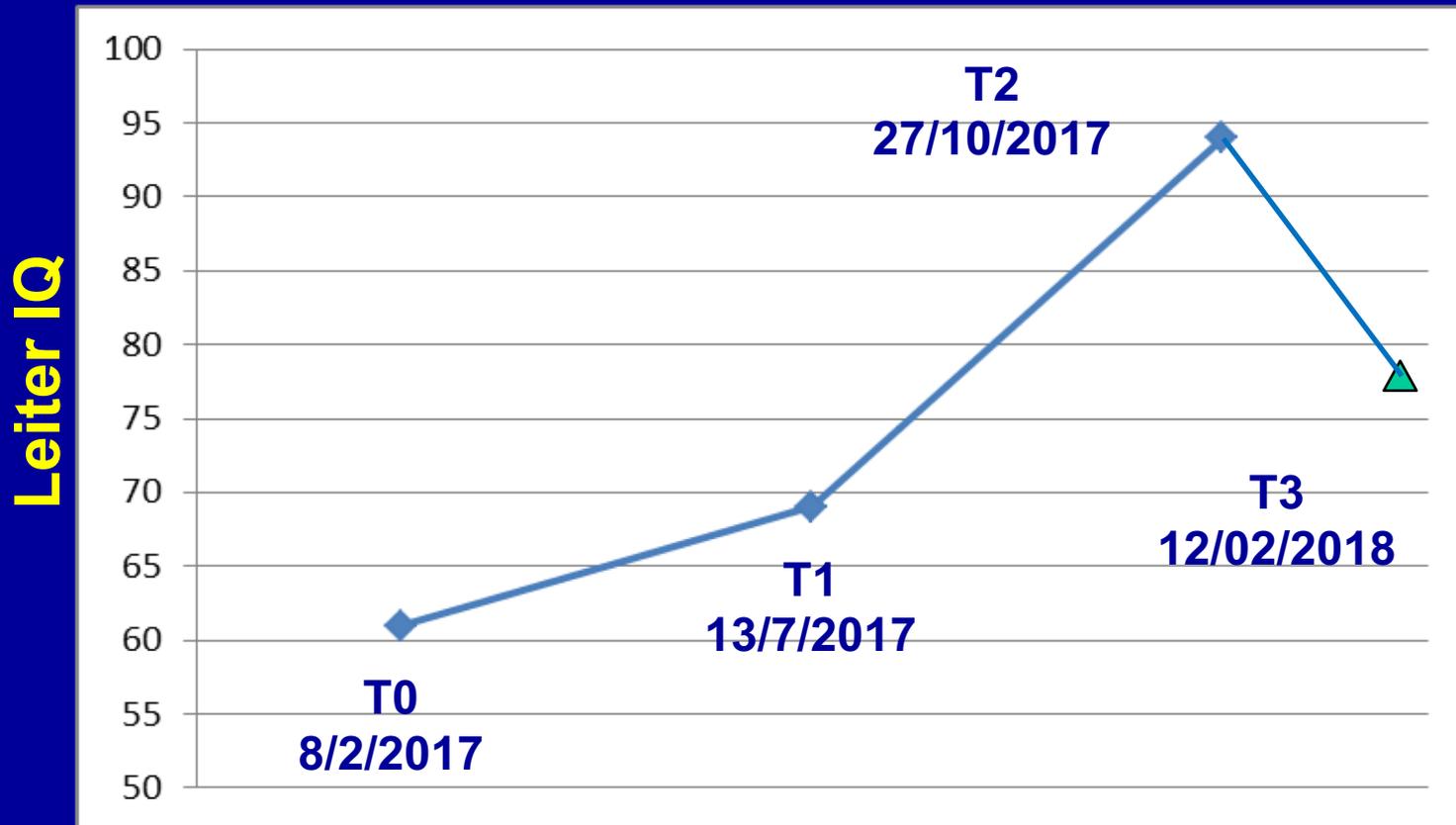
Le ampakine CX-717 e CX-1739 potenziano l'attività AMPA



Case Report n. 1 - A.G.Z.

A.G.Z., trattato con:

- Carbolitio, fino a raggiungere livelli ematici di 0,5 mEq/L



Cambio di diagnosi? Da disabilità intellettiva a disturbo specifico del linguaggio espressivo con tratti autistici???

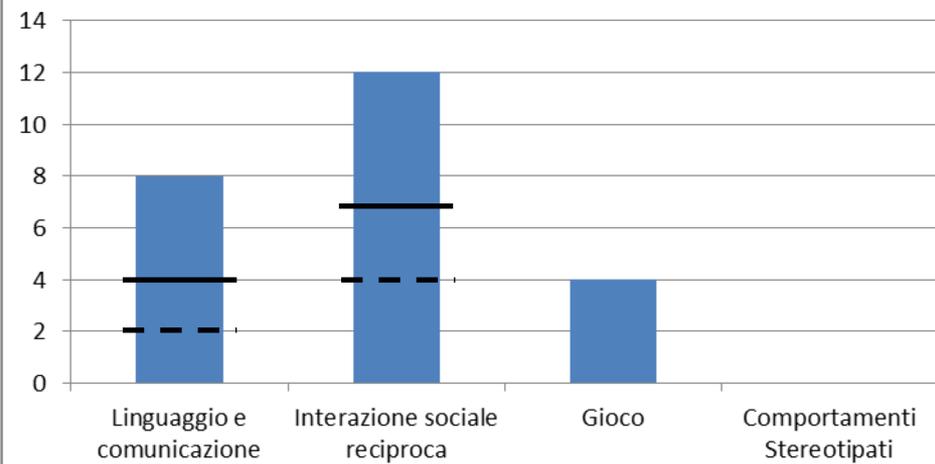
Case Report n.2 - «Responders & Non-responders»

A.A. e G.A., due fratelli di 5 e 3 anni, ambedue con diagnosi di «Disturbo di Spettro Autistico» (UOC NPIA, Messina):

- **Per ambedue la diagnosi di DSAut è stata posta tra i 18 ed i 24 mesi. Ambedue i bambini all'inizio della terapia non erano verbali.**
- **Ambedue hanno effettuato la stessa terapia riabilitativa intensiva di tipo Early Start Denver Model (4 sedute a settimana) con gli stessi terapeuti. La durata della terapia ESDM è stata di 12 mesi per ambedue.**
- **A.A. durante la terapia migliora visibilmente, dopo quattro mesi sviluppa il linguaggio espressivo e dopo un anno è fuori dallo spettro autistico.**
- **G.A. durante la terapia non mostra significativi miglioramenti. Dopo 12 mesi, il trattamento ESDM viene interrotto per mancanza di risposta e si avvia ABA strutturato + Comunicazione Aumentativa Alternativa, con i quali G.A. migliora nettamente, iniziando a produrre alcune singole parole e gesti spontanei contestuali.**

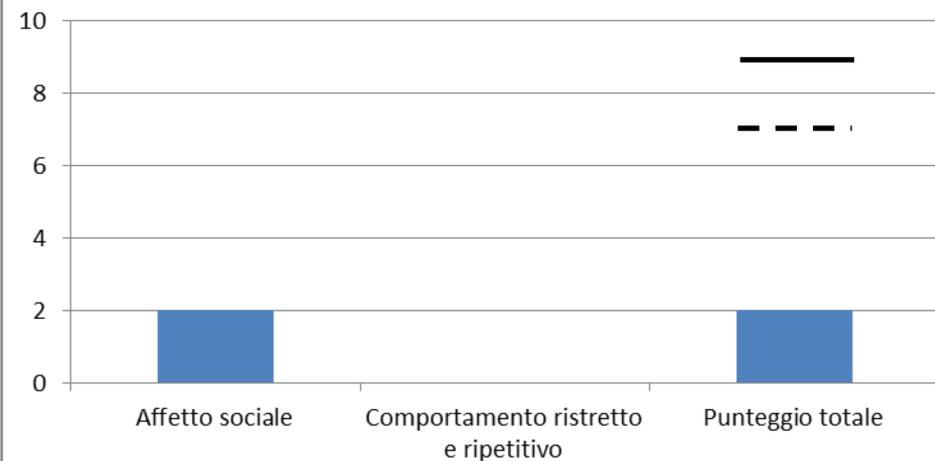
A.A. è un responder all'ESDM

ADOS1 Pre-ESDM

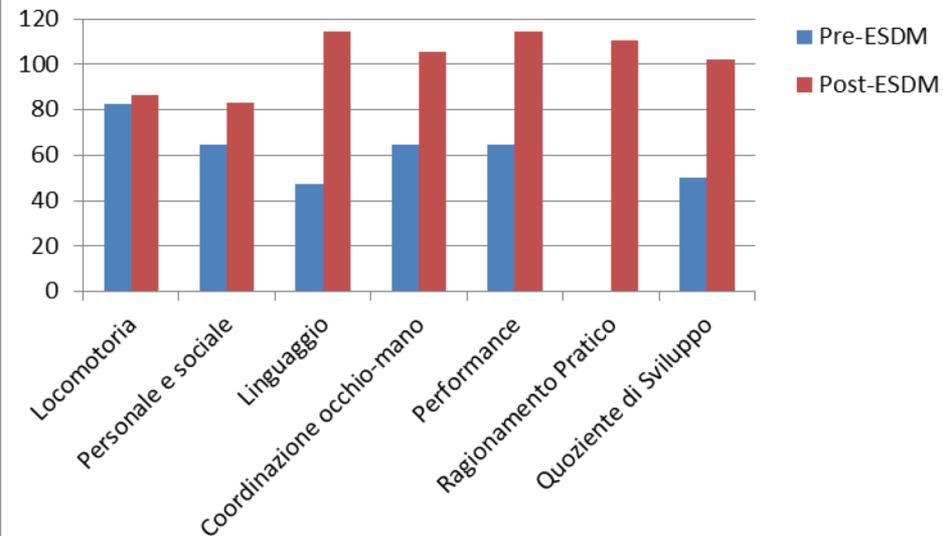


— Punteggio soglia per autismo
- - - Punteggio soglia per spettro autistico

ADOS2 Post-ESDM

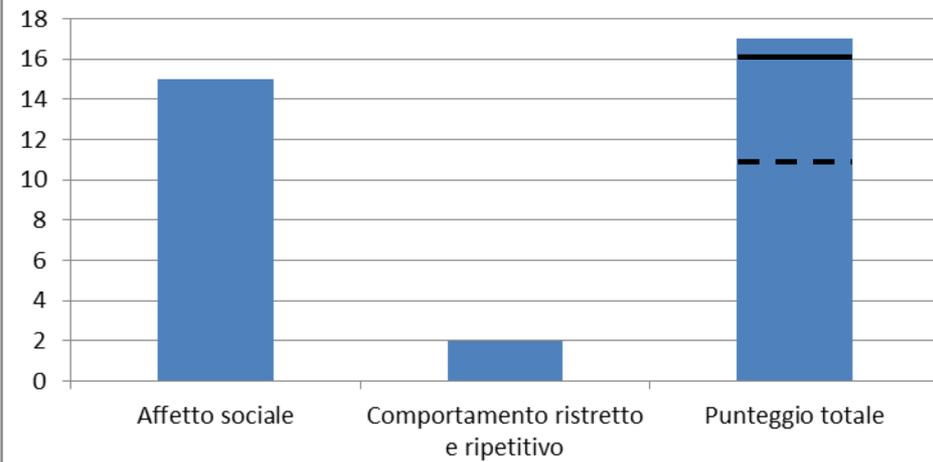


Griffiths Mental Development Scales



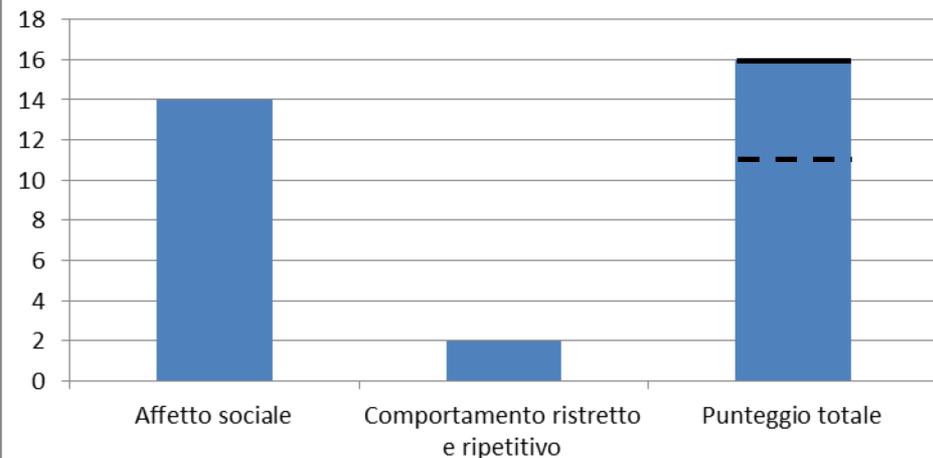
G.A. è un non-responder all'ESDM

ADOS2 Pre-ESDM

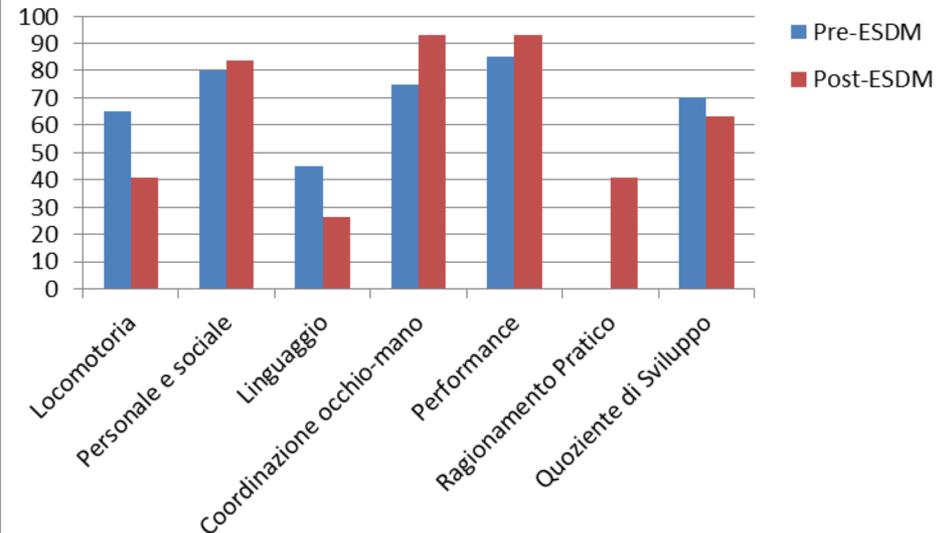


— Punteggio soglia per autismo
- - - Punteggio soglia per spettro autistico

ADOS2 Post-ESDM



Griffiths Mental Development Scales



UCSC Genome Browser on Human Feb. 2009 (GRCh37/hg19) Assembly

move <<< << < > >> >>> zoom in 1.5x 3x 10x base zoom out 1.5x 3x 10x 100x

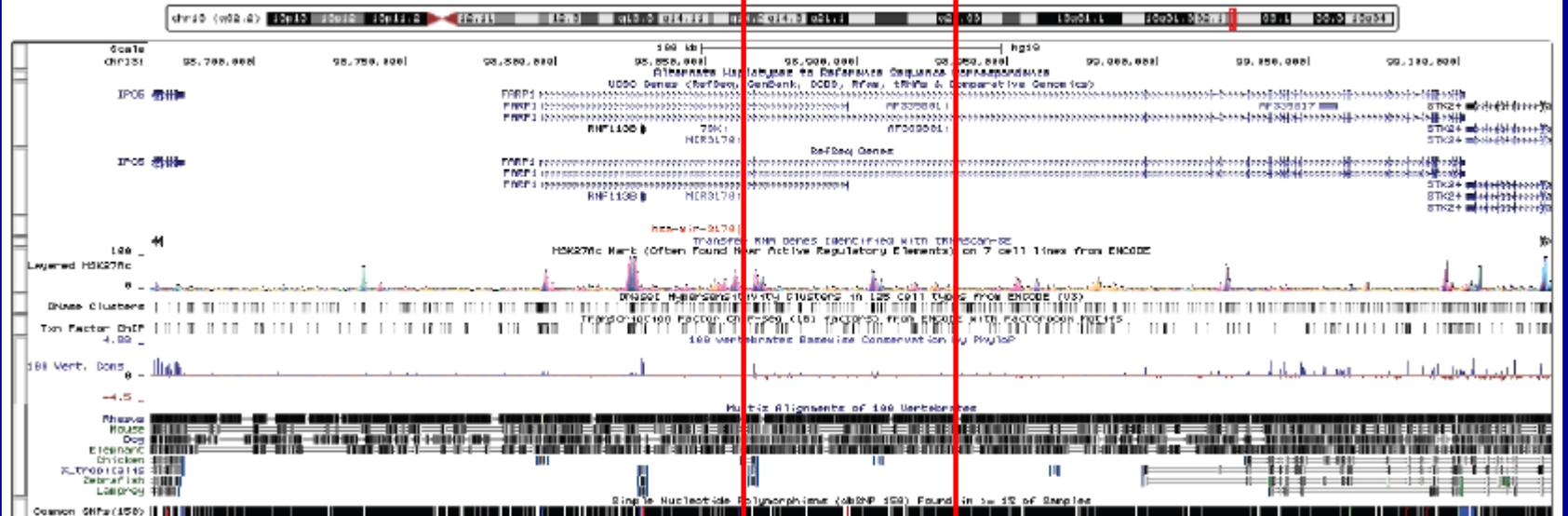
chr13:98,865,449-98,930,894 65,446 bp. enter position, gene symbol, HGVS or search terms go



UCSC Genome Browser on Human Feb. 2009 (GRCh37/hg19) Assembly

move <<< << < > >> >>> zoom in 1.5x 3x 10x base zoom out 1.5x 3x 10x 100x

chr13:98,865,449-99,130,894 465,446 bp. chr13:98,865,449-99,130,894 go

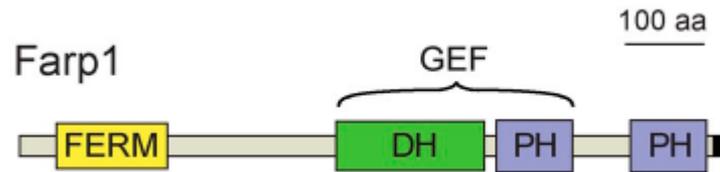


The novel synaptogenic protein Farp1 links postsynaptic cytoskeletal dynamics and transsynaptic organization

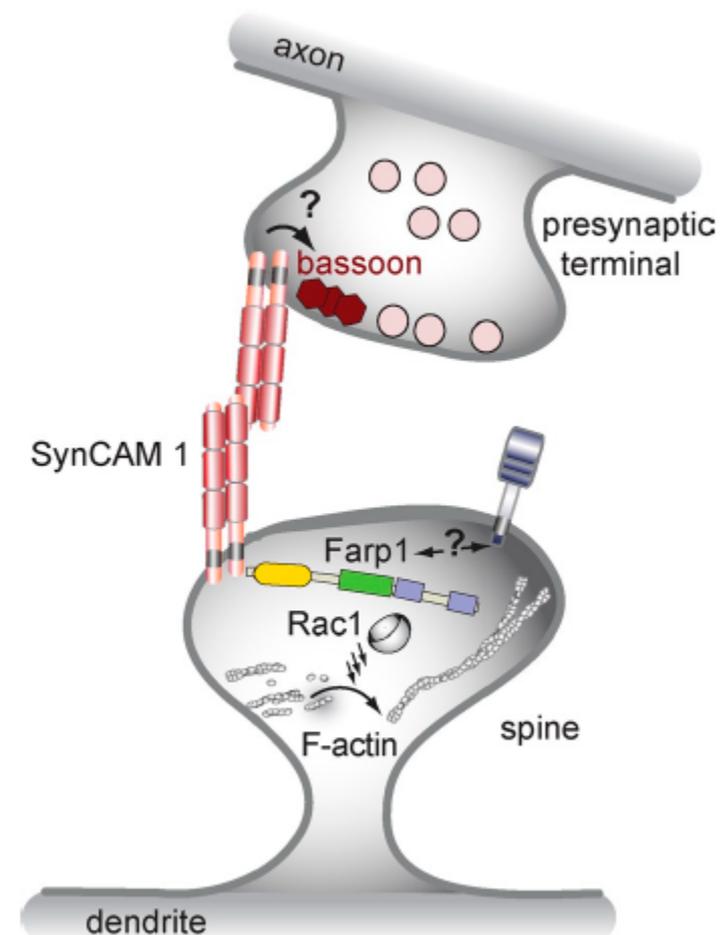
Lucas Cheadle and Thomas Biederer

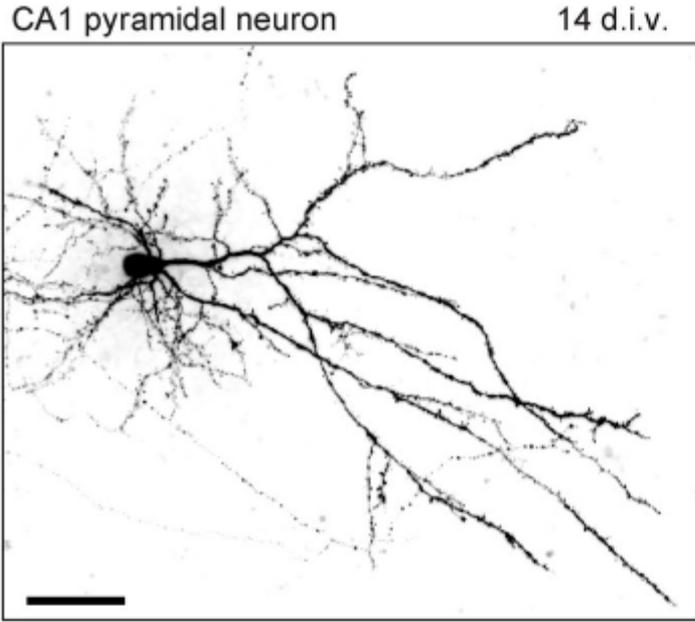
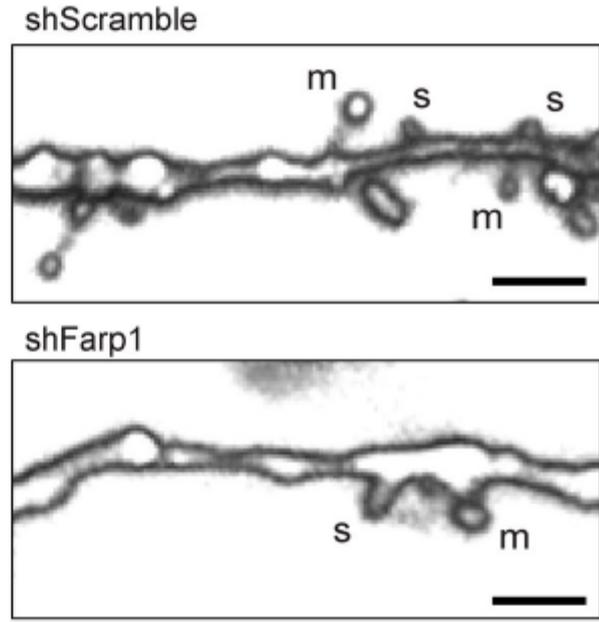
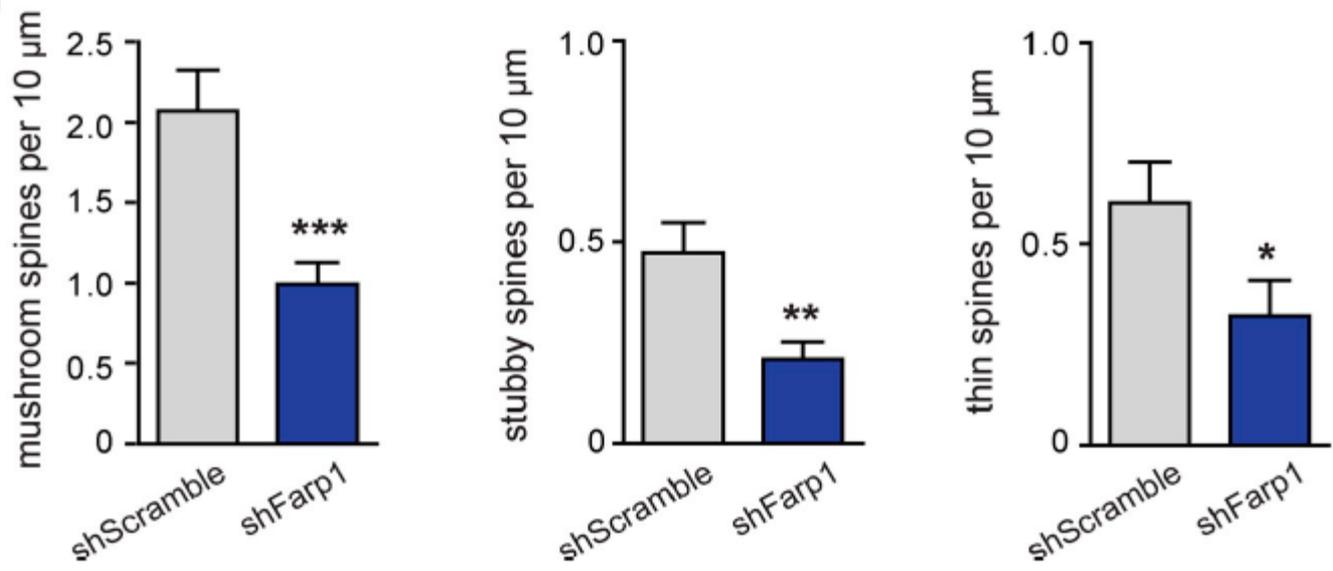
J Cell Biol 199:985-1001, 2012

Department of Molecular Biophysics and Biochemistry, Yale University, New Haven, CT 06520



Dominio FERM – regolatori del citoscheletro
Dominio DH – omologia con l'oncogene Dbl
Domini PH – omologia con la pleckstrina



E**F****G**

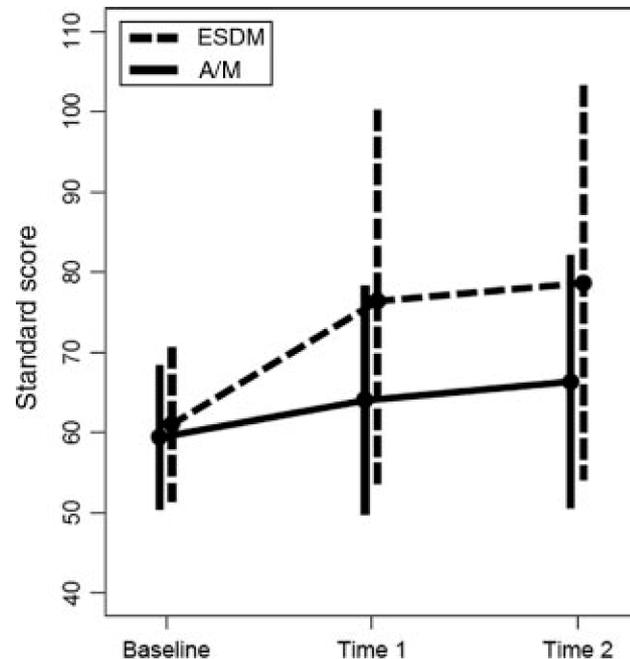
Randomized, Controlled Trial of an Intervention for Toddlers With Autism: The Early Start Denver Model

AUTHORS: Geraldine Dawson, PhD,^{a,b,c} Sally Rogers, PhD,^d Jeffrey Munson, PhD,^{e,f} Milani Smith, PhD,^e Jamie Winter, PhD,^e Jessica Greenson, PhD,^e Amy Donaldson, PhD,^g and Jennifer Varley, MS^e

Pediatrics 2010;125:e17;

Early intensive behavioral treatment for children aged < 2 years and $\frac{1}{2}$: 20 hrs/wk (2 hrs twice a day \times 5 days/wk \times 2 yrs) + parent training

Mullen Scale for Early Learning



Vineland Adaptive Behavior Scale

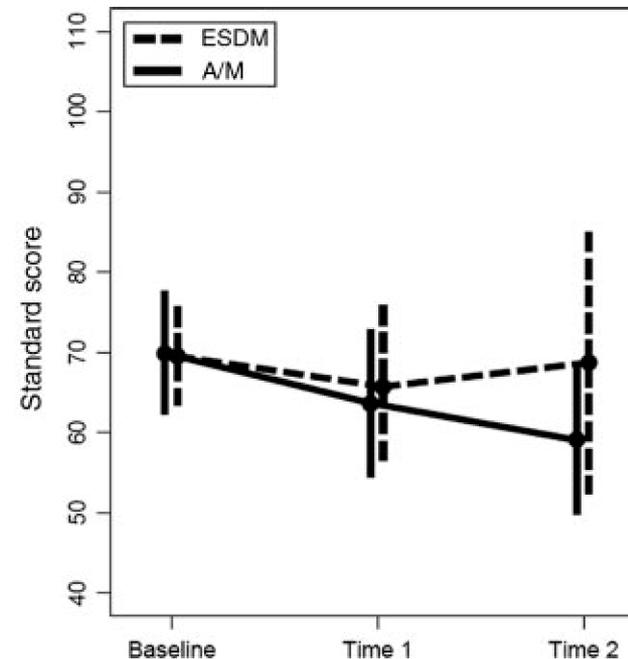


FIGURE 2

Mean scores on the MSEL (left) and the VABS composite (right) for children in the ESDM and A/M groups 1 and 2 years after entering study. Error bars indicate ± 1 SD.

La genetica dell'autismo: nuove prospettive cliniche

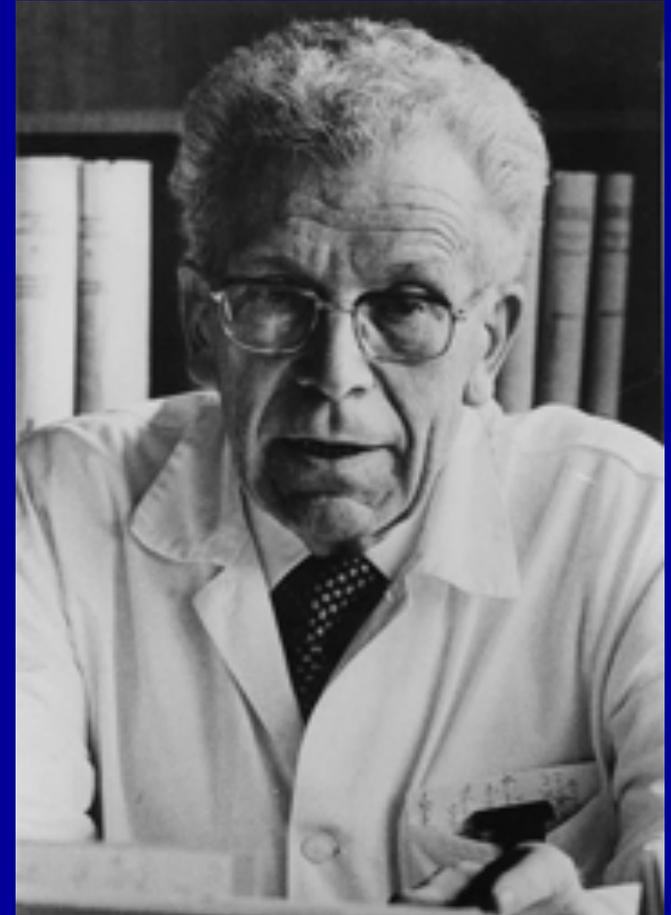
- 1) Spiegare quadri clinici idiopatici
- 2) Fornire indicazioni per terapie molecolari personalizzate
- 3) Indirizzare la strategia riabilitativa



La «Psicopatia Autistica» di Hans Asperger

**Autismo (chiusura) +
psicopatia (disturbo di personalità)**

- **Mancanza di empatia**
- **Incapacità a creare e mantenere rapporti di amicizia**
- **Conversazione unilaterale**
- **Intenso interesse per tematiche molto particolari**
- **Deficit del coordinamento motorio**



Hans Asperger (1906-1980)

- **Forte connessione con il livello di disadattamento sociale e con la difficoltà a mantenere le amicizie, derivante da una elevata sensibilità al conflitto interpersonale ed al percepito «tradimento»** (Whitehouse et al., 2009).
- **Si accompagna sempre a quote importanti di ideazione paranoica di intensità intermedia tra controlli e pazienti con disturbo delirante** (Craig et al., 2004).
- **Alta incidenza di tentativi di suicidio (18/50=35% in Ontario)** (Paquette-Smith et al., 2014).
- **Le difficoltà esistenziali spesso non sono mentalizzate e verbalizzate oppure vengono espresse in modo concreto.**

Alta incidenza di depressione non diagnosticata tra i giovani adulti, più che tra gli adolescenti, con Sindrome di Asperger

Alta incidenza di depressione tra i giovani adulti, più che tra gli adolescenti, con Sindrome di Asperger

- **Adolescenti 9-16 anni** (Mattila et al., 2010):

N=50, 38M:12F, età media 12,7 anni

**3 (6%) hanno un episodio depressivo attivo e 7 (14%) un episodio lifetime
21 (42%) e 28 (56%) disturbi di ansia, di cui solo il 4% e 6% fobia sociale**

- **Giovani adulti** (Lugnegård et al., 2011):

N=54, 26M:28F, età media 27 anni

70% ha avuto un singolo episodio depressivo, 50% episodi depressivi ricorrenti

50% disturbi di ansia

Comorbidità tra autismo e schizofrenia

Sottogruppo molto piccolo di pazienti con una storia clinica di autismo fin dalla prima infanzia che, visti in adolescenza, appaiono schizofrenici (inclusi sintomi positivi «classici», come le allucinazioni uditive).

- a) Familiarità per schizofrenia
- b) Attivazione con aripiprazolo

The Co-Morbidity Burden of Children and Young Adults with Autism Spectrum Disorders

Isaac S. Kohane^{1,2,3*}, Andrew McMurry^{1,2}, Griffin Weber^{3,4}, Douglas MacFadden¹, Leonard Rappaport⁵, Louis Kunkel⁶, Jonathan Bickel^{2,7}, Nich Wattanasin⁸, Sarah Spence⁹, Shawn Murphy^{3,8,10}, Susanne Churchill³

PLoS ONE 7(4):e33224, 2012

Co-morbidità ASD-schizofrenia=350/14381 (2,43%)

Attuale confusione tra autismo e schizofrenia: alcuni comuni errori da evitare...

1) «Il paziente è risultato positivo all'ADOS e pertanto è autistico»

A) Linguaggio e comunicazione (punteggio-soglia per autismo=3; spettro autistico=2)

B) Interazione sociale reciproca (punteggio-soglia per autismo=6; spettro autistico=4)

2) «C'è un'ampia sovrapposizione tra genetica dell'autismo e della schizofrenia e pertanto c'è una ampia sovrapposizione clinica»

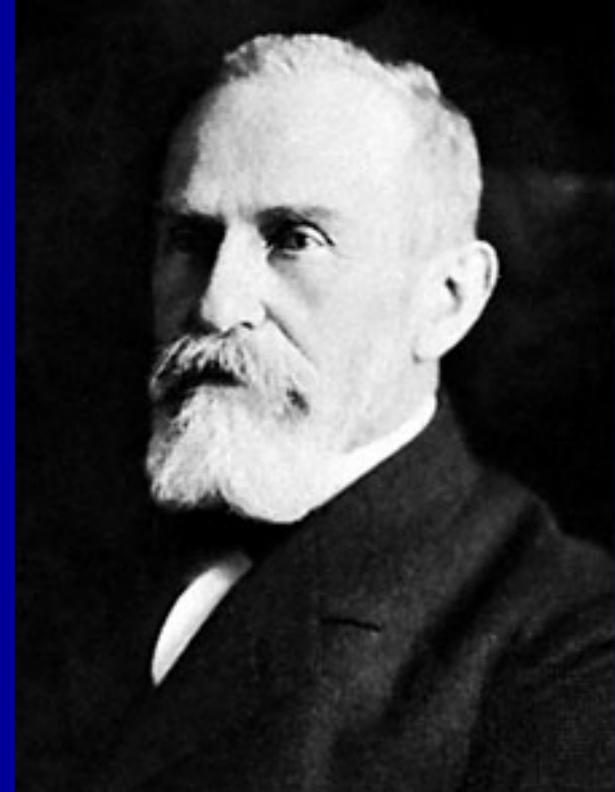
Lo stesso CNV/mutazione può essere causa di autismo, disabilità intellettiva, schizofrenia, epilessia, cefalea, disturbo specifico dell'apprendimento, ADHD.....

de Lacy N, King BH. Revisiting the relationship between autism and schizophrenia: toward an integrated neurobiology. *Annu Rev Clin Psychol.* 2013;9:555-87.

McCarthy SE, et al. De novo mutations in schizophrenia implicate chromatin remodeling and support a genetic overlap with autism and intellectual disability. *Mol Psychiatry.* 2014 Jun;19(6):652-8.

L'autismo-sintomo di Eugen Bleuler

- 1) schizofrenia
- 2) ambivalenza
- 3) autismo



Eugen Bleuler (1857-1939)

Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien (1911)
[Dementia Praecox; or, The Group of Schizophrenias].

L'«Autismo»-sintomo secondo Bleuler: da αὐτός, “sè”.

Disturbo formale del pensiero che diviene “pensiero circolare”, chiuso nella propria mente. Anche noto come “pensiero dereistico” per perdita di contatto con la realtà e abbandono a fantasie apparentemente illogiche, spesso bizzarre, in realtà strutturate secondo un logica idiosincratica.

«Gli [...] schizofrenici che hanno perso il contatto con il mondo esterno vivono in un mondo tutto proprio. Si sono rinchiusi nelle proprie pulsioni e nei propri desideri [...]; si sono tagliati fuori, per quanto possibile, dal contatto con il mondo esterno. E' questo ddistacco dalla realtà con la relativa e assoluta predominanza della vita interiore che qui definiamo «autismo».

Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien (1911)
[Dementia Praecox; or, The Group of Schizophrenias].

Sintomi positivi

- Allucinazioni
- Delirio
- Disturbo formale del pensiero

Sintomi negativi

- Apatia (appiattimento affettivo)
- Abulia (deficit di motivazione)
- Anedonia
- Linguaggio disorganizzato
- Ritiro sociale (autismo)

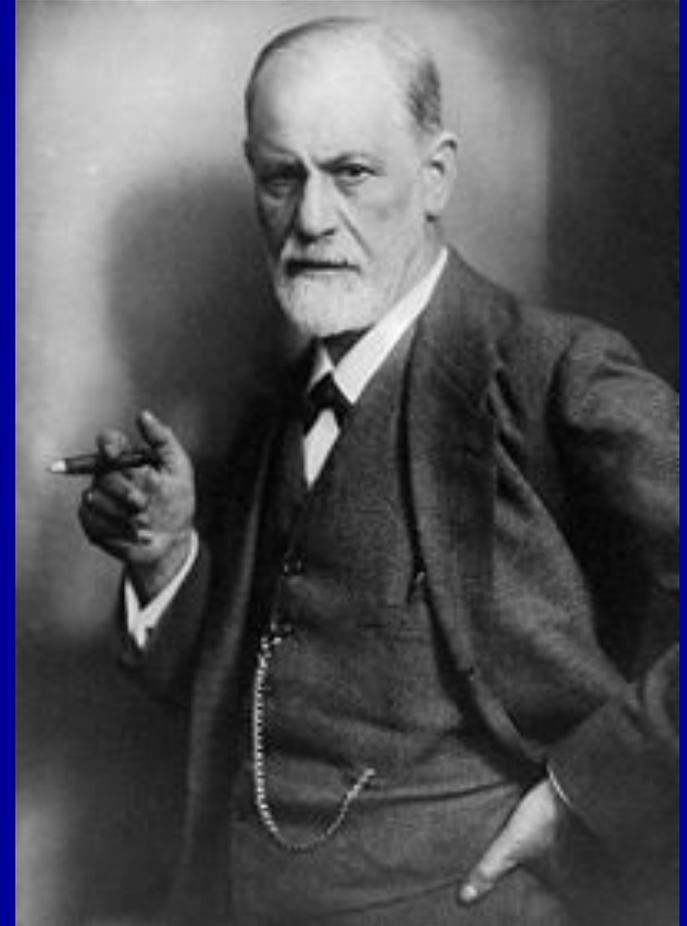
Sintomi cognitivi

- Deficit delle funzioni esecutive
- Deficit in attenzione e concentrazione
- Distraiabilità

Sigismund Schlomo Freud

(1856-1939)

Freud (1911) menziona il concetto di autismo in Bleuler, usando questa metafora: “La chiusura autistica è simile ad un uovo di uccello con tutto il proprio cibo accumulato all’interno”.



S. Freud, *Die beide Prinzipien der psychischen Aktion und die Erziehung, Formulierungen sui due principi del funzionamento mentale*

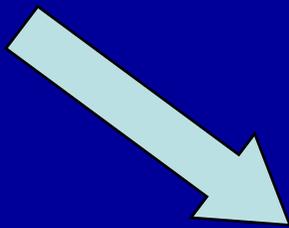
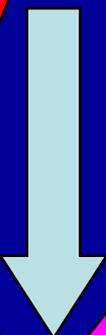
"Jahrbuch für psychoanalytische und psychopathologische Forschungen", 1911, 3, 1, pp. 1-8

**Disorganizzazione
del pensiero
("frammentazione")**

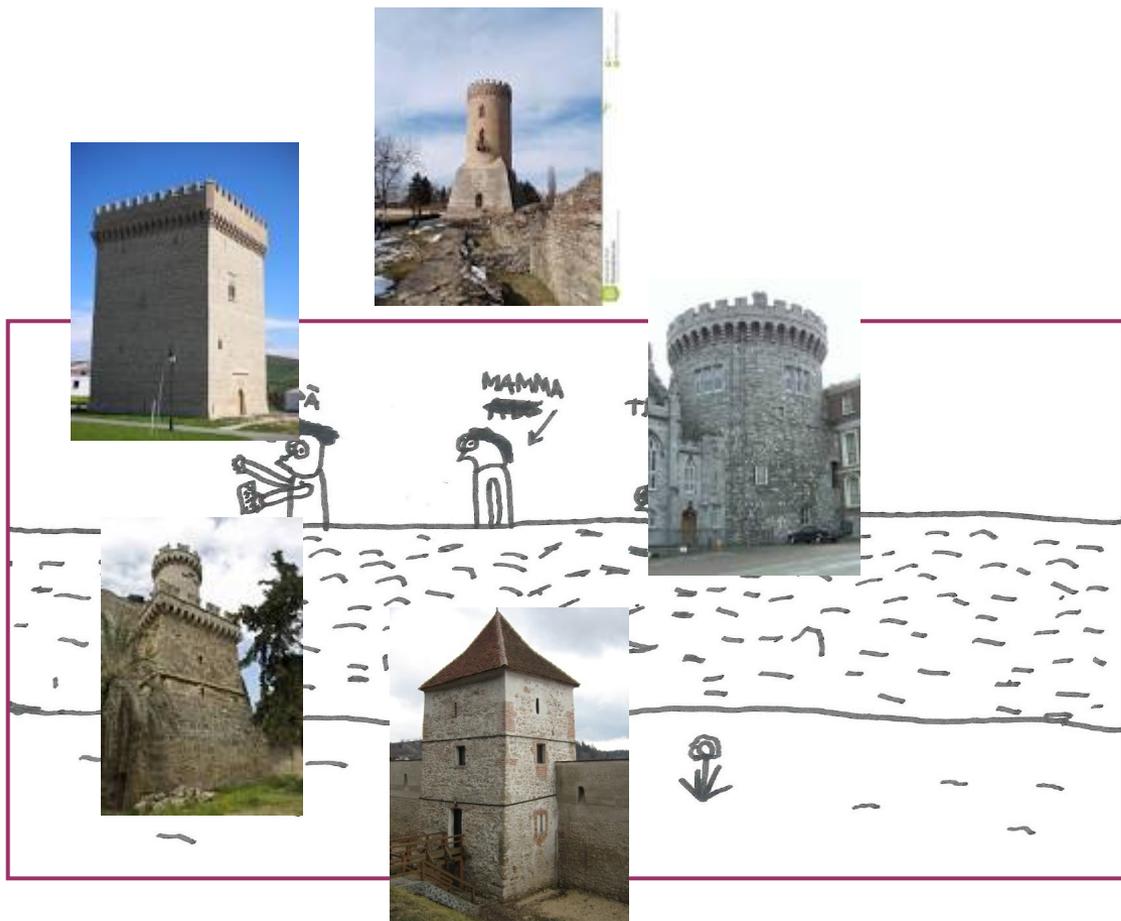
**Distacco
dalla realtà**

Deficit cognitivi

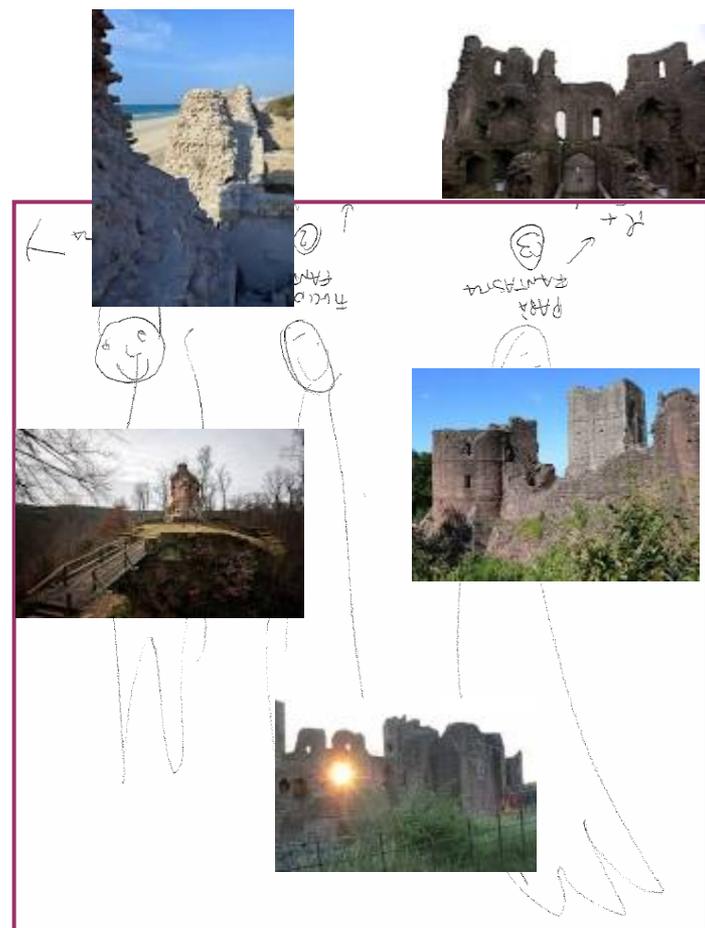
**Deliri e
allucinazioni**

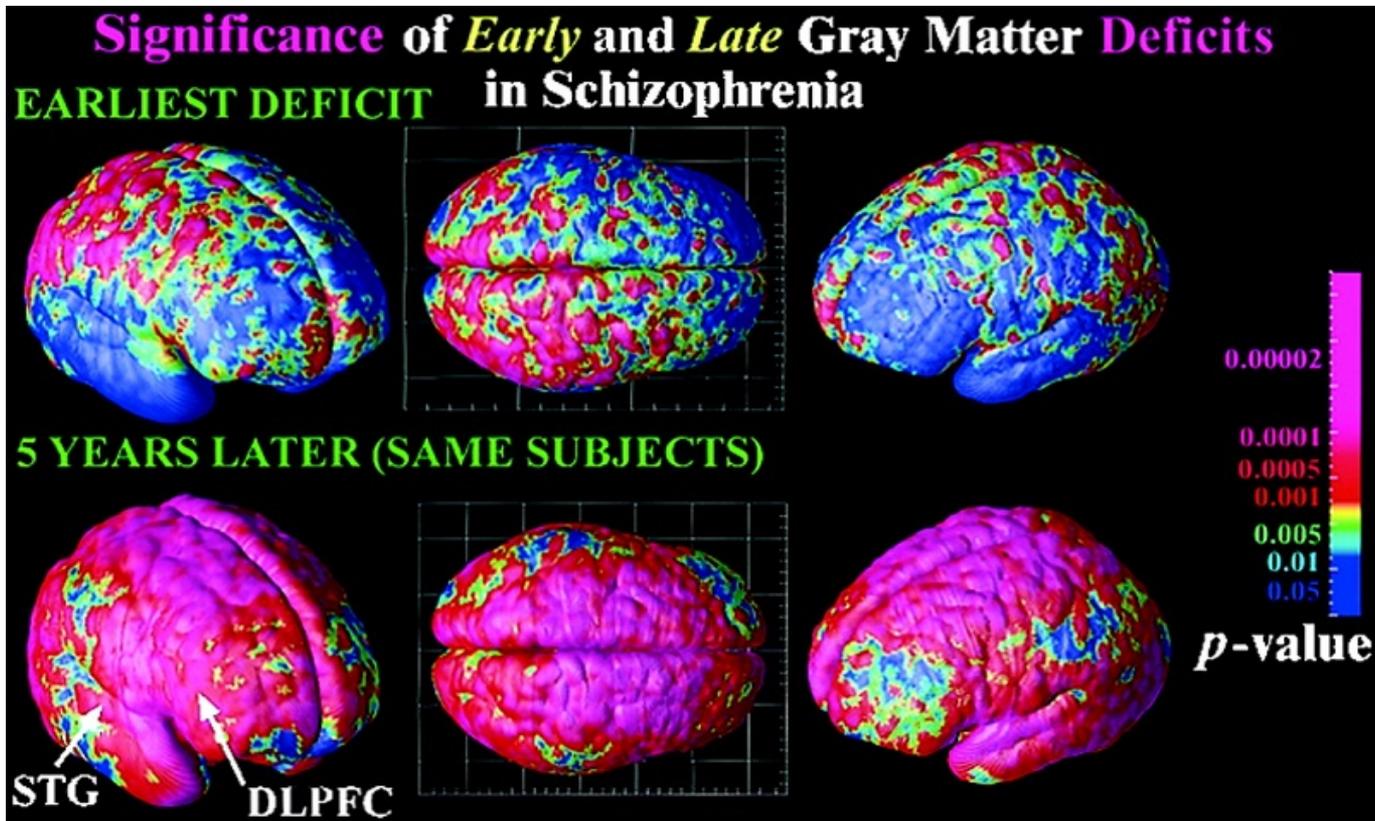


Autismo di Kanner: Ridotta integrazione innata tra funzioni mentali iperstrutturate

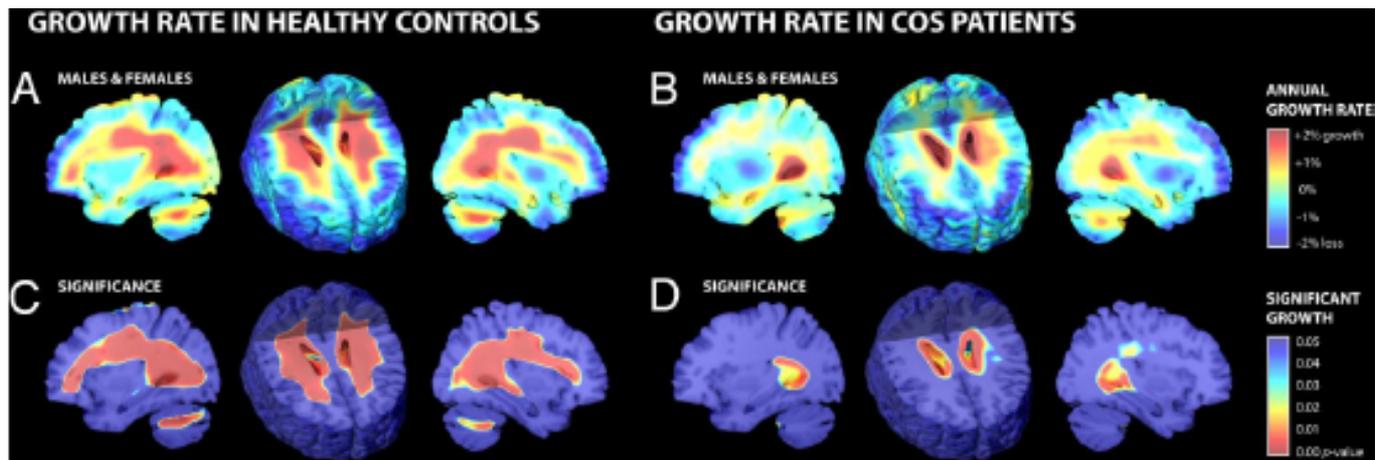


Schizofrenia di Bleuler: Disconnessione tardiva tra funzioni mentali destrutturate

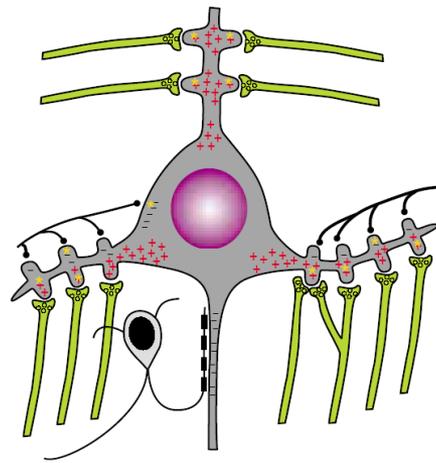




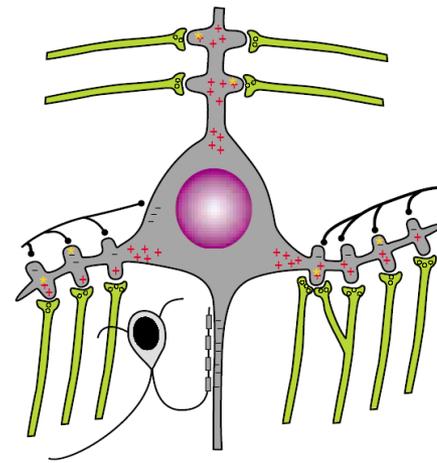
Thompson et al., Proc Natl Acad Sci USA; 98(20):11650-5, 2001



Gogtay et al., Proc Natl Acad Sci USA 105(41):15979-84, 2008

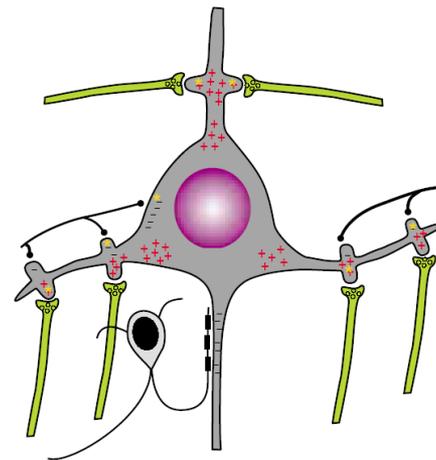


Normal pre-pruning

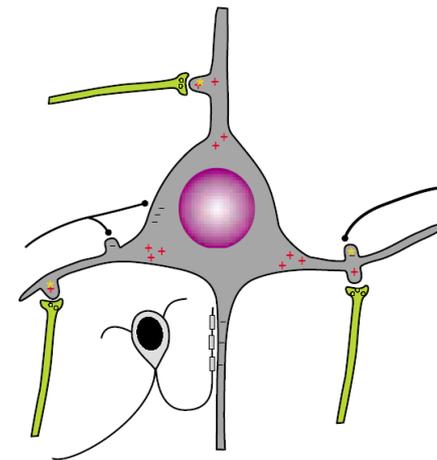


Schizophrenia pre-pruning

Threshold of disease



Normal post-pruning



Schizophrenia post-pruning

Threshold of disease



* SYN vesicles - Inhibitory signaling
 * RGS4 + Excitatory signaling

Diagnosi differenziale Autismo-Schizofrenia

(B) Schemi di comportamento, interessi o attività ristretti o ripetitivi, come evidente in almeno due dei seguenti:

- 1) Linguaggio, movimenti o uso di oggetti stereotipato o ripetitivo; (ad esempio, stereotipie motorie semplici, ecolalia, uso ripetitivo di oggetti, oppure frasi idiosincratiche).
- 2) Eccessiva aderenza alle routine, schemi comportamentali verbali o non-verbali ritualizzati, oppure eccessiva resistenza al cambiamento; (ad esempio, rituali motori, tendenza a seguire lo stesso tragitto o mangiare lo stesso cibo, domande ripetitive, o reazioni estreme a piccole variazioni della routine).
- 3) Interessi molto ristretti e fissi, anormali per intensità o per focus; (ad esempio, forte attaccamento o preoccupazione per oggetti inusuali, interessi eccessivamente limitati e perseverativi).
- 4) Iper- o ipo-reattività a stimoli sensoriali oppure interesse inusuale in aspetti sensoriali dell'ambiente; (ad esempio, apparente indifferenza verso dolore/calore/freddo, avversione verso particolari suoni o stimoli tattili, odorare o toccare oggetti, rimanere incantati ad osservare oggetti luminosi o che girano).

Diagnosi differenziale Autismo-Schizofrenia

- 1) Movimenti stereotipati: l'Asperger si chiude in bagno per sfarfallare da solo, non osservato. Questo lo diverte e lo rilassa, quindi non è una compulsione, non è un'atto motorio mirato a lenire un senso di crescente disagio.
- 2) Interessi specifici: dinosauri, antico Egitto, treni, le formule chimiche dei composti organici, ecc.
- 3) Selettività alimentare solo apparentemente legata al gusto, più spesso legata alla rigidità degli schemi comportamentali
- 4) Anomalie della pragmatica (prosodia, flusso dell'eloquio, fenomeno del «tappo di champagne», ecc).
- 5) Ossessività: cronica e strutturale nell'Asperger, transitoria e incostante all'esordio di malattia nello schizofrenico, assente nel disturbo schizoide e schizotipico.
- 6) **NON SPECIFICITA' DI**: Deficit di aggancio di sguardo, ideazione paranoide, dipendenza da videogiochi, manierismi, goffagine motoria, deficit cognitivi.

Diagnosi differenziale Schizofrenia-Autismo

- 1) Allucinazioni uditive: l'Asperger non «sente le voci».
- 2) Disturbo formale del pensiero: l'Asperger non deraglia da un argomento all'altro, facilmente ritorna all'argomento sul quale si è «fissato» anche quando inappropriato.
- 3) Sintomi negativi: l'Asperger è apatico, abulico e anedonico SOLO se anche depresso, mentre il disturbo schizoide appare un «contenitore svuotato» o riempito di contenuti simbiotici.
- 4) Motivazione sociale: assente o molto bassa nello schizofrenico, presente e viva nell'Asperger che però non ha i mezzi necessari a implementarla oppure ci ha rinunciato dopo anni di tentativi dolorosamente frustrati.
- 5) Simbiosi: presente nella famiglia schizofrenogena, assente nella famiglia autistica, anche se ci sono spesso rapporti simbiotici madre-figlio autistico.

INDICE DEGLI AUTORI

- Introduzione - A. M. Persico, Univ. di Messina
 1 - F. Calamoneri, Univ. di Messina
 2 - M.L. Scattori e L. Rizzeri, Istituto Superiore di Sanità, Roma
 3 - F. De Luca e M. Valenise, Univ. di Messina
 4 - F. Muratori e F. Apicella, IRCCS Stella Maris, Pisa
 5 - G. Monniello, G. Colafrancesco e L. Polito, Univ. Sapienza, Roma
 6 - A.M. Persico, Univ. di Messina
 7 - C. Brogna e D.M. Romeo, Fondazione Policlinico Gemelli, Roma
 8 - R. Sacco, Univ. Campus Bio-Medico di Roma
 9 - A. Costa, Univ. Campus Bio-Medico di Roma
 10 - R. Faggioli, Centro Mafalda Luce, Milano
 11 - M.F. Montuschi, Centro Mafalda Luce, Milano
 12 - E. Germanò, R. Siracusano, Univ. di Messina
 13 - C. Lintas e A.M. Persico, Univ. Campus Bio-Medico di Roma e Univ. di Messina
 14 - S. Fiori, R. Canapicchi e A. Guzzetta, IRCCS Stella Maris, Pisa
 15 - M. Brinciotti, Univ. Sapienza, Roma
 16 - G. Di Rosa e V. Biasone, Univ. di Messina
 17 - R. Nacimovich, Università di Milano Bicocca
 18 - U. Sabatello e R. Di Cori, Univ. Sapienza, Roma
 19 - P. Alfieri, D. Menghini e S. Vicari, Osp. Ped. Bambino- Gesù, Roma
 20 - L. Margari, F. Craig e M. Buttiglione, Univ. di Bari
 21 - M. Molteni, Incc Eugenio Medea, Bosisio Parini (Lecco)
 22 - A. Battaglia, IRCCS Stella Maris, Pisa
 23 - A.M. Persico, Univ. di Messina
 24 - U. Balottin, M. Chiappetti, S. Molteni e G. Spada, Univ. di Pavia
 25 - A. Gagliano e E. Germanò, Univ. di Messina
 26 - R. Penge e C. Di Brino, Univ. Sapienza, Roma
 27 - S. Zanini, A. Marini e F. Pabbro, IRCCS Eugenio Medea & Univ. di Udine
 28 - A. Zuddas, Univ. di Cagliari
 29 - S. Carucci, Univ. di Cagliari
 30 - A. Zuddas, Univ. di Cagliari
 31 - G. Masi, IRCCS Stella Maris, Pisa
 32 - G. Masi, IRCCS Stella Maris, Pisa
 33 - M.G. Melegari, ASL RM/A, Roma
 34 - M. Ferrara e A. Terzinoni, Univ. Sapienza, Roma
 35 - M. Ferrara e A. Terzinoni, Univ. Sapienza, Roma
 36 - F. Neri e A. Riva, Univ. Milano Bicocca
 37 - R. Militeri e G. Militeri, II Univ. di Napoli
 38 - A. Gagliano, Univ. di Messina
 39 - E. Sechi e L. Metteti, Univ. dell'Aquila
 40 - C. Bravaccio e M.P. Riccio, Univ. "Federico II" di Napoli
 41 - P. Ferrara, Univ. Campus Bio-Medico di Roma
 42 - A. Persico e M. Lamberti, Univ. di Messina
 43 - A. Persico e M. Lamberti, Univ. di Messina
 44 - L. Janiri, F. De Crescenzo, L. Moccia e M. Di Nicola, Fondazione Policlinico A. Gemelli, Roma
 45 - C. Bravaccio e M.P. Riccio, Univ. "Federico II" di Napoli
 46 - A. Persico e C. Galati, Univ. di Messina
 47 - F. De Luca e C. Sferlazza, Univ. di Messina
 48 - R. Nacimovich e F. Neri, Univ. di Milano Bicocca
 49 - L. Della Ragione, M. Vicini, S. Marucci e I. Carnazza, USL Umbria 1, Todi
 50 - L. Della Ragione, M. Vicini, S. Marucci, I. Carnazza e T. Maccoci, USL Umbria 1, Todi
 51 - V. Guidetti e G. Natalucci, Univ. Sapienza, Roma
 52 - P.A. Battistella, I. Toldo, D. De Carlo, S. Sartori e M. Gatta, Univ. di Padova
 53 - O. Bruni e M. Angriman, Univ. Sapienza, Roma e Ospedale Centrale, Bolzano
 54 - G. Di Rosa e G.I. Munafò, Univ. di Messina
 55 - G. Prato, M.G. Baglietto, M.M. Mancardi e E. Venesetì, Univ. di Genova
 56 - A. Parmeggiani, Univ. di Bologna
 57 - R. Moavero, Univ. di Roma Tor Vergata
 58 - R. Rizzo e A. Pellico, Univ. di Catania
 59 - C. Zuccato, L. Nanetti, C. Mariotti e E. Cattaneo, Univ. di Milano & IRCCS Ist. Neurologico Carlo Besta
 60 - A. Gagliano e F. Cucinotta, Univ. di Messina
 61 - E. Pazzi, A. Molinaro, J. Galli, S. Micheletti e A. Rossi, Univ. di Brescia
 62 - C. Termine, M. Ferri, E. Cristofari, B. Bartoli e C. Termine, Univ. dell'Insubria, Varese
 63 - F. Tinelli, M.E. Bartoli e A. Guzzetta, IRCCS Stella Maris, Pisa
 64 - F. Allemand e A. Allemand, Univ. Sapienza, Roma
 65 - D. Romeo e E. Mercuri, Fondazione Policlinico A. Gemelli, Roma
 66 - V. Leuzzi e S. Galosi, Univ. Sapienza, Roma
 67 - G. Di Rosa, Univ. di Messina
 68 - C. Galasso e N. El Malhany, Univ. di Roma Tor Vergata
 69 - A. Germanò e I. Ghetti, Univ. di Messina
 70 - A. Germanò e E. Pazzari, Univ. di Messina
 71 - S. Messina e E. Mercuri, Univ. di Messina e Fondazione Policlinico A. Gemelli, Roma
 72 - S. Sotgiu, Univ. di Sassari
 73 - P. Ferrara, F. Ianniello e M.C. Basile, Univ. Campus Bio-Medico di Roma
 74 - R. Militeri, II Univ. di Napoli
 75 - B. Vitello, Univ. di Torino
 76 - G. Di Rosa, Univ. di Messina
 77 - G. Masi e M. Mucci, IRCCS Stella Maris, Pisa
 78 - A.M. Persico e A. Ricciardello, Univ. di Messina
 79 - A. Persico e M. Bertelli, Univ. di Messina e CREA, Firenze
 80 - F. Neri, Univ. di Milano Bicocca
 81 - F. Mancini, G. Romano e C. Perdighe, Scuole di Psicoterapia Cognitiva, Roma
 82 - P. Moderato, F. dell'Orco, F. Pergolizzi e A.B. Prevedini, IUULM Milano
 83 - C. Sacco e L. Valtorio, Scuole Romane di Terapia Familiare, Roma
 84 - A. Persico e E. Pironi, Univ. di Messina
 85 - C. Impallomeni, Univ. di Messina
 86 - U. Proverzanzi, F. Barale e S. Ucelli di Nemi, Univ. di Pavia
 87 - P. Pennisi, G. Tartarisco, G. Bernava e G. Pioggia, CNR ISASI, Messina
 88 - A. Messaggi, ASL Lecce
 89 - A. Persico e N. Buonanno, Univ. di Messina
 90 - P. Binetti, Univ. Campus Bio-Medico di Roma
 91 - G. Nicoletti, Roma
 92 - C. Hanau, Univ. di Modena e Reggio Emilia
 93 - C. Hanau, Univ. di Modena e Reggio Emilia
 94 - U. Sabatello e F. Thomas, Univ. Sapienza, Roma



SOCIETÀ EDITRICE UNIVERSO

NOVITÀ
EDITORIALE

a cura di ANTONIO PERSICO



DUE VOLUMI
RICCAMENTE
ILLUSTRATI

MANUALE DI NEUROPSICHIATRIA
INFANTILE E DELL'ADOLESCENZA

PER TUTTE LE CARATTERISTICHE TECNICHE CONSULTARE IL SITO:
WWW.NPIA.IT

	Disturbo Schizoide di Personalità	Sindrome di Asperger
Interessi ristretti e fissi	Assenti	Presenti (dinosauri, informatica, chimica, ecc)
Apatia, anedonia	Appiattimento affettivo riferito ed osservabile, incapacità di godere dei piaceri che comunemente sono condivisi tra le persone.	Affettività variabile, da intensa ad appiattita, ma facilmente eccitabile per gli interessi ristretti del soggetto (ad eccezione dei casi in cui il soggetto sia caduto in depressione)
Simbiosi familiare	Presente nella famiglia d'origine anche a livello della famiglia estesa (cioè tra i familiari di II e III grado).	Incostante e, quando presente, limitata alla famiglia nucleare, spesso al solo rapporto madre-figlio.
Stereotipie motorie	Generalmente assenti o incostanti.	Presenti, attuate dal soggetto anche giornalmente, spesso in solitudine; di solito non sono compulsioni in quanto vengono avvertite soggettivamente come rilassanti e piacevoli.
Abulia	Scarsa spinta motivazionale non tanto nell'avviare iniziative, quanto nel portarle a termine. Fragilità, carenza di perseveranza; danno la sensazione di essere persone che concluderanno poco nella vita.	La spinta motivazionale è generalmente normale, anzi spesso in ambito professionale e scolastico è pronunciata. Molti soggetti Asperger raggiungono successi professionali importanti nonostante le loro difficoltà relazionali.
Motivazione sociale	L'interazione con un'altra persona rappresenta uno stimolo motivazionale neutro o addirittura avversivo. Il paziente possiede gli strumenti di cognitivtà sociale necessari a gestire la relazione, è semplicemente disinteressato alla relazione stessa.	L'interazione con un'altra persona rappresenta generalmente uno stimolo motivazionale appetitivo o neutro, più raramente avversivo. Al paziente mancano però gli strumenti di cognitivtà sociale necessari a gestire l'esperienza relazionale in modo produttivo e piacevole.
Paranoia	Costantemente presente, fortemente radicata e radicale, anche se a volte prende la forma del delirio incistato, altre volte di un "sentire" vago e diffuso che è però alla radice delle scelte esistenziali dell'individuo. E' molto difficile riuscire a metterla in discussione ad un livello profondo.	Costantemente presente, meno radicata e radicale, è possibile metterla in discussione; generalmente prende la forma di un vissuto vittimistico e recriminativo (bullismo a scuola, trame ordite al lavoro dai colleghi, ecc.) oppure di una motivazione persecutoria dietro aspetti del rapporto interpersonale che il soggetto non riesce a spiegarsi.
Autostimolazione sensoriale	Generalmente assente	Molto frequente (visiva, olfattiva, tattile, ecc)
Rigidità, ossessività	Incostante	Molto frequente
Selettività alimentare	Rara, di solito in connessione ad angosce profonde di veneficio (delirio di avvelenamento) nel DSP oppure a ideazione francamente delirante nella SCZ.	Frequente, spesso connessa alla rigidità comportamentale, al desiderio di costanza percettiva, alla necessità di prevedibilità e di "ordine", ad autostimolazione sensoriale.

Ringraziamenti

UNIV. di MESSINA

Marilena Briguglio, Francesca Cucinotta,
Arianna Ricciardello, Laura Turriziani,
Anna Scuderi, Giorgia Calabrese,
Maria Boncoddò, Fabiana Bellomo,
Marianna Bruschetta, Tiziana Di Bella,
Francesca La Fauci Belponer, Silvia Martines.



CENTRO LUCE, MILANO

Chiara Picinelli, Marco Baccarin,
Pasquale Tomaiuolo, Paola Castronovo

apersico@unime.it

UCBM, ROMA

Roberto Sacco, Carla Lintas,
Claudio Tabolacci

