



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II

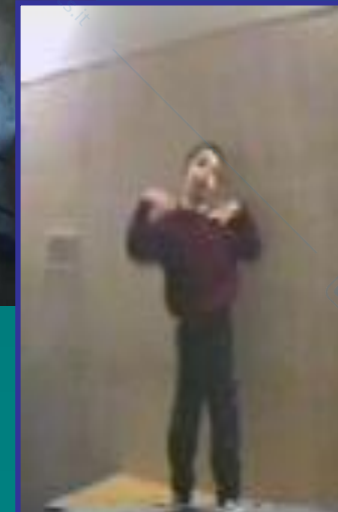
Neuropsichiatria Infantile

Dott.ssa Carmela Bravaccio

Il disturbo autistico

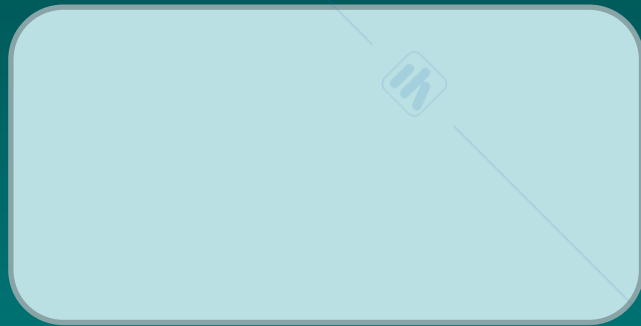
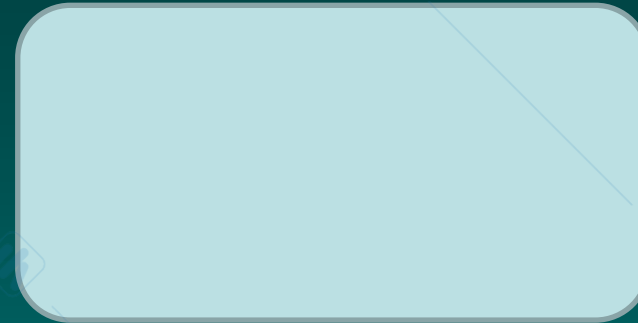


Disturbo cronico, ad eziologia sconosciuta, biologicamente determinati, ad esordio in età evolutiva, che accompagna il soggetto nel suo ciclo vitale con espressività variabile nel tempo



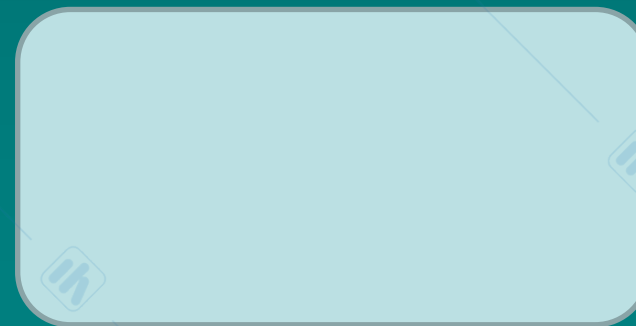
TRIADE SINTOMATOLOGICA

Deficit nell'interazione sociale



Deficit nella comunicazione verbale e non verbale

Comportamenti, interessi ed attività ristretti, ripetitivi e stereotipati



STORIA



L'autismo infantile era considerato in passato molto RARO

Leo Kanner, nel 1943, descrisse 11 casi di bambini, le cui tendenze a richiudersi in sè erano state notate sin dal primo anno di vita

STORIA



1867- Henry Maudsley, descrive i primi bambini con autismo.

1911 - Bleuler conia il termine “Autismo” per indicare la perdita di contatto con il mondo esterno.

1943 – Kanner pubblica il lavoro “ Disturbi autistici del contatto affettivo”.

STORIA



1980 – DSM III il disturbo autistico viene riconosciuto come un'entità clinica distinta.

1990 - Giliberg amplia i confini dell'Autismo inserendo le affezioni autistico-simili (es. S. di Asperger, autismo atipico)

Disturbi Generalizzati Dello Sviluppo (DSM-IV-TR)

DIAGNOSTIC AND STATISTICAL
MANUAL OF
MENTAL DISORDERS

FOURTH EDITION

TEXT REVISION

DSM-IV-TR™

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

Disturbo Autistico
Disturbo di Rett
Disturbo Disintegrativo
della Fanciullezza
Disturbo di Asperger
Disturbo Generalizzato
dello Sviluppo N.A.S.

Criteri diagnostici per Disturbo Autistico

DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS

FOURTH EDITION

TEXT REVISION

DSM-IV-TR™

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

- A.** Un totale di 6 o più voci da (1), (2) e (3), con almeno 2 da (1) e 1 ciascuno da (2) e (3)
- 1) compromissione qualitativa dell'interazione sociale
 - 2) compromissione qualitativa della comunicazione
 - 3) modalità di comportamento, interessi e attività ristretti, ripetitivi e stereotipati
- 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

Compromissione qualitativa dell'interazione sociale



- 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 con i coetanei adeguate al livello di sviluppo
- c) mancanza di ricerca spontanea nella condivisione di gioie, interessi o obiettivi con altre persone (per. es. non mostrare, portare, né richiamare l'attenzione su oggetti di proprio interesse)
- d) mancanza di reciprocità sociale ed emotiva

Compromissione qualitativa della comunicazione



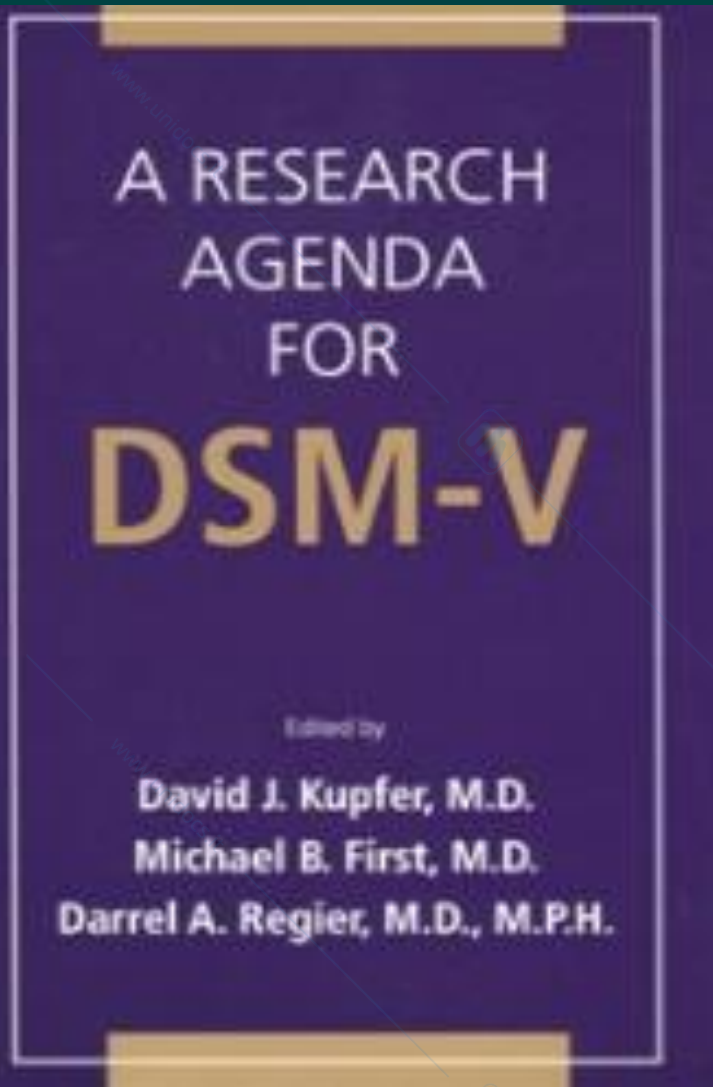
- a) ritardo o totale mancanza dello sviluppo del linguaggio parlato (non accompagnato da un tentativo di compenso attraverso modalità alternative di comunicazione come gesti o mimica)
- b) in soggetti con linguaggio adeguato, marcata compromissione della capacità di iniziare o sostenere una conversazione 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;

Modalità di comportamento, interessi e attività ristretti, ripetitivi e stereotipati

- 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;



Autism spectrum disorder (may 2013)



The draft criteria also specify deficits in two categories:

- 1) social interaction and communication (e.g., maintaining eye-to-eye gaze, ability to sustain a conversation and peer-relations)
- 2) the presence of repetitive behaviors and fixated interests and behaviors. Additionally, in recognition of the neurodevelopmental nature of the disorder, the criteria require that symptoms begin in early childhood. Clinicians must take into account an individual's age, stage of development, intellectual abilities and language level in making a diagnosis.

EPIDEMIOLOGIA

Distribuzione etnica e geografica diffusa

M:F = 3-4:1

Prevalenza 10-20/10.000

Frequenza attuale 3-4 maggiore rispetto a 30 anni fa

- criteri definiti, con inclusione di forme lievi
- diffusione delle procedure diagnostiche
- sensibilizzazione degli operatori
- aumento dei servizi

EPIDEMIOLOGIA

Il rapporto tra maschi e femmine è di



EPIDEMIOLOGIA

Dai dati raccolti dal Sistema Informativo Regionale della Regione Emilia Romagna, emergeva una incidenza percentuale di casi inquadrabili nella definizione di Disturbi Generalizzati di Sviluppo del **18,1** su **10.000** soggetti 0-18 a., per un totale di **843** soggetti.

EPIDEMIOLOGIA

- I bambini autistici con Q. I. sopra 70 e quelli che utilizzano un linguaggio comunicativo entro 5 – 7 anni hanno una prognosi migliore.
- Solo l'1 – 2 % acquisisce uno stato normale
- Il 10-15% riuscirà a progredire e raggiungere un'autonomia nella famiglia
- Il 25-30 % mostrerà dei progressi ma avrà bisogno di sostegno e controllo
- Gli altri rimarranno gravemente handicappati o totalmente dipendenti

EPIDEMIOLOGIA

Prevalenza:

20 su 10.000	per PDD-NAS
12,7 su 10.000	per DA con/senza RM
2,5 su 10.000	per Sindrome di Asperger
1 su 10.000	per Sindrome di Rett
0,1 su 10.000	per Disturbo Disintegrativo Infanzia

- **Distribuzione per sesso:**

da 3 a 5 volte più frequente nei maschi

(Fombonne, 2005)

STORIA DELL'ETIOLOGIA

DISTURBI NEUROPSICOLOGICI

(DEFICIT DEL PENSIERO NELL'AZIONE E DELL'EMOZIONE)

DISTURBI NEUROFISIOLOGICI
(DEFICIT PERCETTIVO-MOTORIO)

MODELLO PSICODINAMICO

ETIOLOGIA

Disturbi neuropsicologici (deficit del pensiero nell'azione e dell'emozione)

Kanner (1943)

Incapacità innata a stabilire il contatto affettivo

Rutter e Lockyer (1967)

Difficoltà di linguaggio e di funzioni cognitive

Wing (1975)

Deficit nello stabilire relazioni sociali

Curcio (1978)

Difficoltà a riconoscere gli uomini come persone autonome

Tanguay (1982)

Disturbo nello sviluppo del linguaggio e comprensione

Hoffman e Prior (1982)

Deficit delle funzioni dell'emisfero sinistro

Sigman e Ungerer (1984)

Difficoltà di dividere le esperienze con gli altri

ETIOLOGIA

Disturbi neuropsicologici (deficit del pensiero nell'azione e dell'emozione)

Frith (1984)

Difficoltà di concepire gli altri come esseri pensati

Adrien (1986)

Desincronia tra comprensione e comunicazione

Hobson (1987)

Difficoltà ad identificare le espressioni emozionali.

ETIOLOGIA

Disturbi neurofisiologici (deficit percettivo-motorio)

Bleuler (1911)

Perdita di continuità nelle associazioni

Freud (1920)

Eccessiva stimolazione che supera le capacità di integrazione e di risposta

Goldfarb (1961)

Iper o iposensibilità agli stimoli uditivi

Rimland (1964)

Difficoltà a regolare gli influssi sensoriali

Lovaas (1971)

Iperselettività della attenzione

Schopler, Reichler (1971)

Deficit della modulazione delle differenti modalità sensoriali

Lelord (1973)

Deficit dell'associazione sensoriale

Ritvo (1983)

Incapacità a mantenere una percezione costante

Barry (1988)

Deficit dell'attenzione selettiva

ETIOLOGIA

MODELLO PSICODINAMICO

L'autismo rappresentava una difesa contro l'angoscia derivante da un fallimento delle prime relazioni oggettuali. In altri termini, l'impatto con una realtà incapace di soddisfare i bisogni di protezione, rassicurazione e contenimento induce il piccolo a "chiudersi", mettendo in atto meccanismi difensivi arcaici.

ETIOLOGIA

KANNER

- ❑ Si tratta di una condizione congenita ad etiopatogenesi sconosciuta.
- ❑ I sintomi rappresentano l'espressione di un disturbo congenito del contatto affettivo con la realtà
- ❑ L'assenza di un'organicità e la tipologia parentale ("genitori frigorifero"), apre la strada ad un'interpretazione psicogenetica del disturbo.

ETIOLOGIA

La presenza di fattori genetici, acquisiti, di ritardo mentale (presente nel 70% dei casi) e di epilessia (presente dal 5 al 30%) , per diversi autori a differenza di altri depone a favore dell'origine neurobiologica dell'autismo infantile

EZIOLOGIA

essenziali o criptogenetiche

>90%
forme

in associazione a vari contesti patologici

5-10%

Autismo primario o idiopatico

90% dei casi

- Criteri DSM-IV
- Identificazione degli “*autismi sindromici*”
- Caratterizzazione clinica mediante ADOS, ADI-R, CARS, VABS, scale di livello intellettivo
- Sospetto di autismo sindromico in presenza di tratti dismorfici o sintomi neurologici, quali ipotonia o crisi comiziali frequenti, anche in assenza di esami diagnostici positivi

Non esiste alcun esame genetico, biochimico o radiologico che permetta una diagnosi certa di autismo

Autismo sindromico o secondario a cause note

- Sindrome dell'X-fragile
- Sclerosi tuberosa
- Neurofibromatosi
- Fenilchetonuria non trattata
- Sindrome di Angelman
- Sindrome di Cornelia de Lange
- Sindrome di Down
- Sindrome di Smith-Lemli-Opitz
- Riarrangiamenti cromosomici *de novo*
- Infezioni del SNC (rosolia, citomegalovirus)

10% dei casi

ETIOLOGIA



Non esiste “la” causa dell’autismo, ma una lunga catena causale che presenta stadi separati:

- ❖ il rischio,
- ❖ l’attacco
- ❖ il danno.

UTA FRITH

ETIOLOGIA



Il rischio può essere di molti tipi: geni imperfetti, anomalie cromosomiche, disturbi metabolici, agenti virali, intolleranza immunologica, anossia per problemi perinatali, ecc...;

L'attacco allo sviluppo del sistema nervoso può produrre un danno permanente nello sviluppo di specifici sistemi cerebrali relativi ai processi mentali superiori

UTA FRITH

ETIOLOGIA



Il danno può essere lieve o grave, ma comporta sempre l'arresto evolutivo di un sistema critico in un momento critico. Ed è in questa fase che si verifica l'Autismo.

UTA FRITH

ETIOLOGIA

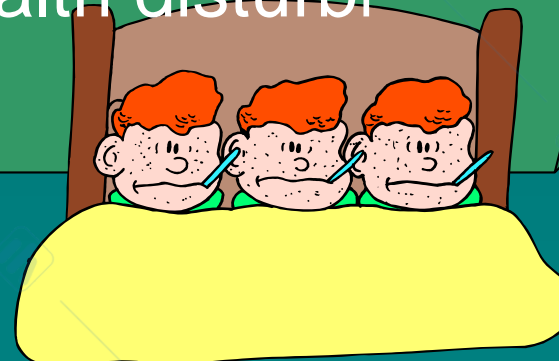


La presenza di fattori genetici, acquisiti, di **ritardo mentale** (presente nel 70% dei casi) e di **epilessia** (presente dal 5 al 30%) , per diversi autori a differenza di altri depone a favore dell'origine neurobiologica dell'autismo infantile

ETIOLOGIA

Familiarità

- rischio di ricorrenza maggiore nei gemelli, specie in monozigoti
- rischio di ricorrenza maggiore per i genitori con figlio DSA
- familiarità per DSA, tratti DSA e altri disturbi



Disorder

Twin Concordance Rates

Heritability

MZ

DZ

ADHD

55

32

64-79%

Autism

73

7

>90%

Bipolar Disorder

62

8

59%

Unipolar Depression

40

17

55%

OCD

33

7

68%

Panic Disorder

24

11

35-46%

Schizophrenia

46

14

74-89%

Tourette Syndrome

53

8

49%

Alcohol Abuse

M

74

58

38%

F

27

27

-

Dependence

M

59

36

60%

F

25

5

42%

Drug addiction

M

63

28

20-80%

F

28

13

0-60%

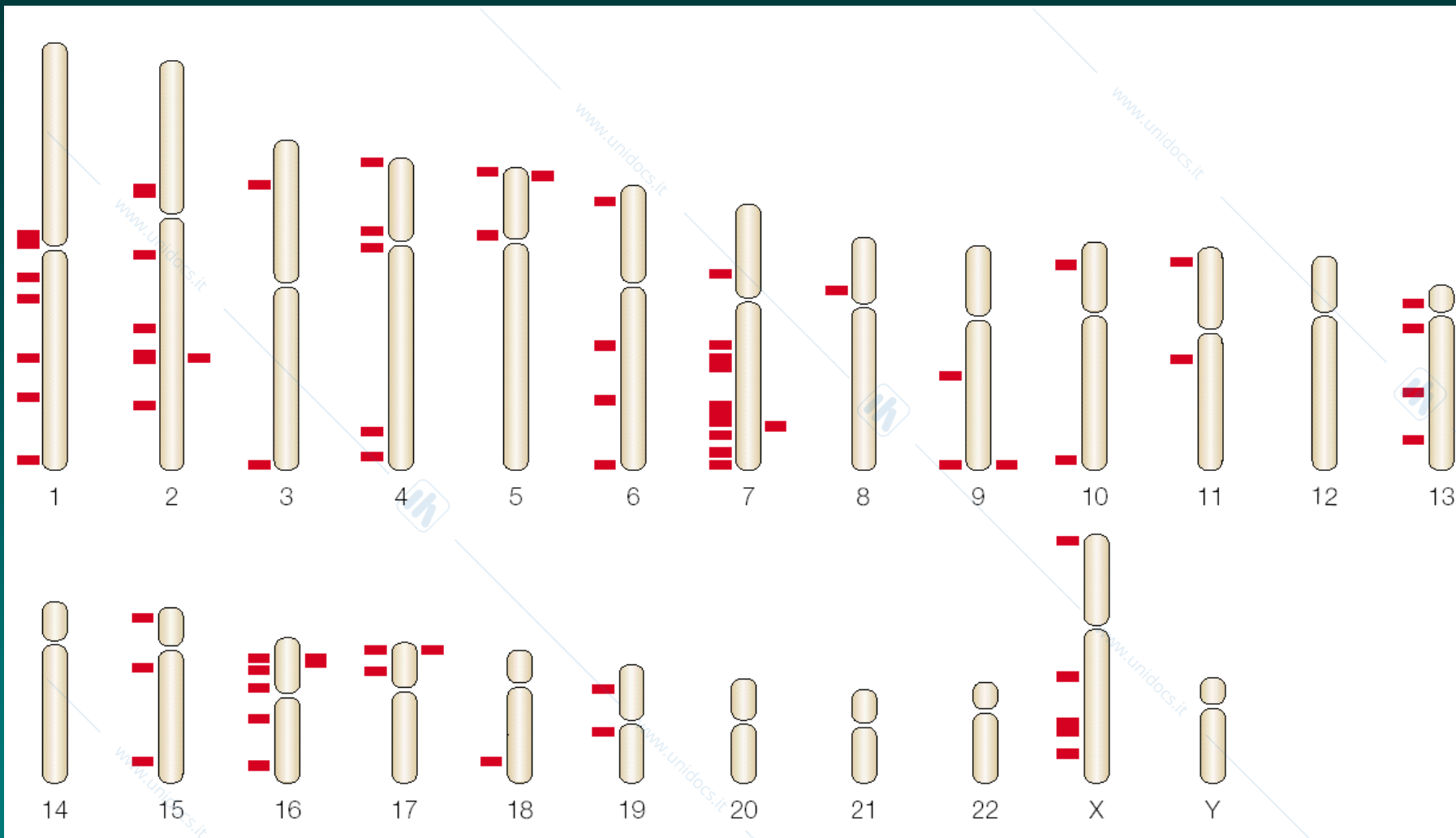


Figure 1 | **Genome screens for loci that predispose to autism spectrum disorders.** The figure illustrates the overlap of linkage signals from published genome screens. Unlike TABLE 1, which includes only the highest scores from each group, this figure includes weakly positive scores as well. Because the different groups did not consistently use the same statistical methodologies, the absolute values of signals reported for particular regions are difficult to compare. The most consistent signal is on chromosome 7q (long arm), but there is also considerable overlap on chromosomes 2q and 16p (short arm).

Folstein SE and Rosen-Sheidley B, Nat Rev Genet 2:943-955, 2001

GENI ASSOCIATI CON L'AUTISMO

- **NLGN3 e NLGN4 (Xq13, Xp22.3)**
- **FOXP2, RAY1/ST, IMMP2L, WNT2, MET (7q31-q33)**
- **RELN, NPTX2, HOXA1 (7q22)**
- **DLX1/2, SLC25A13, SCRT, Cd28/ctla4 (2q31-q32)**
- **GABRA4, GABRB1 (4p12)**
- **GABRA3, UBE3A (15q11-q13)**
- **Recettore OXT (3p24-p25)**
- **GRIK2/GLUR6 (6q21)**
- **SERT (SLC6A4), NF1, OMGP (17q11.1-q12)**
- **PRKCB1 (16p11.2)**
- **MeCP2 (Xq28)**

BASI NEUROBIOLOGICHE

TC/RM: segnalate varie anomalie, incostanti

RM funzionale: attivazione atipica delle aree cerebrali

Neurotrasmettitori: iperserotoninemia in 1/3 dei casi

Patologia gravidica e perinatale: incidenza
modicamente maggiore

*Condizione polifattoriale ad alta incidenza di
fattori genetici (80-90%) accanto a fattori
ambientali*

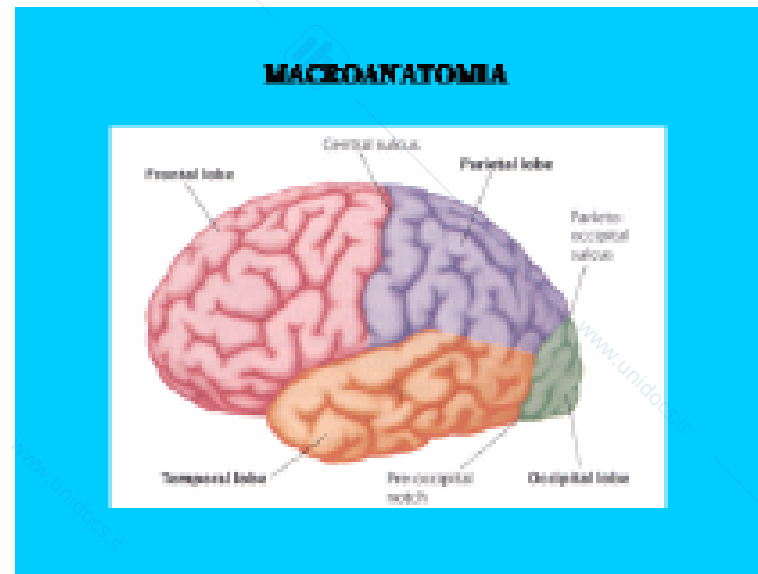
Patologia genesi Plurifattoriale

caratterizzata da una perturbazione generalizzata e grave del processo di sviluppo causata da una patologia organica che intacca primariamente il SNC quando esso è in via di organizzazione.....

(Gillberg & Coleman, 2000).

Sviluppo del cervello ed autismo

Nell'autismo le regioni prefrontali e temporali con le loro importanti connessioni limbiche possono essere cruciali, insieme con parti del cervelletto che maturano dopo la nascita.



Basi neurofisiologiche dell'autismo -

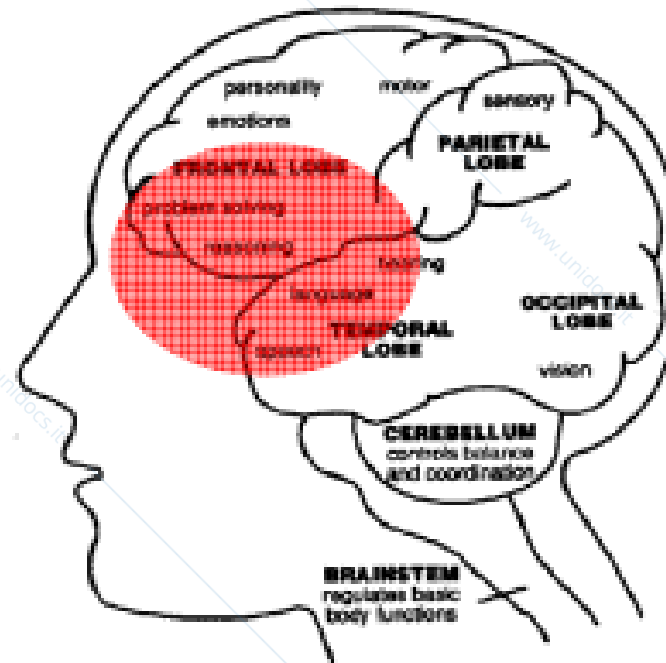
1 Anomalia a livello temporo-frontale

- Nell'ultimo periodo prenatale o nel primo periodo post-natale

Sono colpite aree che riguardano:

- ✓ Attenzione condivisa
- ✓ Linguaggio
- ✓ Ragionamento

Gillberg (1999)



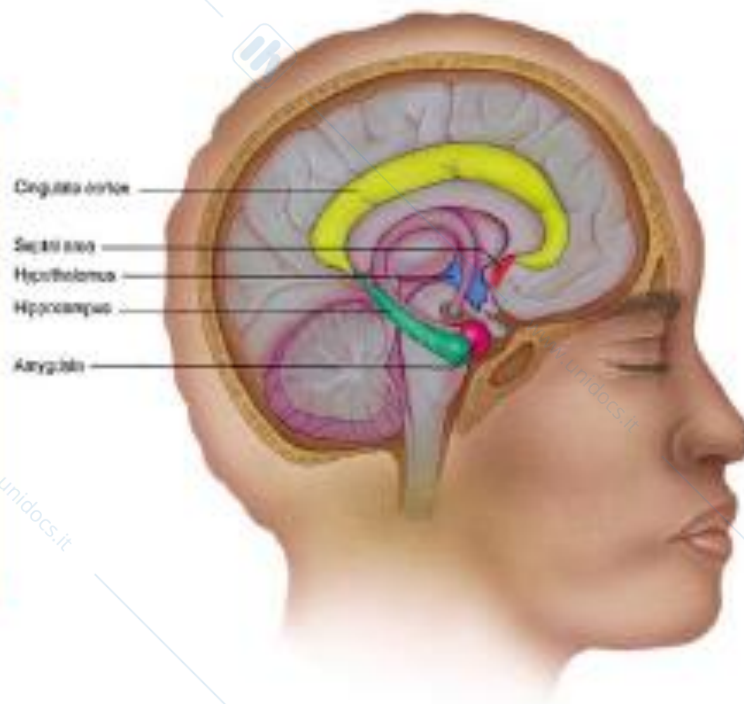
Basi neurofisiologiche dell'autismo -

2- Anomalia del Sistema Limbico

■ Disfunzione Pre e Post-natale

Sono colpite aree che riguardano:

- ✓ Prime forme di comunicazione - pianto
- ✓ Emozioni
- ✓ Memoria

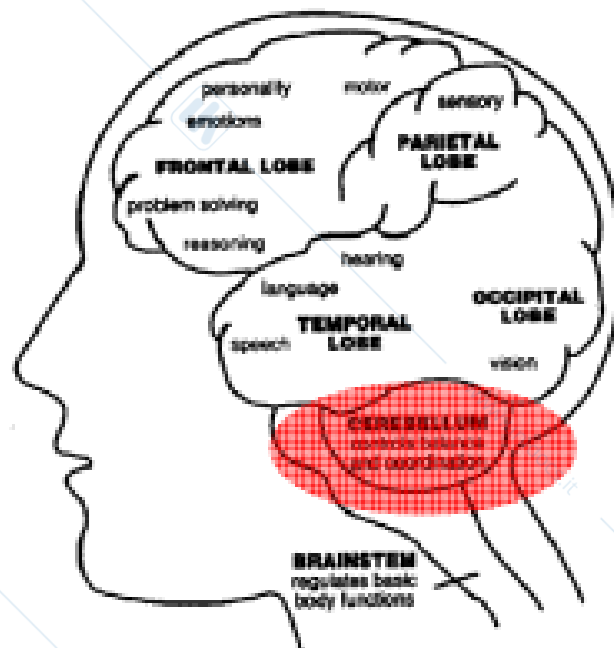


Gillberg (1999)

Basi neurofisiologiche dell'autismo –

3- Anomalia del Cerevelletto

- Danno post-natale alle cellule di Purkinje, nell'area cerebellare [Welsh et al, 2002].



Sono colpite aree che riguardano

- ✓ Movimento
- ✓ Equilibrio
- ✓ Postura
- ✓ Simmetria
- ✓ Pianificazione

Kern (2003)

Evidenze strutturali e funzionali

Gangli Basali

un ingrossamento del volume del nucleo caudato, che sarebbe alla base delle stereotipie motorie e dei comportamenti ritualistici (Sears et al., 1999)

Corpo Calloso e Lobi Parietali

riduzione del corpo calloso ed ingrandimento dei lobi parietali adiacenti ad esso, "disconnessione" generale (Cody et al. 2002, Piven et al., 1996; Filipek et al., 1992).

Attivazione anomala del Sistema Limbico:

nei compiti che richiedono la percezione degli stati mentali altrui basandosi sull'osservazione degli occhi (Baron-Cohen et al., 1999) e durante la percezione delle espressioni emotive del volto (Critcheley et al., 1999)

Endofenotipi biochimici e morfologici nell'autismo

- **Macrocefalia: circonferenza cranica >97 percentile nel 20% dei pazienti tra i 12 mesi ed i 16 anni di età.**
- **Elevati livelli di serotonina ematica nel 20%-50% dei pazienti in età prepuberale.**
- **Perdita di oligopeptidi con le urine in una percentuale molto variabile a seconda dei gruppi etnici (molto bassa in Italia, ma arriva fino al 60% dei pazienti in Nord-America).**

Alterazioni biochimiche ed immunologiche nel disturbo autistico

- Elevati livelli plasmatici di neuropeptidi e neurotrofine VIP, CGRP, BDNF e NT4/5 fin dal giorno della nascita (Nelson et al 2001)
- Alterate risposte immunitarie cellulo-mediate
- Iperplasia ileale linfo-nodulare e colite non-specifica (Wakefield et al 2001)
- Elevate concentrazioni liquorali di citochine e TNF- α (Vargas et al 2005)

Le cause dell'Autismo risultano a ancora oggi sconosciute.

- “comprendere” il comportamento osservato, leggendolo all'interno di sistemi funzionali di ordine generale
- studio delle componenti strutturali delle funzioni (possibili basi neuroanatomiche, neurobiologiche e/o neurochimiche)
- studio dei fattori capaci di incidere sulle componenti strutturali

QUADRO CLINICO



- ✓ Compromissione dell'interazione sociale
- ✓ Compromissione della comunicazione
- ✓ Presenza di comportamenti stereotipati, ripetitivi e ristretti

QUADRO CLINICO

- Sguardo assente.
- Scarso interesse per gli altri.
- Assenza di sorriso e senso di angoscia di fronte ad estranei.
- Assenza di pianto quando la madre di allontana.
- Rifiuto del contatto fisico.
- Postura con andatura anomala.
- Fenomeni di autolesionismo.
- Disturbi del sonno
- Abitudini alimentari particolari.



QUADRO CLINICO

Dedizione assorbente ad un interesse

L'investimento dell'esperienza percettiva può essere legato a stimoli provenienti dal proprio corpo...



QUADRO CLINICO

Dedizione assorbente ad un interesse



... ovvero, l'esperienza percettiva investita può essere legata ad un oggetto o ad un'attività.

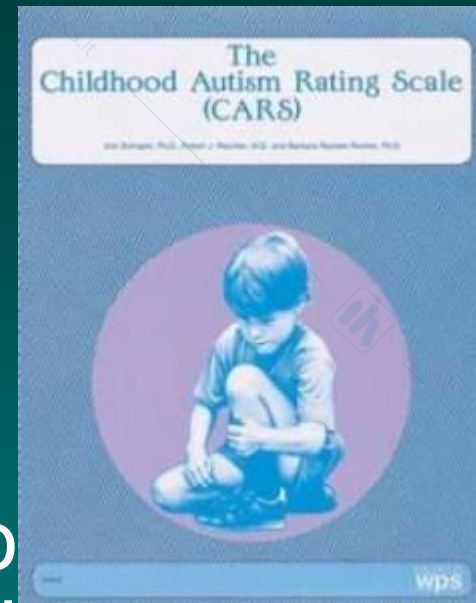
Protocollo diagnostico

- ✓ Anamnesi e colloqui con i genitori/*caregivers*;
- ✓ Esami clinico-strumentali (PEU; EEG; RM encefalo; esami ematochimici e indagini neurochimiche);
- ✓ Osservazione diretta del bambino mediante sedute di gioco libere e/o semistrutturate;
- ✓ Scale di valutazione diagnostica (VABS, CARS, ADI-R, ADOS).

Scale di valutazione diagnostica

➤ *Childhood Autism Rating Scale (CARS):*

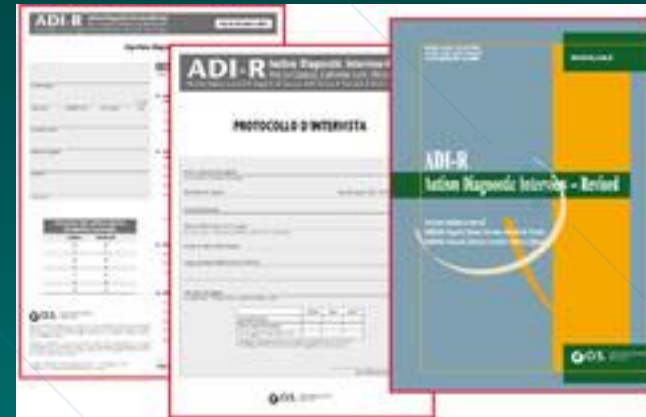
15 *item*, ciascuno corrispondente ad un'area di sviluppo, somministrabili al genitore o compilate dall'esaminatore



Scale di valutazione diagnostica

➤ *Autism Diagnostic Interview-Revised*

(ADI-R): 93 *item* da somministrare al genitore del paziente, su cui l'esaminatore annota le risposte dell'informatore per poi codificarle.



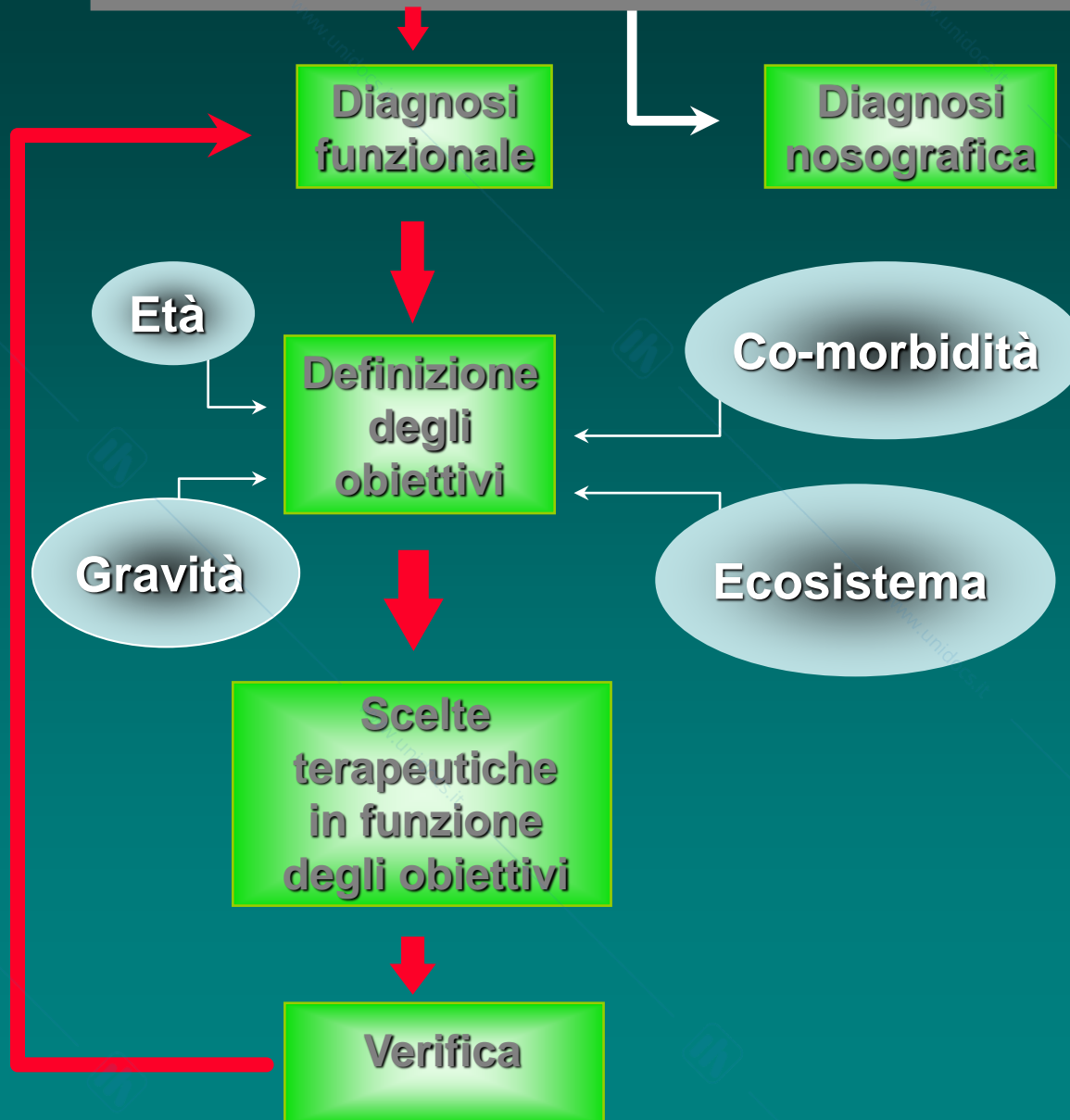
DECORSO E PROGNOSE

- I bambini autistici con Q. I. sopra 70 e quelli che utilizzano un linguaggio comunicativo entro 5 – 7 anni hanno una prognosi migliore.
- Solo l'1 – 2 % acquisisce uno stato normale
- Il 10-15% riuscirà a progredire e raggiungere un'autonomia nella famiglia
- Il 25-30 % mostrerà dei progressi ma avrà bisogno di sostegno e controllo
- Gli altri rimarranno gravemente handicappati o totalmente dipendenti

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- 1) Schizofrenia ad esordio infantile.
- 2) Ritardo mentale con sintomi comportamentali.
- 3) Disturbo misto dell'espressione e della ricezione del linguaggio.
- 4) Afasia acquisita con convulsioni.
- 5) Sordità congenita o compromissione dell'udito.
- 6) Deprivazione psicosociale.

Osservazione neuropsichica



PROPOSTE TERAPEUTICHE

- Terapie farmacologiche
- Terapie dietetiche
- Comunicazione facilitata
- Auditory integration training
- Musicoterapia
- Ippoterapia
- Delfinoterapia
- Etc.

PROPOSTE TERAPEUTICHE

TRATTAMENTI “EDUCATIVI”

- Lovaas
- TEACCH
- Educazione strutturata
- Terapia di scambio e di sviluppo
- Terapia psicomotoria

ELEMENTI COMUNI AI VARI TRATTAMENTI

- Bilancio iniziale
- Coinvolgimento della famiglia
- Sequenze articolate di “esercizi”
- Dimensione relazionale
- Valutazioni periodiche

TERAPIA PSICOMOTORIA

Sedute di “gioco” durante le quali il terapeuta facilita l’attivazione senso-motoria utilizzando il canale corporeo

- Contestualizzazione dell’azione
- Imitazione
- Rinforzo verbale
- Approvazione gestuale



TERAPIA PSICOMOTORIA

Sollecitazioni di sequenze interattive agite nel senso-motorio (es. : prendersi, toccarsi, saltare, cadere ...)

La qualità di queste sequenze è messa in evidenza dalla comparsa di alcuni segnalatori sociali

- Lo sguardo
- Il sorriso
- L'attesa
- etc...

TERAPIA PSICOMOTORIA

Percezione dell'altro

- Come strumento ...
 - Come agente per ...
 - Come finalità ...
- ... dell'azione

TERAPIA FARMACOLOGICA

Sebbene la patogenesi del disturbo autistico non sia stata ancora chiarita, numerosi studi hanno messo in evidenza, in bambini ed adolescenti con Disturbi Pervasivi dello Sviluppo, alterazioni dei *sistemi neurotrasmettitoriali della serotonina e della dopamina*: tali alterazioni hanno costituito, nel corso degli anni, il rationale per gli interventi farmacologici per il disturbo

FARMACOTERAPIA

1) Condotte aggressive, eccitazione ansia:

Risperidone: 4 mg al dì

Aloperidolo: 0,05 - 0,075 mg/Kg/die

2) Condotte autolesive:

Risperidone: 4 mg al dì

Aloperidolo: 0,05 - 0,075 mg/Kg/die

Fluoxetina: 20 mg al dì

Fluvoxamina: 50 mg al dì

Naltrexone: 0,5 - 2 mg/Kg/die

FARMACOTERAPIA

3) Isolamento e chiusura relazionale:

Risperidone: 4mg al dì

4) Iperattività, impulsività:

Clonidina: 0,2 - 0,4 mg/die

Aloperidolo: 0,05 - 0,075 mg/Kg/die

5) Condotte ritualistiche, stereotipate e compulsive:

Fluoxetina: 20 mg al dì

Fluvoxamina: 50 mg al dì

TERAPIA FARMACOLOGICA

SSRI
(negli adulti)



stereotipie,
irritabilità e
aggressività
migliorando le
capacità di
comunicazione ed
interazione
sociale

TERAPIA FARMACOLOGICA

SSRI
(nei bambini)



insonnia,
iperattività
motoria,
irritabilità e
aggressività,
aumento dei
comportamenti
ripetitivi.

TERAPIA FARMACOLOGICA

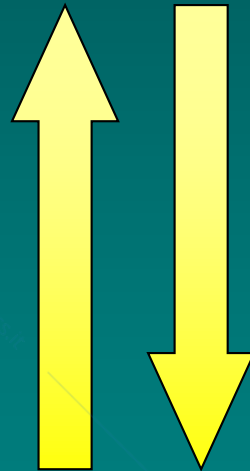
Aloperidolo



sedazione,
distonie Acute,
discinesia tardiva
e ulteriore
compromissione
delle capacità
cognitive.

Efficacia e tollerabilità del Risperidone in bambini ed adolescenti con Disturbo Pervasivo dello Sviluppo

Risperidone



+ i comportamenti ripetitivi e l'auto-eteroaggressività,
- le alterazioni dell'interazione sociale e di comunicazione