

Ordine dei medici chirurghi ed odontoiatri
della Provincia di Brescia
Commissione Cultura

Fobap Onlus a marchio Anffas

18 marzo 2017

D

“I DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO: LO STATO DELL’ARTE”

Sala Conferenze Ordine Medici Chirurghi e Odontoiatri – Via Lamarmora 167 - Brescia
Responsabili scientifici: Dott. Germano Bettoncelli - Dott. Simone Antonioli

***Epidemiologia, DSM5, Diagnosi - riconoscimento Segni Precoci
Comorbidità neurologiche***

Paola Visconti



Centro Disturbi dello Spettro Autistico

Unità Operativa Complessa di NPI (dott.ssa Pini)

IRCCS-Istituto delle Scienze Neurologiche Bologna

Ospedale Bellaria

- Autism first described by psychiatrist Leo Kanner in 1943 in US
- Hans Asperger also described “autistic psychopathology” in 1944 in Austria (1980 translated to recognize ‘Asperger syndrome’)
- Autism was once seen as a rare condition
 - Form of schizophrenia
 - Attributed to poor mothering- Bettelheim, 1960’s
- Today - Autism Spectrum Disorders (ASDs) having a biologic basis and broad spectrum



DISTURBI del NEUROSVILUPPO

- ▶ Disabilità intellettiva
- ▶ Disordini della comunicazione
(disturbo del linguaggio, pragmatico del linguaggio, etc.)
- ▶ **Disturbi dello Spettro Autistico**
- ▶ ADHD
- ▶ Disturbo specifico dell'apprendimento
- ▶ Disturbi motori
(tic, stereotipie, DCD)

- ▶ Gruppo di disturbi che hanno origine nel periodo di sviluppo del sistema nervoso centrale
- ▶ Determinano compromissione del funzionamento globale (personale, sociale, scolastico..)
- ▶ Frequentemente si presentano in comorbidità

INTERPRETAZIONE PSICOGENETICA DEL DISTURBO AUTISTICO

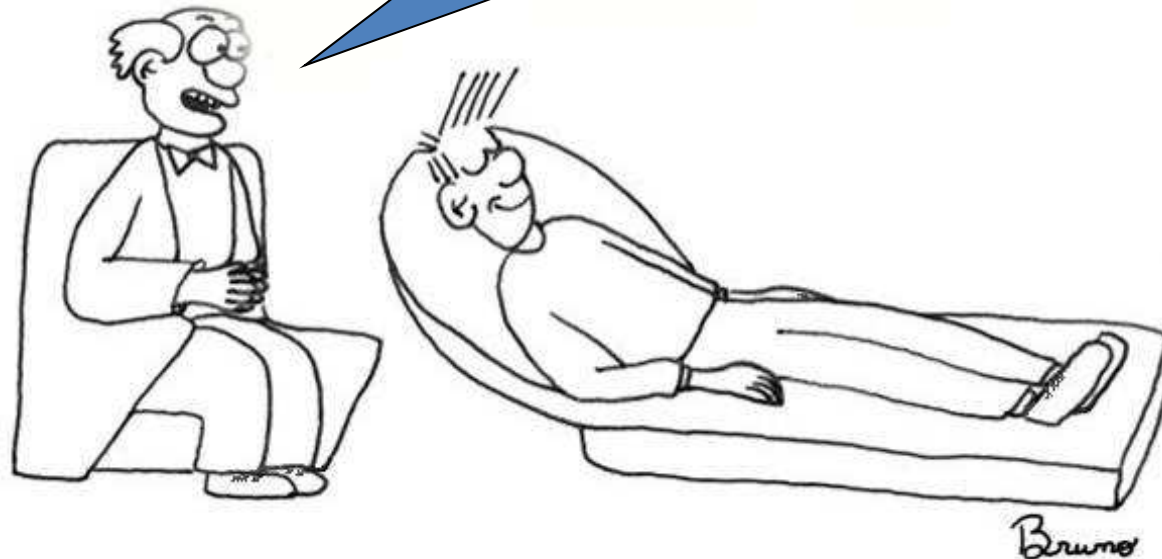
l'era delle interpretazioni psicoanalitiche (fino agli anni '70)

Kanner: “Genitori frigorifero”

Modello psicomodinamico (*Mahler, Winnicott, Bettelheim...*): l'incapacità dei genitori freddi ed ossessivi di accudire il figlio in modo appropriato ha fatto sì che il piccolo si sia rinchiuso in sé stesso per proteggersi.

In realtà, è stato poi dimostrato che i genitori di bambini autistici **non differiscono in nessun modo** da quelli di bambini sani (*Cox et al., 1975*).

L'autismo è il risultato di una *distorsione affettiva precoce* !



Miti da sfatare

- È colpa dei genitori
- È un disturbo della relazione
- *I bambini autistici non vogliono comunicare*
- Non guardano mai negli occhi
- Non amano il contatto fisico
- Non sono valutabili
- Non parlano
- *Se migliorano non sono autistici*

Epidemiologia



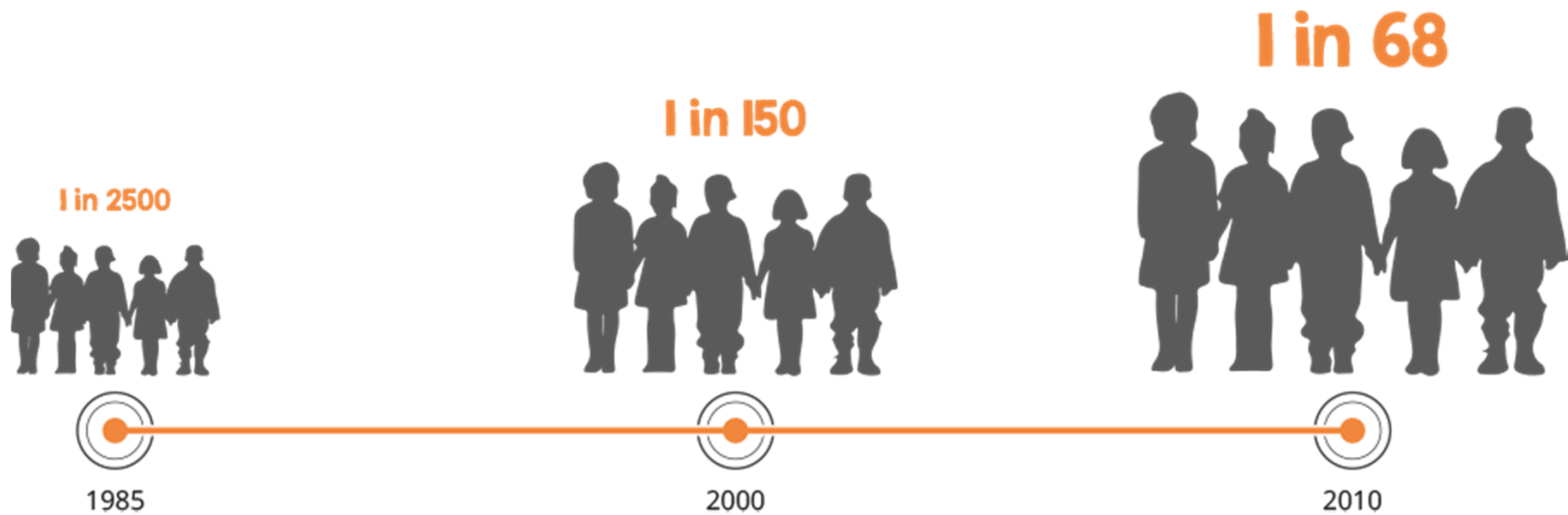
Incidenza elevata
(+ di diabete + tumori + AIDS
complessivamente)



Incidenza aumentata:

- Aumentata attenzione al problema
 - Migliore accuratezza diagnosi
- Ampliamento criteri diagnostici (quadri incompleti/sfumati)
- Reale incremento? (fattori ambientali, epigenetici...)

Prevalenza dell'autismo



To what extent do environmental factors contribute to the occurrence of autism spectrum disorders?

[Annio Posar¹](#) and [Paola Visconti](#)

[Author information](#) ► [Copyright and License information](#) ►

Dear Sir,

Autism spectrum disorders (ASD) are lifelong, devastating neurodevelopmental disorders, presenting in early childhood that severely impair social abilities and personal autonomy of the affected individuals. According to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition criteria, ASD are characterized by persisting deficits in social communication and interaction, and by restricted, repetitive behaviors, interests, and activities.[1]

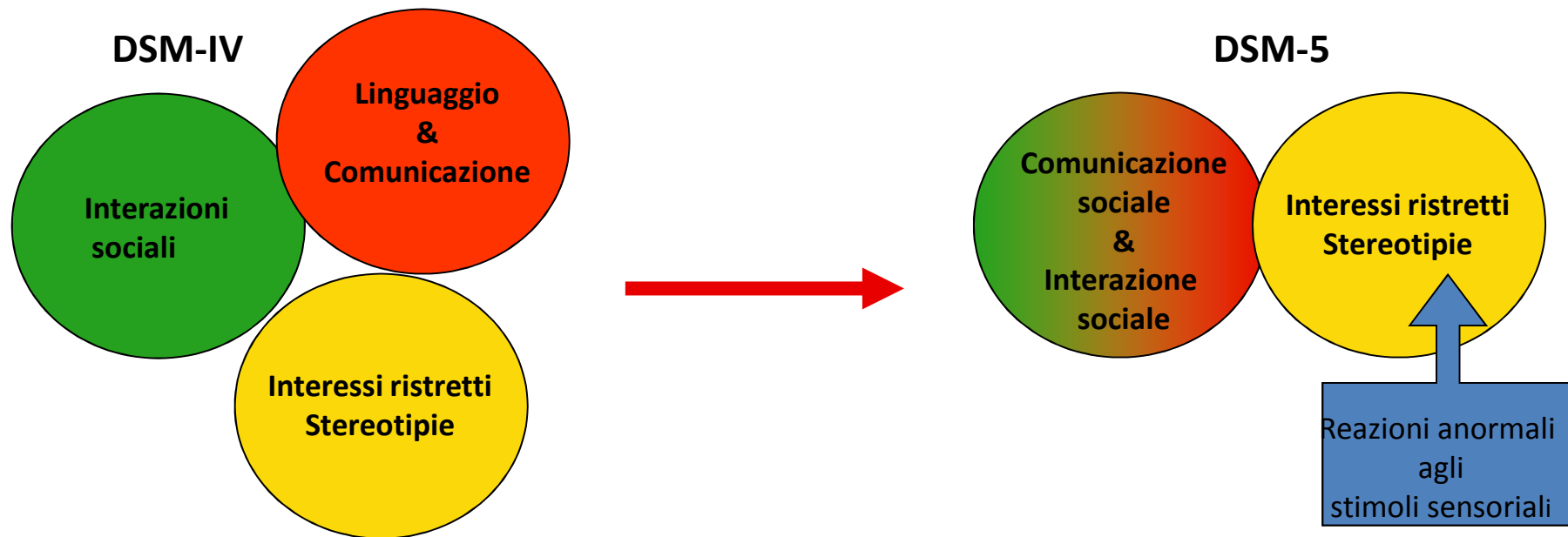
Recently, autism prevalence has increased dramatically up to 1–2% of children.[2] A real, significant increase in ASD prevalence during these last decades is indisputable and it urgently requires explanations.

The etiology of autism is multifactorial, with a strong genetic component, but genetics alone is not able to explain this increase in prevalence and the involvement of environmental factors has to be carefully considered. The potential effects of vaccinations have been seriously disputed.[3] A large number of other heterogeneous environmental factors has been taken into account, namely the exposure to air pollutants, particularly heavy metals, and particulate matter, during the prenatal period, but without reaching definitive conclusions.[4] Recently, several studies have identified oxidative stress in patients with autism,[5] but the “primum movens” of this phenomenon remains unknown. Unfortunately, despite all the efforts that have been made in medical research, many aspects of the etiopathogenesis of autism still remain obscure and its prevalence seems to increase dramatically without a plausible explanation. Nowadays, it is necessary to formulate alternative hypotheses for understanding what is behind this phenomenon.

One way to proceed is to pay attention to what has significantly changed in our environment in the last few decades. In this perspective, one possible hypothesis may be the marked increase in electromagnetic pollution, caused by the enormous deployment of modern wireless technologies (e.g., mobile phones). Many literature data

DSM-5

Ri-definizione delle aree sintomatologiche



- I deficit nella comunicazione sono intrinsecamente legati a deficit nella sfera sociale. Inutile separarli.
- I ritardi/atipie del linguaggio in quanto molto variabili nella sindrome vengono considerati un fattore che influenza l'ASD, non più un sintomo caratteristico.

DSM-5

Eliminazione delle sottocategorie

- **Disturbo Autistico**
- **Sindrome di Asperger**
- **Disturbo Pervasivo dello Sviluppo Non Altrimenti Specificato**
- **Disturbo Disintegrativo della fanciullezza**
- **Sindrome di Rett**

Un solo spettro ma spazio e attenzione per la variabilità individuale:

- Grado di severità della sintomatologia
- Associazione con altre condizioni (mediche, genetiche, fattori ambientali)
- Abilità verbali
- Abilità cognitive

Elementi chiave per la Diagnosi di Disturbo dello Spettro Autistico

- Ancora non vi sono “**biomarkers**” a conferma della diagnosi clinica
- La Diagnosi si basa sulla storia dello Sviluppo del bambino/a e **sull’Osservazione del Comportamento** sia in in setting libero che tramite uno specifico **Assessment Neurocomportamentale (Test e Scale)**
- La presentazione fenotipica degli ASD varia con il tempo in funzione dello sviluppo e delle comorbidità

DSM-5: CRITERI DIAGNOSTICI

1. Deficit nella **reciprocità socio-emotiva** che spazia da un approccio sociale anomalo e incapacità di conversazione (botta e risposta) a ridotta **condivisione di interessi, emozioni, affettività** fino alla totale mancanza di iniziativa o risposta nell'interazione sociale.



DSM-5: CRITERI DIAGNOSTICI

2. Deficit nei comportamenti comunicativi non verbali presenti nell'interazione sociale che spaziano da **una scarsa integrazione della comunicazione verbale e non verbale**, anomalie nel contatto oculare e nel linguaggio del corpo, o deficit nella comprensione e nell'uso della gestualità comunicativa fino alla totale mancanza di espressività facciale.

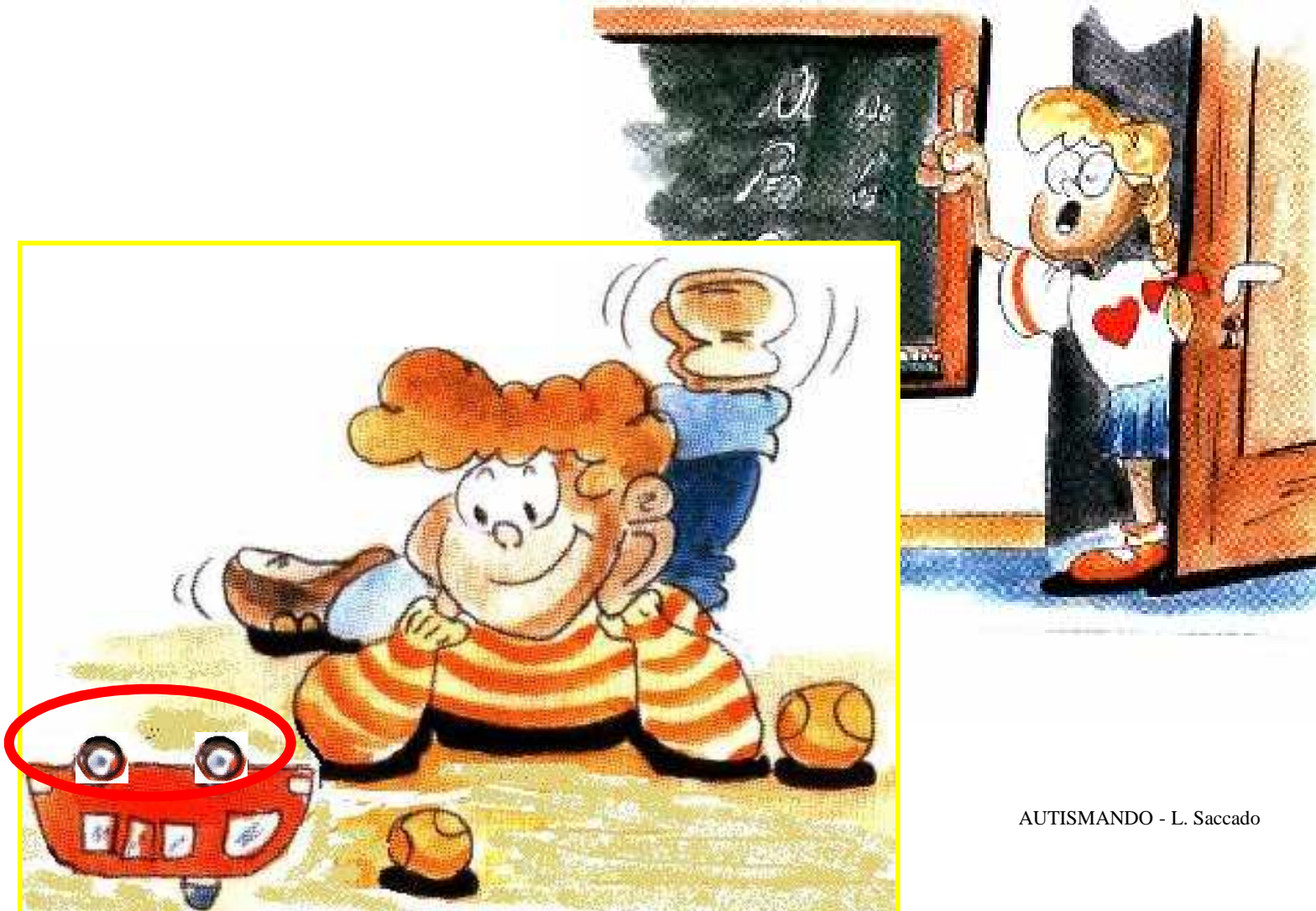


DSM-5: CRITERI DIAGNOSTICI

- **3.** Deficit nell'iniziativa e mantenimento di relazioni, appropriate al livello di sviluppo (**non comprese quelle con i genitori e caregiver**) che vanno da difficoltà nell'adattare il comportamento ai diversi contesti sociali a difficoltà nella condivisione del gioco immaginativo e nel fare amicizie fino all'apparente assenza di interesse per i coetanei.



Quando chiamato..



AUTISMANDO - L. Saccado

DSM-5: CRITERI DIAGNOSTICI per Autism Spectrum Disorders

B. *Pattern di comportamenti, interessi o attività ristretti e ripetitivi come manifestato **da almeno 2 dei seguenti punti** (nella condizione attuale e/o in anamnesi, gli esempi sono illustrativi, non esaustivi):*

1. Linguaggio, movimenti motori o uso di oggetti in maniera stereotipata o ripetitiva (come per es. semplici stereotipie motorie, allineamento o rotazione di oggetti, ecolalia, frasi idiosincratiche).

2. “Sameness”, inflessibile adesione alla routine, comportamenti verbali o non verbali ritualizzati (eccessive reazioni di intolleranza ai minimi cambiamenti, difficoltà nelle transizioni, rigidità nello schema di pensiero, rituali di domande ricorrenti, insistenza nel fare la stessa strada o mangiare lo stesso cibo).

3. **Interessi estremamente ristretti e fissi**, anomali per intensità o tematica (per es. forte attaccamento o interesse per oggetti insoliti, interessi eccessivamente circoscritti e persistenti)..

4. **Iper- o Ipo-reattività agli stimoli sensoriali o interessi insoliti per aspetti sensoriali dell'ambiente** (ad es.: apparente indifferenza al caldo/freddo/dolore, risposta di evitamento a suoni o materiali di una consistenza specifica, eccessivo annusare o toccare gli oggetti, attrazione per luci o oggetti in movimento).



Restricted repetitive and stereotyped patterns of behavior, interests and activities



Low Functioning



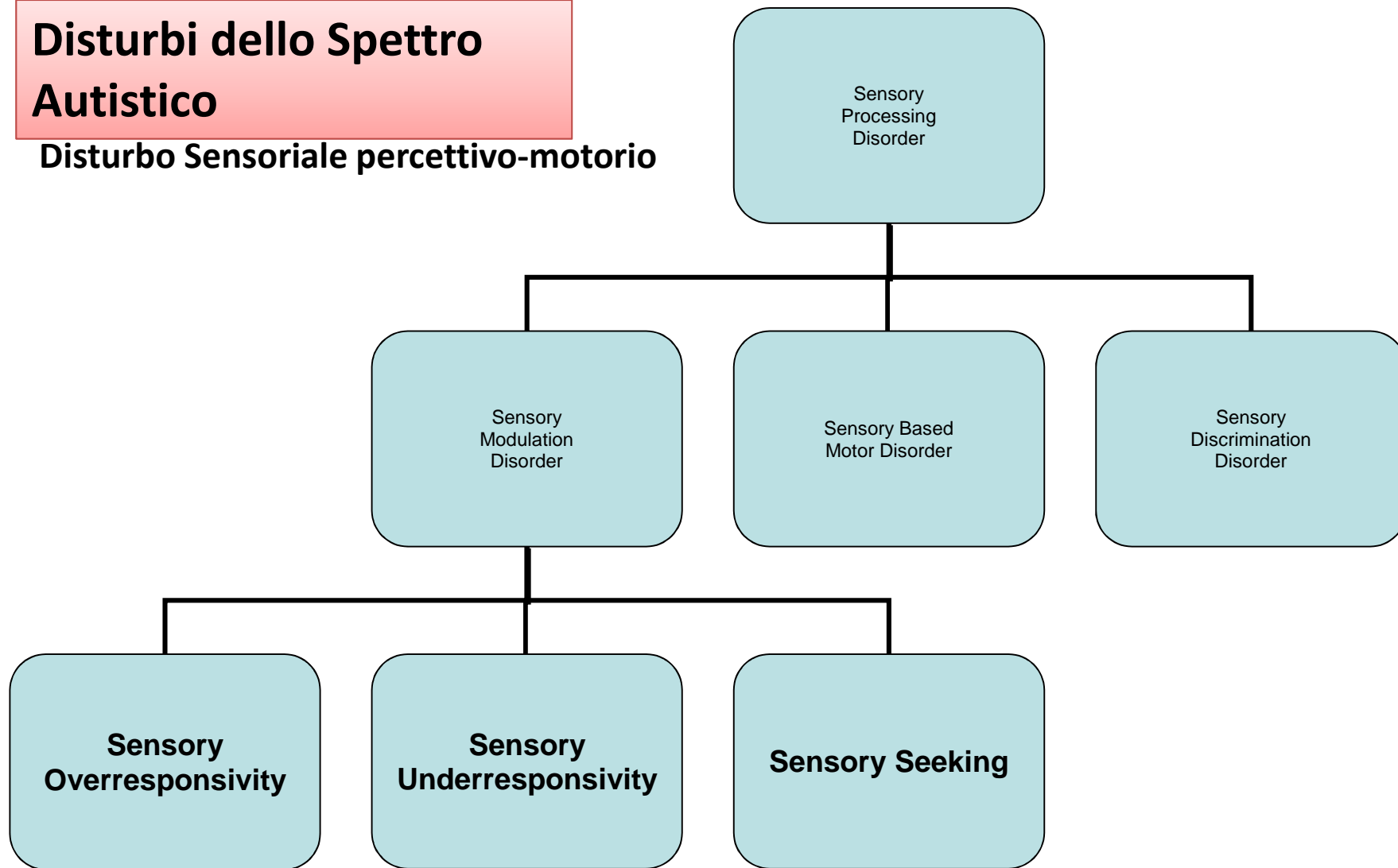
Encompassing preoccupation with one or more stereotyped and restricted patterns of interest that is abnormal either in intensity or focus



High Functioning

Disturbi dello Spettro Autistico

Disturbo Sensoriale percettivo-motorio



. From Miller LJ, Anzalone ME, Lane SJ, et al.
. *Am J Occup Ther* (2007)

Video

DSM-5: CRITERI DIAGNOSTICI per Autism Spectrum Disorders

C. I sintomi devono essere presenti nella prima infanzia (ma possono divenire completamente manifesti solo nel momento in cui le richieste sociali oltrepassano le limitate competenze possedute, oppure i sintomi possono essere mascherati da strategie apprese)

D. L'insieme dei sintomi comporta una compromissione clinicamente significativa dell'ambito sociale, lavorativo e in generale del funzionamento quotidiano.

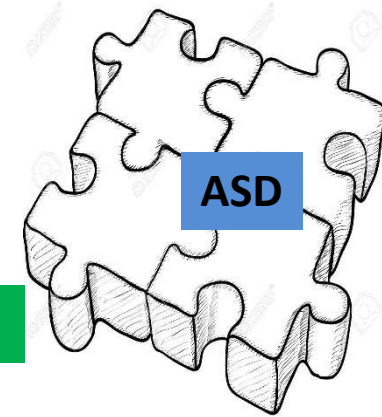
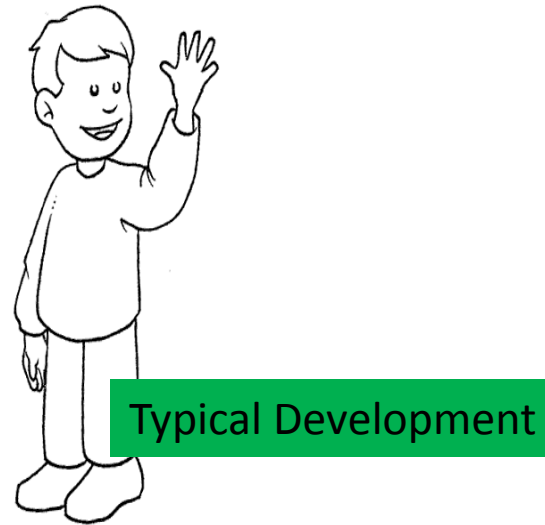
E. Questi Sintomi non sono riconducibili ad una Disabilità Intellettiva (Disturbo dello Sviluppo Intellettivo) o ad un Ritardo Globale dello Sviluppo. La Disabilità intellettiva e il Disturbo dello Spettro Autistico sono frequentemente associati; **per fare una diagnosi di comorbidità fra Disturbo dello Spettro Autistico e Disabilità Intellettiva, il livello di comunicazione sociale deve essere inferiore rispetto al livello di sviluppo globale del soggetto.**

Nota: Gli individui con una diagnosi confermata al DSM-IV di Disturbo Autistico, Sindrome di Asperger o PDD-NOS ricevono automaticamente diagnosi di Disturbo dello Spettro Autistico. Gli individui che hanno difficoltà marcate nella Comunicazione Sociale ma i cui sintomi non soddisfano i criteri di appartenenza al Disturbo dello Spettro Autistico, dovrebbero essere valutati per l'inquadramento all'interno del Disturbo di Comunicazione Sociale (Pragmatico).

Specificare:

- Presenza o meno di **Compromissione intellettiva**
- Presenza o meno di **Compromissione del linguaggio**
- Associazione o meno con una specifica **condizione medica o genetica o fattori ambientali**
- Associazione o meno con altri **Disturbi del Neurosviluppo, Psicici o Comportamentali**
- Presenza o meno di Catatonia

Per tutti questi Disturbi aggiungere il relativo codice identificativo secondo il DSM-5



FENOTIPO NEURO-COMPORTAMENTALE

- Qualità delle interazioni sociali e comunicazione (ATIPICITA')
- Deficit o Ritardo maturativo delle interazioni socio-comunicative

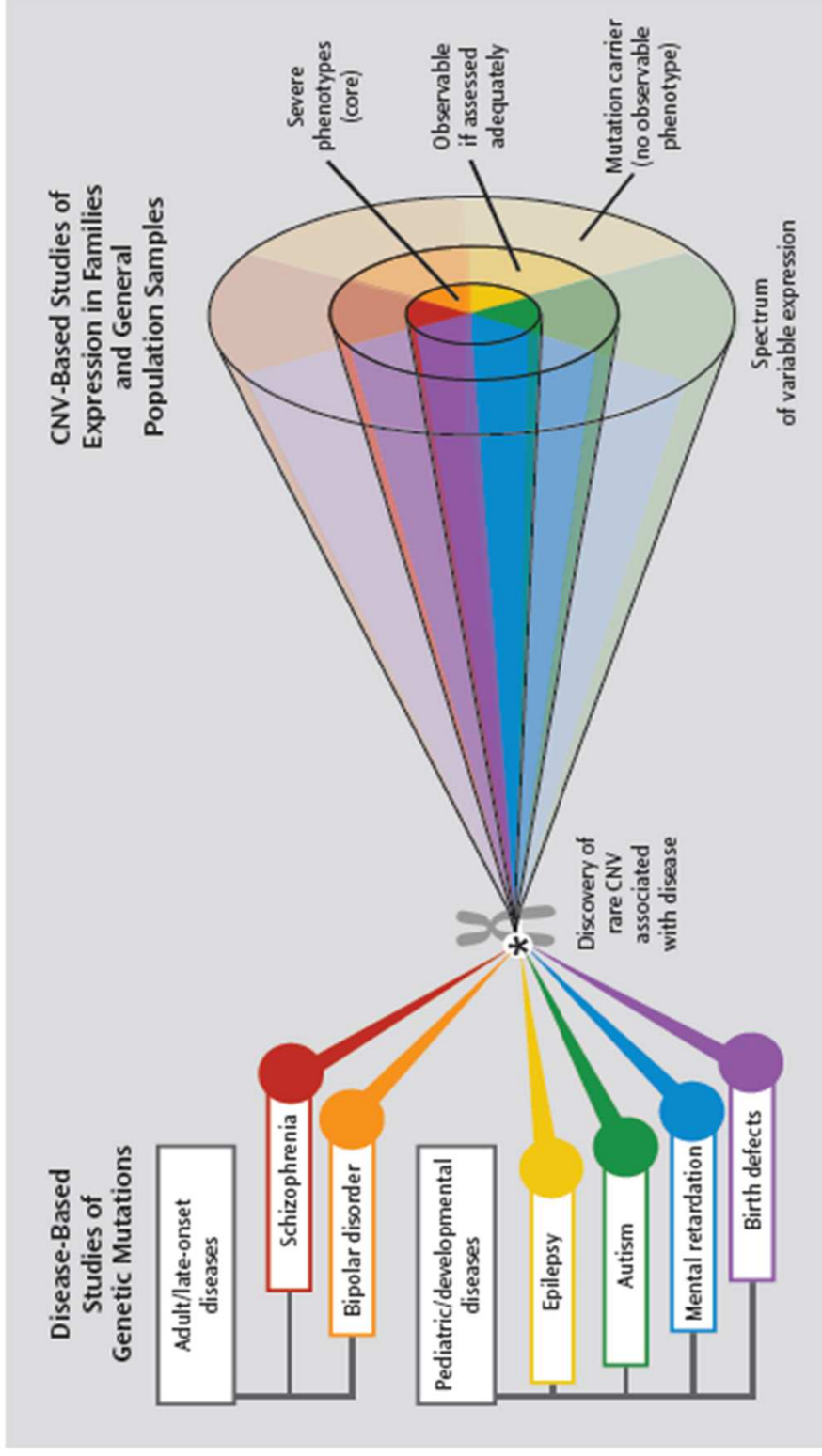
vs

- **ASD : Spettro Clinico di Atipie Socio-comunicative**

➡ Geni differenti e/o differente penetranza dell'espressione genica ? + effetti ambiente

FIGURE 2. Neuropsychiatric Phenotypes Associated With Copy Number Variations (CNVs)^a

Bassett et al., 2010



Pleiotropia

Penetranza incompleta

Low-functioning

Comorbidity

(QI 70 cut-off)

High-functioning

Intellectual Disability

Mood Disorders

Learning disabilities

Hyperactivity/ADHD

Anxiety Disorder

Gastrointestinal Disorders

Oppositional Defiant Disorder

Sleeping Disorder

Stereotyped Movement Disorder

Tics

Epilepsy

OCD

Rare Pathologies (Genetic and
Methabolic Disorder)

S. Tourette

La valutazione del bambino con Disturbo dello Spettro Autistico e in generale del Neurosviluppo è complessa per:

Estrema variabilità del fenotipo cognitivo-comportamentale e comorbidità associate (neurolog. e psich.)

Necessità di adeguare l'osservazione all'età di sviluppo

Necessità di integrare fonti di informazioni multiple e contesti diversi

Problemi nella diagnosi differenziale nei molto piccoli e nei grandi-adolescenti

Necessità di una valutazione funzionale e multidimensionale e protocollo esami medici

ASD Sindromico e NON Sindromico

Autismo Sindromico (~ 25%):

singole e definite anomalie **geniche/citogenetiche**, **submicroscopiche** (array CGH), **metaboliche**, responsabili di un fenotipo complesso (ma solo fino al 15% eziologia nota) *ratio M:F 1:1*

Autismo non Sindromico (essenziale) (~75%)

ratio M:F 4:1 **Causa non nota** (dopo work up genetico)

Identificazione dei segni precoci.

- L'eterogeneità clinica e genetica rappresenta una sfida per una strategia **omnicomprensiva** per l'individuazione precoce del disturbo.



Even if social-communication atypias are considered the core signs, at an early stage of development, the range of what is considered

Identificazione dei segni precoci.

Clinical Epidemiology

Dovepress

open access to scientific and medical research

 Open Access Full Text Article

REVIEW

Early diagnosis of autism and impact on prognosis: a narrative review

Elisabeth Fernell¹

Mats Anders Eriksson^{1,2}

Christopher Gillberg¹

¹Gillberg Neuropsychiatry Centre, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden; ²Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Clinical Epidemiology 2013;5 33–43

La diagnosi è tanto più precoce quando sono presenti condizioni mediche associate.

Problemi di **diagnosi differenziale** nei primi **15-18 mesi**

Even if **social-communication atypias** are considered the **core signs**...at an early stage of development:

- a. the range of what is considered typical in this area is very wide
- b. language pattern is not still emerged
- c. other neurodevelopmental disorders partly overlap

creating a broader atypical social phenotype

(Ben-Sasson& Yom-Tov,2016)

.....On the other hand, social and communication atypias are evident late, from the **second year of life**

Early diagnosis of autism and impact on prognosis: a narrative review

Elisabeth Fernell¹
Mats Anders Eriksson^{1,2}
Christopher Gillberg¹

¹Gillberg Neuropsychiatry Centre, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden; ²Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Clinical Epidemiology 2013:5 33–43

Children diagnosed with ASD at a **very early age** had more **medical disorders** and showed **ID** more often.

Neurodevelopmental disorders (ASD, ID, DCD, Communication disorder, ADHD and Tic disorder) can overlap at an early stage of development creating a **broader atypical social phenotype**. This group of disorders is now often referred to as **ESSENCE (Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examination)**.

Segni «Core» precocemente indicativi di un Disturbo dello Spettro Autistico

Comportamenti di Attenzione Condivisa

Utilizzo di comportamenti non verbali per condividere l'esperienza di oggetti o eventi con altri

Comportamenti di Richiesta

Utilizzo di comportamenti non verbali per avere aiuto nell'ottenere oggetti o eventi

Comportamenti di Interazione Sociale

Si impegna in interazioni di scambio giocose ed emotivamente positive con altri

Iniziare l'Attenzione condivisa



child makes EC with tester while manipulating or touching an inactive mechanical toy

Inizia un comportamento di richiesta



child combines EC with REACHING

Inizia l'Attenzione condivisa e indica



Before tester has pointed child points to wall posters
(with or without eye contact)

Inizia l'Attenzione condivisa e mostra



child raises a toy upward toward tester's face

Risponde ad un comportamento di richiesta- dà & contatto visivo



child gives requested object with or without gesture or shows comprehension

Primi segni sospetti di Autismo (genitori)

- Le prime anomalie vengono riscontrate nel 90% dei casi nei primi 24 mesi.
 - Le preoccupazioni più comuni riguardano:
 - ritardo del linguaggio
 - ritardo dell'ascolto
 - bambini troppo buoni o
 - bambini troppo irritabili
- Problemi di Disregolazione

Quadro Clinico del primo anno di vita:

Benchè variabili e spesso di difficile interpretazione i sintomi riscontrabili più frequentemente nel bambino durante il primo anno di vita sono:

➤ Imitazione vocale o motoria poco interattiva →

Pochi vocalizzi
Scarsa esplorazione degli oggetti

➤ Problemi nel livello di stimolazione →

Risposte sensoriali anomale

➤ Non propensione e posture anticipatorie verso le figure familiari →

Sorriso raro

➤ Nessun interesse per l'Altro →

Carenza giochi di scambio sociale

Caratteristiche evolutive dell'autismo nei primi due anni di vita

➤ Social Cognition:

- a) intenzionalità sociale compromessa (sguardo focalizzato sugli oggetti e non sull'Altro)
- b) attenzione selettiva atipica (per stimoli sensoriali)



Evitamento di stimoli visivi complessi come i volti o stimoli sociali variabili e imprevedibili



Alterata integrazione di diverse modalità sensoriali

The onset of autism is traditionally described as occurring in one of **two patterns**.

1° - early onset

In one onset prototype, children show abnormalities in social and communicative development in the **first year or so of life**

COMPORAMENTI DISCRIMINATIVI
fra
Autismo-Ritardo di Sviluppo e Sviluppo
tipico:

Orientamento al nome
Guardare i visi degli altri
Attenzione condivisa
Condivisione degli affetti
Imitazione

2° - regression

In the second pattern of onset, regressive autism, children appear to be **developing typically for the first year or two**.

In the second year of life, they **lose skills** that they had previously acquired, accompanied by the onset of autistic symptoms.

The developmental areas most affected by regression are **communication and social abilities**

Regression between the first and second year of life

Fase di regressione acuta con perdita delle precedenti acquisizioni in un gruppo di bambini con successiva diagnosi di ASD...
(concordanza tra report dei genitori e home-video?).....

*Più verosimile ipotesi di un continuum con traiettorie di **declino del comportamento sociale e comunicativo***

REVIEW ARTICLE

The Onset of Autism: Patterns of Symptom Emergence in the First Years of Life

Sally Ozonoff, Kelly Heung, Robert Byrd, Robin Hansen, and Irva Hertz-Picciotto

Other patterns?

Developmental plateau (Hansen et al., 2008):

intact early social development and/or non specific abnormalities that are followed by a failure to progress and gain new skills ← **3°**

Mixed onset features (Ozonoff et al., 2005):

4° → abnormalities (like delayed language or social development) prior the onset of regression

High-risk ASD neonates (Neonatal Intensive Care Unit)

Factors: low birth weight, gestational age, ECO ventricular enlargement (Movsas et al., J. Pediatr. 2013)

Studio di confronto fra soggetti ricoverati in NICU (Karmel et al., Pediatrics 2010):

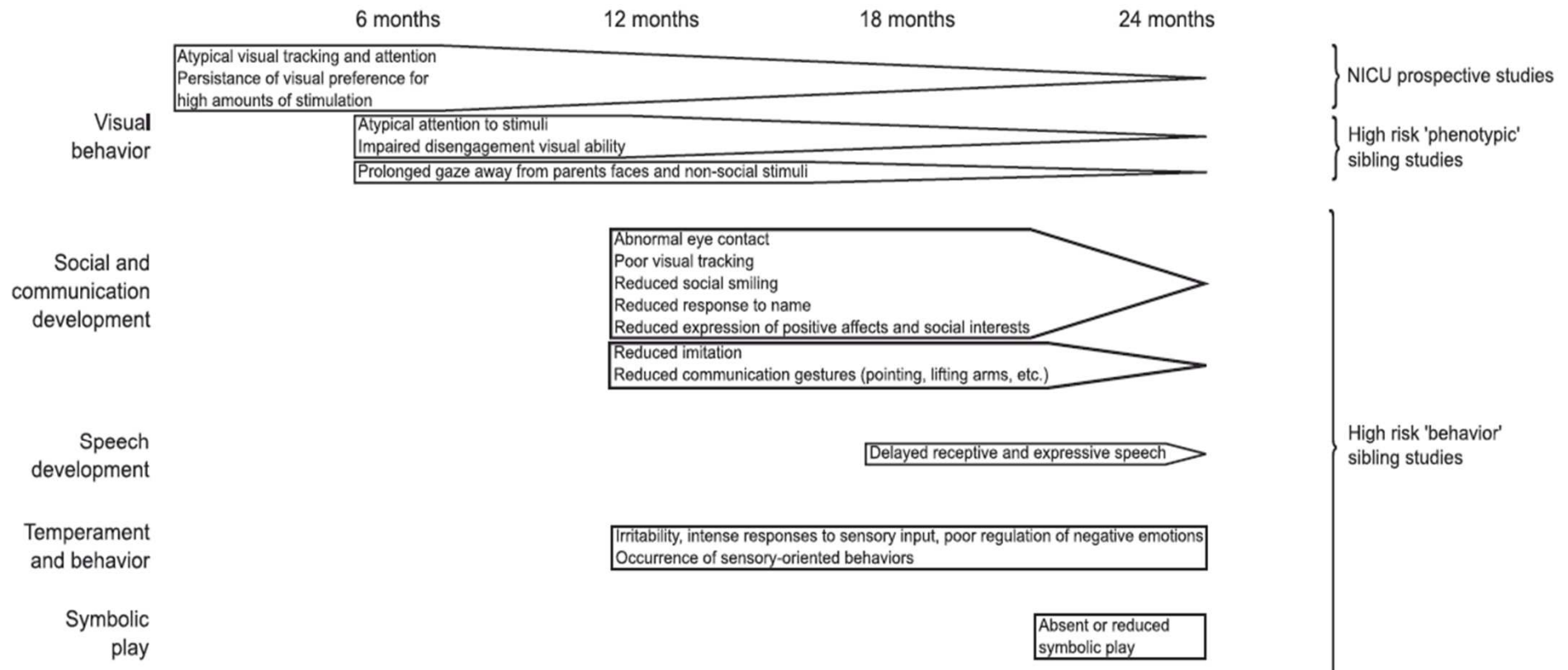
- 1) Gruppo con diagnosi ASD successiva al ricovero,
- 2) Gruppo controllo a sviluppo tipico (TD).

Elementi di diversità:

- Asimmetria nel monitoraggio visivo (**visual tracking**),
- Alterazione del tono muscolare estremità superiori,
- Sviluppo visuo-percettivo atipico con prosecuzione della preferenza visiva per più alte intensità di stimolazione (4 mesi)

manca di transizione a uno stadio più maturo (Gardner et al., 2003)

EMERGENCE OF EARLY CLINICAL SIGNS OF ASD



(Deconinck et al. 2013)

Longitudinal studies of siblings

Confronto fra fratelli di ASD e controlli:

-a 6 mesi non si manifesta una latenza prolungata a shiftare l'attenzione visiva fra due stimoli in competizione,

-fra 6-12 mesi questi stessi bambini manifestano una latenza prolungata a «disimpegnare» l'attenzione, e guardano con minor frequenza il viso dei genitori anche se la durata di fissazione risulta uguale ai controlli.

(Ibanez et al., Autism 2008)

Analisi dei caregivers (confronto con TD)

(Deconinck et al., Pediatric Neurology 2013)

Progressiva maggior durata del contatto
interattivo con i figli ASD durante il II e III
semestre (comportamento adattivo)

.....

Mentre diminuisce durante il II semestre nei
figli TD

Interessi e Comportamenti ripetitivi

Studi prospettici

Dal confronto con TD e DD:

Ozonoff et al. (2008) indica che bambini ad alto rischio a 12 mesi non differiscono nell'uso di oggetti ma **presentano un uso atipico (ruotare e girare) e soprattutto un inusuale esplorazione visiva.**

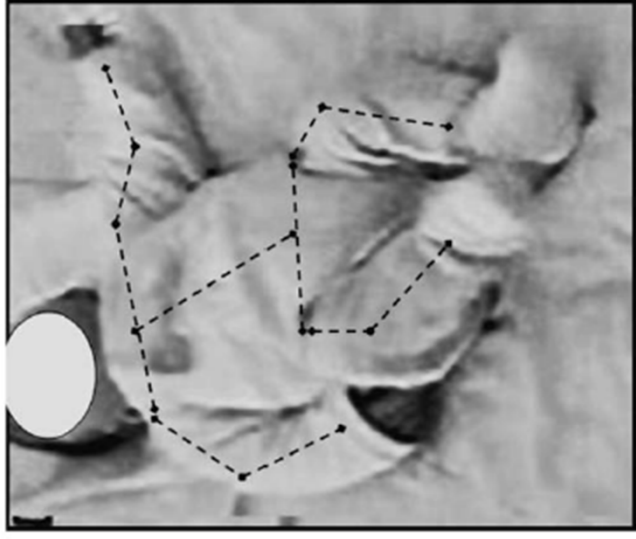
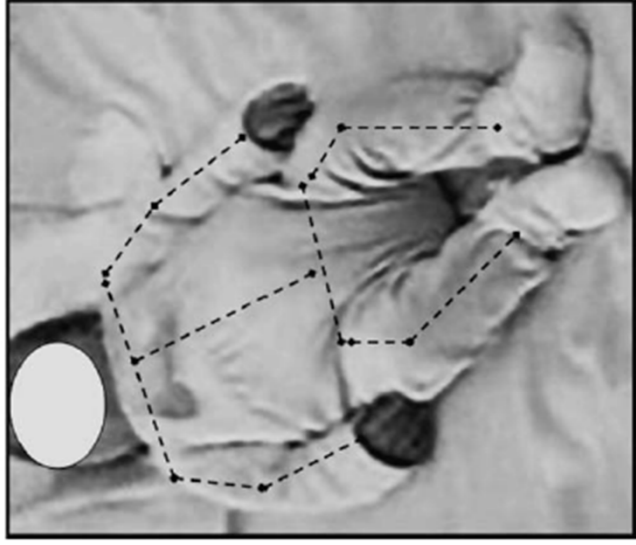
Original article

An exploration of symmetry in early autism spectrum disorders: Analysis of lying

Gianluca Esposito^{a,*}, Paola Venuti^a, Sandra Maestro^b, Filippo Muratori^b

^a *Department of Cognitive Science, University of Trento, Italy*

^b *Division of Child Neuropsychiatry, IRCCS Stella Maris and University of Pisa, Pisa, Italy*



Motor development

Tuttavia rimane da valutare se il ritardo motorio (fine e grosso-motorio) e l'asimmetria posturale a 6 mesi siano specifici di ASD o condivisi con un più vasto gruppo di bambini che sviluppano sintomi socio-comunicativi a 3 anni.

M- CH.A.T.- Modified Checklist for Autism in Toddlers

Questionario per genitori con **23 domande a risposta binaria** si/no relative alle abilità e ai comportamenti attuali del bambino.

Tempo di somministrazione: 10 minuti

Età di somministrazione: 24 mesi

Criteri di screening:

I sei item più discriminativi sono relativi alle aree della:

- attenzione condivisa** (pointing protodichiarativo, seguire il pointing e portare degli oggetti per mostrarli al genitore);
- interazione sociale** (interesse negli altri bambini e imitazione);
- comunicazione** (rispondere al proprio nome)

Caratteristiche psicometriche dopo intervista di follow-up:

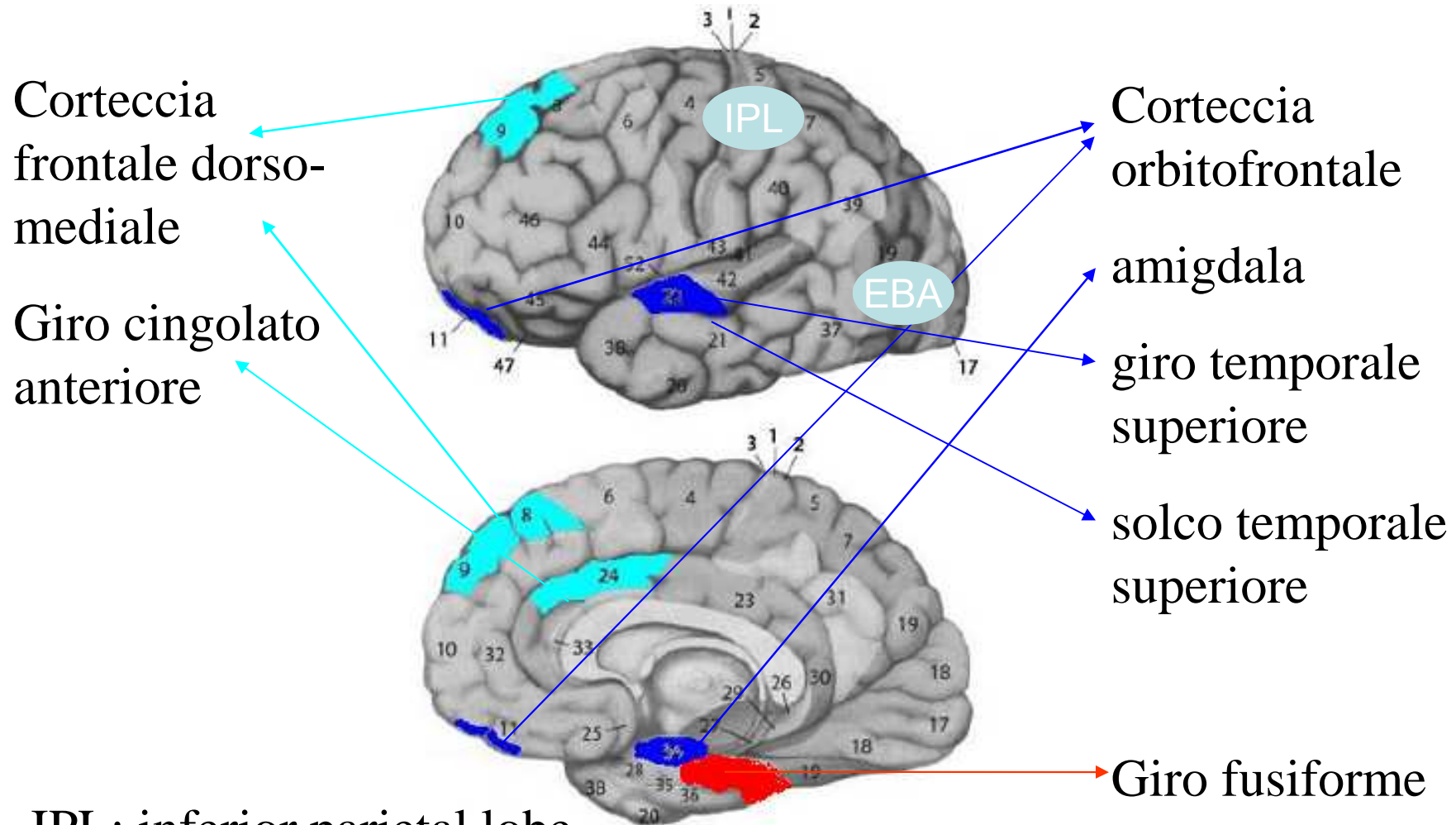
Buona sensibilità (.87), specificità (.99)

1	Vostro figlio si diverte ad essere dondolato o a saltare sulle vostre ginocchia?	Si	No
2	Vostro figlio si interessa agli altri bambini?	Si	No
3	A vostro figlio piace arrampicarsi sulle cose, come per esempio sulle scale?	Si	No
4	Vostro figlio si diverte a giocare al gioco del CU-CU o a nascondino?	Si	No
5	Vostro figlio gioca mai a far finta? Per esempio fa finta di parlare al telefono o di accudire una bambola o altro?	Si	No
6	Vostro figlio usa mai l'indicare col dito indice per chiedere qualcosa?	Si	No
7	Vostro figlio usa mai l'indicare col dito indice per segnalare interesse in qualcosa?	Si	No
8	Vostro figlio riesce a giocare in modo appropriato con piccoli giocattoli (ad esempio macchinine o cubi) senza soltanto metterli in bocca, o giocherellarci, o farli cadere?	Si	No
9	Vostro figlio vi porta mai degli oggetti per mostrarvi qualcosa?	Si	No
10	Vostro figlio vi guarda negli occhi per più di un secondo o due?	Si	No
11	Vostro figlio sembra mai ipersensibile ai rumori (ad es. si tappa le orecchie)? (REVERSE)	Si	No
12	Vostro figlio sorride in risposta alla vostra faccia o al vostro sorriso?	Si	No
13	Vostro figlio vi imita? (Ad esempio se fate una faccia cerca di imitarla?)	Si	No
14	Vostro figlio risponde al suo nome quando lo chiamate?	Si	No
15	Se indicate con il dito indice un giocattolo dalla parte opposta della stanza, vostro figlio lo guarda?	Si	No
16	Vostro figlio cammina?	Si	No
17	Vostro figlio guarda le cose che voi state guardando?	Si	No
18	Vostro figlio fa movimenti insoliti con le dita vicino alla faccia? (REVERSE)	Si	No
19	Vostro figlio cerca di attirare la vostra attenzione su una sua attività?	Si	No
20	Vi siete mai chiesti se vostro figlio potesse essere sordo? (REVERSE)	Si	No

Autismo e Neurobiologia

Alcune cose che abbiamo imparato
in questi ultimi anni e possono aiutare a capire
meglio alcuni comportamenti

Social Brain



Corteccia
frontale dorso-
mediale

Giro cingolato
anteriore

Corteccia
orbitofrontale

amigdala

giro temporale
superiore

solco temporale
superiore

Giro fusiforme

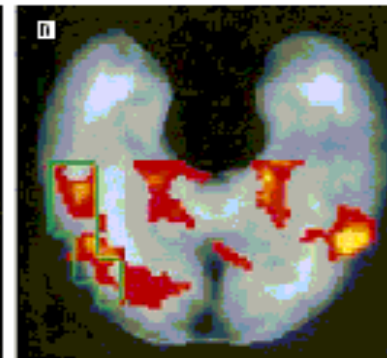
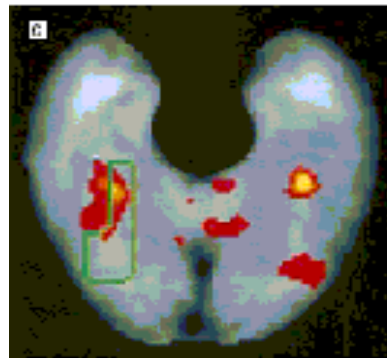
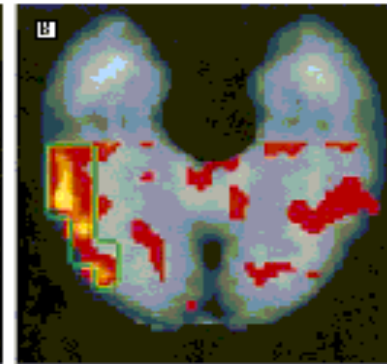
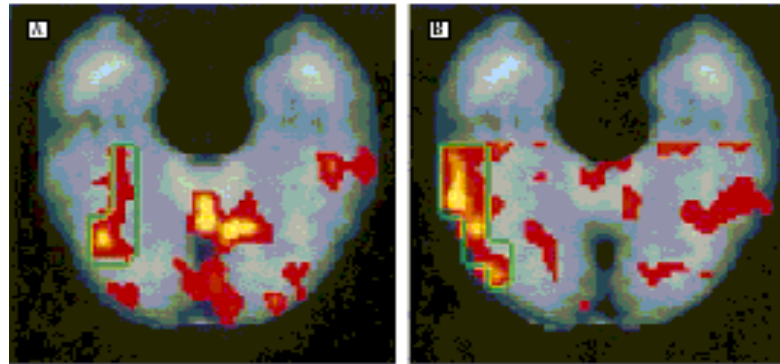
IPL: inferior parietal lobe

EBA: extrastriate body area

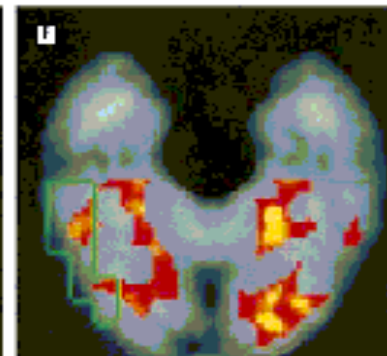
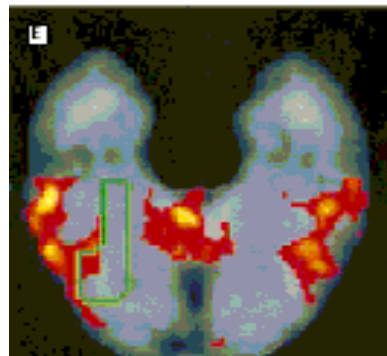
Visi

Oggetti

Gruppi controllo



Autistici



Schultz e al. (2000)



Temple Grandin

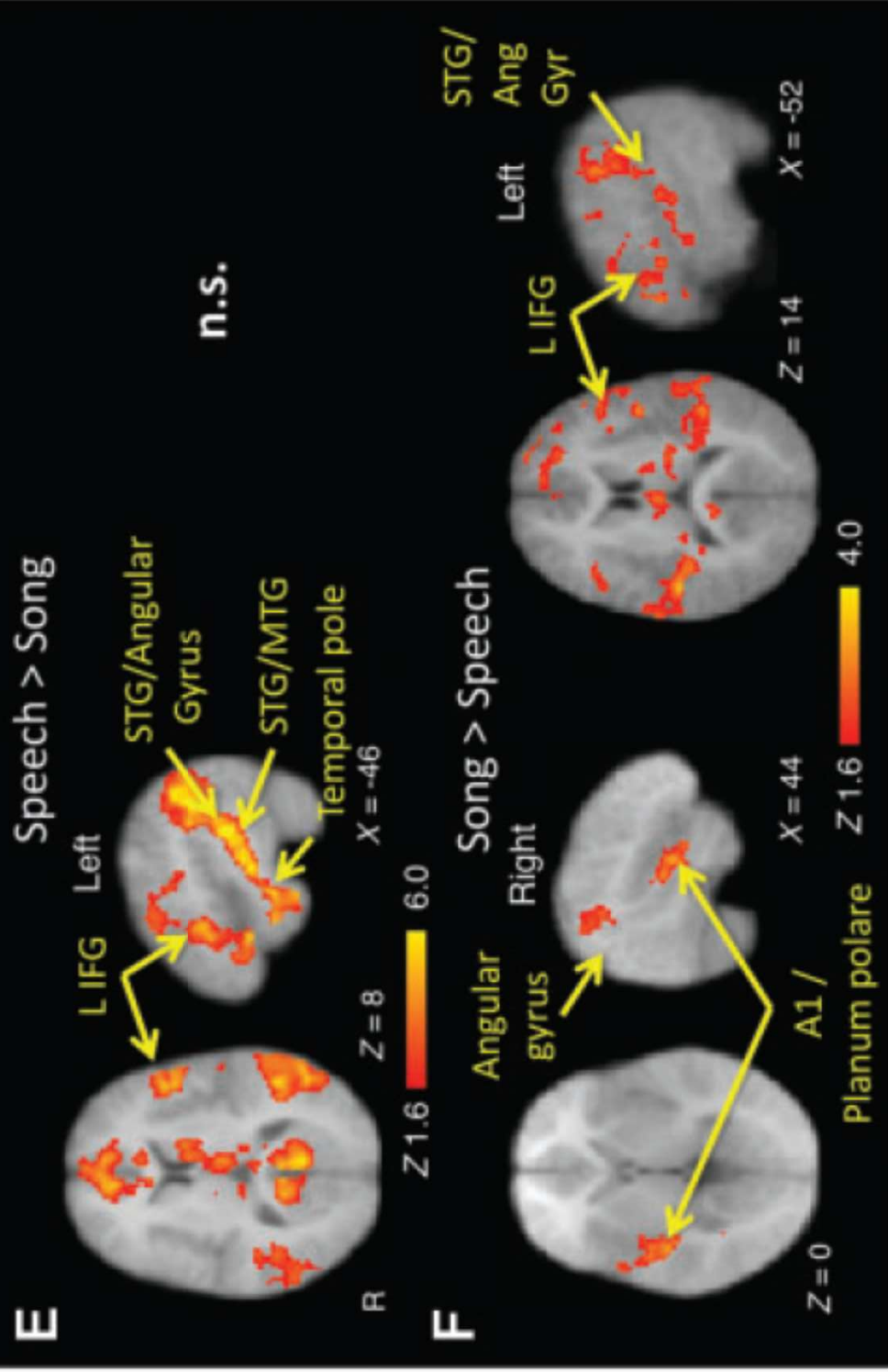
“ I think in pictures. Words are like a second language to me. I translate both spoken and written words into full-color movies, complete with sound, which run like a VCR tape in my head. When somebody speaks to me, his words are instantly translated into pictures. Language-based thinkers often find this phenomenon difficult to understand, but in my job as an equipment designer for the livestock industry, visual thinking is a tremendous advantage. „

Thinking in Pictures (1995)

Speech versus Song

Control

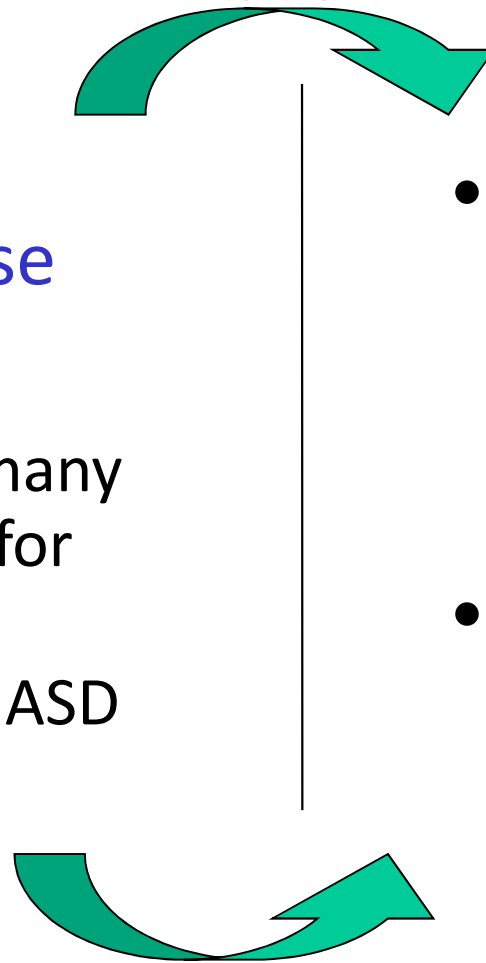
Autism



Impact of fMRI on understanding neurobiology of Autism.

- **First phase**
- delineation of many neural systems for **brain–behavior** relationships in ASD

- **Second phase**
- focused largely on the development of functional connectivity fMRI (fc-fMRI) methods.
- Autism as a disorder of **underconnectivity**.
(eg. Just et al., 2004)



***Epilepsy and autistic spectrum disorders
(ASD) often occur together***

The prevalence of epilepsy in all children is 2-3%

Prevalence of epilepsy in autism from 5 to 42%

(Rosman and Bergia, 2013)

Frequency in **HF ASD lowest at 11% (Tuchman and Rapin, 1997)**

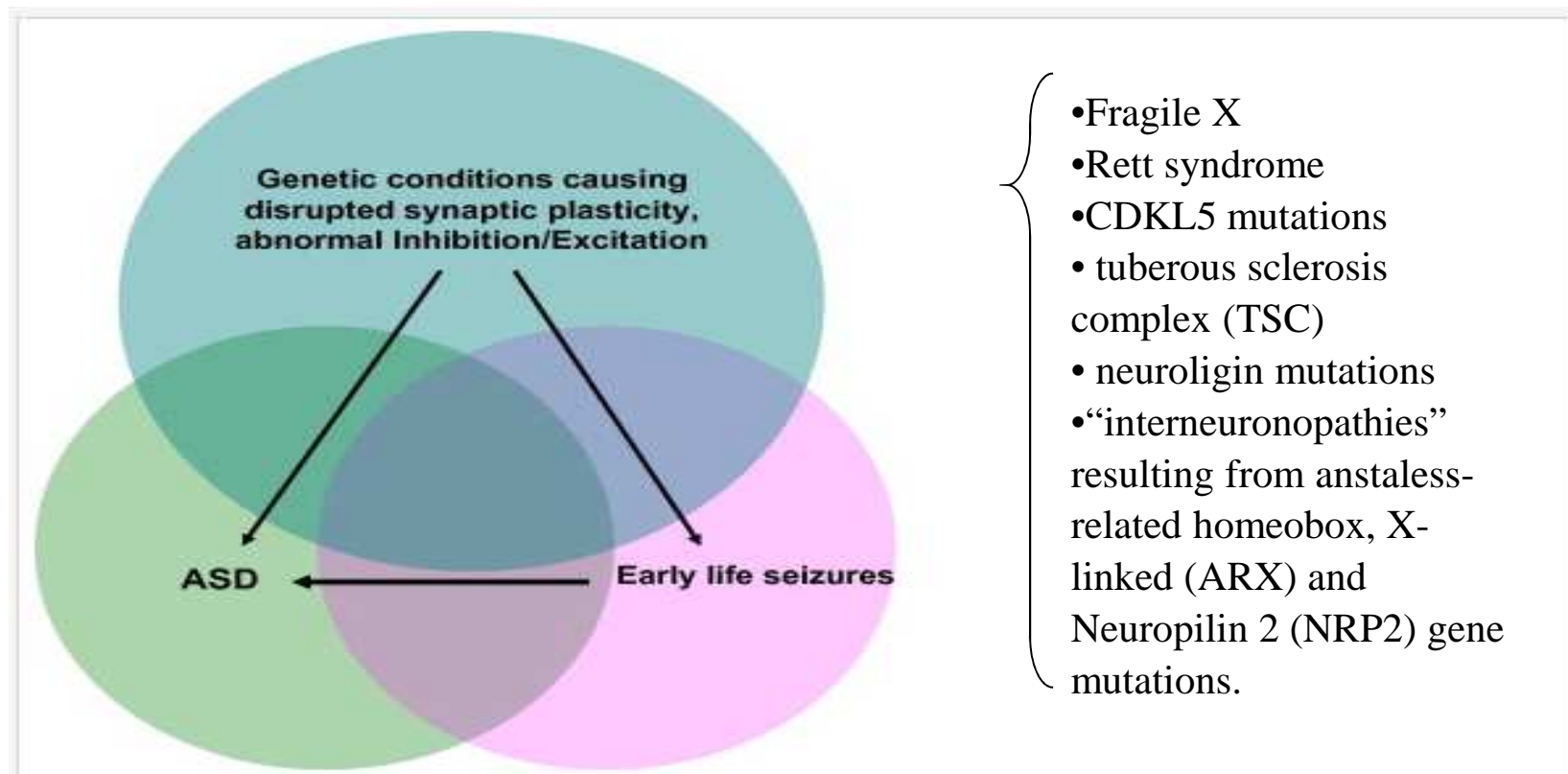
Frequency in **LF ASD is highest at 39% (Kawasaki et al.1997)**

Epilepsy and autism spectrum disorders: Are there common developmental mechanisms?

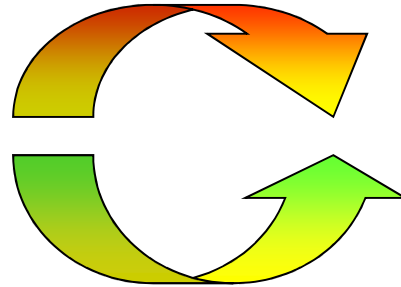
Amy Brooks-Kayal* Brain & Development 32 (2010) 731–738

*Department of Pediatrics, Division of Neurology, University of Colorado Denver School of Medicine, The Children's Hospital Denver,
13123 E 16th Avenue, B155, Aurora, CO 80045, United States*

ASD and epilepsy → disorders of synaptic plasticity that result in imbalances of excitation and inhibition in the developing brain



Autismo è un disordine complesso



Complessità del profilo genetico



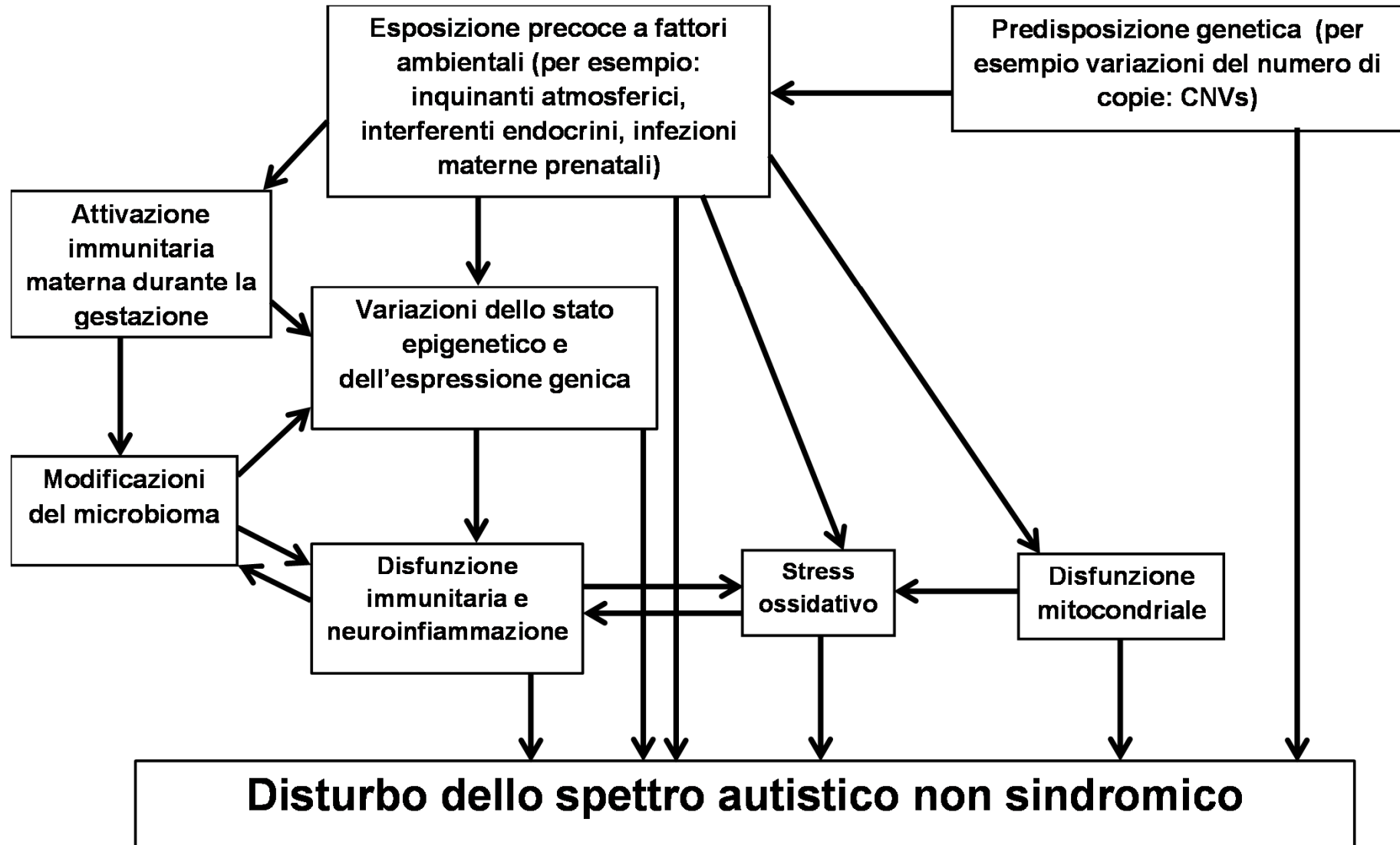
Eterogeneità genetica = geni/loci differenti
Interazione di più geni
Imprinting
Fenomeni di epistasi
Interazioni gene/ambiente

Indagini di approfondimento

- ▶ Esami ematici (funzionalità tiroidea, celiachia)
- ▶ Esami neuro-metabolici (ammonio , ac lattico, aminoacidi, mucopolisaccaridi, etc)
- ▶ EEG in veglia e sonno
- ▶ RM encefalo
- ▶ Esami genetici e visita genetica
- ▶ Visita audiologica e audiometrica!!! **DA FARE SEMPRE, SPECIALMENTE CON DISTURBO DEL LINGUAGGIO!!**

Metabolic investigations have low yield (<1%) in idiopathic ASD probands (4, 5), but may be considered in light of possible treatment modalities and high recurrence risk (RR)

Ipotesi eziopatogenetiche





REVIEW ARTICLE

Autism in 2016: the need for answers[☆]

Annio Posar^{a,b,*}, Paola Visconti^a

^a IRCCS Institute of Neurological Sciences of Bologna, Child Neurology and Psychiatry Unit, Bologna, Italy

^b University of Bologna, Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, Bologna, Italy

Received 23 August 2016; accepted 13 September 2016

KEYWORDS

Autism spectrum disorder;
Neurobiology;
Epidemiology;
Environmental factors;
Air pollutants;
Epigenetics

Abstract

Objective: Autism spectrum disorders are lifelong and often devastating conditions that severely affect social functioning and self-sufficiency. The etiopathogenesis is presumably multifactorial, resulting from a very complex interaction between genetic and environmental factors. The dramatic increase in autism spectrum disorder prevalence observed during the last decades has led to placing more emphasis on the role of environmental factors in the etiopathogenesis. The objective of this narrative biomedical review was to summarize and discuss the results of the most recent and relevant studies about the environmental factors hypothetically involved in autism spectrum disorder etiopathogenesis.

Sources: A search was performed in PubMed (United States National Library of Medicine) about the environmental factors hypothetically involved in the non-syndromic autism spectrum disorder etiopathogenesis, including: air pollutants, pesticides and other endocrine-disrupting chemicals, electromagnetic pollution, vaccinations, and diet modifications.

Summary of the findings: While the association between air pollutants, pesticides and other endocrine-disrupting chemicals, and risk for autism spectrum disorder is receiving increasing confirmation, the hypothesis of a real causal relation between them needs further data. The possible pathogenic mechanisms by which environmental factors can lead to autism spectrum disorder in genetically predisposed individuals were summarized, giving particular emphasis to the increasingly important role of epigenetics.

Conclusions: Future research should investigate whether there is a significant difference in the prevalence of autism spectrum disorder among nations with high and low levels of the various types of pollution. A very important goal of the research concerning the interactions between genetic and environmental factors in autism spectrum disorder etiopathogenesis is the identification of vulnerable populations, also in view of proper prevention.

© 2016 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Perchè alcuni bambini migliorano e
altri no? (Schreibman L., 2000)

Fattori comuni agli interventi efficaci

- Intensività (15-20 ore/settimana)
- Strumenti di valutazione per determinare profilo con punti di forza/deboli
- Adattamento dell'intervento all'età anagrafica e di **sviluppo** del bambino
- Basso rapporto operatori-alunni
- Coinvolgimento delle famiglie
- Obiettivi funzionali in aree di comunicazione, socializzazione, comportamento
- Strategie basate su modello cognitivo-comportamentale
- Periodiche valutazioni ed aggiustamenti del piano educativo

(Vivanti & Salomone, 2016)

Raccomandazione #4

- La ricerca futura dovrebbe considerare l'eterogeneità biologica e comportamentale come delle *variabili oggettive* della risposta individuale all'intervento.
- Il programma d'intervento dovrebbe tenere conto delle condizioni mediche associate (epilessia, deficit motori, disturbi gastrointestinali e del sonno, etc..)

II LIVELLO

Caratterizzazione fenotipico-funzionale

Procedure diagnostiche formali

- Diagnosi clinica: DSM-5, ICD-10
- Interviste e checklist: ADI-R, ABC
- Strumenti osservativi: CARS, PEP-R, ADOS 2

Valutazioni specifiche per definire profili di sviluppo:

- val. cognitiva
- val. del funzionamento adattivo
- val. linguaggio e della comunicazione
- val. neuropsicologica, comportamentale e scolastica

“Autismi” → necessità di sottogruppi omogenei

- **Fenotipo clinico** comportamentale con assessment multidimensionale ...

e...

definizione della intensità dei singoli marker comportamentali

- **Endofenotipo** (parametri neurobiologici e neuropsicologici)
- **Comorbidità** psichiatriche e neurologiche
- Risposta al **trattamento**



- QI,
- linguaggio
- adatt.sociale,
- gioco,
- imitazione,
- aspetti sensoriali,
- motricità, etc..

Genomica dei Disturbi dello Spettro Autistico

Progetto vincitore dei Fondi Ministeriali Giovani Ricercatori **2013-Dr.ssa M.Rochat**

Scopo della ricerca:

Studio delle possibili caratterizzazioni genetiche (**DNA Nucleare e Mitocondriale**) di 100 famiglie con ASD che sono state accuratamente categorizzate dal punto di vista delle **manifestazioni fenotipiche** (particolarità sensoriali, cognitive e comportamentali) ed **endofenotipiche** (anatomia e funzionamento del cervello).

Chi partecipa: 100 famiglie: genitori, fratelli e figlio con ASD >3 anni + 100 controlli sani

Cosa si fa: prelievo campione di sangue 12cc (tutti) +
valutazione neuropsicologica (solo ASD e fratelli) +
MRI & EEG (solo ASD)

Unità di ricerca:

1. Ambulatorio Disturbi del Neurosviluppo, IRCCS-Unità Coordinatrice del progetto- (**Dott.ssa Visconti**): caratterizzazione diagnostica e clinico-fenotipica
2. UO Clinica Neurologica IRCCS (**Prof. Carelli**): caratterizzazione del genoma mitocondriale e analisi del livello di eteroplasmia mitocondriale
3. FaBiT, Università di Bologna (**Prof.ssa Maestrini**): caratterizzazione dell'intero genoma nucleare e ricerca di rare varianti nella codifica genomica

Stabilità della diagnosi e Outcomes

1. Diagnosi fatta fra 18-24 mesi

→ Follow-up a 3-4 anni

Stabilità della diagnosi di ASD dal 68 al 100%

(Guthrie et al., 2013; Kim et al., 2015)

2. Bambini diagnosticati prima dei 3 anni sembrano avere una diagnosi meno stabile nel tempo rispetto a quelli diagnosticati più tardi. (Woolfenden et al., 2012)

Stabilità della diagnosi e Outcomes

Per quelli che fuoriescono dallo Spettro Autistico nel
60-100% hanno un altro Disturbo del
Neurosviluppo:

A. Ritardo globale di sviluppo

B. Disturbo di linguaggio

Optimal Outcome: sottili deficit residui nelle
competenze sematiche e pragmatiche di linguaggio
(Kelley et al 2006)

QUALITA' DI VITA:

- Comune visione del bambino



- Attivazione risorse genitoriali



- Lavoro abilitativo quotidiano



- Passaggio a strategie di resilienza



Is autism curable?

SVEN BÖLTE^{1,2}

1 Pediatric Neuropsychiatry Unit, Department of Women's and Children's Health, Center of Neurodevelopmental Disorders (KIND), Karolinska Institutet, Stockholm;

2 Division of Child and Adolescent Psychiatry, Stockholm County Council, Stockholm, Sweden.

Correspondence to Sven Bölte at Pediatric Neuropsychiatry Unit, Department of Women's and Children's Health, Center of Neurodevelopmental Disorders (KIND), CAP Research Center, Karolinska Institutet, Gäddedejutan 22, S-14183 Stockholm, Sweden. E-mail: sven.boelte@ki.se

PUBLICATION DATA

Accepted for publication 26th March 2014.

Published online 20th May 2014.

ABBREVIATIONS

ASD Autism spectrum disorder

ABA Applied behavior analysis

Autism spectrum disorder (ASD) is a heterogeneous neurodevelopmental disorder of multifactorial origin. Today, ASD is generally not curable, although it is treatable to a varying degree to prevent worse outcomes. Some reports indicate the possibility of major improvements or even recovery in ASD. However, these studies are based on scientific shortcomings, and the lack of a clear definition of 'cure' in ASD further compromises interpretation of research findings. The development of animal models and decreasing costs of genome sequencing provide new options for treatment research and individualized medicine in ASD. This article briefly reviews several issues related to the question whether there is recovery from ASD, starting with a short overview of the presumed aetiologies.

Grazie



Istituto delle Scienze Neurologiche
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**
Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna