



ORDINE
MEDICI CHIRURGHI
E ODONTOIATRI
DELLA PROVINCIA
DI BRESCIA

COMMISSIONE CULTURA
Coordinatore: Dott. Germano Bettoncelli



Convegno

I DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO IN ETÀ PEDIATRICA

Sala Conferenze Ordine Medici ed Odontoiatri - Via Lamarmora n. 167 (Palazzo il Diamante) - Brescia

14 aprile 2018 - ore 8.30

*Inquadramento generale, aspetti storici e nosografici,
caratteristiche cliniche, segni precoci e biomarkers
nei Disturbi dello Spettro Autistico*
Dott.ssa PAOLA VISCONTI



Centro Disturbi dello Spettro Autistico

Unità Operativa Complessa di NPI (dott.ssa Pini)

IRCCS

Istituto delle Scienze Neurologiche Bologna

...Un riconoscimento doveroso



Leo Kanner
1894. Klekotow,
Austria-Hungary
1981. Sykesville, Maryland,
USA



Hans Asperger
1906. Hausbrunn,
Austria-Hungary
1980. Vienna, Austria



Груня Ефимовна Сухарева
/Grunya Efimovna Sukhareva/
1891. Kiev, Russian Empire
1981. Moscow, Soviet Union

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.

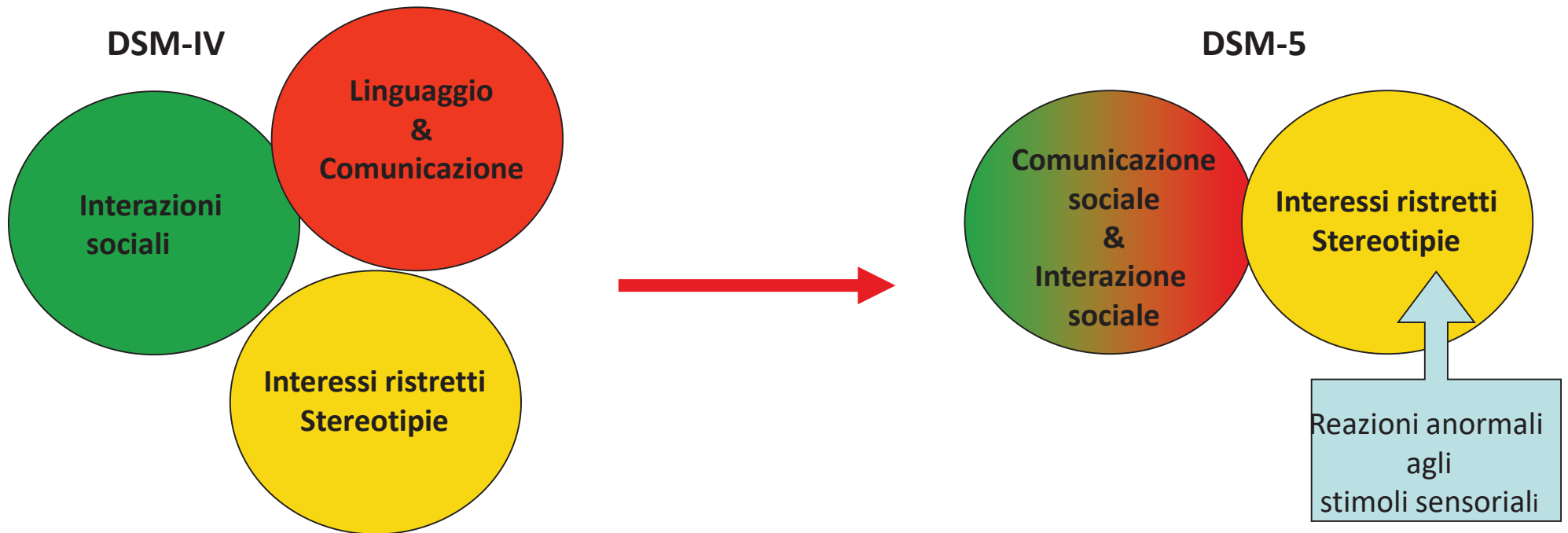
In realtà, è stato poi dimostrato che i genitori di bambini autistici **non differiscono in nessun modo** da quelli di bambini sani (Cox et al., 1975).

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



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

Perché non chiare categorie diagnostiche?

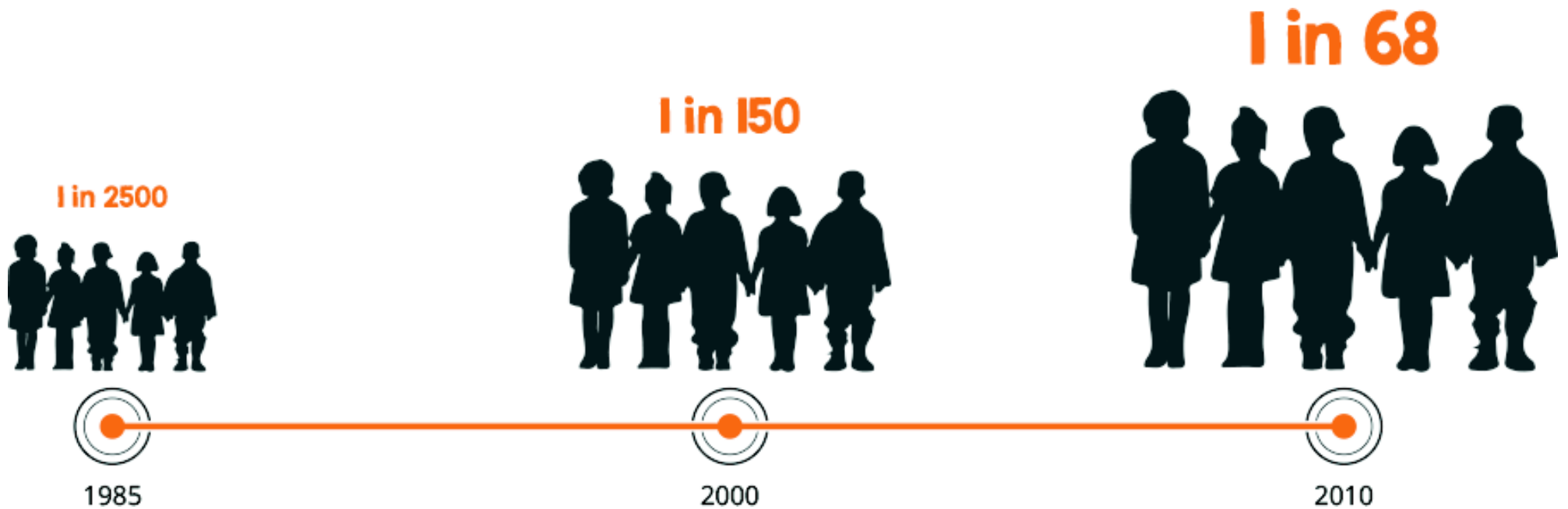
Malgrado ampliamento conoscenze sul versante delle Neuroscienze negli ultimi 20 anni...

...non abbiamo ancora risposte neurobiologiche per la nostra domanda di diagnosi e classificazione in sottogruppi clinici

Per ora la **descrizione del comportamento...**

« is the best we have » (Luc Lecavalier, *Autism* 2013)

Prevalenza dell'autismo



Epidemiology of Pervasive Developmental Disorders

ERIC FOMBONNE

C'è un'epidemia di AUTISMO ?

Fattori confondenti:

- Cambiamento nei criteri diagnostici;
- Sostituzioni diagnostiche (per es DI rispetto a ASD);
- Miglior competenza nell'individuazione precoce e possibile allargamento a casi con **Disturbi complessi del Linguaggio e/o Disturbi dello sviluppo globali** con sintomi che possono poi sfumare....
- Maggior sensibilità dei test diagnostici utilizzati (ADOS, ADI)..e la specificità?
- Maggior disponibilità di servizi per I soggetti con questa diagnosi;
- Maggior sensibilizzazione e inclusione diagnostica di soggetti, in grande maggioranza adolescenti, con difficoltà socio –communicative e relazionali ...ASD? Disturbi di personalità? DOC? Disagio psicologico?

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]

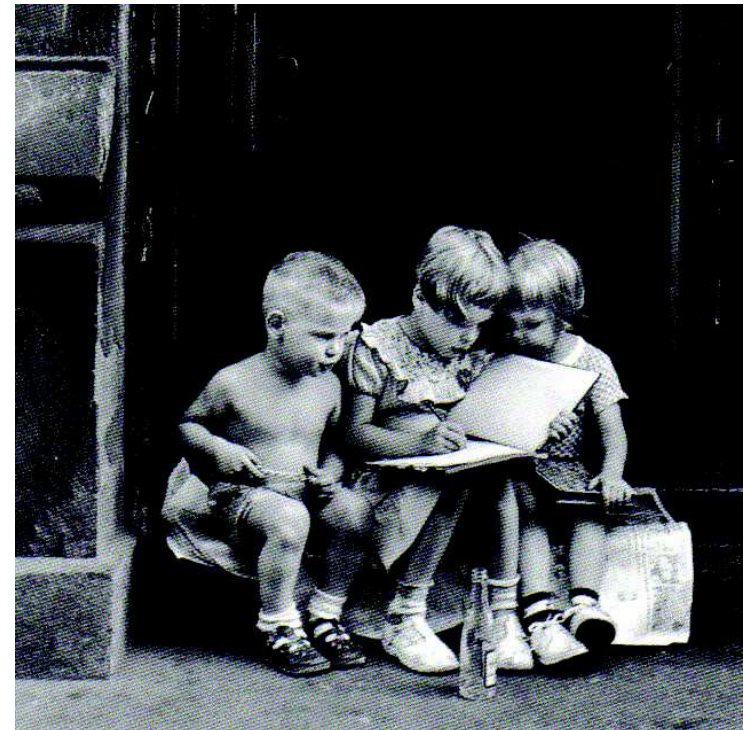
Recently, autism prevalence has increased dramatically up to 1–2% of children.^[2] A real, significant increase in ASD prevalence during these last decades is indisputable and it urgently requires explanations.

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: 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..



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



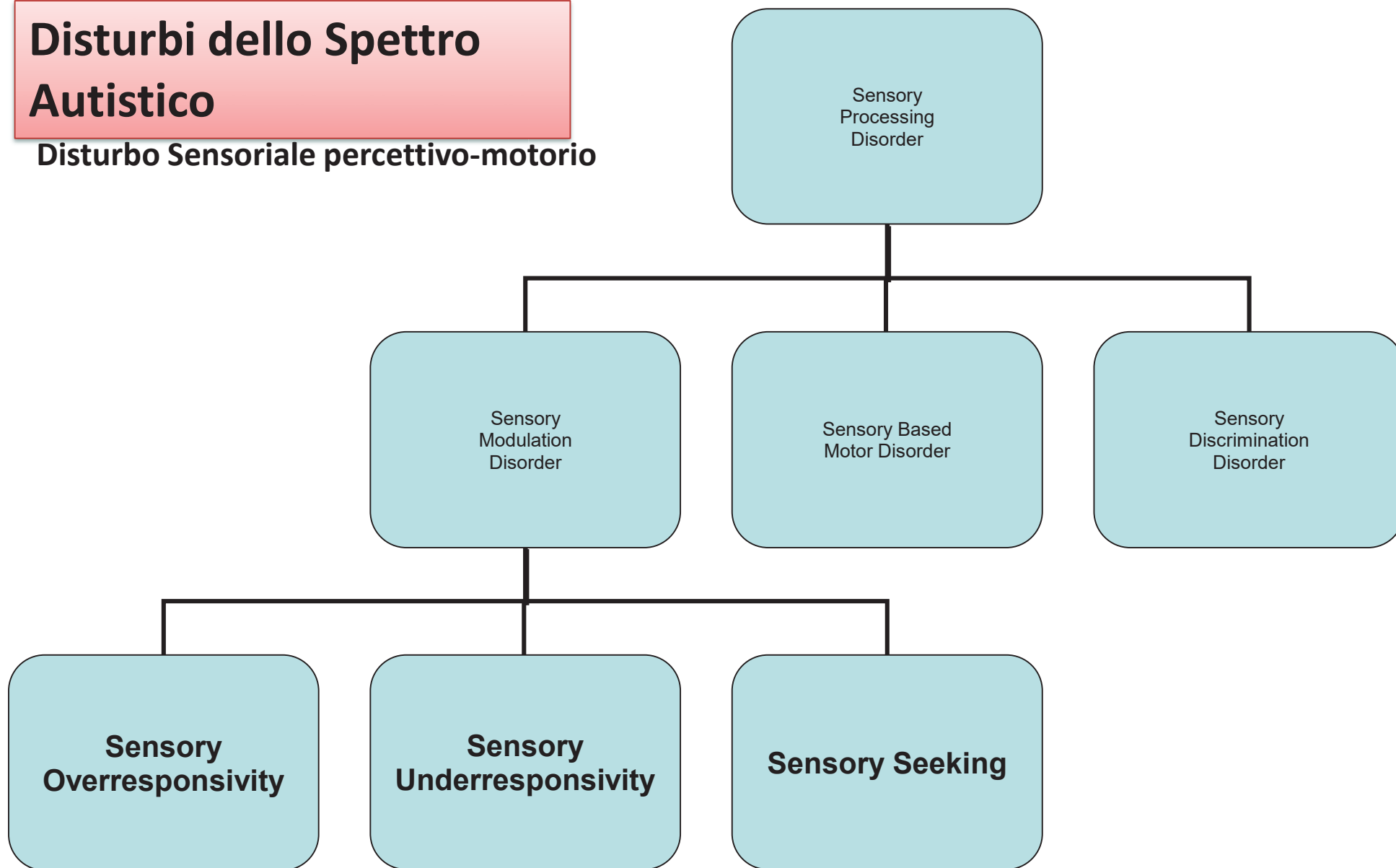
Encompassing preoccupation with one or more stereotyped and restricted patterns of interest that is abnormal either in intensity or focus



High Functioning

Disturbi dello Spettro Autistico

Disturbo Sensoriale percettivo-motorio



. From Miller LJ, Anzalone ME, Lane SJ, et al.

.Am J Occup Ther (2007)

REVIEW ARTICLE

Sensory abnormalities in children with autism spectrum disorder[☆]

or **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 8 August 2017; accepted 25 August 2017


Esempi di comportamenti correlati ad anomalie sensoriali nei soggetti ASD

Sensory modalities	Examples of behaviors related to sensory abnormalities
<i>Visual</i>	Attraction for light sources Staring at spinning objects such as washing machine centrifuge, wheels, and propeller fans Impaired recognition of face expressions Gaze avoidance Refusal of foods because of their color
<i>Auditory</i>	Apparent deafness: the child does not turn to the verbal call Intolerance to some sounds, different from case to case Emission of repetitive sounds
<i>Somatosensory</i>	High pain tolerance Apparent insensitivity to heat or cold Self-aggressiveness Dislike of physical contact, including certain clothing items Attraction for rough surfaces
<i>Olfactory</i>	Smelling non-edible things Refusal of certain foods due to their odor
<i>Taste, oral sensitivity</i>	Oral exploration of objects Food selectivity due to refusal of certain textures
<i>Vestibular</i>	Iterative rocking Inadequate balance
<i>Proprioceptive/kinesthetic</i>	Walking on toes Clumsiness

Deficit di linguaggio e comunicazione

Il deficit di integrazione sensoriale può essere una
chiave di interpretazione ?

Multisensory Speech Perception in Autism Spectrum Disorder: From Phoneme to Whole-Word Perception


Ryan A. Stevenson , Sarah H. Baum, Magali Segers, Susanne Ferber, Morgan D. Barense, and Mark T. Wallace

Autism Res 2017, 0: 000–000. © 2017

... Se i soggetti ASD utilizzano un solo canale sensoriale uditivo non mostrano differenze rispetto ai soggetti TD in età 5-15 aa, in condizioni di differente “rumorosità ambientale”, mentre mostrano una ***minor competenza nel leggere il labiale e un minor guadagno dall'integrazione di più vie sensoriali associate.***

E la performance di riconoscimento delle parole con rumorosità ambientale differente è ancora più ***compromessa nei più piccoli (< 12 aa di età)*** [Fuxe et al., 2015].

Multisensory Speech Perception in Autism Spectrum Disorder: From Phoneme to Whole-Word Perception

Ryan A. Stevenson , Sarah H. Baum, Magali Segers, Susanne Ferber, Morgan D. Barense, and Mark T. Wallace

Autism Res 2017, 0: 000–000. © 2017

Questo deficit osservato nelle età più precoci può ***compromettere significativamente lo sviluppo complessivo di questi individui*** [Stevenson et al., 2014a].....

Il deficit di comprensione del linguaggio ***non sembra inoltre essere conseguenza del pattern e di modalità di sguardo differenti***, come suggerito dagli studi di Eye –traching [Fuxe et al., 2015; Irwin et al., 2011] ... invece è ancora un ***problema di integrazione delle diverse modalità sensoriali***

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.

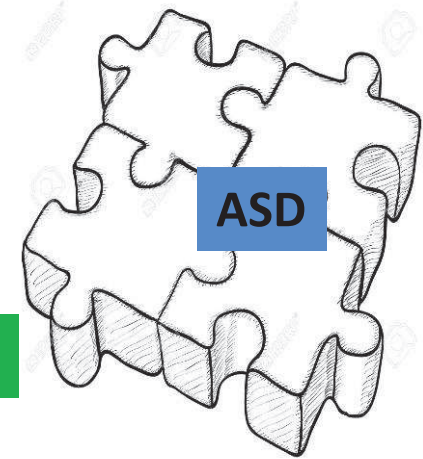
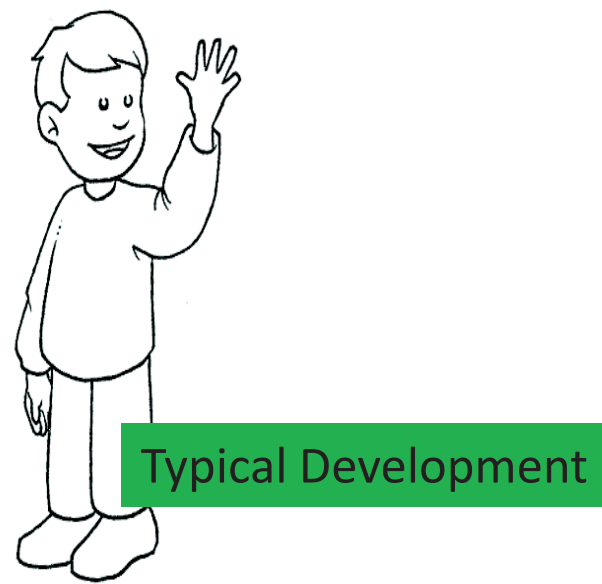
*E. Questi Sintomi non sono riconducibili ad una Disabilità Intellettiva (Disturbo dello Sviluppo Intellettivo) o ad un Ritardo Globale dello Sviluppo. La Disabilità intellettiva e il Disturbo dello Spettro Autistico sono frequentemente associati; **per fare una diagnosi di comorbidità fra Disturbo dello 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:

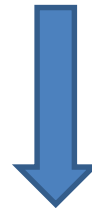
- Presenza o meno di **Compromissione intellettiva**
- Presenza o meno di **Compromissione del linguaggio**
- Associazione o meno con una specifica **condizione medica o genetica o fattori ambientali**
- Associazione o meno con altri **Disturbi del Neurosviluppo, Psicici o Comportamentali**
- Presenza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

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



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

Comorbidity

Low-functioning

High-functioning

(QI 70 cut-off)

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 Metabolic Disorder)

S. Tourette

SEGNİ PRECOCI

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***

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^o**

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

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

Assenza

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

ma nel 2° anno di vita

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

Primi segni sospetti di Autismo (genitori)

➤ Le prime anomalie vengono riscontrate nel 90% dei casi nei primi 18 mesi.

➤ Le preoccupazioni più comuni riguardano:

• ritardo del linguaggio

• ritardo dell'ascolto

• bambini troppo buoni o

• bambini troppo irritabili

} Problemi di
Disregolazione

E soprattutto

ATIPIE dello Sguardo

che iniziano molto precocemente

SGUARDO

- a) sguardo focalizzato sugli oggetti e non sull'Altro
- b) evitamento o deviazione dello sguardo
- c) lento o assente shifting dell'attenzione
- 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

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**

Basic mechanisms of early social engagement and social perception

Fin dalla nascita il neonato ha bisogno di un caregiver per sopravvivere, e orienta e deve orientare la sua attenzione, per avere le sue cure ..ovvero deve sviluppare un comportamento che abbia rilevanza adattiva;

Ma come la diade bambino e caregiver sviluppa un'interazione mutualmente rinforzante e con un fine socio adattivo? I due più importanti «strumenti» a fine socio adattivo sono meccanismi di base con impegno sociale *visivo*:

1) **Attenzione preferenziale al *Biological Motion***

(movimento di animali vertebrati)

2) **Attenzione preferenziale agli occhi altrui**

Alterati nei bambini con ASD, primi segnali del deragliamento dallo sviluppo tipico ad indicare la successiva compromissione della crescita socio-comunicativa.

Mentre nei bambini TD la ricognizione visiva della madre è ben stabile dai 3 mesi di vita (Marsh, 2013)

Fissazione visiva

I bambini a *sviluppo tipico* dai **2 ai 6 mesi** guardano negli occhi più di ogni altra parte del corpo (bocca, oggetti, corpo); la fissazione dello sguardo cresce regolarmente durante questo periodo e si mantiene piuttosto stabile fino ai 24 mesi.

Nei Bambini ASD la fissazione visiva inizia regolarmente ma poi cala **dai 2 mesi** e continua nel suo declino costante **fino ai 24 mesi** (circa la meta dei TD) ma è già sotto soglia fin dal **6° mese**.

Questo dato si correla con la gravità successiva della sintomatologia autistica... ma incredibilmente a due mesi fissano in modo più persistente ...

OPEN Difference in Visual Social

Bilateral Patterns of Repetitive Movements in 6- to 12-Month-Old Infants with Autism Spectrum Disorders

Giulia Purpura^{1*}, Valeria Costanzo^{1*}, Natasha Chericoni^{1*}, Maria Puopolo^{2*}, Maria Luisa Scattoni³, Filippo Muratori^{1,4} and Fabio Apicella^{1*}

Received: 03 August 2015
Accepted: 29 April 2016

Predispositions Between Newborns at Low- and High-risk for Autism

Elisa Di Giorgio¹, Elisa Frasnelli^{1,2}, Orsola Rosa Salve¹, Maria Luisa Scattoni³, Maria Puopolo³, Daniela Tosoni¹, NIDA-Network^{4,5}, Francesca Simion^{4,5} & Giorgio Vallortigara¹



NIH Public Access
Author Manuscript

Res Dev Disabil. Author manuscript; available in PMC 2015 September 01.

Published in final edited form as:
Res Dev Disabil. 2013 September ; 34(9): 2717–2724. doi:10.1016/j.ridd.2013.05.036.

NIH-PA Author Manuscript

Componential Deconstruction of Infant Distress Vocalizations via Tree-Based Models: A Study of Cry in Autism Spectrum Disorder and Typical Development

Gianluca Esposito^{1,2}, Jun Nakazawa³, Paola Venuti², and Marc H. Bornstein⁴



NIH Public Access
Author Manuscript

Res Dev Disabil. Author manuscript; available in PMC 2012 November 13.

Published in final edited form as:
Res Dev Disabil. 2012 ; 33(6): 2255–2264. doi:10.1016/j.ridd.2012.06.011.

Differential Brain Responses to Cries of Infants with Autistic Disorder and Typical Development: An fMRI Study

Paola Venuti¹, Andrea Caria^{1,2}, Gianluca Esposito^{1,3}, Nicola De Pisapia¹, Marc H. Bornstein⁴, and Simona de Falco¹

JIDR

Journal of Intellectual Disability Research
Published on behalf of mcap and in association with IASSID

Journal of Intellectual Disability Research

doi: 10.1111/j.1365-2788.2010.01252.x

VOLUME 54 PART 3 pp 216–223 MARCH 2010

Understanding early communication signals in autism:
a study of the perception of infants' cry

G. Esposito & P. Venuti

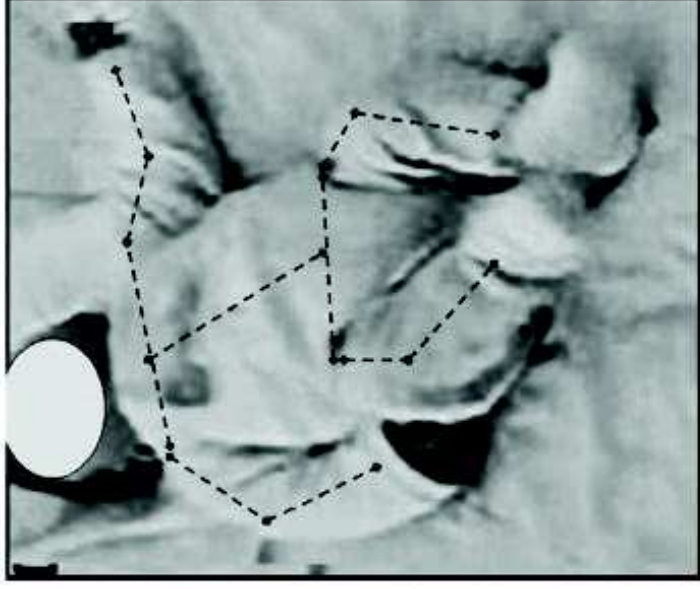
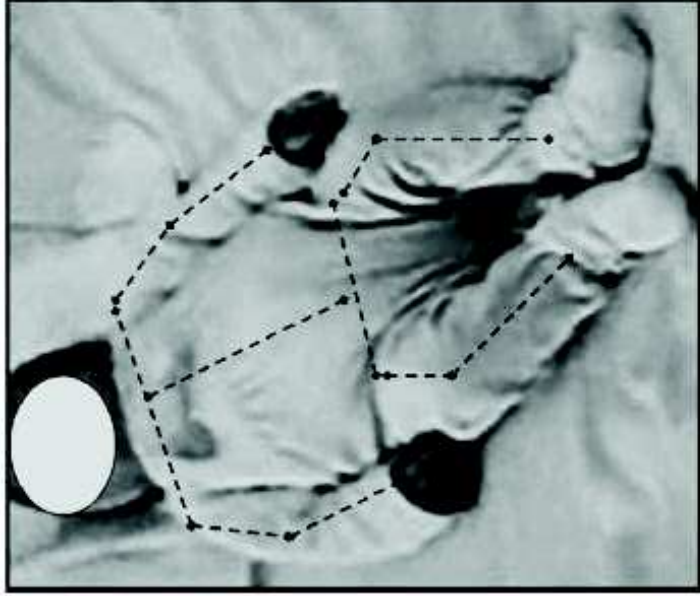
Original article

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



ORIGINAL PAPER

The Development of Coordinated Communication in Infants at Heightened Risk for Autism Spectrum Disorder

Meaghan V. Parladé · Jana M. Iverson

Studio longitudinale prospettico che ha messo a confronto 9 bambini ad alto rischio (HR) più tardi diagnosticati come ASD, 13 bambini HR con ritardo di linguaggio, 28 bambini HR senza diagnosi e 30 bambini a basso rischio (LR).

I bambini con ASD lungo il percorso evolutivo esibivano in maniera significativa *una crescita più lenta nella coordinazione globale e nei gesti coordinati con le vocalizzazioni anche rispetto ai bambini HR con ritardo di linguaggio.*

L'alterazione nello sviluppo della coordinazione gesti-vocalizzi dà luogo ad una serie di effetti negativi a cascata che portano al malfunzionamento del successivo sviluppo sociale e linguistico.

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.**

STRUMENTI DI SCREENING

▶ C.H.A.T. - Checklist for Autism in Toddlers
(Baron-Cohen et al., 1992; 1996)

▶ M-CH.A.T. - Modified Checklist for Autism in Toddlers
(Robins et al., 2001)

- 2) Vostro figlio si interessa agli altri bambini ?
- 3) Piace a vostro figlio arrampicarsi sui mobili e sulle scale ?
- 4) Gli piace giocare a cu-cu oppure a nascondino ?
- 5) Ogni tanto gioca a far finta di preparare da mangiare o altre attività immaginarie ?
- 6) A volte indica col dito per chiedere qualcosa ?
- 7) A volte indica col dito per indicare interesse verso qualcosa ?
- 8) Riesce a giocare in modo appropriato con i giocattoli, oltre che metterli in bocca e farli cadere ?
- 9) Il vostro bambino vi porge ogni tanto oggetti per farverli vedere ?

Parte B : osservazione ed interazione col bambino.

- 1) Durante l'osservazione, il bambino ha realizzato un contatto oculare con voi ?
- 2) Ottenete l'attenzione dal bambino ed indicando con la mano un oggetto interessante all'altro lato della stanza, esclamate : "*Ehi, guarda! c'è un ...*" [nome dell'oggetto, ad esempio un giocattolo]...!". Ora controllate l'espressione del bambino: rivolge lo sguardo verso l'oggetto che avete indicato ? (Per assegnare **SI** a questo test, accertatevi che il bambino abbia effettivamente guardato l'oggetto indicato, e non solamente la vostra mano)
- 3) Date al bambino un bicchierino ed una bottiglietta vuota e chiedetegli "*Versa l'acqua*". Il bambino accenna l'azione di versare o di bere? (Potete assegnare **SI** a questo test anche se osservate un altro esempio di richiesta o azione in altro gioco conosciuto dal bambino)
- 4) Chiedete al bambino : "*Dove è la luce?*" o "*Fammi vedere la luce*". Il bambino punta il suo

Si No

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

Punti di forza:

- è breve e facile da somministrare
- ha buone proprietà psicometriche
- non richiede la collaborazione del bambino
- riduce il numero dei falsi negativi (identifica anche i casi di autismo con esordio regressivo tra i 18-24 mesi)

Limiti:

- validazione su un campione clinico e non estratto dalla popolazione
- trascura l'osservazione diretta del bambino

Autismo e Neurobiologia

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

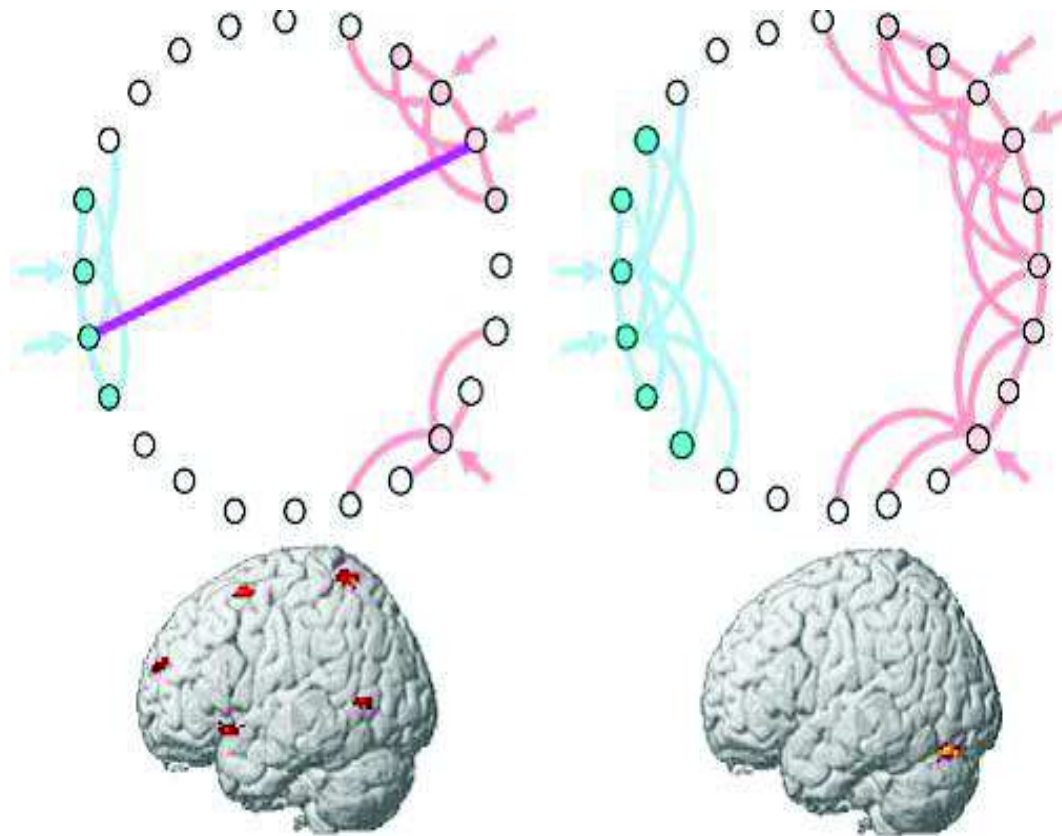
Atypical neural network

- L'Autismo è un disturbo del Neurosviluppo che porta ad una connettività cerebrale atipica...per cui i bambini autistici hanno una percezione e una conoscenza del mondo circostante assolutamente peculiare

Esempi

- più importante i dettagli della visione d'insieme
- incapacità a comprendere la mimica
- abnorme sensorialità.....

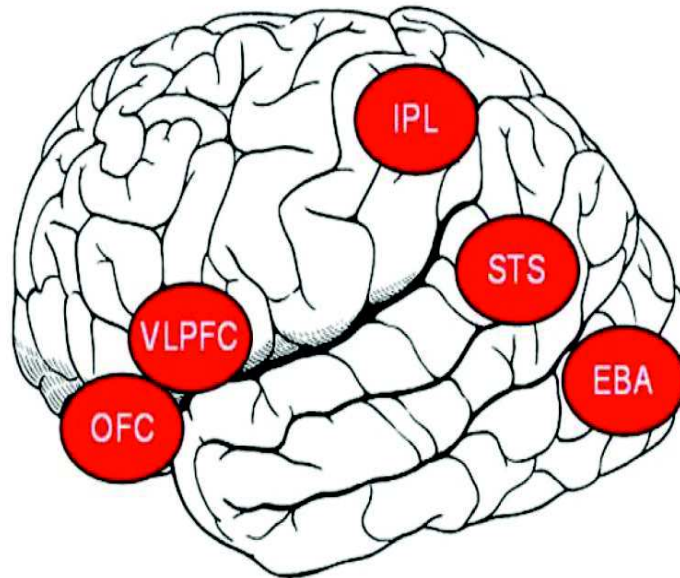
Poor long range connectivity and local processing overconnectivity



Brain regions subserving social perception and information processing in the human brain

Inferior Frontal gyrus and Inferior Parietal lobe:
the Action-Perception system

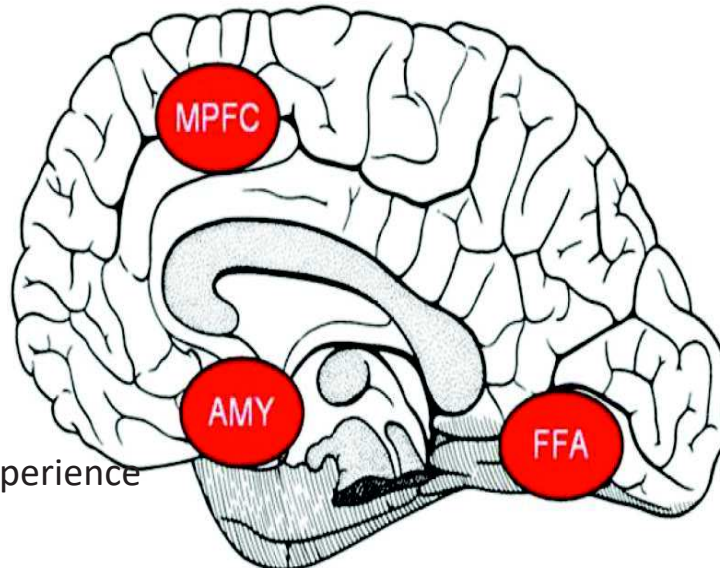
Orbitofrontal cortex & Ventrolateral prefrontal cortex
social reward and reinforcement



Superior temporal sulcus:
biological motion perception

Extrastriate body area:
visual perception of the human body

Amygdala & limbic system :
perception of emotional states and emotional experience



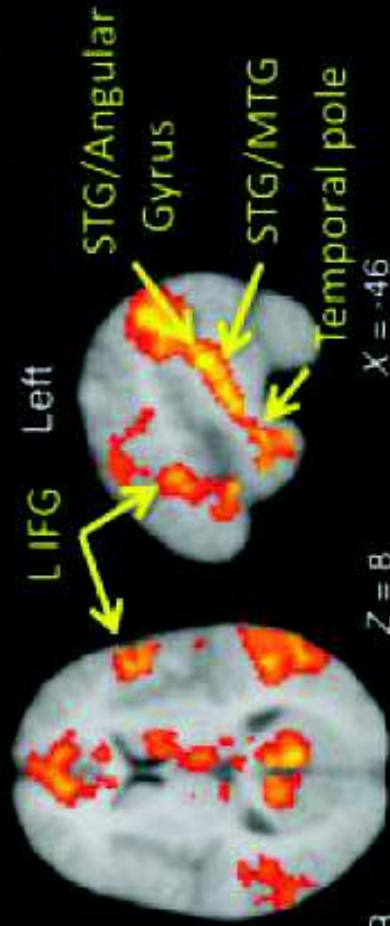
Fusiform face area
face perception

Speech versus Song

Control

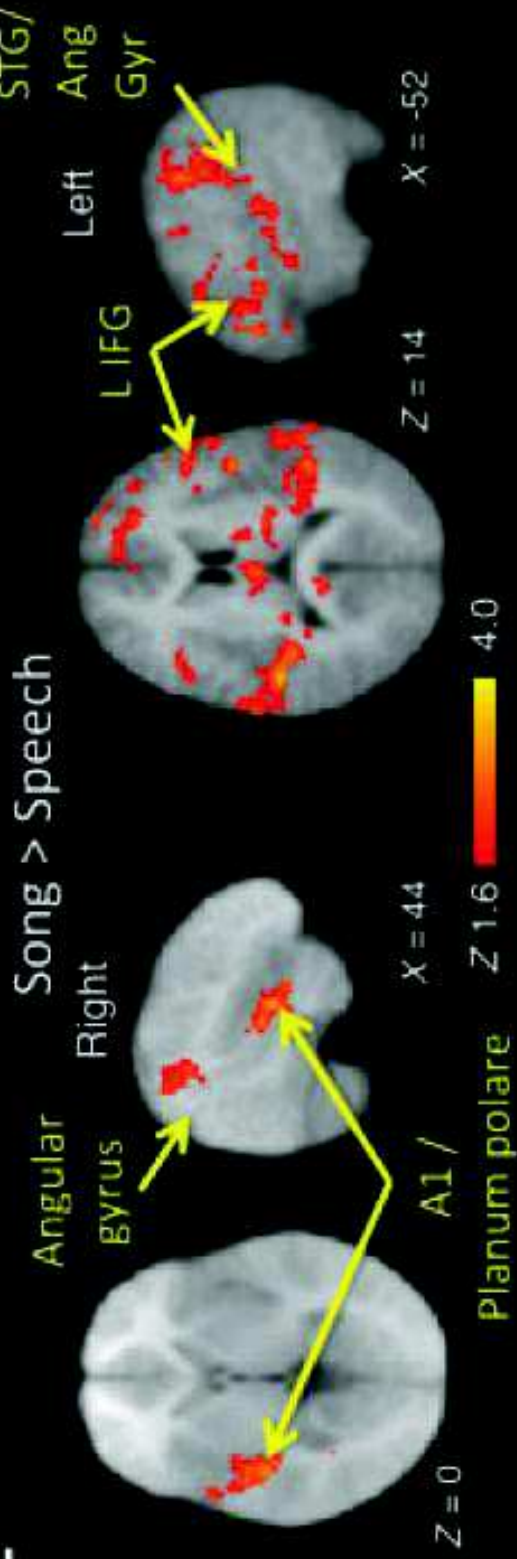
Autism

E



n.s.

F



ASD Sindromico e NON Sindromico

Autismo Sindromico (~ 25%):

singole e definite anomalie

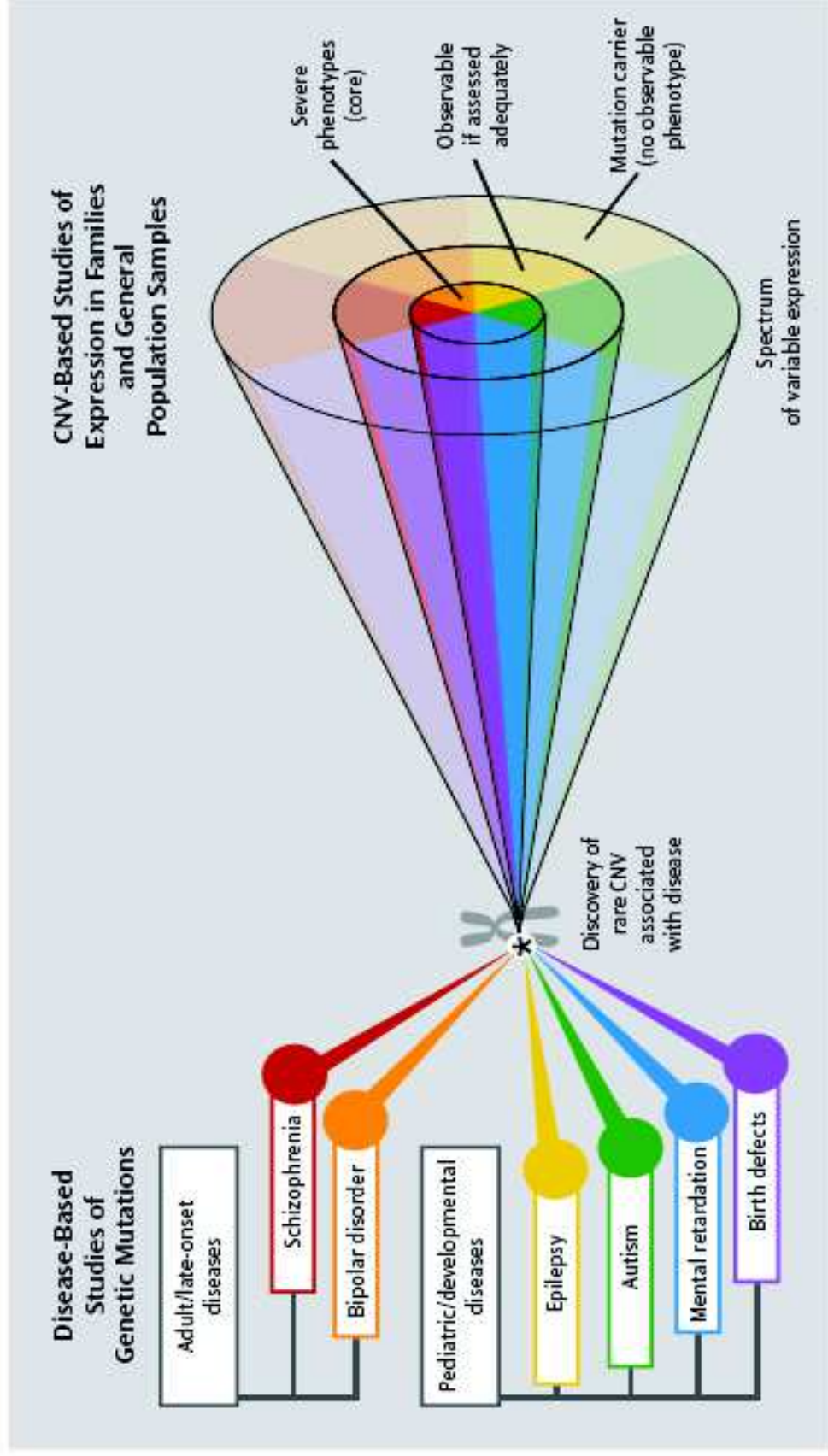
geniche/citogenetiche, submicroscopiche
(array CGH), **metaboliche**, responsabili di un
fenotipo complesso (ma solo fino al 15%
eziologia nota) *ratio M:F 1:1*

Autismo non Sindromico (essenziale) (~75%)

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

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

Bassett et al., 2010



Pleiotropia

Penetranza incompleta

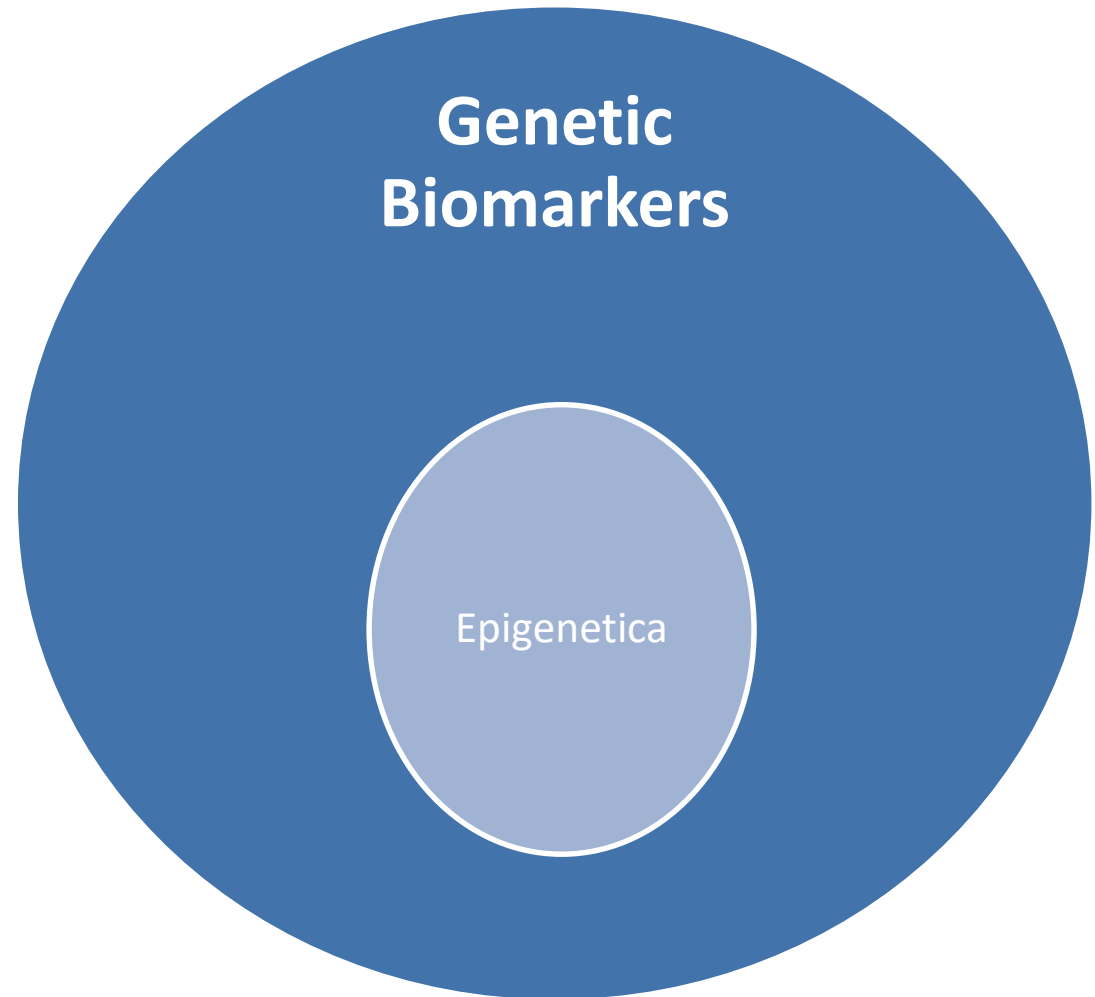
BIOMARKERS

«A characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes or pharmacologic responses to a therapeutic intervention»

Davis et al., 2001;2015

Table 1 | Genetic biomarkers in ASD (see text for references).

Neurexin 1 (NRXN1) deletion
7q11.23 duplication
15q11-13 duplication
16p11.2 duplication and deletion
SHANK 3
SHANK 2
SNC2A
CHD8
DYRK1A
POG2
GRIN2B
KATNAL2
CNTN4 deletion
CNTNAP2
5p14.1
CDH10
CDH9
MTHFR 677 > T
SEMA5A
TAS2R1
2q22.1
3p28.3
4q12
14q23
NLGN4



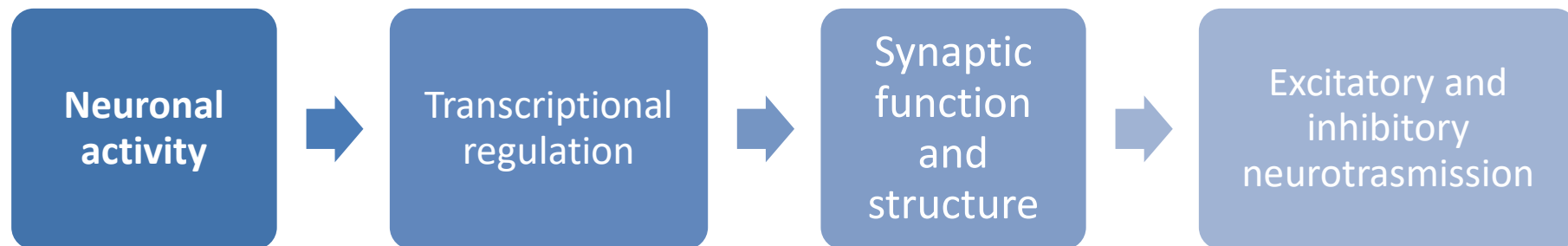
Complessa architettura genetica che coinvolge centinaia di Geni ad attività pleiotropica



Eterogeneità a tutti i livelli dal versante Cellulare a quello Comportamentale – sfide per
DIAGNOSI, PROGnosi, STRATIFICAZIONE, OBIETTIVI DI TRATTAMENTO,
SELEZIONE DEL TRATTAMENTO, RISPOSTA AL TRATTAMENTO, MECCANISMI
PATOGENETICI CHIAVE.

Ma.....

Molti dei geni implicati in ASD convergono su comuni *biological pathways*



Brain Development

La natura *Bottom-up* dello sviluppo cerebrale implica che Alterazioni nel circuito senso motorio di base (GABAergic dysfunction ?) possa esercitare un **effetto a cascata su funzioni cerebrali integrative a più alti livelli** → Atipie socio comunicative e cognitive

Molti dei geni implicati in **ASD Risk** → plasticità sinaptica e differenziazione neuronale (crescita degli assoni, adesione cellulare...)

Possibile focus di Indagini e Ricerche :

Attenzione ai **meccanismi senso motori di base** che sempre più ricerche riscontrano atipici nei soggetti con ASD (abilità grosso e fini motori e disturbi oculo motori fino al Parkinsonismo riscontrato negli adulti)

MRI

- **MRI Strutturale**: accresciuto **volume totale** sia a livello corticale per sostanza grigia che per sostanza bianca, in particolare a livello delle regioni Frontali e Temporalis e trend simile in Amigdala Ippocampo e Cervelletto
- A carico del **Cervelletto** risultati contrastanti
- Tuttavia studi che confrontano **adolescenti e adulti ASD** con i controlli non riscontrano queste differenze e riportano anche una diminuzione del volume totale.

Concetto del «Quando»

Piuttosto che ipotizzare un **punto comune** e preciso nel quale vi sia un impatto a livello cerebrale su tutti gli individui, è ipotizzabile vi siano **alterazioni temporalmente differenti** durante lo sviluppo cerebrale in **sottogruppi differenti**, dando luogo così a:

Differenti espressioni fenotipiche di ASD

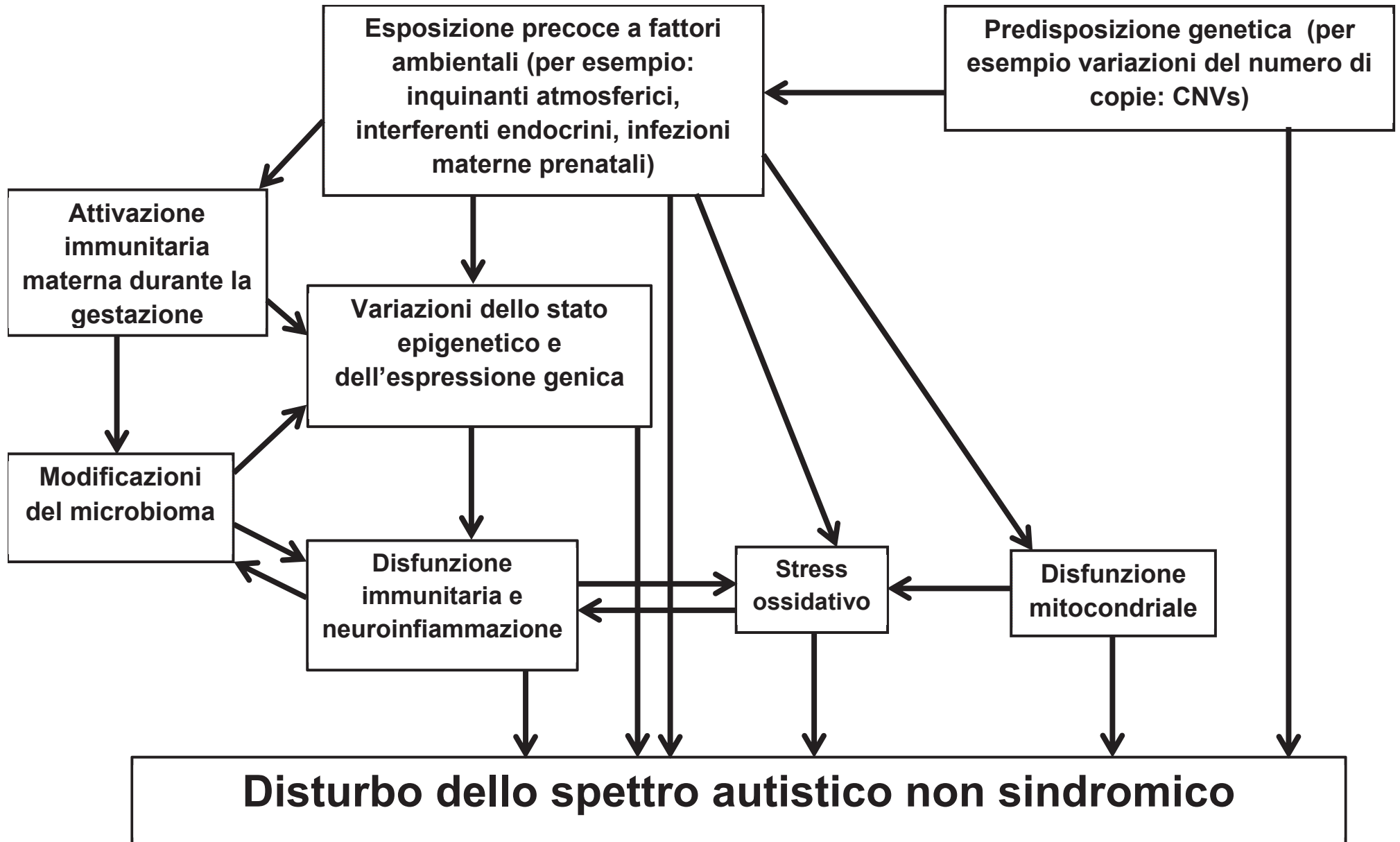
Appare fondamentale il confronto *non solo* con lo sviluppo tipico ma anche con altri disturbi del Neurosviluppo per valutare **l'effettiva specificità di marcatori precoci di ASD.**

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





Jornal de
Pediatria

www.jpmed.com.br



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/>).

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, Gävlegatan 27, S-11330 Stockholm, Sweden. E-mail: sven.bolte@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.

Neurobehavioral phenotype in cyclin-dependent kinase-like 5 syndrome: Case report and review of literature

Annio Posar^{1,2}, Raffaella Faggioli³, Paola Visconti¹

¹Child Neurology and Psychiatry Unit, IRCCS Institute of Neurological Sciences of Bologna, ²Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Bologna, ³Pediatrics, Department of Medical Sciences, University of Ferrara, Ferrara, Italy

Complementary and Alternative Medicine in Autism: The Question of Omega-3

Annio Posar, MD, PhD; and Paola Visconti, MD

J Pediatr (Rio J). 2017;93(2):111–119



ARTICLE IN PRESS



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

ABSTRACT

The use of complementary and alternative medicine is widespread among children with autism spectrum disorder (ASD), but methodologically rigorous studies are still necessary to establish its effects. In this article, we address the role of omega-3 in the treatment of ASD, re-

based on anecdotal experiences and nonrandomized trials, we cannot exclude that there might be a subset of patients with ASD who do respond to this type of approach. We propose a series of questions to be answered by future studies to clarify the possible role of omega-3 in the treatment of ASD. [Pediatr At 2016;45(3):e103-e107.]



CrossMark

REVIEW ARTICLE

Sensory abnormalities in children with autism spectrum disorder[☆]

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

OPEN ACCESS Freely available

SCIENTIFIC REPORTS

High predictive values of RBC membrane-based diagnostics by biophotonics in an integrated approach for Autism Spectrum Disorders

Giorgia Giacometti^{1,2}, Carla Ferretti^{1,2}, Anna Sansone¹, Chrysostomos Chatzigeorgidis^{1,2}, Maria Marini^{1,2,3}, Maria Marini^{1,2,3}, Elias Spyritou¹, Alexandros G. Georgakilas^{1,2}, Marina Marini^{1,2,3}, Carolina Marzetti¹, Annio Posar^{1,2,3}, Alessandra Bolotta^{1,2,3}, Alessandra Bolotta^{1,2,3}, Renato Mingozzi¹, Annio Posar^{1,2} & Paola Visconti¹

Received: 25 August 2016
Accepted: 9 August 2017
Published online: 29 August 2017

Omega-3 supplementation in autism spectrum disorders: A still open question?

Annio Posar, Paola Visconti¹
¹Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Child Neurology and Psychiatry Unit, IRCCS Institute of Neurological Sciences of Bologna, ²Child Neurology and Psychiatry Unit, IRCCS Institute of Neurological Sciences of Bologna, ³Orsola-Malpighi University Hospital, University of Bologna, Bologna, Italy

Oxidative Stress and Erythrocyte Membrane Alterations in Children with Autism: Correlation with Clinical Features

Alessandro Ghezzi^{1,2}, Paola Visconti², Providenza M. Abruzzo^{1,3}, Alessandra Bolotta^{1,3}, Carla Ferretti¹, Giuseppe Gobbi², Gemma Malisardi⁵, Stefano Manfredini⁵, Marina Marini^{1,3}, Laura Nanetti⁶, Emanuela Pipitone⁷, Francesca Raffaelli⁶, Federica Resca², Arianna Vignini^{6,8}, Laura Mazzanti⁶

¹ Department of Experimental, Diagnostic, and Specialty Medicine, University of Bologna, Bologna, Italy, ² Neuropsychiatric Unit, Ospedale Maggiore, Bologna, Italy, ³ Don Carlo Gnocchi Foundation ONLUS, Milan, Italy, ⁴ ISDF, CNR, Bologna, Italy, ⁵ Department of Pharmaceutical Sciences, and Ambrosialab, University of Ferrara, Ferrara, Italy, ⁶ Dept of Clinical Sciences - Biochemistry, Polytechnic University of Marche, Ancona, Italy, ⁷ Azienda USL, Bologna, Italy, ⁸ Don

Neuropsychiatric phenotype in a child with pseudohypoparathyroidism

Paola Visconti¹, Annio Posar^{1,2}, Maria Cristina Scaduto¹, Angelo Russo¹, Federica Tamburino³, Laura Mazzanti³
¹Child Neurology and Psychiatry Unit, IRCCS Institute of Neurological Sciences of Bologna, ²Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, ³Department of Pediatrics, Pediatric Endocrinology and Rare Diseases Unit, S. Orsola-Malpighi University Hospital, University of Bologna, Bologna, Italy



Bellaria, un «test» per l'autismo «Ma la ricerca è solo all'inizio»

C'è una chiave per capire l'autismo e per diagnosticarlo prima. L'ha trovata un team di ricercatori di Università di Bologna, Istituto di Scienze neurologiche del Bellaria, Università di Warwick e di Birmingham, che ha messo a punto un «bio marcatore» che potrebbe indicare la presenza di disturbi dello spettro autistico. Un «test», l'hanno definito i biologi, termine su cui sono più cauti i neurologi. L'Irccs: «Bisogna estendere la ricerca a più bambini». Ecco cosa indicano i marcatori analizzati.

a pagina **7**



Grazie



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