

**Autismo in adolescenza:
la scuola accoglie e prepara alla vita
adulta**

Bologna, 4 Maggio 2013 Teatro Duse

*Autismo e adolescenza: quali sintomi possono beneficiare
dei farmaci?*

Antonia Parmeggiani
Docente di Neuropsichiatria Infantile
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Università di Bologna
IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di
Bologna

DSM-5

New name for category, autism spectrum disorder, which includes: autistic disorder (autism), Asperger's disorder, childhood disintegrative disorder, and pervasive developmental disorder not otherwise specified.

- Differentiation of autism spectrum disorder from typical development and other "nonspectrum" disorders is done **reliably and with validity**; while distinctions among disorders have been found to be inconsistent over time...
- Because autism is defined by a common set of behaviors, it is best represented as a **single diagnostic category**...

DSM-5

Autism Spectrum Disorders must meet criteria 1, 2, and 3:

- **1. Clinically significant, persistent deficits in social communication and interactions, as manifest by all of the following:**
 - a. Marked deficits in nonverbal and verbal communication used for social interaction:
 - b. Lack of social reciprocity;
 - c. Failure to develop and maintain peer relationships appropriate to developmental level
- **2. Restricted, repetitive patterns of behavior, interests, and activities, as manifested by at least TWO of the following:**
 - a. Stereotyped motor or verbal behaviors, or unusual sensory behaviors
 - b. Excessive adherence to routines and ritualized patterns of behavior
 - c. Restricted, fixated interests
- **3. Symptoms must be present in early childhood (but may not become fully manifest until social demands exceed limited capacities)**

Evoluzione

- **Modificazioni comportamento con l'età (possibile miglioramento)**
- **Adolescenza, età giovane-adulta momento critico**
- **Persistenza del deficit di comunicazione anche se l'isolamento può essere meno importante**
- **Stereotipie ridotte, persistenza di posture e atteggiamenti bizzarri, di tratti ossessivi e compulsivi**
- **Alcuni soggetti con autismo lieve migliorano indipendentemente dal trattamento; altri non migliorano anche se il trattamento è intensivo**

Trattamenti

- Individualizzato, flessibile, continuativo, globale
- Coinvolgimento sistematico dei familiari, della scuola
- Tiene conto dell'età, della sintomatologia, delle abilità, delle capacità di comunicazione, del contesto ambientale e delle comorbidità
- Trattamenti integrati

PSICO - EDUCATIVI

- Comportamentali
- Cognitivo-comportamentali

FARMACOLOGICI (sintomatici)



Manifestazioni e disturbi associati

- Ritardo mentale
- Disarmonie nello sviluppo delle capacità cognitive
- *Anomalie dell'alimentazione*
- *Disturbi gastrointestinali*
- *Disturbi del sonno*
- *Anomalie comportamentali*
- *Disturbi dell'umore e dell'affettività*
- *Epilessia*
- Disturbi del movimento

Il riconoscimento di altre patologie associate è importante:

- **Patologie mediche associate possono influire negativamente sul comportamento e la qualità di vita del paziente**
- **Spesso sussiste un legame tra patologie come per es. tra i disturbi alimentari e quelli gastrointestinali, ecc.**
- **Individuare sottogruppi con fenotipo/genotipo simile (?) → comprensione cause eziopatogenetiche (?)**

diagnosi importante per trattamento farmacologico



LA TERAPIA FARMACOLOGICA

Non ci sono farmaci in grado di “curare” l’autismo però esistono farmaci che possono agire positivamente su alcuni sintomi

I farmaci possono completare e incrementare l’efficacia di un trattamento riabilitativo

E’ indispensabile prescrivere una terapia, se necessaria, nell’interesse del paziente e della famiglia seguendo posologia e modalità di somministrazione prescritte

Familiari, tutori e operatori devono essere informati su rischi e benefici

Può essere necessario il consenso informato

LA TERAPIA FARMACOLOGICA

Trattamento farmacologico deve essere preceduto da un'analisi funzionale del disturbo

Effetto sul sintomo: iperattività, inattenzione, aggressività, compulsioni, rituali, alterazioni dell'umore, irritabilità, disturbi del sonno, epilessia

Conoscere effetti collaterali

Effetti del farmaco possono essere differenti a seconda del caso: età, livello cognitivo, altri problemi neurologici associati

LA TERAPIA FARMACOLOGICA: risultati

- **Miglioramento qualità della vita**
- **Facilitazione al trattamento riabilitativo**
- **Potenziamento effetti trattamento riabilitativo**
- **Effetto su comorbidità**

Circa 1/3 dei bambini con disabilità dello sviluppo può presentare un **disturbo dell'alimentazione**

- ❖ Incapacità di alimentarsi autonomamente
- ❖ Comportamenti inappropriati durante alimentazione
- ❖ Selettività alimentare

Dal 46 all'89% dei soggetti con DSA presentano un disturbo dell'alimentazione:

Preferenza per il cibo sulla base del tipo, consistenza, colore, confezione

Consumo di qualità e quantità ristrette di cibo

Comportamenti patologici in occasione del pasto

Più frequenti disturbi dell'alimentazione nei DSA

- Pochi studi in letteratura sull'argomento
- ***Selettività alimentare (70%): tipo, temperatura, consistenza, marca, colore del cibo***
- Evitamento liquidi
- Mantenere il cibo in bocca per lungo tempo
- Voracità
- Alimentazione difficoltosa
- Rifiuto frequente del cibo

Disturbi gastrointestinali

- ***Presenti dal 9% a più del 70% dei casi con DSA***
- Per alcuni non differenze significative con casi controllo (Ibrahim et al., 2009)
- Più frequenti: stipsi cronica, dolori addominali \pm diarrea, encopresi, RGE, meteorismo, deficit disaccaridasi, colon irritabile, gastrite, esofagite, celiachia, m. di Crohn, ecc.
- Eziopatogenesi non definita
- ***Possibilità di effetti a livello comportamentale (per es. irritabilità, auto ed etero aggressività, aumento stereotipie), sul sonno, sul comportamento alimentare***
- Utilizzo di diete prive di glutine e/o caseina con effetto su comportamento (**non dati confermati in letteratura, linee guida 2011**)

Buie et al., 2010

- Necessità di comprendere eventuali esposizione ad allergeni o intolleranze alimentari
- Approfondire dati anamnestici per patologia allergica, esame obiettivo, esami di laboratorio e strumentali
- Consulenza pediatrica gastroenterologica o allergologica, consulenza con nutrizionista
- Studio genetico
- **Trattamenti specifici come per la popolazione generale**

DISTURBI DEL SONNO

- 1. Difficoltà di addormentamento**
- 2. Frequenti risvegli notturni**
- 3. Risveglio anticipato al mattino**
- 4. Insonnia**

Varie ipotesi su alterazioni strutturazione delle fasi del sonno NREM e REM (GABA, serotonina, melatonina)

Niaprazina: buon effetto sui disturbi del sonno nei soggetti con disturbo autistico (Giovanardi Rossi et al., 1999)

Melatonina (Ishizaki et al., 1999; Hayashi, 2000, Malow and McGrew, 2006) → integratore

Trattamento patologie neurologiche o psichiatriche associate:

- Ac. valproico utile se presente epilessia e disturbo dell'umore**
- Risperidone se presente aggressività, irritabilità**
- SSRI se presente ansia e depressione**

Strategie comportamentali

Original article

Epilepsy and EEG paroxysmal abnormalities in autism spectrum disorders

Antonia Parmeggiani ^{*}, Giulia Barcia, Annio Posar, Elena Raimondi, Margherita Santucci, Maria Cristina Scaduto

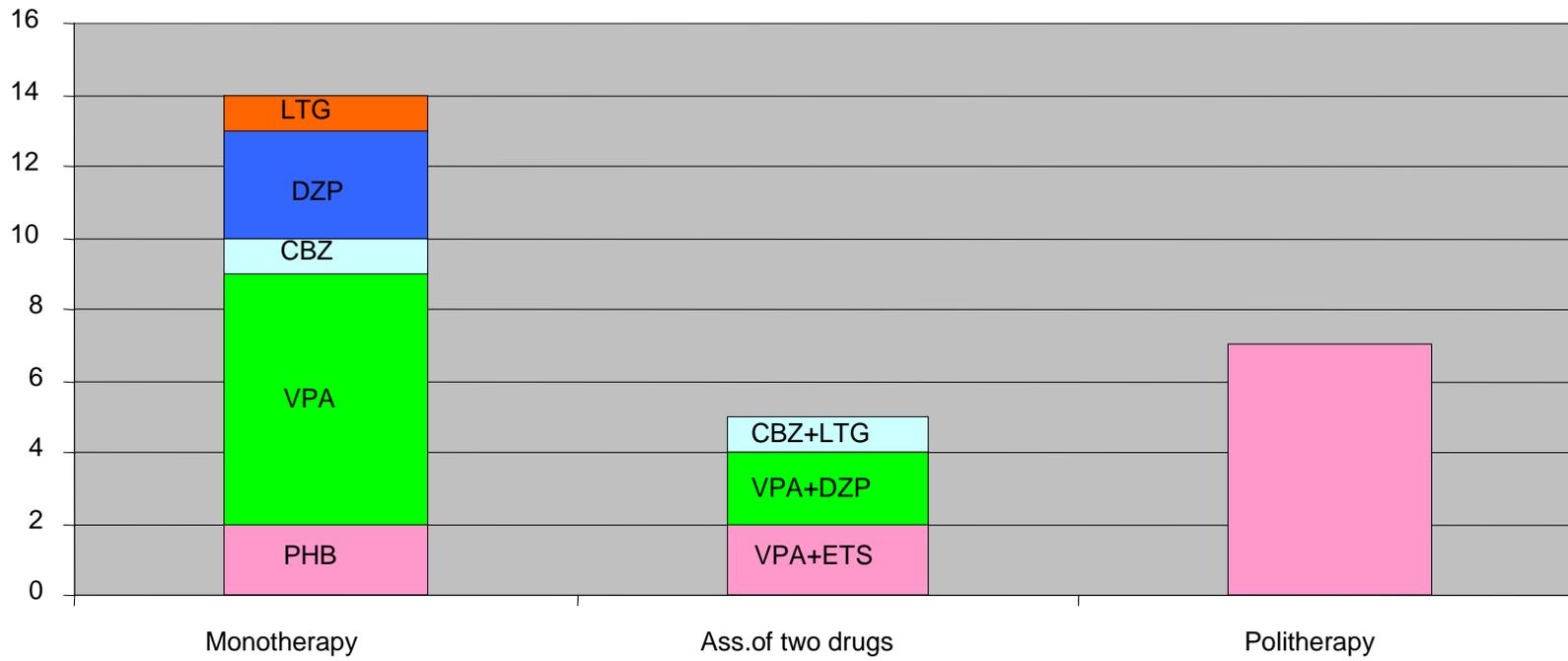
Autism Centre, Child Neurology and Psychiatry Unit, Department of Neurological Sciences, University of Bologna, Italy

Received 1 April 2010; received in revised form 2 July 2010; accepted 4 July 2010

Abstract

The occurrence of epilepsy in autism is variable; nevertheless, EEG paroxysmal abnormalities (PA) are frequently recorded in patients with autism, although the influence of epilepsy and/or EEG PA on the autistic regression has not been clarified yet. We examine a large sample of 345 inpatients with autism, divided into three groups: (1) patients without epilepsy and EEG PA; (2) patients with EEG PA but no seizures; (3) patients with epilepsy including febrile convulsions. The prevalence of epilepsy (24.9%) and EEG PA (45.5%) was higher than that reported in the general population. The significant differences among the three groups concerned autistic regression (comparison between groups 1 and 2, $p < 0.05$; comparison between groups 1 and 3, $p < 0.01$), cerebral lesions (comparison between groups 1 and 2, $p < 0.05$; between groups 1 and 3, $p < 0.001$), and symptomatic autism (comparison between groups 1 and 2 as much as comparison between groups 1 and 3, $p < 0.001$), which were prevalent in groups 2 and 3; while severe/profound mental retardation was more frequent in group 3 compared to group 1 ($p < 0.01$). Focal epilepsy (43.0%) and febrile convulsions (33.7%) were frequent in the third group with epilepsy. EEG PA were mainly localized in temporal and central areas (31.4%). Only 2.6% of patients had subcontinuous/continuous EEG PA during sleep. Seizures and EEG PA were not related to autistic regression. EEG PA occurred mainly in childhood, while epilepsy tended to occur ($p < 0.001$) as age increased. The age at onset of seizures had two peaks: between 0 and 5 and between 10 and 15 years with no difference between idiopathic and symptomatic cases. In 58.5% of subjects aged ≥ 20 years, epilepsy including febrile seizures occurred at some point of their lives, while cases with only EEG PA were less frequent (9.7%). The relationship among autism, EEG PA and epilepsy should be clarified and investigated. In autism, seizures and EEG PA could represent an epiphenomenon of a cerebral dysfunction independent of apparent lesions.

Antiepileptic Drugs



Disturbi del Comportamento ⇒ Disturbi Psichiatrici

- **Iperattività/deficit attentivo**
- **Aggressività**
- **Accessi di collera**
- **Comportamento dirompente**
- **Fobie**
- **Ansia**

- **Disturbo ossessivo compulsivo**
- **Sindromi ticcose**
- **Catatonìa**



DISTURBI DELL'UMORE E DELL'AFFETTIVITA'

- **Apparente assenza di reazioni emotive**
 - **Riso o pianto non motivato dalle circostanze**
 - **Riduzione o incremento dell'attività motoria**
 - **Abbassamento del tono della voce**
 - **Espressione di tristezza**
 - **Disegno monomorfo senza colori**
 - **Disturbi del sonno e dell'alimentazione**
-
- **Ansia**
 - **Depressione (Disturbo di Asperger)**

Molto spesso esordio in età adolescenziale o giovane adulta (Perry et al., 2001)



I farmaci più frequentemente utilizzati nei soggetti con DSA sono:

- **gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI),**
- **gli stabilizzanti dell'umore,**
- **gli antipsicotici (soprattutto atipici),**
- **i sedativi (utilizzati meno frequentemente per es. per problemi di sonno)**

- **E' consigliabile seguire nel tempo gli effetti dei farmaci, vegliare su eventuali effetti avversi o tossici e tenere conto di eventuali associazioni terapeutiche**

Antipsicotici tipici

- **L'alooperidolo** determina un miglioramento delle stereotipie (Anderson, 1989) e dell'apprendimento (Campbell, 1982)
- Associato ad effetti collaterali extrapiramidali come: distonie ad esordio acuto, discinesie alla sospensione e discinesie tardive (Campbell 1997)

Una review sistematica fatta da Jesner nel 2009 dell'utilizzo del risperidone nei DSA ha dimostrato:

- Efficacia nel trattamento dell'aggressività, irritabilità, comportamenti ripetitivi
- Effetti collaterali: aumento del peso, dell'appetito e sedazione

Loy et al., 2012 (review)

- 8 studi: 7 su *risperidone* e 1 su *quetiapina*
- Riduzione aggressività e problemi di condotta dopo un trattamento di 6 settimane
- Incremento ponderale
- Studi con risultati differenti
- Non studi per pazienti con età < 5 anni
- Necessità di ulteriori osservazioni per l'efficacia e la tolleranza del farmaco a lungo termine sia per il bambino che per il giovane

Linea Guida, 2011 sui trattamenti dei disturbi dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti del Ministero della Salute

Raccomandazioni

- Utilizzo del **risperidone** nel trattamento a breve termine di problemi comportamentali (irritabilità, ritiro sociale, iperattività e comportamenti stereotipati)
- Nei soggetti (bambini e adolescenti) che assumono risperidone il peso dovrebbe essere regolarmente monitorato
- Necessità di informare sui possibili effetti collaterali associati al trattamento e sul fatto che non sono disponibili al momento dati sull'efficacia e sulla sicurezza/tollerabilità del risperidone a lungo termine
- Informazioni sugli effetti collaterali associati al risperidone che interessano la popolazione pediatrica ma anche la popolazione adulta

Pringsheim, 2012

- 2 studi su **aripiprazolo** randomizzati, controllati e in doppio-cieco della durata di 8 settimane (Marcus 2009; Owen 2009)
- Effetti positivi su iperattività, irritabilità, stereotipie
- Effetti collaterali: aumento del peso, sedazione, tremore
- Necessità di studi di durata superiore

Linee guida 2011

Confermati I dati precedenti, utile anche nei comportamenti autolesionistici

In Italia l'utilizzo di aripiprazolo è *off label*, poiché il farmaco non è approvato per il trattamento dei disturbi comportamentali associati a DSA in età evolutiva

Non dati olanzapina, clozapina, ziprasidone, quetiapina

Hurwitz et al., 2012

- **3 studi su antidepressivi triciclici (clomipramina e tianeptina)**
- **Utilizzati per l'ansia e per il comportamento ossessivo-compulsivo**
- **Pochi pazienti di età differenti**
- **Non possibile raggiungere una conclusione**
- **Necessarie ulteriori ricerche**

Williams et al., 2010

- 7 studi riguardanti gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI): fluoxetina, fluvoxamina, fenfluramina e citalopram
- Utilizzati per l'ansia e il comportamento ossessivo-compulsivo
- Età soggetti arruolati variabile
- Numerosità delle popolazioni variabile
- Non dati per sertralina, paroxetina, escitalopram
- Non evidenza per trattare con SSRI bambini con autismo, **limitata per gli adulti con DSA**
- ***Valutare caso per caso se necessario trattare comorbidità nei DSA con DOC, depressione e ansia***
- Dati confermati dalle Linee Guida del 2011

Raccomandazioni

- Il **metilfenidato** può essere preso in considerazione per il trattamento dell'iperattività in bambini o adolescenti fino ai 14 anni con DSA
- il trattamento deve essere prescritto da un centro specialistico e deve essere dedicata una particolare attenzione all'accertamento diagnostico
- Prima di una somministrazione protratta, la tollerabilità del metilfenidato nei bambini dovrebbe essere verificata attraverso una dose test
- Gli effetti collaterali dovrebbero essere attentamente monitorati
- I dati scientifici a disposizione sono troppo scarsi per supportare raccomandazioni cliniche sull'utilizzo dell'atomoxetina

Arbaclofen (STX209)

- **Agonista del recettore GABA di tipo B (GABAB)**
- **Studio randomizzato, in doppio cieco, crossover, controllato con placebo in 63 soggetti con S. X Fragile**
- **Effetti avversi più comuni: sedazione (8%) e cefalea.**
- **Miglioramento comportamento e funzionamento sociale**

Studio controllato in corso per l'autismo

Treatment approaches for the autism spectrum disorders
Mintz et al., 2006

“...When choosing interventions for individuals with ASDs, it is imperative that clinicians rely on evidence-based practices that document efficacy and benefits that outweigh potential risks. **Unfortunately many commonly prescribed “therapies” in use today are based on anecdotal, word-of-mouth rather than empirical evidence...**The unfortunate consequence for the affected individuals and their families, as well as for providers who serve them, has been confusing array of therapeutic options, many of which lack a solid scientific foundation or even plausible basis...”

grazie

