

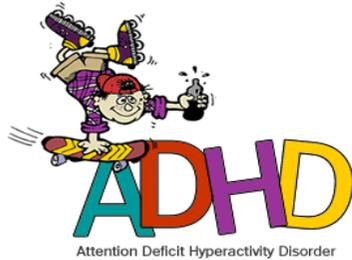
Luigi Mazzone

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
Neuropsichiatria Infantile, Università Tor Vergata



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

ADHD Versus Autismo



- **E' una reale comorbidità?**
- **Potrebbero essere considerate in uno spettro?**
- **E difficile fare una diagnosi differenziale?**



E' possibile una comorbidità tra **ADHD** e **Autismo**? Come dobbiamo considerare la comorbidità nella psicopatologia dell'età evolutiva?



ADHD e Autismo

Approccio dimensionale

- ...non è come la tubercolosi, l'epilessia o la malaria (cioè categoriale con chiari sintomi per la diagnosi)
- ...ma piuttosto come l'ipertensione o l'obesità (cioè con un approccio dimensionale dei sintomi)



Perché è difficile fare la diagnosi di ADHD in persone con autismo?

I sintomi autistici giocano un'azione di **MASCHERAMENTO** diagnostico sul riconoscimento di altri sintomi di disturbi in comorbilità tra cui l'ADHD

- Inoltre scale di valutazione utilizzate nella pratica clinica che **NON SONO VALIDATE** e non sono studiate specificatamente per i bambini con Autismo non aiutano a formulare una corretta diagnosi di comorbidità
- Valutare il **RUOLO** dell'ambiente sulla slatentizzazione o sul consolidamento di comportamenti iperattivi\impulsivi



La scorsa edizione del DSM- IV-TR manteneva il criterio che una diagnosi di Autismo precludesse una comorbidità di ADHD

Tuttavia numerose ricerche (ad es. Kolevzon 2007) avevano evidenziato un frequente “*overlap*” e comorbidità tra le due condizioni

Già nell’2001 Fombonne indicò che individui con Autismo avevano una maggiore probabilità di mostrare alti livelli di iperattività e impulsività rispetto ad altre condizioni psicopatologiche



J Abnorm Child Psychol (2009) 37:793–804

Comorbid Problems in ADHD: Degree of Association, Shared Endophenotypes, and Formation of Distinct Subtypes. Implications for a Future *DSM*

Rommelse et al.

oppositional defiant behavior in ADHD-patients. The latter finding (ADHD in combination with autistic traits) is still controversial, since the *DSM-IV* does not support a diagnostic combination of ADHD and autistic disorder (Corbett and Constantine 2006; Goldstein and Schwebach 2004). This may need to be reconsidered when developing the future *DSM*, since our findings and numerous previous findings suggest that ADHD is frequently associated with characteristics of autistic disorder (Corbett and Constantine 2006; Goldstein and Schwebach 2004; Leyfer et al. 2006).



Autismo + ADHD: corretta associazione?

Iperattività, disattenzione e impulsività sono i sintomi più comunemente presenti nelle persone con autismo (25%), seguiti da sintomi depressivi (14%), ansia di separazione (7%), DOC (6%) e DOP (5%).

	DSM-IV		Subsyndromal	
	N	(%)	N	(%)
Mood disorders				
<i>Depressive disorder (n = 109)</i>				
Major depressive episode (≥one episode)	11	(10.1)	15	(13.8)
Depression, NOS	3	(2.8)	NA ^b	
<i>Hypomanic/manic disorders (n = 106)</i>				
Manic episode	2	(1.9)		
Cyclothymia	1	(.94)		
Bipolar 1 disorder	2	(1.9)	1	(0.9)
Bipolar 2 disorder	1	(0.9)		
Hypomanic episode	1	(0.9)		
Mixed episode	2	(1.9)		
Schizophrenia, other	0	0		
Psychotic disorders				
<i>Anxiety disorders</i>				
Panic disorder	0	0		
Separation Anxiety (n = 101) ^a	12	(11.9)	7	(6.9)
Social Phobia (n = 94) ^a	7	(7.5)	3	(3.2)
Specific Phobia (n = 97)	43	(44.3)	NA ^b	
Generalized anxiety (n = 41) ^a	1	(2.4)	1	(2.4)
Obsessive compulsive disorder (n = 94)	35	(37.2)	5	(5.7)
Disruptive disorders				
ADHD (n = 85) ^a	26	(30.6)	21	(24.7)
ADHD subtypes				
Inattentive	17	(20.0)		
Hyperactive	3	(0.35)		
Combined	6 (0.70)			
Oppositional defiant disorder (n = 86)	6	(7.0)	4	(4.6)
Adjustment disorders				
Adjustment disorder, depressed mood	1	(0.9)	NA ^b	

Autismo + ADHD: Epidemiologia

Proportion of individuals with autism affected

Developmental

Intellectual disability ~45%

Language disorders Variable

Attention-deficit hyperactivity disorder 28-44%

Tic disorders 14-38%

Motor abnormality ≤79%

Psychiatric

Anxiety 42-56%

Depression 12-70%

Obsessive-compulsive disorder 7-24%

Psychotic disorders 12-17%

Substance use disorders ≤16%

Oppositional defiant disorder 16-28%

Eating disorders 4-5%

General medical

Epilepsy 8-30%

Gastrointestinal problems 9-70%

Immune dysregulation ≤38%

Genetic syndromes ~5%

Sleep disorders 50-80%

Behavioural

Aggressive behaviours ≤68%

Self-injurious behaviours ≤50%

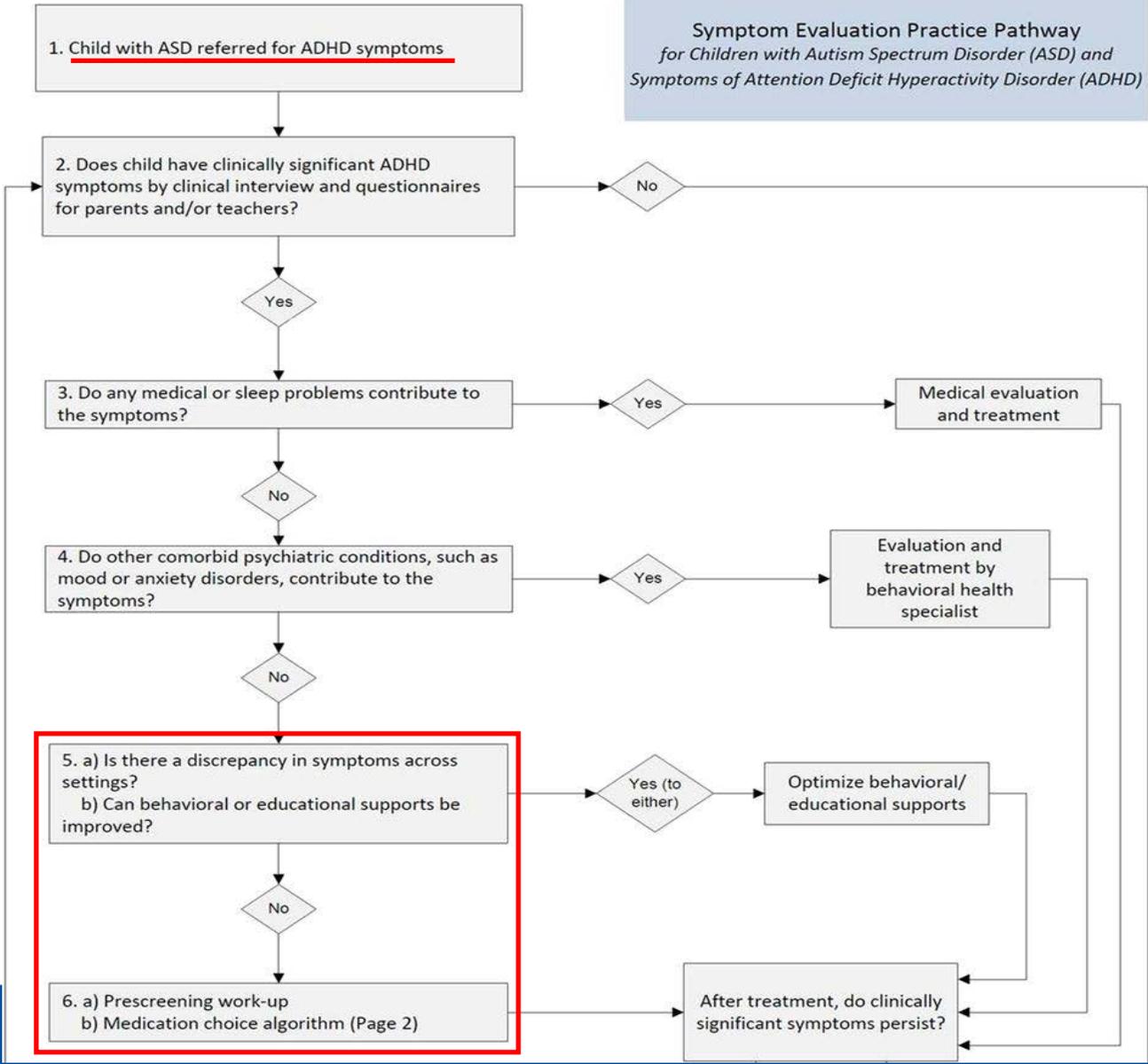
Pica ~36%

Suicidal ideation or attempt 11-14%



Epidemiologia.. nella pratica

Symptom Evaluation Practice Pathway for Children with Autism Spectrum Disorder (ASD) and Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)



Medical/Sleep problems

Mood/anxiety disorders



Sovrapposizione: Sintomi core



Neuroscience and Biobehavioral Reviews 35 (2011) 1363–1396

A review on cognitive and brain endophenotypes that may be common in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder and facilitate the search for pleiotropic genes

Rommelse et al.

ASD core features present in ADHD

- 1) Lack of awareness of the feelings of others (Nijmeijer et al., 2008b)
 - Reduced comprehension of the consequences of their behaviors for others (Nijmeijer et al., 2008b)
 - Poor social skills (Mikami, 2010)
 - Reduced empathy (Gillberg, 2007)
 - 2) Language delay (Hagberg et al., 2010)
 - Pragmatic language/communication difficulties (Geurts et al., 2010)
 - 3) Stereotypic behavior (Hartley and Sikora, 2009; Santosh and Mijovic, 2004)
- Sensory overresponsivity (Ghanizadeh, 2008)

ADHD core features present in ASD

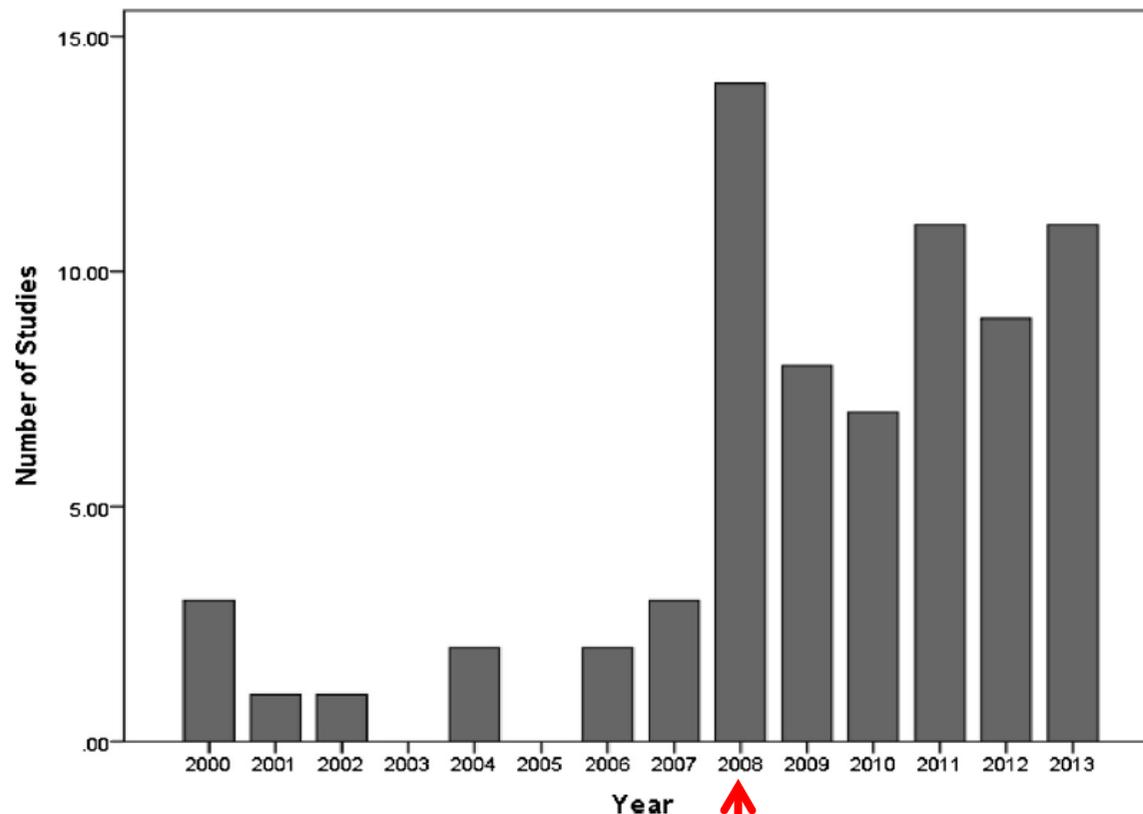
- 1) Attention problems (Gadow et al., 2006; Lee and Ousley, 2006; Sinzig et al., 2009)
- 2) Hyperactivity (Gadow et al., 2006; Lee and Ousley, 2006; Sinzig et al., 2009)
 - Impulsivity (Gadow et al., 2006; Lee and Ousley, 2006; Sinzig et al., 2009)
- 3) Emotion regulation problems (Loveland, 2005)



Research in Developmental Disabilities 35 (2014) 952–962

Commonly studied comorbid psychopathologies among persons with autism spectrum disorder

Johnny L. Matson, Paige E. Cervantes *



1° : ADHD (38 studi)

2° : Ansia (35 studi)

3° : Depressione (20 studi)

4° : DOC (12 studi)

5° : DOP (11 studi)

...

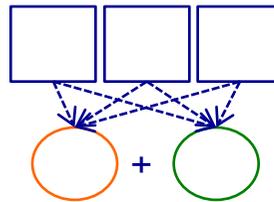


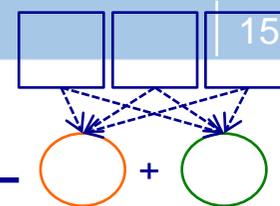
E' possibile inquadrare le due condizioni in uno spettro?



Autismo + ADHD: Teorie per spiegare l'associazione

- 1 Co-presenza di due disturbi separati dovuta a comuni fattori di rischio ambientali, neurobiologici e genetici?





Autismo e ADHD: Familiarità condivisa

Campione:

N=28.619 bambini, di cui 876 con ASD, ADHD o ASD+ADHD

Mamme ADHD=516

Mother Status

Control N=28103 ADHD N=516

FIRST BORN:

Child no disorder (obs. %)	97.10%	88.38%
Child ADHD	2.00%	9.30%
Child ASD	0.70%	1.74%
Child ADHD+ASD	0.20%	0.58%
Total	100.00%	100.00%

RANDOMLY SELECTED:

Child no disorder (obs. %)	96.49%	86.83%
Child ADHD	2.50%	10.27%
Child ASD	0.80%	1.74%
Child ADHD+ASD	0.21%	1.16%
Total	100.00%	100.00%

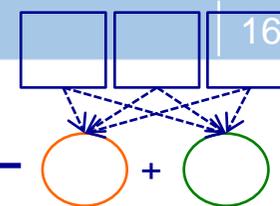
Risultati:

I primogeniti nati da madri ADHD hanno un rischio significativamente più alto di presentare:

- ADHD (6 volte maggiore)
- ASD (3 volte maggiore)



Autismo e ADHD: Fattori di rischio



Esposizione in utero alla nicotina:

ADHD: Forte associazione da recente revisione.

[Tiesler et al. ECAP, 2014]

ASD: Risultati contrastanti. Associazione solo con HFA.

[Lyll et al. Int J Epidemiol, 2014]

Età paterna:

L'età paterna superiore ai 35 anni aumenta significativamente il rischio nei figli di presentare **ASD ma non ADHD**, rispetto alla popolazione generale.

[Gabis et al. Pediatr Neurol, 2010]

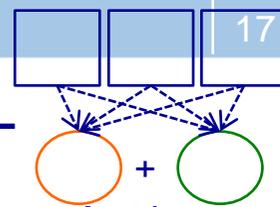
Disfunzioni tiroidee:

L'ipertiroidismo materno aumenta il rischio di ADHD, mentre l'ipotiroidismo aumenta il rischio di ASD.

[Andersen et al. BJOG, 2014]



Autismo e ADHD: Genetica



ADHD e ASD condividono l'alterazione di stessi processi biologici regolati da molte CNVs, appartenenti a 3 *pathways*:

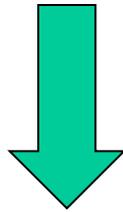
- recettori colinergici nicotinici
- divisione cellulare
- fattori di risposta ai farmaci

Pathway	Entrez ID	Gene Symbol	Chr	Start	End	No. of Hits (Combined Cases)
GO:42493	4363	ABCC1	16	15950935	16144432	11
GO:51301	54820	NDE1	16	15651605	15726491	11
PAN-PW44	4629	MYH11	16	15704493	15858388	11
GO:42493	368	ABCC6	16	16150923	16224838	11
PAN-PW44	1139	CHRNA7	15	30110018	30248541	11
GO:51301	57132	CHMP1B	18	11841426	11842697	2
GO:51301	26574	AATF	17	32380288	32488284	3
GO:42493	31	ACACA	17	32516040	32841015	3
PAN-PW44	80179	MYO19	17	31925712	31964838	2

I risultati non sono correlati alla presenza di disabilità intellettiva.



Il riconoscimento di endofenotipi clinici può aiutare a caratterizzare le due condizioni...



Circuiti neurobiologici condivisi

- **Funzioni esecutive**
- **Cognizione sociale e ToM**
- **Quoziente cognitivo**
- **Self regulatory control**



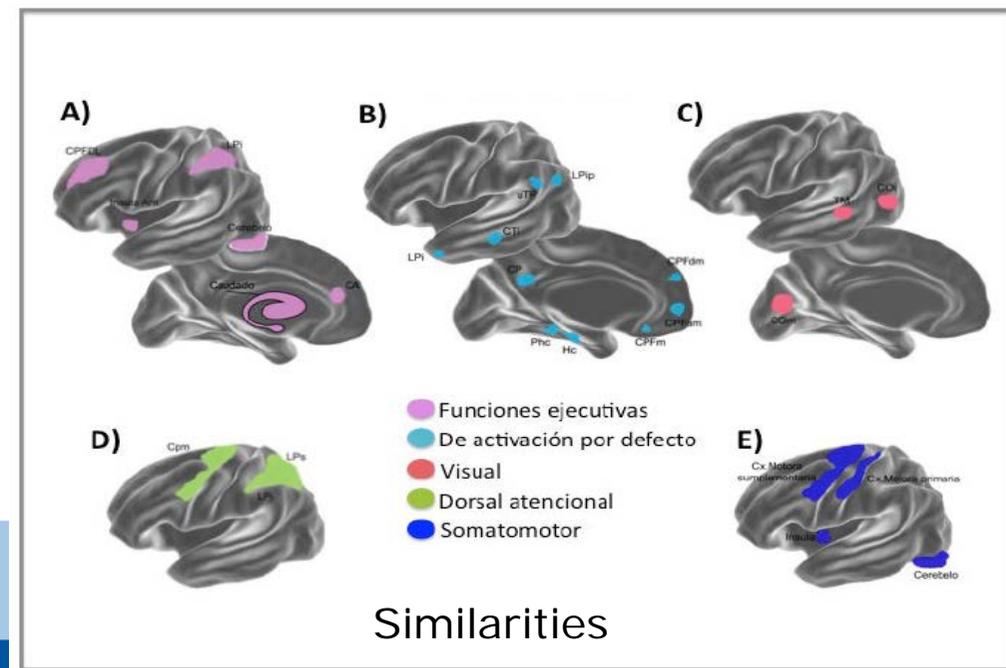
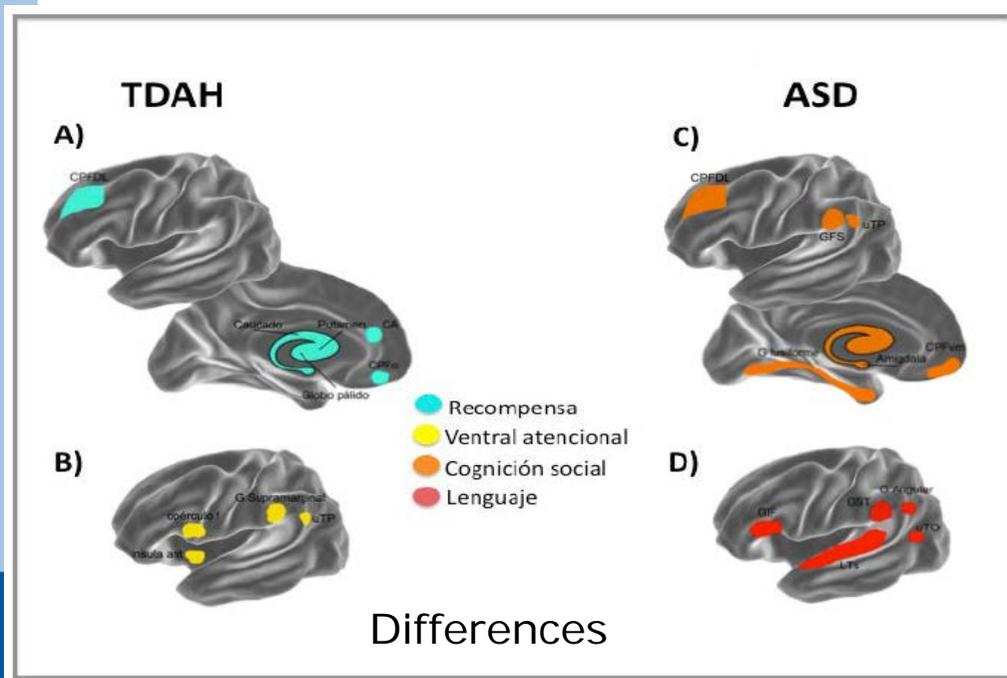
Autismo e ADHD: Neurobiologia/neuroimaging

A livello neuronale ASD e ADHD presentano alterazioni differenti in alcune aree e comuni in altre.

I sistemi comuni con alterazioni sovrapponibili sono quelli deputati:

- integrazione delle informazioni
- controllo motorio fine
- processi attentivi

e spiegherebbero le manifestazioni cliniche e comportamentali comuni ai due disturbi.



Autismo + ADHD: Profilo cognitivo

Funzioni esecutive

Domain	Related to			Estimated heritability
	ASD	ADHD	ASD+ADHD	
Executive functioning	↓ EF	↓ EF	Equally worse as single diagnosis (possibly resembling ADHD-only more)	>50%

Esistono differenze nel tipo di funzioni cognitive maggiormente compromesse: ADHD presentano più spesso deficit nel controllo inibitorio, mentre ASD nella flessibilità cognitiva.

Cognizione sociale e ToM

Domain	Related to			Estimated heritability
	ASD	ADHD	ASD+ADHD	
Social cognition Face and emotion recognition and theory of mind	↓ Face and emotion recognition and theory of mind	↓ Face and emotion recognition	Equally worse as single diagnosis groups	>90% face and emotion recognition

Esistono differenze nel corso dello sviluppo e in termini di severità: >> in ASD

Quoziente intellettuale

Domain	Related to			Estimated heritability
	ASD	ADHD	ASD+ADHD	
Intelligence	↓ Total IQ (mainly ↓ verbal IQ)	↓ Total IQ (mainly ↓ performance IQ)	Worse than in single diagnosis patients	30% in early childhood to 70% in adulthood

[Rommelse et al. J Autism Dev Disord, 2011;
Miranda-Casa et al. Rev Neurol, 2013]

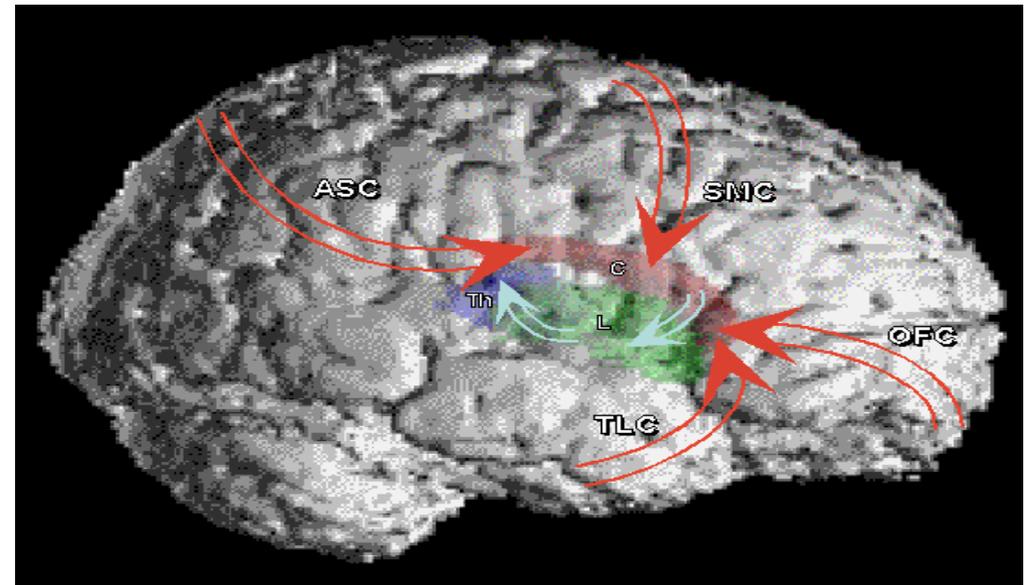


Self-Regulatory Control

Caratterizza lo sviluppo umano ed è fondamentale per controllare le nostre emozioni e i nostri impulsi

Quali funzioni sottointende:

- Attentional Processes
- Executive Functions
- Impulse Control
- Cognitive Control
- Inhibitory Control



Self-Regulatory control: sistema frontostriatale

La capacità di esercitare un controllo sui propri comportamenti tra cui affettività ed emozioni (self regularory control) si sviluppa parallelamente alla maturazione delle funzioni frontostriatali (Marsh, 2007; Casey, 2005; Rubia, 2006)...

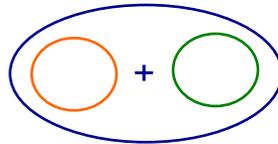
...per cui disturbi nella maturazione del self- regulatory control potrebbero contribuire allo sviluppo e alla slatentizzazione di diverse condizioni neuropsichiatriche dell' età evolutiva tra cui:

- Autism
- ADHD
- Affective illnesses
- Tourette' s Syndrome
- Obsessive-Compulsive Disorder (OCD)
- Addictions (substance abuse disorders)
- Bulimia Nervosa (BN)

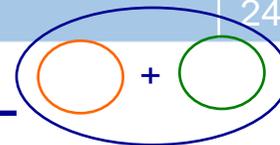


Autismo e ADHD: Teorie per spiegare l'associazione

- 1 Co-presenza di due disturbi separati dovuta a comuni fattori di rischio ambientali, neurobiologici e genetici?
- 2 **Differenti manifestazioni di un disturbo comune?**



Differenti manifestazioni di un disturbo comune



Journal of Child Psychology and Psychiatry 56:3 (2015), pp 228–247

Annual Research Review: Infant development, autism, and ADHD – early pathways to emerging disorders

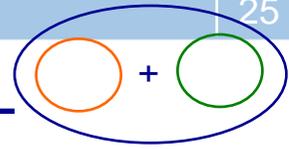
Mark H. Johnson, Teodora Gliga, Emily Jones, and Tony Charman

Alla luce delle numerose evidenze in autismo e ADHD di comuni:

- endofenotipi [Rommelse et al. *J Autism Dev Disord*, 2011]
- genetica [Martin et al. *JAACAP*, 2014; Smoller, *Am J Neuropsychiatr Genet*, 2013]
- fattori di rischio ambientali [Ronald et al. *Front Psychol*, 2011]
- coereditabilità [Musser et al. *JCPP*, 2014; Ronald et al., *J Child Psychol Psychiatry*, 2008]

i due disturbi potrebbero essere **manifestazioni differenti di un comune disturbo**





BRAIN CONNECTIVITY Volume 5, Number 6, 2015

Shared Brain Connectivity Issues, Symptoms, and Comorbidities in Autism Spectrum Disorder, Attention Deficit/Hyperactivity Disorder, and Tourette Syndrome

Janet K. Kern, David A. Geier, Paul G. King, Lisa K. Sykes, Jyutika A. Mehta, and Mark R. Geier

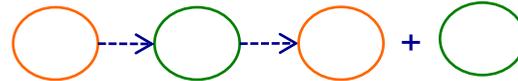
Autismo e ADHD (e TS) avrebbero una **comune neuropatologia**, che include aumentata connettività a corto raggio e ridotta connettività a lungo raggio, correlate a un insulto neuronale comune in epoca precoce (es., neurotossicità, neuroinfiammazione, attivazione microgliale cronica, citochine proinfiammatorie, stress ossidativo).

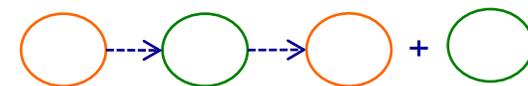
I tre disturbi, quindi, potrebbero avere un **eziologia comune**.



Autismo e ADHD: Teorie per spiegare l'associazione

- 1 Co-presenza di due disturbi separati dovuta a comuni fattori di rischio ambientali, neurobiologici e genetici?
- 2 Differenti manifestazioni di un disturbo comune?
- 3 **Uno dei due disturbi aumenta il rischio dell'altro?**





Problemi sociali: Non fanno parte dei sintomi *core* dell'ADHD, ma i bambini con ADHD sperimentano significative difficoltà in ambito sociale come conseguenza dei sintomi *core* dell'ADHD.

Disattenzione: disattenti durante l'organizzazione di un gioco

Impulsività: invadenti, esplosivi, scarso rispetto delle regole del gioco

Iperattività: intralcio e ostacolo nel gioco e nell'organizzazione delle attività



Rifiuto da parte dei pari (50-60%) [Barkley et al. J Consult Clin Psychol, 1990]

Numero ridotto di amici [Mikami, Clin Child Fam Psychol Rev, 2010]



Minori opportunità di sviluppare competenze sociali



Difficoltà della comunicazione e interazione sociale

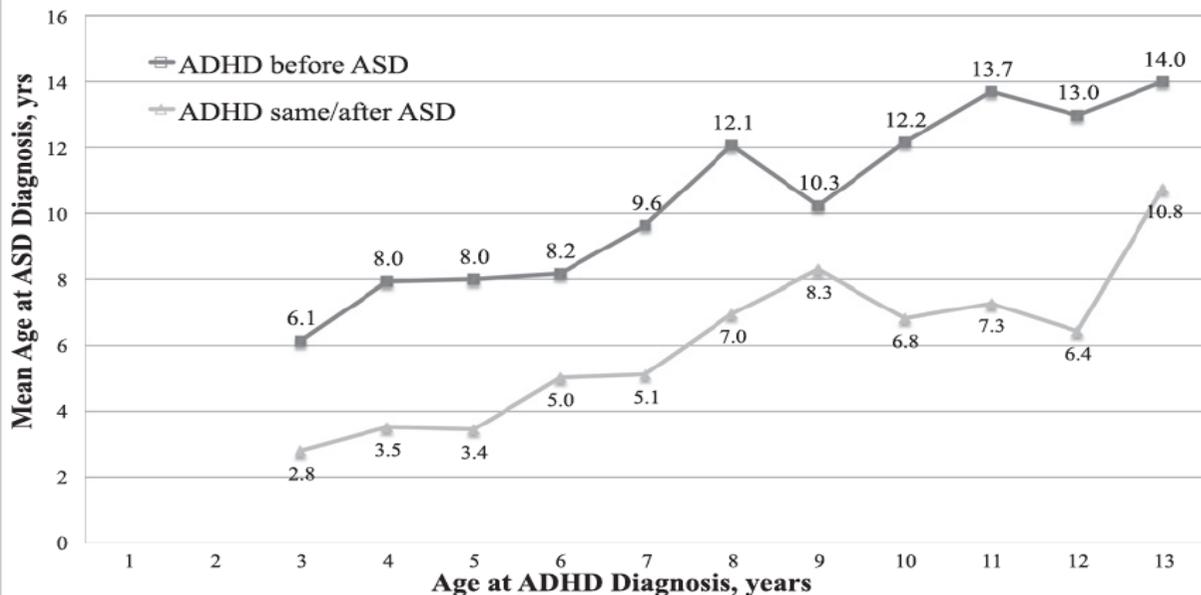
PEDIATRICS Volume 136, number 4, October 2015

Timing of the Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder

Miodovnik et al.

1.496 pazienti con autismo, di cui 705 con autismo e ADHD
 Il 45% (n=313) aveva ricevuto prima la diagnosi di ADHD
 Il 18% perde la diagnosi di ADHD

Age at ASD Diagnosis by Age at ADHD Diagnosis (n = 1451)



L'ADHD può mascherare l'autismo, ritardando la diagnosi di 3 anni circa.

Tale ritardo avviene a tutte le età e a prescindere dalla presenza o meno di disabilità intellettiva.



Autismo e ADHD: elementi per la diagnosi differenziale

	Autismo	ADHD
Età all'esordio	2-3 anni	5-6 anni
Disabilità intellettiva	20-80%	8-39%
Decorso	Cronico	Fluttuante
Prognosi	Cronicizzazione	Remissione (25%)
Anamnesi		
Ritardo motorio [Ozonoff, 2010]	++	+
Variazioni CC [Samango, 2014]	↑ da 6 mesi in poi	↓ alla nascita poi stabile
Attenzione [Elsabbagh, 2013]	↓ difficoltà a spostare l'attenzione	↓ difficoltà a mantenere l'attenzione



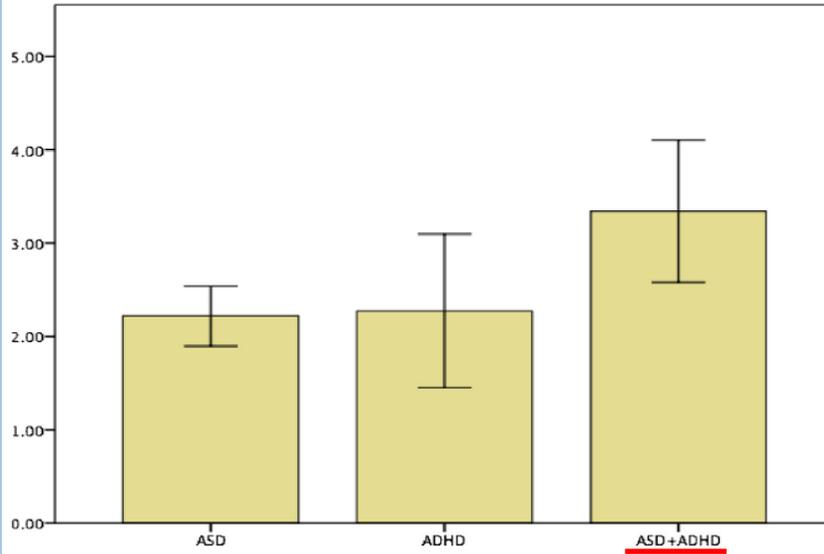
Elementi per la diagnosi differenziale

	ADHD	Autismo
Prognosi	Remissione del 65-70% dei casi	Cronicizzazione dei sintomi nucleari
Linguaggio	Normale	Assente o atipico
Funzioni esecutive	Compromesse	Compromesse
Condizioni cliniche associate	Patologie tiroidee, abuso di sostanze, disturbi del sonno, anomalie EEG	Epilessia, Sclerosi Tuberosa, X Fragile, Sintomi gastrointestinali, altri disordini metabolici

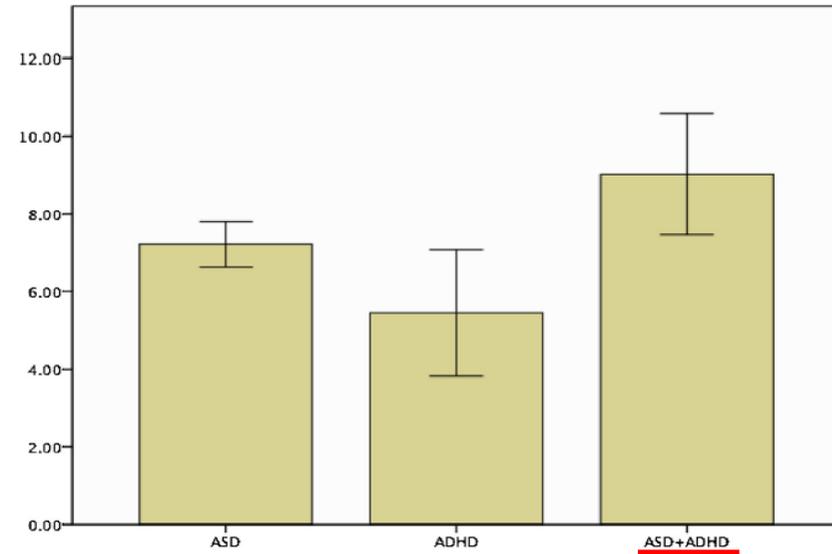


Autismo + ADHD: Comorbidità

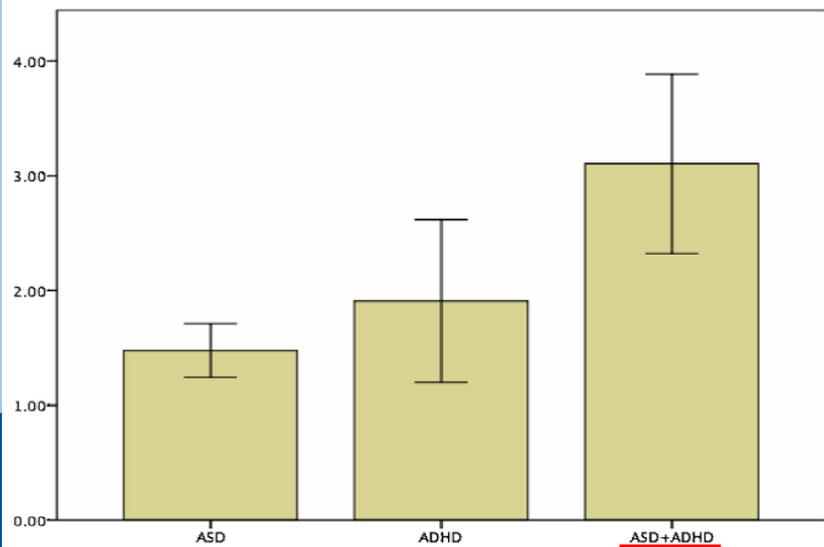
Ansia/depressione



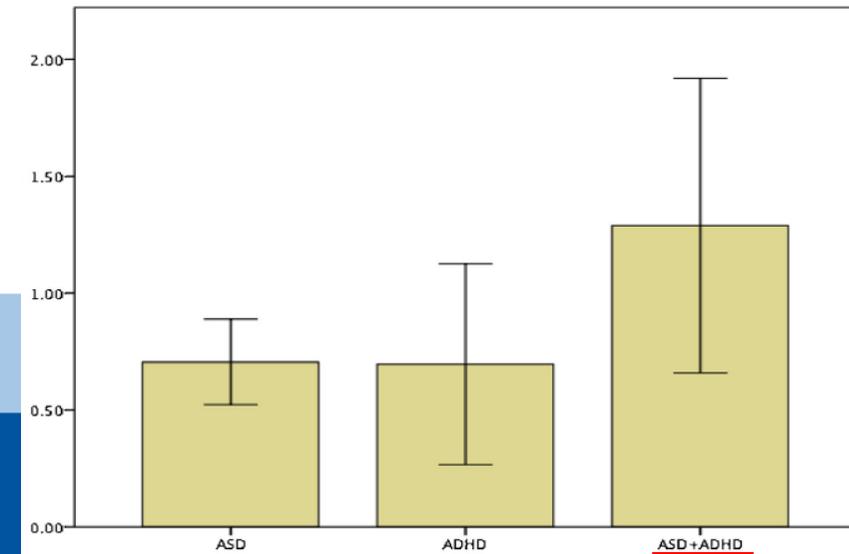
Irritabilità/aggressività



Disturbi della condotta



Restrizione dell'assunzione di cibo



Autismo + ADHD: Comorbidità

Epilessia

- Epilessia in ASD (7-46%), più spesso di tipo focale e in pazienti con ID
- Pazienti con epilessia hanno un rischio più alto di presentare ADHD, ADHD in epilessia (12-70%)

Locus	Epilepsy	Autism spectrum	ADHD
2p16.3	Severe early onset epilepsy	+	+
4p12	Neonatal seizures	+	+
6p21.32	CAE, GTCS, myoclonic seizures, drop attacks, partial complex seizures	+	+
7q35-q36	CDFE generalized seizures	+	+
15q13.3	CAE, JAE, JME, GTCS, Rolandic epilepsy	Classic autism PDD-NOS Asperger syndrome Autistic features	+

L'associazione tra epilessia, autismo e ADHD potrebbe essere correlata a un'alterazione precoce di alcuni sistemi neurobiologici (plasticità sinaptica, trasmissione gabaergica, connettività funzionale)

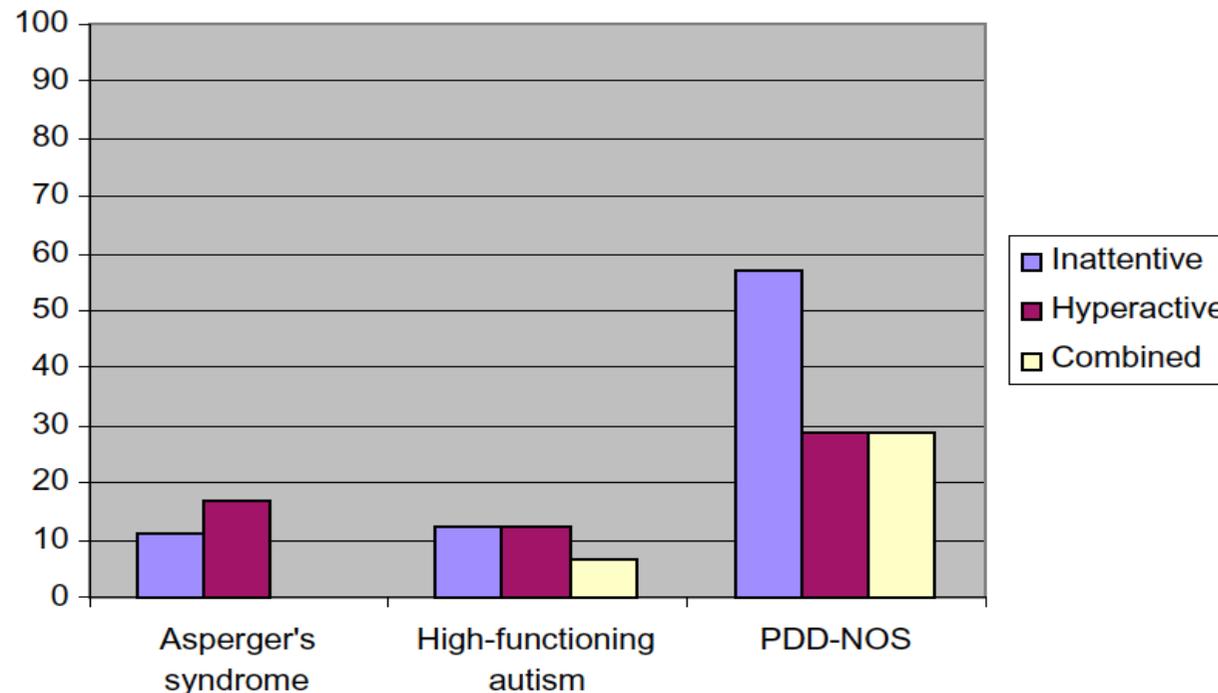


Autismo + ADHD: nel corso del tempo che succede?

La comorbidità autismo + ADHD nel corso del tempo è poco studiata.

La percentuale di autismo + ADHD negli adulti è del 37%,
maggiore rispetto alla popolazione generale

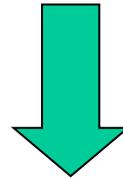
I sintomi autistici sono molto più stabili rispetto ai sintomi ADHD, che mostrano un'ampia variabilità nel corso del tempo.



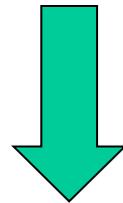
[Johnston et al. Autism Res, 2013]



E' fondamentale il riconoscimento dell'associazione tra le due condizioni in quanto



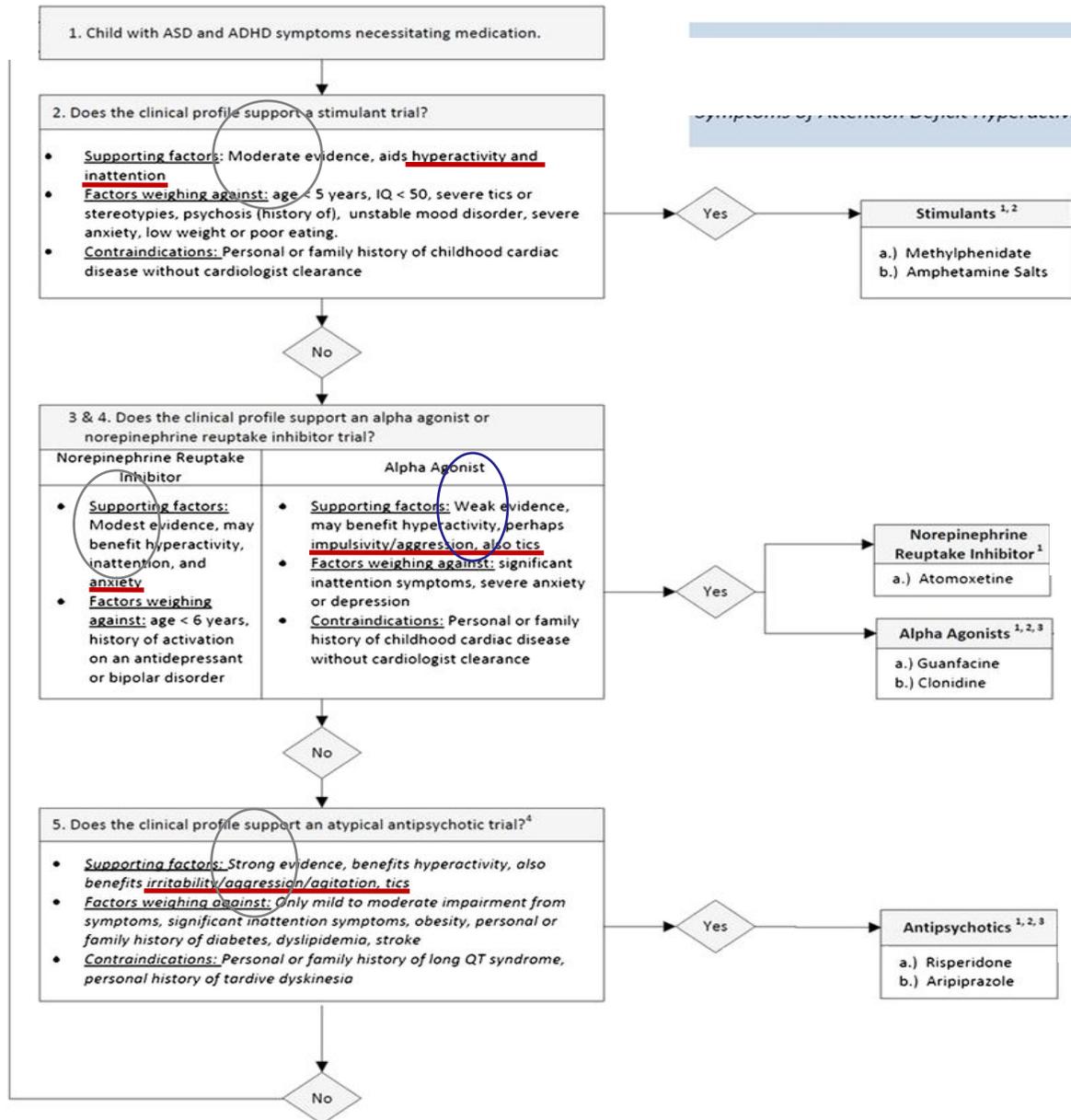
L'associazione tra le due sindromi rende il bambino autistico ancora più difficilmente gestibile rendendo quasi "impossibile" l'esercizio della funzione genitoriale ed educativa in qualsiasi contesto



Le indicazioni di trattamento vanno scelte e adattate (in termini di intensità e durata) alle dimensioni psicopatologiche presenti (piuttosto che alla categoria diagnostica) e a come queste interagiscono fra loro e a come di modificano nel tempo e nel corso del trattamento

Autismo + ADHD: Trattamento farmacologico

(multi studi)



MPH (n° RCT=3)

Responder: 49% in ASD [RUPP, 2012]
Responder: 70-80% in ADHD [MTA, 2004]
 - su irritabilità
 + su stereotipie e attenzione condivisa

ATOMOXETINE (n° RCT=1)

- su disattenzione

GUANFACINE (n° RCT=1)

CLONIDINE (n° RCT=0)

RIPERIDONE (n° RCT=5)

Responder: 70% in ASD [RUPP, 2012]

ARIPIPIRAZOLO (n° RCT=2)



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

[Mahajan et al. Pediatrics, 2012]

Neurotherapeutics (2012) 9:518–530

Treatment for Co-Occurring Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder

Naomi Ornstein Davis • Scott H. Kollins

Approccio cognitivo-comportamentale

Tecniche utili in entrambi: apprendimento imitativo (*modeling*), condizionamento operante e apprendimento senza errori.

(comportamento, regolazione emotiva, le competenze relazionali)

Parent Training (differente scopo)

ADHD: gestione del comportamento

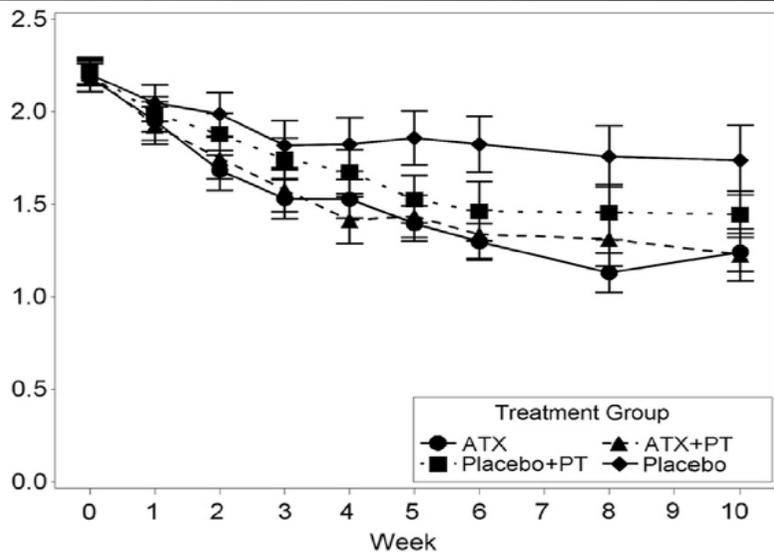
ASD: promuovere lo sviluppo di competenze



Autismo + ADHD: Trattamento combinato

(pochi studi)

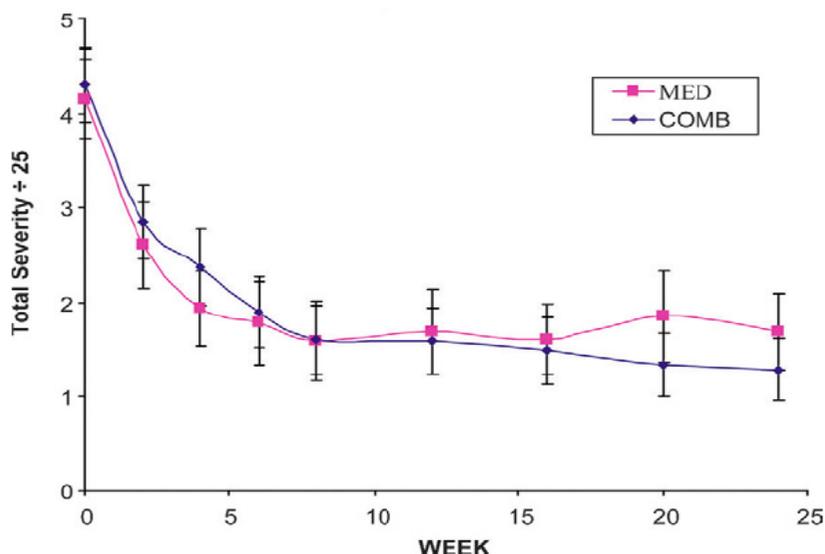
ATX = PT+ATX < PT+Pla < Pla



I bambini che avevano ricevuto solo atomoxetina mostravano un miglioramento della sintomatologia ADHD simile a quelli in trattamento combinato. Risposta simile a MPH (49%), ma minori effetti collaterali (ATX: riduzione dell'appetito)
Responder: 45%

[Handen et al. JAACAP, 2015]

Risp+PT > Risp



I bambini che avevano ricevuto il trattamento combinato mostravano un significativo miglioramento in aggressività e iperattività rispetto al solo farmaco, e a dosaggi inferiori (2.26 vs 1.98 mg/die)
Responder: 80%

[Aman et al. JAACAP, 2009]



Bambino Gesù
 OSPEDALE PEDIATRICO

Autismo e ADHD: Conclusioni e prospettive future

Alcuni sintomi core dell'autismo si presentano anche in ADHD, e viceversa. E' importante eseguire una corretta interpretazione dei sintomi e riconoscere l'eventuale mascheramento diagnostico effettuato dai sintomi ASD.

Ricordarsi che l'associazione ASD + ADHD aumenta il rischio di presentare altri disturbi (es. ansia e depressione, irritabilità/aggressività).

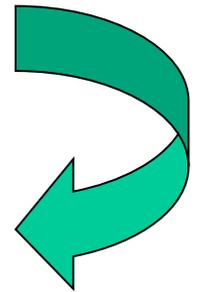
L'associazione ha un importante impatto soprattutto nel peggiore la sintomatologia ASD, nel peggiorare l'outcome e nel rendere più gravoso il carico familiare



Messaggio finale...

- ✓ Quadri Clinici fenomenicamente differenti possono essere sottesi da condizioni neurobiologiche simili.
- ✓ L'individuazione degli aspetti “nucleari” di ciascuna psicopatologia e delle strutture biologiche ad essi correlati permetterebbe (attraverso la ricerca degli endofenotipi):

- ❖ **Un approccio terapeutico più individualizzato**
- ❖ **Una evoluzione degli studi di genetica psichiatrica**



Tale modello potrebbe rappresentare un superamento della mera diagnosi “categoriale” ed un collegamento tra le patologie dell'infanzia, dell'adolescenza e dell'età adulta



Grazie per l'attenzione e Buon Natale

