

Psicopatologia psicotica e autismo: l'eredità di Bleuler, Kanner e Asperger...

Roberto Keller

**Centro pilota regione Piemonte
disturbi spettro autistico
in età adulta**

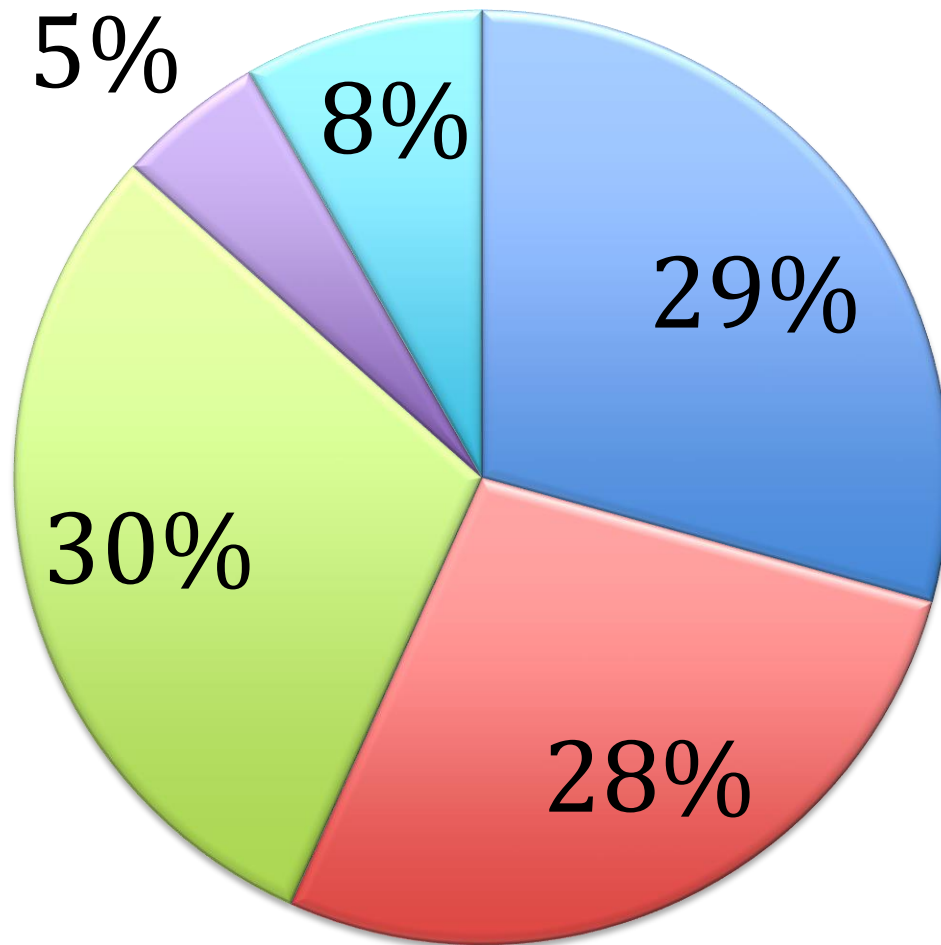
**Dipartimento di salute mentale
ASL Città di Torino cso Francia 73 Torino
011-4336129
roberto.keller@aslto2.piemonte.it**

Ruolo del Centro Pilota Autismo Adulti



Dal 2009 in Torino, l'ambulatorio pubblico per i Disturbi dello spettro autistico della ASL To2 si occupa in modo specifico di diagnosi e orientamento all'intervento per persone che soffrono di disturbi dello spettro autistico di tutti i livelli di gravità e di valutare e orientare anche i disturbi psicopatologici associati (depressione, ansia, psicosi..), **ma anche di vederne I TALENTI**

Diagnosis of Autism - DSM 5 (N=350)



- Severity level I
- Severity level II
- Severity level III
- No autism
- Under evaluation

Nella valutazione e presa in carico della persona con autismo ci troviamo di fronte in adolescenza e età adulta a tre questioni:

-MISDIAGNOSI

-COMORBIDITA', PSICOSI E AUTISMO

-EVOLUZIONE PSICOTICA

**SCHIZOFRENICA DI FORME A PARTENZA
AUTISTICA**



Research Article

Open Access

Misdiagnosis of High Function Autism Spectrum Disorders in Adults: An Italian Case Series

Candida Claudia Luciano^{1*}, Roberto Keller², Pierluigi Politi³, Eugenio Aguglia⁴, Francesca Magnano⁴, Lorenzo Burti⁵, Francesca Muraro⁵, Angela Aresi², Stefano Damiani³ and Domenico Berardi¹

¹Department of Medical and Surgical Sciences (DIMEC), University of Bologna, Bologna, Italy

²Clinic of Pervasive Developmental Disorders in Adulthood ASL To 2, Turin, Italy

³Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy

⁴Department of Clinical and Molecular Biomedicine "Policlinico-Vittorio Emanuele" U.O.P.I. Psychiatry, University of Catania, Catania, Italy

⁵Department of Psychiatry, University of Verona, Verona, Italy

Abstract

High Function (HF) Autism Spectrum Disorders (ASD) in adulthood is highly prevalent but insufficiently recognized. In Italy, in particular, awareness of this condition is still insufficient and many psychiatrists have no cases of HF ASD to mention. Adult patients with HF ASD come to the attention of Mental Health Services complaining of difficulties within their social context and interpersonal relationships.

Objectives: Describe emblematic clinical examples of misdiagnosed HF ASD to understand reasons that

La mancanza di diagnosi nell'adulto è un problema diffuso

or symptoms that conduct patients to ask help, cases can easily suggest other psychiatric or personality disorders. Diagnosis becomes clear only after considering all the clinical features and a detailed developmental history.

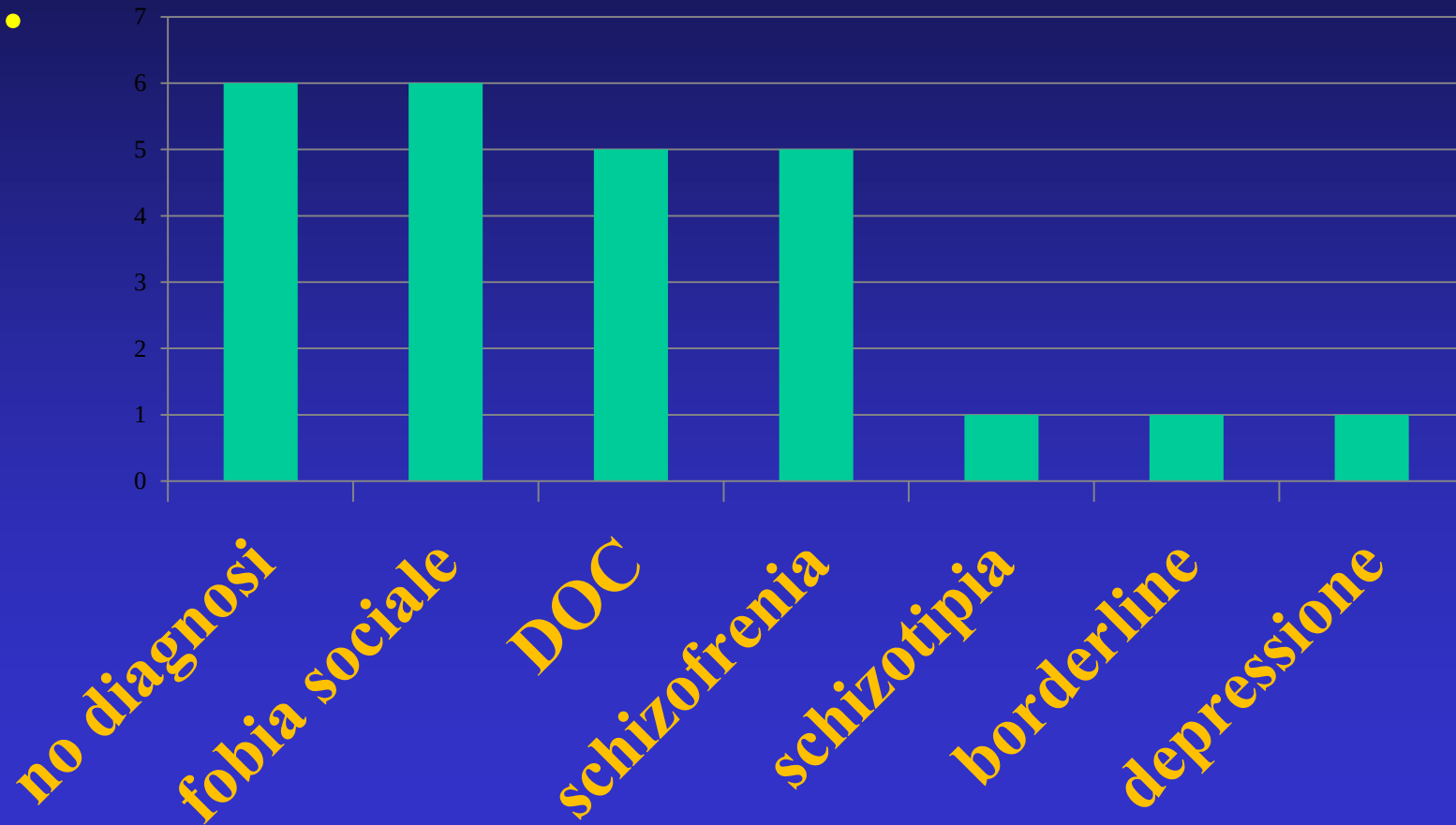
Conclusion: Psychiatrists who have insufficient experience of ASD may overlook some symptoms of the overall clinical picture and misdiagnose ASD as personality disorders, schizophrenia, phobia or even as a non-psychiatric condition, so is hopeful for future increased knowledge about HF ASD in adulthood.

Una radice semantica comune : Il concetto di autismo nasce nella schizofrenia



Bleuler (1911) inserisce l'autismo tra i sintomi fondamentali per la diagnosi di schizofrenia
Kanner (1943) e Asperger (1944) lo riprendono

Il 20 % dei pazienti di età compresa tra 18 e 64 anni che giunge all'ambulatorio non ha una diagnosi di disturbo dello spettro autistico ma di:



Short Communication

<http://www.alliedacademies.org/neurology-and-neurorehabilitation-research/>

Detecting high functioning autism spectrum disorders among neurological and medical patients in adulthood: A brief checklist to suspect the diagnosis.

Roberto Keller*

Adult Autism Center, Health Unit ASL City of Turin, Torino, Italy

Accepted on May 07, 2017

Table 1. In 95 adult new out-patient referring to our centre in one year, 20 has no diagnosis or a other psychiatric diagnosis

Age of first ASD diagnosis	Gender	Before diagnosed as	Checklist score
25	M	social phobia	10
49	F	social phobia	11
33	M	no diagnosis	11
19	M	no diagnosis	11
19	M	social phobia	11
22	M	social phobia	11
31	M	OCD	10
32	M	social phobia	10
19	M	OCD and tic disorder	11
50	M	no diagnosis	11
64	M	schizophrenia paranoid	11
50	M	schizophrenia negative	10
24	M	schizotypal personal isord	12
41	M	no diagnosis	11
43	M	OCD	11
29	M	no diagnosis	11
44	M	schizophrenia paranoid	10
32	M	OCD	10
24	M	no diagnosis	10
19	M	OCD and defiant personal dis	11

Strumenti diagnostici specifici: LA DIAGNOSI E' CLINICA

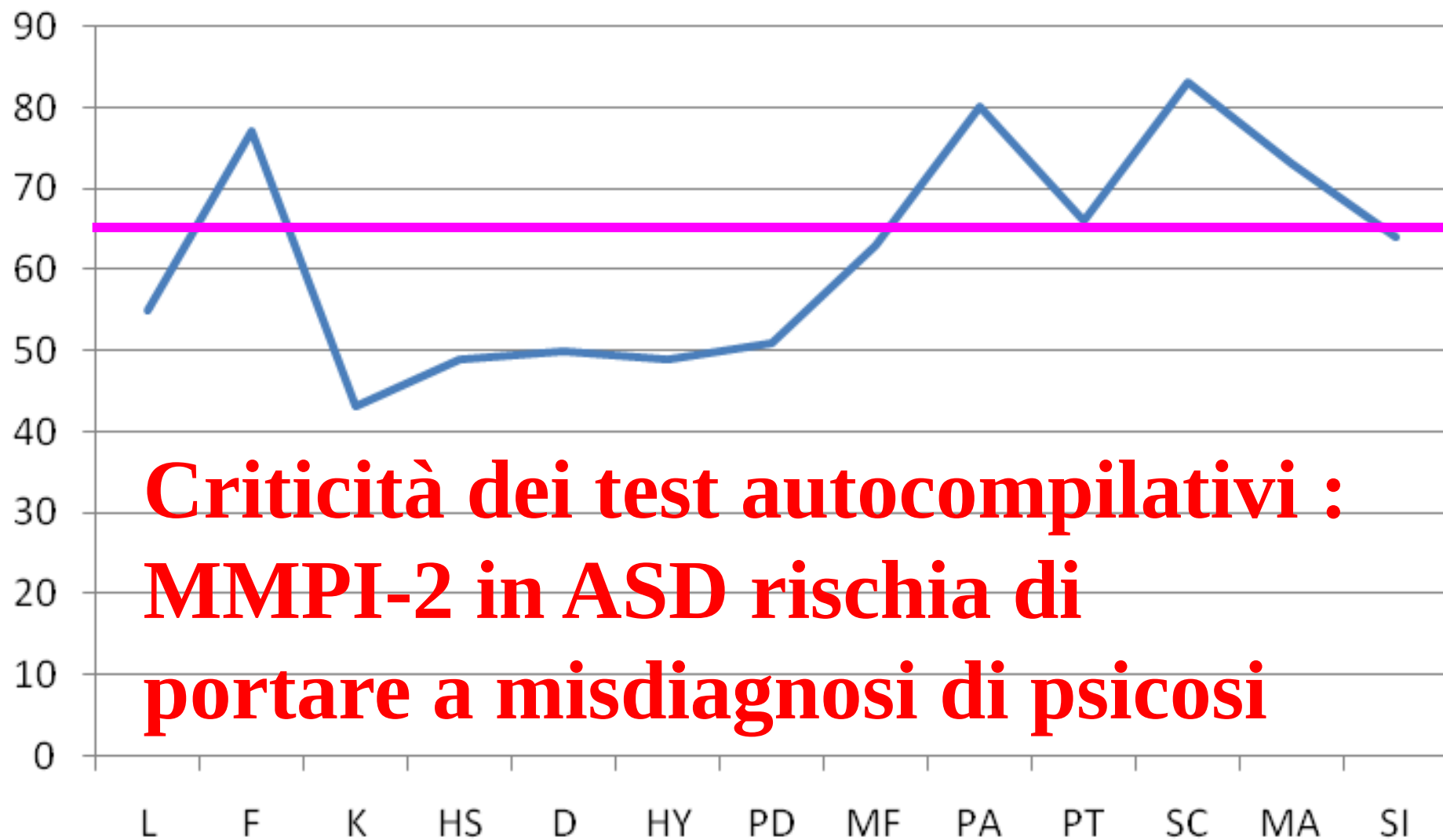
**Anamnesi accurata dei primi anni di vita e delle
modalità di esordio clinico**

Screening: AQ-EQ / STADI

Diagnosi: ADOS /ADI-R/ RAADS

Psicopatologia: SCID I e II, MMPI, Rorschach, SPAID

**Approfondimento funzionale: Valutazione del profilo
cognitivo e batteria neuropsicologica completa**



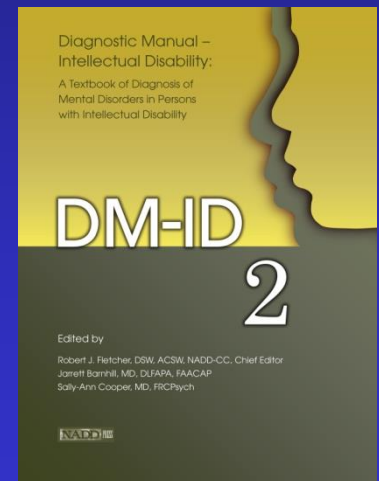
**Criticità dei test autocompilativi :
MMPI-2 in ASD rischia di
portare a misdiagnosi di psicosi**

MANUALI DIAGNOSTICI PER I DI/ASD

**Diagnostic Criteria for Learning Disability
(DC-LD; 2001) adattamento dell'ICD-10 del
Royal College of Psychiatrists (UK)**



**Diagnostic Manual –Intellectual Disability
(DM-ID2; 2016) adattamento del DSM 5
della National Association for Dual
Diagnosis (USA)**



SINTOMI DISPERCETTIVI IN PRESENZA DI DISABILITA' INTELLETTIVA.

ALLUCINAZIONI VISIVE : fissa con lo sguardo una zona dell'ambiente, in cui non sembra esserci nulla di particolarmente interessante o girarsi d'improvviso verso il nulla

ALLUCINAZIONI VISIVE O UDITIVE : fa cenni col capo verso nessuno o fa gesti con le mani con valore reattivo o comunicativo verso nessuno;
Si copre gli occhi o le orecchie con le mani o le dita o oggetti

ALLUCINAZIONI VISIVE O TATTILI

- Si muove come se stesse difendendosi o combattendo**
- Si muove come se stesse amoreggiando**
- Fa gesti come se volesse togliersi qualcosa dalla pelle o dal corpo**

ALLUCINAZIONI CENESTESICHE

- indossa indumenti pesanti, aderenti o vestiti con molti strati di indumenti per impedire la fuoriuscita di parti del corpo

- fasciarsi le caviglie o i polsi o il corpo con materiali vari o foulard in modo inadeguato al contesto

ALLUCINAZIONI OLFATTIVE

ispeziona con il naso oggetti, cibo o bevande con intensità esagerata e inusuale PER IL SOGGETTO

fa smorfie o si allontana come se percepisse odori insopportabili

emette suoni col naso come se sniffasse o odorasse l'aria per verificare la presenza di cattivi odori

SINTOMI PSICOTICI ESPRESSI SUL PIANO COMPORTAMENTALE

DISORGANIZZAZIONE: non riesce PIU' a concludere sequenze di azioni, mostra comportamento **INSOLITAMENTE** disorganizzato o si esprime in modo **INSOLITAMENTE** disorganizzato o incoerente

PERSECUTORIETA': mostra atteggiamenti di diffidenza nei confronti degli altri e/o comportamenti sostenuti da ostilità ingiustificata o si nasconde quando esce all'aperto

Quindi nella diagnosi differenziale, per l'autismo

1. Insorgenza dei sintomi entro gli otto anni

2. Specificità della alterazione sensoriale

3. La valutazione testistica attuale può dare dei falsi positivi e se non confermata dal punto 1 non è sufficiente per fare diagnosi di disturbo dello spettro autistico

4. Valutazione neurometabolica e genetica

REVIEW

Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults

F. Sedel · N. Baumann · J.-C. Turpin · O. Lyon-Caen ·
J.-M. Saudubray · D. Cohen

Es. Malattia di WILSON: alterazione metabolismo del rame (<ceruloplasminemia, > cupruria, < cupremia, quadri psichiatrici che possono precedere il quadro extrapiramidale, associati a quadri di epatopatia e con alterazioni dei gangli della base e oculari (anello Kayser Fleisher).

DISTURBI PSICOTICI in microdelezione 22q11

6- 12 anni : 2%

13-17 anni : 10 %

18-25 anni : 23 %

26 – 35 anni : 41 %

> 36 anni : 42 % SINDROME DI GEORGE

1:2000/4000 nati vivi

cardiopatie

anomalie palato

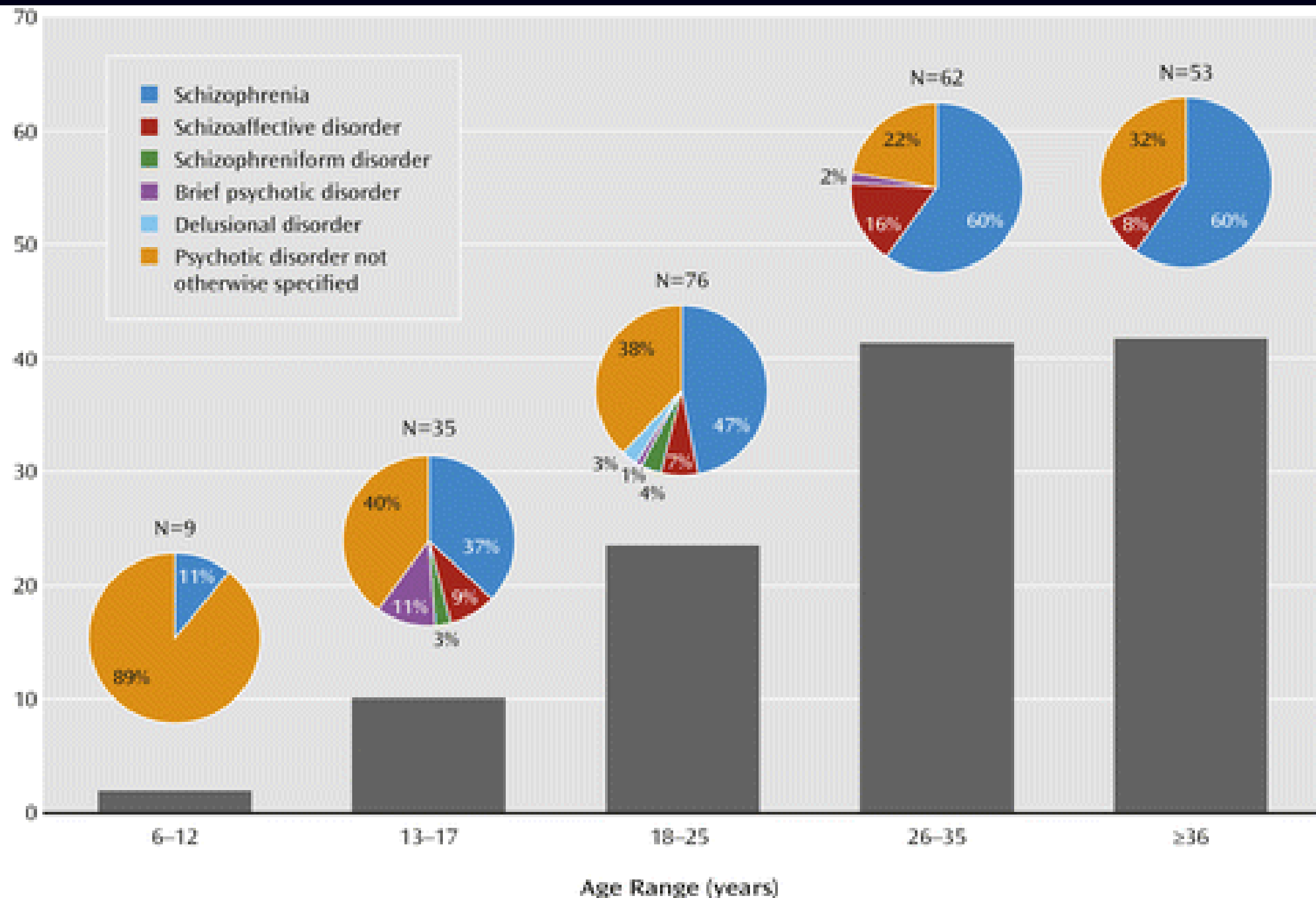
ipocalcemia

alter. immunitarie

mutaz. de novo 90%

ricorrenza 50%

Prevalence of Schizophrenia Spectrum Disorders (%)



DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO nella microdelezione 22q11

6- 12 anni : 13%

13-17 anni : 26 %

18-25 anni : 16 %

**coinvolgimento del
mGluR network gene**

Wenger 2015

LA COMORBIDITA' PSICOSI E AUTISMO

L'AUTISMO E' UN MODO DI FUNZIONARE DELLA MENTE E DELL'ORGANISMO CHE INTERAGISCE CON UN AMBIENTE

**IN RELAZIONE ALLA INTERAZIONE CON L'AMBIENTE
L'AUTISMO SI MODIFICA NEL CORSO DEGLI ANNI**

IN SEGUITO A TRIGGER E STRESSOR AMBIENTALI (ES MANCATO TRATTAMENTO CORRETTO, BULLISMO, SOSTANZE, ...) OSSERVIAMO IL PRESENTARSI DI COMORBIDITA' PSICOTICHE (PARANOIDI, CATATONICHE...) O LO SVILUPPO DI DISTURBI DI PERSONALITA', OLTRE CHE DELL'UMORE E ANSIA...



Diagnostic Characteristics of Psychosis and Autism Spectrum Disorder in Adolescence and Adulthood. A Case Series

Roberto Keller¹, Alessandro Piedimonte¹, Francesca Bianco¹, Stefania Barl¹ and Franco Casada^{2*}

¹Centre for Autism Spectrum Disorder in Adulthood ASL To2 Turin Italy

²ICCS-IRP, Koelliker Hospital and Department of Psychology, University of Turin, Turin, Italy

³Focus Lab, Department of Psychology, University of Turin, Turin, Italy

*Corresponding author: Roberto K, Centre for Autism Spectrum Disorder in Adulthood ASL To2 Turin Italy, via Francia 73 10136 Torino Italy, Tel: + 390114306122; Fax: + 39011740092; E-mail: roba2003@libero.it

Rec date: November 10, 2015; Acc date: January 14, 2016; Pub date: January 21, 2016

Copyright: © 2016 Keller R, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Introduction

The relationship between psychosis and autism spectrum disorder was present since the first definition of "autism" itself. Indeed, Kanner, in his description of the first autistic patients, takes the term autism from Bleuler, who had collocated this symptom within the core clinical characteristics of schizophrenia. Initially and until the DSM III, the complex relationship between schizophrenia and autism have been characterized by an almost complete overlapping between childhood schizophrenia and autism disorder. This overlapping was followed, later, by a division of these two disorders. Nowadays, in the DSM 5, it is possible to define comorbidity between autism and schizophrenia when in a patient are present both the positive symptoms of schizophrenia (SCZ) as well as the characteristics of the autism spectrum disorder (ASD). Indeed, numerous are the neurobiological links between SCZ and ASD, in particular at a genetic level [1-5].

However what are the clinical relationships between psychotic disorders and ASD? What are the different clinical characteristics of this possible comorbidity? Often, there is a possibility of a misdiagnosis of the ASD during adolescence-adulthood because of a

syndrome diagnosis. During our meeting with the sister, she tells us that she recognizes in her son the same characteristics found before in the brother (our patient) during his childhood. During the patient history, different stereotyped behaviours emerge and also a history of motor oscillations during childhood. These oscillations were so marked that his school peers called him "the pendulum-boy". His interests were always centered on his philosophical-political studies with a restricted fixed topic. He always lived with his mother, which at the time of writing this manuscript, is 90 years old.

The patient often contacts the old psychiatrist who was in charge of his therapy when he was in the hospital, the psychiatrist remembers him clearly because the patient, since he left the hospital, calls him every day until now and tells him about the same philosophical-political topic. We also called his old psychiatrist, asking him if the behavior of this patient was like the other schizophrenic patients that were in the hospital at that time and he literally told us "he is schizophrenic as I am a cucumber". So the old psychiatrist recognized a clinical difference in this patient compared with others schizophrenic inpatients

Reazioni paranoidee transitorie: es da bullismo,
mancata comprensione ambientale

Soprattutto in pazienti non diagnosticati come Asperger e che non hanno consapevolezza della sindrome l'impatto con una realtà difficile da comprendere, e talvolta oggettivamente ostile porta a manifestazioni paranoidee reattive alla situazione (scuola, lavoro, etc.).

Si tratta di reazioni che possono simulare fratture schizofreniche se non si ricostruisce con attenzione lo sviluppo di pensiero sottostante.

Strutturazione di disturbi paranoidei-narcisistici di personalità

Il persistere di stressor ambientali nel tempo, anche legati alla difficoltà di comprensione degli eventi, soprattutto là dove la persona non è consapevole della sindrome di Asperger, porta alla **strutturazione di quadri paranoidei stabili** con esacerbazioni periodiche sotto stress che permangono in parallelo con la sindrome di Asperger. In questi quadri si riscontrano anche aspetti narcisistici.

EVOLUZIONE SCHIZOFRENICA DI ASD



**DISABILITA'
INTELLETTIVA**

AUTISMO

SCHIZOFRENIA

**DISTURBO
BIPOLARE**

Quando compare la schizofrenia in un pregresso chiaro disturbo dello spettro autistico ha più senso parlare di evoluzione schizofrenica che di comorbidità, quindi di un disturbo del neurosviluppo di maggiore gravità

Ornitz (1969) observed that the “autism and its variants and schizophrenia may reflect the influence of maturational level on the overt expression of a single disease process”



Neurodevelopmental syndrome : ASD e SCZ

Evoluzione schizofrenica di quadri autistici

Si tratta di pazienti in cui la descrizione dei primi anni di vita soddisfa i criteri diagnostici per ASD e in particolare per SA ma che in adolescenza-età giovane adulta mostrano una disgregazione schizofrenica con caratteristiche ebefrenico-disorganizzate o paranoide con *grave regressione e deterioramento del funzionamento e comparsa di sintomi anche positivi della psicosi*.

A Novel 3q29 Deletion Associated With Autism, Intellectual Disability, Psychiatric Disorders, and Obesity

Elisa Biamino, Eleonora Di Gregorio, Elga Fabia Belligni, Roberto Keller,
Evelise Riberi, Marina Gandione, Alessandro Calcia, Cecilia Mancini, Elisa
Giorgio, Simona Cavalieri,
Patrizia Pappi, Flavia Talarico, Antonio M. Fea, Silvia De Rubeis, Margherita
Cirillo Silengo,
Giovanni Battista Ferrero and Alfredo Brusco

Am J Med Genet 2015

³Adult Autism Center, ASL To2, Turin, Italy

Key words: autism spectrum disorder; white matter changes; gray matter changes; VBM; DTI; ALE meta-analysis

Are Schizophrenia, Autistic, and Obsessive Spectrum Disorders Dissociable on the Basis of Neuroimaging Morphological Findings?

A Voxel-Based Meta-Analysis

Franco Cauda, Tommaso Costa, Andrea Nani, Luciano Fava, Sara Palermo, Francesca Bianco, Sergio Duca, Karina Tatu, and Roberto Keller

Schizophrenia spectrum disorder (SCZD), autism spectrum disorder (ASD), and obsessive-compulsive spectrum disorder (OCSD) are considered as three separate psychiatric conditions with, supposedly, different brain alterations patterns. From a neuroimaging perspective, this meta-analytic study aimed to address whether this nosographical differentiation is actually supported by different brain patterns of gray matter (GM) or white matter (WM) morphological alterations. We explored two possibilities: (a) to find out whether GM alterations are specific for SCZD, ASD, and OCSD; and (b) to associate the identified brain alteration patterns with cognitive dysfunctions by means of an analysis of lesion decoding. Our analysis reveals that these psychiatric spectra do not present clear distinctive patterns of alterations; rather, they all tend to be distributed in two alteration clusters. Cluster 1, which is more specific for SCZD, includes the anterior insular, anterior cingulate cortex, ventromedial prefrontal cortex, and frontopolar areas, which are parts of the *cognitive control system*. Cluster 2, which is more specific for OCSD, presents occipital, temporal, and parietal alteration patterns with the involvement of sensorimotor, premotor, visual, and lingual areas, thus forming a network that is more associated with the auditory-visual, auditory, premotor visual somatic functions. In turn, ASD appears to be uniformly distributed in the two clusters. The three spectra share a significant set of alterations. Our new approach promises to provide insight into the understanding of psychiatric conditions under the aspect of a common neurobiological substrate, possibly related to neuroinflammation during brain development. *Autism Res* 2017, 10: 1079–1095. © 2017 International Society for Autism Research, Wiley Periodicals, Inc.

Keywords: brain alterations; neuroimaging; schizophrenia spectrum disorder; autism spectrum disorder; obsessive-compulsive spectrum disorder; psychiatric categories; core alterations

US NIMH Research Domain Criteria: andare al di là delle categorie, cercando invece il legame tra dimensioni e domini biologici , per identificazione di biomarker

Criterio 1 DSM 5 dimensione schizoide-evitante

Criterio 2 DSM 5 dimensione ossessiva-ripetitiva

ASD come ponte dimensionale tra SCZ e OCD

ASD e SCZ: deficit comuni in WM della cognizione sociale, ma opposte alterazioni in GM a livello frontale

Confronto in neuroimaging :

SCZD 5236

OCDS 1738

ASD 1719

Confronto di neuroimaging strutturale (voxel-based morphometry) volto a ricercare alterazioni morfologiche della sostanza grigia (GM): queste mostrano una modalità di distribuzione non casuale ma che segue schemi funzionali

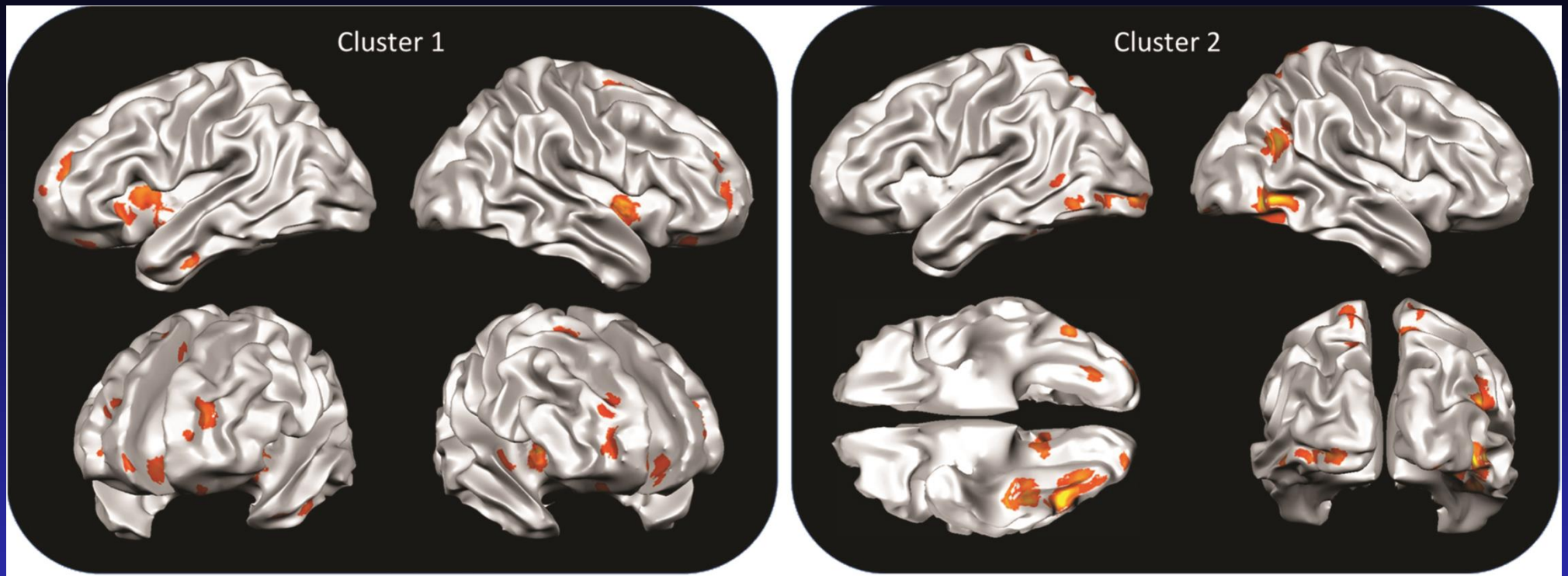
Vi è una concordanza GM-WM in ASD, soprattutto negativa, bilaterale e maggiore nell'emisfero destro

Nei dati GM risulta una alterazione *core comune* ai tre spettri, con $<$ GM che coinvolge l'insula anteriore, la corteccia del cingolo anteriore, l'area mediale del talamo e la corteccia prefrontale ventrale.

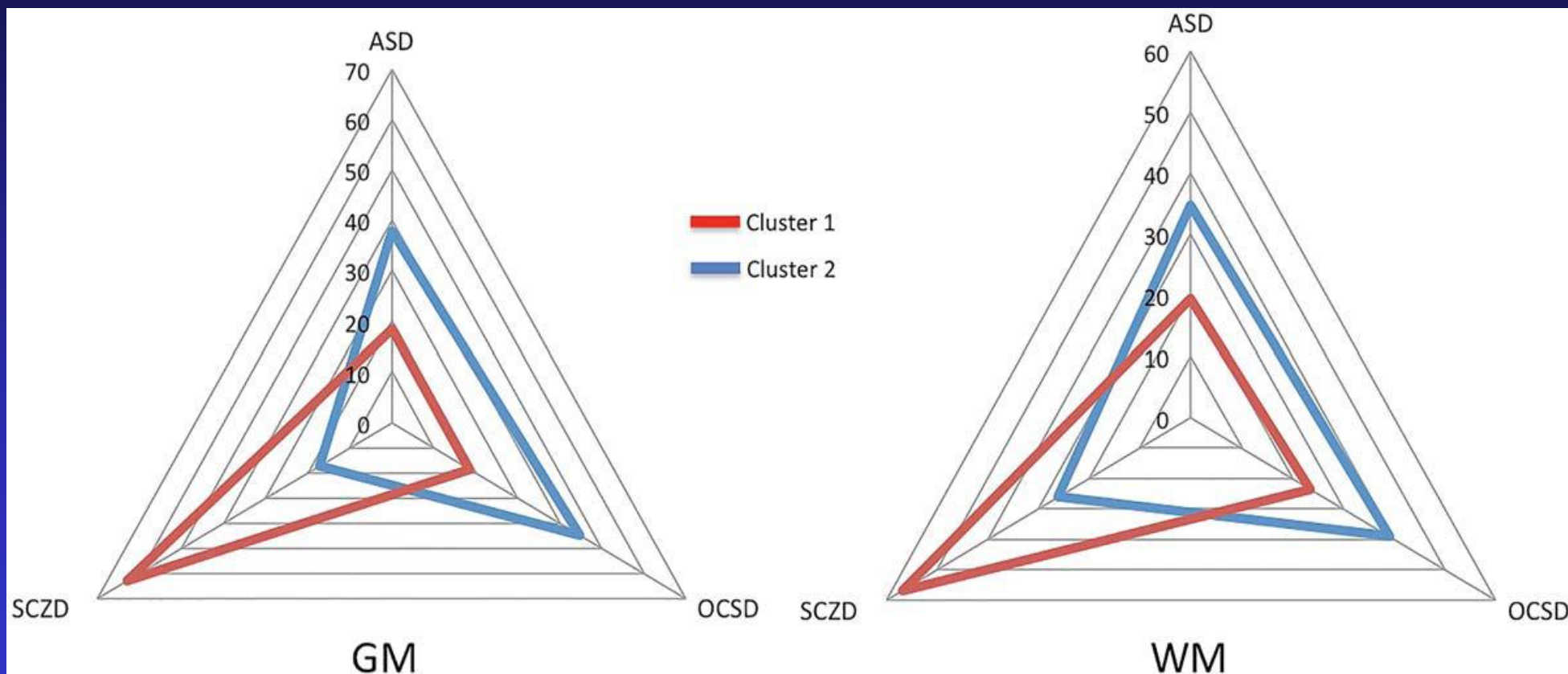
Un $>$ GM risulta in corteccia parietale posteriore, gangli della base, talamo posterolaterale.

WM mostrano alterazioni in parte comuni e in parte diverse, in linea con una ipoconnettività fronto-occipitale in ASD e alterata connettività in SCZ.

I data WM e GM mostrano una elevata sensibilità per SCZ.



GM mostra due cluster definiti di alterazione: SCZ è più rappresentato in CL 1 mentre OCDS in cluster 2; ASD distribuito in modo più omogeneo.



CLUSTER 1 rappresenta il *core* del pattern di alterazioni e coinvolge ***diminuzioni di GM*** in :

Insula anteriore

Cingolo anteriore

Corteccia ventromediale prefrontale

Aree mediali del talamo

che riporta al *sistema di controllo cognitivo*

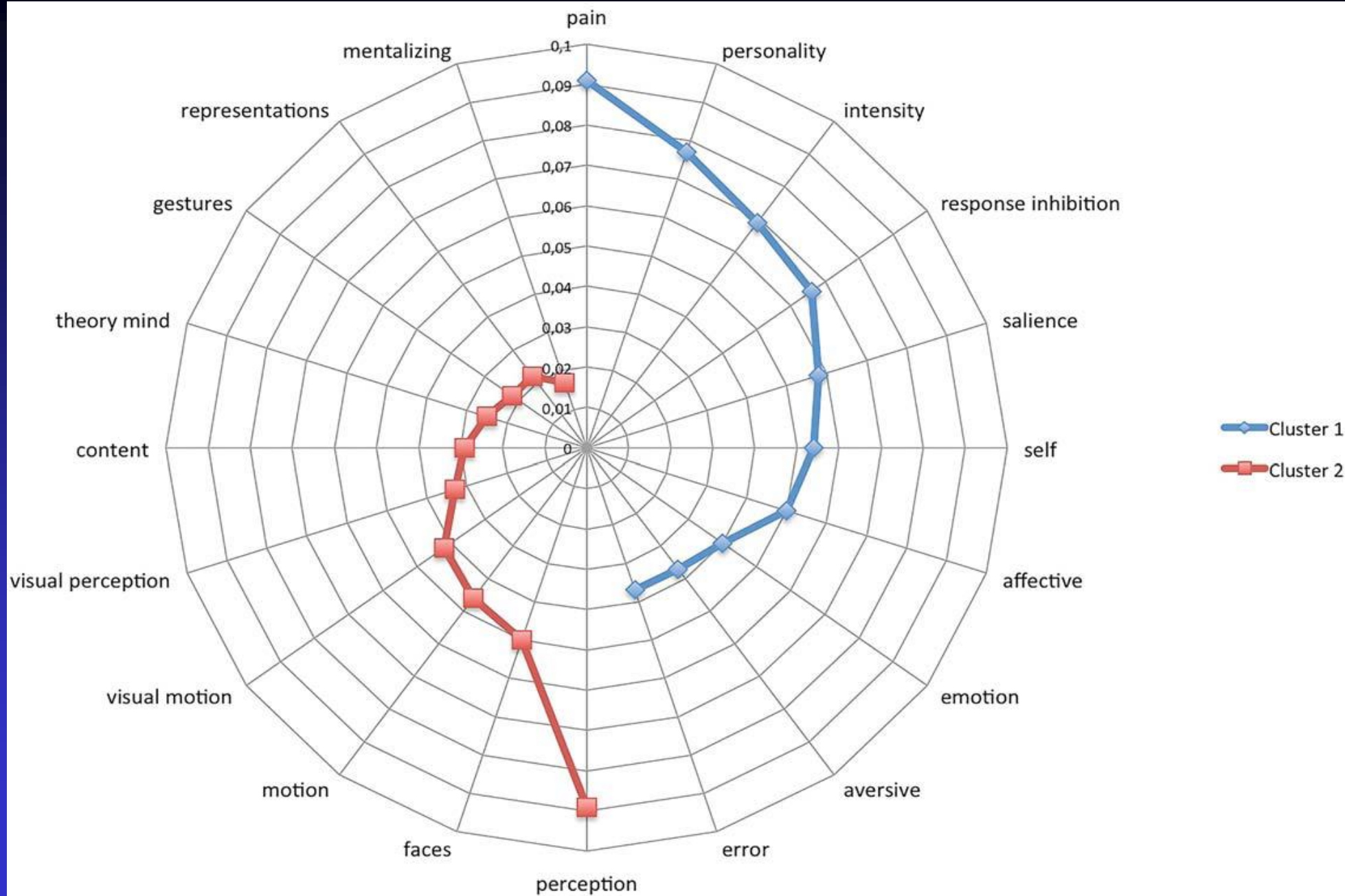
Aumento di GM in corteccia dorsolaterale e premotoria

Funzioni relative alla consapevolezza, percezione interna, emozioni, monitoraggio dell'errore, salienza, attenzione, working memory, linguaggio.

CLUSTER 2 coinvolge

aree occipito, temporo, parietali , coinvolte nelle funzioni sensorimotorie e visive;
coinvolge anche aree prefrontali medio-inferiori, insula media, lingula:

Funzioni relative a: movimento, percezione visiva, riconoscimento di volti, mentalizzazione, Teoria della mente.



I RISULTATI CONCORDANO CON L'IPOTESI DI UNA COMPROMISSIONE TRANS-CATEGORIALE DEI SISTEMI DI CONTROLLO COGNITIVO, RELATIVO AL NETWORK FRONTO-CINGOLO-PARIETO-INSULARE, CHE HA UNA IMPORTANTE FUNZIONE ADATTIVA.

LA GENETICA HA UN RUOLO TRANSCATEGORIALE DI TIPO POLIGENICO CON VULNERABILITA' LEGATA AI DISTURBI DEL NEUROSVILUPPO (ASD, ADHD, ID, SCZ, ...) E NON A UN SINGOLO E SPECIFICO DISTURBO, CHE SI DIFFERENZIANO PER UN' ETA' DIVERSA DI MANIFESTAZIONE CLINICA E CHE PUR AVENDO BASI BIOLOGICHE COMUNI RICHIEDONO INTERVENTI SPECIFICI E DIVERSI .

Di Gregorio E, Riberi E, Belligni EF, Biamino E, Spielmann M, Ala U, Calcia A, Bagnasco I, Carli D, Gai G, Giordano M, Guala A, Keller R, Mandrile G, Arduino C, Maffè A, Naretto VG, Sirchia F, Sorasio L, Ungari S, Zonta A, Zacchetti G, Talarico F, Pappi P, Cavalieri S, Giorgio E, Mancini C, Ferrero M, Brussino A, Savin E, Gandione M, Pelle A, Giachino DF, De Marchi M, Restagno G, Provero P, Silengo MC, Grosso E, Buxbaum JD, Pasini B, De Rubeis S, Brusco A, Ferrero GB.

CNVs analysis in a cohort of isolated and syndromic DD/ID reveals novel genomic disorders, position effects and candidate disease genes.

Clin Genet 2017

**Presi in esame 1015 pazienti con disabilità
Intellettiva con CGH-array
Identificate Copy Number variant
-non benigne in 29%
di cui 11% patogenetiche
e 18 % VOUS (di incerto significato) che
hanno poi rivelato una verosimile
patogeneticità in 51 pazienti (5%) relative
a geni coinvolti in sinaptogenesi e in
proteine della corticogenesi**

Autism, epilepsy, and synaptopathies: a not rare association

Roberto Keller¹ · Roberta Basta¹ · Luana Salerno² · Maurizio Elia³

Received: 18 January 2017 / Accepted: 19 April 2017
© Springer-Verlag Italia 2017

Abstract Autism spectrum disorders (ASD) are neurodevelopmental disorders typically diagnosed in childhood, characterized by core social dysfunction, rigid and repetitive behaviors, restricted interests, and abnormal sensorial sensitivity. ASD belong to multifactorial diseases: both genetic and environmental factors have been considered as potential risk factors for their onset. ASD are often associated with neurological conditions: the co-occurrence of epilepsy is well documented and there is also evidence of a higher prevalence of EEG abnormalities with 4–86% of individuals with ASD presenting epileptiform or not epileptiform EEG abnormalities. The presence of epilepsy in people with ASD may be determined by several structural alterations, genetic conditions, or metabolic dysfunctions, known to play a role in the emergence of both epilepsy and autism. The purpose of this article is to discuss precisely such latter cause of the autism–epilepsy association, focusing specifically on those “synaptic genes,” whose mutation predisposes to both the diseases.

La genetica interessa
in particolare la
funzione sinaptica e di
connessione

CONCLUSIONI

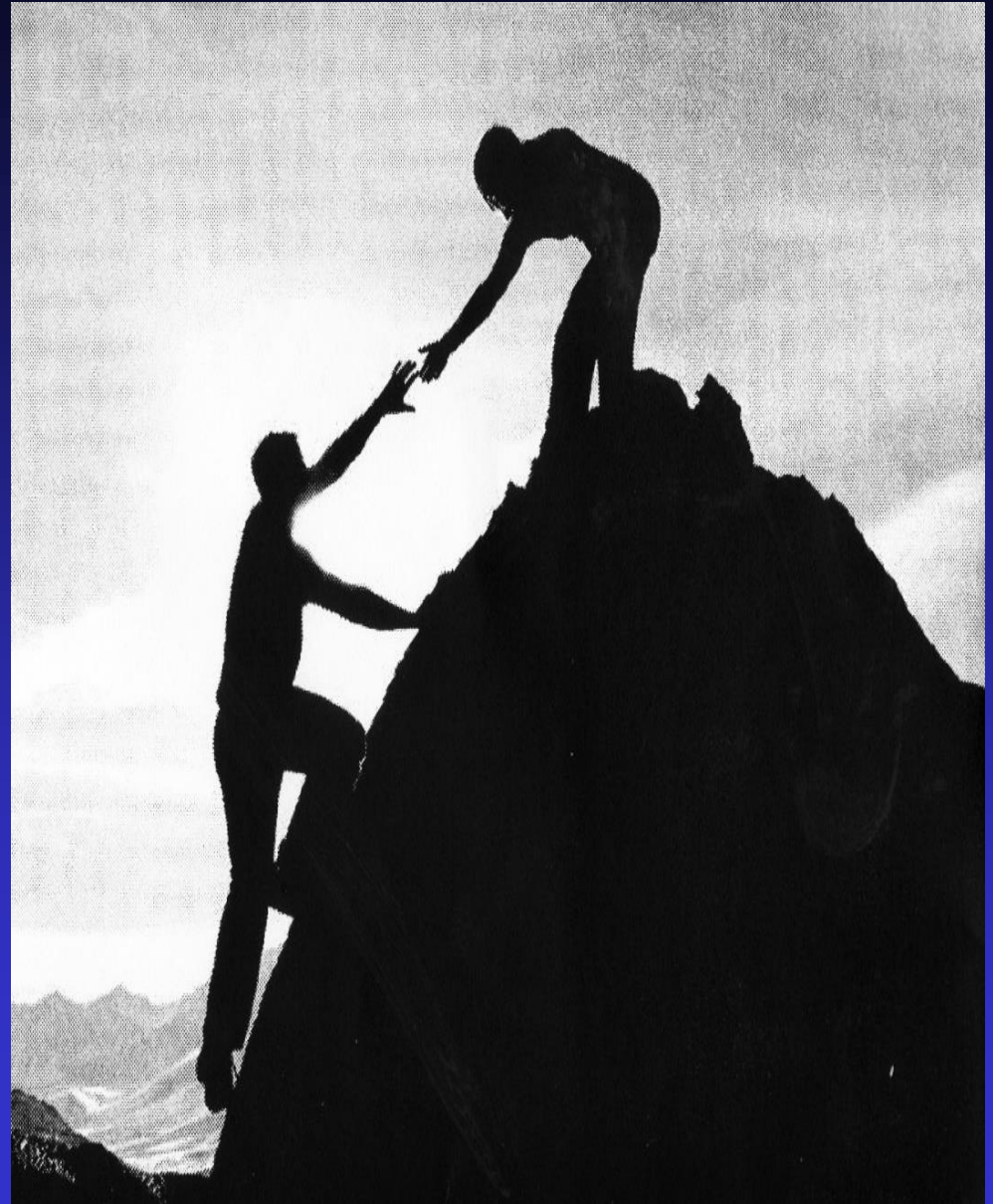
Le psicosi e i disturbi dello spettro autistico sono quadri clinicamente diversi che richiedono interventi diversi e specifici

In seguito a stressor si possono sviluppare quadri psicotici associati ai disturbi autistici e in questi casi serve un doppio trattamento

La patogenesi evidenzia radici comuni legata a una vulnerabilità genetica e influenze ambientali aspecifica nei disturbi del neurosviluppo

un ringraziamento ai collaboratori

Angela Aresi
Stefania Bari
Erika Borroz
Monica Bosio
Stefania Brighenti
Romina Castaldo
Caterina Finardi
Ada Ghiggia
Gabriella Tocchi



Roberto Keller (a cura di)

I DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO

IN ADOLESCENZA E IN ETÀ ADULTA

Aspetti diagnostici e proposte di intervento

*Prefazione di
Michele Zappella*

Erickson

**Lavorare
insieme in rete
per costruire
opportunità e
qualità di vita**