

Linee guida dell'Istituto Superiore di Sanità su "Il trattamento dei disturbi dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti": limiti e implicazioni

Guidelines of the Italian National Institute of Health on "The treatment of autism spectrum disorders in children and adolescents": limits and implications

M. Zappella¹, M.O. Bertelli²

¹ Neuropsichiatra infantile e specialista in malattie nervose e mentali; Direttore scientifico della rivista "Autismo e Disturbi dello Sviluppo";

² Psichiatra; Direttore scientifico CREA (Centro di Ricerca ed Evoluzione AMG), Firenze

Summary

Introduction

The fact that the National System for the Guidelines (GL) of the Italian National Institute for Health (ISS) has decided to dedicate the first document of the national research programme on mental health in childhood and adolescence to the treatment of Autism Spectrum Disorders (ASD) is certainly praiseworthy. In fact, relational developmental disorders are, along with intellectual developmental disorders, an area in which the range of therapeutic possibilities is particularly wide, and the cultural, socio-political and economical implications are exceptionally strong.

Objective

However, these GL include statements that are not supported by reliable evidence and omit key scientific references, thereby running the risk of not achieving the aim for which they were

written, namely to represent a point of "reference for professionals" and "more generally for all citizens".

Results

The almost exclusive recourse to scientific evidence has led the GL to recommend only cognitive-behavioural interventions. Other approaches followed in daily clinical practice for many years may have been penalized by their higher complexity in outcome evaluation. Person-centred outcome measures, such as quality of life, and the life-span approach have not been appropriately considered. Other limits in the development of sections on epidemiology, aetiology and evolution reduce the importance of most recent acquisitions on the nature and the prognoses of autism and ASD.

Key words

Autism • Autism spectrum • Guidelines • Treatments • Outcome measures

Il fatto che il Sistema Nazionale per le Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) abbia voluto dedicare al trattamento dei disturbi dello spettro autistico il primo documento del programma nazionale di ricerca sulla salute mentale nell'infanzia e nell'adolescenza è senz'altro meritevole di apprezzamento. Infatti i disturbi dello sviluppo relazionale rappresentano, insieme a quelli dello sviluppo intellettuale¹, un ambito in cui il panorama di offerte terapeutiche è particolarmente ampio e le implicazioni culturali, socio-politiche ed economiche che vi si associano sono particolarmente forti.

Pretendendo di rappresentare un punto di "riferimento per i professionisti del settore" e "più in generale per tutti i cittadini", le linee guida (LG) sono state messe a punto mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con riferimento prevalente alle prove scientifiche di valutazione di efficacia. Effetti validi e utili di questo processo comprendono sia la cautela consigliata nei riguardi di presunte capacità curative di particolari diete, sia

la raccomandazione a non affidarsi a terapie con ossigeno iperbarico, comunicazione facilitata, secretina o chelazione, sia una varietà di informazioni relative ad altri metodi di intervento, come quelle sulla validità della terapia cognitivo-comportamentale nei bambini con sindrome di Asperger e con autismo ad alto funzionamento.

È proprio la considerazione dei meriti, delle implicazioni e dei presupposti di scientificità delle LG ISS che ha motivato la scrittura di questo documento, il cui scopo principale è fornire un indicatore di necessità di un percorso di consistenti revisioni e ampliamenti.

Le LG includono infatti affermazioni non sostenute da evidenze univoche e omettono invece altri riferimenti scientifici principali, correndo il rischio di risultare fuorvianti sia nell'interpretazione dei disturbi sia nella valutazione delle proposte di intervento terapeutico.

I limiti principali individuati dagli estensori del presente documento sono elencati di seguito insieme ad alcuni suggerimenti di possibili posizioni alternative.

Correspondence

Marco Bertelli, Centro di Ricerca ed Evoluzione AMG, via del Sansovino 176, 50142 Firenze, Italia • Tel. +39 055 7392880 • E-mail: bertelli.fi@tiscali.it; mbertelli@crea-amg.org

Età di riferimento

Il primo limite consiste nell'aver scelto un riferimento esclusivo alla fascia d'età compresa tra 0 e 18 anni. In questo settore della salute mentale è infatti necessario, ancor più che in altri, mantenere una forte continuità di valutazioni e interventi fra neuropsichiatria infantile e psichiatria adulta. Anche le misure di esito devono superare il limite cronologico convenzionale fra età evolutiva ed età adulta e seguire un approccio *life-span*, riferito cioè a tutto l'arco di vita².

Epidemiologia

Le LG affermano che la prevalenza dei casi di tutti i disturbi dello spettro autistico arriva a 40-50 ogni 10.000 persone.

La letteratura più recente offre descrizioni epidemiologiche diverse, che presuppongono spazi di interpretazione dei criteri diagnostici e prognostici³⁻⁵. Alcuni studi, condotti su decine di migliaia di persone, indicano una prevalenza molto più alta. Citiamo ad esempio quello condotto dall'Università di Yale sugli oltre 20.000 bambini (7-12 anni) di una comunità della Corea del Sud⁶, che ha rilevato una prevalenza del 2,64%, associata a una collocazione prevalente in scuole normali e all'assenza di diagnosi e trattamento tempestivi.

Questa crescente prevalenza non può essere spiegata semplicemente in termini epidemici, ma rimanda a una complessità di fattori, che spaziano dalla crescita d'interesse tra gli operatori della salute mentale alla progressiva inclusività dello spettro⁷⁻¹⁰. Gli ambiti principali di compresenza o di diagnostica differenziale sono rappresentati dai disturbi dello sviluppo intellettivo (DSI)¹¹⁻¹³ e dai disturbi psicotici^{14 15}. Le evidenze di alterazioni genetiche comuni riferite allo sviluppo delle ramificazioni neuronali e delle sinapsi¹⁶⁻¹⁹ suggeriscono una possibile appartenenza a un unico sovra-raggruppamento di disturbi del neurosviluppo.

Il concetto di spettro deve anche essere confrontato con un approccio dimensionale alle funzioni compromesse nell'autismo, che fa riferimento a un'ampia variabilità interindividuale compresa fra un minimo e un massimo²⁰, come per l'intelligenza, il peso, l'altezza o altre caratteristiche umane. Si ricordi che per i disturbi psichiatrici i sistemi diagnostici hanno risolto il problema della continuità dimensionale includendo tra i criteri necessari alla diagnosi quello di gravità dei sintomi, espresso in termini di compromissione del funzionamento o di marcata sofferenza soggettiva.

Tutto ciò acquista ancor più rilievo se si tiene conto dell'instabilità diagnostica spesso rilevata nei primi anni di vita²¹, che corrisponde a una dissoluzione dei sintomi nucleari e che rimanda ancora a un problema di diagnosi

differenziale con altri disturbi dello sviluppo, per esempio con una sindrome di Tourette a esordio precoce²².

Etiopatogenesi

Qui la prima informazione da modificare è che "le cause dell'autismo sono a tutt'oggi sconosciute". Infatti ciò è in contrasto con quanto sostenuto da più di trent'anni da molti esperti del settore. Dalla metà degli anni settanta molti studi hanno rilevato che una percentuale di casi di autismo si associa con alta frequenza ad alcune malattie neurologiche congenite²³. Nella sclerosi tuberosa ad esempio l'incidenza di disturbo autistico o di disabilità intellettiva è valutata intorno al 40%²⁴. La letteratura internazionale sull'autismo distingue comunemente casi sindromici e non sindromici. Negli ultimi anni è stata anche dimostrata la presenza di variazioni nel numero delle copie di DNA in percentuali attorno al 5-10% nei casi non sindromici e tra il 10 e il 20% in quelli sindromici²⁵. A queste percentuali si aggiungono quelle attribuite a mutazioni *de novo*, come nel caso del gene MECP2 della sindrome di Rett²³.

Le linee guida affermano anche che "la natura del disturbo, coinvolgendo i complessi rapporti mente-cervello, non rende possibile il riferimento al modello sequenziale etiopatogenetico adottato nelle discipline mediche: eziologia – anatomia patologica – patogenesi – sintomatologia" e anche che la "conseguenza comune è comunque la disabilità ... che si manifesta durante tutto l'arco della vita ...".

L'autismo viene così ridotto a una "sindrome comportamentale", di natura sconosciuta, con una prognosi inevitabilmente negativa, valutata unicamente in termini di disabilità. Tutto ciò è ancora in contrasto con una larga parte della letteratura internazionale che indica una realtà molto più complessa e compatibile con un *continuum* comportamentale includente gruppi di malattie diverse, alcune con possibile esito benigno^{26-31 22 32-44 21}.

Inoltre l'inapplicabilità del modello etiopatogenetico delle malattie alle sindromi è una caratteristica di tutti i disturbi psichiatrici o più generalmente di tutti i disturbi a etiologia complessa e rimanda a questioni centrali dell'epistemologia medica. Un'espressione riduzionista del problema rischia di indurre nei lettori una svalutazione dell'approccio neuropsichiatrico, che è invece di primaria importanza.

Sempre nel capitolo sull'etiopatogenesi si legge in seguito: "se si è già avuto un figlio affetto, il rischio di avere un altro bambino con autismo è 20 volte maggiore rispetto alla popolazione generale". Anche in questo caso, vista l'importanza e la delicatezza dell'argomento, sarebbe necessario esprimere il rischio in termini più precisi. Gli ultimi dati della letteratura indicano per le famiglie che hanno un figlio autistico una percentuale di rischio va-

riabile fra il 10,9 e il 18,7. C'è poi un 20% di rischio aggiuntivo di avere un altro figlio con ritardo del linguaggio^{45 46}. La questione avrebbe meritato comunque di essere affrontata da qualcuno dei molti genetisti italiani di riconosciuto valore internazionale, così come sarebbe stato utile consigliare alle persone con autismo e ai loro familiari una consulenza genetica personalizzata.

Trattamenti

Sebbene nelle LG vengano formulate delle premesse sulla difficoltà di stabilire un ordine di merito dei vari trattamenti e venga negata l'adozione di alcun schema di *grading*, manca un esplicito riferimento alla letteratura scientifica sull'impossibilità di raggiungere conclusioni definitive sull'efficacia⁴⁷ e sulla conseguente necessità di privilegiare la personalizzazione⁴⁸.

Nel capitolo sui trattamenti un'attenzione particolare viene riservata alla disamina degli articoli dedicati all'uso degli interventi basati sull'*Applied Behaviour Analysis* (ABA) e viene indicato che l'effetto è positivo soprattutto a breve scadenza (12 mesi) mentre a distanza di 3-9 anni i vantaggi "non sono confermati". Viene inoltre riferita una variabilità individuale di risposta, per cui non tutti i bambini e gli adolescenti con autismo ne trarrebbero vantaggio. Nonostante ciò la sintesi delle raccomandazioni recita: "Tra i programmi intensivi ... Le prove a disposizione, anche se non definitive, consentono di consigliare l'uso del modello ABA nel trattamento dei bambini con disturbi dello spettro autistico".

Questa posizione non sembra considerare tutta l'esperienza scientifica a riguardo⁴⁹. Un recente studio svedese, condotto su 208 bambini, concorda con l'impressione di molti clinici nel mostrare effetti simili a medio termine sia per un trattamento intensivo con ABA che per un trattamento non intensivo ma includente altri interventi comportamentali⁵⁰. Inoltre come sopra accennato è stata esclusa dalle linee guida la possibilità di riduzione dei sintomi autistici al di sotto della soglia diagnostica, anche rispetto all'esito del trattamento ABA stesso. Ivar Lovaas, uno dei pionieri dell'applicazione di questa metodologia e più volte citato nelle stesse LG, riporta in uno dei suoi studi principali che il 47% dei bambini autistici trattati intensivamente diventava "indistinguibile dai bambini normali"²⁸. Granpeesheh, anch'egli utilizzatore dell'ABA, viene citato per uno studio d'efficacia generica⁴¹, ma non per un altro in cui si valutano specificatamente i bambini che hanno recuperato un funzionamento standard⁴². Non sono stati citati neanche gli altri follow-up del gruppo dello stesso Lovaas o di altri autori che abbiano avuto risultati simili^{29 35}, sia in sindromi specifiche, come quella di Landau e Kleffner^{51 27}, sia nelle gravi deprivazioni istituzionali³¹, sia negli esiti autistici di rosolia congenita²⁶,

sia nella cecità congenita⁵², in percentuali considerevoli (variabili dal 5 al 32%) e in rapporto a trattamenti diversi, anche a bassa intensità o in assenza di interventi professionali^{30 22 32-34 36-40 44}. Per bambini con comportamento autistico reversibile esistono anche indicatori di un assetto genico completamente diverso da quello dei bambini con alterazioni persistenti⁴⁴.

Nella loro raccomandazione a favore dell'ABA le LG hanno anche dimenticato di affrontarne il problema dei costi, che nel 2002 negli Stati Uniti sono stati stimati intorno a 40-50.000 dollari l'anno a bambino⁵³, almeno per le cure intensive. Le implicazioni economiche, di grande importanza, visti i profitti che ne possono trarre i fornitori di interventi e i costi che devono essere sostenuti da enti locali o famiglie, sono state invece adeguatamente considerate in altre raccomandazioni.

Con riferimento più ampio ai metodi intensivi in generale, le LG non riportano che in alcuni casi non hanno mostrato vantaggi superiori a quelli non intensivi. Ciò "può creare nelle famiglie una speranza di cura che non corrisponde alla realtà e generare un notevole stress"⁵⁴.

Inoltre le LG avrebbero potuto includere una breve nota per ribadire che i trattamenti diversi da quelli cognitivo-comportamentali, come quelli psicodinamici, pur esistendo da molto tempo nella pratica clinica^{55 56} e pur avendo ricevuto alcune attenzioni di ricerca⁵⁷⁻⁶⁰, non sono supportati da prove scientifiche consistenti d'efficacia. Nello stesso spazio si sarebbe potuto precisare che questi trattamenti presentano caratteristiche di grande complessità metodologica e di valutazione dei risultati⁶¹.

Comorbidità

Le LG trascurano anche questo argomento, che ha invece ricadute molto importanti sia nella riabilitazione che nell'integrazione scolastica.

L'autismo e i disturbi dello spettro autistico (DSA) presentano un tasso elevato di comorbidità con altri disturbi psichiatrici, soprattutto con disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) e disturbi d'ansia, ma anche disturbi dell'umore, della coordinazione motoria, disprassie, sindrome di Tourette, disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) ed epilessia^{62 63}. Nella pratica clinica gran parte degli interventi farmacologici hanno come primo obiettivo il controllo di questi disturbi comorbidi. Di particolare importanza è la già citata associazione con i DSI che riguarda i tre quarti delle persone che hanno un disturbo autistico e in cui la probabilità di presentare un altro disturbo psichiatrico sembra ancora più alta che nell'autismo senza DSI^{64 65}.

Misure di esito

L'efficacia dei trattamenti dipende fortemente da come viene valutata, cioè dagli indicatori di esito. Il fatto che questi presentino una certa variabilità nei diversi studi rende più difficile trarre delle conclusioni generali⁶⁶.

Le LG non indicano che una misura di esito di crescente interesse internazionale è rappresentata dalla Qualità di Vita (QdV)⁶⁷⁻⁷³.

In ambito medico si distingue una QdV legata alla salute, la più utilizzata, da una QdV generica (QdV-G). Il termine QdV legata alla salute, dall'inglese *health-related*, che era stato coniato per definire la percezione di salute da parte del paziente rispetto a quegli ambiti della vita specificatamente correlati al benessere e al funzionamento⁷⁴, ha progressivamente acquisito un riferimento esclusivo ad aspetti clinici e all'effetto di questi sull'integrità morfologica e funzionale. La QdV-G valuta invece la percezione soggettiva di qualità rispetto a tutti gli ambiti che hanno mostrato un valore per la vita umana, indipendentemente dalla presenza di patologie particolari o condizioni esistenziali peculiari.

L'approccio a tipo QdV-G è particolarmente utile per molte delle persone con DSA, in cui è impossibile pensare alla guarigione come a una restituzione di capacità funzionali simili a quelle della popolazione standard. Rispetto al problema specifico dei trattamenti, l'applicazione del modello di QdV alla valutazione dell'efficacia porterebbe a ritenere migliori quelli in grado di sviluppare non abilità normali, ma abilità utili a essere più soddisfatti della propria vita.

Esistono strumenti di valutazione della QdV-G in italiano con provata validità anche per le persone con disabilità intellettiva e relazionale⁷⁵.

Conflitto di interesse

Marco Bertelli è presidente della Sezione Disabilità Intellettiva dell'Associazione Mondiale di Psichiatria (WPA-SPID), presidente eletto dell'Associazione Europea per la Salute Mentale nella Disabilità Intellettiva (EAMH-ID), segretario della Società Italiana per lo studio del Ritardo Mentale (SIRM), presidente eletto dell'Associazione Italiana per lo studio della Qualità di Vita e membro del Gruppo di Lavoro sulla Classificazione delle Disabilità Intellettive e d'Apprendimento, referente dell'International Advisory Group dell'Organizzazione Mondiale di Psichiatria sulla Revisione dell'ICD-10 - Disturbi Mentali e Comportamentali. Il presente contributo rappresenta unicamente il punto di vista dell'autore e non la posizione ufficiale o la politica delle società e delle organizzazioni elencate.

Bibliografia

¹ Salvador-Carulla L, Reed GM, Vaez-Azizi LM, et al. *Intellectual developmental disorders: towards a new name, definition and framework for "mental retarda-*

- tion/intellectual disability" in ICD-11.* World Psychiatry 2011;10:175-80.
- ² Howlin P, Moss P. *Adults with autism spectrum disorders.* Can J Psychiatry 2012;57:275-83.
- ³ Fombonne E. *Epidemiology of pervasive developmental disorders.* Pediatr Res 2009;65:591-8.
- ⁴ Baron-Cohen S, Scott FJ, Allison C, et al. *Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study.* Br J Psychiatry 2009;194:500-9.
- ⁵ Lazoff T, Zhong L, Piperni T, et al. *Prevalence of pervasive developmental disorders among children at the English Montreal School Board.* Can J Psychiatry 2010;55:715-20.
- ⁶ Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, et al. *Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample.* Am J Psychiatry 2011;168:904-12.
- ⁷ Gernsbacher MA. *Three reasons not to believe in an Autistic epidemic.* Curr Dir Psychol Sci 2005;14:55-8.
- ⁸ Wazana A. *The autism epidemic: fact or artifact?* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007;46:721-30.
- ⁹ Nassar N, Dixon G, Bourke J, et al. *Autism spectrum disorders in young children: effect of changes in diagnostic practices.* Int J Epidemiol 2009;38:1245-54.
- ¹⁰ Mandy WPL, Charman T, Skuse DH. *Testing the construct validity of proposed criteria for DSM-5 autism spectrum disorder.* Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2012;51:41-50.
- ¹¹ Hoekstra RA, Happé F, Baron-Cohen S, et al. *Association between extreme autistic traits and intellectual disability: insights from a general population twin study.* Br J Psychiatry 2009;195:531-6.
- ¹² Matson JL, Shoemaker M. *Intellectual disability and its relationship to autism spectrum disorders.* Res Dev Disabil 2009;30:1107-14.
- ¹³ Noterdaeme MA, Wriedt E. *Comorbidity in autism spectrum disorders - I. Mental retardation and psychiatric comorbidity.* Kinder Jugendpsychiatr Psychother 2010;38:257-66.
- ¹⁴ Bryson SE, Bradley EA, Thompson A, et al. *Prevalence of autism among adolescents with intellectual disabilities.* Can J Psychiatry 2008;53:449-59.
- ¹⁵ Palucka AM, Lunsy Y, Gofine T, et al. *Brief report: comparison of referrals of individuals with and without a diagnosis of psychotic disorder to a specialized dual diagnosis program.* J Dev Disabil 2009;15:103-9.
- ¹⁶ Alarcón M, Abrahams BS, Stone JL, et al. *Linkage, association, and gene-expression analyses identify CNTNAP2 as an autism-susceptibility gene.* Am J Hum Genet 2008;82:150-9.
- ¹⁷ Bakkaloglu B, O'Roak BJ, Louvi A, et al. *Molecular cytogenetic analysis and resequencing of contactin associated protein-like 2 in autism spectrum disorders.* Am J Hum Genet 2008;82:165-73.
- ¹⁸ Noor A, Whibley A, Marshall CR, et al. *Disruption at the PTCHD1 locus on Xp22.11 in autism spectrum disorder and intellectual disability.* Sci Transl Med 2010;2:49-68.
- ¹⁹ Pinto D, Scherer SW. *Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorder.* Nature 2010;466:368-72.

- 20 Pourcain BS, Wang K, Glessner JY, et al. Association between a high-risk autism locus on 5p14 and social communication spectrum phenotypes in the general population. *Am J Psychiatry* 2010;167:1364-72.
- 21 Close HA, Lee LC, Kaufman CN, et al. Co-occurring conditions and change in diagnosis in autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2012;129:305-18.
- 22 Zappella M. Early-onset Tourette syndrome with reversible autistic disorder: a dysmaturational disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2002;11:18-23.
- 23 Coleman M, Gillberg C. *The Autisms*. 4th ed. New York: Oxford University Press 2012.
- 24 Numis AL, Major P, Montenegro MA, et al. Identification of risk factors for autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2011;76:981-7.
- 25 Hochstenbach R, Buizer-Voskamp JE, Vorstman JA, et al. Genome arrays for the detection of copy number variations in idiopathic mental retardation, idiopathic generalized epilepsy and neuropsychiatric disorders: lessons for diagnostic workflow and research. *Cytogenet Genome Res* 2011;135:174-202.
- 26 Chess S. Follow up report on autism in congenital rubella. *J Autism Child Schizophr* 1977;7:68-81.
- 27 Deonna T, Ziegler AL, Maeder MI, et al. Reversible behavioural autistic-like regression: a manifestation of a special (new?) epileptic syndrome in a 28-month-old child. *Neurocase* 1995;1:91-9.
- 28 Lovaas IO. Behavioural treatment and normal educational and intellectual functioning in young autistic children. *J Consult Clin Psychol* 1987;55:3-9.
- 29 McEachin JJ, Smith T, Lovaas IO. Long-term outcome for children with autism who received intensive behavioural treatment. *Am J Ment Retard* 1993;97:359-72.
- 30 Sigman M, Ruskin E, Arbeile S, et al. Continuity and change in the social competence of children with autism, Down syndrome and developmental delay. *Monogr Soc Res Child Dev* 1999;64:1-114.
- 31 Rutter M, Andersen-Wood L, Beckett C, et al. Quasi-autistic patterns following severe early global deprivation. *J Child Psychol Psychiatr* 1999;40:537-49.
- 32 Moore V, Goodson S. How well does early diagnosis of autism stand the time? Follow-up study of children assessed for autism at age 2 and development of an early diagnostic service. *Autism* 2003;7:17-23.
- 33 Eaves L, Ho H. Brief report: stability and change in cognitive and behavioural characteristics of autism through childhood. *J Autism Dev Disord* 2004;26:557-69.
- 34 Fein D, Dixon P, Paul J, et al. Brief report: pervasive developmental disorders can resolve into ADHD: case illustrations. *J Autism Dev Disord* 2005;35:525-34.
- 35 Sallows GO, Graupner TD. Intensive behavioural treatment for children with autism: four year outcome and predictors. *Am J Ment Retard* 2005;110:417-38.
- 36 Turner LM, Stone WL, Pzdol SL, et al. Follow-up of children with autism spectrum disorders from age 2 to age 9. *Autism* 2006;10:257-79.
- 37 Sautera S, Pandey J, Esser E, et al. Predictors of optimal outcome in toddlers diagnosed with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2007;37:98-107.
- 38 Turner LM, Stone WL. Variability in outcome for children with an ASD diagnosis at age 2. *J Child Psychol Psychiatry* 2007;48:793-802.
- 39 Kleinman JM, Ventola PE, Pandey J, et al. Diagnostic stability in very young children with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord* 2008;38:606-15.
- 40 Helt M, Kelley E, Kinsbourne M, et al. Can children with autism recover? If so, how? *Neuropsychol Rev* 2008;18:339-66.
- 41 Granpeesheh D, Dixon DR, Tarbox J, et al. The effects of age and treatment intensity on behavioral intervention outcomes for children with autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord* 2009;3:1014-22.
- 42 Granpeesheh D, Tarbox J, Dixon DR, et al. Retrospective analysis of clinical records in 38 cases of recovery from autism. *Ann Clin Psychiatry* 2009;21:195-204.
- 43 Deonna T, Roulet-Perez E. Early-onset acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome, LKS) and regressive autistic disorders with epileptic EEG abnormalities: the continuing debate. *Brain&Dev* 2010;32:746-52.
- 44 Zappella M. Autistic regression with and without EEG abnormalities followed by favourable outcome. *Brain&Dev* 2010;32:739-45.
- 45 Constantino JN, Zhang Y, Frazier T, et al. Sibling recurrence and the genetic epidemiology of autism. *Am J Psychiatry* 2010;167:1349-56.
- 46 Ozonoff S, Young GS, Carter A, et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics* 2011;128:e488-95.
- 47 Ospina MB, Krebs Seida J, Clark B, et al. Behavioural and developmental interventions for autism spectrum disorder: a clinical systematic review. *PLoS ONE* 2008;3:e3755.
- 48 Myers SM, Johnson CP; Council on Children with Disabilities. Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2007;120:1162-82.
- 49 Warren Z, Veenstra-VanderWeele J, Stone W, et al. Therapies for children with autism spectrum disorders. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2011 (Comparative Effectiveness Reviews, No. 26.)
- 50 Fernell E, Hedvall Å, Westerlund J, et al. Early intervention in 208 Swedish preschoolers with autism spectrum disorder. A prospective naturalistic study. *Res Dev Disabil* 2011;32:2092-101.
- 51 Deonna T, Ziegler AL, Moura-Serra J, et al. Autistic regression in relation to limbic pathology and epilepsy: report of two cases. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:166-76.
- 52 Hobson RP, Lee A. Reversible autism among congenitally blind children? A controlled follow-up study. *J Child Psychol Psychiatry* 2010;51:1235-41.
- 53 Elder JH. Current treatments in autisms: examining scien-

- tific evidence and clinical implications.* J Neurosci Nurs 2002;34:67.
- ⁵⁴ Fuentes-Biggi J, Ferrari-Arroyo MJ, Boada-Muñoz L, et al. *Good practice guidelines for the treatment of autistic spectrum disorders.* Rev Neurol 2006;43:425-38.
- ⁵⁵ Mulas F, Ros-Cervera G, Millá MG, et al. *Models of intervention in children with autism.* Rev Neurol 2010;50(Suppl 3):S77-84.
- ⁵⁶ Hobson P. *Psychodynamics and developmental psychopathology.* Psychiatry 2005;4:21-4.
- ⁵⁷ Haag G, Botbol M, Graignic R, et al. *The Autism Psychodynamic Evaluation of Changes (APEC) scale: a reliability and validity study on a newly developed standardized psychodynamic assessment for youth with pervasive developmental disorders.* J Physiol Paris 2010;104:323-36.
- ⁵⁸ Jaklewicz H, Popek L. *Psychotherapy of small children.* Arch Psychiatr Psychother 2009;1:5-10.
- ⁵⁹ Haag G, Tordjman S, Duprat A, et al. *Psychodynamic assessment of changes in children with autism under psychoanalytic treatment.* Int J Psychoanal 2005;86:335-52.
- ⁶⁰ Bromfield R. *Psychodynamic play therapy with a high-functioning autistic child.* Psychoanalytic Psychology 1989;6:439-53.
- ⁶¹ Ritvo RZ, Papilsky SB. *Effectiveness of psychotherapy.* Curr Opin Pediatr 1999;11:323-7.
- ⁶² Skokauskas N, Gallagher L. *Psychosis, affective disorders and anxiety in ASD: prevalence and nosological considerations.* Psychopathology 2010;43:8-16.
- ⁶³ Skokauskas N, Gallagher L. *Mental health aspects of autistic spectrum disorders in children.* J Intell Disabil Res 2012;56:248-57.
- ⁶⁴ Bradley EA, Summers JA, Wood HL, et al. *Comparing rates of psychiatric and behavior disorders in adolescents and young adults with severe intellectual disability with and without autism.* J Autism Dev Disord 2004;34:151-61.
- ⁶⁵ Bradley E, Bolton P. *Episodic psychiatric disorders in teenagers with learning disabilities with and without autism.* Br J Psychiatry 2006;189:361-6.
- ⁶⁶ Bertelli M, Piva Merli M, Rossi M, et al. *Quality of life in pharmacological intervention on autism spectrum disorders.* Advances in Mental Health and Intellectual Disabilities, in press.
- ⁶⁷ Tavernor L, Barron E, Rodgers J, et al. *Finding out what matters: validity of quality of life measurement in young people with ASD.* Child Care Health Dev 2012, in press.
- ⁶⁸ Varni JW, Handen BL, Corey-Lisle PK, et al. *Effect of aripiprazole 2 to 15 mg/d on health-related quality of life in the treatment of irritability associated with autistic disorder in children: a post hoc analysis of two controlled trials.* Clin Ther 2012;34:980-92.
- ⁶⁹ Kamio Y, Inada N, Koyama T. *A nationwide survey on quality of life and associated factors of adults with high-functioning autism spectrum disorders.* Autism 2012, in press.
- ⁷⁰ Cappe E, Wolff M, Bobet R, et al. *Quality of life: a key variable to consider in the evaluation of adjustment in parents of children with autism spectrum disorders and in the development of relevant support and assistance programmes.* Qual Life Res 2011;20:1279-94.
- ⁷¹ Petrou S, Johnson S, Wolke D, et al. *Economic costs and preference-based health-related quality of life outcomes associated with childhood psychiatric disorders.* Br J Psychiatry 2010;197:395-404.
- ⁷² Williams K, Wheeler DM, Silove N, et al. *Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD).* Cochrane Database Syst Rev 2010;8:CD004677.
- ⁷³ Bertelli M, Brown I. *Quality of life for people with intellectual disabilities.* Curr Opin Psychiatry 2006;19:508-13.
- ⁷⁴ De Girolamo G, Becchi MA, Coppa FS, et al. *Tra evidence-based medicine e misure di qualità della vita: una sintesi possibile.* In: De Girolamo G, editor. *Salute e Qualità della Vita.* Torino: Centro Scientifico Editore 2001.
- ⁷⁵ Bertelli M, Piva Merli M, Bianco A, et al. *La batteria di strumenti per l'indagine della Qualità di Vita (BASIQ): validazione dell'adattamento italiano del Quality of Life Instrument Package (QoL-IP).* Giorn Ital Psicopat 2011;17:205-12.