

La schizofrenia ad esordio prepuberale

Schizophrenia in prepuberal children

G. MASI, C. PARI, M. MUCCI

IRCCS “Stella Maris”, Istituto Scientifico per la Neuropsichiatria dell’Infanzia e dell’Adolescenza, Calambrone, Pisa

PAROLE CHIAVE. — Schizofrenia - Disturbi pervasivi dello sviluppo - Disturbo bipolare - Bambini - Adolescenti - Farmacoterapia

KEY WORDS. — *Schizophrenia - Pervasive developmental disorders - Bipolar disorder - Children - Adolescents - Pharmacotherapy*

Summary

Schizophrenia in children younger than 13 years is defined as very-early-onset schizophrenia (VEOS). This disorder can lead to a severe and progressive impairment in scholastic, familial and social functioning, and to a poor outcome. Reasons for underdiagnosis and delayed treatment are the high frequency of premorbid developmental impairments and an insidious prodromal phase, with a paucity of clear positive symptoms, such as delusions or hallucinations. Early recognition of VEOS may improve prognosis of this condition by using appropriate treatments. This paper critically reviews the available literature on the premorbid course, the clinical presentation, the outcome and treatment strategies in prepubertal children. The main diagnostic challenges are also reviewed, including the differential diagnosis and the description of new diagnostic categories on the border of childhood schizophrenia.

Introduzione

Nonostante una sua precoce identificazione fin dai primi anni del XX secolo, lo stato nosologico della schizofrenia in età infantile è rimasto controverso per molti anni. Ad esempio ancora nelle prime formulazioni diagnostiche del DSM, e fino agli studi di Kolvin³, agli inizi degli anni '70, la categoria di “schizofrenia infantile” includeva disturbi appartenenti sia alla sfera psicotica sia a quella autistica, entrambi inclusi nel concetto di “psicosi precoci”. Solo successivamente i due ambiti sono stati chiaramente definiti sul piano nosografico, con

il concetto di disturbi pervasivi dello sviluppo (DPS) chiaramente distinti dai disturbi psicotici. Nell'ambito della categoria dei disturbi schizofrenici ad esordio prima dei 18 anni è stata successivamente proposta la distinzione tra schizofrenia ad "esordio precoce" (*Early Onset Schizophrenia*, EOS), con esordio tra 13 e 18 anni, e schizofrenia ad "esordio molto precoce" (*Very Early Onset Schizophrenia*, VEOS), con esordio prima dei 13 anni. Questa distinzione è stata inclusa nel DSM-IV. Nell'ambito della VEOS, i 3/4 dei soggetti ha un esordio tra i 10 ed i 13 anni, mentre solo 1/4 ha un esordio prima dei 10 anni.

Quadro premorbo

Una compromissione dello sviluppo precoce più frequente e più grave rispetto alle forme ad esordio più tardivo è costantemente riportata nelle ricerche sulla VEOS, con possibile coinvolgimento di tutte le aree dello sviluppo, ed evidente talora fin dai primi mesi di vita. Nello studio originario di Kolvin³, il 49% dei bambini affetti presentava un ritardo dello sviluppo motorio, il 46% un ritardo di linguaggio e l'87% atipie nella relazione interpersonale. In un campione di 49 bambini con VEOS reclutato al *National Institute of Health* (NIH)¹⁰ il 77,3% presentava anomalie premorbose già molti anni prima dell'esordio della sintomatologia psicotica: il 55,1% presentava disturbi del linguaggio, il 57,1% un ritardo motorio ed il 55,1% condotte sociali atipiche, il 49% dei pazienti aveva iniziato in ritardo la frequenza scolastica o aveva ripetuto una classe e il 30,6% aveva richiesto un intervento educativo speciale prima dell'esordio del disturbo. Nel campione reclutato presso la UCLA a Los Angeles il 72% dei probandi aveva presentato un disturbo significativo del linguaggio o problemi dello sviluppo motorio prima dei 6 anni.

Particolare interesse riveste il riscontro di anomalie premorbose nelle abilità sociali e comunicative, tali da giustificare talvolta una diagnosi di DPS non altrimenti specificato (DPS NAS). Il 39% del campione UCLA e il 36% di quello NIH ha presentato sintomi di un DPS NAS (es. stereotipie, ecolalia) in epoca premorbo. Più recentemente, Sporn et al.¹⁵ riferiscono che il 25% dei soggetti nella loro casistica di VEOS ha ricevuto una diagnosi di DPS NAS, anche se l'ipotesi che tale gruppo possa rappresentare uno specifico sottotipo richiede ulteriori studi prospettici. McClellan et al.⁷ hanno ipotizzato che ritiro e isolamento sociale premorbo siano correlati con una VEOS a maggior espressione di sintomi negativi (appiattimento affettivo, assenza di motivazione, perdita di interesse sociale).

L'elevata frequenza di anomalie premorbose e di ritardi dello sviluppo suggeriscono l'esistenza di una più grave e precoce distorsione dello sviluppo cerebrale rispetto alla schizofrenia ad esordio in età adulta. È interessante notare che i parenti dei pazienti con schizofrenia ad esordio infantile hanno un rischio significativamente più alto di disturbi dello spettro schizofrenico (24,7%) rispet-

to ai parenti di pazienti con schizofrenia ad esordio in età adulta (11,3%) ed entrambi hanno un rischio maggiore rispetto ai soggetti di controllo (1,5%)¹¹.

Presentazione clinica: prodromi e fase acuta

L'esordio della schizofrenia nei bambini è di solito insidioso. Nel campione di Werry²⁰ soltanto il 25% dei casi di VEOS ha presentato un esordio acuto. È questa la differenza più evidente tra l'esordio prepuberale e quello adolescenziale, che potrebbe spiegare il motivo per cui nei bambini più piccoli i sintomi tendono ad essere egosintonici.

L'esordio insidioso del deterioramento, la frequenza di alterazioni premorbuse, l'esitazione nel formulare una diagnosi di schizofrenia in un bambino, spesso ritardano il riconoscimento della sindrome. Nel campione UCLA¹² l'esordio dei sintomi era stato a 6,9 anni, ma l'età media della diagnosi era stata di 9,5 anni. Nel campione di Schaeffer e Ross¹³ la prima diagnosi clinica di schizofrenia o disturbo schizoaffettivo in 17 bambini affetti era $10,5 \pm 2,6$ anni, cioè $2,0 \pm 2,0$ anni dopo l'esordio di sintomi psicotici.

La fase prodromica è caratterizzata da deterioramento scolastico, diminuita capacità in attività quotidiane (cura di sé, igiene personale, alimentazione), ritiro sociale, comportamento disorganizzato e/o bizzarro, alterazioni nell'umore, discontrollo degli impulsi, anergia. I sintomi psicotici possono essere ricondotti a due categorie principali, i sintomi positivi (allucinazioni, deliri, linguaggio disorganizzato, comportamento catatonico o disorganizzato) e i sintomi negativi (appiattimento affettivo, alogia, abulia, ecc.). I disturbi formali del pensiero sono rappresentati da pensiero magico/illogico, incoerenza, perdita delle associazioni e povertà nel contenuto del pensiero.

Le descrizioni del quadro clinico in campioni diversi sono notevolmente concordanti, come riportato in Tabella I. La maggior parte degli studi riportano come sintomo positivo più frequente le allucinazioni uditive (80-100%), più spesso elementari rispetto a voci che conversano o che commentano. Le allucinazioni visive sono più rare (30-79%), e ancora più rare sono le allucinazioni tattili (16-36%). I deliri, riportati nel 55-100% dei pazienti, sono meno complessi che negli adolescenti, spesso legati a tematiche infantili (per es. "un mostro ha preso il controllo della mia voce"). I sintomi negativi sono generalmente predominanti, soprattutto appiattimento affettivo (74-94,7%), abulia (68,4%), povertà dell'eloquio (57,9%). Disturbi formali del pensiero (40-84,2%) vengono riportati in tutti gli studi, possono non essere particolarmente gravi nella fase iniziale del disturbo, ma tendono a diventare più evidenti a mano a mano che la malattia progredisce.

Tab. I. Sintomatologia della schizofrenia ad esordio prepuberale.

	Kolvin ³⁵	UCLA ⁶⁷	Green et al. ⁵	McKenna ⁴	Spencer and Campbell ⁸
	(n = 33)	(n = 35)	(n = 38)	(n = 19)	(n = 16)
Allucinazioni uditive	81,8%	80%	84,2%	100%	100%
Allucinazioni visive	30,3%	37%	47,4%	78,9%	79%
Allucinazioni tattili	—	17%	7,9%	36,8%	16%
Deliri	57,6%	63%	55,3%	78,9%	100%
Disturbi del pensiero	60%	40%	—	84,2%	83%
Appiattimento affettivo	—	74%	84,2%	94,7%	87%

Evoluzione

I principali predittori negativi di una evoluzione sfavorevole nella schizofrenia dell'adulto, cioè l'esordio insidioso, un funzionamento premorboso patologico e una prevalenza di sintomi negativi sono particolarmente frequenti nei bambini con schizofrenia prepuberale. La percentuale di persistenza di disturbi dello spettro schizofrenico in bambini con VEOS varia dal 50 al 90% ^{2 19}, mentre una remissione viene riportata in una percentuale tra il 12% e il 27% ^{1 2}. In generale l'esordio molto precoce del disturbo, il funzionamento premorboso patologico e la frequenza di ricadute dopo la prima ospedalizzazione rappresentano i fattori predittivi negativi più importanti.

Se confrontate con le psicosi non schizofreniche, le VEOS hanno una evoluzione significativamente peggiore, sia per percentuali di remissione (12% contro 52%), sia per più frequente decorso cronico, impatto funzionale (scolarità, lavoro) e persistenza di sintomi positivi e negativi. Nel follow-up del campione di Werry ¹⁹ il 13% dei pazienti con VEOS o EOS era morto per esposizione volontaria a situazioni potenzialmente letali.

Diagnosi differenziali

Allucinazioni e deliri non psicotici

Secondo un'intervista diagnostica fatta all'età di 11 anni, l'8% di 788 bambini arruolati in uno studio epidemiologico riferivano di aver sperimentato almeno alcune volte fenomeni allucinatori, la maggior parte dei quali non patologici⁸. Bambini non psicotici che presentano allucinazioni generalmente hanno una storia premorbose negativa, tendono a non interagire con le loro dispercuzioni, più raramente hanno deliri, le esperienze dispercettive non sono né pervasive né bizzarre, i sintomi si manifestano prevalentemente in specifici contesti o sono stimolati da fattori stressanti ambientali, e di solito viene preservata una capacità di relazione sociale appropriata.

Depressione

I bambini con depressione possono presentare allucinazioni e, più raramente, deliri¹. I sintomi psicotici sono di solito congrui con l'umore, il decorso della depressione è particolarmente grave e cronico, con ospedalizzazioni multiple e frequente necessità di trattamento con antipsicotici. Sono comunque assenti un comportamento o un eloquio grossolanamente disorganizzati ed un deterioramento del funzionamento. Generalmente non si osserva una evoluzione in senso schizofrenico, ed i sintomi psicotici sono presenti solo durante l'episodio affettivo. I sintomi psicotici nella depressione maggiore sono associati con una maggior familiarità per disturbo bipolare e con un maggior rischio di sviluppo di un disturbo bipolare. Quindi è necessaria cautela nell'uso di una monoterapia con antidepressivi.

Disturbo bipolare

Il 30-50% dei bambini ed adolescenti con mania acuta ha sintomi psicotici⁶. Il rischio di interpretare come schizofrenia una mania con sintomi psicotici va sempre valutato attentamente. Confrontati con i bambini bipolari, i bambini schizofrenici hanno più frequentemente un precoce disturbo dello sviluppo, mentre l'antecedente più frequente di un disturbo bipolare ad esordio molto precoce è l'ADHD. Da un punto di vista fenomenologico, i bambini bipolari hanno molto più raramente esordio insidioso, mentre mancano appiattimento affettivo e deterioramento cognitivo e funzionale. L'evoluzione è marcatamente peggiore per i bambini schizofrenici. Una storia familiare di disturbo bipolare può essere un indicatore utile di un disturbo affettivo.

Disturbo post-traumatico da stress

Bambini con disturbo post-traumatico da stress (DPTS) possono avere vividi ricordi o anche flashback, pensieri intrusivi, derealizzazione e depersonalizzazione. Nei bambini piccoli, il DPTS può essere associato con allucinazioni, spesso correlate con alcuni dettagli dell'esperienza traumatica. Possono essere evidenti modificazioni cognitive (attenzione, memoria), aumento dello stato di allerta e sospettosità, irritabilità, impulsività o aggressività. Questi sintomi possono suggerire una diagnosi di psicosi acuta. Comunque, un vero disturbo psicotico può essere presente nel 15% dei bambini con DPTS cronico, con necessità di un trattamento con antipsicotici.

Disturbi di personalità

Il disturbo di personalità schizotipico è caratterizzato da marcate anomalie nel comportamento sociale e interpersonale, distorsioni cognitive e percettive, bizzarrie comportamentali, sintomi simil-psicotici transitori. L'evoluzione più comune per bambini con disturbo di personalità schizotipico è la sua persistenza in adolescenza o nell'età adulta, anche se il 25% può sviluppare un disturbo più grave dello spettro schizofrenico (disturbo schizofrenico o schizoaffettivo).

Il disturbo di personalità schizoide nei bambini è caratterizzato da freddezza emotiva o difficoltà di contatto soggettivo con le emozioni, isolamento, fantasie atipiche, interessi specifici, alta sensibilità interpersonale, talvolta con spunti paranoidi. È spesso presente uno stile atipico di comunicazione, che ricorda fortemente quello del disturbo di personalità schizotipico. Non sempre è possibile una chiara distinzione tra questi due disturbi, e con la evoluzione di alcuni disturbi dello spettro autistico, quali la sindrome di Asperger e gli autismi ad alto funzionamento.

Anche se il quadro clinico del disturbo *borderline* di personalità è generalmente ben distinto da quello delle VEOS, durante il decorso possono essere presenti brevi episodi psicotici transitori, spesso attivati da eventi stressanti ambientali.

Disturbo ossessivo-compulsivo

I bambini più piccoli con disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) possono non riconoscere i loro sintomi come un prodotto della loro mente, ma descriverli come una "voce", interna o esterna, che guida i loro comportamenti. Essi possono inoltre mancare di giudizio critico, per cui i pensieri intrusivi e i comportamenti ripetitivi non sono egodistonici. Infine pensieri e comportamenti ripetitivi possono talvolta essere strani o atipici. Questi aspetti possono indurre ad una interpretazione dei sintomi del DOC come dispercezioni o deliri. Comunque DOC con scarso *insight*, contenuti bizzarri e caratteristiche schizotipiche (talvolta associati a sindrome di Tourette) probabilmente rappresentano un sot-

totipo specifico a prognosi più negativa che non raramente presenta una risposta scarsa ad una monoterapia con farmaci serotonergici.

Ai confini della schizofrenia

Alcuni bambini presentano una sintomatologia complessa che tende a resistere all'inserimento nelle categorie diagnostiche attualmente disponibili. Tale sintomatologia è caratterizzata dalla coesistenza di sintomi psicotici, comportamentali ed affettivi, all'incrocio tra i disturbi psicotici NAS, i DPS NAS, i disturbi dell'umore (soprattutto bipolare), l'ADHD ed i disturbi della personalità (soprattutto schizotipico e *borderline*). Sono state proposte nuove etichette diagnostiche per descrivere questi bambini atipici, come il *Multidimensional Impairment Disorder* (MID) ⁴⁹, maggiormente correlato con lo spettro schizofrenico, ed il *Multiple Complex Developmental Disorder* (MCDD) ¹⁸, più correlato con i disturbi dello spettro dei DPS.

Mutidimensionally Impaired Disorder (MDI)

Circa 1/5 dei bambini con una sospetta VEOS dello studio NIH non soddisfaceva strettamente i criteri diagnostici per il disturbo ⁴⁹. Le caratteristiche prevalenti di questa psicosi atipica, chiamata MDI, sono una scarsa capacità nel distinguere la realtà dalla fantasia con sintomi psicotici modesti (deliri di riferimento, disturbi percettivi), marcata labilità dell'umore, difficoltà nelle relazioni interpersonali, ma senza un chiaro ritiro sociale, deficit nel processamento delle informazioni, ma assenza di disturbi formali del pensiero. I sintomi psicotici sono transitori, si manifestano soprattutto in condizioni stressanti, senza una chiara evidenza di disturbi del pensiero, ma spesso associati a crisi emotivo-comportamentali. Rispetto alla VEOS, nell'MDI è più precoce l'esordio dei sintomi psicotici, è più frequente la comorbidità con ADHD ed instabilità dell'umore, mentre i disturbi del pensiero, i sintomi negativi e l'appiattimento affettivo sono molto più rari ⁹.

L'evoluzione clinica nel medio e lungo termine va verso due direzioni prevalenti: disturbi dello spettro affettivo (disturbo schizoaffettivo, disturbo bipolare, depressione maggiore), oppure disturbi dirompenti del comportamento, con remissione dei sintomi psicotici nella maggior parte dei pazienti. Tali dati sono confermati da uno studio più recente ¹⁶ di 32 bambini con MDI, secondo cui, dopo un follow-up di $4,0 \pm 1,3$ anni, il 38% dei pazienti soddisfaceva i criteri per disturbo bipolare tipo I, il 12% per disturbo depressivo maggiore e il 3% per disturbo schizoaffettivo. I rimanenti pazienti erano stati divisi in due gruppi, il primo (16%) era libero da sintomi psicotici e da terapia con antipsicotici, il secondo (31%) continuava ad assumere terapia antipsicotica e manifestava sintomi psicotici e/o severi disturbi comportamentali.

Multiple Complex Developmental Disorder (MCDD)

Il MCDD è caratterizzato da difficoltà nel comportamento sociale con esordio di solito prima dei 5 anni di età (disinteresse sociale o attaccamento superficiale, instabilità nel mantenere le relazioni con i pari, limitata empatia), difficoltà nella regolazione degli stati affettivi (instabilità dell'umore, ansia intensa, paure inusuali, episodi di panico, comportamenti auto o etero-aggressivi), confusione tra vita reale e vita fantastica (es. fantasie di onnipotenza, eccessivo coinvolgimento/identificazione con figure fantastiche, preoccupazioni paranoide e idee di riferimento), deliri transitori. Nello studio di Towbin et al.¹⁸ i 30 bambini prepuberi diagnosticati come affetti da MCDD avevano in precedenza ricevuto diverse diagnosi, incluse la schizofrenia e disturbi psicotici non altrimenti specificati nel 50% dei casi.

È tipico un decorso fluttuante, e sotto stress i sintomi psicotici possono diventare più gravi o frequenti, con regressioni a livelli di funzionamento più immaturi che durano per ore, giorni o settimane, su una base di funzionamento più evoluto. Queste fluttuazioni nella regolazione degli affetti, dei pensieri e delle relazioni sono ben diversi dalla stabilità dei bambini con DPS.

Il trattamento

Il trattamento della schizofrenia richiede sempre interventi sia farmacologici sia non farmacologici. Questo principio generale è ancora più valido in età evolutiva, ed in particolare in età prepuberale. Gli interventi non farmacologici includono il supporto psicologico, i trattamenti comportamentali, la riabilitazione sociale e cognitiva, l'assistenza nelle attività sociali e scolastiche, il potenziamento delle abilità sociali, ed il supporto/*counseling* alla famiglia. Purtroppo l'intensità della sintomatologia psicotica, ed in particolare i sintomi negativi, sono tali da ridurre la possibile efficacia di questi interventi. Il trattamento farmacologico non si pone quindi in alternativa a tali trattamenti, ma in necessaria integrazione con essi.

Obiettivo del trattamento farmacologico è la remissione e il controllo dei sintomi positivi e negativi. L'efficacia dei farmaci antipsicotici, tipici e atipici, è stata ben stabilita nella popolazione adulta con schizofrenia. Molto minori sono i dati disponibili per gli adolescenti schizofrenici, e ancora meno per bambini in età prepubere.

L'aloiperidolo è efficace sulla sintomatologia positiva¹⁴, ma con una elevata percentuale di effetti indesiderati, in particolare la sedazione e gli effetti extrapiramidali. L'utilizzo di antipsicotici tipici in bambini prepuberi dovrebbe essere valutato con grande prudenza, considerando che la VEOS è spesso associata ad una prevalenza di sintomi negativi e regressione cognitiva, che non solo non migliorano, ma addirittura possono essere peggiorati dagli antipsicotici tipici, in relazione al loro blocco dopaminergico. Inoltre, l'esperienza clinica in-

dica una più frequente resistenza delle EOS e VEOS agli antipsicotici tipici, rispetto alle forme dell'età adulta. Infine, l'efficacia dell'aloiperidolo nei bambini e negli adolescenti è fortemente limitata dagli effetti extrapiramidali, discinesia tardiva e discinesie da sospensione, che sono più frequenti rispetto ai pazienti adulti. Per queste ragioni, gli antipsicotici tipici non dovrebbero essere considerati come farmaci di prima scelta nella VEOS.

Gli antipsicotici di nuova generazione

Gli antipsicotici di nuova generazione, comunemente definiti atipici, offrono rispetto agli antipsicotici tradizionali, una uguale o maggiore efficacia e una maggiore sicurezza in termini di minor rischio di effetti extrapiramidali; sono più efficaci sui sintomi negativi e cognitivi della schizofrenia e hanno una maggior efficacia nei pazienti che non hanno risposto agli antipsicotici tradizionali ⁵.

La natura della loro "atipicità" rispetto ai tradizionali antipsicotici, non è ancora chiara, ed una sua analisi esula dagli scopi di questa *review*. Si può dire però che l'esito della atipicità è soprattutto una minore intensità del blocco dopaminergico, che aumenta il rischio di accentuazione della sintomatologia negativa e del rallentamento cognitivo, ed anche di effetti extrapiramidali.

Il prototipo degli atipici ed il primo ad essere stato introdotto sul mercato è la clozapina, che è ancora oggi il più potente antipsicotico, in particolare nelle forme farmaco-resistenti. La sua indicazione è però quella delle VEOS refrattarie ai trattamenti, mentre il farmaco non può essere indicato come prima scelta per gli importanti effetti collaterali.

Farmaci di prima scelta possono essere considerati, sulla base delle evidenze disponibili, per la verità ancora insufficienti in età prepuberale, il risperidone e la olanzapina. Per una valutazione del rapporto rischi-benefici, che tenga conto dei possibili effetti indesiderati, si rimanda ad altre pubblicazioni ^{5 17}. In generale gli effetti collaterali più frequenti sono la sedazione (prevalente nelle prime fasi del trattamento) e l'importante aumento di appetito e di peso. Nel caso del risperidone si può osservare la comparsa di effetti extrapiramidali, legata soprattutto ad un aumento rapido del dosaggio, o un aumento del livello ematico di prolattina. In caso di efficacia parziale, ma soprattutto se l'aumento di peso è eccessivo, una possibile alternativa a risperidone o olanzapina è rappresentata da antipsicotici atipici che non si associano ad incremento ponderale, quali la quetiapina e l'aripiprazolo, la cui efficacia in età prepuberale è ancora insufficientemente esplorata.

È comunque da ricordare che la schizofrenia infantile è una malattia estremamente invalidante nel breve e lungo termine, per cui, nei casi in cui non si osserva un miglioramento con i trattamenti descritti, in particolare in presenza di gravi sintomi negativi, la scelta della clozapina appare legittima anche in epoca prepuberale, naturalmente con un attento monitoraggio clinico da parte di clini-

ci esperti. La neutropenia, non dose-dipendente, obbliga ad un monitoraggio settimanale della formula leucocitaria per tre mesi, e successivamente almeno mensile. Il rischio convulsivo, dose-dipendente, può arrivare al 5% per dosaggi superiori ai 400 mg/die.

Conclusioni

Un'identificazione precoce della VEOS può ridurre il ritardo nell'avvio di un trattamento efficace. Le anomalie premorbose e l'esordio insidioso, oltre alla rarità del disturbo e ad una ritrosia dei clinici a formulare una diagnosi così temibile, sono le ragioni principali di un ritardo diagnostico e terapeutico. Dall'altro lato, una diagnosi troppo disinvolta di schizofrenia, indotta da una non corretta interpretazione dei dati clinici (ad es. nel caso di un episodio maniacale, o di un disturbo ossessivo compulsivo senza *insight*) potrebbe determinare conseguenze psicologiche drammatiche nelle famiglie, oltre che trattamenti non necessari con antipsicotici.

Restano ancora aperti molti interrogativi, in ambito eziopatogenetico, diagnostico (le forme ai confini della schizofrenia) e terapeutico (efficacia e sicurezza degli antipsicotici, strumenti terapeutici per i sintomi negativi e la regressione cognitiva). Sono raccomandabili ulteriori ricerche farmacologiche con studi controllati contro placebo, così come studi naturalistici con follow-up a lungo termine di ampi campioni di questi piccoli pazienti.

Riassunto

La schizofrenia in bambini di età inferiore a 13 anni è definita *Very-Early-Onset Schizophrenia* (VEOS). Tale disturbo può determinare una grave e progressiva compromissione del funzionamento scolastico, familiare e sociale, con una prognosi spesso negativa. Le maggiori difficoltà della diagnosi sono legate alla elevata frequenza di disturbi premorbose, l'esordio insidioso, con sintomi negativi (regressione cognitiva, appiattimento affettivo, apatia, abulia) più frequenti di quelli positivi (deliri o allucinazioni). Questa *review* analizza criticamente la letteratura disponibile sulle caratteristiche premorbose, il quadro clinico, la prognosi ed il trattamento in bambini in età prepuberale. Sono anche analizzati in dettaglio i principali problemi di diagnosi differenziale, e la descrizione di nuove categorie diagnostiche ai confini della schizofrenia.

Bibliografia

- ¹ Calderoni D, Wudarsky M, Bhangoo R, et al. *Differentiating childhood onset schizophrenia from psychotic mood disorders*. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 2001;40:1190-6.
- ² Hollis C. *Adult outcomes of child- and adolescent-onset schizophrenia: diagnostic stability and predictive validity*. Am J Psychiat 2000;157:1652-9.
- ³ Kolvin I. *Studies in childhood psychoses: I. Diagnostic criteria and classification*. Br J Psychiat 1971;118:381-4.
- ⁴ Kumra S, Jacobsen LK, Lenane M, et al. *"Multidimensionally Impaired Disorder": is it a variant of very early onset schizophrenia?* J Am Acad Child Adolesc Psychiat 1998;37:91-9.
- ⁵ Masi G, Mucci M, Pari C. *Children with schizophrenia: clinical picture and pharmacological treatment*. CNS Drugs 2006;20:841-66.
- ⁶ Masi G, Perugi G, Millepiedi S, et al. *Clinical implications of DSM-IV subtyping of bipolar disorders in referred children and adolescents*. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 2007;46:1299-1306.
- ⁷ McClellan J, Breiger D, McCurry C, et al. *Premorbid functioning in early-onset psychotic disorders*. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 2003;42:666-72.
- ⁸ McGee R, Williams S, Poulton R. *Hallucinations in nonpsychotic children*. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 2000;39:12-3.
- ⁹ McKenna K, Gordon CT, Lenane M, et al. *Looking for childhood-onset schizophrenia: the first 71 cases screened*. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 1994;33:636-44.
- ¹⁰ Nicolson R, Lenane M, Singaracharlu S, et al. *Premorbid speech and language impairments in childhood-onset schizophrenia: association with risk factors*. Am J Psychiat 2000;157:794-800.
- ¹¹ Nicolson R, Brookner FB, Lenane M, et al. *Parental schizophrenia spectrum disorders in childhood-onset and adult-onset schizophrenia*. Am J Psychiat 2003;160:490-5.
- ¹² Russell AT, Bott L, Sammons C. *The phenomenology of schizophrenia occurring in childhood*. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 1989;28:399-407.
- ¹³ Schaeffer JL, Ross RL. *Childhood-onset schizophrenia: premorbid and prodromal: diagnostic and treatment histories*. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 2002;41:538-45.
- ¹⁴ Spencer EK, Kafantaris V, Padron-Gayol MV, et al. *Haloperidol in schizophrenic children: early findings from a study in progress*. Psychopharmacol Bull 1992;28:183-6.
- ¹⁵ Sporn AL, Addington AM, Gogtay N, et al. *Pervasive developmental disorder and childhood-onset schizophrenia: comorbid disorder or a phenotypic variant of a very early onset illness?* Biol Psychiat 2004;55:989-94.
- ¹⁶ Stayer C, Sporn A, Gogtay N, et al. *Multidimensionally impaired: the good news*. J Child Adolesc Psychopharmacol 2005;15:510-9.
- ¹⁷ Toren P, Ratner S, Laor N, Weizman A. *Benefit-risk assessment of atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia and comorbid disorders in children and adolescents*. Drug Saf 2004;27:1136-56.
- ¹⁸ Towbin KE, Dykens EM, Pearson GS, Cohen DJ. *Conceptualizing "borderline syndrome of childhood" and "childhood schizophrenia" as a developmental disorder*. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 1993;32:775-82.
- ¹⁹ Werry JS, McClellan JM, Chard L. *Early onset schizophrenia, bipolar and schizoaffective disorders: a clinical follow-up study*. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 1991;30:457-465.
- ²⁰ Werry JS, McClellan JM. *Predicting outcome in child and adolescent (early onset) schizophrenia and bipolar disorder*. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 1992;31:147-50.