

# Alessitimia, un costrutto rilevante in HIV

## Alexithymia, a relevant construct in HIV

Francesco Vadini <sup>1</sup>, Francesca Santilli <sup>2</sup>, Giustino Parruti <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unità Operativa di Malattie Infettive e Tropicali, Ospedale civile di Pescara. <sup>2</sup> Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università degli Studi di Chieti.

### Riassunto

L'alessitimia è un costrutto multidimensionale di personalità che include un raggruppamento di caratteristiche come la ridotta capacità nell'identificare le emozioni e nel descriverle verbalmente, uno stile cognitivo scarsamente orientato verso l'esperienza interna, e una ridotta capacità immaginativa. L'alessitimia è stata spesso associata con il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e potrebbe riflettere gli effetti del virus su specifiche aree cerebrali importanti per molteplici funzioni cognitive. Recenti studi infatti hanno mostrato che l'alessitimia e le disfunzioni neurocognitive associate all'HIV condividono l'interessamento di specifiche aree cerebrali quali la corteccia anteriore del cingolo e la corteccia prefrontale. Diverse evidenze suggeriscono la rilevanza clinica della valutazione e trattamento dei deficit di elaborazione e regolazione affettiva associati all'infezione da HIV, dal momento che il grado di alessitimia è strettamente correlato con il peggioramento delle funzioni cognitive, dei sintomi neuropsichiatrici e della qualità della vita. Inoltre la limitata capacità di fronteggiare in modo adattativo situazioni prolungate di stress, sembra rendere questi pazienti più suscettibili a sviluppare le conseguenze cardiovascolari della malattia da HIV. L'alessitimia può contribuire ad esacerbare l'impatto cardiovascolare dell'HIV attraverso l'incremento dell'arousal neurovegetativo. Le evidenze disponibili suggeriscono che la valutazione dell'alessitimia nei pazienti HIV dovrebbe essere raccomandata nei contesti di salute fisica e mentale, in quanto potrebbe fornire importanti informazioni per il management globale del paziente con infezione da HIV.

### Abstract

*Alexithymia, an impairment of affective and cognitive emotional processing, is a "multi-trait" personality construct represented by a pool of characteristics, such as difficulty in identifying and describing feelings, externally oriented thinking and impairment in imaginative capacity. Alexithymia has been often associated with human immunodeficiency virus (HIV) and may reflect the effects of the virus on brain areas that are also important for multiple cognitive functions. Recent HIV and alexithymia research indeed implicated commonly affected brain areas, such as the prefrontal and anterior cingulate cortices. Several lines of evidence suggest that evaluation and treatment of emotional processing deficits associated with HIV infection may be clinically relevant, since the degree of alexithymia substantially correlates with cognitive function, neuropsychiatric symptoms and quality of life. Furthermore, alexithymic patients, who have difficulty in using adaptive processes to regulate their affect, may suffer more serious cardiovascular consequences of HIV disease. Alexithymia may contribute to the exacerbation of the cardiovascular impact of HIV by causing heightened physiological arousal and physical symptoms. Available evidence would suggest that the assessment of alexithymia in HIV patients should be recommended in medical and mental health settings, to inform the treatment and predict response to treatment of HIV infection as such.*

### Autore per la corrispondenza:

**Francesco Vadini**  
Unità Operativa  
Complessa di Malattie  
Infettive e Tropicali,  
Servizio  
di Psico-infettivologia  
Ospedale Civile di Pescara,  
AUSL di Pescara  
Via Fonte Romana 8,  
65100 - Pescara  
Tel: +39 085 4252410  
Fax: +39 085 4252899  
[francesco.vadini@gmail.com](mailto:francesco.vadini@gmail.com)

### Keywords:

HIV Infection, Alexithymia,  
Cardiovascular Risk.

JHA 2016; 1(1): 15- 23

DOI: 10.19198/JHA31405

### Introduzione

Lo studio dei deficit neuropsicologici nell'infezione da HIV è stato sin qui poco focalizzato sulle funzioni del sistema neurocognitivo deputate all'elaborazione ed alla modulazione delle emozioni, trascurando un aspetto importante della salute mentale delle persone che vivono con questa patologia cronica. La ricerca neurobiologica nell'ambito delle *Cognitive-Emotional Interactions* (1) ha documentato che l'elaborazione delle emozioni è regolata

per un aspetto importante della salute mentale delle persone che vivono con questa patologia cronica. La ricerca neurobiologica nell'ambito delle *Cognitive-Emotional Interactions* (1) ha documentato che l'elaborazione delle emozioni è regolata

da un pool di regioni e strutture cerebrali note anche per essere bersaglio precoce del virus dell'HIV (2-5), e per essere coinvolte nella patogenesi dei disturbi neurocognitivi associati all'HIV (6). La valutazione dei deficit di regolazione dell'omeostasi emozionale in ambito clinico può fornire importanti informazioni funzionali e prognostiche, come la resilienza psicologica del paziente, la capacità di adattamento alla malattia e la suscettibilità verso il peggioramento dello stato di salute e della qualità della vita.

### Il costrutto dell'alessitimia

All'interno dei paradigmi teorici sulla regolazione affettiva, il costrutto di alessitimia è attualmente uno dei più studiati nelle malattie mediche. L'alessitimia è un costrutto multidimensionale che è stato associato con diversi disturbi medici e psichiatrici. Il concetto fu introdotto da Nemiah e Sifneos (7, 8) durante i primi anni Settanta dello scorso secolo, e gradualmente ha catturato l'attenzione degli scienziati di tutto il mondo in molteplici ambiti di ricerca. In particolare, durante gli ultimi quindici anni è stato sviluppato sul tema un sostanzioso corpus teorico e di ricerca: fino a metà degli anni Ottanta erano stati pubblicati soltanto circa 120 articoli sull'alessitimia, mentre oggi se ne contano oltre 1800.

Il costrutto di alessitimia include un raggruppamento di caratteristiche cognitive ed affettive:

- *Difficulty in Identifying Feelings* (DIF): difficoltà o confusione nell'identificare i sentimenti (o le emozioni) o nella distinzione tra diversi sentimenti. Difficoltà o confusione nel distinguere tra sentimenti e sensazioni fisiche di attivazione emotiva;
- *Difficulty in Describing Feelings* (DDF): difficoltà nel descrivere agli altri i sentimenti, ovvero la capacità di usare il linguaggio per comunicare i sentimenti (capacità di esprimere verbalmente le emozioni/capacità di trovare parole per descrivere i sentimenti);
- *Imaginal Processes* (IMP): ridotta capacità di immaginazione, povertà di fantasia e scarsa inclinazione al pensiero creativo;
- *Externally Oriented Thinking* (EOT): stile cognitivo orientato all'esterno, ovvero uno stile di pensiero poco orientato alle esperienze interne in termini di scarsa capacità di riflessione sui propri sentimenti e comportamenti.

Queste caratteristiche possono riflettere deficit nella elaborazione cognitiva e nella regolazione delle emozioni. Questa idea si basa sulla prospettiva generalmente accettata che la risposta emotiva e la regolazione delle emozioni negli esseri umani coinvolgano tre sistemi tra loro collegati – quello neurofisiologico (soprattutto il sistema nervoso autonomo e l'attivazione neuroendocrina), quello motorio espressivo (per esempio le espressioni facciali, le modifiche della postura e del tono di voce), e quello cognitivo-esperienziale (la consapevolezza soggettiva e la descrizione verbale degli stati affettivi) (9). La regolazione delle emozioni comporta interazioni reciproche tra questi tre sistemi; inoltre le interazioni di un individuo all'interno delle relazioni sociali offrono una regolazione interpersonale delle emozioni. Le caratteristiche dell'alessitimia riflettono un deficit sia nella componente cognitivo-esperienziale dei sistemi di risposta emotiva, sia a livello della regolazione interpersonale delle emozioni.

Incapaci di identificare accuratamente i propri sentimenti, gli individui con alto livello di alessitimia non solo sono limitati nelle funzioni autoriflessive e nelle capacità cognitive finalizzate all'autoregolazione, ma anche nella comunicazione efficace dei propri stati affettivi agli altri, privandosi della fonte interpersonale di regolazione (aiuto/comforto/riciesta di cure).

Le persone alessitimiche, anche quando riescono a decifrare i loro stati soggettivi, non sono capaci di collegarli con i possibili *triggers*, come ricordi, pensieri o specifiche situazioni, e quindi possono agire sotto la spinta di uno stato affettivo emergente, senza o con poca consapevolezza dei motivi scatenanti il medesimo stato affettivo. L'assenza di una vita interiore ricca, la povertà emotiva e immaginativa conducono ad uno stile cognitivo orientato all'esterno, in cui i desideri e i sentimenti non sono espressi e quindi non utilizzati per veicolare informazioni su di sé nel contesto interpersonale e sociale.

L'alessitimia non è concepita, misurata e valutata come un fenomeno categoriale (tutto-o-nulla). Esso rappresenta piuttosto un costrutto dimensionale graduato e distribuito normalmente nella popolazione generale. La prevalenza di alessitimia di rilevanza clinica (misurata dalla TAS-20 da punteggi di alessitimia  $\geq 61$ ) nella popolazione generale è di circa il 13% (10), con tassi crescenti nel corso del-

Self-report	Interviste diagnostiche	Tecniche proiettive/performance	Metodologia Q-sort
Schalling-Sifneos Personality Scales (SSPS)	Toronto Structured Interview for Alexithymia (TSIA)	Rorschach Alexithymia Scale (RAS)	California Q-Set Alexithymia Prototype (CAQ-AP)
MMPI Alexithymia Scale (MMPI-A)	Diagnostic Criteria for Psychosomatic Research (DCPR)	Stanford Achievement Test Series/SAT-9 (Archetype 9 test)	
Bermond-Vorst Alexithymia Questionnaire (BVAQ)	Beth Israel Hospital Psychosomatic Questionnaire (BIQ)		
Toronto Alexithymia Scale (TAS)	Beth Israel Hospital Psychosomatic Questionnaire (BIQ)		
TAS-Revised (TAS-R)	Levels of Emotional Awareness Scale (LEAS)		

**Tabella 1.** Strumenti psicometrici utilizzati in ambito clinico per la valutazione dell'alesitimia.

la vita fino a circa il 20-30% nell'età anziana (11). L'alesitimia sembra verificarsi più frequentemente negli uomini e nelle persone con basso livello di istruzione e basso status socio-economico, suggerendo che l'allenamento della funzione cognitiva indotto dalle varie forme di processi istruttivi possa avere una funzione protettiva verso una cattiva o povera elaborazione delle emozioni (10-12). Diversi studi hanno trovato un'associazione tra alesitimia e una vasta gamma di condizioni mediche, compresi asma, allergie, ipertensione essenziale, infarto miocardico, angina pectoris con spasmo coronarico, diabete, disturbi psichiatrici, e malattie infiammatorie intestinali e tumori (13), suggerendo che l'alesitimia possa essere considerato un costrutto "transdiagnostico". Numerosi sono gli strumenti psicometrici utilizzati per la valutazione dell'alesitimia in ambito clinico (Tabella 1).

La TAS-20 è ad oggi lo strumento usato su ampia scala per valutare l'alesitimia generale e le sue singole componenti (DIF, DDF, EOT). L'attendibilità e la validità dimostrate dalla TAS-20 in culture e lingue diverse hanno permesso alla ricerca sull'alesitimia grandi progressi (14).

Molteplici fattori sono stati studiati per spiegare l'eziologia della problematica alesitimica. Oltre ai fattori socio-ambientali capaci di condizionare la

Malattie neurologiche	Prevalenze di alesitimia	Ref. nr.
Trauma cranico	31% - 61%	19-23
Ictus	48% (lesioni emisfero sinistro) 22% (lesioni emisfero destro)	24
Epilessia	30% - 76%	25-28
Sclerosi multipla	13,8% - 30%	29-32
Parkinson	20,7% - 24%	33-37
Tumore cerebrale (lobi frontali)	74% (alesitimia moderata) 32% (alesitimia elevata)	38

**Tabella 2.** Prevalenza di alesitimia nelle malattie neurologiche.

traiettorie dello sviluppo psichico, cognitivo e affettivo (15), studi di *neuroimaging* hanno associato l'alesitimia alla disfunzione di specifiche strutture cerebrali (16-18), dato supportato anche dalla più elevata prevalenza di alesitimia riscontrata in alcune malattie neurologiche (19-38) (Tabella 2). Inoltre, studi condotti su ampie popolazioni di gemelli hanno documentato che fattori genetici possano spiegare oltre il 30% delle differenze individuali relative all'alesitimia (39, 40). L'alesitimia può riflettere pertanto sia elementi genetici dell'organizzazione cognitiva, frutto multifattoriale

Anno	Primo autore	Paese	Partecipanti	Disegno dello studio	Conclusioni	Ref. nr.
1999	Fukunishi I	Giappone	81 HIV-positivi	Cross-sectional	Alessitimia più grave nei pazienti HIV-positivi che nei soggetti di controllo. Alessitimia associata a percezione di scarso supporto sociale e scarso utilizzo delle relazioni.	42
2008	Temoshok LR	U.S.A.	200 HIV-positivi	Longitudinale	Correlazione tra alessitimia e bassa produzione di -chemokine-MIP1	42
2010	Vadini F	Italia	93 HIV-positivi	Cross-sectional	Alessitimia associata alla presenza di placche aterosclerotiche carotidee, sia unilaterali che bilaterali, indipendentemente dai fattori di rischio cardiovascolari convenzionali	43
2010	Bogdanova Y	U.S.A.	34 HIV-positivi e 34 soggetti sani di controllo	Cross-sectional	Maggiore alessitimia nei pazienti HIV-positivi; correlazioni significative tra le componenti alessitimiche (DDF e EOT) e misure neurocognitive. Elevati livelli di apatia associata a più grave alessitimia e depressione	44
2013	Landstra JB	Australia	291 MSM HIV-positivi	Longitudinale	Componente alessitimica DIF associata a maggiore incidenza di ansia, depressione e stress psicologico al follow-up	45
2013	Parruti G./Vadini F.	Italia	201 HIV-positivi	Cross-sectional/ Longitudinale	I pazienti con tratti alessitimici mostrano maggiore spessore medio-intimale carotideo (intima-media thickness), maggiore probabilità di avere placche aterosclerotiche, e maggior rischio di avere eventi vascolari al follow-up	46
2014	McIntosh RG	U.S.A.	172 HIV-positivi selezionati (esclusi i pazienti con sintomi AIDS-definienti, comorbidità come cancro e diabete, disturbi psicotici franchi, con punteggi all'HIV Dementia Scale $\leq 10$ , e uso attivo di sostanze)	Cross-sectional	Ridotte funzioni esecutive nel sottogruppo con alta alessitimia rispetto al gruppo con bassa alessitimia. Maggiori sintomi di ansia e depressione, e maggiore stress percepito nel sottogruppo con alta alessitimia. Livelli più elevati di noradrenalina e maggiore carica virale (HIV-RNA) nel gruppo con alta alessitimia	47
2015	McIntosh RG	U.S.A.	439 HIV-positivi	Cross-sectional	Maggiore burden psicologico, ridotto funzionamento psicosociale, e comportamenti non ottimali di aderenza del paziente HIV alessitimico	48

**Tabella 3.** Sinossi degli studi pubblicati (PubMed) sull'alessitimia nell'infezione da HIV.

dalla variazione dell'espressione funzionale di multipli costrutti genici, sia la manifestazione secondaria di condizioni mediche che implicino un interessamento del sistema nervoso centrale.

### Alessitimia ed infezione da HIV

Nel contesto dell'infezione da HIV l'alessitimia potrebbe avere di fatto una duplice rilevanza cli-

ni-ca. Da un lato la presenza di alessitimia potrebbe riflettere gli effetti diretti o secondari del virus dell'HIV su specifiche aree cerebrali (18, 19, 44, 47, 49), dall'altro la diminuita capacità di elaborare e regolare le emozioni potrebbe indurre a lungo termine alterazioni nel network psico-neuro-endocrino-immunologico (42, 47, 50, 51) contribuendo insieme ad altri fattori ad aumentare il rischio

di complicanze e/o comorbidità sia mediche che psicopatologiche (43, 45, 46). Crescenti evidenze suggeriscono infatti che l'alessitimia sia un tratto stabile di personalità che può instaurarsi in virtù di alterazioni neurobiologiche indotte da malattie neurodegenerative (52). Il problema dell'alessitimia negli ultimi anni ha riscosso un crescente interesse anche nell'ambito della ricerca sulla infezione da HIV (41-48) (Tabella 3). L'alessitimia è risultata di fatto un fattore trasversalmente associato ad una serie di complicanze e comorbidità presenti nell'infezione da HIV, come la progressione dell'infezione (42, 47), il rischio cardiovascolare (43, 46), il deficit neurocognitivo (44, 46), l'apatia (44, 49), le manifestazioni neuropsichiatriche (44, 45, 47) e la scarsa aderenza (48).

### NeuroAIDS e Alessitimia

Gli studi di *neuroimaging* hanno documentato come le alterazioni funzionali e strutturali della corteccia anteriore del cingolo (ACC), dell'insula e della corteccia prefrontale siano coinvolte nei deficit di ricognizione e regolazione delle emozioni manifestati dai soggetti alessitimici (53-59). L'ACC è una parte integrante del sistema limbico coinvolta sia nelle funzioni cognitive, sia nei processi di elaborazione e regolazione delle emozioni (58-60). Studi di imaging funzionale hanno documentato una ipoattività della ACC quando gli individui alessitimici si concentrano su eventi e stimoli emotivamente salienti (61-64). Alcune evidenze supportano l'ipotesi che sia l'alessitimia che i deficit neurocognitivi associati all'HIV condividano sistemi neurali includenti ACC e corteccia prefrontale (2-5, 44, 47, 49).

È stato osservato che i deficit neurocognitivi associati all'HIV riflettono il danneggiamento dei circuiti frontostriatali, indissolubilmente legati sia ai deficit neuropsichiatrici che ai processi di elaborazione emotiva (65-67). Recenti studi di imaging hanno inoltre rivelato un elevato grado di assottigliamento della corteccia cingolata anteriore e della corteccia insulare nei pazienti HIV (3-5). I pazienti HIV con questo pattern di atrofia cerebrale presentavano più disturbi cognitivi (4). In uno studio controllato, Bogdanova e colleghi hanno osservato che il grado di alessitimia, in particolare la difficoltà a descrivere le emozioni (DDF) e il pensiero orientato all'esterno (EOT), correlavano significativamente con alterazioni nelle funzioni

esecutive e visuospatiali, un pattern coerente con la disfunzione dei circuiti frontostriatali e delle loro proiezioni corticali (44). Risultati analoghi sono stati ottenuti più recentemente da McIntosh e colleghi, che hanno osservato ridotta DDF nei pazienti HIV con alterazioni delle funzioni esecutive e più bassa flessibilità cognitiva (47). Il coinvolgimento delle strutture corticali e paralimbiche sia nella neurodegenerazione da HIV che nell'alessitimia supporta l'ipotesi di una *alessitimia HIV-correlata*.

### Il valore prognostico dell'alessitimia nell'infezione da HIV

Diversi studi prospettici, condotti sia sulla popolazione generale che in vari contesti clinici, hanno riscontrato una significativa associazione tra alessitimia, morbidità e mortalità (68-72). L'aumentata vulnerabilità dei soggetti alessitimici può essere mediata da molteplici meccanismi (73-76). In primo luogo, l'alterata elaborazione e modulazione delle emozioni potrebbe indurre una rottura dell'omeostasi, cioè la disregolazione del sistema nervoso autonomo, endocrino, e immunitario (47, 50, 51, 73). In secondo luogo, i soggetti alessitimici presentano una limitata capacità di fronteggiare situazioni di stress, con la tendenza a comportamenti non salutari, come cattiva alimentazione, abuso di alcol e droghe e sedentarietà (73, 77, 78). In terzo luogo, i pazienti alessitimici possono avere diminuita capacità nel riconoscere e distinguere i sintomi fisici ed emotivi, con conseguenti difficoltà e ritardi diagnostici (73, 79). Infine, a causa della loro ridotta abilità nel comunicare i propri sentimenti e una ridotta capacità ad empatizzare con le emozioni delle altre persone, gli individui alessitimici non riescono a costruire e mantenere rapporti stretti con gli altri e ad utilizzare in modo appropriato i supporti sociali (71, 72, 79, 80).

Pochi studi hanno indagato l'impatto dell'alessitimia sugli esiti generali di salute nel paziente HIV-positivo. Temoshok e colleghi hanno indagato l'impatto di fattori immunologici, cardiovascolari e psicologici sulla progressione di malattia in 200 adulti HIV (42). In questo studio l'alessitimia era indipendentemente e significativamente associata ad una ridotta produzione di MIP-1 $\alpha$  ( $\beta = -.322$ ;  $p < .001$ ).

Nell'ambito di uno studio sui fattori di rischio cardiovascolare in 201 soggetti con infezione da HIV con un follow-up medio di circa due anni e

mezzo, Parruti e colleghi (46) e Vadini e colleghi (43) hanno osservato che l'aumentare dell'età, del colesterolo totale, e la presenza di tratti alessitimici erano gli unici fattori significativamente ed indipendentemente associati ad un maggiore spessore medio-intimale carotideo, presenza di placche aterosclerotiche ed insorgenza di eventi cerebro e cardiovascolari. In uno studio longitudinale prospettico su 291 omosessuali HIV sottoposti a screening per carcinoma anale, Landstra e colleghi hanno valutato con la *Toronto Alexithymia Scale* l'effetto sulla salute mentale dei livelli basali di DIF e DDF (45). Ad un follow-up medio di 14 settimane, le componenti alessitimiche DIF e DDF sono risultate predittori di incremento di sintomi depressivi ( $p < 0.001$ ), ansia ( $p < 0.001$ ), stress psicologico ( $p < 0.001$ ) e diminuita qualità della vita sia fisica che mentale ( $p < 0.001$ ) (45). Recentemente, McIntosh e colleghi hanno utilizzato modelli ad equazioni strutturali (SEM) per studiare l'impatto di alcuni fattori sul peggioramento della malattia in 439 soggetti HIV (48). Gli autori hanno dimostrato che esistono *pathways* che collegano l'alessitimia alla non aderenza e alla gravità dell'infezione da HIV, attraverso stress psicologico, scarso supporto sociale e comportamenti passivi nei confronti della propria salute.

Gli autori suggeriscono che l'ampliamento della rete di supporto del paziente, così come la qualità del rapporto con gli operatori sanitari, potrebbero attenuare gli effetti negativi dell'alessitimia sulla salute e qualità della vita del paziente (48). Ad oggi, mancano ancora evidenze conclusive di

conferma su questi elementi di estremo potenziale interesse clinico.

## Conclusioni

Nessuna delle grandi coorti multicentriche nazionali ed internazionali che monitorano da anni aspetti molto importanti della clinica, della virologia e della immunologia della infezione da HIV in tutti i continenti ha mai incluso sin qui la valutazione del profilo di personalità tra le valutazioni clinico-strumentali all'arruolamento, viste le evidenti complessità che tali procedure comporterebbero nella inclusione di ampio numero di pazienti. È però decisamente auspicabile, alla luce delle consistenti evidenze già disponibili, dei presupposti neurobiologici ed eziopatogenetici richiamati in questa revisione della letteratura, che al più presto la comunità scientifica internazionale possa intraprendere questa verifica. La conclusiva evidenza di un beneficio della valutazione neuropsicologica globale dell'infezione da HIV sin dalla diagnosi potrebbe concorrere a modificare significativamente la completezza e la rigorosità della valutazione del nuovo infetto, migliorare lo staging clinico e prognostico, ed a aprire nuove possibili modalità di intervento cognitivo comportamentale, già esplorate con successo in altri ambiti clinici (76, 81, 82). Il tratto alessitimico, infatti, per quanto tendenzialmente stabile nel tempo in confronto a quello depressivo (83, 84), è modificabile per il tramite di numerose e complesse strategie di intervento, che potrebbero trovare un interessante e proficuo spazio nella gestione e nella cura dell'infezione cronica da HIV. ■

## BIBLIOGRAFIA

1. Pessoa L. *Emergent processes in cognitive-emotional interactions*. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12:433-48
2. Becker JT, Maruca V, Kingsley LA, Sanders JM, Alger JR, Barker PB. *Factors affecting brain structure in men with HIV disease in the post-HAART era*. *Neuroradiology* 2012; 54:113-21
3. Kallianpur KJ, Kirk GR, Sailanpaa N, et al. *Regional cortical thinning associated with detectable levels of HIV DNA*. *Cereb Cortex* 2012; 22: 2065-75
4. Küper M, Rabe K, Esser S, et al. *Structural gray and white matter changes in patients with HIV*. *J Neurol* 2012; 258: 1066-75
5. Pfefferbaum A, Rosenbloom MJ, Sassoon SA, et al. *Regional brain structural dysmorphology in human immunodeficiency virus infection: effects of acquired immune deficiency syndrome, alcoholism, and age*. *Biol Psychiatry* 2012; 72: 361-70
6. Woods SP, Moore DJ, Weber E, Grant I. *Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders*. *Neuropsychol Rev*. 2009; 19: 152-68
7. Nemiah JC, Sifneos PE. *Affect and fantasy in patients with psychosomatic disorders*. In Hill, OW (a cura di), *Modern trends in psychosomatic medicine*. Butterworths, London, 1970, vol.3, pp. 26-34.
8. Nemiah JC, Freyberger H, Sifneos PE. *Alexithymia: A view of the psychosomatic process*. In Hill OW (a cura di), *Modern trends in psychosomatic medicine*. Butterworths, London, 1976; 3: 430-9

9. Taylor GJ. *Recent developments in alexithymia theory and research*. *Can J Psychiatry* 2000; 55: 134-42
10. Salminen JK, Saarijärvi S, Aärelä E, Toikka T, Kauhanen J. *Prevalence of alexithymia and its association with sociodemographic variables in the general population of Finland*. *J Psychosom Res* 1999; 46: 75-82
11. Mattila AK, Salminen JK, Nummi T, Joukamaa M. *Age is strongly associated with alexithymia in the general population*. *J Psychosom Res* 2006; 61:629-35
12. Franz M, Popp K, Schaefer R, et al. *Alexithymia in the German general population*. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008; 43: 54-62
13. Taylor GJ, Bagby RM, Parker JDA. *Disorder of affect regulation: Alexithymia in medical and psychiatric illness*. New York, Cambridge Univ Press, 1997
14. Taylor GJ, Bagby RM, Parker JD. *The 20-Item Toronto Alexithymia Scale IV. Reliability and factorial validity in different languages and cultures*. *J Psychosom Res* 2003; 55: 277-83
15. Kooiman CG, van Rees Vellinga S, Spinhoven P, Draijer N, Trijsburg RW, Rooijmans HG. *Childhood adversities as risk factors for alexithymia and other aspects of affect dysregulation in adulthood*. *Psychoter Psychosom* 2004; 73: 107-16.
16. Wingbermuhle E, Theunissen H, Verhoeven W, Kessels, RP, Egger JI. *The neurocognition of alexithymia: evidence from neuropsychological and neuroimaging studies*. *Acta Neuropsychiatr* 2012; 24: 67-80.
17. Paradiso S, Vaidya JG, McCormick LM, Jones A, Robinson RG. *Aging and alexithymia as-ociation with reduced right rostral cingulate volume*. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16: 760-9
18. van der Velde J, Servaas MN, Goerlich KS, et al. *Neural correlates of alexithymia: a meta-analysis of emotion processing studies*. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 1774-85
19. Ricciardi L, Demartini B, Fotopoulou A, Edwards MJ. *Alexithymia in Neurological Dis-ease: A Review*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2015; 27:179-87
20. Koponen S, Taiminen T, Honkalampi K, et al. *Alexithymia after traumatic brain injury: its relation to magnetic resonance imaging findings and psychiatric disorders*. *Psychosom Med* 2005; 67: 807-12
21. Wood RL, Williams C. *Neuropsychological correlates of organic alexithymia*. *J Int Neuro-psychol Soc* 2007; 13: 471-9
22. Henry JD, Phillips LH, Crawford JR, Theodorou G, Summers F. *Cognitive and psychosocial correlates of alexithymia following traumatic brain injury*. *Neuropsychologia* 2006; 44: 62-72
23. Wood RL, Williams C, Lewis R. *Role of alexithymia in suicide ideation after traumatic brain injury*. *J Int Neuropsychol Soc* 2010; 16: 1108-14
24. Spalletta G, Pasini A, Costa A, et al. *Alexithymic features in stroke: effects of laterality and gender*. *Psychosom Med* 2001; 63: 944-50
25. Chung MC, Allen RD. *Alexithymia and post-traumatic stress disorder following epileptic seizure*. *Psychiatr Q* 2013; 84: 271-85
26. Chung MC, Allen RD, Dennis I. *The impact of self-efficacy, alexithymia and multiple traumas on posttraumatic stress disorder and psychiatric co-morbidity following epileptic seizures: a moderated mediation analysis*. *Psychiatry Res* 2013; 210: 1033-41
27. Tojek TM, Lumley M, Barkley G, Mahr G, Thomas A. *Stress and other psychosocial characteristics of patients with psychogenic non-epileptic seizures*. *Psychosomatics* 2000; 41: 221-6
28. Bewley J, Murphy PN, Mallows J, Baker GA. *Does alexithymia differentiate between patients with nonepileptic seizures, patients with epilepsy, and nonpatient controls?* *Epilepsy Behav* 2005; 7: 430-7
29. Bodini B, Mandarelli G, Tomassini V, et al. *Alexithymia in multiple sclerosis: relationship with fatigue and depression*. *Acta Neurol Scand* 2008; 118: 18-23
30. Gay MC, Vrignaud P, Garitte C, Meunier C. *Predictors of depression in multiple sclerosis patients*. *Acta Neurol Scand* 2010; 121:161-170
31. Prochnow D, Donell J, Schäfer R, et al: *Alexithymia and impaired facial affect recognition in multiple sclerosis*. *J Neurol* 2011; 258: 1683-88
32. Chahraoui K, Duchene C, Rollot F, Bonin B, Moreau T. *Longitudinal study of alexithymia and multiple sclerosis*. *Brain Behav* 2014; 4: 75-82
33. Costa A, Peppe A, Carlesimo GA, Salamone G, Caltagirone C. *Prevalence and characteristics of alexithymia in Parkinson's disease*. *Psychosomatics* 2010; 51: 22-8
34. Costa A, Peppe A, Carlesimo GA, Salamone G, Caltagirone C. *Neuropsychological correlates of alexithymia in Parkinson's disease*. *J Int Neuropsychol Soc* 2007; 13: 980-92
35. Costa A, Peppe A, Carlesimo GA, Pasqualetti P, Caltagirone C. *Alexithymia in Parkinson's disease is related to severity of depressive symptoms*. *Eur J Neurol* 2006; 13: 836-41

36. Assogna F, Palmer K, Pontieri FE, et al. *Alexithymia is a non-motor symptom of Parkinson disease*. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012; 20:133–41
37. Poletti M, Frosini D, Pagni C, et al: *Alexithymia is associated with depression in de novo Parkinson's disease*. *Psychother Psychosom* 2011; 80: 251–3
38. Campanella F, Shallice T, Ius T, Fabbro F, Skrap M. *Impact of brain tumour location on emotion and personality: a voxel-based lesion-symptom mapping study on mentalization processes*. *Brain* 2014; 137: 2532–45
39. Jørgensen MM, Zachariae R, Skytthe A, Kyvik K. *Genetic and environmental factors in alexithymia: a population-based study of 8,785 Danish twin pairs*. *Psychother Psychosom* 2007; 76: 369–75
40. Picardi A, Fagnani C, Gigantesco A, Toccaceli V, Lega I, Stazi MA. *Genetic influences on alexithymia and their relationship with depressive symptoms*. *J Psychosom Res.* 2011;71:256–63
41. Fukunishi I, Hirabayashi N, Matsumoto T, Yamanaka K, Fukutake K. *Alexithymic characteristics of HIV-positive patients*. *Psychol Rep* 1999; 85(3 Pt 1): 963–70
42. Temoshok LR, Waldstein SR, Wald RL, et al. *Type C coping, alexithymia, and heart rate reactivity are associated independently and differentially with specific immune mechanisms linked to HIV progression*. *Brain Behav Immun* 2008; 22: 781–92
43. Vadini F, Sozio F, Mazzotta E, et al. *Alexithymia, an impairment of emotional cognitive processing, is a candidate risk factor for carotid artery plaque formation in HIV-infected patients*. *J Int AIDS Soc* 2010; 13(Suppl 4): P70
44. Bogdanova YI, Díaz-Santos M, Cronin-Golomb A. *Neurocognitive correlates of alexithymia in asymptomatic individuals with HIV*. *Neuropsychologia*. 2010; 48: 1295–304.
45. Landstra JM, Ciarrochi J, Deane FP, Hillman RJ. *Identifying and describing feelings and psychological flexibility predict mental health in men with HIV*. *Br J Health Psychol* 2013; 18: 844–57
46. Parruti G, Vadini F, Sozio F, et al. *Psychological factors, including alexithymia, in the pre-diction of cardiovascular risk in HIV infected patients: results of a cohort study*. *PLoS One* 2013; 8:e54555
47. McIntosh RC, Ironson G, Antoni M, Kumar M, Fletcher MA, Schneiderman N. *Alexithymia is linked to neurocognitive, psychological, neuroendocrine, and immune dysfunction in persons living with HIV*. *Brain Behav Immun* 2014; 36: 165–75
48. McIntosh RC, Ironson G, Antoni M, Fletcher MA, Schneiderman N. *Alexithymia, Assertiveness and Psychosocial Functioning in HIV: Implications for Medication Adherence and Disease Severity*. *AIDS Behav* 2015 Jul 5. [Epub ahead of print]
49. McIntosh RC, Rosselli M, Uddin LQ, Antoni M. *Neuropathological sequelae of Human Immunodeficiency Virus and apathy: A review of neuropsychological and neuroimaging studies*. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 55: 147–64
50. Dewaraja R1, Tanigawa T, Araki S, et al. *Decreased cytotoxic lymphocyte counts in alexithymia*. *Psychother Psychosom* 1997; 66: 83–6
51. Guilbaud O, Corcos M, Hjalmarsson L, Loas G, Jeammet P. *Is there a psycho-neuroimmunological pathway between alexithymia and immunity? Immune and physiological correlates of alexithymia*. *Biomed Pharmacother* 2003; 57: 292–5
52. Bogdanova, Y, Cronin-Golomb, A. *Alexithymia and apathy in Parkinson's disease: neurocognitive correlates*. *Behav Neurol* 2013; 27: 535–45
53. Borsci G, Boccardi M, Rossi R, et al. *Alexithymia in healthy women: a brain morphology study*. *J Affect Disord* 2009; 114: 208–215.
54. Gündel H, López-Sala A, Ceballos-Baumann AO, et al. *Alexithymia correlates with the size of the right anterior cingulate*. *Psychosom Med* 2004; 66: 132–40
55. Heinzl A, Schäfer R, Müller H-W, et al. *Increased activation of the supragenual anterior cingulate cortex during visual emotional processing in male subjects with high degrees of alexithymia: an event-related fMRI study*. *Psychother Psychosom* 2010; 79: 363–70
56. Heinzl A, Minnerop M, Schäfer R, Müller H-W, Franz M, Hautzel H. *Alexithymia in healthy young men: a voxel-based morphometric study*. *J Affect Disord* 2012; 136: 1252–56
57. Kano M, Fukudo S, Gyoba J, et al. *Specific brain processing of facial expressions in people with alexithymia: an H2 15O-PET study*. *Brain* 2003; 126: 1474–84
58. Bush G, Luu P, Posner MI. *Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex*. *Trends Cogn Sci* 2000; 4: 215–22
59. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. *Review article: contributions of anterior cingulate cortex to behaviour*. *Brain* 1995; 118: 279–306
60. Etkin A, Egner T, Kalisch R. *Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex*. *Trends Cogn Sci* 2011; 15: 85–93
61. Deng Y, Ma X, Tang Q. *Brain response during visual emotional processing: an fMRI study of alexithymia*. *Psychiatry Res* 2013; 213: 225–9



62. Ernst J, Böker H, Hättenschwiler J, et al. *The association of interoceptive awareness and alexithymia with neurotransmitter concentrations in insula and anterior cingulate*. Soc Cogn Affect Neurosci 2014; 9: 857-63
63. Liemburg EJ, Swart M, Bruggeman R, et al. *Altered resting state connectivity of the default mode network in alexithymia*. Soc Cogn Affect Neurosci. 2012; 7: 660-6
64. Moriguchi Y, Komaki, G. *Neuroimaging studies of alexithymia: physical, affective, and social perspectives*. Biopsychosoc Med 2013; 7: 8.
65. Bunenger C, Jouvent R. *Emotional deficit as a neuropsychopathological disturbance in HIV infection*. J Int Neuropsychol Soc 2001; 7: 775-7
66. Cole MA, Castellon SA, Perkins AC, et al. *Relationship between psychiatric status and frontal-subcortical systems in HIV-infected individuals*. J Int Neuropsychol Soc 2007; 13: 549-54.
67. Paul RH, Brickman AM, Navia B, et al. *Apathy is associated with volume of the nucleus accumbens in patients infected with HIV*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2005; 17:167-71
68. Tolmunen T, Lehto SM, Heliste M, Kurl S, Kauhanen J. *Alexithymia is associated with in-creased cardiovascular mortality in middle-aged Finnish men*. Psychosom Med 2010; 72: 187-91
69. Kauhanen J, Kaplan GA, Cohen RD, Julkunen J, Salonen JT. *Alexithymia and risk of death in middle-aged men*. J Psychosom Res 1996; 41: 541-9
70. McCaslin SE, Metzler TJ, Best SR, et al. *Alexithymia and PTSD symptoms in urban police officers: cross-sectional and prospective findings*. J Trauma Stress 2006; 19: 361-73
71. McCallum M, Piper WE, Ogrodniczuk JS, Joyce AS. *Relationships among psychological mindedness, alexithymia and outcome in four forms of short-term psychotherapy*. Psychol Psychother 2003; 76: 133-44
72. Kojima M, Hayano J, Suzuki S, et al. *Depression, alexithymia and longterm mortality in chronic hemodialysis patients*. Psychother Psychosom 2010; 79: 303-11
73. Lumley MA, Stettner L, Wehmer F. *How are alexithymia and physical illness linked? a review and critique of pathways*. J Psychosom Res 1996; 41: 505-18
74. Kano M, Fukudo S. *The alexithymic brain: the neural pathways linking alexithymia to physical disorders*. Biopsychosoc Med 2013; 7: 1
75. Larsen JK, Brand N, Bermond B, Hijman R. *Cognitive and emotional characteristics of alexithymia: a review of neurobiological studies*. J Psychosom Res 2003; 54: 533-41
76. Lumley MA, Neely LC, Burger AJ. *The assessment of alexithymia in medical settings: implications for understanding and treating health problems*. J Pers Assess 2007; 89: 230-46
77. de Haan HA, Joosten EA, de Haan L, et al. *A family history of alcoholism relates to alexithymia in substance use disorder patients*. Compr Psychiatry 2013; 54: 911-7
78. Karukivi M, Jula A, Hutri-Kähönen N, Juonala M, Raitakari O. *Is alexithymia associated with metabolic syndrome? A study in a healthy adult population*. Psychiatry Res 2016; 236: 58-63
79. Kojima M. *Alexithymia as a prognostic risk factor for health problems: a brief review of epidemiological studies*. Biopsychosoc Med 2012; 6: 21
80. Foulkes L, Bird G, Gökçen E, McCrory E, Viding E. *Common and distinct impacts of autistic traits and alexithymia on social reward*. PLoS One 2015; 10: e0121018
81. Morie KP, Nich C, Hunkele K, Potenza MN, Carrol KM. *Alexithymia level and response to computer-based training in cognitive behavioral therapy among cocaine-dependent methadone maintained individuals*. Drug Alcohol Depend 2015; 152: 157-63
82. Cameron K, Ogrodniczuk J, Hadjipavlou G. *Changes in alexithymia following psychological intervention: a review*. Harv Rev Psychiatry 2014; 22: 162-78
83. Tolmunen T, Heliste M, Lehto SM, Hintikka J, Honkalampi K, Kauhanen J. *Stability of alexithymia in the general population: an 11-year follow-up*. Compr Psychiatry 2011; 52: 536-41
84. Luminet O, Bagby RM, Taylor GJ. *An evaluation of the absolute and relative stability of alexithymia in patients with major depression*. Psychother Psychosom 2001; 70: 254-60