



RAPPORTI ISTISAN 16|24

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Strumenti per sorveglianza e presa in carico di bambini con disturbo dello spettro autistico: il ruolo dei pediatri nel riconoscimento precoce

A cura di M. Soldateschi, V. Ambrosio,
M.L. Scattoni, F. Chiarotti e A. Venerosi



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Strumenti per sorveglianza e presa in carico
di bambini con disturbo dello spettro autistico:
il ruolo dei pediatri nel riconoscimento precoce**

A cura di
Massimo Soldateschi (a), Valentina Ambrosio (b),
Maria Luisa Scattoni (b), Flavia Chiarotti (b) e Aldina Venerosi (b)

(a) Associazione Culturale Pediatri Toscana, Pisa
(b) Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Rapporti ISTISAN
16/24

Istituto Superiore di Sanità

Strumenti per sorveglianza e presa in carico di bambini con disturbo dello spettro autistico: il ruolo dei pediatri nel riconoscimento precoce.

A cura di Massimo Soldateschi, Valentina Ambrosio, Maria Luisa Scattoni, Flavia Chiarotti e Aldina Venerosi
2016, 69 p. Rapporti ISTISAN 16/24

I disturbi dello spettro autistico sono disturbi del neurosviluppo ad eziologia multifattoriale e l'intervento precoce rappresenta uno strumento per modificare positivamente il quadro sintomatologico del bambino limitando gli effetti secondari determinati dalla progressiva deprivazione sociale che ha un riconosciuto effetto sul normale corso dello sviluppo neuropsicologico. I pediatri di libera scelta rappresentano un presidio strategico per il precoce riconoscimento di una atipicità nello sviluppo del bambino e per dare un adeguato sostegno alla famiglia nel percorso che eventualmente essa dovrà intraprendere. Alcuni studi sostengono il ruolo cruciale di questi professionisti che d'altra parte devono ricevere una formazione specifica sulle caratteristiche eziologiche e cliniche dei disturbi dello spettro autistico e sugli strumenti per la sorveglianza e per il follow-up del bambino da utilizzare nell'ambito delle visite programmate ai bilanci di salute e con l'aiuto di strumenti standardizzati.

Parole chiave: Disturbi dello spettro autistico; Autismo; Sorveglianza; Pediatri

Istituto Superiore di Sanità

Tools to identify children with suspected autism spectrum disorders: the role of pediatricians in early recognition.

Edited by Massimo Soldateschi, Valentina Ambrosio, Maria Luisa Scattoni, Flavia Chiarotti and Aldina Venerosi
2016, 69 p. Rapporti ISTISAN 16/24 (in Italian)

The Autism Spectrum Disorders (ASD) are neurodevelopmental disorders with complex etiopathogenesis and the early identification is crucial in order to improve outcomes and prevent secondary neurodevelopmental disturbances. Paediatricians play an important role in early recognition of ASD, because they usually are the first point of contact for parents. Some studies are available to support the important role of these professionals. It is important that paediatricians be able to recognize the signs and symptoms of ASD and have a strategy for assessing them systematically. Paediatricians also must be aware of local resources that can assist in making a definitive diagnosis, and in managing ASD and adopt tools able to monitor neurobehavioral development.

Key words: Autism spectrum disorders; Autism; Surveillance; Paediatricians

Si ringrazia l'Associazione Culturale Pediatri per la sua preziosa collaborazione nella stesura di questo rapporto.

Per informazioni su questo documento scrivere a: venerosi@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Soldateschi M, Ambrosio V, Scattoni ML, Chiarotti F, Venerosi A (Ed.). *Strumenti per sorveglianza e presa in carico di bambini con disturbo dello spettro autistico: il ruolo dei pediatri nel riconoscimento precoce*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (Rapporti ISTISAN 16/24).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Paola De Castro* e *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

INDICE

Introduzione

Flavia Chiarotti, Maria Luisa Scattoni, Massimo Soldateschi, Aldina Venerosi 1

Epidemiologia dell'autismo: un'analisi critica

Flavia Chiarotti, Aldina Venerosi 6

Ipotesi eziologiche alla base dell'autismo

Angela Caruso, Maria Luisa Scattoni 17

Disturbi dello spettro autistico: cenni nosografici dopo l'introduzione del DSM 5

Giovanni Valeri 28

Disturbi dello spettro autistico e Deficit di attenzione e iperattività/impulsività: aspetti neurologici e comportamentali

Annamaria Angelilli 33

Dove sono i bambini con sindrome di Asperger?

Davide Moscone, David Vagni 45

Disturbo dello spettro autistico: screening, diagnosi e trattamento

Antonio Narzisi, Filippo Muratori 54

Ruolo dei bilanci di salute 0-3: il punto di vista del pediatra

Patrizia Neri, Antonio Narzisi, Filippo Muratori, Massimo Soldateschi 63

INTRODUZIONE

Flavia Chiarotti (a), Maria Luisa Scattoni (a), Massimo Soldateschi (b), Aldina Venerosi (a)
 (a) Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma
 (b) Associazione Culturale Pediatri Toscana, Pisa

Questo volume rappresenta un aggiornamento del *Rapporto ISTISAN 13/25* (1) reso necessario dato che i temi relativi al riconoscimento precoce, alla diagnosi e alla gestione dei disturbi dello spettro autistico (*Autism Spectrum Disorders*, ASD) sono oggetto di un ampio numero di pubblicazioni scientifiche che negli ultimi anni ha visto un rapido incremento.

Gli ASD sono disturbi del neurosviluppo ad eziologia multifattoriale, per i quali oggi sono disponibili strumenti diagnostici che permettono una diagnosi stabile già a partire dal secondo anno di vita. Come vedremo, negli ultimi vent'anni la loro stima di prevalenza è marcatamente aumentata, ponendo questi disturbi all'attenzione delle agenzie sanitarie che debbono programmare azioni capaci di organizzare un sistema di cura i) appropriato, e quindi basato su evidenze scientifiche e ii) adeguato, ovvero che tenga conto dell'effettivo bisogno. La elaborazione di raccomandazioni *evidence based* nazionali e internazionali (2, 3) fornisce attualmente un insieme di indicazioni utile alla messa in opera di percorsi clinici per l'autismo. In Italia (coerentemente a quanto accade in altri Paesi), il Ministero della Salute e le Autonomie Locali hanno condiviso recentemente un piano di azioni per promuovere l'appropriatezza e l'armonizzazione della presa in carico precoce e per la razionalizzazione dei percorsi terapeutici (4).

D'altra parte proprio a partire dalle evidenze scientifiche emergono i numerosi ambiti di ricerca coinvolti nella comprensione di questo fenomeno sia per il suo aumento epidemiologico sia per l'acquisizione di nuovi concetti nosografici che, riconoscendo l'ASD come disturbo del neurosviluppo, hanno tentato di fornire un costrutto neurobiologico della sua origine e patogenesi.

A partire dagli anni '80 si avvalorò la tesi di una origine genetica dell'autismo, suggerita da studi compiuti su gemelli che presentano un'alta concordanza per lo sviluppo dei disturbi dello spettro (5). D'altra parte studi successivi evidenziano l'impossibilità di identificare una causa monogenica e l'autismo viene inserito tra le patologie genetiche (multigeniche) complesse (in cui l'interazione gene-ambiente rappresenta un fattore determinante per lo sviluppo e la severità di manifestazione dei disturbi). La complessità è ascrivibile dal punto di vista patogenetico, ai molti livelli organizzativi che appaiono alterati, che oltre a quello comportamentale, includono quello genetico, molecolare, differenziativo e organizzativo del sistema nervoso centrale, e comprendono aspetti di modulazione e regolazione trascrizionale e di traduzione che vengono riuniti nel cappello dei meccanismi epigenetici. A partire dalla fase prenatale e perinatale la funzione epigenetica caratterizza lo sviluppo dell'organismo nel suo complesso e quindi anche l'ontogenesi del sistema nervoso centrale. La funzione epigenetica è interpretata come il meccanismo biologico che permette all'organismo di essere informato sull'ambiente che lo circonda e quindi potere attuare delle appropriate strategie adattive (attraverso l'espressione o il silenziamento di geni o cluster di geni, o attraverso meccanismi di *up* o *down* regolazione). D'altra parte gli stessi meccanismi possono essere attivati da un'interazione gene-ambiente non ottimale e determinare una traiettoria di sviluppo alterata o patologica. Per i disturbi del neurosviluppo, e quindi per l'autismo, è stata recentemente formulata un'ipotesi epigenetica e la letteratura oggi contiene un certo numero di dati che mettono in relazione fattori ambientali, prenatali, perinatali e neonatali che interagendo con una struttura genetica suscettibile e

vulnerabile aumentano il rischio di un'atipicità di sviluppo del sistema nervoso centrale e di genesi di disturbi come l'autismo (6, 7).

La stessa familiarità nei disturbi dello spettro autistico può oggi essere interpretata, oltre che sui classici meccanismi genetici, anche in base a meccanismi epigenetici, poiché le tracce di questi meccanismi molecolari sono trasmissibili attraverso uno o più generazioni (7).

Nonostante le nuove conoscenze acquisite, i disturbi dello spettro autistico rimangono definiti e riconoscibili come sindrome comportamentale e attualmente è stata proposta una revisione del sistema di classificazione che ha cambiato i criteri di diagnosi clinica, cercando di restituire gli aspetti dimensionali di questi disturbi e rendendo quindi più ampie le categorie definite nel gruppo di diagnosi. L'introduzione del DSM 5 (*Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, Fifth Edition*) (8) determinerà certamente dei cambiamenti nel comportamento clinico e nella epidemiologia di questi disturbi, e nel volume si cercherà di esaminare questi effetti. D'altra parte la ricerca e la pratica clinica riportano con un numero crescente di evidenze come l'autismo sia frequentemente associato, oltre che a disabilità intellettiva ed epilessia, ad altri disturbi neurocomportamentali come l'ADHD (*Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*), e a una compromissione psicopatologica che include ad esempio i disturbi dell'umore, i disturbi d'ansia, i disturbi del sonno e dell'alimentazione. Inoltre fa parte della sintomatologia comportamentale dell'autismo la presenza di comportamenti di difficile gestione come l'autolesionismo e l'aggressività che possono verificarsi con un livello di severità molto grave. La comorbidità nei disturbi del neurosviluppo appare sempre più interpretabile attraverso evidenze neurobiologiche. La ricerca genetica e neurofisiologica ha negli ultimi anni individuato cluster di geni legati a specifiche funzioni del sistema nervoso centrale (formazione delle sinapsi, crescita e differenziamento neuronale, costituzione delle reti neurali a breve e lungo raggio) che ricorrono in diversi disturbi del neurosviluppo, come la disabilità intellettiva, l'ADHD e i disturbi dell'apprendimento, ma anche neurologici come l'epilessia (9, 10). L'attuale manualistica si affida ancora a entità nosografiche autonome e comportamentali, ma gli ultimi dati pubblicati in letteratura suggeriscono la possibilità di individuare meccanismi molecolari e neurobiologici che rappresentino la base patogenetica di molti disturbi del neurosviluppo (9-11). Un contributo importante e ulteriore a questa linea di indagine è l'attenzione alle sindromi monogeniche e cromosomiche che sviluppano una sintomatologia *autistic-like* (12). Tra queste la Sindrome di Rett (mutazione del gene MeCP2), l'X fragile (mutazione del gene FMR1), la sindrome di Prader-Willi, la sindrome DiGeorge (delezione di 22q11.2).

Il coinvolgimento dei meccanismi intrinseci allo sviluppo e funzionamento del sistema nervoso centrale nei disturbi dello spettro sono alla base dei modelli di intervento che attualmente si sono dimostrati efficaci, pur evidenziando l'impossibilità di una generalizzazione delle procedure e degli effetti che appaiono fortemente influenzati dalle caratteristiche individuali. L'acquisizione del concetto di plasticità sinaptica e della conseguente capacità di ridefinizione delle complesse reti neurali che si formano durante lo sviluppo in base all'esperienza legata alle vie sensoriali, anche oltre che alle attività cognitive e affettive, ha comportato lo sviluppo di procedure di intervento che non potendo intervenire su specifici target genetici o molecolari, interviene sul contesto (ovvero sull'ambiente di sviluppo) e sulla costruzione di condizioni favorevoli che compensino la mancanza di sviluppo automatico di competenze neurocomportamentali, come le competenze sociali e comunicative, le competenze esecutive, le competenze del linguaggio. L'orientamento attuale considera l'intervento precoce uno strumento per modificare positivamente il quadro sintomatologico del bambino, diminuendo la sua tendenza naturale all'isolamento e le difficoltà che incontra nel conseguire un adeguato apprendimento sociale (13-17). L'intervento precoce può di fatto limitare gli effetti secondari determinati dalla progressiva deprivazione sociale, che ha un riconosciuto effetto sul normale corso dello sviluppo neuropsicologico.

Per attuare tempestivamente l'intervento durante lo sviluppo è necessario riconoscere precocemente i segni del disturbo per valutarne la stabilità ed eventualmente la diagnosi definitiva. I pediatri, e in particolare i pediatri di libera scelta (che sono gli operatori sanitari a cui è destinato preferenzialmente il materiale contenuto in questo volume) rappresentano un presidio strategico per la comunità e per le famiglie per l'individuazione precoce del disturbo del bambino, e l'inserimento tempestivo in un percorso terapeutico abilitativo che dia un adeguato sostegno alla famiglia e renda possibile approfittare della maggiore plasticità neurocomportamentale che caratterizza i primi anni di vita del bambino. I pediatri debbono essere messi in condizione di poter esercitare questo importante ruolo, attraverso una formazione specifica sugli strumenti per la sorveglianza, per il follow-up del bambino, e per il counselling della famiglia.

In Italia, le associazioni culturali, scientifiche e professionali di pediatri hanno condotto una riflessione insieme alla neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza per promuovere una cultura della salute nell'età precoce dello sviluppo (0-18 mesi) attenta alla salute mentale, intendendo sia l'area neurocomportamentale sia psicologica del bambino (18). Il documento di consenso che è emerso indica un protocollo di sorveglianza che dovrebbe sfruttare gli appuntamenti fissati dai Bilanci di Salute (BdS). Questo riporta al principale scopo per il quale è stata pensata una formazione indirizzata ai pediatri su questi temi, ovvero aggiornare e approfondire la competenza clinica circa lo sviluppo neurocomportamentale dell'ASD, di una Figura professionale che ha un ruolo privilegiato nel rapporto con la famiglia sui temi di salute dell'infanzia. I bilanci di salute eseguiti dai medici pediatri secondo tappe ben definite offrono, oltre al monitoraggio dello sviluppo neuromotorio e del linguaggio, la attenta verifica di uno sviluppo armonioso delle competenze della relazione del bambino, la cui compromissione è sintomatica di molti disturbi che possono presentare un esordio precoce, ma una completa manifestazione in una fase di crescita avanzata, se non addirittura in età adulta. I primi ad accorgersi dei problemi di salute dei bambini sono i genitori, indipendentemente dalle visite effettuate. I pediatri rappresentano il primo terminale a cui i genitori comunicano le proprie preoccupazioni circa la salute dei bambini. I bilanci di salute rappresentano un'occasione ideale per ascoltare il punto di vista dei genitori, fatto importante per raccogliere eventuali segnali di allarme (*red flag*), da verificare insieme al pediatra anche attraverso l'uso di test di screening specifici e non specifici. Attualmente, gli strumenti disponibili indirizzati all'individuazione del rischio di diagnosi per gli ASD a partire dal 18° mese di vita sono principalmente la *CHecklist for Autism Toddler* (CHAT), e la *Modified-CHAT* (M-CHAT), questionario compilato direttamente da parte dei genitori. Una seconda versione della M-CHAT (19), ancora sotto validazione, prevede la somministrazione mediante intervista condotta dal pediatra ai genitori e sembra comportare la forte riduzione del numero di falsi positivi, in presenza però di marcate differenze nella specificità ottenuta in differenti coorti di bambini sottoposte allo screening. Tra gli strumenti sviluppati per l'individuazione ancora più precoce (entro il 18° mese di vita) di bambini a rischio vi è il *First Year Inventory* (FYI), che viene somministrato come questionario ai genitori al compimento del primo anno di vita del bambino (20).

Inoltre, il rapporto che si instaura con il pediatra attraverso i bilanci di salute è fondamentale per la costruzione di quel rapporto di fiducia utile soprattutto quando, come ad esempio nel caso dell'autismo, i sospetti esitano in problemi di salute effettivi (sostegno alla genitorialità). La *compliance* della famiglia ai BDS è fondamentale ai fini del percorso terapeutico da intraprendere. Creare da parte degli operatori un'alleanza con i genitori, in particolar modo nel contesto di una diagnosi precoce, risulta ancor più importante se si considera quanto il rapporto di reciprocità nella diade genitore-bambino sia fondamentale per lo sviluppo neurocomportamentale del bambino. Il ruolo del pediatra potrà essere prezioso anche più avanti, nelle varie fasi del ciclo di vita del bambino e nel momento in cui, alla scadenza della fascia d'età di competenza, ci sarà il passaggio al collega di medicina generale. Attualmente, almeno per le

conoscenze frammentarie che abbiamo a partire da dati regionali, l'epidemiologia degli ADS è molto diversa se si considera la fascia di età 0-18 anni rispetto alla fascia 18-30, rilevando una forte diminuzione della casistica nel passaggio all'età adulta. Il recente miglioramento della capacità diagnostica porterà sicuramente ad una diminuzione del cambiamento di diagnosi tra l'età evolutiva e l'età adulta, ma è necessario sottolineare che la continuità assistenziale, e quindi anche il passaggio tra il pediatra di libera scelta e il medico di medicina generale, sono i requisiti essenziali per garantire la stabilità della diagnosi e quindi un corretto inquadramento di trattamento delle persone con autismo dopo i 18 anni.

I contributi presenti in questo Rapporto costituiscono la base per una formazione mirata a fornire elementi di conoscenza sui molteplici aspetti coinvolti nell'autismo. Tale formazione appare di fondamentale rilievo per l'importanza del ruolo che il pediatra e tutti i professionisti coinvolti a vario livello nella individuazione precoce, diagnosi e presa in carico delle persone con ASD, hanno nel migliorare il livello di salute e la qualità della vita di tali persone e dei loro familiari.

Bibliografia

1. Venerosi A, Scattoni ML, Chiarotti F (Ed.). *Strumenti per la sorveglianza e la presa in carico dei soggetti autistici: il ruolo dei pediatri*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (Rapporti ISTISAN 13/25).
2. Sistema Nazionale Linee Guida. *Il trattamento dei disturbi dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti. Linea guida 21*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. Disponibile all'indirizzo: http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_autismo_def.pdf; ultima consultazione 1 marzo 2016.
3. National Institute for Care and Health Excellence. *Autism: the management and support of children and young people on the autism spectrum*. London: NICE; 2013. (Clinical Guideline 170). Disponibile all'indirizzo: <http://guidance.nice.org.uk/CG170> 2013; ultima consultazione 1/3/2016.
4. Conferenza Unificata. Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, le Province, i Comuni e le Comunità montane sulle "Linee di indirizzo per la promozione ed il miglioramento delle qualità e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel settore dei Disturbi pervasivi dello sviluppo (DPS), con particolare riferimento ai disturbi dello spettro autistico" Rep. Atti n.132/CU del 22 novembre 2012. Disponibile all'indirizzo: http://www.statoregioni.it/testo_print.asp?idprov=11320&iddoc=38443&tipoDoc=2; ultima consultazione 1 marzo 2016.
5. Folstein S, Rutter M. Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry* 1977;18(4):297-321.
6. Hall L, Kelley E. The contribution of epigenetics to understanding genetic factors in autism. *Autism* 2014;18(8):872-81.
7. Bale TL. Epigenetic and transgenerational reprogramming of brain development. *Nat Rev Neurosci* 2015;16(6):332-44.
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders. Fifth Edition (DSM 5)*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
9. Kiser DP, Rivero O, Lesch KP. The (epi) genetics of neurodevelopmental disorders in the era of whole genome sequencing—unveiling the dark matter. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2015;56(3):278-95.
10. Parikshak NN, Gandal MJ, Geschwind DH. Systems biology and gene networks in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Genetics* 2015;16(8):441-58.
11. Sloan SA, Barres BA. Mechanisms of astrocyte development and their contributions to neurodevelopmental disorders. *Current Opinion in Neurobiology* 2014;27:75-81.

12. Willsey AJ, State MW. Autism spectrum disorders: from genes to neurobiology. *Current Opinion in Neurobiology* 2015;30:92-9.
13. Dawson G, Jones EJ, Merkle K, Venema K, Lowy R, Faja S, *et al.* Early behavioral intervention is associated with normalized brain activity in young children with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51(11):1150-9.
14. Dawson G, Bernier R, Ring RH. Social attention: a possible early indicator of efficacy in autism clinical trials. *J Neurodev Disord* 2012;4(1):11.
15. Landa RJ, Kalb LG. Long-term outcomes of toddlers with autism spectrum disorders exposed to short-term intervention. *Pediatrics* 2012;130 Suppl 2:S186-90.
16. Rogers SJ, Estes A, Lord C, Vismara L, Winter J, Fitzpatrick A, *et al.* Effects of a brief Early Start Denver model (ESDM)-based parent intervention on toddlers at risk for autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51(10):1052-65.
17. Reichow B, Barton EE, Boyd BA, Hume K. Early intensive behavioral intervention (EIBI) for young children with autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD009260.
18. Buie T, Fuchs GJ, 3rd, Furuta GT, Kooros K, Levy J, Lewis JD, *et al.* Recommendations for evaluation and treatment of common gastrointestinal problems in children with ASDs. *Pediatrics* 2010;125 Suppl 1:S19-29.
19. Robins DL, Fein D, Barton ML, Green JA. The Modified Checklist for Autism in Toddlers: An initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2001;31(2):131-44.
20. Reznick JS, Baranek GT, Reavis S, Watson LR, Crais ER. A parent-report instrument for identifying one-year-olds at risk for an eventual diagnosis of autism: the first year inventory. *J Autism Dev Disord* 2007;37(9):1691-710.

EPIDEMIOLOGIA DELL'AUTISMO: UN'ANALISI CRITICA

Flavia Chiarotti, Aldina Venerosi

Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

L'incremento della stima di prevalenza dei disturbi dello spettro autistico (*Autism Spectrum Disorders*, ASD), riportato negli ultimi anni è così marcato da aver portato a parlare di "epidemia" di autismo. Il tentativo di spiegare questo fenomeno passa attraverso diversi approcci, ma fino ad adesso non si è arrivati a conclusioni condivise. Questa difficoltà nel reperire i fattori che giustifichino l'incremento registrato ha di fatto evidenziato l'importanza di attivare procedure di sorveglianza per monitorare la prevalenza e seguire il decorso *longlife* del disturbo ovvero la possibilità di accedere a data-base che prevedono una raccolta di dati sistematica e longitudinale. Un'importante considerazione nell'interpretare le stime di prevalenza e il loro aumento è che i fattori che possono determinare tali variazioni sono sia fattori legati alla probabilità di effettuare la diagnosi del disturbo (probabilità che dipende da fattori come: stato socio-economico, disponibilità dei servizi, capacità professionale) sia a fattori causali del disturbo, ovvero le determinanti eziopatogeniche. Tra questi, i fattori genetici e la loro distribuzione nella popolazione, fattori che compromettano la salute anche in fasi prenatali, come ad esempio l'età dei genitori, l'andamento della gravidanza, possibili esposizioni a infezioni, stati infiammatori, esposizione a sostanze tossiche, tutti fattori che se intercorrono in fasi particolarmente importanti per lo sviluppo del sistema nervoso centrale perinatali possono determinare alterazioni permanenti del suo funzionamento.

Dati epidemiologici degli USA

Attualmente le stime di prevalenza con un profilo temporale derivano dal sistema di sorveglianza americano dell'*Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network* (ADDM) istituito dai *Centers for Disease Control and prevention* (CDC) nel 2000. Questo sistema verifica i record provenienti da vari registri (pediatria, disabilità, scuola per l'educazione speciale) di bambini con età di 8 anni. Il sistema effettua uno screening su questi record e seleziona quelli che descrivono aspetti problematici riconducibili all'autismo. I record così selezionati sono poi analizzati da un team di esperti che li classifica secondo i criteri del DSM-IV-R (*Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, Fourth Edition Revised*). Una sintesi dei risultati principali è riportata in Tabella 1. Cercando di riassumere, le informazioni che il sistema ADDM ha rilevato nel periodo 2002-2010, il primo dato che emerge è l'aumento ripido della prevalenza: si passa da un caso su 500 (in tabella 6,7/1000) a un caso su 68 (in tabella 11,3/1000). Tale incremento è osservabile in tutti i gruppi etnici considerati e nei due sessi. Vi sono alcune differenze nelle stime se si considerano i vari gruppi etnici in quanto gli ispanici presentano un maggiore indicatore di prevalenza, seguiti da bianchi e neri non ispanici. Una delle interpretazioni di questo trend è l'influenza dei fattori socio-economici e culturali che possono determinare nella popolazione ispanica una minore capacità e possibilità di accesso ai servizi (1).

Tabella 1. Stime di prevalenza di ASD in totale e per sottogruppi per gli anni 2000, 2002, 2006, 2008, 2010 e 2012

Dati	2000	2002	2006	2008	2010	2012
Stati (n.)	6	14	11	14	11	11
Popolazione	187.761	407.578	308.038	337.093	363.749	346.978
% QI ≤70	(40-62%)	45% (33-59%)	41% (29-51%)	38% (13-54%)	31% (18-37%)	31,6% (20%-50%)
ASD						
Totale	6,7/1000	6,6/1000	9,0/1000	11,3/1000	14,7/1000 (1:68)	14,6 /1,000 (1:68)
Range	4,5 WV- 9,9 NJ	3,3 AL- 10,6 NJ	4,2 FL- 12,1 AZ, MO	4,8 AL- 21,2 UT	5,7 AL- 21,9 NJ	8,2 MY- 24,6 NJ
QI						
≤70	–	3,2/1000	4,2/1000	4,6/1000	4,7/1000	4,1/1000
71-85	–	1,4/1000	2,3/1000	2,9/1000	10,2/1000*	
> 85	–	2,4/1000	3,9/1000	4,7/1000		8,7/1000
Sesso						
maschi	6,6-4,8/1000	10,2/1000	14,5/1000	18,4/1000	23,7/1000	23,6/1000
femmine	2,0-4,3/1000	2,4/1000	3,2/1000	4,0/1000	5,3/1000	5,3/1000
M:F	2,8:1 - 5,5:1	4,2:1	4,5:1	4,6:1	4,5:1	4,5:1
Etnia						
Bianchi	4,5-11,3/1000	7,0/1000	9,9/1000	12,0/1000	15,8/1000	15,5/1000
non ispanici						
Neri	5,3-10,6/1000	5,5/1000	7,2/1000	10,2/1000	12,3/1000	13,2/1000
non ispanici						
Ispanici	–	3,7/1000	5,9/1000	7,9/1000	10,8/1000	10,1/1000
Asiatici/Isole del Pacifico	–				3,0 AL- 21,0 NJ	11,3/1000

I dati in corsivo sono pubblicati non negli studi originali, ma nello studio relativo al 2010 (1)

AL: Alabama; AZ: Arizona; FL: Florida; MY Maryland; MO: Missouri; NJ: New Jersey; UT: Utah; WV: West Virginia.

Per quanto riguarda la distribuzione nei sessi, il rapporto di prevalenza tra maschi e femmine rimane costante. Il dato dell'ADDM 2010 è confermato da un'indagine compiuta sempre dai CDC (2) ma utilizzando un'altra fonte di dati: l'intervista telefonica ai genitori di bambini nella fascia di età 6-17 anni. Le domande principali furono se il bambino aveva diagnosi di ASD da medico o altro personale sanitario, se secondo il giudizio dei genitori il bambino presentasse problemi attribuibili allo spettro, corredando l'informazione con una valutazione di gravità complessiva. Lo studio ha previsto una verifica longitudinale dell'andamento di prevalenza confrontando due periodi uno relativo a interviste compiute tra il 2007 e il 2008 verso interviste effettuate tra il 2011 e il 2012. Lo studio, come sintetizzato in Tabella 2 evidenzia un aumento molto ripido della stima di prevalenza tra il 2007 e il 2011 con un incremento di circa l'80% nei maschi e 40% nelle femmine.

Tabella 2. Prevalenza ASD USA misurata attraverso interviste telefoniche nel 2007 e nel 2011 (2)

Dati dello studio	2007-2008 (rete fissa)	2011-2012 (rete fissa + cell)
Totale interviste	91642	95677
Totale risposte	63967	65556
Prevalenza 6-17 anni	11,6 ‰ (1:86)	20,0 ‰ (1:50)
maschi	18,0 ‰ (1:56)	32,3 ‰ (1:31)
femmine	4,9 ‰ (1:204)	7,0 ‰ (1:143)

Un dato interessante emerge dall'analisi della valutazione della gravità percepita dai genitori confrontata nei due campioni. Il confronto tra i dati raccolti nel 2007 e quelli raccolti nel 2011 evidenzia che l'aumento di prevalenza osservato nella *survey* 2011-2012 è dovuto maggiormente dalla maggiore inclusione di nuovi casi ASD di gravità lieve rispetto a quelli gravi, che crescono ma in minor misura.

Dati epidemiologici in diverse regioni del mondo

Nel 2012 viene pubblicata una rassegna compiuta su più 600 studi che hanno come oggetto l'epidemiologia dell'ASD (3). L'analisi presentata evidenzia la grande eterogeneità delle stime di prevalenza disponibili a partire dalla letteratura. Tale eterogeneità, come evidenzia lo studio, è dipendente dall'anno di pubblicazione, dall'area geografica in cui è stato effettuato, e soprattutto dalla popolazione oggetto della stima sia in termini di diagnosi che di età. Come evidenziato in Tabella 3, le mediane delle stime di prevalenza ottenute prendendo in considerazione gli studi compiuti in macroaree geografiche diverse, non differiscono di molto.

Tabella 3. Prevalenza (/1000) di disturbo autistico e disturbo pervasivo dello sviluppo in diverse regioni del mondo (studi pubblicati a partire dal 2000)

Regione	Disturbo autistico			Disturbo pervasivo dello sviluppo		
	mediana	range	n studi	mediana	range	n studi
Europa	1,9	0,7-3,9	16	6,2	3,0-11,6	14
America	2,2	1,1-4,0	7	6,5	1,3-11,0	12
Pacifico occidentale	1,2	0,3-9,4	12	-	-	3
Asia sud-orientale	-	-	1	-	-	1
Medio-orientale	-	-	0	-	-	3
Africa	-	-	0	-	-	0
Totale	1,7	0,3-9,4	36	6,2	1,0-18,9	33

Importante invece è notare che le mediane differiscono in maniera rilevante per il loro intervallo di variazione e soprattutto che esse sono notevolmente diverse se si considerano gli studi che avevano come oggetto la popolazione con diagnosi di autismo (F84.0 secondo ICD10, *International Classification of Diseases*, version 10) rispetto a quelli che hanno come oggetto la diagnosi di spettro (F84 secondo ICD10).

Nel 2014 (4) viene pubblicato un aggiornamento della rassegna del 2012 che conferma il dato di prevalenza di disturbo autistico (range=1,1-2/1000) e disturbo pervasivo dello sviluppo (mediana=6,19/1000, range=0,14-26,4). D'altra parte l'analisi della letteratura fatta nello studio evidenzia le stime di prevalenza e il loro intervallo di variazione risultano maggiormente stabili per disturbo autistico rispetto al complesso dei disturbi pervasivi dello sviluppo. Questo dato suggerisce che le stime di prevalenza per l'ASD risentono fortemente l'influenza di fattori legati alla metodologia dello studio come ad esempio l'uso del manuale di valutazione, il range di età della popolazione studiata, il sistema sociale dove viene effettuato lo studio.

Dati epidemiologici nel Regno Unito

Due sono gli studi principali a cui la *National Autism Society* (principale associazione di riferimento in Gran Bretagna per l'ASD) fa riferimento per le stime di prevalenza. Uno effettuato nell'area del South Thames che attraverso un vero e proprio studio di popolazione compiuta nella fascia di età 9-10 anni rileva una prevalenza di ASD che si attesta all'11,6 per mille (5). L'altro compiuto sulla popolazione adulta che attraverso uno studio di ricerca dei casi riporta una stima di prevalenza dell'11 per mille molto simile allo studio fatto sulla popolazione di bambini (6, 7).

In uno studio successivo fatto sulla base di dati amministrativi estratti da un database elettronico dei medici di medicina generale, *General Practice Research Database* (GPRD), attivato nel 1990, si sono contati i casi con diagnosi di ASD negli anni compresi nel periodo 2004-2010, considerando solo i bambini di età 8 anni. Lo studio evidenzia una prevalenza di casi piuttosto stabile intorno al 4 per mille (8).

Dati epidemiologici in Italia

In Italia le stime di prevalenza disponibili provengono dalla regione Piemonte e dalla Emilia Romagna e sono ricavate da dati amministrativi. In Piemonte, i dati ricavati dal sistema informativo NPI.net indicano una prevalenza di disturbo pervasivo dello sviluppo nella fascia di età 6-10 anni pari a 3,7/1000 nel 2008 e 4,2/1000 nel 2010. In Emilia Romagna, dai dati del sistema ELEA la prevalenza di DGS nella fascia di età 6-10 anni oscilla dal 2,4/1000 del 2010 al 2,5/1000 nel 2006 e 2009, fino al 2,8/1000 negli anni 2008 e 2011. Queste stime sono confermate anche dai dati dell'Ufficio Scolastico Regionale, che indicano per la scuola primaria (6-10 anni) una prevalenza di disturbo pervasivo dello sviluppo del 2,1/1000 nell'anno scolastico 2007-2008 e del 2,8/1000 nell'anno scolastico 2011-2012.

Le stime del Piemonte sono lievemente inferiori alle stime europee e americane, mentre quelle dell'Emilia Romagna sono sensibilmente inferiori.

Fattori che influenzano la capacità di diagnosi in bambini che effettivamente abbiano il disturbo

Diverse sono le ragioni che possono spiegare variazioni nel tempo o differenze geografiche della probabilità che un bambino con ASD sia riconosciuto e diagnosticato.

Cambiamenti nosografici

Il consistente aumento nelle stime di prevalenza va di pari passo con il cambiamento dei criteri e degli strumenti diagnostici. In particolare, nel passaggio tra le varie edizioni del DSM (dalla III alla IV-TR), a cui è corrisposto l'allargamento dei criteri diagnostici e la conseguente inclusione dei casi meno gravi, si è potuto notare un aumento molto forte delle stime di prevalenza ottenute in studi che facevano riferimento a diversi periodi temporali, in cui erano in vigore le successive versioni del DSM (9-11). I cambiamenti nosografici, in realtà, riflettono e sostengono cambiamenti culturali, che a loro volta conducono a cambiamenti legislativi in materia di disabilità: le politiche sociali, perciò, riflettono una cascata di cambiamenti (12).

Un recente studio ha evidenziato l'impatto che l'introduzione del DSM 5 avrà sulla stima di prevalenza dell'ASD. Lo studio si basa sul confronto tra la stima di prevalenza ottenuta nell'ambito dell'ADDM utilizzando come manuale di riferimento il DSM-IV e quella ottenuta riclassificando gli stessi casi con il DSM 5 sulla base degli anni 2006-2008. Il confronto evidenzia che la classificazione tramite DSM 5 produce una diminuzione dei casi di ASD rispetto alla stima precedente (13).

Spostamento delle diagnosi

Un secondo fattore rilevante nello spiegare, almeno in parte, l'aumento della prevalenza di autismo è lo spostamento delle diagnosi, in particolare da Ritardo Mentale (RM) e Disturbi del Linguaggio (DL) ad ASD (14). Bambini che in passato venivano diagnosticati come RM o DL, vengono ora più facilmente e frequentemente riconosciuti come bambini con ASD. In un loro studio, Bishop e collaboratori (15) hanno riesaminato in età adolescenziale e adulta (15-31 anni) 38 bambini, 31 maschi e 7 femmine, che nell'infanzia avevano ricevuto diagnosi di DL, specificatamente disturbo specifico del linguaggio (n. 18) o disturbo pragmatico del linguaggio (n. 20). Dei 38 soggetti, 13 (34%) risultavano essere stati diagnosticati correttamente come DL, 12 (32%) avevano alla rivalutazione una diagnosi incerta di disturbo autistico e/o ASD, risultando affetti solo con ADOS (*Autism Diagnostic Observation Schedule*) o con ADI-R (*Autism Diagnostic Interview – Revised*) ma non con entrambi gli strumenti, mentre 13 (34%) risultavano essere affetti da disturbo autistico o ASD, sia con lo strumento ADOS sia con lo strumento ADI-R. Questa proporzione era molto maggiore nei bambini precedentemente diagnosticati con disturbo pragmatico del linguaggio (11/20, 55%), indicando come questo tipo di disturbo all'interno dei DL debba essere considerato un segno di allarme per un possibile disturbo autistico.

Anticipazione delle diagnosi

Hertz-Picciotto e Delwiche (16) hanno esaminato i dati presenti nel database del *Department Developmental Services* (DDS) riguardanti i bambini residenti in California, per stimare l'incidenza di ASD negli anni dal 1997 al 2007 in bambini di selezionate fasce di età (0-4 anni e 5-9 anni), e l'incidenza cumulativa in bambini raggruppati per coorte di anno di nascita a diversi anni di età.

Nella valutazione trasversale, si è potuto evidenziare un aumento dell'incidenza al passare degli anni, molto forte nei bambini appartenenti alla fascia di età 0-4 anni (e in particolare, all'interno di questo gruppo, nei bambini di 3 anni), e meno marcato, seppure comunque rilevante, nei bambini di 5-9 anni, nei quali l'aumento di incidenza si è però pressoché fermato dal 2003-4.

Invece nella valutazione longitudinale, su coorti di anno di nascita dal 1990 al 2003, è risultato evidente un forte aumento dell'incidenza cumulativa nei primi 5 anni di vita passando da una coorte di nascita alla successiva, mentre tra i 5 e i 9 anni di vita vi è stato comunque un aumento, seppure molto più contenuto.

Se l'anticipazione delle diagnosi spiegasse completamente l'aumento di prevalenza osservato, all'aumento dell'incidenza nelle fasce di età più precoci dovrebbe corrispondere una simmetrica riduzione di incidenza nelle fasce di età successive. Al contrario, l'aumento di incidenza non solo è presente nella fascia di età 0-4 anni, riflettendo probabilmente il raffinamento degli strumenti diagnostici e il miglioramento nella capacità di utilizzarli in età sempre più precoce, ma anche, seppure in misura minore, nella fascia di età 5-9 anni. Da tutto questo, sembra perciò potersi

concludere che l'anticipazione delle diagnosi possa spiegare solo in parte l'aumento di prevalenza, essendo evidente un aumento effettivo dei nuovi casi negli anni più recenti.

Modificazione di fattori socio-economici

La maggiore disponibilità di servizi per una patologia e la maggiore sensibilità sociale e individuale al problema sanitario, strettamente interconnesse in quanto l'una causa e allo stesso tempo effetto dell'altra, possono essere responsabili di una maggiore capacità di riconoscimento e di diagnosi dei soggetti con la patologia. A parità di prevalenza di un disturbo nella popolazione, nelle aree in cui la disponibilità di servizi sia più ampia e l'accesso agli stessi sia più agevole, la capacità di intercettare i soggetti affetti e, conseguentemente, la prevalenza stimata del disturbo risulta maggiore rispetto alle aree in cui la disponibilità di servizi e l'accesso agli stessi siano minori.

Negli USA diversi studi hanno dimostrato come la probabilità di ricevere diagnosi di ASD aumenti all'aumentare dello status socio-economico. In un loro studio, Durkin e collaboratori nel 2010 (17) hanno mostrato come la probabilità di diagnosi di ASD fosse maggiore nelle zone (in particolare, nei quartieri) caratterizzati da valori più alti di indici di SES (*SocioEconomic Status*, percentuale di soggetti sopra il livello di povertà, percentuale di laureati, reddito medio familiare). In uno studio condotto in California, King e Bearman (18) hanno rilevato che nell'ambito dei soggetti diagnosticati con ASD la proporzione dei casi più lievi era preponderante nei contesti agiati, caratterizzati da livelli alti di SES (casi lievi / casi severi = circa 1,4-1,6), mentre nei contesti disagiati con bassi livelli di SES erano i casi più severi a prevalere (casi lievi/casi severi = circa 0,6-0,8).

In Europa l'effetto del SES è contrastante: analizzando i dati di una coorte svedese, Rai e collaboratori (19) hanno evidenziato un rischio di ASD maggiore per i soggetti a basso SES:

Lower, not higher, socioeconomic status was associated with an increased risk of autism spectrum disorders (ASD). Studies finding the opposite may be underestimating the burden of ASD in lower socioeconomic status groups.

Occorre però tenere presente che in Svezia l'accesso alle cure è indipendente dal reddito familiare e, più generalmente, dallo status socio-economico, e quindi le differenze riscontrate possono essere attribuite a una diversa probabilità di sviluppare il disturbo autistico piuttosto che, avendolo, di essere riconosciuto e diagnosticato come soggetto con ASD.

Fattori eziologici dell'ASD

L'autismo è considerato un disturbo genetico complesso ovvero legato alla alterazione di più geni o cluster di geni e che coinvolge più di meccanismo di alterazione genetica. Inoltre, molti fattori non genetici, comunemente detti ambientali, sono riconosciuti come fattori associati a un aumento di rischio di ASD.

Fattori genetici

A partire dagli anni '70, sulla base di uno studio compiuto su una piccola popolazione di gemelli è emersa la natura ereditaria dei disturbi autistici. Gli studi successivi i hanno confermato l'alta concordanza tra fratelli gemelli monozigoti (MZ) di presentare il disturbo autistico, anche

se non vi è pieno accordi sul suo tasso. Il range riportato negli studi più recenti va dal 60 al 90% (20, 21). Inoltre una concordanza anche se in misura molto minore, esiste anche tra fratelli gemelli dizigoti (DZ) con una stima che varia tra il 21 al 35% (21). Un altro dato che sostiene la trasmissione genetica dell'ASD è la stima di ricorrenza del disturbo tra fratelli non gemelli. In uno studio del 2015 compiuto su più di mille famiglie multiplex (con più figli ASD) emerge un tasso di ricorrenza del 47%. Questo è valore molto più alto di uno studio di poco precedente che analizzando circa 6000 famiglie con almeno un figlio ASD ha stimato una ricorrenza dell'11% (22).

La base genetica è stata evidenziata anche attraverso analisi genetiche a livello mondiale (*Genome Wide Association*, GWA) che coinvolgono campioni molto numerosi. Una delle principali evidenze è che l'ASD è legato anche a modificazione genetiche non trasmissibili che derivano da processi di mutazione genetica derivati da riarrangiamenti cromosomici, variazioni del numero di copia di un gene (*Copy Number Variation*, CNV per amplificazione o deplezione), oltre che a mutazioni puntiformi (*Single Nucleotide Polymorphism*, SNP). L'analisi funzionale di questi geni ha permesso di riconoscere alcuni cluster funzionali associati con una frequenza apprezzabile nei disturbi autistici che hanno permesso di formulare alcune ipotesi patogenetiche dell'ASD (vedi capitolo "Ipotesi eziologiche alla base dell'autismo").

Fattori ambientali

Un grosso numero di studi sono stati compiuti negli ultimi anni per evidenziare fattori contingenti al concepimento, alla gravidanza e alla nascita che potessero essere considerati possibili fattori eziopatogenetici dell'autismo. Gli studi epidemiologici più importanti su questo fronte sono quelli che hanno evidenziato un alto rischio di sviluppare autismo in relazione all'età dei genitori. Un recente studio, compiuto su una popolazione di più di 5 milioni di genitori appartenenti a cinque diversi stati del mondo, ha evidenziato che l'età materna oltre i quarant'anni e ancor di più l'età paterna oltre i 50 rappresentano un fattore che contribuisce in maniera significativa al rischio di sviluppare ASD. Inoltre lo studio evidenzia che anche le madri con età inferiore di 20 anni presentano un rischio maggiore di avere figli con ASD rispetto alle madri nella fascia 20-29 anni (23). Questo studio conferma altri studi precedenti (24, 25) che hanno evidenziato che anche l'età dei nonni rappresenta un fattore di rischio, riportando nuovamente che l'età del nonno è associata a un rischio più alto dell'età della nonna (26). Anche la distanza tra le nascite e in particolare un intervallo inferiore a un anno tra due gravidanze risulta un fattore associato ad un aumento di rischio ASD (27-29).

Tra gli altri fattori che hanno ricevuto una particolare attenzione dalla ricerca epidemiologica e clinica vi sono le complicazioni al parto, come ad esempio l'ipossia (30, 31), i fattori immunitari (32, 33), e in particolare l'esposizione ad anticorpi materni durante la gravidanza.

Anche i fattori legati agli stili di vita della madre sono associati con un aumento del rischio di ASD evidenziando periodi critici di suscettibilità durante lo sviluppo fetale. L'ambiente fetale, e quindi l'ambiente prenatale, sembrano avere una rilevante importanza nell'eziopatogenesi dell'ASD. Alcuni dei fattori analizzati sono considerati una effettiva causa di ASD quando l'embrione ne risulta esposto nella terza/quarta settimana di vita: tra questi l'acido valproico, il talinomide, e il virus della rosolia (34-36). Per molti altri fattori, il legame con l'eziopatologia dell'ASD è suggerita da alcune evidenze, ma gli studi effettuati hanno alcuni limiti metodologici primo tra tutti il fatto di essere studi retrospettivi. In Tabella 4 sono mostrati i periodi critici e le finestre di suscettibilità emersi in una recente rassegna (37) in cui si sono analizzati studi pubblicati a partire dal 2003, selezionati per la presenza di un campione di controllo e una dimensione del campione > 50. Inoltre, gli studi selezionati avevano come oggetto fattori che caratterizzano lo stile di vita materno e/o fattori di esposizione ambientale che fornissero misure

di tali fattori nel periodo compreso da prima del concepimento all'intero periodo prenatale. L'interesse verso questi studi è, oltre a quello di investigare su possibili associazioni tra i fattori in studio e lo sviluppo di ASD, quello di identificare dei target su cui intervenire attraverso strategie preventive che possano diminuire il rischio di sviluppare ASD.

Tabella 4. Periodi critici e finestre di suscettibilità durante la gravidanza evidenziati da studi autoptici su cervelli di individui con ASD confrontati con individui a sviluppo tipico

Periodi critici e finestre di suscettibilità	Trimestre gestazionale													
	primo trimestre								secondo trimestre			terzo trimestre		
Settimana gestazionale	1	2	3	4	5	6	7	8	9	16	20	22	28	38
Periodi di neurosuscettibilità														
neurogenesi														
migrazione neuronale														
maturazione neuronale														
Esposizione (rischio associato)														
Prossimità alle autostrade														↑
Inquinamento da traffico	↑													
Pesticidi				↑										
Vitamine prenatali*	↓													
Acido folico**	↓													
Infezioni da rosolia														
Febbre	↑													
Talinomide			↑											

* da uno a tre mesi prima del concepimento; ** da un mese prima del concepimento

↑ aumento di rischio; ↓ diminuzione di rischio

A questo proposito è da sottolineare che dall'analisi di Lyall e collaboratori emerge una forte associazione tra l'assunzione in età periconcezionale di acido folico e il diminuito rischio di ASD (38). Mentre altri fattori appaiono aumentare il rischio di ASD nella popolazione. Per alcune condizioni legate all'inquinamento dell'aria, risultati replicati in più studi evidenziano che vivere in prossimità delle autostrade aumenta il rischio di ASD soprattutto in associazione al terzo mese di gravidanza (39), e che il particolato proveniente dall'emissione dei veicoli aumenta il rischio in associazione a tutti i periodi di gestazione analizzati (40) (vedi Tabella 4). Altri fattori di rischio indagati sono ad esempio l'esposizione a inquinanti ambientali assumibili tramite l'acqua o il cibo, come ad esempio i pesticidi. Gli studi epidemiologici a disposizione non sono ancora sufficienti a indicare un rischio effettivo anche se alcuni studi hanno evidenziato che la prossimità ad aree agricole è associata a un aumentato rischio di ASD (41).

La individuazione del periodo prenatale come periodo critico di suscettibilità associato con un aumento di rischio per l'ASD è una delle considerazioni che insieme ai dati epidemiologici confuta il possibile coinvolgimento dei programmi vaccinali tra le cause di ASD. In una meta analisi del 2014, Taylor e collaboratori (42) hanno analizzato i dati relativi al rischio associato

all'esposizione a vaccini e a coadiuvanti presenti nei vaccini. In Tabella 5 sono riassunti i principali risultati che evidenziano, che sia gli studi di coorte che coinvolgono moltissimi bambini, che negli studi caso-controllo il rischio di autismo dovuta alla somministrazione del vaccino appare casuale e non causale.

Tabella 5. Metaanalisi di studi di coorte e caso-controllo dove si valuta l'associazione tra vaccini e ASD, trivalente e ASD, vaccino per il morbillo e ASD

Associazione	Studi di coorte (n. 5, 1.256.407 bambini)		Studi caso-controllo (n. 5, 9920 bambini)	
	OR	IC95%	OR	IC95%
Vaccini e ASD	0,98	0,92-1,04	0,85	0,76-0,95
Trivalente e ASD	0,84	0,70-1,01	0,69	0,53-0,90
Vaccino per il morbillo e ASD	–	–	1,00	0,59-1,67

OR: Odds Ratio; IC95%: Intervallo di Confidenza al 95%

Infine un recente studio compiuto negli Stati Uniti sulla popolazione di bambini (range di età 2-5 anni) vaccinata con il vaccino trivalente e confrontata con una popolazione non vaccinata ha escluso un aumento di rischio di ASD sia nella popolazione di bambini esposti ad un'unica vaccinazione sia a quella esposta a due richiami vaccinali rispetto alla popolazione non vaccinata. Inoltre lo studio ha evidenziato che il rischio non aumenta anche nel caso che i bambini esposti alla trivalente fossero fratelli di bambini con diagnosi di autismo, suggerendo che non vi siano fattori familiari (genetici) che possono contribuire al rischio di ASD in combinazione all'esposizione alla trivalente (43).

Bibliografia

1. Christensen DL, Baio J, Braun KV, *et al.* Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ* 2016;65(No. SS-3):1-23.
2. Blumberg SJ, Bramlett MD, Kogan MD, Schieve LA, Jones JR, Lu MC. Changes in prevalence of parent-reported autism spectrum disorder in school-aged U.S. children: 2007 to 2011-2012. *Natl Health Stat Report* 2013(65):1-11.
3. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcini C, *et al.* Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res* 2012;5(3):160-79.
4. Tsai LKY. Impact of DSM 5 on epidemiology of Autism Spectrum Disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2014;8(11):1454-70.
5. Baird G, Simonoff E, Pickles A, Chandler S, Loucas T, Meldrum D, *et al.* Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet* 2006;368(9531):210-5.
6. Brugha TS, McManus S, Bankart J, Scott F, Purdon S, Smith J, *et al.* Epidemiology of autism spectrum disorders in adults in the community in England. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(5):459-65.
7. Brugha T MS, Bankart J, Scott F, Purdon S, Smith J, *et al.* Epidemiology of autism spectrum disorder in adults living in households throughout England: Report from the adult psychiatric comorbidity survey 2007. Leeds: The NHS Information Centre for Health and Social Care; 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB01131/aut-sp-dis-adu-liv-ho-a-p-m-sur-eng-2007-rep.pdf>; ultima consultazione 3/03/2016.

8. Taylor B, Jick H, Maclaughlin D. Prevalence and incidence rates of autism in the UK: time trend from 2004-2010 in children aged 8 years. *BMJ Open* 2013;3(10):e003219.
9. Weintraub K. The prevalence puzzle: Autism counts. *Nature* 2011;479(7371):22-4.
10. Fisch GS. Nosology and epidemiology in autism: classification counts. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012;160C(2):91-103.
11. Nassar N, Dixon G, Bourke J, Bower C, Glasson E, de Klerk N, *et al.* Autism spectrum disorders in young children: effect of changes in diagnostic practices. *Int J Epidemiol* 2009;38(5):1245-54.
12. Shattuck PT. The contribution of diagnostic substitution to the growing administrative prevalence of autism in US special education. *Pediatrics* 2006;117(4):1028-37.
13. Maenner MJ, Rice CE, Arneson CL, Cunniff C, Schieve LA, Carpenter LA, *et al.* Potential Impact of DSM 5 Criteria on Autism Spectrum Disorder Prevalence Estimates. *Jama Psychiat* 2014;71(3):292-300.
14. King M, Bearman P. Diagnostic change and the increased prevalence of autism. *Int J Epidemiol* 2009;38(5):1224-34.
15. Bishop DV, Whitehouse AJ, Watt HJ, Line EA. Autism and diagnostic substitution: evidence from a study of adults with a history of developmental language disorder. *Dev Med Child Neurol* 2008;50(5):341-5.
16. Hertz-Picciotto I, Delwiche L. The rise in autism and the role of age at diagnosis. *Epidemiology* 2009;20(1):84-90.
17. Durkin MS, Maenner MJ, Meaney FJ, Levy SE, DiGuseppi C, Nicholas JS, *et al.* Socioeconomic inequality in the prevalence of autism spectrum disorder: evidence from a US cross-sectional study. *PLoS One* 2010;5(7).
18. King MD, Bearman PS. Socioeconomic status and the increased prevalence of autism in California. *American Sociological Review* 2011;76(2):320-46.
19. Rai D, Lewis G, Lundberg M, Araya R, Svensson A, Dalman C, *et al.* Parental socioeconomic status and risk of offspring autism spectrum disorders in a Swedish population-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51(5):467-76.
20. Liu K, Zerubavel N, Bearman P. Social demographic change and autism. *Demography* 2010;47(2):327-43.
21. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, *et al.* Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(11):1095-102.
22. Risch N, Hoffmann TJ, Anderson M, Croen LA, Grether JK, Windham GC. Familial recurrence of autism spectrum disorder: evaluating genetic and environmental contributions. *American Journal of Psychiatry* 2014;171(11):1206-13.
23. Sandin S, Schendel D, Magnusson P, Hultman C, Suren P, Susser E, *et al.* Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Mol Psychiatry* 2016;21(5):693-700.
24. King MD, Fountain C, Dakhllallah D, Bearman PS. Estimated autism risk and older reproductive age. *Am J Public Health* 2009;99(9):1673-9.
25. Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A. Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Mol Psychiatry* 2011;16(12):1203-12.
26. Frans EM, Sandin S, Reichenberg A, Langstrom N, Lichtenstein P, McGrath JJ, *et al.* Autism risk across generations: a population-based study of advancing grandpaternal and paternal age. *Jama Psychiat* 2013;70(5):516-21.

27. Cheslack-Postava K, Liu K, Bearman PS. Closely spaced pregnancies are associated with increased odds of autism in California sibling births. *Pediatrics* 2011;127(2):246-53.
28. Durkin MS, DuBois LA, Maenner MJ. Inter-Pregnancy Intervals and the Risk of Autism Spectrum Disorder: Results of a Population-Based Study. *J Autism Dev Disord* 2015;45(7):2056-66.
29. Werling DM, Geschwind DH. Recurrence rates provide evidence for sex-differential, familial genetic liability for autism spectrum disorders in multiplex families and twins. *Mol Autism* 2015;6:27.
30. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* 2011;128(2):344-55.
31. Froehlich-Santino W, Londono Tobon A, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, *et al.* Prenatal and perinatal risk factors in a twin study of autism spectrum disorders. *J Psychiatr Res* 2014;54:100-8.
32. Zerbo O, Iosif AM, Walker C, Ozonoff S, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Is maternal influenza or fever during pregnancy associated with autism or developmental delays? Results from the CHARGE study. *J Autism Dev Disord* 2013;43(1):25-33.
33. Voineagu I, Wang X, Johnston P, Lowe JK, Tian Y, Horvath S, *et al.* Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature* 2011;474(7351):380-4.
34. Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, Glover S, Lloyd DJ, Montgomery T, *et al.* A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet* 2000;37(7):489-97.
35. Stromland K, Nordin V, Miller M, Akerstrom B, Gillberg C. Autism in thalidomide embryopathy: a population study. *Dev Med Child Neurol* 1994;36(4):351-6.
36. Arndt TL, Stodgell CJ, Rodier PM. The teratology of autism. *Int J Dev Neurosci* 2005;23(2-3):189-99.
37. Lyall K, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *Int J Epidemiol* 2014;43(2):443-64.
38. Suren P, Roth C, Bresnahan M, Haugen M, Hornig M, Hirtz D, *et al.* Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA* 2013;309(6):570-7.
39. Volk HE, Hertz-Picciotto I, Delwiche L, Lurmann F, McConnell R. Residential proximity to freeways and autism in the CHARGE study. *Environ Health Perspect* 2011;119(6):873-7.
40. Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R. Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism. *Jama Psychiat* 2013;70(1):71-7.
41. Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, Delwiche LD, Schmidt RJ, Ritz B, *et al.* Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. *Environ Health Perspect* 2014;122(10):1103-9.
42. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine* 2014;32(29):3623-9.
43. Jain A, Marshall J, Buikema A, Bancroft T, Kelly JP, Newschaffer CJ. Autism occurrence by MMR vaccine status among US children with older siblings with and without autism. *JAMA* 2015;313(15):1534-40.

IPOSTESI EZIOLOGICHE ALLA BASE DELL'AUTISMO

Angela Caruso, Maria Luisa Scattoni

Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

I Disturbi dello Spettro Autistico (dall'inglese *Autism Spectrum Disorders*, ASD) sono un insieme relativamente eterogeneo di disturbi dell'età evolutiva dall'eziologia ancora largamente sconosciuta, caratterizzati da anomalie socio comunicative associate alla presenza di comportamenti, attività e interessi ristretti e ripetitivi. La diagnosi clinica viene effettuata esclusivamente mediante l'identificazione di questi due *core* sintomatologici in quanto non sono stati individuati biomarcatori specifici per tali disturbi. Studi recenti hanno evidenziato come le persone con ASD, rispetto alla popolazione generale, presentino alterazioni nel tracciato EEG, nella connettività cerebrale, un maggior peso del cervello, un maggior numero di neuroni nella corteccia pre-frontale, problemi nella funzionalità del sistema immunitario, macroencefalia, comorbilità con disabilità intellettiva e altri sintomi. Purtroppo questi marcatori biologici non sono stati rilevati in tutti i soggetti con ASD e risultano anche associati ad altri disturbi del neurosviluppo. Per questo motivo non possono essere utilizzati come marcatori predittivi di ASD.

Il tasso di incidenza di ASD è decisamente elevato, con un rapporto di 4 ad 1 a favore di individui di sesso maschile ed assenza di sensibili variazioni nei diversi gruppi etnici o socioeconomici. I dati più recenti, secondo uno studio realizzato nel 2010 dall'*Autism and Developmental Disabilities Monitoring*, su bambini di 8 anni campionati in differenti aree degli Stati Uniti, affermano che ad essere affetti da ASD sono circa 1 bambino su 68 (1). L'eziologia dell'autismo rimane tuttora sconosciuta, sebbene si ritenga che sia il patrimonio genetico che l'ambiente, e l'interazione tra i due, siano coinvolti nella manifestazione del disturbo.

Principali ipotesi eziologiche

Le evidenze scientifiche indicano principalmente cinque ipotesi eziologiche per le quali verrà dato una breve descrizione e i relativi riferimenti bibliografici.

Componente genetica

Dati recenti indicano un ruolo preponderante dei fattori genetici, come dimostrato dagli studi di concordanza sui gemelli e sulle famiglie che suggeriscono una vulnerabilità genetica di base per gli ASD (2). Infatti tra le patologie neuropsichiatriche, l'autismo presenta il più alto contributo da parte di fattori genetici, con tassi di concordanza nei gemelli monozigoti dell'82-92% contro il 20-30% nei dizigoti e stime di ereditabilità superiori al 90% (3). Recentemente è stata rivista la probabilità di rischio tra fratelli registrando un aumento dal 3% al 18% (4, 5). Studi genetici di associazione su famiglie con un caso di autismo (simplex) o più casi (multiplex) hanno identificato molti geni associati all'ASD. Sono stati identificati geni codificanti per una serie di proteine probabilmente implicate nell'eziologia dell'autismo, tutte coinvolte nel neurosviluppo e molte con un ruolo nell'ambito della funzionalità sinaptica. Tra queste proteine, alcune sono

coinvolte nel rimodellamento della cromatina, nella regolazione genica e nei movimenti del citoscheletro di actina. Nella segnalazione sinaptica, lo studio di alcune proteine probabilmente associate al disturbo autistico ha evidenziato disfunzioni a livello di: molecole di adesione cellulare (6, 7) neurotrasmissione glutammatergica (8), neurotrasmissione GABAergica/sinapsi inibitorie (ciò potrebbe render conto dei casi di epilessia associati all'autismo) (9), sistema serotoninergico (10) e sistema di segnalazione del calcio (a supporto di questa ipotesi è stato rilevato il coinvolgimento di molecole agenti nella segnalazione intracellulare) (11).

Sono stati identificati alcuni geni (alleli comuni, ad esempio RELN, OXTR o En2) che non sono specifici per l'autismo ma sono geni che conferiscono maggiore suscettibilità/vulnerabilità e che, in concomitanza con altri fattori, potrebbero generare l'autismo. Questi geni però sono anche stati rilevati nella schizofrenia, epilessia e altri disturbi del neurosviluppo. L'aver mutazioni in questi geni quindi non può essere direttamente associato all'autismo.

Nell'ASD esiste una grande eterogeneità con una minoranza di casi caratterizzata da mutazioni o riarrangiamenti cromosomici de novo e da una maggioranza di pazienti portatori di una vulnerabilità genetica prodotta dall'interazione tra 25 loci (geni candidati di suscettibilità all'autismo: *Autism Susceptibility Candidate Genes*, ASCG) e potenziali interazioni gene-ambiente (12, 13). Tra le mutazioni mendeliane maggiormente documentate ricorrono le variazioni nel numero di copie (*Copy Number Variations*, CNV) molte delle quali coincidono con loci precedentemente identificati e coinvolti nel ritardo mentale e sindromi cromosomiche come ad esempio i geni SHANK3, NLGN4, NRXN1, tutte proteine della densità postsinaptica implicate anche nella formazione delle sinapsi e nella maturazione delle spine dendritiche (14).

Questi riportati sono solamente alcuni degli innumerevoli geni coinvolti nella patologia. Sono stati identificati finora tra i 300 e i 1000 geni associati all'autismo ma un'analisi più accurata, mediante trascrittomica, ha rilevato che la maggior parte di questi geni partecipano/confluiscono su 5-10 meccanismi biologici e fisiopatologici comuni. Codificano per proteine che regolano l'attività e la plasticità neuronale, il sistema immunitario, i canali del sodio e del calcio, le funzioni mitocondriali etc.

Per quanto riguarda la componente genetica nell'autismo, si parla di due relazioni: a) "molti a uno" ovvero tanti geni coinvolti/identificati ma ognuno di essi responsabile solo dell'1 % dei casi, e b) "uno a molti" cioè un gene associato all'autismo ma che può determinare anche altre patologie. Un esempio di quest'ultima relazione è dato da una famiglia in cui vi sono due figli con ASD con la stessa mutazione nel gene NLG4 ma si presentano fenotipicamente in maniera molto differente. Il primo figlio, infatti, è verbale ma poco comunicativo e il secondo non parla affatto e trascorre le giornate nascondendosi in luoghi ameni. Un ulteriore esempio è descritto in una famiglia con tre individui con mutazioni in NLG4: il probando è stato diagnosticato un disturbo dello spettro autistico con un tic motorio, al fratello la sindrome di Tourette e ADHD e la madre portatrice della stessa mutazione ha un disturbo dell'apprendimento, ansia e depressione.

È proprio questa grande eterogeneità, sia a livello genotipico che fenotipico, che rende difficile ai ricercatori studiare e trovare la causa dell'ASD. Attualmente la ricerca clinica e preclinica si sta concentrando sui disturbi monogenici in comorbilità con l'autismo, determinati cioè da mutazioni in un singolo gene (vedi X-fragile, Sindrome di Angelman, ecc.). Le persone affette da queste sindromi sono, infatti, più simili (omogenei) tra loro dal punto di vista genotipico/fenotipico.

Se si studia la mappa dell'espressione spazio temporale di alcuni geni candidati si nota che molti dei geni mostrano un'espressione spazio-temporale ben precisa nel cervello in via di sviluppo: un aumento nella corteccia cerebrale durante il secondo trimestre di gestazione, un periodo cruciale dello sviluppo per la formazione di circuiti neurali precoci (15).

Alterazioni dei processi neurodifferenziativi: spine dendritiche e sinapsi

Molti dei geni associati/candidati per ASD sono implicati nell'attività e plasticità sinaptica. Per questo motivo, studi recenti si sono dedicati all'analisi strutturale delle sinapsi ponendo particolare attenzione all'identificazione di alterazioni nelle spine dendritiche. L'analisi post-mortem di tessuti cerebrali umani ha portato ad interessanti risultati, dimostrando come soggetti affetti dal disturbo autistico mostrino un aumento della densità di spine dendritiche nei neuroni piramidali della corteccia nei lobi temporali, frontale e parietale. Questo aumento ha luogo subito dopo la nascita ma raggiunge il suo massimo livello all'inizio dell'adolescenza mantenendosi per tutta la durata della vita.

Nell'autismo vi è un'eccessiva produzione di spine dendritiche/sinapsi al quale non segue uno specifico processo di rimozione delle spine in eccesso tramite apoptosi (o *pruning*) e lo stabilirsi di connessioni funzionali. Per questo motivo il numero di sinapsi resta molto alto e potrebbe spiegare l'eccessiva risposta sensoriale delle persone con autismo a stimoli sonori, visivi etc. Come si può vedere dalla Figura 1, nella schizofrenia, un altro disturbo del neurosviluppo con esordio durante l'adolescenza, è invece presente un eccessivo processo apoptotico concomitante all'insorgenza dei primi sintomi (16).

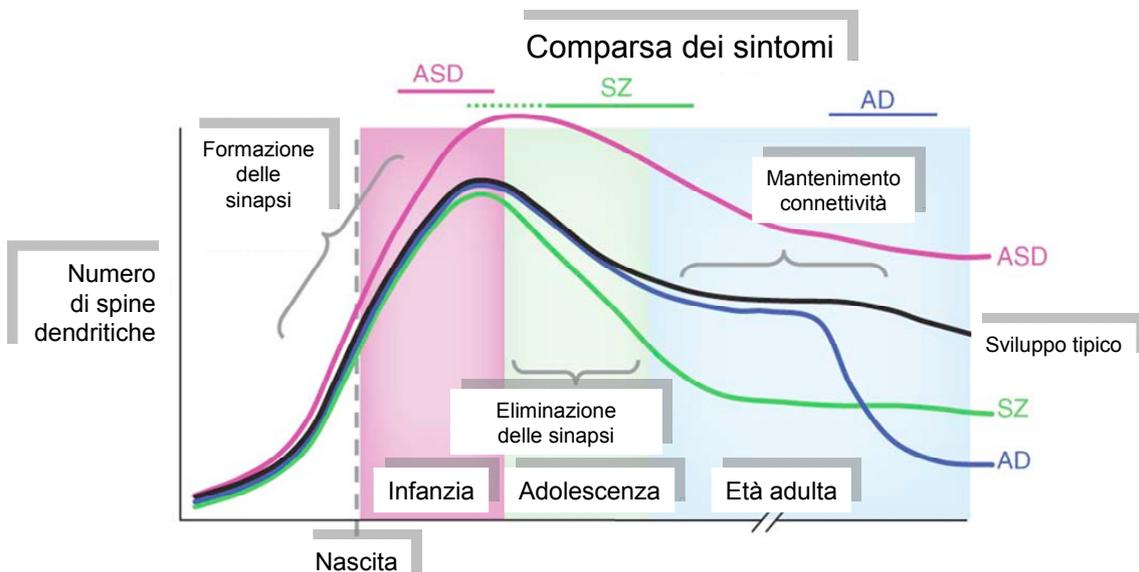


Figura 1. Variazioni del numero di spine dendritiche durante tutto il corso della vita: la linea più scura indica un normale profilo di variazione del numero spine dendritiche dalla nascita all'invecchiamento, le altre linee suggeriscono il profilo per gli ASD, per la schizofrenia (SZ), per l'Alzheimer (AD)

Alterazione dell'equilibrio tra sistema eccitatorio e inibitorio nel sistema nervoso centrale

Questa ipotesi è una delle più accreditate in quanto diversi studi hanno evidenziato alterazioni nel sistema GABAergico o glutammatergico sia in soggetti con ASD che in modelli animali di autismo. Il neurotrasmettitore GABA è generalmente responsabile dell'inibizione nel sistema

nervoso centrale ma nelle primissime fasi dello sviluppo embrionale e perinatale ha una funzione eccitatoria, regolando molti processi quali la proliferazione, la differenziazione e la morte cellulare. Studi preclinici su modelli animali di ASD e con mutazioni nei geni che codificano per recettori GABA (GABRB3) o del glutammato hanno rilevato alterazioni nell'attività inibitoria/eccitatoria e un fenotipo simil-autistico. Inoltre, molti dei geni coinvolti nell'autismo sono implicati nel pathway molecolare di questi due sistemi neurotrasmettitoriali (ad es. la famiglia delle neuroleghine).

La prima volta che si è parlato di questa ipotesi è stata nella sindrome dell'X fragile, in cui mutazioni nel gene *Fmr1* (fragile X mental retardation 1) sul braccio lungo del cromosoma X (Xq27.3) non consentono l'espressione della proteina FMRP determinando disabilità intellettiva, disturbi del linguaggio, iperattività, comportamenti simil-autistici e attacchi epilettici. Dal punto di vista molecolare, in assenza di FMRP, si ha un'eccessiva sintesi di proteine sinaptiche, l'attivazione dei recettori metabotropici del glutammato (mGluR5), il danneggiamento dei circuiti GABAergici e una diminuita espressione delle subunità dei recettori GABAA. Tutto questo determina la diminuzione della funzionalità GABAergica e un'ipereccitabilità. A supporto di questa ipotesi ci sono diversi studi in cui è stata trovata un'alterazione dell'equilibrio eccitazione/inibizione in modelli animali di autismo (con mutazioni in geni candidati per ASD).

Un importante studio ha rilevato come l'incrocio tra topi *Fmr1*-KO e un topo transgenico in cui i livelli di mGluR5 sono ridotti del 50%, sia in grado di ridurre sensibilmente la densità delle spine dendritiche e la plasticità della dominanza oculare nella progenie. In questi topi non risultano più presenti né il fenotipo simil-autistico né i deficit cognitivi prima evidenziati. Questi studi hanno dato il via a trial clinici con antagonisti dei recettori mGluR5 e agonisti GABAergici in soggetti con disturbi dello spettro autistico e non solo in quelli affetti dalla sindrome dell'X fragile. Come già detto, la ricerca sugli ASD è attualmente concentrata sullo studio delle sindromi monogeniche in cui vi è un unico gene coinvolto e quindi sono meno complesse dei disturbi dello spettro autistico con un'origine multifattoriale. L'ipotesi che si persegue è che i trattamenti farmacologici efficaci nelle sindromi monogeniche possano essere valide anche nell'ASD.

Ulteriori evidenze a carico dello squilibrio tra eccitazione/inibizione si sono avute tramite l'uso dell'optogenetica, una tecnica con cui è possibile "accendere" alcune aree cerebrali tramite la stimolazione luminosa di alcune proteine fotosensibili. La sovraeccitazione della corteccia prefrontale ha indotto la manifestazione di comportamenti tipici del fenotipo autistico in un topo di controllo, suggerendo un ruolo della sovraeccitazione neuronale nel disturbo autistico (17).

Alterazioni morfoanatomiche del sistema nervoso centrale

Vi sono evidenze di una riduzione nell'estensione della regione del tronco compresa tra ponte e midollo allungato (o bulbo). In questa regione vengono regolate funzioni basilari, quali respirazione, alimentazione, equilibrio e coordinazione motoria. Alcuni sintomi frequenti nell'autismo come ipersensibilità al contatto e ai suoni e disturbi del sonno, sembra abbiano origine proprio nelle regioni cerebrali deputate alle funzioni di base. Una delle osservazioni anatomiche maggiormente documentate nell'autismo riguarda una crescita cerebrale anomala (18): alla nascita viene registrata una ridotta dimensione cerebrale, seguita da un periodo di crescita eccessiva tra gli 1-2 mesi e 6-14 mesi di età. Modalità anomala di sviluppo cerebrale si verificano poi tra i 2 e i 4 anni di età nelle regioni del lobo frontale, del cervelletto e delle strutture limbiche, seguite da un rallentamento esasperato della crescita cerebrale. Le regioni cerebrali colpite (Tabella 1) sono strettamente coinvolte nello sviluppo di capacità sociali, comunicative e motorie, ovvero capacità di cui i pazienti autistici sono deficitari (19).

Tabella 1. Aree cerebrali coinvolte nella regolazione dei comportamenti relativi a sintomi principali degli ASD

Sintomi principali degli ASD	Aree cerebrali coinvolte
Deficit sociali	Corteccia orbito-frontale Corteccia cingolata anteriore Giro fusiforme Solco temporale superiore Neuroni a specchio dell'amigdala Giro frontale inferiore Corteccia parietale posteriore
Deficit comunicativi	Giro frontale inferiore (area di Broca) Solco temporale superiore Area motoria supplementare Gangli della base Sostanza nera Talamo Nuclei pontini del cervelletto
Comportamenti ripetitivi	Corteccia orbito-frontale Corteccia cingolata anteriore Gangli della base Talamo

Studi di *neuroimaging* (20) hanno dimostrato: un aumento del volume cerebrale associato all'incremento di materia bianca subcorticale nel lobo frontale, e modelli anomali di sviluppo nella corteccia cerebrale, nell'amigdala e nella formazione ippocampale. Studi di dissociazione della corteccia cerebrale concorrono a supportare le evidenze di un incremento di volume della materia bianca sottocorticale, suggerendo, per i pazienti con autismo e disturbi dello sviluppo associati al linguaggio, un eccessivo sviluppo di connessioni intraemisferiche e cortico-corticali piuttosto che interemisferiche.

Ulteriori osservazioni aventi come oggetto la sostanza bianca sono a favore dell'ipotesi di una disconnettività tra regioni. Tecniche recenti di *neuroimaging*, quali il tensore di diffusione (*Diffusion Tensor Imaging*, DTI) e la risonanza magnetica funzionale (*functional Magnetic Resonance Imaging*, fMRI), hanno evidenziato una distruzione di tratti di materia bianca e disconnessione tra regioni cerebrali corticali e sottocorticali (21), probabilmente coinvolte in compiti di ordine elevato, come linguaggio e cognizione sociale. Inoltre soggetti autistici presentano, nella regione temporale e frontale, minicolonne corticali (catene di neuroni che si estendono verticalmente tra gli strati 2 e 6 della corteccia e costituenti unità anatomiche e funzionali) di minore larghezza e maggiore densità rispetto ad individui (19-24). Questi cambiamenti favoriscono la formazione di fibre connessione più corte incrementando in questo modo la connettività locale (iperconnettività locale) a spese della connettività tra le diverse regioni corticali (ipoconnettività) causando così una più lenta trasmissione di segnali. La teoria della connettività (25); ha evidenziato una mancanza di sincronizzazione nella attivazione di regioni cerebrali in individui autistici, indicando un diminuito livello di comunicazione e quindi di connettività tra queste regioni con conseguente mancanza di integrazione delle informazioni. I pazienti affetti da ASD mostrano ridotti livelli di attenzione causata probabilmente da problemi di connettività tra le regioni prefrontali e anteriori. Delle anomalie sono state riscontrate anche nella ridotta attività dei neuroni specchio (26) stimolata dall'osservare o immaginare un movimento corporeo, prospettando per tali neuroni un coinvolgimento nell'imitazione.

Alterazioni del sistema immunitario

Studi svolti a partire dagli anni '90 hanno evidenziato come nella maggior parte dei casi in cui mutazioni o riarrangiamenti cromosomici sono assenti, la predisposizione genetica potrebbe esprimersi soprattutto attraverso il sistema immunitario. Questa tesi scaturisce da diverse osservazioni tra cui: a) la macrocefalia nei soggetti autistici presenta dimensioni della circonferenza cranica che correlano con una storia pregressa di disturbi allergici/immunitari nel paziente e nei suoi familiari; b) associazione tra autismo e varianti del gene paraoxonasi-1 (PON1), responsabili di spiccate riduzioni dei livelli di attività arilesterasica (connessa ad un essenziale ruolo antiossidante nei confronti delle LDL, *Low Density Lipoprotein*), rilevate sia nell'uomo sia in modelli animali, solo in corso di infezioni virali accompagnate da intensa reazione immunitaria; c) studi *post-mortem*, che hanno evidenziato una massiccia attivazione trascrizionale di geni codificanti per citochine e fattori coinvolti nei processi immunitari; d) diversi studi clinici hanno rilevato elevati livelli di citochine proinfiammatorie circolanti in madri di soggetti ASD (nel liquido amniotico o nel sangue prelevato mentre erano in gravidanza) o nel plasma, sangue e sezioni cerebrali prelevate da tessuti *post-mortem* di bambini e adulti con ASD (27).

Impegno internazionale per lo studio dell'ASD

Nonostante tutte queste ipotesi/osservazioni, non esistono attualmente dei marcatori precoci per l'autismo. La difficoltà di identificazione di uno o più marcatori del disturbo è legata al fatto che i pochi biomarcatori candidati non sono stati rilevati in tutti i pazienti autistici e in molti casi sono stati trovati associati con altri disturbi del neurosviluppo. Emerge pertanto un'estrema eterogeneità nell'ASD che non consente l'identificazione di una base eziologica comune né tantomeno di un marcatore biologico 'univoco' del disturbo.

Attualmente in America e in Europa ci sono diversi studi dedicati allo studio delle basi eziologiche dell'ASD. Il CHARGE (*Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment*) ad esempio, il primo grande studio sui fattori ambientali e sull'interazione gene-ambiente nell'ASD, sta raccogliendo molti dati relativi alla mamma, al bambino, alla loro esposizione a pesticidi, metalli, virus, e a fattori nutrizionali potenzialmente implicati. Sono stati finora individuati, nel CHARGE come in altri studi su questa tematica, diversi fattori di rischio 'ambientali': l'esposizione in utero al virus della rosolia, a livelli elevati di testosterone, ed a sostanze come l'alcool etilico, l'acido valproico (un farmaco antiepilettico) e la talidomide (un farmaco tranquillante ed antiemetico). In tale direzione si muove anche lo studio SEED (*Study to Explore the Early Development*), nato con il patrocinio dei *Centers for Disease Control and Prevention* americani, in cui viene studiata la componente ambientale in interazione con la componente genetica in bambini tra i 2 e i 5 anni di età. In corso di studi è anche una possibile relazione con l'esposizione prenatale ad organofosfati, sostanze chimiche comunemente utilizzate come pesticidi in agricoltura e come insetticidi ad uso domestico (28). Sono stati evidenziati altri fattori ambientali tra cui l'età avanzata dei genitori e dei nonni, e l'aver parti multipli a distanza ravvicinata (meno di 12 mesi).

In Europa si è costituito di recente CROME (<http://www.crome-life.eu/>), un network dedicato alla salute e all'ambiente, il quale valuta l'impatto sulla salute umana dell'esposizione ad agenti chimici derivanti dalla contaminazione ambientale, o dai prodotti per consumatori (materiali a contatto con gli alimenti, materiali da costruzione, cosmetici, indumenti, etc.) in quattro distinte aree del bacino del Mediterraneo (Grecia, Slovenia, Italia e Spagna). Gli inquinanti oggetto di studio in CROME-LIFE sono metalli, composti organici persistenti e pesticidi, i cui effetti avversi

sulla salute umana sono stati evidenziati in una grande quantità di studi. In particolare, l'esposizione durante la gravidanza e nella prima infanzia a metalli quali il mercurio e il piombo, anche se a basse dosi, è associata a effetti neurotossici, e può significativamente influenzare lo sviluppo motorio, cognitivo e linguistico dei bambini (29, 30). Tra i metalloidi, l'arsenico risulta associato a diversi tipi di tumore, ad effetti endocrini e a patologie croniche quali il diabete di tipo II, mentre rimane da chiarire la sua potenziale neurotossicità durante lo sviluppo (31). Sostanze organiche come i policlorobifenili (PCB) e gli inquinanti organici persistenti come i policlorobifeniliteri (PDBE) sono stati associati a disturbi di apprendimento e ritardo intellettivo, ma anche a patologie croniche a base endocrina-metabolica come il diabete (32). I pesticidi (es. composti organoclorurati, organobromine e organofosfati), soprattutto se in seguito ad esposizione occupazionale, sono associati a un ampio spettro di condizioni cliniche quali tumori, danno epatico, disturbi della tiroide e della riproduzione, diabete, neuropatie; destano particolare allarme gli effetti della esposizione prolungata e a basse dosi ai pesticidi sullo sviluppo neuropsicologico e sul sistema immunitario soprattutto quando coinvolgono donne in gravidanza, bambini e adolescenti (33). Ad oggi, un'alterazione del neurosviluppo in età prenatale viene riconosciuta essere l'origine neuropatologica della malattia. Recenti studi hanno rilevato una correlazione tra livelli di testosterone fetale e punteggi elevati ottenuti in base a scale di valutazione di tratti autistici (34). Anche studi *post-mortem* hanno evidenziato alterazioni con esordio precoce: ridotta apoptosi e/o aumentata proliferazione cellulare, alterata migrazione cellulare, anomalie del differenziamento (con neuroni di dimensioni inferiori alla norma), della citoarchitettura e della sinaptogenesi (35) e alterazioni della trascrizione sinaptica (36). Ciò che si pensa è che non c'è un effetto nell'immediatezza nelle prime fasi dello sviluppo, ma che ci sia un effetto massivo a lungo andare.

Modelli sperimentali per lo studio eziologico

L'autismo è contraddistinto da una grande eterogeneità che rende difficoltosa la validazione di teorie eziopatologiche capaci di sintetizzare gli aspetti cognitivi, comportamentali e fisiologici. L'identificazione di geni candidati ha comportato la messa a punto di modelli sperimentali per lo studio del ruolo fisiologico giocato da questi singoli geni nell'eziologia dei disturbi del neurosviluppo. Sono state quindi generate diverse linee genetiche murine di cui sono stati caratterizzati aspetti neurobiologici e comportamentali. Questi modelli sperimentali sono stati realizzati soprattutto nella specie topo poiché preferibilmente in questa specie è possibile effettuare manipolazioni genetiche selettive dell'oocita che esitino in linee genetiche stabili e riproducibili. Inoltre la specie umana e murina condividono il 99% del loro corredo genetico, presentano somiglianze nella anatomia delle strutture cerebrali, nella biochimica e nei parametri elettrofisiologici del sistema nervoso centrale, consentendo quindi la valutazione di questi modelli sperimentali in un'ottica traslazionale (37).

Attualmente i modelli murini sono considerati uno strumento fondamentale nello studio non solo dei fattori eziopatologici di natura genetica (mutazioni, CNV, ecc.), ma anche dello studio del contributo di altri fattori epigenetici e ambientali (inclusi insulti prenatali, attivazione immunitaria materna, esposizione durante lo sviluppo a farmaci o a contaminanti ambientali (38-41). Indubbiamente, i modelli animali forniscono informazioni essenziali per lo studio di molte patologie consentendo un'analisi dei meccanismi disfunzionali e lo sviluppo di strategie di trattamento, ma è necessario riconoscere, soprattutto nel caso dei disturbi neuropsichiatrici dell'età evolutiva, che nessun modello sarà mai in grado di "ricapitolare" integralmente le caratteristiche con cui la patologia si manifesta nella specie umana.

In generale, la validità dei modelli animali può essere stabilita sulla base di tre criteri fondamentali (42): il primo criterio è basato sulla *face validity* che stabilisce quanto i sintomi osservati nel modello animale somiglino a quelli causati dalla patologia. Il secondo criterio, la *construct validity*, in cui si valuta quanto il modello e la sindrome umana condividano le stesse cause d'insorgenza, come per esempio mutazioni genetiche o anomalie anatomiche, stabilendo il grado di coerenza tra il modello animale e la malattia. Il terzo criterio è la *predictive validity*, che rappresenta quanto il modello risponda alle stesse manipolazioni terapeutiche utilizzate in clinica. Come è facile immaginare, la messa a punto di un modello animale affidabile presenta notevoli problematiche, soprattutto nel caso delle patologie neuropsichiatriche e in particolare per quelle dell'età evolutiva: all'eziologia spesso multifattoriale (e quando monofattoriale, e.g. genetica comunque spesso caratterizzata da più polimorfismi, più CNV) non sempre del tutto nota, si aggiunge l'estrema variabilità fenotipica. Inoltre trattandosi di patologie che compaiono nelle prime fasi dello sviluppo postnatale sarebbe anche assai utile essere in grado di identificare alterazioni neurocomportamentali già prima dello stadio adulto, ma questi aspetti ontogenetici sono generalmente trascurati nell'ambito dello studio del fenotipo neuro comportamentale (43). Infine, è onesto ammettere che pur essendo possibile studiare nel topo anomalie nelle capacità cognitive di diversa natura, nell'interazione sociale reciproca e, forse, nella comunicazione, non si potrà mai giungere a identificare nel topo l'intero repertorio del comportamento umano, inclusi, ad esempio alcuni aspetti complessi quali ad esempio applicazioni della teoria della mente, o fenomeni di empatia, ecc.).

Si arriva quindi a concludere che al momento, per la maggior parte dei disturbi neuropsichiatrici del neurosviluppo non si dispone di caratteristiche patognomiche davvero univoche, che permettano, per fare un esempio volutamente complesso, di sviluppare modelli murini di schizofrenia che non si sovrappongano in parte con quelli dei disturbi dello spettro autistico (44).

In assenza di marcatori biologici di patologia, la diagnosi dei disturbi neuropsichiatrici dell'età evolutiva è attualmente basata sull'identificazione di comportamenti anomali. I modelli animali quindi si focalizzano sul fenotipo comportamentale con caratteristiche di *face validity*, cioè con caratteristiche fenotipiche simili a quelle identificate nella patologia umana in studio. Ad esempio, nel caso di modelli murini di Disturbi dello Spettro Autistico, la validazione si basa sulla identificazione di uno o più segni clinici caratteristici attraverso la "somministrazione" di test comportamentali che misurano i livelli di interazione e comunicazione sociale e comportamenti di natura ripetitiva. Poiché numerosi dati indicano un ruolo di fattori genetici nell'eziologia dell'autismo, nella ricerca preclinica del settore sono state generate linee murine geneticamente modificate (e più recentemente anche linee di ratti) con le stesse mutazioni riscontrate in alcune famiglie con soggetti ASD con l'intento di: valutare il ruolo di questi geni nell'eziologia del disturbo, analizzare i meccanismi biologici che sottendono il profilo comportamentale autistico osservato in queste linee mutanti e testare l'efficacia di potenziali trattamenti. Topi e ratti possono essere un valido modello sperimentale nel caso di patologie del neurosviluppo in cui siano evidenti alterazioni del comportamento sociale: entrambe le specie (ma soprattutto il ratto) esibiscono un ampio repertorio sociale, che va dal comportamento parentale con nidi anche comuni a più femmine, al gioco (in soggetti giovani), al comportamento aggressivo, di esplorazione sociale di soggetti non familiari, a risposte di corteggiamento. La ricerca preclinica deve tenere anche in considerazione eventuali cambiamenti nei criteri diagnostici identificativi: ad esempio sono state recentemente introdotte delle modifiche nei criteri diagnostici per ASD nel popolare manuale *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM 5)*. Due dei criteri diagnostici della precedente versione del testo (deficit nella qualità dell'interazione sociale reciproca e deficit di tipo comunicativo) sono stati fusi nel criterio "Deficit persistenti nella comunicazione sociale e nella interazione sociale in diversi contesti". È

interessante notare che questi cambiamenti nei criteri diagnostici dei clinici hanno certamente favorito il recente sviluppo di metodologie precliniche volte alla simultanea registrazione e valutazione di due aspetti del repertorio sociale, motivazione sociale e comunicazione bioacustica delle vocalizzazioni, che in passato erano stati solitamente analizzati separatamente. In assenza di marcatori diagnostici di altra natura, l'analisi comportamentale ha assunto un ruolo assai rilevante nel validare modelli murini di disturbi neuropsichiatrici dell'età evolutiva. In generale ci si focalizza sui quei domini comportamentali alterati nei pazienti, ma vengono effettuati spesso anche altri test comportamentali che possano fornire informazioni addizionali su altri aspetti comportamentali, per meglio definire la specificità dei domini compromessi, e/o eventuali comorbidità.

Complessivamente, i modelli animali preclinici possono fornire un contributo importante alla valutazione delle complesse interazioni tra gene-sviluppo e ambiente nell'eziopatogenesi dei disturbi neuropsichiatrici dell'età evolutiva e per la valutazione di potenziali interventi farmacologici e non.

Bibliografia

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *MMWR Surveill Summ.* 2014; 63(2):1-21.
2. Korvatska E, Van de Water J, Anders TF, Gershwin ME. Genetic and immunologic considerations in autism. *Neurobiology of Disease* 2002;9:107-25.
3. Folstein SE, Rosen-Sheidley B. Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nature Reviews Genetics* 2001; 2: 943-955.
4. Ozonoff S, Young GS, Carter A, Messinger D, Yirmiya N, Zwaigenbaum L, *et al.* Recurrence risk for autism spectrum disorders: a baby siblings research consortium study. *Pediatrics* 2011;128 (3):e488-e495.
5. Rutter M. Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning. *Acta Paediatrica* 2005;94 (1):2-5.
6. Jamain S, Quach H, Betancur C, Råstam M, Colineaux C, Gillberg CI, *et al.* Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nature Genetics* 2003;34: 27-29.
7. Yan J, Oliveira G, Coutinho A, Yang C, Feng J, Katz C. Analysis of the neuroligin 3 and 4 genes in autism and other neuropsychiatric patients. *Molecular Psychiatry* 2005; 10: 329–332.
8. Bear M, M Huber, Warren ST. The mGluR theory of fragile X mental retardation. *Trends in Neuroscienze* 2004;27(7):370-7.
9. Tabuchi K, Blundell J, Etherton MR, Hammer RE, Liu X, Powell CG Südhof TC. A Neuroligin-3 Mutation Implicated in Autism Increases Inhibitory Synaptic Transmission in Mice. *Science* 2007;318 (5847):71-6.
10. Chugani DC. Serotonin in autism and pediatric epilepsies. *Developmental Disabilities Research Reviews* 2004;10(2):112-6.
11. Philippi A, Roschmann E, Tores F, Lindenbaum P, Benajou A, Germain-Leclerc L, *et al.* Haplotypes in the gene encoding protein kinase c-beta (PRKCB1) on chromosome 16 are associated with autism. *Molecular Psychiatry* 2005;10:950-60.
12. Persico AM, Bourgeron T. Searching for ways out of the autism maze: genetic, epigenetic and environmental clues. *Nature and Nurture in Brain Development and Neurological Disorders* 2006;29 (7):349-58.

13. Bill BR, Geschwind DH. Genetic advances in autism: heterogeneity and convergence on shared pathways. *Current Opinion in Genetics and Development* 2009;19(3):271-8.
14. Durand CM, Betancur C, Boeckers TM, Bockmann J, Chaste P, Fauchereau F, *et al.* Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nature Genetics* 2006;39:25-7.
15. State MW, Šestan N. Neuroscience. The emerging biology of autism spectrum disorders. *Science* 2012;337(6100):1301-3.
16. Penzes P, Cahill ME, Jones KA, Van Leeuwen JE, Woolfrey KM. Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders. *Nature Neuroscience* 2011;14:285-93.
17. Deisseroth K. Optogenetics and psychiatry: applications, challenges, and opportunities. *Biology Psychiatry* 2012;71:1030-2.
18. Courchesne E. Brain development in autism: Early overgrowth followed by premature arrest of growth. *Developmental Disabilities Research Reviews* 2004;10(2):106-11.
19. Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. Neuroanatomy of autism. *Trends in Neuroscience* 2008;31(3):137-45.
20. Herbert MR. Large brains in autism: the challenge of pervasive abnormality. *Neuroscientist* 2005;11(5):417-40.
21. Minshew NJ, Williams DL. The new neurobiology of autism. Cortex, connectivity, and neuronal organization. *Archives of Neurology* 2007;64(7):945-50.
22. Mountcastle VB. The columnar organization of the neocortex. *Brain* 1997;120:701-22.
23. Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *International Journal of Developmental Neuroscience* 2005;23(2-3):183-7.
24. Casanova MF, Van Kooten IAJ, Switala AE, Van Engeland H, Heinsen H, Steinbusch HWM. Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathologica* 2006;112(3):287-303.
25. Holt R, Monaco AP. Links between genetics and pathophysiology in the autism spectrum disorders. *EMBO Molecular Medicine* 2011;3:438-50.
26. Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH, Scott AA, Sigman M, Bookheimer SY, *et al.* Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature Neuroscience* 2005;9:28-30.
27. Goines PE, Ashwood P. Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): Possible role of the environment. *Neurotoxicology and Teratology* 2013;36:67-81.
28. D'Amelio M, Ricci I, Sacco R, D'Agruma L, Muscarella LA, *et al.* Paraoxonase gene variants are associated with autism in North America, but not in Italy: possible regional specificity in gene-environment interactions. *Molecular Psychiatry* 2005;10:1006-16.
29. Needleman HL, Gunnoe C, Leviton A, Reed R, Peresie H, Maher C, *et al.* Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *New England Journal of Medicine* 1979;300:689-95.
30. Oken E, Bellinger DC. Fish consumption, methylmercury and child neurodevelopment. *Current Opinion in Pediatric* 2008;20(2):178-83.
31. Marisa F, Naujokas MF, Anderson B, Ahsan H, Aposhian HK, Graziano JH. The broad scope of health effects from chronic arsenic exposure: update on a worldwide public health problem. *Environmental Health Perspectives* 2013;121(3) :295.
32. Eskenazi B, Rosas LG, Marks AR, Bradman A, Harley K, Holland N, *et al.* Pesticide Toxicity and the Developing Brain. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 2008;102(2):228-36.
33. Auyeung B, Baron-Cohen S, Ashwin E, Knickmeyer R, Taylor K, Hackett G. Fetal testosterone and autistic traits. *British Journal of Psychology* 2009;100(1):1-22.

34. Perera F, Herbstman J. Prenatal exposures, epigenetics, and disease. *Reproductive Toxicology* 2011;31(3):363-73.
35. Pickett J, London E. The neuropathology of autism: a review. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 2005;64(11):925-35.
36. Kelleher III RJ, Bear MF. The autistic neuron: troubled translation? *Cell* 2008;135(3):401-6.
37. Tecott LH. The genes and brains of mice and men. *The American Journal of Psychiatry* 2003;160(4):646-56.
38. Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nature Reviews Genetics* 2008;9:341-55.
39. Berman RF, Pessah IN, Mouton PR, Mav D, Harry J. Low-level neonatal thimerosal exposure: further evaluation of altered neurotoxic potential in SJL mice. *Toxicology Science* 2008;101(2):294-309.
40. Buxbaum JD. Multiple rare variants in the etiology of autism spectrum disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2009;11(1):35-43.
41. Singer HS, Morris C, Gause C, Pollard M, Zimmerman AW, Pletnikov M. Prenatal exposure to antibodies from mothers of children with autism produces neurobehavioral alterations: a pregnant dam mouse model. *Journal of Neuroimmunology* 2009;211(1-2):39-48.
42. Crawley JN. Mouse behavioral assays relevant to the symptoms of autism. *Brain Pathology* 2007;17(4):448-59.
43. Branchi I, Alleva E, Costa LG. Effects of perinatal exposure to a polybrominated diphenyl ether (PBDE 99) on mouse neurobehavioural development. *NeuroToxicology* 2002;(3):375-84.
44. Papaleo F, Lipska BK, Weinberger DR. Mouse models of genetic effects on cognition: Relevance to schizophrenia. *Neuropharmacology* 2012;62(3):1204-20.

DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO: CENNI NOSOGRAFICI DOPO L'INTRODUZIONE DEL DSM 5

Giovanni Valeri

Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Bambino Gesù, Roma

DSM 5

Attualmente, dopo l'introduzione del DSM 5 (*Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, Fifth Edition*), autismo, sindrome di Asperger e DGS-NAS (Disturbo Generalizzato dello Sviluppo Non Altrimenti Specificato), precedentemente classificati dal DSM IV nel gruppo *Pervasive Developmental Disorders* (PPD), sono indicati come disturbi dello spettro autistico autistico (*Autism Spectrum Disorders, ASD*); nel capitolo ci riferiremo prevalentemente a questa categoria nosologica, che sarà quella adottata nelle prossime classificazioni internazionali.

Oltre alle tre caratteristiche cliniche principali, altri aspetti appaiono come peculiari degli ASD: l'esordio nei primi anni di vita; il ritardo e/o l'atipia nello sviluppo di varie funzioni psicologiche; l'eziologia multifattoriale in cui molteplici, ma ancora poco conosciuti, fattori di rischio genetico interagiscono tra loro e con fattori ambientali; il cambiamento e la frequente attenuazione sintomatologica durante lo sviluppo; un decorso cronico con una significativa persistenza delle disabilità nel tempo.

Gli ASD rappresentano una condizione clinica estremamente eterogenea; tra i fattori più importanti che determinano la diversità clinica sono la variabilità nel livello di funzionamento cognitivo e nelle abilità linguistiche. Altri fattori sono relativi all'età, alla gravità delle tre caratteristiche cliniche principali, alle condizioni mediche associate (come l'epilessia) e alla comorbilità psichiatrica.

Negli ultimi decenni, l'interesse clinico e di ricerca si è progressivamente spostato dal gruppo di soggetti con le più gravi manifestazioni delle tre caratteristiche cliniche (il cosiddetto Autismo tipico) alla categoria, definita in modo più ampio e con la maggior prevalenza epidemiologica, caratterizzata da sintomi meno gravi e più sfumati, tipicamente chiamati *broader ASD phenotype*. È necessario ricordare comunque che la maggior parte delle nostre conoscenze sugli ASD è ancora derivata soprattutto dalla ricerca sull'autismo tipico.

Come verrà descritto più avanti, i dati più recenti indicano che gli ASD possono essere concettualizzati come disturbi precoci dello sviluppo del Sistema Nervoso Centrale (SNC). Anomalie funzionali e strutturali dell'SNC, indotte sia da processi statici persistenti che iniziano dallo sviluppo in utero, sia da processi dinamici che si modificano nel tempo e continuano nel periodo di vita post-natale, sembrano essere alla base delle complesse manifestazioni comportamentali e cognitive di questi disturbi.

Il DSM 5 ha proposto significative modifiche di classificazione rispetto al precedente DSM IV, introducendo nuovi criteri diagnostici:

A) *Deficit persistenti nella comunicazione sociale e nella interazione sociale in differenti contesti* che non può essere una mera conseguenza di un ritardo generale dello sviluppo. I deficit si manifestano attraverso tutti i seguenti criteri:

- 1) Deficit nella reciprocità socio-emozionale; questo varia da approcci sociali atipici e fallimenti nella normale conversazione bidirezionale, a una riduzione della

condivisione di interessi, emozioni e affetti, fino alla totale mancanza di iniziativa nell'interazione sociale reciproca.

- 2) Deficit nella comunicazione non verbale, comportamenti fondamentali per l'interazione sociale; questo varia da una comunicazione con scarsa integrazione degli aspetti verbali e non-verbali, ad anomalie nel contatto oculare e nel linguaggio corporeo, deficit nella comprensione e nell'uso della comunicazione non verbale, fino alla totale assenza di gesti ed espressioni facciali.
- 3) Deficit nello sviluppare e nel mantenere relazioni sociali, appropriate al livello di sviluppo (oltre a quelle con i caregiver), che variano dalla difficoltà di modulare il comportamento nei diversi contesti sociali, alla difficoltà nel gioco immaginativo condiviso e nello sviluppare amicizie, fino alla (apparente) assenza di interesse verso le altre persone.

B) *Pattern ristretto e ripetitivo di comportamenti, interessi o attività* che si manifesta in almeno due dei seguenti criteri:

- 1) Eloquio, movimenti motori o uso degli oggetti stereotipato o ripetitivo, come stereotipie motorie, ecolalia, uso ripetitivo di oggetti o frasi idiosincratice.
- 2) Eccessiva aderenza a routine, pattern ritualizzati di comportamenti verbali o non verbali, oppure eccessiva resistenza al cambiamento, come insistenza sugli stessi percorsi o sugli stessi cibi, domande ripetitive o estremo disagio per piccoli cambiamenti.
- 3) Interessi altamente ristretti e fissi, atipici per intensità o per focalizzazione, come forte attaccamento o preoccupazione per oggetti insoliti, interessi estremamente circoscritti o perseverativi.
- 4) Iper- o ipo-sensibilità a input sensoriali o interessi atipici per aspetti sensoriali dell'ambiente, come apparente indifferenza al dolore o al freddo, riposte evitanti a specifici suoni o aspetti tattili, eccessiva attività nell'odorare o nel toccare oggetti, fascinazione per luci o per oggetti che ruotano.

C) *Sintomi presenti nell'infanzia ma che possono manifestarsi pienamente solo quando le richieste sociali eccedono le capacità limitate.*

D) *Sintomi che nel loro insieme limitano e compromettono il funzionamento quotidiano.*

I principali cambiamenti rispetto le precedenti classificazioni sono relativi innanzitutto alla nuova denominazione della categoria diagnostica: ASD, che include il Disturbo Autistico, il Disturbo di Asperger, e il DGS-NAS.

Le motivazioni di tale scelta sono date dalla buona attendibilità e validità della differenziazione tra ASD, sviluppo tipico e altri disturbi dello sviluppo, mentre la distinzione tra i sottotipi dei DGS è risultata essere spesso inconsistente nel tempo, variabile nei differenti centri clinici e frequentemente associata con la gravità sintomatologica, il livello linguistico e intellettuale, piuttosto che con le caratteristiche clinico-diagnostiche specifiche dei differenti disturbi.

Poiché l'autismo è definito tramite un comune set di comportamenti, è sembrata una scelta più idonea rappresentarlo come una categoria diagnostica singola (dimensionale), che va adattata alla presentazione clinica individuale attraverso l'inclusione di *specificatori clinici* (es. gravità, abilità verbali, ecc.) e *caratteristiche associate* (es. disturbi genetici, epilessia, disabilità intellettiva, ecc.). Un disturbo rappresentato come uno "spettro" (dimensionale) sembra essere una migliore

rappresentazione dello stato attuale della conoscenza degli ASD, sia sul piano eziopatogenetico sia su quello della presentazione clinica.

Altro aspetto significativo della nuova categoria diagnostica è che i tre domini sintomatologici diventano due: 1) deficit socio-comunicativi; e 2) interessi stereotipati e comportamenti ripetitivi.

I deficit nella comunicazione e nelle interazioni sociali sono considerati inseparabili, costituendo un singolo set di sintomi, con specificatori contestuali. Il ritardo del linguaggio non è né unico né universale negli ASD, e si preferisce considerarlo un fattore che influenza la sintomatologia clinica. Infine la richiesta di almeno due sintomi del dominio comportamenti ripetitivi o interessi fissi, migliora la specificità diagnostica senza comprometterne la sensibilità.

Caratteristiche cliniche

Negli ultimi due decenni la nostra capacità di comprendere i peculiari aspetti sociali, comunicativi e comportamentali delle persone con ASD è notevolmente aumentata.

Compromissioni qualitative nell'interazione sociale

L'enfasi è sulle compromissioni qualitative nell'interazione sociale reciproca e non sull'assenza di comportamenti sociali. C'è un'ampia varietà nei sintomi sociali, dalla totale mancanza di consapevolezza delle altre persone agli approcci sociali bizzarri che non tengono conto del contesto sociale. Alcuni bambini con ASD ad esempio, presentano il contatto oculare, ma spesso solo per brevi momenti, e senza utilizzarlo per dirigere l'attenzione su oggetti o eventi fonte di interesse. I bambini con ASD possono essere prevalentemente "isolati", oppure "passivi", con mancanza di iniziativa sociale e uno stile relazionale caratterizzato principalmente dal limitarsi a osservare gli altri; infine possono presentare una modalità "bizzarra", per esempio instaurando approcci indiscriminati con estranei che presentano alcune particolari caratteristiche fisiche.

La capacità di instaurare relazioni sociali adeguate al livello di sviluppo è inadeguata. I bambini più piccoli possono mostrare una mancanza di interesse sociale, o anche la mancanza di consapevolezza dell'altro bambino. I bambini più grandi con ASD tendono a non avere amici tra i coetanei, sono socialmente isolati e possono essere vittime di atti di bullismo. Essi frequentemente esprimono il desiderio di "avere amici", ma sembrano non comprendere pienamente i principi di reciprocità e di condivisione di interessi che sono essenziali nelle relazioni amicali. I ragazzi con ASD e buone capacità cognitive e verbali possono avere "un amico", ma la qualità della relazione è limitata e frequentemente basata su un interesse circoscritto condiviso, come un particolare gioco al computer.

Compromissioni qualitative nella comunicazione

Le compromissioni qualitative nella comunicazione sono ugualmente molto differenti, variando da un ritardo nello sviluppo del linguaggio all'assenza completa di linguaggio verbale, dalle atipie nella prosodia alla difficoltà di modulare il lessico e lo stile conversazionale ai diversi contesti. I bambini autistici più piccoli, anche se verbali, presentano quasi sempre compromissioni nella comprensione, soprattutto nel caso di enunciati complessi. Alcuni bambini non rispondono al loro nome quando vengono chiamati dai genitori, e spesso danno l'impressione di essere sordi. Un comportamento caratteristico di molti bambini con ASD è quello di usare la mano dell'altra persona per ottenere un oggetto desiderato. Altri bambini, più "indipendenti"

tendono a non porre richieste agli adulti, e acquisiscono strategie motorie anche complesse per ottenere autonomamente ciò che desiderano. Se il linguaggio verbale è presente, i bambini con ASD sembrano incapaci di iniziare o sostenere una conversazione con una modalità bidirezionale. L'eloquio tende ad essere monotono senza le abituali enfasi prosodiche che sottolineano i significati della frase. Il bambino con ASD può anche usare neologismi, ecolalie, inversioni pronominali. L'ecolalia immediata è un aspetto presente nello sviluppo linguistico tipico; diventa un aspetto anomalo se è ancora presente dopo i 2 anni e se è la modalità espressiva predominante. Gli ASD presentano anche deficit nella comunicazione non verbale, che include l'uso dei gesti come indicare o mostrare. Alcuni bambini non usano giocattoli, come animali o bambole, in giochi di finzione. Altri bambini usano i giochi in modo meccanico e ripetitivo senza mostrare aspetti di gioco simbolico flessibile. Alcuni bambini, infine, con buone competenze cognitive e verbali possono anche inventare un mondo fantastico che tende, però, a diventare l'unico focus di giochi ripetitivi. Le abilità di imitazione sono scarse o assenti, come anche l'abilità di partecipare a giochi sociali.

Comportamenti, interessi e attività ristrette, ripetitive e stereotipate

Alcuni bambini mostrano un interesse inusuale e intenso verso determinati oggetti o attività. Altri bambini sono assorbiti in rituali e routine quotidiane fisse. Molti bambini con ASD sono intensamente preoccupati nel mantenere la *sameness*, l'immodificabilità dei contesti, sia a casa sia a scuola; ogni piccolo cambiamento può provocare intense reazioni emozionali. Comportamenti ripetitivi comunemente osservati nei bambini con ASD includono manierismi motori, come il *flapping* delle mani, il *rocking*, l'allineare gli oggetti in modo fisso. Alcuni bambini evidenziano anomalie sensoriali e appaiono molto interessati e/o preoccupati da stimoli uditivi, visivi, tattili o cinestetici; spesso mostrano una iper o ipo-responsività a questi stimoli. Queste anomalie sensoriali o nel comportamento ripetitivo possono essere fonte di autostimolazione, a differenza dei comportamenti osservati nei disturbi ossessivo compulsivi.

Alcuni studi evidenziano la necessità di articolare in sottodomini separati questi comportamenti.

Bibliografia di riferimento

- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V)*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
- Attwood T. *Asperger's syndrome: a guide for parents and professionals*. London: Jessica Kingsley Publishing; 1997.
- Bennett M, Goodall E. A Meta-analysis of DSM-5 Autism Diagnoses in Relation to DSM-IV and DSM-IV-TR. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders* 2016;1-6.
- Frith U, Morton J, Leslie AM. The cognitive basis of a biological disorder: autism *Trends Neurosci* 1991;14 (10):433-8.
- Green J, Gilchrist A, Burton D, Cox A. Social and psychiatric functioning in adolescents with Asperger syndrome compared with conduct disorder. *J Autism Dev Disord* 2000;30(4):279-93.
- Howlin P. Outcome in high-functioning adults with autism with and without early language delays: implications for the differentiation between autism and Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord* 2003;33 (1):3-13.

- Kim Y, Fombonne E, Koh, YJ, Kim SJ, Cheon KA, Leventhal, BL. A comparison of DSM-IV pervasive developmental disorder and DSM-5 autism spectrum disorder prevalence in an epidemiologic sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2014;53 (5):500-8.
- Klin A, Volkmar FR, Sparrow SS, Cicchetti DV, Rourke BP. Validity and neuropsychological characterization of Asperger syndrome: convergence with nonverbal learning disabilities syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 1995;36 (7):1127-40.
- Lam KS, Bodfish JW, Piven J. Evidence for three subtypes of repetitive behavior in autism that differ in familiarity and association with other symptoms. *J Child Psychol Psychiatry* 2008;49(11):1193-200.
- Lord C, Bishop SL. Recent advances in autism research as reflected in DSM-5 criteria for autism spectrum disorder. *Annual Review of Clinical Psychology* 2015;11:53-70.
- Mandy WP, Charman T, Skuse DH. Testing the construct validity of proposed criteria for DSM-5 autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2012;51(1):41-50.
- Ozonoff S, Rogers SJ, Pennington BF. Asperger's syndrome: evidence of an empirical distinction from high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1991;32 (11):1107-22.
- Szatmari P, Bryson S, Duku E, Vaccarella L, Zwaigenbaum L, Bennett T, *et al.* Similar developmental trajectories in autism and Asperger syndrome: from early childhood to adolescence. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50 (12):1459-67.
- Volkmar F, Chawarska K, Klin A. Autism in infancy and early childhood. *Annu Rev Psychol* 2005;56:315-36.
- Volkmar FR, Klin A, Schultz RT, Rubin E, Bronen R. Asperger's disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157(2):262-7.
- Volkmar FR, McPartland JC. From Kanner to DSM-5: autism as an evolving diagnostic concept. *Annual Review of Clinical Psychology* 2014;10:193-212.
- Volkmar FR, State M, Klin A. Autism and autism spectrum disorders: diagnostic issues for the coming decade. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50 (1-2):108-15.
- World Health Organization. *International statistical classification of diseases and related health problems*. Geneva: WHO; 1992.

DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO E DEFICIT DI ATTENZIONE E IPERATTIVITÀ/IMPULSIVITÀ: ASPETTI NEUROLOGICI E COMPORTAMENTALI

Annamaria Angelilli

Unità Operativa Complessa di Neuropsichiatria Infantile, ASL1 Abruzzo, Distretto Sulmona, L'Aquila

Introduzione

I disturbi dello spettro autistico (nella siglatura internazionale *Autism Spectrum Disorders*, ASD) e il disturbo da deficit di attenzione e iperattività/impulsività (nella siglatura internazionale *Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*, ADHD) nella recente versione del manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*, DSM 5) (1) vengono inclusi nella stesso raggruppamento diagnostico: i disturbi del neurosviluppo, intesi come condizioni cliniche che condividono substrati neurologici, vulnerabilità genetica. Il modello di malattia è letto in un'ottica multifattoriale, vi è una combinazione di geni e fattori biologici che aumenta il rischio e determina il fenotipo comportamentale. Non è una semplice equazione, è una combinazione dinamica, i fattori si influenzano vicendevolmente.

Questa categoria di nuova concettualizzazione, introdotta per l'appunto col DSM 5, risponde all'esigenza crescente di riorganizzazione dei disturbi mentali tenendo conto da un lato, delle recenti scoperte delle neuroscienze e delle emergenti evidenze di connessioni genetiche tra i disturbi mentali; dall'altro, dei limiti del sistema categoriale eccessivamente rigido delle precedenti edizioni del manuale. Il DSM 5 introduce un concetto multidimensionale, quindi i disturbi possono avere aree di sovrapposizione. In questo senso si muove il rapporto tra ADHD e gli ASD.

Gli studi sulla comorbidità e sulla trasmissione dei disturbi all'interno delle famiglie, studi di linkage e studi sui gemelli, hanno messo in evidenza come i confini tra molte categorie diagnostiche non risultino sempre definiti e definibili: in realtà molti disturbi sono disposti all'interno di uno spettro di disturbi strettamente correlati tra di loro, che condividono domini sintomatologici, fattori di rischio genetici e ambientali e potrebbero condividere medesimi substrati neurobiologici; d'altra parte molti sintomi assegnati ad un disturbo possono presentarsi, a vari livelli di gravità, in altri disturbi dello spettro. I diversi disturbi, quindi, non sono rigidamente separati e distinti in unità categoriali discrete, ma disposti lungo un continuum di gravità e qualità, condividendo aree di sovrapposizione e possibili transizioni nel corso della vita. Il DSM 5, pur mantenendo una cornice strutturale categoriale, pone attenzione alla valenza dimensionale dell'espressione fenotipica dei disturbi e ciò ha portato a definire nuove categorie diagnostiche, revisionare quelle pregresse o rimuovere definizioni diagnostiche di ridotta validità, a ridefinire l'attribuzione di alcuni disturbi mentali a specifiche categorie.

In quest'ottica è stato definito il nuovo raggruppamento dei disturbi del neurosviluppo che comprende il disturbo ADHD ed è così composto:

- *Disturbi del neurosviluppo*
 - Disabilità intellettiva
 - Disturbi della comunicazione
 - Disturbi dello spettro autistico

- Disturbo da deficit di attenzione/iperattività
 - Disturbo specifico dell'apprendimento
 - Disturbi del movimento
 - Disturbi da tic
- *Altri disturbi del neurosviluppo*

Nella precedente versione del DSM – il DSM-IV-TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*) – l'ADHD era incluso nella categoria diagnostica dei disturbi da deficit di attenzione e comportamento dirompente; nel DSM 5, i disturbi del comportamento dirompente sono stati, a loro volta, riorganizzati in termini di disturbi da comportamento dirompente, del controllo degli impulsi e della condotta, raggruppamento che include quelle condizioni che condividono, da un punto di vista sia fenomenico sia neurobiologico, problemi di autocontrollo delle emozioni e dei comportamenti e l'ADHD è stato incluso nel cluster dei disturbi del neurosviluppo.

Criteria diagnostici dell'ADHD nel DSM 5 ed elementi epidemiologici

I cambiamenti principali introdotti nel DSM 5 relativamente ai criteri diagnostici per l'ADHD sono: l'età di esordio dei sintomi, che viene fissata a prima dei 12 anni anziché prima dei 7 anni; il numero di sintomi necessari a far diagnosi dopo i 17 anni è minore di quello richiesto nei bambini; i fenotipi comportamentali vengono definiti presentazioni anziché sottotipi; è ammessa la comorbidità con i disturbi dello spettro autistico; viene enfatizzato il significato disadattivo dei sintomi in termini di interferenza o riduzione del funzionamento individuale nei vari contesti di vita. Inoltre, in un'ottica dimensionale, il DSM V caratterizza ulteriormente il disturbo ammettendo la possibilità di specificare la gravità attuale del disturbo in lieve, moderata o grave, a seconda che i sintomi comportino una compromissione del funzionamento adattivo dell'individuo minima, moderata o marcata.

Da un punto di vista epidemiologico, la prevalenza dell'ADHD è stimata essere intorno al 5% nella popolazione pediatrica e 2,5% negli adulti, quella dei disturbi di spettro autistico intorno 1% (1). La comorbidità tra autismo e ADHD è in percentuali differenti a seconda della tipologia di studi: tra il 13 e 50% negli studi di comunità (2), tra il 20 e l'85% negli studi su campioni clinici (3, 4). Facendo riferimento al DSM IV, la presenza di sintomi ADHD era riportata nel 40-50% per il disturbo autistico, tra il 28-36% per la sindrome di Asperger, nel 52% nel disturbo pervasivo non altrimenti specificato (5).

Il 30-65% dei bambini con ADHD mostra tratti autistici (6). L'individuazione di tratti autistici nell'ADHD è complicata da due aspetti: 1) le difficoltà o le non adeguate abilità sociali e relazionali spesso presenti nell'ADHD e che vengono considerate una conseguenza del 'core' sintomatologico del disturbo; 2) la frequente comorbidità psicopatologica presente in questa condizione, come disturbi dell'umore, d'ansia o del comportamento, che comporta un conseguente ulteriore peggioramento del funzionamento socio-relazionale dell'ADHD. La presenza di tratti autistici è stata associata alla presenza di deficit nel riconoscimento delle emozioni facciali nell'ADHD (7, 8) e bambini con ADHD e difficoltà socio comunicative possono esibire comportamenti stereotipati simili a quelli dello spettro autistico (6). In presenza di una prima diagnosi di ADHD, la comorbidità sembra riguardare soprattutto l'ADHD con presentazione combinata disattentiva e iperattiva/impulsiva e sembra limitarsi alla presenza di

tratti autistici, cioè di sintomi autistici sottosoglia non sufficienti a fare diagnosi di spettro autistico (9-11).

Per una trattazione globale della comorbidità tra i due disturbi appaiono utili due recenti review sull'argomento: quella di Leitner del 2014 (12) e quella di Matson e collaboratori del 2013 (5).

Aspetti genetici e neurobiologici

I dati epidemiologici riferiti sostengono l'opportunità di approfondire le basi neuro genetiche e neurobiologiche dei due disturbi, cercando di valutare se e in che misura condividano medesimi fattori di vulnerabilità e in che modo ciò possa esprimersi a livello di circuiti neurofunzionali e di connessioni neurocorticali.

L'ereditabilità dei due disturbi è alta: intorno al 90% per lo spettro autistico, circa il 76% per l'ADHD; circa il 50-72% dei fattori di vulnerabilità genetica sono trasversali ad entrambi i disturbi.

Gli studi volti ad individuare il pattern di trasmissibilità dei due disturbi sono stati prevalentemente studi di linkage e studi sui gemelli, che hanno valutato la ricorrenza dei fenotipi ASD, ADHD o entrambi all'interno delle stesse famiglie o tra gemelli.

Ci sono 2 studi di coorte, basati sull'*International Multicenter ADHD Genetic Study* (IMAGE), che hanno valutato la ricorrenza e severità della sintomatologia simil-autistica in famiglie con soggetti affetti da ADHD. Lo studio di Mulligan e collaboratori (2009) ha confrontato la severità di sintomatologia autistica, misurata al *Social Communicational Questionnaire* (SCQ) (13). I dati evidenziano come i soggetti con ADHD e i loro fratelli maschi, indipendentemente dalla presenza o meno in questi ultimi di ADHD, riportino punteggi più alti all'SCQ rispetto ai controlli, suggerendo che i tratti autistici ricorrano all'interno delle famiglie con ADHD. Lo studio di Nijmeijer e collaboratori (14) ha misurato la presenza di sintomi di spettro autistico con il *Children Social Behavior Questionnaire* in 256 coppie di fratelli, di cui almeno 1 con ADHD, e in 147 controlli: ADHD e ASD risultano fortemente correlati. I soggetti con ADHD e le loro sorelle hanno riportato punteggi più alti dei controlli per la sintomatologia "simil-autistica", supportando l'ipotesi di una suscettibilità per i tratti autistici all'interno delle famiglie con almeno un familiare affetto da ADHD.

Uno studio condotto (15) su 121 famiglie partecipanti all'*Autism-ADHD Family Genetics Project*, ha cercato di individuare il pattern di ereditabilità dei due disturbi all'interno di famiglie, in cui almeno un figlio risultasse affetto da ASD. Sia genitori che figli sono stati valutati per la presenza di ASD e ADHD: i) la presenza di sintomi iperattivi e impulsivi nella madre era predittiva della presenza di sintomi iperattivi e impulsivi nelle figlie femmine, non nei figli maschi; ii) la presenza di sintomi iperattivi e impulsivi o di ADHD nei padri non era predittiva di patologia nei figli; iii) la presenza di ASD nei genitori risultava significativamente associata alla presenza nei figli e, indipendentemente dal sesso, di ASD, ma non di ADHD; iv) la presenza di ADHD nella madre era predittiva di sintomi ASD nelle figlie femmine. I risultati di questo lavoro suggeriscono un differente pattern di ereditabilità tra ASD e ADHD e, all'interno dell'ADHD, tra i sintomi prevalentemente disattentivi e quelli iperattivi e impulsivi. I fattori di rischio genetici per l'autismo sembrano essere indipendenti dalla linea parentale e il rischio di sviluppare un disturbo di spettro autistico è maggiore quando il disturbo è presente in un genitore. I fattori di rischio per l'ADHD sembrano essere in parte legati alla linea parentale, ma solo per i sintomi da iperattività e impulsività; ciò lascia supporre che per i sintomi da disattenzione siano necessari fattori genetici aggiuntivi. Il fatto che la presenza di ADHD materna sia fattore di rischio per un disturbo di spettro autistico nelle figlie ma non si verifichi anche il contrario lascia supporre che i

fattori di rischio genetici per l'ADHD siano in parte differenti da quelli dell'ASD o che siano necessari fattori genetici aggiuntivi o che fattori ambientali differenti condizionino la traiettoria evolutiva in senso autistico o verso un'ADHD, visto anche che la linea di trasmissione parentale dei fattori di rischio genetici sembra avere un ruolo per l'ADHD, ma non per l'autismo.

Questi aspetti sono stati ripresi anche in uno studio di popolazione di recente pubblicazione (16), che ha valutato la presenza di ASD o ADHD in figli di madri con diagnosi di ADHD. È stata considerata la presenza di ADHD o ASD o entrambe le diagnosi in tutti i nati tra il 1998 e 2004 all'interno di un progetto di salute che riguardava lo stato dell'Oregon e la città di Washington. La presenza di ADHD nella madre aumentava di 7 volte il rischio di avere un figlio con la stessa diagnosi e di 2,5 volte di avere un figlio con autismo: in particolare, il 9,30% delle madri ADHD aveva un primogenito con ADHD, l'1,74% un primogenito con diagnosi di ASD, lo 0,58% un figlio con i due quadri in comorbilità. Se, anziché considerare solo i primogeniti, si procedeva ad una selezione random dei figli, le percentuali si sovrapponevano: il 10,27%, dei figli presentava solo ADHD, l'1,74%, solo ASD, l'1,16% quadri di comorbilità. L'associazione tra ADHD nella madre e ASD nel figlio risultava indipendente da altri fattori, come l'età della madre, la durata della gravidanza, il genere, la razza; risultava meno robusta se la definizione di autismo era estesa al fenotipo allargato (*broad autism phenotype*); infine, nelle famiglie con più bambini con autismo, l'ADHD materna non influenzava la probabilità di avere più figli affetti da autismo. Si tratta di uno dei primi studi di popolazione sulla ricerca del grado di trasmissibilità dei due disturbi nella stessa famiglia e supporta l'idea che ADHD e ASD condividano fattori di rischio genetici a trasmissione familiare che ne condizionano e veicolano la co-segregazione all'interno della stessa famiglia.

Un recente studio su gemelli (17) ha valutato la presenza di tratti autistici e tratti disattentivi e impulsivi in una popolazione di 5879 coppie di gemelli: la presenza dei tratti è stata misurata con dei questionari riempiti dai genitori, da cui è emersa una significativa associazione nei gemelli tra la presenza di difficoltà comunicative relazionali e tratti di disattenzione e iperattività, non tra presenza di interessi ristretti e tratti di disattenzione e iperattività. Si può supporre o che i fattori di rischio genetici, trasversali ai due disturbi, riguardino per lo più la dimensione comunicativa, o che fattori aggiuntivi, genetici e/o ambientali, siano necessari per definire qualitativamente e quantitativamente i tratti presenti nella popolazione.

I dati di questo lavoro supportano quanto emerso da altri 2 studi sui gemelli: lo studio di Ronald e collaboratori (18) che ha riportato una correlazione fenotipica superiore allo 0,54 tra sintomi ASD e ADHD, in un campione di 6771 gemelli di 8 anni; lo studio di Reiersen e collaboratori (11), che ha riportato, in un campione di 674 gemelli adulti, una correlazione fenotipica tra sintomi ASD e ADHD dello 0,72. In altri termini, la corrispondenza fenotipica tra i gemelli è presente, ma non è completa: esiste una variabilità fenotipica imputabile a fattori genetici aggiuntivi o/e fattori ambientali.

Globalmente considerati gli studi sulle famiglie e gli studi sui gemelli supportano l'idea di una vulnerabilità genetica comune tra ASD o ADHD; suggeriscono la presenza di fattori genetici aggiuntivi e fattori ambientali per spiegare l'eterogeneità fenotipica; supportano un modello di rischio genetico non associato ad un singolo gene, ma a più geni con effetto pleiotropico, cioè con fenotipo non specifico. In altri termini, il singolo gene conferisce un rischio genetico modesto e aspecifico rispetto agli effetti fenotipici; la combinazione di più geni determina la vulnerabilità o predisposizione genetica verso un disturbo del neurosviluppo; l'interazione con fattori ulteriori, biologici, epigenetici e ambientali, definisce la traiettoria fenotipica.

Accanto agli studi sulle famiglie e sui gemelli, sono stati condotti alcuni studi di genetica molecolare che, tuttavia, al momento non forniscono elementi indicativi: rispetto ai geni candidati, non vi è alcuna evidenza dell'associazione tra il gene codificante per il recettore D4 della dopamina (DRD4) e l'autismo; da confermare i dati sul ruolo di singoli polimorfismi

nucleotidici (SNP) a carico dei geni DAT1, DRD3 e MAOA; lo studio di specifiche mutazioni riguarda la presenza di tratti autistici e tratti disattentivi in quadri sindromici noti, come ad esempio la mutazione e premutazione del gene FMR1, duplicazioni segmentali nei punti di rottura del cromosoma 15q13.2, delezione del cromosoma 22q11, la sindrome XYY; studi di linkage suggeriscono loci di suscettibilità per ASD e ADHD individuati sui cromosomi 5p13, 9q33 e 16p13; lo studio delle *Copy Number Variation* (CNV), ha individuato 25 SNP legati allo spettro autistico che possono essere coinvolti nell'ADHD e 16 legati l'ADHD che possono essere di interesse per l'ASD (19). Accanto agli studi di tipo neurogenetico, un ulteriore contributo alla caratterizzazione della relazione tra ASD e ADHD proviene dagli studi di neuroimaging, che hanno cercato sia di individuare eventuali alterazioni neurostrutturali presenti nei disturbi ma non nei soggetti neurotipici sia di differenziare alterazioni aspecifiche da altre che potessero configurarsi come pattern neurostrutturali 'disturbo-specifici'.

Gli studi di neuroimaging relativi ai due disturbi forniscono dati contrastanti: quelli relativi all'ADHD depongono per un coinvolgimento dei network fronto-striato-parieto-temporali e fronto-cerebellare (20), con riduzione dei volumi della sostanza grigia a livello cerebellare e dei gangli della base (21, 22) quelli relativi all'ASD forniscono dati non univoci rispetto al coinvolgimento e alle modificazioni di volume di diverse aree corticali (23-25).

Rispetto alla individuazione di pattern neurostrutturali specifici, un primo lavoro di risonanza strutturale con morfometria (26) aveva messo a confronto i volumi di sostanza grigia in un piccolo gruppo di 15 soggetti con ADHD e 15 soggetti con ASD rispetto a 15 neurotipici. Rispetto al gruppo di controllo, entrambi i gruppi clinici presentavano volumi corticali alterati: negli ADHD, ridotti volumi di sostanza grigia a livello del nucleo caudato, dell'ippocampo, del giro frontale mediale di destra, dell'insula di sinistra, del giro temporale superiore di sinistra e aumento di volume nel precuneo; negli ASD, ridotti volumi di sostanza grigia nel giro temporale inferiore, volumi aumentati nel giro sopramarginale di destra. In entrambi i gruppi clinici erano presenti aumenti di volume nel giro parietale e postcentrale di sinistra. Questo studio lasciava supporre l'esistenza sia di alterazioni strutturali 'disturbo-specifiche' sia di alterazioni aspecifiche.

La possibilità di anomalie neurofunzionali 'disturbo-specifiche' è documentata anche dallo studio di Di Martino e collaboratori (27). Gli autori hanno messo a confronto i livelli di attivazione neurofunzionale in 56 bambini con ASD, 45 con ADHD e 50 neurotipici. Un'attivazione di aree corticali e sottocorticali anomala è stata messa in evidenza in entrambi i gruppi clinici: alcune non disturbo-specifiche, nel precuneo; altre disturbo-specifiche, nei gangli della base per l'ADHD e per i quadri di comorbidità, mentre per l'ASD l'area temporolimbica.

Un lavoro del 2015 di Lim e collaboratori (28) hanno messo in evidenza una differenza significativa tra ADHD, autismo e soggetti neurotipici in termini di volumi corticali: i soggetti con ADHD mostrano volumi minori di sostanza grigia a livello del cervelletto posteriore destro e del giro temporale mediale e superiore di sinistra sia rispetto agli autistici che ai controlli; i soggetti con ASD mostrano maggiori volumi della stanza grigia del giro temporale mediale e superiore di sinistra rispetto ai controlli.

Il cervelletto è una delle strutture cerebrali che termina più tardivamente il proprio sviluppo: gli emisferi cerebellari raggiungono il massimo volume intorno ai 18 anni e i network fronto-cerebellari che mediano le funzioni cognitive e motorie più alte hanno uno sviluppo più lento; le aree cerebellari di destra sono poi quelle particolarmente rilevanti per l'attenzione e la memoria di lavoro. Le alterazioni in queste aree nell'ADHD supportano l'ipotesi che al substrato neurobiologico di questo disturbo contribuisca un ritardo nella maturazione corticale e in particolare delle aree cerebellari di destra, in quanto, dati i deficit di attenzione sostenuta, capacità di inibizione, memoria di lavoro presenti nell'ADHD.

Le aree del giro temporale mediale e superiore sono coinvolte nei processi di linguaggio e negli aspetti della cognizione sociale: diversi studi hanno riportato un aumento, nei soggetti con

disturbo di spettro autistico, del volume della sostanza grigia a livello temporale sinistro, supportando l'ipotesi che un difetto di specializzazione funzionale e un'alterata organizzazione della corteccia temporale abbiano un ruolo nel deficit comunicativo-relazionale dell'autismo.

Uno studio recente di Cooper e collaboratori (29) hanno analizzato la microstruttura della sostanza bianca attraverso la tecnica di risonanza con tensore di diffusione. Questa tecnica misura il grado di organizzazione della sostanza bianca in funzione della diffusione causale delle molecole d'acqua: la diffusione dipende dalla disposizione, densità e orientamento delle fibre assonali della sostanza bianca, che, a sua volta, dipende dal grado di maturazione mielinica. Il grado di diffusione delle molecole d'acqua definisce la frazione di anisotropia (FA), che quindi è funzione del livello di maturazione mielinica. Nello studio menzionato, sono state messe a confronto le RM di 19 soggetti con ADHD e 21 soggetti neurotipici di età compresa tra i 14 e 18 anni: non si sono evidenziate differenze tra ADHD e controlli, mentre, all'interno del gruppo ADHD, è stata individuata una correlazione positiva tra presenza di tratti autistici nell'ADHD e frazione di anisotropia (FA) a livello nel limbo posteriore destro, del peduncolo cerebellare superiore destro e lembo mediale destro. Il lavoro suggerisce l'esistenza di un pattern neurostrutturale specifico di alterazione dell'organizzazione della sostanza bianca solo per il tratto autistico.

Studi di risonanza funzionale hanno messo a confronto le performance neuro funzionali dei soggetti con ADHD e ASD in risposta a specifici compiti (task): risultano essere autismo-specifiche una sovra-attivazione cerebellare in compiti che richiedono attenzione sostenuta (30) una sotto-attivazione della corteccia prefrontale ventromediale nei compiti di ordinamento, una iperattivazione frontale sinistra nei compiti di inibizione motoria (31) una prestazione peggiore nei compiti che coinvolgono la memoria di lavoro (32).

I dati provenienti dalle *neuroimaging*, per quanto non conclusivi, orientano tuttavia verso la possibilità di individuare marcatori neurostrutturali 'disturbo-specifici'.

Aspetti clinici

Entrambi i disturbi sono più frequenti nel sesso maschile, con un rapporto medio di 6:1, mostrano un'alta comorbidità, sono spesso associati ad altri disturbi del neuro sviluppo. Il fatto che il 20-50% dei soggetti con ADHD soddisfi anche i criteri per un ASD e il 30-80% degli ASD soddisfi anche i criteri diagnostici per l'ADHD (19), rende necessaria una caratterizzazione puntuale sia dei tratti autistici nell'ADHD sia dell'ADHD nell'autismo.

Un recente lavoro italiano (33), ha valutato 118 soggetti, distinti in 4 gruppi: 51 ADHD, 43 ASD, 31 ADHD+ASD, 56 neurotipici, caratterizzandone il profilo intellettuale, emotivo, adattivo e sintomatico. A livello intellettuale il gruppo con prestazioni più alte era quello con ADHD, seguito dal gruppo con ASD, più compromessi i soggetti con doppia diagnosi. A livello emotivo, i gruppi con ADHD e doppia diagnosi mostravano maggiori problemi di tipo esternalizzante rispetto al gruppo ASD e dei neurotipici e maggiori problemi anche internalizzanti rispetto ai neurotipici. Il funzionamento adattivo risultava più compromesso nei soggetti con doppia diagnosi e diagnosi di ASD: in particolare, ASD e quadri comorbidità mostrano minori abilità di comunicazione e socializzazione, rispetto ai neurotipici; inoltre il gruppo con doppia diagnosi mostrava anche maggiori difficoltà nei compiti di vita quotidiana, rispetto agli autistici. Rispetto alla sintomatologia: sintomi disattentivi, misurati con la SNAP-IV (34), erano più presenti e intensi nel gruppo con ADHD e doppia diagnosi, mentre non c'erano differenze significative tra ASD e neurotipici; tratti autistici, misurati coll'SCQ (13), erano più significativi nel gruppo con doppia diagnosi, seguiti dal gruppo con ASD, poi il gruppo ADHD. Lo studio sembra suggerire che il fenotipo in comorbidità si caratterizzi per un livello intellettuale più basso rispetto sia

all'ADHD che all'ASD, una maggiore severità della sintomatologia autistica rispetto all'ASD, problemi esternalizzanti e difficoltà attentive simili a quelli presenti nell'ADHD, funzionamento adattivo simile ai ASD.

Un lavoro del 2014 di Cooper e collaboratori (29) ha valutato su un campione di 711 bambini con ADHD, di età compresa tra 5 ed 8 anni, se e in che misura la presenza di tratti autistici, misurati con il Social Communication Questionnaire, potesse modificare la severità del fenotipo ADHD in termini di sintomi 'core', comorbidità psicopatologica e profilo intellettivo. Alti punteggi all'SCQ si associavano per lo più al fenotipo combinato di ADHD, a maggiore severità dei sintomi core, a più basso quoziente intellettivo, a maggiori deficit nella memoria di lavoro, maggiori comorbidità sia con altri disturbi psicopatologici sia con altri disturbi del neurosviluppo. Tali caratteristiche fenotipiche risultavano non condizionate dall'età, dal genere o dalla famiglia di provenienza. Inoltre i punteggi nei subdomini della socializzazione, comunicazione e degli interessi ristretti e stereotipati dell'SCQ sembravano definire distinte traiettorie psicopatologiche: la maggiore compromissione nel subdominio sociale si associava ad un maggior numero di sintomi da disturbo della condotta; la maggiore compromissione nel subdominio degli interessi ristretti e stereotipati si associava a maggiore impulsività, iperattività e maggiori problemi motori. Rispetto al profilo intellettivo: la presenza di tratti autistici si associava ad una caduta più significativa nel dominio della memoria di lavoro. Anche questo lavoro sembra confermare che la presenza di tratti autistici nell'ADHD individua un fenotipo più compromesso in termini di livello intellettivo, di severità della sintomatologia ADHD e di ulteriori comorbidità.

Queste stesse considerazioni erano già state espresse da un lavoro antecedente (9), che aveva indagato la presenza di tratti autistici in bambini con ADHD utilizzando la *Social Responsiveness Scale* (SRS) (35) e la *Children's Communication Checklist* (CCC-2) (36, 37) arrivando a caratterizzare un sottogruppo di bambini ADHD, per lo più del sottotipo combinato, con alti punteggi alla SRS, cadute negli *item* delle abilità sociali e pragmatiche della CCC e quindi difficoltà *autistic-like* nella reciprocità socio-emozionale. Da un punto di vista neuropsicopatologico, questo sottogruppo non differiva dall'ADHD nelle performance attentive, nell'iperattività o impulsività o nel quoziente intellettivo, mentre presentavano una maggiore comorbidità per problemi di condotta e la prevalenza di tale comorbidità risultava significativamente correlata ai punteggi alla SRS.

Anche studi antecedenti avevano riportato le stesse caratteristiche fenotipiche dei quadri di comorbidità: maggiori manifestazioni di irritabilità (38, 39) e maggiori comorbidità aggiuntive di tipo psicopatologico (39, 40) e comportamentale (41, 42) rispetto ai quadri non in comorbidità.

La presenza di tratti ADHD nello spettro autistico è stata studiata rispetto al funzionamento della memoria di lavoro e delle funzioni esecutive e alla comorbidità psicopatologica longitudinale. I quadri di comorbidità tra ADHD e disturbi di spettro autistico ad alto funzionamento cognitivo (*Autism Spectrum Disorder High Functioning*, ASD-HF) presentano prestazioni significativamente più basse nei compiti di acquisizione e recupero, immediato e differito, di dati verbali (43, 44). In termini di comorbidità psicopatologica longitudinale, l'ADHD risulta essere la terza comorbidità psicopatologica negli ASD-HF adulti, dopo depressione e ansia.

La diagnosi di ADHD è la più comune "prima diagnosi" che ricevono i pazienti con ASD-HF in età evolutiva. Il 10% dei soggetti ADHD (bambini e adulti) che afferiscono ai servizi sociosanitari presentano un ASD in associazione (45). Le manifestazioni epifenomeniche di scarsa attenzione, difficoltà di interazione sociale e irrequietezza motoria sono comuni all'ADHD e ai bambini con disturbi di spettro autistico cosiddetto lieve. Soprattutto in età prescolare, i bambini con un funzionamento globale superiore rispetto all'autismo e con una persistenza nel tempo, di atipie, soprattutto nella cognizione sociale, possono presentare iperattività, irrequietezza e disregolazione emotiva. Elementi utili ad un inquadramento diagnostico che depongono

maggiormente per un disturbo di spettro autistico, sono: la ripetitività, il ritiro sociale, le stereotipie.

Nei casi di comorbidità di disturbi del neuro sviluppo è frequente il fenomeno detto ‘effetto alonÈ. Quando l’autismo è prevalente, non si osservano altri domini compromessi quali l’attenzione e l’iperattività, o viceversa, quando l’ADHD è prevalente, si presuppone che le difficoltà relazionali siano un effetto e non il sintomo core dell’autismo.

La mancanza di attenzione è la dimensione clinica che pone problemi di diagnosi differenziale tra ASD-HF e ADHD o un’eventuale comorbidità (5).

L’attenzione è un dominio complesso che include la capacità di attenzione sostenuta, di passare l’attenzione da uno stimolo all’altro, di selezionare il focus di attenzione, di inibire l’attenzione elicitata da stimoli distrattori. ASD e ADHD presentano difficoltà attentive qualitativamente differenti: nell’ASD l’attenzione sostenuta per specifici task o compiti non è alterata, mentre possono essere presenti difficoltà nel cambiare il focus attentivo (flessibilità) e difficoltà ad inibire l’attenzione per stimoli interni; nell’ADHD prevale la difficoltà a selezionare il focus attentivo e la distraibilità da stimoli esterni. La valutazione dell’attenzione quindi riveste un significato sostanziale per un corretto inquadramento diagnostico. La valutazione deve essere: multidimensionale; attraverso setting strutturati, scale di valutazione, informazioni/interviste a genitori e insegnanti, osservazione diretta; proponendo compiti che testano aspetti diversi dell’attenzione (selezione focus, attenzione sostenuta) e diverse modalità attentive (visiva, uditiva).

Risulta evidente come sia complesso e articolato il percorso valutativo per cogliere nell’ADHD tratti autistici e nei disturbi di spettro autistico la presenza di sintomi riconducibili all’ADHD. La relazione tra i due disturbi è complessa e articolata: in termini di comorbidità psicopatologica long-life, di predittività per altre condizioni di comorbidità (es. depressione che può far sperimentare tratti simil-autistici) di ripercussioni sul tipo di intervento da effettuare.

Per questi motivi, nelle condizioni di disattenzione e iperattività, è sempre importante ricostruire: la storia familiare, per individuare eventuali fattori di rischio, ad esempio, familiarità per autismo; la storia personale, soprattutto in termini di segnali indicativi di una compromissione nella dimensione dello spettro, come ad esempio la compromissione precoce dei comportamenti comunicativi non verbali, la presenza di dissociazione pragmatico-linguistica, le difficoltà ad avviare un’interazione sociale, l’assenza nei bambini di gioco sociale condiviso e immaginativo. Va poi ricordato che, nelle condizioni di spettro autistico di grado lieve o/e senza compromissione intellettiva e linguistica, la compromissione comunicativo-relazionale può rendersi evidente solo quando le richieste sociali superano le strategie di compenso, mentre le modalità comportamentali di disattenzione e impulsività possono essere presenti da tempo.

Implicazioni terapeutiche

Una corretta valutazione diagnostica della comorbidità ha ripercussioni sulle scelte operative di intervento, che dovrebbero essere sempre multidisciplinari: se adottare un trattamento prossimo all’approccio multimodale dell’ADHD, quanto o se integrare con le strategie di trattamento evidence-based dei disturbi di spettro autistico, quando e se inserire un trattamento farmacologico soprattutto in caso di doppia diagnosi (46).

Limitatamente ai trattamenti non farmacologici, l’intervento sui genitori, per quanto in entrambi i disturbi sia previsto e considerato parte integrante del trattamento, è tuttavia concettualizzato in maniera diversa nelle due diagnosi (*parent training vs parent education*) e quindi è importante modulare i due approcci nei casi di comorbidità, a seconda delle esigenze genitoriali: se prevalgono preoccupazioni e stress legati agli aspetti comportamentali intra ed extrafamiliari del figlio, un

approccio basato sul *parent training* risulta più funzionale; se prevalgono sentimenti di non adeguatezza genitoriale o preoccupazioni inerenti specifiche aree di sviluppo da sostenere nel figlio, un approccio basato sulla *parent education* è da preferirsi (46).

Limitatamente ai trattamenti farmacologici, va ricordato che il profilo di tollerabilità ai farmaci riconosciuti per il trattamento dell'ADHD, metilfenidato e atomoxetina, risulta essere meno soddisfacente nei disturbi dello spettro autistico rispetto all'ADHD (47, 48): quindi, laddove utilizzati, è necessario avviare e mantenere il trattamento con un dosaggio inferiore a quello previsto per l'ADHD. Tra i due farmaci, gli studi depongono per una migliore tollerabilità, nei quadri di comorbidità, dell'atomoxetina rispetto al metilfenidato, per quanto il metilfenidato sembra essere più efficace sui sintomi core dell'ADHD (49-55).

Una volta individuata la diagnosi cosa fare? Se è un disordine complesso la famiglia sarà indirizzata verso le strutture per l'intervento (ambulatori ASL, struttura ex art. 26) ma è opportuno tenere conto della fattibilità della presa in carico e quindi è necessario intraprendere un percorso con la famiglia, in senso allargato, con gli insegnanti, in modo che al di là della didattica vengano adottate strategie che promuovano il funzionamento adattivo e i livelli attenzionali.

Conclusioni

I dati epidemiologici, neurobiologici e clinici sembrano confermare che ASD e ADHD sono spesso in comorbidità e tendono a ricorrere, l'uno o l'altro o insieme, nelle stesse famiglie. Il quadro comorbido sembra costituire un sottogruppo fenotipico specifico: tratti autistici si verificano per lo più nell'ADHD producendo un profilo che presenta livelli attentivi e caratteristiche psicopatologiche simile all'ADHD, e un profilo adattivo simile all'ASD ma con sintomi core più severi e con livello intellettuale più basso; nello spettro autistico i sintomi ADHD sono limitati a specifici domini di compromissione o associati a pattern disattentivi particolarmente articolati.

La complessità dei quadri descritti può portare a diagnosi errate o tardive e quindi ad interventi non adeguati o non tempestivi. In quest'ottica il medico di medicina generale e il pediatra si pongono, quali depositari della storia clinica dell'individuo, come interlocutori privilegiati per neuropsichiatri infantili, psichiatri, psicologi, terapisti e quindi parte integrante del percorso di valutazione e presa in carico.

Bibliografia

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM 5)*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
2. Simonoff PA, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity and associated factors in a population-derived sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2008;47:921-9.
3. Holtmann M, Poustka F. Attention deficit hyperactivity disorder symptom in pervasive developmental disorders: association with autistic behavior domains and coexisting psychopathology. *Psychopathology* 2007(40):172-7.
4. Sinzig J MD, Lehmkuhl G. Do hyperactivity, impulsivity inattention have an impact on the ability of facial affect recognition in children with autism and ADHD? *European Child Adolescent Psychiatry* 2008;17:63-72.

5. Matson JL, Williams LW. The relationship between autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *Research in Developmental Disabilities* 2013;34:2475-84.
6. Santosh PJ. Social impairment in hyperkinetic disorder-relationship to psychopathology and environmental stressors. *European Child Adolescent Psychiatry* 2004;13:141-50.
7. Sinzig J, Bruning N, Schmidt MH, Lehmkuhl G. Inhibition, flexibility, working memory and planning in autism spectrum disorders with and without comorbid ADHD-symptoms. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 2008;2(4).
8. Uekermann J, Abdel-Hamid M, Schimmelmann BG, Hebebrand J, Daum I, et al. Social cognition in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neuroscience Behavioural Review* 2010;34:734-43.
9. Grzadzinski R, Brady E, Mairena MA, O'Neale M, Petkova E, et al. Examining autistic traits in children with ADHD: does the Autism Spectrum extend to ADHD? *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2011;41:1178-91.
10. Kotte A, Fried R, Uchida M, Spencer A, Woodworth KY, et al. Autistic traits in children with and without ADHD. *Pediatrics* 2013;132:e612-e22.
11. Reiersen AM, Volk HE, Todd R. Autistic traits in a population-based ADHD twin sample. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 2007;48:464-72.
12. Leitner Y. The co-occurrence of autism and attention deficit hyperactivity disorder in children – what do we know? *Frontiers in Human Neuroscience* 2014;8:80-98.
13. Rutter M, Lord C. *The social communication questionnaire*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services; 2013.
14. Nijmeijer JS, Mindera RB, Buitelaar JK, Altink ME, Buschgens CJ, et al. PDD symptoms in ADHD, an independent familial trait? *Journal of Abnormal Child Psychology* 2009;37:443-53.
15. Van Steijn DJ, Oerlemans AM, De Ruyter SW, Van Aken MA, Franke B, et al. The co-occurrence of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in parents of children with ASD or ASD with ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 2012;53:954-63.
16. Musser ED, Kachan-Liu SS, Lees P, Roulet JB, Goddard K, et al. Shared Familial Transmission of Autism Spectrum and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2014;55:819-27.
17. Taylor MJ, Ronald A. Where are the strongest associations between autistic traits and traits of ADHD? Evidence from a community-based twin study. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2015;24:1129-38.
18. Ronald A, Kuntsi J, Asherson P, Plomin R. Evidence for overlapping genetic influences on autistic and ADHD behaviours in a community twin sample. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 2008;49:535-42.
19. Rommelse NN, Geurts HM, Hartman CA, Buitelaar JK. Shared heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2010;19:281-95.
20. Rubia K, Alegria A. Imaging the ADHD brain: disorder-specificity, medication effects and clinical translation. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2014;14:519-38.
21. Frodl T. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2012;125:114-26.
22. Valera EM, Zeffiro TA, Makris N, Spencer TJ, Faraone SV, et al. Neural substrates of impaired sensorimotor timing in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2010(68):359-67.
23. Amaral DG, Nordahl CW. Neuroanatomy of autism. *Trends in Neurosciences* 2008;31:137-45.

24. Hyde KL SF, Evans AC, Mottron L. Neuroanatomical differences in brain areas implicated in perceptual and other core features of autism revealed by cortical thickness analysis and voxel-based morphometry. *Human Brain Mapping* 2010;31:556-66.
25. Toal F, Page L, Deeley Q, Hallahan B, Bloemen O, *et al.* Clinical and anatomical heterogeneity in autistic spectrum disorder: a structural MRI study. *Psychological Medicine* 2010;40:1171-81.
26. Brieber S, Bruning N, Kamp-Becker I, Renschmidt H, Herpertz-Dahlmann B, *et al.* Structural brain abnormalities in adolescents with autism spectrum disorder and patients with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 2007;48:1251-8.
27. Di Martino A, Kelly C, Grzadzinska R, Mennesa M, Schvarcza A, *et al.* Shared and distinct intrinsic functional network centralità in autism and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2013;74(623-632).
28. Lim L, Cubillo A, Smith AB, Symmons A, Mehta M, *et al.* Disorder-specific grey matter deficits in attention deficit hyperactivity disorder relative to autism spectrum disorder. *Psychological Medicine* 2015;45:965-76.
29. Cooper M, Langley K, Hamshere M, Thapar A. Autistic traits in children with ADHD index clinical and cognitive problems. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2014;23:23-34.
30. Chantiluke K, Christakou A, Murphy CM, Giampietro V, Daly EM, Ecker C, *et al.* Disorder-specific functional abnormalities during temporal discounting in youth with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), Autism and comorbid ADHD and Autism. *Psychiatry Research-Neuroimaging* 2014;223(2):113-20.
31. Chantiluke K, Giampietro V, Brammer M, Simmons A, Rubia K. Disorder-dissociated effects of fluoxetina on brain function of working memory in attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Psychological Medicine* 2015;45(6):1195-205.
32. Chantiluke K, Giampietro V, Brammer M, Simmons A, Murphy DG, Rubia K. Inverse effect of fluoxetina on medial prefrontal cortex activation during reward reversal in ADHD and autism. *Cerebral Cortex* 2015;25(7): 1757-70
33. Craig F, Matera E, Simone M, Margari L. Overlap between autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder: searching for distinctive/common clinical features. *Autism Research* 2015;8:328-37.
34. Swanson JM. *The NAP-IN teacher and parent rating scale*. Iarvine, CA: University of California; 1983.
35. Constantino JN, Todd RD, Schindler MK, Gross MM, Brophy SL. Validation of a brief quantitative measure of autistic traits: comparison of the social responsiveness scale with the autism diagnostic interview-revised. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2003;33(4):427-33.
36. Bishop DVM. Development of the Children's Communication Checklist (CCC): A method for assessing qualitative aspects of communicative impairment in children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 1998;39(6):879-91.
37. Bishop DVM, Baird G. Parent and teacher report of pragmatic aspects of communication: use of the Children's Communication Checklist in a clinical setting. *Dev Med Child Neurol* 2001;43(12):809-18.
38. Goldin RL, Turek K, Cervantes PE, Jang J. A comparison of tantrum behavior profiles in children with ASD, ADHD and comorbid ASD and ADHD. *Research in Developmental Disabilities* 2013;34:2669-75.
39. Gadow KD, Drabick DA. Oppositional defiant disorder as a clinical phenotype in children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2008;38:1302-10.
40. Jang J, Williams LW, Turek K, Goldin RL, Cervantes PE. Rates of comorbid symptoms in children with ASD, ADHD, and comorbid ASD and ADHD. *Res Dev Disabil* 2013;34(8):2369-78.

41. Guttman-Steinmetz S, DeVincent CJ. Oppositional defiant and conduct disorder behaviors in boys with autism spectrum disorder with and without attention-deficit hyperactivity disorder versus several comparison samples. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2009;39:976-85.
42. Mulligan A, Anney RJ, O'Regan M, Chen W, Butler L, Fitzgerald M, Buitelaar J, Steinhausen HC, Rothenberger A, Minderaa R, Nijmeijer J, Hoekstra PJ, Oades RD, Roeyers H, Buschgens C, Christiansen H, Franke B, Gabriels I, Hartman C, Kuntsi J, Marco R, Meidad S, Mueller U, Psychogiou L, Rommelse N, Thompson M, Uebel H, Banaschewski T, Ebstein R, Eisenberg J, Manor I, Miranda A, Mulas F, Sergeant J, Sonuga-Barke E, Asherson P, Faraone SV, Gill M. Autism symptoms in attention-deficit/hyperactivity disorder: a familiar trait which correlates with conduct, oppositional defiant, language and motor disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2009;39:197-209.
43. Andersen PN, Egeland J, Oie M. Learning and memory impairments in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Learning Disabilities* 2013;46(5):453-60.
44. Andersen PN, Hovik KT, Skogli EW, Egeland J, Oie M. Symptoms of ADHD in children with high-functioning autism are related to impaired verbal working memory and verbal delayed recall. *PLoS One* 2013;8(5):e64842.
45. Lehnhardt FG, Gawronski A, Pfeiffer K, Kockler H, Schilbach L, Vogeley K. The investigation and differential diagnosis of Asperger syndrome in adults. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(45):755-63.
46. Davis NO, Kollins SH. Treatment for co-occurring attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Neurotherapeutics* 2012;9:518-30.
47. Cortese S, Castelnau P, Morcillo C, Roux S, Bonnet-Brilhault F. Psychostimulants for ADHD-like symptoms in individuals with autism spectrum disorders. *Expert Rev Neurother* 2012;12(4):461-73.
48. RUPP Autism Network. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry* 2005;19(62):1266-274.
49. Arnold LE, Aman MG, Cook AM, Witwer AN, Hall KL, Thompson S, Ramadan Y. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006;45(10):1196-205.
50. Ghuman JK, Aman MG, Lecavalier L, Riddle MA, Gelenberg A, Wright R, Rice S, Ghuman HS, Fort C. Randomized, placebo controlled, crossover study of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in preschoolers with developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19:329-39.
51. Leitner Y. The co-occurrence of autism and attention deficit hyperactivity disorder in children - what do we know? *Front Hum Neurosci* 2014;8:268.
52. Murray MJ. Attention-deficit/hyperactivity disorder in the context of autism spectrum disorders. *Current Psychiatry Report* 2010;12(5):382-8.
53. Posey DJ, Wiegand RE, Wilkerson J, Maynard M, Stigler KA, McDougle CJ. Open-label atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms associated with high-functioning pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16(5):599-610.
54. Santosh PJ, Baird G, Pityaratstian N, Tavaré E, Gringras P. Impact of comorbid autism spectrum disorders on stimulant response in children with attention deficit hyperactivity disorder: a retrospective and prospective effectiveness study. *Child Care Health Dev* 2006;32(5):575-83.
55. Zeiner P, Gjevick E, Weidle B. Response to atomoxetine in boys with high-functioning autism spectrum disorders and attention deficit/hyperactivity disorder. *Acta Paediatr* 2011;100(9):1258-61.

DOVE SONO I BAMBINI CON SINDROME DI ASPERGER?*

Davide Moscone, David Vagni
Associazione Spazio Asperger, Roma

Introduzione

L'introduzione del nuovo manuale diagnostico dall'*American Psychiatric Association* (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, V edition: DSM 5*) (1) unificherà i Disturbi Generalizzati dello Sviluppo (DGS) sotto un'unica dizione di Disturbi dello Spettro Autistico (*Autism Spectrum Disorders, ASD*).

Gli strumenti di diagnosi attualmente diffusi, pur essendo molto sensibili per l'autismo infantile, hanno una sensibilità molto bassa nell'individuare le forme più lievi.

Ad oggi esistono cinque scale di valutazione sufficientemente affidabili per lo screening e il rilevamento della sindrome di Asperger (alcune sono disponibili in commercio, altre libere):

- *Asperger Syndrome Diagnostic Scale* (ASDS);
- *Autism Spectrum Screening Questionnaire* (ASSQ);
- *Childhood Asperger Syndrome Test* (CAST);
- *Gilliam Asperger's Disorder Scale* (GADS);
- *Krug Asperger's Disorder Index* (KADI).

Di questi strumenti (riportati in Allegato al capitolo) sono stati comparati i dati di affidabilità e discussi i pro e contro.

Il sintomo di base per l'autismo sembra risiedere nella difficoltà di sviluppare un comportamento sociale funzionale. Questa difficoltà si presenta nei primi anni di vita come una marcata riduzione della comunicazione sociale caratterizzata in maniera variabile dalla mancanza di contatto oculare, di attenzione congiunta e triangolazione di sguardi per il pointing, dai problemi nella pragmatica comunicativa, dal ritardo nella comprensione degli stati mentali altrui, dalla scarsa attenzione agli stimoli ambientali socialmente rilevanti e forse anche dal tipico "stile di elaborazione locale" (2) o mancanza di coerenza centrale.

In realtà è stato impossibile individuare un qualsiasi sintomo patognomonico di autismo (3). Piuttosto, vari tentativi di comprendere la "gestalt dell'autismo" sono stati pubblicati e resi operativi attraverso l'applicazione di criteri diagnostici (4), che si basano principalmente sulla triade "problemi sociali, comunicativi e di immaginazione" suggerita da Wing (5). Con "gestalt dell'autismo" intendiamo l'insieme globale di caratteristiche che portano un clinico esperto a "vedere" l'autismo nel paziente, in quanto nessuna singola caratteristica è in grado di descriverne la complessità o è presente in tutte le persone autistiche.

I criteri del DSM-IV-TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV edition, Text revision*) per il disturbo autistico sono stati utilizzati per circa 20 anni e sono ampiamente accettati come "normativi" per la clinica (e la ricerca) sull'autismo. Per quanto riguarda la sindrome di Asperger, i criteri di Gillberg e Gillberg (6) sono stati utilizzati per circa 25 anni e sono quelli più

* Contributo già pubblicato in: Venerosi A, Scattoni ML, Chiarotti F (Ed.). *Strumenti per la sorveglianza e la presa in carico dei soggetti autistici: il ruolo dei pediatri*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (Rapporti ISTISAN 13/25)

diffusi in molti paesi del mondo per diagnosticare le persone che presentano un “fenotipo autistico” con problemi più lievi. Infatti, i criteri del DSM-IV hanno dimostrato di essere poco coerenti sia con i casi clinici descritti da Hans Asperger (7, 8), sia con l’esperienza clinica odierna (9, 10), dimostrando una bassa capacità di distinguere tra sindrome di Asperger e autismo.

L’introduzione del DSM-5 supera questo problema unificando le varie forme di autismo comprese nel precedente manuale in un’unica classe di disturbi ASD, entro la quale sarebbe compresa la sindrome di Asperger. Attualmente su questa classificazione non vi è accordo unanime (3, 4, 11, 12). Uno dei limiti contenuti nel nuovo manuale sarebbe il restringimento dei criteri diagnostici che potrebbe determinare un mancato riconoscimento di circa il 75% delle persone con sindrome di Asperger (13). Queste persone potrebbero ricadere in parte sotto una nuova etichetta diagnostica “disturbo della comunicazione sociale”, e in parte non ricevere alcuna diagnosi. Nel futuro manuale ICD-11 (*International Classification of Diseases, version 11*) è invece molto probabile che la sindrome di Asperger sia mantenuta come condizione separata, portando ad una scissione tra i due sistemi diagnostici.

I sintomi dell’ASD di solito possono essere identificati in bambini di 18 mesi, e l’*American Academy of Pediatrics* raccomanda lo screening di tutti i bambini di 24 mesi. Tuttavia, molti bambini con ASD, soprattutto quelli con una sintomatologia lieve e/o senza ritardi nel linguaggio o cognitivi, spesso non sono diagnosticati fino all’età scolare, quando i genitori diventano preoccupati per i problemi nel fare amicizia e gli insegnanti notano difficoltà nelle interazioni tra pari.

Un recente studio dei *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) riporta i casi di ASD presenti in 1 persona su 50 (14), statistiche passate di studi diversi danno tutti risultati tra 1 su 88 e 1 su 150. Una stima molto conservativa è quindi di 1 su 100 e non ci sono motivi per credere che questo non valga anche per l’Italia.

Purtroppo non esistono studi epidemiologici italiani e, soprattutto per la parte più funzionale dello spettro autistico (come la sindrome di Asperger), molti professionisti ancora non sono a conoscenza degli strumenti di diagnosi ed intervento.

Se assumiamo che 1 persona su 100 sia nello spettro autistico, almeno la metà di questi saranno ad alto funzionamento o Asperger (15). In Italia quindi dovrebbero esserci circa 50.000 bambini di età compresa tra gli 0 ed i 18 anni con sindrome di Asperger o “autismo lieve”. In seguito indicheremo con il termine Asperger tutti i bambini con “autismo lieve” indipendentemente dallo sviluppo del linguaggio nei primi anni di vita, in quanto è stato dimostrato che è un criterio inconsistente sia con la descrizione originale che con la pratica clinica.

Differenze tra autismo e sindrome di Asperger

La distinzione tra autismo e sindrome di Asperger è in qualche modo arbitraria, poiché le differenze tra i singoli individui sono molte e vanno oltre le etichette diagnostiche. Il modo più sensato di procedere è quello di perseguire una visione pragmatica del processo diagnostico che basi la differenziazione tra sindrome di Asperger e Spettro Autistico ad Alto funzionamento da un lato, e forme di Autismo con una compromissione maggiore dall’altro, in termini di tipologia di supporto e terapia di cui necessitano. Per l’autismo classico è comunemente riconosciuta in letteratura la necessità di terapie comportamentali precoci ed intensive per risolvere primariamente i problemi di linguaggio, i comportamenti estremi, l’assenza di interazione, e per incrementare le abilità di autonomia, compromesse dalla presenza di vari livelli di ritardo cognitivo.

La sindrome di Asperger è caratterizzata da difficoltà più sottili che richiedono un approccio di tipo cognitivo-comportamentale (16) incentrato sullo sviluppo della consapevolezza, la presa di prospettiva, la gestione e la comunicazione delle emozioni (17).

L'autismo classico inoltre presenta un'elevata stabilità diagnostica (maggiore del 90%), mentre è molto più frequente un cambiamento di diagnosi per l'autismo lieve o la completa perdita della stessa a seguito dell'uscita dallo spettro autistico (20% circa di casi) (18). In Tabella 1 sono riportate le principali differenze tra l'autismo classico e il resto dello spettro (19). La tabella può essere usata come criterio per suddividere in modo dicotomico la sindrome di Asperger dall'Autismo, ma soprattutto rappresenta un utile strumento per valutare il tipo di supporto alla persona necessario.

Tabella 1. Principali differenze tra i principali fenotipi dello spettro autistico

Criterio	Autismo classico	Sindrome di Asperger / autismo "lieve"
Ritardo del linguaggio	Necessario	Presente in circa il 25%, deve essere superato entro i 6-8 anni
Produzione linguistica	Indietro rispetto all'età anagrafica	Non ci sono problemi nella produzione linguistica (possono essere presenti problemi minori di carattere articolatorio o balbuzie)
Comprensione linguistica	Indietro rispetto all'età anagrafica	Non ci sono problemi di comprensione verbale
Anormalità nel linguaggio	Difficoltà nel produrre frasi complesse, ecolalia	Linguaggio pedante e/o tangenziale. Tono di voce troppo acuto, robotico o infantile, tendenza a parlare a voce troppo alta o troppo bassa. Domande o argomentazioni incessanti su un singolo argomento
Sensi	Iper o ipo sensibilità	Quasi sempre ipersensibilità uditiva e tattile (spesso olfattiva), ipo o iper sensibilità al dolore
Socializzazione	Mancanza di iniziativa	Iniziativa presente ma manifesta problemi in interazioni complesse. Tendenza a dire cose imbarazzanti
Quoziente intellettivo	Qualunque, nel 75% dei casi inferiore alla norma	Normale (90+) o Superiore (nel 50% dei casi >120)
Comportamenti ripetitivi o stereotipati	Presenza di stereotipie fisiche	Quasi mai presenti stereotipie fisiche dopo la prima infanzia
Interessi ristretti	Spesso di carattere sensoriale o attaccamento ad un oggetto inanimato	Di carattere accademico o sociale, il 75% ha abilità spiccate nel campo di interesse
Motorio	Possibile presenza di ritardo generalizzato, senza peculiari difficoltà motorie	Spesso irritabile o ipotónico da piccolo
Imitazione	Assente nella maggioranza	Solitamente presente
Autonomia	Ritardi negli apprendimenti delle autonomie	Non sono presenti ritardi se non (possibili) nella motricità
Comorbidità frequenti	Epilessia, Ritardo mentale, disturbo del linguaggio	Disturbi d'ansia (fobie, DOC, ansia sociale e generalizzata), ADHD (prevalentemente attenzione), depressione, disturbo bipolare

All'interno di una équipe multidisciplinare diverse figure si potranno occupare dei vari aspetti connessi. La presenza di difficoltà motorie può richiedere l'intervento di Terapisti Occupazionali (leggi anche terapisti della neuro psicomotricità), l'età del bambino, il livello intellettivo e il livello adattativo globale può far propendere verso tecniche comportamentali pure quali l'*Applied Behavioral Analysis* (ABA) o verso approcci terapeutici cognitivo-comportamentali (*Cognitive-Behaviour Therapy*, CBT). La presenza di comorbidità deve portare il terapeuta a conoscere tecniche di intervento appartenenti anche ad altre popolazioni di pazienti. La perseveranza andrà interpretata diversamente se è legata ad un interesse che può essere valorizzato o se è limitata ad una stereotipia senso-motoria. La presenza di una iposensibilità percettiva richiede un ambiente altamente stimolante, mentre un bambino iper-percettivo, come molti Asperger, richiede nei primi anni un ambiente sensorialmente tranquillo in cui imparare a far fronte alle proprie peculiarità.

Strumenti diagnostici

Strumenti diagnostici considerati il "golden standard" per l'autismo – come l'ADI-R (*Autism Diagnostic Interview – Revised*) o l'ADOS (*Autism Diagnostic Observation Schedule*) – e strumenti di screening – come la *CHecklist for Autism Toddler* (CHAT), e la *Modified-CHAT* (M-CHAT) – sono considerati poco efficaci per individuare i bambini con autismo lieve o sindrome di Asperger (20).

Questo dato è spesso ignorato non solo dai clinici ma dagli stessi ricercatori e mette a rischio lo sviluppo di scale diagnostiche capaci di distinguere tra Autismo e sindrome di Asperger (10). L'osservazione clinica in realtà permette una buona distinzione tra i due fenotipi, ma nel momento in cui clinici e ricercatori si affidano agli strumenti sopra citati non tengono conto che tali scale non sono state messe a punto specificamente per le popolazioni riferibili ad Autismo lieve e sindrome di Asperger. In altre parole, come sostengono Witwer *et al.* (20), la ricerca sui diversi sottogruppi di autismo e quindi anche sulla capacità di distinguerli rischia di essere tautologica e autoreferenziale. Lo sviluppo di nuove scale di diagnosi per la sindrome di Asperger dovrebbe necessariamente partire dalle caratteristiche proprie della popolazione che si vuole identificare e quindi sotto la consulenza di esperti specifici, e non solo sulla base di un confronto con quelli che sono considerati "golden standard" ma per la diagnosi dell'intero gruppo di disturbi (17). Una riprova dell'inefficacia di tali "golden standard" è il basso numero di diagnosi nell'ambito della sindrome di Asperger e dell'autismo lieve, e l'estremo ritardo con cui tali diagnosi vengono effettuate (14).

Nel caso specifico della sindrome di Asperger l'appropriatezza diagnostica dei diversi strumenti disponibili è stata recentemente valutata attraverso una metanalisi (21) e uno studio comparativo (19). La Tabella 2 riporta in sintesi i principali risultati dello studio comparativo che ha valutato la capacità delle scale diagnostiche di distinguere la popolazione con sindrome di Asperger da quella dei normotipici, e/o da quella con Autismo.

I parametri importanti per la valutazione delle scale diagnostiche sono la sensibilità, ovvero la capacità di riconoscere i pazienti malati (una bassa sensibilità della scala diagnostica denuncia un'alta probabilità di non assegnare una diagnosi a chi in realtà è malato, cioè di avere molti falsi negativi); la specificità, ovvero la capacità della scala diagnostica di riconoscere i pazienti sani (una bassa specificità di una scala denuncia un'alta probabilità di assegnare una diagnosi a chi in realtà è sano, cioè di avere molti falsi positivi).

Tabella 2. sindrome di Asperger: confronto tra le principali scale diagnostiche attualmente utilizzate

Strumento		Età	Sensibilità	Specificità	Test-retest	Interrater	Leggibilità*
ASDS	SA/NT	5-18	0,79	0,98	ND	0,93	9,9
	SA/Aut		0,84	0,93			
ASSQ		6-17	0,62-0,82	0,90	0,95	0,77	8,7
CAST		4-11	0,88	0,98	ND	ND	4,1
GADS		3-22	0,84	0,84	0,93	0,82	8,1
KADI	SA/Aut+NT	6-21	0,78	0,94	0,98	0,90	8,2

SA: sindrome di Asperger; **NT:** normotipici; **Aut:**Autismo. **ND:** Non Disponibile

* La Leggibilità indica il livello scolastico minimo per una comprensione ottimale del questionario (in anni di istruzione), espressa attraverso il Flesch-Kincaid Grade Level.

Il tempo necessario per lo screening è di 10-15 minuti per tutti gli strumenti elencati nella Tabella 2. Per quanto riguarda l'ASDS sono riportate sensibilità e specificità nella distinzione tra Asperger e Autismo. Per il GADS è riportato l'uso non clinico, se viene somministrato da un esperto i valori si suppone siano molto più elevati (19).

Una buona scala diagnostica deve presentare sia alta sensibilità che alta specificità, poiché entrambe le misure sono fondamentali nel determinare la capacità di distinguere i sani dai malati, la *test-retest reliability* (ovverosia la concordanza tra le diagnosi ottenute ripetendo lo stesso test, sullo stesso soggetto, a distanza di tempo), e la *inter-rater reliability* (ovvero la concordanza tra le diagnosi fatte sullo stesso soggetto da somministratori diversi, utilizzando lo stesso strumento).

Dall'analisi condotta da Matson *et al.* (18) su 3 campioni di bambini con sindrome di Asperger, autismo ad alto funzionamento e bambini a sviluppo tipico, sono stati ottenuti i risultati riportati in Tabella 3. Oltre ai valori di sensibilità e specificità, lo studio ha valutato i valori predittivi negativo (probabilità che un soggetto che risulti tipico al test lo sia davvero) e positivo (probabilità che un soggetto che risulti Asperger dal test lo sia davvero) di tre delle scale diagnostiche. Questi due parametri sono fondamentali in quanto sono una ulteriore misura di affidabilità delle scale, e supportano il medico nel processo diagnostico.

Tabella 3. Principali risultati per il confronto delle scale GADS, KADI, CAST

Misura	GADS (SA cut-off≥80)	KADI (SA cut-off≥80)	CAST (SA cut-off≥15)
Area sotto la curva	0,97	0,72	0,68
Sensibilità	0,85	0,78	0,73
Specificità	0,74	0,67	0,46
Valore Predittivo Positivo	0,93	0,87	0,85
Valore Predittivo Negativo	0,67	0,70	0,75

SA Sindrome di Asperger

Conclusione

Nonostante la sindrome di Asperger esista da decenni e test di screening siano disponibili da almeno 10 anni, c'è poca consapevolezza degli stessi e troppo spesso le diagnosi non arrivano o arrivano in tarda età, perdendo la possibilità di intervenire precocemente.

Alla luce dei dati sopra presentati, gli strumenti migliori per lo screening risultano il KADI e il GADS (utilizzabile con bambini a partire dai 3 anni): non solo sono disponibili in italiano, ma

sono i test con il più alto livello predittivo della diagnosi, permettono di valutare la probabilità, rispetto ad un campione normalizzato, che una diagnosi di sindrome di Asperger sia corretta e di effettuare una diagnosi differenziale.

La sorveglianza su tutti i bambini per questo tipo di disturbi è altamente auspicabile (22) in quanto può consentire di riconoscere una popolazione altrimenti nascosta, permettendo di accedere agli interventi necessari. Oltre all'evidente motivo etico che consiste nell'aiutare persone che richiedono supporto, il riconoscimento più precoce rappresenta un vantaggio sociosanitario. Se riconosciuti precocemente, infatti, i bambini con sindrome di Asperger possono affrontare le loro difficoltà con interventi meno costosi e impegnativi di quelli normalmente effettuati per l'autismo tipico. In alcuni casi può essere sufficiente un intervento di *parent training* e poche ore settimanali di terapia cognitivo-comportamentale di carattere psicoeducativo con tempi di recupero che, pur dipendendo dalla gravità, possono essere da pochi mesi a qualche anno (23). Intervenire precocemente significa inoltre ottenere la possibilità di un funzionamento migliore da adulto e quindi una maggiore probabilità di inserirsi in modo funzionale e produttivo nella società. In caso di assenza di supporto adeguato durante l'infanzia, la probabilità di comorbidità psichiatriche in età adulta e delle conseguenti difficoltà di inserimento nelle attività lavorative è molto alta. Spesso l'alto livello di sofferenza psichica, conseguente al mancato riconoscimento precoce di una condizione di Spettro Autistico ad alto funzionamento o di sindrome di Asperger, non consente a molti di vivere una vita piena e di fornire il proprio contributo alla società, un prezzo decisamente alto sia da un punto di vista umano che economico.

È quindi di fondamentale importanza creare un coordinamento che preveda la collaborazione dei pediatri con i professionisti esperti di autismo per un aggiornamento sulle metodiche diagnostiche e di screening, alcune delle quali sono ancora da tradurre e validare in italiano.

Riteniamo che un aumento del numero di bambini correttamente diagnosticati e il conseguente tempestivo accesso ad adeguati trattamenti psicoeducativi, riduca la possibilità di "disabilità" future in persone che altrimenti avrebbero potuto facilmente essere integrate nel tessuto sociale, contribuendo ad arricchirlo con il loro peculiare e unico modo di vedere il mondo.

Bibliografia

1. Wing L, Gould J, Gillberg C. Autism spectrum disorders in the DSM-V: better or worse than the DSM-IV? *Res Dev Disabil* 2011;32(2):768-73.
2. Happé F, Frith U. The weak coherence account: Detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. *JADD* 2006;36:5-25.
3. Waterhouse L. *Rethinking autism: variation and complexity*. London: Academic Press; 2013.
4. American Psychiatric Association. *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, IV edizione text revision (DSM-IV-TR)*. Milano: Masson; 2001.
5. Wing L. The definition and prevalence of autism: A review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1993;2:61-74.
6. Gillberg IC, Gillberg C. Asperger syndrome: some epidemiological considerations; a research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1989;30:631-8.
7. Asperger H. Die "Autistischen Psychopathen" im Kindersalter [Autistic psychopaths in childhood]. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 1944;117:76-136.
8. Miller JN, Ozonoff S. Did Asperger's cases have Asperger disorder? A research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38:247-51.
9. Leekam S, Libby S, Wing L, Gould J, Gillberg C. Comparison of ICD-10 and Gillberg's criteria for Asperger syndrome. *Autism* 2000;4:11-28.

10. Shilpi S, Woolfson LM, Hunter SC. Confusion and inconsistency in diagnosis of Asperger syndrome: a review of studies from 1981 to 2010. *Autism* 2012;465-86.
11. McPartland JC, Reichow B, Volkmar FR. Sensitivity and specificity of proposed DSM-5 diagnostic criteria for autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:368-83.
12. Ritvo ER. Postponing the proposed changes in DSM 5 for autistic spectrum disorder until new scientific evidence adequately supports them. *JADD* 2012;42:2021-2.
13. Aspy R, Grossman BG. Assessment and diagnosis of Asperger Syndrome. In: Gullotta RW, Thomas P (Ed.). *Asperger Syndrome*. New York: Springer US; 2013. p. 21-37.
14. Interactive Autism Network Community. *IAN Research Report #13 -- February 2010: From first concern to diagnosis and beyond*. Baltimore, MD: Kennedy Krieger Institute; 2010. Disponibile all'indirizzo: http://www.iancommunity.org/cs/ian_research_reports/ian_research_report_13; ultima consultazione 25/06/2013.
15. Sistema Nazionale Linee Guida - Istituto Superiore di Sanità. *Il trattamento dei disturbi dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti. Linea guida 21*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. Disponibile all'indirizzo: http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_autismo_def.pdf; ultima consultazione 21/06/2013.
16. Moscone D, Vagni D. L'educazione cognitivo-affettiva e le condizioni dello spettro autistico ad alto funzionamento. *Autismo e Disturbi dello Sviluppo* 2013;11:39-71.
17. Falkmer T, Anderson K, Falkmer M, Horlin C. Diagnostic procedures in autism spectrum disorders: a systematic literature review. *European child & Adolescent Psychiatry* 2013;22:329-40.
18. Matson JL, Dempsey T, Tessa Rivet T. A comparison of Asperger symptom rating scales with children and adolescents. *Res ASD* 2008;2:643-50.
19. Charman T, Gotham K. Measurement issues: screening and diagnostic instruments for autism spectrum disorders—lessons from research and practise. *Child and Adolescent Mental Health* 2012;18:52-63.
20. Witwer AN, Lecavalier L. Examining the validity of autism spectrum disorder subtypes. *JADD* 2008;38:1611-24.
21. Campbell JM. Diagnostic assessment of Asperger's disorder: a review of five third-party rating scales. *JADD* 2005;35:25-35.
22. Baker-Ericzén M. Early intervention for children/youth with Asperger Syndrome. In: Gullotta RW, Thomas P (Ed.). *Asperger Syndrome*. New York: Springer US; 2013. p. 65-90.
23. Attwood A. *The complete guide to Asperger's syndrome*. London: Jessica Kingsley Publishers; 2006.

ALLEGATO

Principali strumenti di diagnosi per Autismo lieve o sindrome di Asperger

ASDS

L'ASDS (*Asperger Syndrome Diagnostic Scale*) (1) è una scala di 50 item normati che richiede di segnalare la presenza o assenza di comportamenti tipici della SA. L'ASDS contiene cinque sottoscale: linguaggio, sociale, comportamenti disadattivi, cognitivo e sensomotorio. I punteggi grezzi vengono sommati per ottenere punteggi di scala e totali che sono poi normalizzati per ottenere un "quoziente asperger" (M=100, SD=15). I valutatori possono essere insegnanti o genitori, un valutatore appropriato dovrebbe avere due settimane di contatto prolungato con la persona per conoscerla a sufficienza.

La debolezza più evidente con l'ASDS è il campione di standardizzazione discutibile. Gli autori non forniscono alcuna prova di funzionamento cognitivo per il campione di individui con autismo nello studio di validazione. Se il gruppo di autismo ha prevalentemente deficit cognitivi, l'utilità della ASDS è diminuita. L'affidabilità dei dati sono anche deboli per l'ASDS, che non riesce a soddisfare il criterio di 0,90 di coerenza interna e non è presentato nessun dato di stabilità temporale. I subtest per le ASDS mostrano anche *ceiling* troppo bassi.

ASSQ

L'ASSQ (*Autism Spectrum Screening Questionnaire*) (2) si compone di 27 descrizioni comportamentali che sono valutate su una scala a 3 punti, per indicare se il bambino si distingue sensibilmente dagli altri bambini della sua età. Il valutatore può valutare ogni sintomo come non presente, a volte presente, o sicuramente presente. Gli item sono sommati per ottenere un punteggio totale grezzo che può variare da 0 a 54. Le sottoscale non sono valutate separatamente ma affrontano l'interazione sociale, la comunicazione, il comportamento limitato e ripetitivo, la goffaggine motoria ed i sintomi associati, come ad esempio la presenza di tic motori e vocali. L'ASSQ è concepito come uno strumento di screening per identificare i bambini che richiedono una valutazione più completa per determinare la presenza di sindrome di Asperger o Autismo ad Alto funzionamento (senza distinzione).

Gli autori dell'ASSQ forniscono una forte prova per l'affidabilità psicometrica degli item, ma omettono la coerenza interna dello strumento. La coerenza inter-rater e temporale soddisfa o supera gli standard accettabili. La scala è stata anche sottoposta a convalida su tre campioni: un campione basato sulla comunità, un campione clinico generale e un campione clinico di bambini Asperger. Come test di screening l'ASSQ mostra specificità adeguata, ma scarsa sensibilità sia per il genitore che per gli insegnanti.

Nel 2011 l'ASSQ ha subito una revisione. L'ASSQ-REV (3) presenta degli item specifici per le femmine nello Spettro Autistico e per distinguere tra ASD e ADHD ma è ancora in fase di ricerca.

CAST

Il CAST (*Childhood Asperger Syndrome Test*) (4) è stato progettato specificatamente per lo screening dei comportamenti caratteristici della SA in età scolare. Il CAST è composto da 37 item di cui alcuni inversi che vanno segnati come presenti o assenti. Dei 37 item del CAST, 31 sono sommati per ottenere un punteggio complessivo e 6 campionano il livello generale di sviluppo e non contribuiscono al punteggio totale. Gli autori riferiscono che un cut-off di 15 o superiore indica la necessità di un'ulteriore valutazione per l'ASD.

Ad oggi nessun dato di affidabilità è stato pubblicato per il CAST, pertanto, i criteri di affidabilità non possono essere valutati. Lo studio di validazione del CAST è stato condotto attraverso l'ADOS e non attraverso il giudizio clinico, e non è stata specificata una distinzione tra una diagnosi di autismo e di sindrome di Asperger, pertanto è possibile che non sia in grado di scovare i casi più lievi, come evidenziato dalla bassa sensibilità mostrata nello studio di Matson *et al.* (5). Il CAST mostra forte sensibilità e specificità nella discriminazione tra autismo e non autismo, tuttavia detiene una povera validità di

predizione positiva. La composizione della popolazione originaria non distingue tra Asperger e autismo ad alto funzionamento.

GADS

Il GADS (*Gilliam Asperger's Disorder Scale*) (6) è composto da 32 item normati divisi in quattro sottoscale: interazione sociale, modelli di comportamento ristretti, modelli cognitivi e le competenze pragmatiche. I punteggi grezzi sono sommati nei quattro domini e producono punteggi in scala ($M = 10$, $DS = 3$) e il grado percentile per test. I subtest sono sommati per ottenere un quoziente di Disturbo di Asperger (ADQ), cioè un punteggio standard ($M = 100$, $DS = 15$). Il GADS include anche un modulo d'intervista del genitore per documentare l'assenza di ritardi clinici nello sviluppo linguistico e cognitivo, il comportamento adattivo e la curiosità per l'ambiente, necessarie per la diagnosi di sindrome di Asperger secondo il DSM-IV-TR. Le voci dell'intervista non sono sommate e non contribuiscono all'ADQ. I valutatori possono essere insegnanti, genitori, psicologi o medici che hanno avuto almeno 2 settimane di contatto prolungato con l'individuo da esaminare. Il GADS ha il più grande gruppo di standardizzazione SA e offre alcune prove che la standardizzazione ($N = 371$) è rappresentativa della popolazione SA generale come evidenziato dai test svolti su 33 dei 371 individui. Il GADS non soddisfa il criterio di coerenza interna dello 0,90 e la mediana dei subtest scende sotto il criterio di 0,80. Le diagnosi non sono state verificate indipendentemente dall'autore dello studio.

KADI

Il KADI (*Krug Asperger's Disorder Index*) (7) è composto da 32 item normati e richiede di indicare la presenza o l'assenza di comportamenti indicativi di SA. Punteggi grezzi sono ponderati e sommati per ottenere un punteggio KADI totale standard ($M = 100$, $DS = 15$) che indica la probabilità di una diagnosi di SA. Il KADI è costituito da due gruppi di elementi, un sottogruppo di 11 elementi che vengono utilizzati per distinguere lo Spettro Autistico dalla norma ed i successivi 21 elementi che servono a distinguere l'autismo dalla sindrome di Asperger. Il KADI ha due protocolli diversi a seconda dell'età, uno per la scuola primaria ed uno per quella secondaria. Gli item sono sostanzialmente gli stessi ad eccezione di lievi modifiche nella formulazione di alcune frasi. Gli autori identificano come valutatore appropriato qualsiasi persona che abbia contatti regolari e quotidiani con la persona per almeno un paio di settimane. Il KADI presenta i maggiori dati di affidabilità tra tutti e cinque i test esaminati. Similmente all'ASDS e al GADS, gli autori del test non hanno confermato la diagnosi di SA e autismo in modo indipendente. Un limite nella costruzione del KADI è la presenza di item che richiedono un giudizio piuttosto che l'osservazione di un comportamento (es. è ipotizzabile che potrà vivere autonomamente da grande). Il KADI e il CAST sono gli unici due strumenti al momento disponibili in italiano.

Bibliografia

1. Myles BS, Bock SJ, Simpson RL. *Asperger Syndrome Diagnostic Scale*. Los Angeles: CaliforniaWestern Psychological Services; 2001.
2. Ehlers S, Gillberg C, Wing L. A screening questionnaire for Asperger syndrome and other high-functioning autism spectrum disorders in school age children. *JADD* 1999;29:129-41.
3. Kopp S, Gillberg C. The Autism Spectrum Screening Questionnaire (ASSQ)-Revised Extended Version (ASSQ-REV): An instrument for better capturing the autism phenotype in girls? A preliminary study involving 191 clinical cases and community controls. *Res Develop Disabilities* 2011;32:2875-88.
4. Scott FJ, Baron-Cohen S, Bolton P, Brayne C. The CAST (Childhood Asperger Syndrome Test): Preliminary development of a UK screen for mainstream primary-school age children. *Autism* 2002;6:9-31.
5. Matson JL, Dempsey T, Tessa Rivet T. A comparison of Asperger symptom rating scales with children and adolescents. *Res ASD* 2008;2:643-50.
6. Gilliam JE. *Gilliam Asperger's Disorder Scale*. Austin: Texas: Pro-Ed Inc; 2001.
7. Krug DA, Arick JR. *Krug Asperger's Disorder Index*. Austin, Texas: Pro-Ed Inc; 2003.

DISTURBO DELLO SPETTRO AUTISTICO: SCREENING, DIAGNOSI E TRATTAMENTO

Antonio Narzisi, Filippo Muratori

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Fondazione Stella Maris, Calambrone (Pisa)

Introduzione

L'individuazione dell'autismo come sindrome clinica si può far risalire a due pubblicazioni quasi contemporanee. La prima, ad opera di Kanner (1), descriveva bambini caratterizzati dall'assenza di interessi sociali, tendenza a stare da soli, intolleranza ai cambiamenti, interessi ristretti e stereotipati, disturbi del linguaggio e riduzione delle capacità cognitive; la seconda, del 1944 ad opera di Asperger (2), descriveva soggetti ugualmente solitari e dagli interessi ristretti ma senza deficit cognitivo e linguistico. L'autismo di Kanner e la sindrome di Asperger sono diventati i due quadri clinici estremi di quello che attualmente viene definito spettro autistico (da cui i disturbi dello spettro autistico come denominazione unica di disturbi tra loro diversi per livelli di funzionamento). Tali disturbi dello spettro autistico (*Autism Spectrum Disorders, ASD*) sono caratterizzati da due elementi: 1) deficit socio-comunicativo; e 2) presenza di interessi ristretti. Nel quadro molto eterogeneo delle stime di prevalenza degli ASD a livello mondiale, secondo le stime dei *Centers for Disease Control and prevention* (3) relative a bambini di età di 8 anni la prevalenza è di circa 1 bambino su 68. Tale prevalenza pone gli ASD come malattie non rare e di grande rilevanza sociale e sanitaria.

Definitivamente superata l'idea che il bambino affetto da autismo fosse neurologicamente sano e che la causa dell'autismo fosse individuabile in un rapporto inadeguato da parte dei genitori, attualmente gli ASD sono considerati come l'espressione di uno o più processi patologici che, a partire da fattori poligenetici (sicuramente presenti, ma solo in piccola parte per ora identificati), comporta uno sviluppo anormale della architettura cerebrale responsabile dei disturbi cognitivi e della sindrome clinica comportamentale. In alcune sindromi genetiche, come per esempio l'X-fragile (causata da mutazione del gene FRM1), è possibile individuare caratteristiche comportamentali (es. movimenti stereotipati, sviluppo sociale atipico e limitato contatto oculare con l'interlocutore) che rientrano nei criteri diagnostici del DSM 5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition*). Recentemente sono stati individuati nuovi geni associati con i disturbi dello spettro autistico; in particolare si tratta di porzioni di DNA duplicate o tagliate. Molte di queste 'varianti per numero di copie' (*Copy Number Variant* o CNV) sovrintendono alle connessioni tra cellule nervose, alla proliferazione e migrazione cellulare e alla trasmissione di segnali intracellulari (4). Il fatto che l'autismo possa essere meglio compreso nella sua natura di disfunzione genetica e neurobiologica ha portato progressivamente a sviluppare metodi terapeutici più congruenti con la specificità dei deficit neurocognitivi e psicopatologici. In particolare la ricerca sul ruolo che l'esperienza svolge nella espressione dei geni e nella costruzione dell'anatomia cerebrale sta ponendo le basi per trattamenti tesi ad agire sulle funzioni e sulle strutture cerebrali e non solo sugli aspetti comportamentali a valle di tali funzioni.

L'intervento precoce è maggiormente efficace poiché può agire su una finestra temporale in cui la plasticità cerebrale è ancora ampia e strettamente connessa al ruolo che l'esperienza svolge nell'espressione genica e nella costruzione dell'anatomia cerebrale. Attualmente gli interventi

precoci per l'autismo sono collocabili lungo un continuum che vede ad una estremità gli interventi fondati sulla teoria comportamentale (*behavioral approaches*) e dall'altra quelli basati sullo sviluppo (*developmental approaches*). Secondo questa proposta tutti gli interventi possono essere collocati all'interno di un *continuum* che va da approcci comportamentali altamente strutturati e guidati da un terapeuta, ad approcci maggiormente ecologici guidati dagli interessi del bambino e basati su un programma teso a facilitare il suo progredire lungo la scala dello sviluppo (5-10).

Kanner aveva descritto i bambini con autismo come bambini che vengono al mondo con un disturbo innato nel formare l'usuale contatto affettivo con le persone, proprio come altri bambini vengono al mondo con un handicap fisico o intellettuale (1). Questa intuizione di Kanner è oggi ampiamente confermata sia dagli studi clinici, che segnalano come indici precoci di rischio di autismo il difetto dell'attenzione condivisa e della reciprocità sociale, sia dagli studi di *brain imaging* (11) che segnalano disfunzioni a livello di un complesso network di aree cerebrali deputate alla regolazione sociale delle azioni umane (amigdala, corteccia orbito-frontale, giro temporale superiore e inferiore, giro fusiforme, corteccia temporo-polare). L'abbattimento dell'età del bambino al momento della diagnosi dai sei anni ai 3/4 anni ha notevolmente migliorato la prognosi degli ASD (12). La sfida attuale è quella di porre diagnosi di autismo prima dei 36 mesi di vita in modo da poter intervenire in una fase dello sviluppo in cui il disturbo non si è ancora stabilizzato e quindi di modificare realmente la qualità della reciprocità sociale in questi bambini. Per questo motivo diverse linee guida sugli ASD pongono come primo obiettivo la diagnosi precoce segnalando che l'anticipazione della diagnosi può essere fatta solo a partire da una stretta collaborazione tra il genitore (che si mostra preoccupato), pediatra (che individua il rischio), e specialista in neuropsichiatria infantile (che è esperto e capace di formulare la diagnosi (13). Alcuni aspetti generali debbono guidare il pediatra nella identificazione dei bambini a rischio di autismo (14). Innanzitutto bisogna sempre ricordarsi che non è la presenza di 'un' comportamento anomalo o la assenza di 'una' competenza attesa a dover far decidere il pediatra per una situazione di rischio: è piuttosto la loro frequenza e pervasività che vanno considerate. In particolare è la presenza dei comportamenti intersoggettivi (cioè la capacità di considerare la presenza dell'altro nei propri movimenti sociali) in una varietà di contesti, a essere indice di un buon sviluppo del bambino; al contrario se un bambino mostra una determinata competenza solo in una determinata situazione (ad esempio sorride e guarda solo quando la mamma canta una determinata canzoncina) questo può essere un indice di rischio poiché si tratta più di una risposta ad un ambiente idoneo che di una vera competenza acquisita e usata in più differenti contesti. In secondo luogo va sottolineato che, se da un lato è vero che una risposta negativa alle domande sullo sviluppo del bambino (es. "il tuo bambino risponde al nome...?") rappresenta un fattore di rischio e di attenzione per il clinico, dall'altro una risposta che segnala la presenza di quella determinata competenza non significa assenza di rischio. Il bambino piccolo con autismo può infatti presentare alcune competenze sociali: ciò che bisognerà osservare è la loro stabilità e varietà di modulazione. Infine, è necessario non lasciarsi 'ingannare' dalla presenza di un buon attaccamento del bambino ai genitori. Infatti, anche se il bambino con autismo è assorbito nel suo mondo, egli può avere un attaccamento sicuro nei confronti del genitore, mostrarsi con loro affettuoso e manifestare comportamenti tipici come la ricerca di vicinanza fisica in situazioni nuove o disagio al momento della separazione. La presenza di questi comportamenti non deve indurre il pediatra a pensare che il bambino non ha l'autismo 'perché mostra un buon attaccamento alla madre'. L'autismo è una malattia che va a colpire in modo specifico l'interesse e l'iniziativa sociale del bambino (con importanti ricadute a livello dello sviluppo comunicativo, linguistico ed emozionale) e non l'attaccamento alle persone: anzi ciò rappresenta un punto di forza di questi bambini su cui potersi appoggiare nel trattamento precoce, la cui attivazione è il vero obiettivo di ogni sforzo di migliorare la diagnosi precoce.

Dallo screening all'individuazione precoce

Molti lavori scientifici enfatizzano l'importanza di uno screening in grado di individuare i bambini a rischio di autismo (15-18). A partire dallo studio che ha utilizzato la CHAT (*Checklist for Autism in Toddlers*) vi è stato un continuo miglioramento degli strumenti utilizzati al fine di migliorarne il rapporto sensibilità/specificità. Bisogna tuttavia segnalare alcune criticità degli attuali programmi di screening per l'autismo riprese da Al-Quabandi (19) sulla base della aderenza ai criteri proposti nel 1984 da Cadman (20) e cioè esistenza di trattamenti efficaci; carico di sofferenza; efficacia, sensibilità e specificità; capacità di diffusione e di sostenibilità da parte del sistema sanitario; *compliance* ai trattamenti). Nonostante queste perplessità, l'evidenza che un trattamento precoce (cioè prima del terzo anno di vita) è in grado di migliorare la prognosi, ha reso i programmi di screening per l'autismo ampiamente diffusi. Tali programmi per l'identificazione precoce dell'autismo dovrebbero contemplare due livelli di investigazione: il primo livello (di screening) dovrebbe coinvolgere tutti i bambini di una età stabilita al fine di individuare quelli a rischio per uno sviluppo di autismo; il secondo livello (di diagnosi) deve contemplare solo quei bambini identificati come a rischio durante la fase di screening. Il primo livello è condotto durante le normali visite di salute dal pediatra; il secondo livello è condotto da clinici esperti (21, 22) attraverso alcuni specifici strumenti osservativi e interviste. Gli strumenti 'gold standard' per la diagnosi di autismo sono attualmente rappresentati dall'ADOS (*Autism Diagnostic Observation Schedule*) (23) e dall'ADI (*Autism Diagnostic Interview*) (24) entrambi strumenti che richiedono un training di addestramento per la loro somministrazione e codifica. Attraverso tali strumenti il clinico può individuare i bambini senza autismo e quelli che rientrano nello spettro autistico. Per ciò che attiene gli strumenti di primo livello (di screening) questi sono solitamente composti da domande al genitore e dalla osservazione diretta di comportamenti chiave. Gli strumenti storicamente più conosciuti, costruiti secondo questo criterio, sono la CHAT, che valuta la presenza nel bambino di 18 mesi del *pointing* dichiarativo, del monitoraggio dello sguardo e del gioco condiviso che sono solitamente deficitari nei bambini con autismo, e la versione modificata (M-CHAT), composta da 9 item relativi alla presenza/assenza delle competenze già esplorate dalla CHAT, cui sono stati aggiunti 14 item che fanno invece riferimento alla presenza/assenza di comportamenti anormali che caratterizzano la patologia autistica come i disturbi sensoriali, anomalie motorie, anomalie dello sguardo e del contatto oculare, anomalie delle funzioni uditive e linguistiche. La M-CHAT è uno strumento agilissimo che può essere compilato dai genitori durante una comune visita di routine in pochi minuti; essa tuttavia ha mostrato, così somministrata, molti falsi positivi. Per questo motivo il progetto di screening dell'autismo svolto in Regione Toscana aveva preferito somministrare la M-CHAT in forma di intervista da parte del pediatra al bilancio di salute del 18 mese. L'ipotesi è che una più attenta valutazione clinica dei comportamenti descritti nella M-CHAT può ridurre i troppi falsi positivi (cioè bambini che risultano affetti e che ad una analisi più approfondita non lo sono).

Sia la CHAT di Baron-Cohen (25) che la M-CHAT di Robins (26) sono indirizzate alla individuazione dell'autismo dal 18° mese di vita. Ma essendo in molti casi il processo autistico già in atto nel corso del primo anno di vita le linee guida internazionali sull'autismo pongono tra gli obiettivi della futura ricerca la elaborazione di strumenti per la individuazione di bambini a rischio di autismo entro il primo anno di vita. Il *First Year Inventory* proposto da Baranek cerca di assolvere a questo compito.

Interessi ristretti e ripetitivi e reattività agli stimoli sensoriali

I comportamenti ristretti e ripetitivi costituiscono uno dei due criteri (l'altro è il difetto sociocomunicativo) necessari per porre diagnosi di disturbo dello spettro autistico secondo il DSM 5. Nonostante il loro forte valore diagnostico la maggior parte della ricerca sui sintomi nucleari dell'autismo è stata diretta ad esplorare le compromissioni socio-comunicative piuttosto che i comportamenti ristretti e ripetitivi e pertanto le caratteristiche di tali comportamenti non sono state ancora pienamente chiarite. Tuttavia, i bambini con autismo a partire dalle età più precoci iniziano a mostrare la presenza di comportamenti ristretti e ripetitivi con gli oggetti e con il corpo, e hanno una serie di peculiarità sensoriali, che sono più frequenti e occupano un tempo più prolungato rispetto ai bambini con sviluppo tipico di pari età (27, 28). Le azioni ripetitive con gli oggetti e i movimenti del corpo, delle dita e delle mani sono state descritte come precoci campanelli di allarme per la presenza di un possibile disturbo autistico già a partire dai 12 mesi (29). Su questa linea, studi recenti hanno confermato che i comportamenti ristretti e ripetitivi possono essere tra le manifestazioni comportamentali più precoci dell'autismo (30, 31). In particolare, Ozonoff e collaboratori (30) hanno descritto un modo atipico di esplorazione dell'oggetto in un bambino di 12 mesi successivamente diagnosticato con autismo. Wolff (32) ha sottolineato che in bambini di 12 mesi poi diagnosticati con autismo, sono già presenti un ampio spettro di comportamenti ristretti e ripetitivi rispetto ai bambini con un successivo sviluppo tipico. Sebbene i dati dovrebbero essere interpretati con cautela e richiedere ulteriori studi e ricerche, alcuni comportamenti ristretti e ripetitivi potrebbero essere autismo-specifici dal momento che bambini con sviluppo tipico raramente mostrano la presenza di alcuni di questi comportamenti come per esempio l'attenzione ai particolari dei giocattoli piuttosto che alla totalità del gioco oppure ipo/ipersensibilità per alcuni stimoli sensoriali (29). Di solito i comportamenti ristretti e ripetitivi si riferiscono ad un ampio range di comportamenti. Turner (33) ha categorizzato questo ampio spettro di comportamenti in: comportamenti di basso livello (movimenti stereotipati del corpo, manipolazione ripetitiva degli oggetti, forme ripetitive di comportamenti autolesivi), comportamenti di alto livello (attaccamento eccessivo agli oggetti, ripetitività prolungata, linguaggio stereotipato, interessi circoscritti). I comportamenti di basso livello sono stati associati con basse abilità cognitive, ridotte abilità adattive e insorgenza ad una più giovane età (34).

Indici di rischio: cosa osservare nel bambino?

I genitori sono i migliori informatori sullo sviluppo del bambino. La loro conoscenza del bambino supera quella di qualsiasi altro osservatore. È pertanto di fondamentale importanza porre le giuste domande ai genitori attraverso le quali conoscere quali sono le capacità dei bambini. In Tabella 1 sono riportate domande su una serie di indici di sviluppo attraverso le quali il pediatra può conoscere meglio le competenze del bambino e i difetti di tale sviluppo (35). Si tratta di domande che possono essere poste a partire dal bilancio di salute dei 12 mesi. Si tratta di domande che indagano aree di funzionamento il cui eventuale interessamento è un criterio maggiore per porre il sospetto di rischio di autismo. Le preoccupazioni e i resoconti dei genitori riguardo lo sviluppo o la regressione del bambino devono essere accolti come indicatori altrettanto importanti quanto le anomalie nelle competenze intersoggettive esplorate attraverso le domande.

Tabella 1. Esempi di indicatori di sviluppo neurocomportamentale atipico, espressi come domande per il bilancio di salute dei 12 mesi

Area di interesse	Descrizione
Esordio	
Sei preoccupato per il tuo bambino?	La maggior parte dei genitori di bambini con autismo iniziano ad essere preoccupati circa lo sviluppo del loro bambino all'inizio del secondo anno di vita, ma circa il 50% dei genitori sospetta che ci sia qualche problema ancora prima che il bambino compia un anno. La preoccupazione del genitore va sempre tenuta in attenta considerazione
Il tuo bambino ha recentemente perso competenze precedentemente acquisite? Ha smesso di sorridere?	Esistono due finestre temporali per la valutazione degli indicatori precoci di rischio di autismo. La prima finestra si colloca tra gli 8 e i 12 mesi (autismo ad esordio precoce). La seconda finestra si colloca tra i 12 e i 18 mesi (autismo regressivo caratterizzato da un normale sviluppo sociale e quindi perdita di competenze acquisite (risposta al nome, pointing, gesti).
Abilità socio-comunicativa	
Il tuo bambino cerca di guardarti negli occhi? Utilizza lo sguardo per regolare l'interazione?	I bambini con autismo mostrano uno specifico deficit qualitativo e quantitativo nel prestare attenzione agli stimoli sociali. A questo minore interesse per gli stimoli sociali, e in particolare per la faccia, non corrisponde una minore attenzione verso gli oggetti; cioè si tratta di un deficit specifico di attenzione verso gli stimoli sociali.
Il tuo bambino imita i tuoi gesti, i tuoi vocalizzi, o le tue azioni?	La compromissione dell'imitazione può essere considerata, nell'autismo, un deficit primario ricollegabile al precoce mal funzionamento del sistema dei neuroni specchio. I bambini con autismo sono ad esempio meno capaci di imitare i movimenti facciali orali (es. protrusione della lingua), o le azioni con un oggetto (es. colpire il tavolo con una bacchetta).
Il tuo bambino ti invita a fare qualcosa? Cerca di catturare la tua attenzione per fare il gioco del cucù? Cerca di provocarti per avere con te un'interazione divertente? Ti offre la pancia, le dita delle mani, o il piede per farsele mangiare?	I bambini con autismo possono essere capaci di rispondere se attivamente stimolati dai loro genitori, ma solo raramente sono in grado di assumere l'iniziativa ed essere loro a voler cominciare una interazione piacevole.
Il tuo bambino apre la bocca quando tu lo stai per imboccare? Alza le sue braccia per essere preso in braccio?	I bambini con autismo hanno difficoltà nell'anticipare le azioni dell'altro e nel comprendere le intenzioni sottese ai gesti delle altre persone.
Il tuo bambino è capace di mostrare una gamma di stati affettivi (felicità, paura, disgusto)? In situazioni nuove, guarda l'espressione del tuo volto per rassicurarsi di qualcosa?	Diversi studi di <i>neuroimaging</i> hanno mostrato un anomalo funzionamento delle zone cerebrali deputate al riconoscimento delle emozioni nei bambini con autismo. In età precoce ciò può esprimersi con un range ristretto di espressioni facciali.
Il tuo bambino preferisce guardare le persone rispetto agli oggetti?	Nel bambino con autismo vi è una prevalenza dell'interesse per gli oggetti rispetto ai volti.
Il tuo bambino è interessato a giocattoli nuovi? Mentre gioca con il suo giocattolo preferito, alza lo sguardo se gli mostri un giocattolo diverso?	I bambini con autismo hanno difficoltà nello spostare la loro attenzione da un oggetto ad un altro e preferiscono compiere azioni ripetitive con lo stesso oggetto; hanno notevoli difficoltà nel disimpegnarsi dal primo oggetto mostrato.
Il tuo bambino risponde al nome quando tu lo chiami senza essere visto?	Uno dei comportamenti maggiormente documentati nell'autismo è la diminuita tendenza a rispondere al proprio nome e di girarsi interessato guardando il volto di chi lo ha chiamato.
Il tuo bambino indica un oggetto e guarda i tuoi occhi per essere sicuro che entrambi state condividendo l'attenzione per lo stesso oggetto?	L'assenza del pointing dichiarativo (cioè dell'indicare un oggetto contemporaneo al guardare gli occhi dell'adulto) è considerato come uno dei più importanti segni di autismo nei bambini a partire dal 18° mese di vita.

segue

continua

Area di interesse	Descrizione
Attività ristrette e ripetitive	
Il tuo bambino ti sembra sereno quando gioca da solo per un'ora o più tempo?	I bambini con autismo tendono a giocare da soli per lungo tempo (per esempio dentro il box) senza mostrare tipici comportamenti per richiamare l'attenzione del genitore (per esempio piangere o vocalizzare).
Il tuo bambino tende a giocare con parti di un oggetto piuttosto che con l'oggetto nella sua totalità?	I bambini con autismo tendono ad usare gli oggetti in modo non sempre funzionale volgendo la loro attenzione ad alcuni dettagli piuttosto che all'uso funzionale dell'oggetto (per esempio tendono a focalizzarsi sulle ruote delle macchinine giocattolo facendole ruotare piuttosto che giocare con la macchinina)
Il tuo bambino svolge dei movimenti strani con le sue dita?	La presenza di movimenti apparentemente a-finalistici definiti stereotipie sono presenti nei bambini con autismo e possono riguardare per esempio il movimento delle braccia (sfarfallare con le mani quando particolarmente contenti o innervositi) oppure il portare le dita molto vicine agli occhi e poi muoverle.
Il tuo bambino sembra interessato ad una varietà di giochi nel corso della giornata?	I bambini con autismo possono mostrare fissazione in interessi altamente ristretti con intensità o attenzione anormale. Ancora, possono palesare un forte attaccamento o preoccupazione per oggetti inusuali o avere interessi eccessivamente perseveranti o circostanziati.
Il tuo bambino è resistente ai cambiamenti?	I bambini con autismo possono mostrare di preferire la ripetitività. Per esempio mangiare lo stesso cibo oppure mostrare estremo stress a seguito di piccoli cambiamenti nella routine quotidiana.
Il tuo bambino è iper o ipo reattivo agli stimoli sensoriali?	I bambini con autismo possono mostrare iper-reattività e/o ipo-reattività agli stimoli sensoriali o avere interessi inusuali rispetto a certi aspetti dell'ambiente. Inoltre questi bambini possono mostrare un' apparente indifferenza al caldo/freddo/dolore, o avere risposta avversa a suoni o tessuti specifici, oppure mostrare una peculiare fascinazione per le luci o per gli oggetti roteanti.

Infine, parallelamente alle difficoltà nella sfera socio-comunicativa e alla presenza di interessi ristretti e ripetitivi, va considerata da parte del pediatra la traiettoria di sviluppo della circonferenza cranica che è attualmente considerata come un possibile indicatore neurobiologico per l'identificazione precoce di bambini a rischio di autismo (36-38). È stato, infatti, descritto un ritmo di crescita anormale della circonferenza cranica nel corso del primo anno di vita. Tale peculiare ritmo di crescita della circonferenza cranica riguarda circa il 90% dei bambini con autismo ed è caratterizzato da una accelerazione inaspettata tra il terzo e il dodicesimo mese di vita indipendentemente dal suo valore alla nascita. Tale improvviso ed eccessivo incremento nella dimensione della testa nel secondo semestre di vita rappresenta un elemento di rischio neurobiologico in quanto è interpretato come l'espressione macroscopica di un disturbo dei processi di crescita cerebrale e in particolare dei processi di apoptosi e di pruning neuronale (39).

Conclusioni

Per quanto il processo diagnostico in bambini di età inferiore ai 24 mesi possa essere complesso, è però necessario considerare che gli studi condotti nell'ultimo decennio forniscono

dati confortanti circa la sua fattibilità. Fino a pochi anni fa le uniche informazioni che avevamo provenivano dalle ricostruzioni anamnestiche fatte dal clinico con i genitori. Oggi le cose sono notevolmente cambiate: molti sono i bambini che arrivano a consultazione prima dei tre anni di vita; abbiamo la possibilità di avere una fonte diretta di informazioni costituita dai filmati con cui i genitori hanno ripreso i primi anni del loro bambino (40-42); abbiamo osservazioni su bambini identificati a rischio dalla applicazione di strumenti di screening (26) o perché fratelli di bambini già diagnosticati (43). Questo insieme di dati ha indubbiamente creato nuove conoscenze sui primi 24 mesi di vita del bambino con autismo e questo ricco insieme di informazioni porta a considerare l'osservazione diretta dei bambini come il muro portante di un edificio diagnostico solido e capace di accogliere le preoccupazioni dei genitori che spesso sono giustificate. All'interno di tale edificio l'utilizzo di strumenti di screening e di strumenti per la diagnosi standardizzati per l'individuazione precoce dell'autismo può accrescere il corpus di informazioni sul bambino e porre le basi per un approccio scientificamente valido di individuazione precoce dei segni di autismo già a partire dal primo anno di vita.

Bibliografia

1. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 1943;2: 217-50.
2. Asperger H. Die "Autistischen Psychopathen" im Kindersalter [Autistic psychopaths in childhood]. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 1944(117):76-136.
3. Wingate M, Kirby RS, Pettygrove S, Cunniff C, Schulz E, Ghosh T, *et al.* Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *MMWR Surveillance Summaries* 2014;63(2):1-21.
4. Pinto D, Delaby E, Merico D, Barbosa M, Merikangas A, Klei L, *et al.* Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders. *American Journal of Human Genetics* 2014;94(5):677-94.
5. Muratori F, Tancredi R. Interventi precoci nell'autismo: una review. *Giorn Neuropsich Età Evol* 2010;30:136-48.
6. Ospina M, Clark B, Karkhaneh M, Hartling L, Tjosvold L, *et al.* Behavioural and developmental interventions for autism spectrum disorder: a clinical systematic review. *PLoS One* 2008;3:37-55.
7. Narzisi A, Colombi C, Balottin U, Muratori F. Non-pharmacological treatments in autism spectrum disorders: an overview on early interventions for pre-schoolers. *Curr Clin Pharmacol* 2014 ;9(1):17-26.
8. Narzisi A, Muratori F, Buscema M, Calderoni S, Grossi E. Outcome predictors in autism spectrum disorders preschoolers undergoing treatment as usual: insights from an observational study using artificial neural networks. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:1587-99.
9. Salomone E, Bonnet-Brilhault F, Briciet Lauritsen M, Budisteanu M, *et al.* Use of early intervention for young children with autism spectrum disorder across Europe. *Autism* 2016;20(2):233-49.
10. Mundy P, Crowson M. Joint attention and early social communication: implication for research on intervention with autism. *J Aut Dev Dis* 1997;27:653-76.
11. Kennedy DP, Courchesne E. Failing to deactivate: resting functional abnormalities in autism. *Proc Nat Acad Science* 2006;103:8275-80.
12. Vismara LA, Rogers SJ. Behavioral treatments in autism spectrum disorder: what do we know? *Annu Rev Clin Psychol* 2010;6:447-68.
13. Council on Children with Disabilities of the American Academy of Pediatrics. Screening, evaluation and diagnosis. *Pediatrics* 2007;120:1183-215.

14. Muratori F. *La diagnosi precoce di autismo. Una guida per i pediatri*. Firenze: Regione Toscana; 2009. Disponibile all'indirizzo: http://www.autismservice.org/pdfs/resources/Diagnosi_precoce_di_Autismo.pdf; ultima consultazione: 23/03/2016.
15. García-Primo P HA, Charman T, Roeyers H, Dereu M, Roge B, *et al*. Screening for autism spectrum disorders: state of the art in Europe. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014;23(11):1005-21.
16. Muratori F, Narzisi A, Tancredi R, Cosenza A, Calugi S, Saviozzi I, *et al*. The CBCL 1.5-5 and the identification of preschoolers with autism in Italy. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* 2011;20(4):329-38.
17. Pandey J, Verbalis A, Robins DL, Boorstein H, Klin A, Babitz T, *et al*. Screening for autism in older and younger toddlers with the Modified Checklist for Autism in Toddlers. *Autism* 2008;12(5):513-35.
18. Robins DL, Dumont-Mathieu TM. Early screening for autism spectrum disorders: Update on the modified checklist for autism in toddlers and other measures. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 2006;27(2):S111-S9.
19. Al-Qabandi M, Gorter JW, Rosenbaum P. Early autism detection: are we ready for routine screening? *Pediatrics* 2011;128(1):E211-E7.
20. Cadman D, Chambers L, Feldman W, Sackett D. Assessing the effectiveness of community screening programs. *JAMA* 1984;251(12):1580-5.
21. Filipek PA, Accardo PJ, Baranek GT, Cook EH, Dawson G, Gordon B, *et al*. The screening and diagnosis of autistic spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 1999;29(6):439-84.
22. Muratori F, Iglizzio R, Parrini B, Tancredi R. Screening e diagnosi precoce dei DSA. Revisione della letteratura. *Autismo e Disturbi dello Sviluppo* 2006;4:325-49.
23. Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH, Jr., Leventhal BL, DiLavore PC, *et al*. The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord* 2000;30(3):205-23.
24. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism diagnostic interview-revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 1994;24(5):659-85.
25. Baron-Cohen S, Gillberg C. Can autism be detected at 18 months? The needle, the haystack, and the CHAT. *Br J Psychiatry* 1992;161:839-43.
26. Robins DL, Fein D, Barton ML, Green JA. The modified checklist for autism in toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2001;31(2):131-44.
27. Watt N, Wetherby A, Barber A, Morgan L. Repetitive and stereotyped behaviors in children with autism spectrum disorders in the second year of life. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2013;38:1518-33.
28. Harrop C, Emsley R, Leadbitter K, Green G. Restricted and repetitive behaviors in autism spectrum disorders and typical development: Cross-sectional and longitudinal comparisons The PACT consortium. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2013;42:2006-12.
29. Wetherby AM, Allen L, Cleary J, Dickinson H, Lord C. Early indicators of autism spectrum disorders in the second year of life. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2004;34(4):473-93.
30. Ozonoff S, Macari S, Young GS, Goldring S, Thompson M, Rogers SJ. Atypical object exploration at 12 months of age is associated with autism in a prospective sample. *Autism* 2008;12(5):457-72.
31. Fulceri F, Narzisi A, Apicella F, Balboni G, Baldini S, Brocchini J, *et al*. Application of the Repetitive Behavior Scale-Revised - Italian version - in preschoolers with autism spectrum disorder. *Res Dev Disabil* 2016;48:43-52.

32. Wolff JJ, Dager SR, Elison JT, Estes AM, Gu Hongbin, *et al.* Longitudinal patterns of repetitive behavior in toddlers with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 2014;55:945-53.
33. Turner M. Annotation: repetitive behaviour in autism. A review of psychological research. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 1999;40:839-49.
34. Leekam SR, Lopez B, Moore C. Attention and joint attention in preschool children with autism. *Developmental Psychology* 2000;36(2):261-73.
35. Muratori F. L'autismo come effetto di un disturbo dell'intersoggettività primaria. *Gior Neuropsich Età Evol* 2007;27:425-54.
36. Courchesne E, Redcay E, Kennedy DP. The autistic brain: birth through adulthood. *Curr Opin Neurol* 2004;17(4):489-96.
37. Muratori F, Calderoni S, Apicella F, Filippia T, Santocchia E, Calugia S. Tracing back to the onset of abnormal head circumference growth in Italian children with autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2012;6(1):442-9.
38. Narzisi A, Maestro S, Calugi S, Mottes E, Muratori F. Child Behavior Check List 1½-5 as a tool to identify toddlers with autism spectrum disorders: a case-control study. *Res Dev Disabil* 2013;34(4):1179-89.
39. Belmonte MK, Allen G, Beckel-Mitchener A, Boulanger LM, Carper RA, Webb SJ. Autism and abnormal development of brain connectivity. *Journal of Neuroscience* 2004;24(42):9228-31.
40. Baranek GT. Autism during infancy: a retrospective video analysis of sensory-motor and social behaviors at 9-12 months of age. *J Autism Dev Disord* 1999;29(3):213-24.
41. Maestro S, Casella C, Milone A, Muratori F, Palacio-Espasa F. Study of the onset of autism through home movies. *Psychopathology* 1999;32(6):292-300.
42. Muratori F, Maestro S, Laznick MC. Les interactions sonores dans le contexte de la recherche sur l'autisme a partir de films familiaux. In: Castarede MF, Konopczynski G (Ed.). *Au commencement etait la voix*. Ramonville Saint-Agne: Eres; 2005.
43. Zwaigenbaum L, Bryson S, Rogers T, Roberts W, Brian J, Szatmari P. Behavioral manifestations of autism in the first year of life. *Int J Dev Neurosci* 2005;23(2-3):143-52.

RUOLO DEI BILANCI DI SALUTE 0-3: IL PUNTO DI VISTA DEL PEDIATRA

Patrizia Neri (a), Antonio Narzisi (b), Filippo Muratori (b), Massimo Soldateschi (c)

(a) Associazione Culturale Pediatri Toscana, Viareggio

(b) Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Fondazione Stella Maris, Calambrone (Pisa)

(c) Associazione Culturale Pediatri Toscana, Pisa

Introduzione

Dopo la nascita di un bambino apparentemente sano, che il pediatra seguirà con un rapporto di fiducia spesso unico, solo un fondato sospetto condurrà ad una consulenza neuropsichiatrica. Il percorso per costruire questo rapporto di fiducia, e potere avere un ruolo accurato nella diagnosi precoce dei disturbi comportamentali, tra i quali l'autismo, è quello di elaborare una guida all'esecuzione corretta dei bilanci di salute (1), che prevedano test di screening validati e specifici per le potenziali diagnosi di sviluppo atipico che altrimenti potrebbero sfuggire.

Le finalità dei Bilanci Di Salute (BDS) sono molteplici e complesse, spaziano dalla diagnosi precoce all'educazione alla salute, dal saper fare counselling, a programmare visite per i bambini con gravi disabilità. Certamente l'azione più impegnativa consiste nella ricerca dei fattori di rischio e dei problemi più seri che potrebbero condizionare in modo permanente o ricorrente lo stato di salute facendo particolarmente attenzione a favorire una diagnosi precoce per quelle patologie dove un trattamento tempestivo è essenziale per scongiurarne o ridurre al minimo l'evoluzione negativa. I BDS sono un'occasione privilegiata per una valutazione dello stato di salute che permette al pediatra di espletare il suo principale compito, prevenire più che curare.

La consapevolezza che la sola attività ambulatoriale non sia in grado di prevenire molte patologie o disabilità, ha fatto sì che il lavoro del Pediatra nel corso degli anni si sia modificato andando a privilegiare la prevenzione primaria ponendo attenzione al micro e macro ambiente, co-responsabili insieme ai fattori genetici dello sviluppo di ogni individuo. Nel corso degli ultimi decenni abbiamo imparato a promuovere i Progetti Nati per leggere e Nati per la Musica e l'accudimento abilitativo come sostegno alla genitorialità.

Una attenta valutazione dei segnali precoci osservati in occasione dei BDS specifici per ogni età e la possibilità di offrire ai genitori opportunità per manifestare le proprie preoccupazioni, ci hanno reso sufficientemente abili nella diagnosi precoce (prevenzione secondaria).

Le patologie croniche che sempre più frequentemente ci troviamo ad affrontare ci hanno indotto a collaborare con gli specialisti dei centri di riferimento per rafforzare il rapporto di fiducia con la famiglia e confermare il ruolo centrale del pediatra nella tutela della salute, in particolare, per questi soggetti che sono circa il 15% dei pazienti pediatrici (vedi alcune patologie rare).

In sintesi i bilanci di salute sono un'opportunità per sviluppare l'apprendimento di tre metodi diagnostici fondamentali, ovvero: *Sapersi relazionare, Saper osservare, Saper fare*.

In pediatria non esiste un esame obiettivo standard come per l'adulto e il problema per il pediatra è come ottimizzare i bilanci di salute, perché le caratteristiche fisiche, neurologiche e comportamentali si modificano continuamente, ogni età ha il suo bilancio di salute che prevederà domande da fare, esami da eseguire, cose da oggettivare e consigli da dare.

Dalla nascita al 18° mese, in Toscana, il pediatra svolge 6 BDS attraverso i quali esercita un ruolo di educazione alla salute e ha la possibilità di favorire la relazione genitore-figlio. In particolare si individuano 4 azioni che possano rafforzare tale relazione:

- promozione dell'allattamento materno;
- accudimento abilitativo;
- promozione della lettura ad alta voce in epoca precocissima;
- proporre musica in maniera non occasionale fin dai primi mesi di vita.

Il pediatra, sostenendo queste azioni nell'ambito dei 6 BDS, stimola i genitori a diventare osservatori coscienti delle abilità motorie (sviluppo motorio fino alla corretta deambulazione) e relazionali (linguaggio, sguardi espressivi, emozioni condivise) dei loro figli, caratterizzando il suo intervento nel senso di promozione della salute mentale anziché limitare il proprio ruolo a effetto di un programma di screening finalizzato esclusivamente alla diagnosi e all'intervento precoce.

Questi argomenti mettono alla prova le capacità del pediatra di fare counselling perché come nella patologia cronica, anche nella normalità dovremmo utilizzare come metodi di approccio sia la *compliance* che l'empowerment, autorità nelle regole di sicurezza come per la prevenzione della SIDS (*Sudden Infant Death Syndrome*), e la condivisione nelle strategie di accudimento, tutto ciò perché i genitori diventino sempre più competenti e così accrescano la loro autostima in linea con ciò che siamo riusciti a trasmettere. Se i genitori al 18° mese vedranno nel loro pediatra un alleato esperto non solo di patologie organiche ma anche di quelle della mente potrebbero addirittura condividere con lui il dubbio di avere un figlio che si comporta in maniera strana. Nei primi 2 anni, gli osservatori privilegiati del comportamento sono i genitori e i familiari e noi pediatri raramente abbiamo interlocutori talvolta esperti come gli educatori dell'asilo nido. Le "nuove famiglie" sono sempre più frequenti e quella storica tradizionale, padre madre con unica esperienza matrimoniale e con una significativa presenza di fratelli, nonni, zii e cugini è sempre più una rarità. Riducendosi le finestre di osservazione del comportamento, il pediatra è sempre più solo, spesso con la presenza in studio, dopo le prime due visite, della sola madre che deve ritornare al lavoro anche prima del 12° mese. Per quanto detto il pediatra è chiamato a concentrarsi sempre di più sugli aspetti comportamentali utilizzando anche strumenti diagnostici e test non validati in maniera definitiva e specificatamente, ma che possono fornire indicazioni circa la condizione di sviluppo del comportamento. Nei video presentati si vuole sottolineare l'utilità di alcuni test come quello della visione stereoscopica noto come Stereo Test di Lang (2), il BOEL (*Blicken Orienterer Efter Ljud*: orientamento dello sguardo dopo stimolo sonoro) Test, ideato dalla dottoressa Stensland Karim Junker negli anni Settanta per la diagnosi della sordità e dei vari disturbi della comunicazione nei bambini di 7-8 mesi (3) e alcuni libri adatti per l'età come *Guarda che faccia!* (4) nell'individuare prima del 18° mese i segni di allarme.

Lo strumento "libro" (5) facilita la visita e ci permette di verificare se sono presenti sguardi condivisi, la risposta al nome, le emozioni, la manipolazione.

Il pediatra di famiglia attraverso i BDS dei bambini sani e le numerosissime visite inutili è immerso in una routine di perfetta e talvolta banale normalità che può far dimenticare la seguente regola: "Il momento critico nella diagnosi di una qualsiasi malattia specialmente se rara è considerare che il paziente abbia quel disordine"

Purtroppo i disturbi dello spettro autistico non sono così rari e se aggiungiamo altre atipicità dello sviluppo che al 18° mese potremmo sospettare (comportamenti iperattivi, ritardi globali dello sviluppo, tratti oppositori, seri disturbi del sonno e/o dell'alimentazione) la rarità svanisce e obbliga il pediatra ad interventi di prevenzione primaria e secondaria. Sappiamo infatti che un bambino con familiarità per i disturbi dell'apprendimento se dalla nascita riceve buoni stimoli socioculturali "prevenzione primaria" (promozione allattamento materno, accudimento

abilitativo, nati per leggere, nati per la musica), avrà sicuramente un futuro sia scolastico che relazionale migliore.

Per quanto detto, il follow-up dello sviluppo comportamentale del bambino, iniziato a partire dalla nascita, deve rappresentare un percorso preferenziale, che eventualmente porti alla verifica/conferma da parte del pediatra della tipicità/atipicità dello sviluppo attraverso l'utilizzo di vari strumenti (uno strumento è la MCHAT, utilizzata in Toscana per il progetto regionale di rilevazione precoce, ma ve ne sono altri).

Nonostante alcuni punti di criticità evidenziati nell'esperienza toscana, i centri di riferimento in questi ultimi due-tre anni segnalano un invio sempre più precoce di bambini con sospetto di autismo, il che fa pensare che gli ottimi corsi di aggiornamento sulla diagnosi precoce fatti negli anni passati stiano dando i loro frutti.

Disturbi dello spettro autistico: diagnosi precoce e stabilità diagnostica

La possibilità di effettuare un processo diagnostico prima dei 3 anni risale a uno studio del 1992 (6), dove si evidenzia che i bambini possono essere diagnosticati a questa età e che il 75% dei bambini conferma la diagnosi a distanza di un anno. Anche lo studio di Adrien e collaboratori (7) ha riportato un'alta percentuale di bambini che, diagnosticati con disturbi dello spettro autistico (*Autism Spectrum Disorders*, ASD) quando avevano meno di due anni, ottenevano la stessa diagnosi dopo il terzo anno di vita. Nello studio di Lord (8) l'88% (14 su 16 soggetti) di un piccolo gruppo di soggetti diagnosticati a 2 anni con ASD mantengono la stessa diagnosi a 3 anni. Sia Lord che Gillberg hanno notato che i bambini che escono dalla diagnosi di autismo presentano comunque un profilo evolutivo atipico andando incontro ad altri disturbi, quali ritardo mentale o disturbi specifici del linguaggio. Charman e collaboratori (9) hanno identificato alcune caratteristiche dell'autismo all'età di 20 mesi, quali difetti nei comportamenti di empatia, nell'attenzione congiunta e nel gioco condiviso, nei comportamenti di imitazione, nell'aggancio oculare, nella consapevolezza dell'altro e nella condivisione di esperienze positive. Tutte queste caratteristiche sono ridotte nei bambini con autismo anche rispetto a bambini con ritardi di sviluppo di tipo non autistico. Altre caratteristiche chiave indicative di un ASD in bambini prescolari sono state identificate nella compromissione delle capacità di interazione sociale reciproca e della comunicazione pre-verbale, verbale e non verbale e nella mancanza del gioco simbolico (10). Anche la risposta al nome, la risposta al sorriso, il seguire l'indicare, il guardare l'altro per leggere l'espressione facciale e il gioco funzionale sono ritenuti comportamenti capaci di distinguere adeguatamente i bambini con autismo da quelli con altre difficoltà di sviluppo prima dei 24 mesi di vita (11). Molti studi hanno rivelato che i soggetti con ASD presentano una compromissione nell'uso dei gesti convenzionali (mostrare, indicare) e simbolici (dire no con la testa), che fa sì che essi non compensino le loro insufficienti risorse verbali aiutandosi con i gesti e inizino a utilizzare manovre motorie primitive quale l'uso protesico del braccio dell'adulto (12). Inoltre, al posto delle modalità di comunicazione convenzionale, i bambini con autismo possono sviluppare comportamenti idiosincrasi, non convenzionali e inappropriati, come comportamenti auto o etero-aggressivi, crisi di rabbia o capricci rabbiosi (12). I bambini con ASD mostrano deficit significativi nel gioco simbolico o del far finta e hanno abilità limitate nell'uso funzionale degli oggetti. Il deficit a livello del gioco funzionale e simbolico è stato trovato significativamente correlato con i deficit a livello del linguaggio recettivo ed espressivo (13).

Nel 1995 Lord trovò, sulla base di interviste ai genitori, che la mancanza della ricerca dell'altro e la mancata risposta alla voce erano tra i comportamenti che in modo più palese

distinguevano i soggetti con ASD a 2 anni da quelli che presentavano altri tipi di difficoltà evolutive. Un altro studio, ugualmente basato su interviste semi-strutturate ai genitori, sottolinea le differenze comportamentali precoci tra i bambini con disturbi dello spettro autistico e bambini con altri disturbi (14). Attraverso l'intervista a 10 genitori di bambini prescolari con ASD e a 10 genitori di bambini con altri ritardi di sviluppo è stato messo in evidenza che i difetti a livello dell'aggancio oculare, del mostrare gli oggetti, dell'indicare gli oggetti, del turn-taking pre-verbale sono in grado di distinguere i bambini con ASD dai soggetti con altri disturbi. In letteratura esistono anche alcune interessanti storie cliniche di casi singoli, tra cui quello più recente è stato pubblicato da Klin e collaboratori (15), che confermano la possibilità di individuare precocemente i segni tipici di Autismo nel corso del secondo anno di vita e che raccontano in modo analitico la storia clinica di singoli bambini molto piccoli.

Disturbi dello spettro autistico nel primo anno di vita

L'osservazione del comportamento dei bambini che svilupperanno autismo attraverso i filmati familiari ha permesso di identificare comportamenti indicativi di DSA già nel corso del primo anno di vita (16).

La tecnica che prevede lo studio dei filmati familiari è stata ampiamente utilizzata per lo studio dei segni precoci del disturbo autistico e prevede che gli osservatori studino le caratteristiche comportamentali dei bambini nel periodo in cui questi non avevano ancora ricevuto una diagnosi. Ciò rende questa metodica di studio un ottimo approccio di tipo ecologico allo studio dell'autismo. (7) e un'eccellente opzione all'osservazione diretta dei primi stadi di sviluppo dell'autismo (17). Dopo gli studi pionieristici di Massie, nel 1992 Adrien trovò che le anomalie comportamentali tra la nascita e il primo anno di età erano riassumibili in: scarsa attenzione sociale, perdita del sorriso sociale, mancanza di un'espressione facciale appropriata, ipotonìa e attenzione fluttuante. Tali caratteristiche erano in grado di differenziare correttamente il gruppo dei bimbi che avrebbe ricevuto diagnosi di autismo, da quelli senza autismo. Osterling e Dawson (18) facendo uso di filmati familiari relativi alle feste del primo compleanno di undici bambini con autismo messi a confronto con i filmati familiari di bambini aventi un normale sviluppo, hanno individuato quattro comportamenti in grado di identificare correttamente (al 90%) i bambini con autismo da quelli con uno sviluppo tipico.

Questi comportamenti, che saranno poi confermati anche da altri studi, sono: il contatto oculare, l'orientamento al nome quando il bimbo viene chiamato, l'indicare con il dito indice (*pointing*) e il mostrare (19). In particolare, Osterling e Dawson (18) hanno trovato differenze maggiormente significative per quanto riguarda il guardare la faccia di un altro e l'attenzione condivisa. Il miglior predittore di una successiva diagnosi di autismo è risultato il numero di volte in cui il bambino guarda il viso di un'altra persona. Successivamente, gli stessi autori hanno individuato che guardare la persona e orientarsi al nome come capaci di discriminare a 12 mesi i soggetti con ASD, non solo rispetto ai soggetti normali, ma anche rispetto a bambini con ritardo mentale (20). Inoltre, la difficoltà nell'orientarsi al nome è stata confermata come indice di autismo anche in bambini di 8-10 mesi (21). Baranek e collaboratori (16) analizzando i filmati familiari relativi al periodo tra i 9 e 12 mesi di età hanno proposto un gruppo di 9 comportamenti capaci di differenziare i bambini con autismo da quelli con disabilità di sviluppo e da quelli con uno sviluppo tipico, con un'attendibilità del 94%. In particolare, Baranek e collaboratori (16) hanno segnalato l'importanza della valutazione, oltre che delle abilità sociali, delle capacità sensorimotorie, e tra queste l'esplorazione dell'oggetto con la bocca considerato un comportamento precursore delle stereotipie. Un lavoro condotto da Maestro e collaboratori (22) ha studiato lo sviluppo dei comportamenti sociali di base distinti da quelli intersoggettivi nel primo anno di vita

di 15 bambini con autismo e 15 bambini con sviluppo tipico. Questi autori hanno riscontrato uno sviluppo anomalo di quelle abilità che sostengono l'intersoggettività, come per esempio l'anticipazione dell'azione dell'altro e l'imitazione. Lo stesso gruppo di ricercatori ha poi mostrato che bambini di 6 mesi con DSA mostrano una particolare e precocissima preferenza per gli stimoli di tipo non sociale, che potrebbe essere responsabile della compromissione dello sviluppo successivo dell'attenzione condivisa (23). Le conclusioni che Maestro e collaboratori (23) hanno desunto dal loro studio muovono in direzione non di un problema generalizzato a livello dell'attenzione, quanto piuttosto di un deficit circoscritto all'attenzione verso stimoli sociali, e sostengono che questi deficit siano presenti sin dall'inizio della vita del bambino e non dipendano da fattori legati alla crescita. La preferenza per gli stimoli non sociali nei bambini con autismo conferma anche i risultati dello studio di Swettenham e collaboratori (24), che ha trovato che lo spostamento dell'attenzione tra 2 oggetti era più frequente nei bambini con ASD rispetto a quelli del gruppo di controllo, laddove gli stessi soggetti con autismo tendevano a mostrare un minor spostamento dell'attenzione tra un oggetto e una persona o tra due distinte persone. Un lavoro più recente ha esplorato i modelli della precoce attenzione sociale e non sociale nel corso di tutto il primo anno di vita (25). In questo studio, i filmati familiari sono stati valutati grazie all'ausilio di una Griglia composta da item di tipo sociale e non sociale applicata a 2 range di età: 0-6 mesi (T1) e 7-12 mesi (T2). I risultati ottenuti mostrano differenze statisticamente significative fra i due gruppi solo per gli item nell'area sociale a T1 ma non al T2. Tuttavia, a T2 i bambini con autismo avevano punteggi significativamente più alti nell'area non sociale mentre i bambini con sviluppo nella norma non mostravano differenze significative tra area sociale e non sociale. Anche l'analisi discriminante ha mostrato che l'attenzione sociale è in grado di distinguere i due gruppi. È pertanto possibile affermare che la diagnosi di autismo nel corso dei primi 12 mesi di vita, basata sull'analisi dei filmati familiari, per quanto ancora in via di miglioramento, è comunque ipotizzabile (16, 21). Inoltre, la considerazione di taluni comportamenti che in passato non si credevano essere importanti ai fini diagnostici, come i comportamenti motori, potranno migliorare una identificazione ancora più precoce dell'autismo (26). Un ulteriore miglioramento delle conoscenze in questo ambito potrà derivare dallo studio dello sviluppo precoce dei fratelli di bambini già diagnosticati come affetti da autismo e che rappresentano una popolazione a rischio. Il gruppo di Zwaigenbaum (27) si è focalizzato sullo studio dei segni comportamentali indicativi di un possibile autismo e ha dimostrato che a 12 mesi di età i bambini ad alto rischio per l'autismo (coloro che avevano appunto un fratello più grande già con diagnosi di autismo), – e che effettivamente riceveranno tale diagnosi – possono essere distinti dal gruppo di controllo a basso rischio e dagli altri fratelli che non svilupperanno autismo, sulla base di alcuni specifici *marker* comportamentali come: atipicità nel contatto oculare, orientamento al nome, imitazione, sorriso sociale, reattività e interessi sociali, espressione degli affetti e comportamenti di tipo sensoriale. Inoltre, i bambini presentavano un caratteristico pattern temperamentale caratterizzato da passività e decremento dei livelli di attività. Questi bambini mostrano già a 6 mesi una tendenza a fissare un particolare oggetto nell'ambiente e a 12 mesi una diminuzione di espressioni affettive positive. Infine, il linguaggio espressivo e recettivo appariva ritardato e si notava una prolungata latenza nel disimpegnare l'attenzione visiva.

Conclusioni

Per quanto il processo diagnostico relativo a bambini al di sotto dei tre anni può essere complicato e complesso, è pur vero, come abbiamo riscontrato dalla revisione della letteratura, che gli studi condotti nell'ultimo decennio forniscono dati confortanti circa la sua fattibilità. Una delle maggiori difficoltà è connessa alla presenza di forme simil-autistiche nelle quali i disturbi

sociali e comunicativi sono sovrapponibili all'ASD ma modificabili fino alla totale scomparsa nel corso del tempo. Ciò è confermato dallo studio di Stone e collaboratori (28), che ha messo in evidenza una percentuale di bambini, che può variare dal 15% al 30%, per i quali è stata posta diagnosi di Autismo nei primi tre anni di vita e che poi non sono più diagnosticati come tali a due anni di distanza. Questo problema implica la necessità di individuare bene questi bambini con forme simil-autistiche rispetto a quelli affetti da un disturbo autistico che persiste nel tempo, in modo da creare campioni sufficientemente omogenei e non confondere esiti positivi attribuiti ai trattamenti precoci con storie naturali diverse di disturbi diversi (29). Per ciò che attiene la raccolta dei dati e delle informazioni, negli ultimi anni sono migliorate notevolmente le modalità e le procedure. Molti sono i bambini che arrivano a consultazione prima dei tre anni di vita. Abbiamo la possibilità di avere una fonte diretta d'informazioni costituita dai filmati con cui i genitori hanno ripreso i primi anni del loro bambino, abbiamo la possibilità di avere dati derivati dagli studi che hanno utilizzato gli studi di screening: questo insieme di dati ha indubbiamente creato nuove conoscenze sui primi 18 mesi di vita del bambino.

Bibliografia

1. Green M, Palfrey JS (Ed.). *Bright futures: guidelines for health supervision of infants, children, and adolescents*. 2nd ed. Rev. Arlington, VA: National Center for Education in Maternal and Child Health; 2002. Disponibile all'indirizzo: <http://www.brightfutures.org/bf2/pdf/index.html>; ultima consultazione 19/4/16.
2. Lang JI. Eye screening with the Lang stereotest. *American Orthopaedic Journal* 1988;38:48-50.
3. Junker KS, Barr B, Maliniemi S, Wasz-Höckert O. BOEL Screening: A Program for the early detection of communicative disorders: preliminary reports from a study on 1 000 Finnish Infants." *International Journal of Audiology* 1978;17(1): 51-61.
4. Manetti S. *Guarda che faccia!* Milano: Giunti Kids; 2007.
5. Reach Out and Read Organization. *Incorporate books into well-child exams. Tips for bringing books into the checkup*. Boston: Reach Out and Read Organization; 2013. Consultabile all'indirizzo <http://www.reachoutandread.org/resource-center/medical-providers/incorporate-books-into-well-child-exams/>; ultima consultazione 14/10/13.
6. Baron-Cohen S, Allen J, Gillberg C. Can autism be detected at 18 months? The needle, the haystack, and the CHAT *The British Journal of Psychiatry* 1992;161(6):839-43.
7. Adrien J., Barthelemy C, Pierrot A, Roux S, Lenoir P, Hameury L, Savage D. Validity and reliability of the Infant Behavioural Summarized Evaluation (IBSE), *Journal of Autism and Developmental Disorder* 1992;22:375-94.
8. Lord C. (), Follow-up of two years old referred for possibile autism, *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1995;36(8):1365-82.
9. Charman T, Swettenham J, Baron-Cohen S, Cox A, Baird G, Drew A. An experimental investigation of social-cognitive abilities in infant with autism: clinical implications. *Infant Mental Health Journal* 1998;19:260-75.
10. Gray KM, Tonge BJ. Are there early features of autism in infant and preschool children?, *Journal of Pediatric Child Health* 2001;37(3):221-6.
11. Trillingsgaard A, Ulsted Sorensen E, Nemeč G, Jorgensen M. What distinguishes autism spectrum disorders from other developmental disorders before the age of four years? *European Child Adolescent Psychiatry* 2005;14(2):65-72.
12. Wetherby A, Prizant B. *Communication and symbolic behavior scales developmental profile- research edition*. Baltimore (MD): Paul H. Brookes; 1998.

13. Sigman M, Ruskin E, Arbelle S, Corona R, Dissanayake C, Espinosa M, *et al.* Continuity and change in the social competence of children with autism, Down syndrome, and developmental delays. *Monogr Soc Res Child Dev* 1999;64(1):1-114.
14. Wimpory DC, Hobson RP, Williams G, Mark J, Nash S. Are infant with autism socially engaged? A study of recent retrospective parental reports. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2000;30(6):525-36.
15. Klin A, Chawarska K, Paul R, Rubin E, Morgan T, Wiesner L, Volkmar F. Autism in a 15 months old child. *American Journal of Psychiatry* 2004;161(11):1981-88.
16. Baranek GT. Autism during infancy: A retrospective video analysis of sensory- motor and social behaviours at 9-12 months of age. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1999;29:213-24.
17. Massie HN. Pattern of mother-infant interaction in home-movies of psychotic and normal Infants, *American J. of Psychiatry* 1977;135:1371-74.
18. Osterling J, Dawson G. Early recognition of children with autism: a study of first birthday home videotapes. *Journal of Autism and Developmental Disorder* 1994;24:247-59.
19. Mars AE, Mauk JE, Dowrick P. Symptoms of pervasive developmental disorders as observed in prediagnostic home videos of infant and toddlers. *Journal of Pediatrics*, 1998;132:500-04.
20. Osterling JA, Dawson G, Munson JA. Early recognition of 1-year-old infants with autism spectrum disorder versus mental retardation *Development and Psychopathology* 2002;14:239-51.
21. Werner E, Dawson G, Osterling J, Dinno N. Brief report: Recognition of autism spectrum disorder before one year of age: A retrospective study based on home videotapes. *Journal of autism and developmental disorders* 2000;30(2):157-62.
22. Maestro S, Muratori F, Barbieri F. Early behavioral development in autistic children: the first 2 year of life through home movies, *Psychopathology* 2001;34:147-52.
23. Maestro S, Muratori F, Cavallaro MC, Pei F, Stern D, Golse B, *et al.* Attentional skills during the first 6 months of age in autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2002;41(10):1239-45.
24. Swettenham J, *et al.* The frequency and distribution of spontaneous attention shift between social and non-social stimuli in autistic, typically developing, and non autistic developmentally delayed infants. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1998;39:747-53.
25. Maestro S, Muratori F, Cesari A, Cavallaro MC, Paziante A, Pecini C, *et al.* Course of autism signs in the first year of life. *Psychopathology* 2005;38(1):26-31.
26. Teitelbaum P, Teitelbaum O, Nye J, Fryman J, Maurer RG. Movement analysis in infancy may be useful for early diagnosis in autism, *Proceedings of National Academy of Science* 1998;95:1392-7.
27. Zwaigenbaum L, Bryson S, Rogers T, Roberts W, Brian J, Szatmari P. Behavioral manifestation of autism in the first year of life. *International Journal of Developmental Neuroscience* 2005;23(2-3):143-5.
28. Stone WL, Lee EB, Ashford L, Brissie J, Hepburn SL, Coonrod EE, *et al.* Can autism be diagnosed accurately in children under three years? *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1999;40:219-26.
29. Muratori F, Tancredi R, Parrini B, Floriani C. Interventi precoci nei DPS: una review, *Giornale di Neuropsichiatria infantile dell'età evolutiva* 2003;23:72-8.

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di ottobre, 1° Suppl.*

*Stampato in proprio
Settore Attività Editoriali – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, ottobre 2016