

**Disturbi del neurosviluppo e autismo: possibile integrazione tra
approccio dimensionale e categoriale**

**Neurodevelopmental disorders and autism: A possible integration
between dimensional and categorical approaches**

Filippo Muratori*, Sara Calderoni°

* Dipartimento di Neuroscienze dello Sviluppo, IRCCS Fondazione
Stella Maris, Viale del Tirreno 331, 56128 Pisa, Italia; email:
filippo.muratori@fsm.unipi.it.

° Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università di Pisa, via Roma 55, 56126 Pisa, Italia;
e-mail: sara.calderoni@fsm.unipi.it.

Ricevuto: 13.02.2023 - **Accettato:** 28.2.2023

Pubblicato online: 11.04.2023

Riassunto

Negli ultimi anni gli studi clinici e di neuroscienze hanno messo in luce alcuni punti di debolezza delle attuali categorie psicopatologiche incluse nei disturbi del neurosviluppo, sia dal punto di vista diagnostico che della presa in carico terapeutica. In tale contesto il presente lavoro analizza gli aspetti dimensionali e categoriali dei Disturbi dello Spettro Autistico (ASD) all'interno dell'ultima edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi mentali (DSM-5). Se da un lato il DSM-5 ha introdotto il concetto dimensionale di "spettro", dall'altro la presenza degli "specificatori" permette di categorizzare il variegato gruppo dei ASD in sotto-gruppi più omogenei. Gli specificatori, infatti, oltre a descrivere l'espressione fenotipica del disturbo ed essere indici predittivi dell'evoluzione clinica della persona autistica in termini di autonomia e qualità di vita, potranno aiutare nell'identificazione di pazienti che condividono un substrato neurale comune, potenziale bersaglio di futuri interventi terapeutici. Si auspica quindi di potere ampliare il numero degli specificatori, al fine di caratterizzare ancora meglio i pazienti e ridurre l'eterogeneità che ha fino ad oggi impedito lo sviluppo di biomarcatori sia diagnostici che prognostici.

Daniela Traficante / *Ricerche di Psicologia*, 2022, Vol. 45
ISSN 0391-6081, ISSN e 1972-5620, Doi: 10.3280/rip2022oa15717

Parole chiave: Disturbi dello Spettro Autistico, disturbi del neurosviluppo, DSM-5, dimensionale, sotto-tipo, specificatore

Abstract

In recent years clinical and neuroscience studies have highlighted some weaknesses of the current psychopathological categories included in neurodevelopmental disorders, both from a diagnostic and therapeutic point of view. In this context, the present work analyzes the dimensional and categorical aspects of Autism Spectrum Disorders (ASD) within the latest edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). If on the one hand the DSM-5 introduced the dimensional concept of “spectrum”, on the other, the presence of “specifiers” makes it possible to categorize the variegated group of ASDs into more homogeneous subgroups. In fact, the specifiers, in addition to describing the phenotypic expression of the disorder and being predictive indices of the clinical evolution of the autistic person in terms of autonomy and quality of life, will be able to help in the identification of patients who share a common neural substrate, potential target of future therapeutic interventions. It is therefore hoped to be able to expand the number of specifiers, in order to better characterize patients and reduce the heterogeneity that has so far prevented the development of both diagnostic and prognostic biomarkers.

Keywords: Autism Spectrum Disorders, Neurodevelopmental Disorders, DSM-5, Dimension, Subtype, Specifier

Uno degli obiettivi più ambiziosi dell'ultima edizione del *Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi mentali* (DSM-5; APA, 2013) – a rischio di superbia secondo Allen Frances (2013) – è stato quello di voler introdurre un radicale cambiamento di paradigma cercando di collegare la diagnosi psichiatrica alle scoperte delle neuroscienze. Questo è effettivamente ciò che era nell'aria e che i clinici si aspettavano: uscire dalla classificazione categoriale e creare ponti tra diagnosi psichiatrica e funzionamento cerebrale. Ma il DSM-5 non ha potuto fare altro che constatare che questo processo di avvicinamento tra conoscenza del cervello e diagnosi psichiatrica è ancora agli inizi. La comunità scientifica ha preso atto delle, spesso insuperabili, problematiche incontrate nel tentativo di mappare a livello cerebrale, in maniera riproducibile e generalizzabile, le basi neuroanatomiche e neurofunzionali dei disturbi psichiatrici identificati dalle varie edizioni

del DSM fino al DSM-5 (Kapur et al., 2012); la risoluzione di questi problemi è prerequisito essenziale per lo sviluppo di *imaging biomarker* delle patologie psichiatriche.

La letteratura scientifica del resto suggerisce che atipie neuroanatomiche e dei circuiti neurali sono frequentemente condivise tra disturbi psichiatrici differenti. Ad esempio, uno studio di Risonanza Magnetica (RM) strutturale condotto su un campione di 404 pazienti con varie diagnosi psichiatriche (disturbo post-traumatico da stress, psicosi, depressione unipolare e disturbo ossessivo-compulsivo) ha rilevato che tutti i gruppi diagnostici condividevano un incremento della densità di sostanza grigia nel putamen che risultava direttamente correlato alla gravità della sintomatologia (Gong et al., 2018). Anche nelle acquisizioni di RM funzionale, l'attivazione del circuito cortico-striato-talamo-corticale, implicato nei processi di autoregolazione, è stato documentato come alterato in diversi disturbi psichiatrici appartenenti allo spettro compulsivo-impulsivo (Hollander & Wong, 1995), che a livello comportamentale sono accomunati dall'incapacità di inibire un comportamento motorio in risposta a uno stato emotivo. A rendere ulteriormente complesso l'argomento vi è il fatto che pazienti con una stessa diagnosi psichiatrica, ma appartenenti a sottotipi diversi del disturbo, possono presentare il coinvolgimento di circuiti neurali differenti. In uno studio di RM funzionale (Mataix-Cols et al., 2004) è stato ad esempio messo in luce che soggetti con disturbo ossessivo-compulsivo mostrano un'attivazione di differenti aree cerebrali in base al fenotipo delle compulsioni presentate (di lavaggio, di controllo, di accumulo).

Un altro aspetto da considerare è che nella realtà clinica è presente spesso una sovrapposizione tra disturbi psichiatrici, sia in età evolutiva (in cui ad esempio i disturbi del neurosviluppo sono frequentemente associati tra di loro), che nelle fasi successive dell'arco di vita, in cui circa la metà degli individui soddisfa i criteri per due o più patologie psichiatriche (Bijl et al., 1998). Pertanto, la ricerca di *biomarker* per la diagnosi e la prognosi di singole e specifiche patologie psichiatriche rischia di non essere applicabile a quella moltitudine di pazienti che non presentano un disturbo "puro", ma una psicopatologia più complessa in cui si intersecano varie categorie diagnostiche. Una futura classificazione delle patologie psichiatriche non sulla base dell'insieme di sintomi, ma delle dimensioni psicopatologiche coinvolte potrebbe contribuire a migliorare la comprensione dei correlati neurali sottostanti alle manifestazioni cliniche e quindi a personalizzare la terapia in base allo specifico meccanismo fisiopatologico alterato.

Tale visione è stata proposta negli ultimi anni dalla prospettiva transdiagnostica (Insel, 2014) che riconosce le limitazioni dell'attuale nosografia dei disturbi psichiatrici suggerendo di focalizzarsi sulle caratteristiche comportamentali non necessariamente riconducibili alle convenzionali categorie diagnostiche (Astle et al., 2022). In tal senso, sono sempre più frequenti studi che reclutano il campione clinico non in base alla diagnosi psichiatrica ma alla dimensione psicopatologica interessata (come l'impulsività o le funzioni esecutive). Ad esempio, l'inattenzione e l'iperattività risultano sintomi tipici non soltanto dei soggetti con ADHD, ma anche dei bambini con altri disturbi del neurosviluppo quali ASD e dislessia (Sokolova et al., 2017); bisogna però considerare che tali aspetti dimensionali a cui diamo lo stesso nome possono apparire molto diversi a seconda dei contesti psicopatologici e necessitare pertanto di modalità di trattamento che non prescindano dal disturbo di base.

Un altro aspetto da considerare è l'allargamento dei confini della psichiatria clinica nel momento in cui l'attenzione è stata spostata dalle descrizioni *full-blown* alla descrizione degli esordi dei disturbi, al fine di sviluppare terapie preventive. Qui l'esempio più pertinente è quello della schizofrenia, la cui concettualizzazione come disturbo del neurosviluppo è ormai ampiamente condivisa (Murray & Lewis, 1987; Owen et al., 2011; Owen et al., 2017). Il DSM-5 ha cercato di introdurre all'inizio del capitolo dedicato ai disturbi dello spettro schizofrenico la "Sindrome di rischio psicotico", poi diventata "Sindrome di psicosi attenuata", caratterizzata dalla presenza di almeno uno dei classici sintomi della schizofrenia (deliri, allucinazioni, eloquio disorganizzato), ma in forma attenuata e con concomitante test di realtà relativamente conservato (Criterio A) e con la precisazione che tali sintomi: siano presenti almeno una volta a settimana nell'ultimo mese (Criterio B), siano iniziati o peggiorati nell'ultimo anno (Criterio C), siano sufficientemente disturbanti e disabilitanti per il soggetto o per il tutore tanto da portarlo a richiedere aiuto (Criterio D). I rischi dell'introduzione di questo disturbo, e cioè il rischio di diagnosticare persone che poi non svilupperanno un disturbo psicotico e quindi da considerare sane (scarsa specificità), la mancanza di una terapia efficace per prevenire e la somministrazione di terapie non necessarie hanno portato a spostare questa diagnosi, come altre su questa direzione, in un'area in attesa di verifiche.

Il DSM-5 si è anche proposto di rendere la diagnosi psichiatrica più agevole, quantificando numericamente i disturbi invece di dar loro semplicemente un nome. A tale proposito però le valutazioni dimensionali proposte si sono rivelate troppo complesse per poter essere usate in clinica. E così l'altra attesa (quella di un DSM-5 maggiormente

dimensionale) è andata profondamente delusa. Si parla ad esempio di disturbi dello spettro schizofrenico, ma al suo interno restano descritte malattie attraverso il classico modello categoriale.

Se in generale molti degli ambiziosi obiettivi del DSM-5 non sono stati raggiunti, le cose sono andate diversamente per i Disturbi dello Spettro Autistico (ASD). Tali disturbi sono stati collocati tra i Disturbi del Neurosviluppo (NDD) in apertura del DSM-5, in accordo con la sua organizzazione di tutti i disturbi psichiatrici in una ottica *lifespan* dall'infanzia all'età adulta e senile. Il termine NDD non è semplicemente un termine diverso per descrivere quelli che nel DSM-IV (APA, 1994) erano i disturbi ad esordio nell'infanzia (e che poi erano diventati disturbi della psichiatria infantile di cui gli psichiatri degli adulti potevano disinteressarsi), bensì un chiaro tentativo di spostare il concetto di "sviluppo" a tutte le età della vita e non soltanto a quella infantile. Ciò è evidente nella descrizione sia della sequenza di tutti i disturbi nel DSM-5 che dei singoli disturbi all'interno di ciascuna categoria che viene fatta in base alla loro più frequente comparsa nelle età più precoci. Ma esso è anche evidente nel collocare tra loro vicine categorie ipoteticamente simili perché da intendere come NDD (ad esempio i Disturbi dello spettro schizofrenico ed i Disturbi bipolari). Ciò fa intravedere che in futuro i disturbi del neurosviluppo andranno ad occupare molti dei disturbi psichiatrici a mano a mano che sarà più chiara la loro connessione con alterati meccanismi cerebrali precoci (è da notare che diversi studi sulle basi neurobiologiche hanno riavvicinato i disturbi dello spettro autistico a quelli dello spettro schizofrenico).

I NDD (termine introdotto da Rutter nella quinta edizione del suo Manuale di psichiatria infantile edito nel 2008) sono identificati come disturbi precoci dello sviluppo cerebrale (*brain disorders* o meglio *developmental brain disorders*) la cui espressione è mentale: il concetto di NDD vede i segni e sintomi comportamentali come espressione di uno stadio tardivo di una precocissima organizzazione atipica (delle connessioni) del cervello. Il criterio età allora non ha più senso: i sintomi comportamentali possono manifestarsi ad una età precoce come nell'autismo, ma anche nel corso dell'infanzia come nell'ADHD, o durante e dopo l'adolescenza, come nella schizofrenia. In ogni caso essi implicano la necessità di diagnosi e di intervento precoce prima che i sintomi comportamentali diventino chiaramente manifesti: per questo è stato introdotto il nuovo interessante concetto di *pre-emptive strategy*, che prevede la possibilità e l'auspicio di poter mettere in atto strategie che impediscano la creazione del "vuoto" creato dal processo patologico cerebrale (un po' come in medicina si cerca di fare prevenzione primaria per i tumori o i disturbi cardiovascolari).

Tra i NDD sono collocati i Disturbi dello Spettro Autistico (ASD) a partire dal soddisfacente accordo tra i membri della *task force* del DSM-5 dedicata a questi disturbi e dalla scarsa evidenza che le categorie precedentemente collocate dal DSM-IV all'interno dei disturbi pervasivi dello sviluppo rappresentassero effettivamente delle categorie correlabili a nuove specifiche entità neurobiologiche (cioè non avevano costruito autonomo per fattori biologici, genetici o neuropsicologici). Così si è preferito azzerare le vecchie categorie e considerare i disturbi autistici come disturbi in attesa di una migliore comprensione sia in senso diagnostico che di traiettorie evolutive nel corso dello sviluppo. Il concetto di disturbo "emergente" (Anderson 2008 e 2009, ripreso da Green 2022) pare più appropriato alla variabilità delle traiettorie evolutive dei disturbi e potrebbe evitare di continuare ad opporre il punto di vista categoriale con quello dimensionale; esso costituisce infatti un modello maggiormente dinamico nel quale lo "stato" autistico emerge da varianti dimensionali.

Gli ASD sono ora descritti come disturbi che interessano due dimensioni: quella socio-comunicativa (Criterio A) e quella degli interessi ristretti, dei comportamenti stereotipati e dei disturbi sensoriali (Criterio B). In particolare la dimensione socio-comunicativa viene descritta, anche al suo interno, in modo dimensionale come caratterizzata da tre indici (reciprocità socio-emozionale, comportamenti comunicativi non verbali, sviluppo e mantenimento di relazioni appropriate al livello di sviluppo) che devono essere tutti interessati ma secondo livelli diversi che vanno a descrivere uno spettro clinico molto ampio di soggetti (Santocchi e Muratori, 2012). Il Criterio B risente maggiormente della precedente descrizione categoriale, ma vi sono almeno due punti da sottolineare: per prima cosa esso ha la stessa dignità del Criterio A diventando indispensabile per il processo diagnostico (da sottolineare che nel DSM-5 non esiste più la possibilità di una categoria NAS, fonte di grande confusione e responsabile di sovra-diagnosi); in secondo luogo in questo criterio (oltre alle già ben note eccessiva aderenza a *routines*, *pattern* ritualizzati di comportamenti verbali o non verbali, eccessiva resistenza al cambiamento, movimenti motori o uso degli oggetti stereotipati o ripetitivi, interessi ristretti e anormali per intensità o focalizzazione) viene introdotta una nuova area clinica sino ad ora assente tra i criteri per l'autismo: la iper- o ipo-reattività ad *input* sensoriali o interessi inusuali per aspetti sensoriali dell'ambiente (come indifferenza al dolore/freddo/caldo, risposte avverse a specifici rumori o stimoli visivi, eccessivo uso dell'odorato o del tatto con oggetti, fascinazione da parte di luci od oggetti in movimento rapido).

In accordo con il concetto di NDD, il DSM-5 indica gli ASD come disturbi i cui sintomi possono essere presenti molto precocemente, ma che possono non essere pienamente manifesti fino a che le richieste sociali non eccedono le limitate capacità del soggetto, e quindi possono diventare chiari e motivo di consultazione anche soltanto in età scolastica o adolescenziale o anche in età adulta.

Infine, le difficoltose abilità socio-comunicative e la rigidità degli interessi e dei comportamenti ripetitivi entrano in una diagnosi di ASD solo se limitano il funzionamento quotidiano: cioè la limitazione funzionale (con diversi livelli di chiara necessità di aiuto) è criterio obbligatorio e non accessorio. Se la sintomatologia non comporta limitazione funzionale e necessità di aiuto non si può fare diagnosi di ASD. D'altra parte, se la compromissione del funzionamento dipende dall'interazione tra le caratteristiche dell'individuo e le richieste dell'ambiente/contesto, una stessa persona potrebbe vivere senza necessità di supporto con i propri sintomi autistici in un contesto o in un'età in cui essi non risultano limitanti, ma essere da loro ostacolato in un altro contesto maggiormente richiestivo dal punto di vista sociale (Happé & Frith, 2020).

In tale cornice si inserisce il movimento della neurodiversità, secondo cui l'autismo può essere considerato una variazione nello sviluppo e nel funzionamento neurologico ("neurodivergenza") non necessariamente patologica ma che può diventare una disabilità nel contesto delle richieste del mondo neurotipico (Jaarsma e Welin, 2012; Leadbitter et al., 2021) che sono estremamente stressanti ed ansiogene per il soggetto autistico. Anche per questo motivo la comunità autistica si oppone alla prospettiva categoriale perché associata ad un modello medico riduttivo che non tiene in considerazione le difficoltà di un soggetto autistico nel relazionarsi nel mondo sociale.

Quindi nel caso degli ASD la preoccupazione che i criteri del DSM-5 siano troppo larghi è molto ridotta. Anzi i criteri più (e secondo alcuni troppo) stringenti rispetto a quelli del DSM-IV potrebbero far sì che una quota consistente di soggetti con pregressa diagnosi di autismo secondo i criteri del DSM-IV escano dallo spettro dell'autismo seguendo i criteri del DSM-5 (Mandy et al., 2012; McPartland et al., 2012; Worley & Matson, 2012). È esattamente la preoccupazione opposta rispetto a quella di un DSM-5 il cui rischio maggiore potrebbe essere quello di iper-diagnosticare soggetti sani. Effettivamente, una serie di studi hanno messo in luce una buona specificità del DSM-5, ma anche una bassa sensibilità rispetto al DSM-IV, con una conseguente ridotta identificazione di bambini che potrebbero beneficiare di un trattamento riabilitativo (Matson et al., 2012; Mattila et al., 2011). Questo aspetto

sembra riguardare soprattutto i bambini con forme più lievi del disturbo, i soggetti con un funzionamento cognitivo più elevato e i bambini piccoli che potrebbero non mostrare ancora l'intera gamma di sintomi: per questo motivo alcuni sostengono la necessità di un abbassamento della soglia al fine di andare a catturare una gamma più alta di disturbi all'interno dello spettro (Barton et al., 2013). Ciò è particolarmente sostenuto da chi non è d'accordo con l'eliminazione dal DSM-5 della sindrome di Asperger che, al pari delle altre categorie, è stata esclusa perché non ancora sufficientemente definita nelle sue caratteristiche neuropsicologiche differenziali rispetto ad esempio agli autismi ad alto funzionamento (Miller & Ozonoff, 2000). Questo problema è stato parzialmente risolto introducendo tra i disturbi della comunicazione il disturbo socio-pragmatico della comunicazione in cui il disturbo socio-comunicativo del tutto simile a quello dei ASD non si associa all'interessamento dell'area degli interessi ristretti e delle stereotipie (Swineford et al., 2014).

Il DSM-5 avrebbe voluto poter introdurre il concetto dimensionale di spettro in modo molto più esteso, ma esso è stato in realtà utilizzato appieno solo per gli ASD. È allora necessario porsi alcune domande su cosa intendiamo per "spettro", termine sul quale lo stesso DSM-5 non è del tutto chiaro, anche se pare riferirsi soltanto ad alcuni dei tre possibili significati. Innanzi tutto "spettro" può riferirsi alla natura dimensionale delle caratteristiche principali dell'autismo all'interno di una popolazione clinica (ad esempio differenze nella gravità, nelle modalità di presentazione dei sintomi ecc.). Qualcosa di simile era già stato proposto negli anni 1970, in epoca pre-DSM-III (APA, 1980), da Lorna Wing che aveva sottolineato la diversità di presentazione dei disturbi autistici (i bambini "ritirati", quelli "passivi", quelli "attivi ma bizzarri" e i *loners*).

In secondo luogo, "spettro" può riferirsi alla continuità tra popolazione generale e popolazione clinica. Questo punto di vista implica il concetto di "tratti autistici" che riguardano, con diverse gradazioni, tutti gli esseri umani. Chi ha più esplorato questo significato di spettro è Simon Baron-Cohen che ha sviluppato questionari specifici per indagare queste dimensioni come il *Quantitative Checklist for Autism in Toddlers* (Q-CHAT per bambini sotto i 24 mesi di vita; Allison et al., 2008) e l'*Autism Spectrum Quotient* (Baron-Cohen et al., 2001) per bambini, adolescenti e adulti. Questi questionari indagano i tratti autistici attraverso domande che attraversano il funzionamento normale di bambini e adulti del tipo: "tende a notare dettagli che altri non notano" oppure "diventa irritato in situazioni con troppi stimoli". Si tratta di questionari che arrivano a descrivere una distribuzione continua

dei punteggi, sostenendo l'idea che l'autismo sia uno spettro che, a partire dall'estremo della patologia, si estende in tutta la popolazione generale. In questo contesto è importante tenere in considerazione che la soglia che definisce il passaggio dai "tratti autistici" all'"autismo" è arbitraria, come del resto avviene in altri campi della medicina (per esempio *cut-off* del valore glicemico per definire la diagnosi di diabete mellito). Dallo studio dei tratti deriva l'ampia letteratura sul fenotipo autistico allargato (BAP) che ha aperto nuove vie per l'indagine genetica. In tali situazioni il criterio D (limitazioni del funzionamento) diventa centrale per evitare diagnosi cliniche laddove non necessario.

In terzo luogo, "spettro" può riferirsi alla presenza di sotto-gruppi: sempre più si parla e si parlerà di "autismi" per esplicitare la grande eterogeneità dei disturbi che insistono dentro lo spettro. Il DSM-5 ha cercato di svincolarsi dai sotto-gruppi intesi come categorie diagnostiche, anche consapevole del rischio di creare un coacervo di disturbi che condividono alcune caratteristiche centrali ma che in realtà sono molto diversi tra di loro. Per questo motivo sono stati introdotti gli "specificatori" attraverso i quali il clinico è invitato a personalizzare la diagnosi all'interno dell'etichetta di "spettro autistico" e quindi a mettere in luce non soltanto le somiglianze tra diversi disturbi, ma anche le differenze che potranno portare a creare nuovi sotto-gruppi più consistenti dal punto di vista sia neurobiologico che neuropsicologico (Lombardo et al., 2019).

Il DSM-5 sembra fare riferimento alla prima e alla terza definizione di spettro ed in particolare pare raccomandare da una parte la collocazione del paziente all'interno di uno spettro di gravità e dall'altro di andare a specificare le caratteristiche cliniche che vanno al di là dei sintomi autistici in senso stretto, come il linguaggio e l'intelligenza. Quest'ultima operazione è quella che in futuro potrebbe aprire la strada a nuove e più coerenti categorie. Gli specificatori proposti dal DSM-5 sono la gravità dei sintomi, il livello del linguaggio, le capacità intellettive, l'età e la modalità di comparsa (e quindi la valutazione di un eventuale esordio regressivo), le condizioni genetico/mediche e le condizioni ambientali. In futuro è probabile che questi specificatori siano ulteriormente precisati ed allargati al fine di arrivare a definire gli ASD in sotto-gruppi di "autismi".

Ad esempio c'è chi ha già proposto altri specificatori (Lai et al., 2013). Uno di questi è il profilo di sviluppo (*developmental pattern*) che cerca di superare il problema della regressione (limitata a pochi casi) per arrivare a descrivere le modalità di sviluppo (spesso caratterizzate di arresti, stagnazione e riprese) linguistiche ed intellettive che possono avere importanti implicazioni etiologiche, prognostiche e di trattamento

oltrech  aprire la strada allo sviluppo di *biomarker* prognostici, in particolare per lo sviluppo del linguaggio (Lombardo et al., 2015). A questo proposito, un recente studio longitudinale che ha seguito dai 2 ai 25 anni una coorte di soggetti con sintomi autistici tramite valutazioni seriate in cieco ha evidenziato che la traiettoria di sviluppo dell'ASD   altamente eterogenea e comprende al suo interno anche soggetti che "perdono" la diagnosi in et  adulta (19% degli individui ad alto funzionamento e 5% di coloro che hanno un $QI < 70$), cos  come individui che "acquistano" con la crescita una diagnosi di ASD (10% degli individui ad alto funzionamento e 5% di coloro che hanno un $QI < 70$). Al di l  dei pur importanti dati sui cambiamenti categoriali, i risultati di questo studio ci forniscono anche un *take-home message* non scontato: i soggetti che raggiungono un buon *outcome* in termini di vita indipendente, lavoro e amicizie non appartengono soltanto al gruppo di coloro che perdono la diagnosi, ma sono presenti anche tra coloro che hanno mantenuto una diagnosi di autismo per pi  di 20 anni e in coloro che l'hanno acquisita nel corso delle valutazioni. Quindi il mantenere o acquisire una diagnosi formale di autismo non necessariamente riflette una qualit  di vita peggiore rispetto a chi perde la diagnosi. La recente letteratura sulle abilit  di *camouflage* sembrerebbe in linea con questi dati: una quota di soggetti ad alto funzionamento pu  mettere in atto in maniera conscia o inconscia una serie di strategie volte ad attenuare e camuffare i propri comportamenti autistici nell'ambiente sociale (forse una parte di coloro che perdono la diagnosi appartiene a questa categoria?). Tuttavia tale comportamento, pur permettendo ai soggetti autistici di districarsi nel difficile ed imprevedibile mondo sociale, pu  provocare una serie di spiacevoli conseguenze, tra cui ansia, stress e sentimenti di inautenticit  che impattano negativamente sulla qualit  di vita.

Un secondo specificatore   relativo alle differenze di sesso/genere (s/g). Diversi fattori legati al s/g (comportamento, intelligenza, genetica, neuroanatomia) contribuiscono all'eterogeneit  degli ASD. Il sesso non   solo una caratteristica demografica, ma un elemento essenziale nella definizione dei sotto-gruppi. Vi   bisogno di indici normativi dei tratti autistici che tengano conto del s/g: attualmente il DSM-5   cieco alle differenze di s/g dal momento che i criteri diagnostici sono gli stessi per maschi e femmine e ci  impedisce qualsiasi identificazione dei meccanismi legati al sesso. Inoltre gli strumenti diagnostici *gold standard* per l'autismo (i.e., ADOS-2: Lord et al., 2012; ADI-R: Rutter et al., 2003) sono stati validati utilizzando campioni costituiti prevalentemente da maschi e pertanto potrebbero non catturare la presentazione fenotipica delle femmine con ASD. Per cercare di superare

questo limite è stata suggerita la necessità di differenziare le modalità di valutazione tra femmine e maschi, in termini di *item* specifici, criteri e *cut-off* differenziati per s/g sia negli strumenti di *screening* che di diagnosi di ASD (Hull et al., 2017; Lai et al., 2015). Alcuni strumenti sono già stati creati con lo scopo specifico di identificare meglio le femmine ASD, tra cui la *Social Responsiveness Scale-2* (SRS-2) (Constantino, 2012), il *Questionnaire for Autism Spectrum Conditions* (Q-ASC) (Ormond et al., 2018) e l'*Autism Spectrum Screening Questionnaire (ASSQ)-Revised Extended Version* (ASSQ-REV) (Kopp et al., 2011): tali strumenti potrebbero costituire un primo passo verso la costituzione di una batteria completa di misure di screening e diagnosi per l'ASD tarate in base al s/g. Questo è di grande importanza per capire la prevalenza maschile del disturbo e per rimediare alla probabile sottostima del disturbo autistico nelle femmine, soprattutto in quelle con buon funzionamento cognitivo e linguistico. Più in generale, esiste un crescente numero di studi che suggerisce che le femmine con ASD tendono a non essere diagnosticate, diagnosticate erroneamente o diagnosticate in ritardo, probabilmente a causa delle differenze nella presentazione fenotipica rispetto ai maschi (Rivet e Matson, 2011), tra cui una migliore comunicazione non-verbale (Rynkiewicz et al., 2016) e una minore quantità di comportamenti ristretti e ripetitivi (Tillmann et al., 2018).

Un altro specificatore è costituito dal Profilo Cognitivo che non consideri solo intelligenza e linguaggio, ma anche altri aspetti come: mentalizzazione/teoria della mente, processazione emotiva, orientamento sociale e sistemi di *reward*, funzioni esecutive (pianificazione, flessibilità cognitiva, controllo inibitorio), attenzione, funzioni percettive, coerenza centrale, sistematizzazione. Infine sarà necessario considerare come specificatori i fattori genetici (con l'obiettivo di individuare sottogruppi a livello genetico; sindromi genetiche, anomalie cromosomiche; varianti genetiche rare *de novo* and non-*de novo*; forme *simplex* e *mutliplex*) e i fattori ambientali che interagiscono con i fattori genetici (esposizione e *timing* della esposizione a tali fattori; ruolo della deprivazione sociale).

In conclusione, l'identificazione delle caratteristiche nucleari del disturbo attraverso l'uso del termine di spettro (che è dimensionale per natura) non deve far dimenticare la forte eterogeneità dei Disturbi dello Spettro Autistico. Essa ha il vantaggio di far tornare il clinico agli aspetti nucleari del disturbo, anziché soffermarsi su inutili problemi categoriali, ma è importante che possa aprire nuove strade verso l'identificazione di sotto-gruppi attraverso l'uso costante ed esaustivo degli specificatori (che sono categoriali per natura). Potremmo affermare che, nel caso dei

Disturbi del Neurosviluppo ed in particolare dei Disturbi dello Spettro Autistico, la superbia del DSM-5 è stata mitigata dalla forza decisionale e di rinnovamento che il gruppo di lavoro ha saputo affrontare: per tali disturbi il DSM-5 ha rappresentato senza dubbio un importante giro di boa.

Riferimenti bibliografici

- Allen, F. (2013). *Saving normal. An insider's revolt against out-of-control psychiatric diagnosis*. Trad. It. Bollati Boringhieri.
- Allison, C., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S. (2008). The Q-CHAT (quantitative checklist for autism in toddlers): a normally distributed quantitative measure of autistic traits at 18-24 months of age: preliminary report. *J Autism Dev Disord*, 38, 1414-1425.
- American Psychiatric Association (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3rd ed.).
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.).
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.).
- Anderson, G.M. (2008). The potential role for emergence in autism. *Autism Res*, 1, 18-30. DOI: 10.1002/aur.214.
- Anderson, G.M. (2009). Conceptualizing autism: the role for emergence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 48, 688-691. DOI: 10.1097/CHI.0b013e3181a5e3d5.
- Astle, D.E., Holmes, J., Kievit, R., Gathercole, S.E. (2022). The transdiagnostic revolution in neurodevelopmental disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 63, 397-417.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., Martin, J., Clubley, E. (2001). The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *J Autism Dev Disord*, 31 (1), 5-17.
- Barton, M.L., Robins, D.L., Jashar, D., Brennan, L., Fein, D. (2013). Sensitivity and specificity of proposed DSM-5 criteria for autism spectrum disorder in toddlers. *J Autism Dev Disord*, 43(5), 1184-1195.
- Constantino, J. N. (2012). *(SRS™-2) Social Responsiveness Scale. Second Edition*. Torrance, CA: Western Psychological Services.
- Elias, R., & Lord, C. (2021). Diagnostic stability in individuals with autism spectrum disorder: insights from a longitudinal follow-up study. *J Child Psychol Psychiatry*, DOI: 10.1111/jcpp.13551.

- Goodkind, M., Eickhoff, S.B., Oathes, D.J., Jiang, Y., Chang, A., Jones-Hagata, L.B., Ortega, B.N., Zaiko, Y.V., Roach, E.L., Korgaonkar, M.S., Grieve, S.M., Galatzer-Levy, I., Fox, P.T., Etkin, A., (2015). Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *JAMA Psychiatry*, 72(4), 305-315.
- Green, J. (2022). Autism as emergent and transactional. *Front. Psychiatry*, 13, 988755. DOI: 10.3389/fpsy.2022.988755.
- Happé, F., & Frith, U. (2020). Annual research review: looking back to look forward. Changes in the concept of autism and implications for future research. *J Child Psychol Psychiatry*, 61(3), 218-232.
- Hull, L., Mandy, W., & Petrides, K. V. (2017). Behavioural and cognitive sex/gender differences in autism spectrum condition and typically developing males and females. *Autism*, 21, 706-727.
- Insel, T. R. (2014): The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: precision medicine for psychiatry. *Am J Psychiatry*, 171, 395-397.
- Jaarsma, P., & Welin, S. (2012). Autism as a natural human variation: Reflections on the claims of the neurodiversity movement. *Health Care Analysis*, 20(1), 20-30.
- Kopp, S., & Gillberg, C. (2011). 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. *Research in Developmental Disabilities*, 32(6), 2875-2888.
- Lai, M. C., Lombardo, M., Auyeung, B., Chakrabarti, B., & Baron-Cohen, S. (2015). Sex/gender differences and autism: Setting the scene for future research. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 54, 11-24.
- Lai, M.-C., Lombardo, M. V., Chakrabarti, B., & Baron-Cohen, S. (2013). Subgrouping the Autism Spectrum: Reflections on DSM-5. *PLoS Biol*, 11(4)
- Leadbitter, K., Buckle, K. L., Ellis, C., & Dekker, M. (2021). Autistic self-advocacy and the neurodiversity movement: Implications for autism early intervention research and practice. *Front. Psychol.*, 12, 635690.
- Lombardo, M. V., Pierce, K., Eyler, L. T., Carter Barnes, C., Ahrens-Barbeau, C., Solso, S., Campbell, K., & Courchesne, E. (2015). Different functional neural substrates for good and poor language outcome in autism. *Neuron*, 22, 86(2), 567-577.
- Lombardo, M. V., Lai, M. C., & Baron-Cohen, S. (2019). Big data approaches to decomposing heterogeneity across the autism spectrum. *Molecular Psychiatry*, 24, 1435-1450.
- Lord, C., Rutter, M., DiLavore, P. C., Risi, S., Luyster, R. J., Gotham, K., Bishop, S. L., & Guthrie W. (2012). *ADOS-2. Autism Diagnostic Observation Schedule. Second Edition*. Torrance, CA: Western Psychological Services.
- Mandy, W. P., Charman, T., & Skuse, D. H. (2012). Testing the construct validity of proposed criteria for DSM5 Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51, 41-50.

- Matson, J. L., Kozlowski, A. M., Hattier, M. A., Horovitz, M., Sipes, M. (2012). DSM-IV versus DSM-5 diagnostic criteria for toddlers with autism. *Developmental Neurorehabilitation*, 15(3), 185-190.
- Mattila, M. L., Kielinen, M., Linna, S. L., Jussila, K., Ebeling, H., Bloigu, R., Joseph, R. M., & Moilanen, I. (2011). Autism spectrum disorders according to DSM-IV-TR and comparison with DSM-5 draft criteria: an epidemiological study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50(6), 583-592.
- McPartland, J. C., Reichow, B., & Volkmar, F. R. (2012). Sensitivity and specificity of proposed DSM-5 diagnostic criteria for autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(4), 368-383.
- Miller, J. N., & Ozonoff, S. (2000). The external validity of Asperger disorder: Lack of evidence from the domain of neuropsychology. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(2), 227-238.
- Murray, R. M., & Lewis, S. W. (1987). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder?. *BMJ (Clin Res Ed)*, 295, 681-682.
- Ormond, S., Brownlow, C., Garnett, M. S., Rynkiewicz, A., & Attwood, T. (2018). Profiling autism symptomatology: an exploration of the Q-ASC parental report scale in capturing sex differences in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 48 (2), 389-403.
- Owen, M. J., O'Donovan, M. C., Thapar, A., Craddock, N. (2011). Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 198 (3), 173-175.
- Owen, M. J., & O'Donovan, M. C. (2017). Schizophrenia and the neurodevelopmental continuum: Evidence from genomics. *World Psychiatry*, 16 (3), 227-235.
- Rivet, T. T., & Matson, J. L. (2011). Review of gender differences in core symptomatology in autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5 (3), 957-976.
- Rutter, M., LeCouteur, A., & Catherine Lord, C. (2003). *(ADI™-R) Autism Diagnostic Interview-Revised*. Torrance, CA: Western Psychological Services.
- Rynkiewicz, A., Schuller, B., Marchi, E., Piana, S., Camurri, A., Lassalle, A., & Baron-Cohen, S. (2016). An investigation of the 'female camouflage effect' in autism using a computerized ADOS-2 and a test of sex/gender differences. *Molecular Autism*, 7(1), 1-8.
- Santocchi, E. and Muratori, F. (2012). L'autismo nel DSM-5. *Infanzia e Adolescenza*, 11(3), 158-174.
- Sokolova, E., Oerlemans, A. M., Rommelse, N. N., Groot, P., Hartman, C. A., Glennon, J. C., ... & Buitelaar, J. K. (2017). A causal and mediation analysis of the comorbidity between Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Autism Spectrum Disorder (ASD). *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 47, 1595-1604.

- Swineford, L. B., Thurm, A., Baird, G., Wetherby, A. M., Swedo, S. (2014). Social (pragmatic) communication disorder: A research review of this new DSM-5 diagnostic category. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 6, 41.
- Tillmann, J., Ashwood, K., Absoud, M., B.lte, S., Bonnet-Brilhault, F., Buitelaar, J.K., Charman, T., (2018). Evaluating sex and age differences in ADI-R and ADOS scores in a large European multi-site sample of individuals with autism spectrum disorder. *J. Autism Dev. Disord.*, 48, 2490-2505.
- Worley, J. A., & Matson, J. L. (2012). Comparing symptoms of autism spectrum disorders using the current DSM-IV-TR criteria and the proposed DSM V diagnostic criteria. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 6, 965-970.