

Disturbo dello spettro autistico: Elementi di clinica



Giovanni Valeri

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

- DIAGNOSI
- EPIDEMIOLOGIA
- EZIOLOGIA

- Il **Disturbo dello spettro autistico (ASD)** è un gruppo eterogeneo di ***Disturbi del Neurosviluppo***;
- si presenta in oltre l'**1%** della popolazione, con una maggior frequenza nel genere maschile.
- Anche se le manifestazioni cliniche dell'autismo e i deficit funzionali connessi sono estremamente variabili, i sintomi principali del disturbo sono costituiti da
- ***deficit persistenti nelle interazioni sociali e nella comunicazione sociale*** e
- ***limitazione e ripetitività di modelli di comportamento, interessi e attività.***

- Queste caratteristiche si presentano indipendentemente dalla ***disabilità intellettiva*** del soggetto e sono presenti fin dalla prima infanzia, anche se possono essere mascherate da strategie compensative
- Rappresenta una delle principali cause di *disabilità permanente* (nel Regno Unito comporta costi di sostegno e mancata produttività stimati in oltre 32 miliardi di euro/anno).

- ***Disabilità intellettiva*** (circa nel **40-50%** dei casi), ***disturbi di linguaggio, disturbi di apprendimento e disturbi motori*** sono comuni.
- ***Disturbi mentali e comportamentali*** si riscontrano sino **al 70%** dei casi.
- La presenza di tutti questi fattori, accanto a ***comportamenti disadattivi, alterazioni della sensorialità, disturbi del sonno e dell'alimentazione***, aumentano considerevolmente l'impatto dell'autismo, oltre che sui pazienti e i loro familiari, anche sui professionisti dei servizi sanitari, sociali e della scuola.

1943 Kanner
1944 Asperger

DSM III 1980
DSM III-R 1987 (PDD NOS)
Law IDEA. 1991
DSM IV 1992
DSM 5. 2015 (ASD)

Report about autism
1940 – 1999. **6054**
2000 – 2012. **16741**

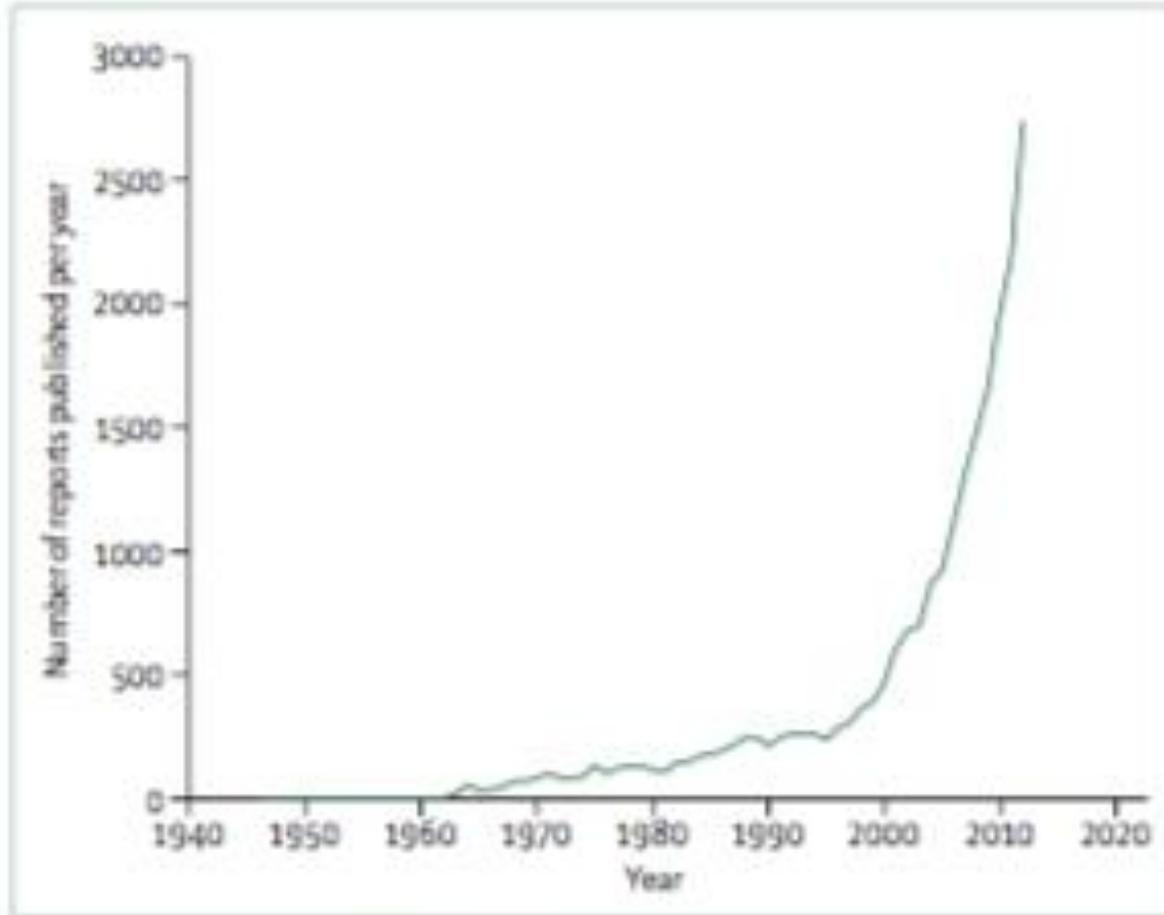


Figure: The growth of autism research

Almost three times as many reports about autism were published between 2000 and 2012 ($n=16\,741$), as between 1940 and 1999 ($n=6054$). These calculations are based on a keyword search of PubMed with the term "autism" OR "autism spectrum disorder" OR "pervasive developmental disorder" OR "Asperger syndrome".

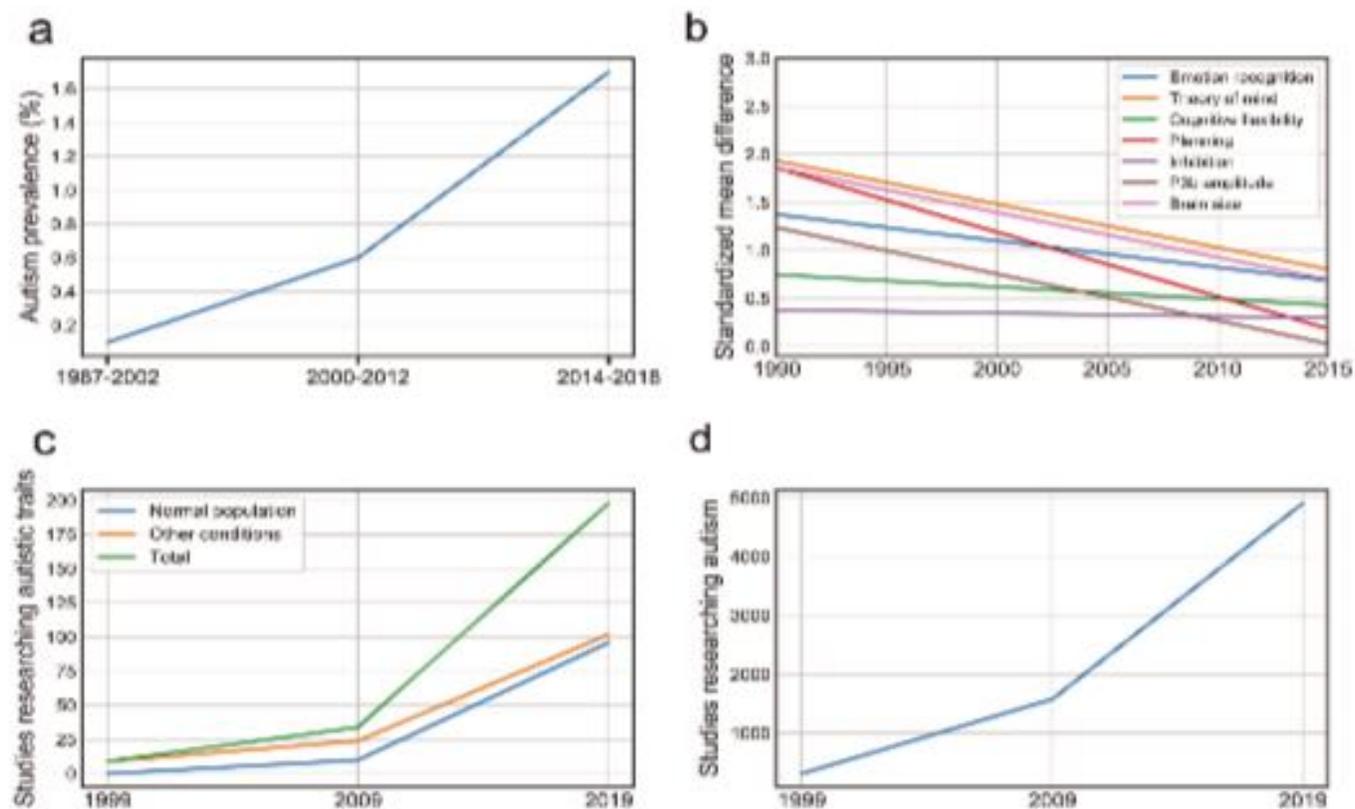
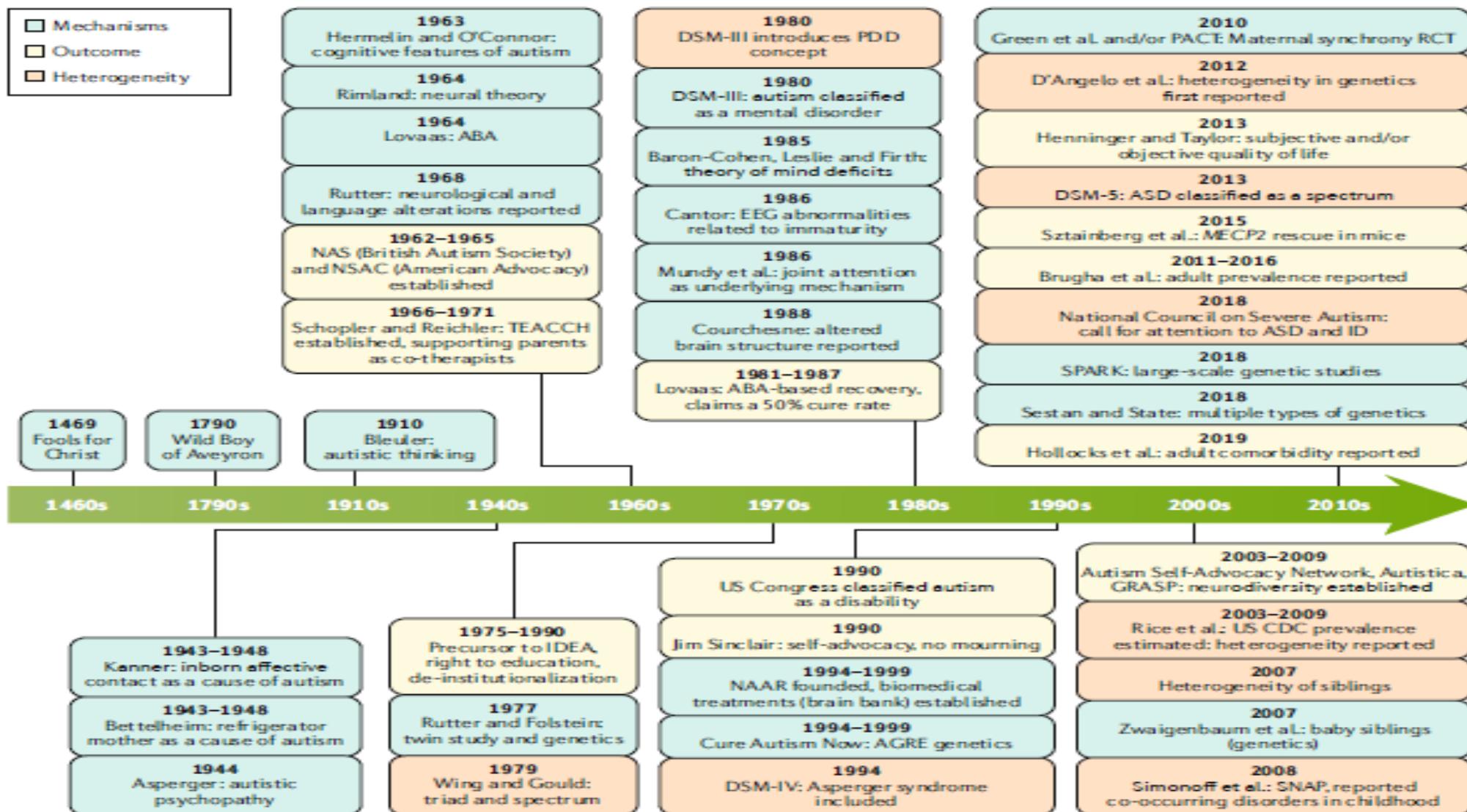


Fig. 1 Temporal trends in autism research. **a** The change in autism prevalence over time, based on data from [65-67]. Methodologies may differ between studies. **b** The changes in group-level standardized mean differences between autism and control samples over time, as described by Røedgaard et al. (2019) [14]. A significant downwards temporal trend was observed in five of seven investigated constructs in

autism. **c** The number of published studies investigating autistic traits in the normal population and for other clinical conditions, showing an eightfold increase during the last decade. **d** The number of published empirical studies performing research on autism, showing a fourfold increase during the last decade. ("c","d" source: Pubmed).

- **1943** Kanner L. *Autistic disturbances of affective contact*
- **1944** Asperger H. *Die autistischen Psychopathen im Kindesalter*
- **1980** DSM III *Pervasive Developmental Disorder*
- **2013** DSM 5 *Autism Spectrum Disorder*
- **2018** ICD 11 *Autism Spectrum Disorder*

- Mechanisms
- Outcome
- Heterogeneity



Autismo, DPS/DGS, Disturbo dello Spettro Autistico

- **Disturbo dello Spettro Autistico (*ASD* *Autism Spectrum Disorder*) nel DSM 5 (2013)**
- - in precedenza (*DSM III, 1980*) denominato **Disturbi Pervasivi (o Generalizzati) dello Sviluppo (*PDD* *Pervasive Developmental Disorders*) –**
- è un eterogeneo gruppo di **Disturbi del Neurosviluppo (“*Neurodevelopmental Disorders*”)**, caratterizzato da:
- ***compromissioni qualitative dell’interazione sociale e della comunicazione***, associate a ***comportamenti e interessi ripetitivi e stereotipati***.

DSM 5 (2013)

Disturbi del **neurosviluppo**

Disturbi dello spettro della schizofrenia e altri **disturbi psicotici**

Disturbo **bipolare** e disturbi correlati

Disturbi **depressivi**

Disturbi d'**ansia**

Disturbo **ossessivo-compulsivo** e disturbi correlati

Disturbi correlati a eventi **traumatici e stressanti**

Disturbi **dissociativi**

Disturbo da sintomi **somatici** e disturbi correlati

Disturbi della nutrizione e dell'**alimentazione**

Disturbi dell'**evacuazione**

Disturbi del **sonno-veglia**

Disfunzioni **sessuali**

Disforia di genere

Disturbi da **comportamento dirompente**, del controllo degli impulsi e della condotta

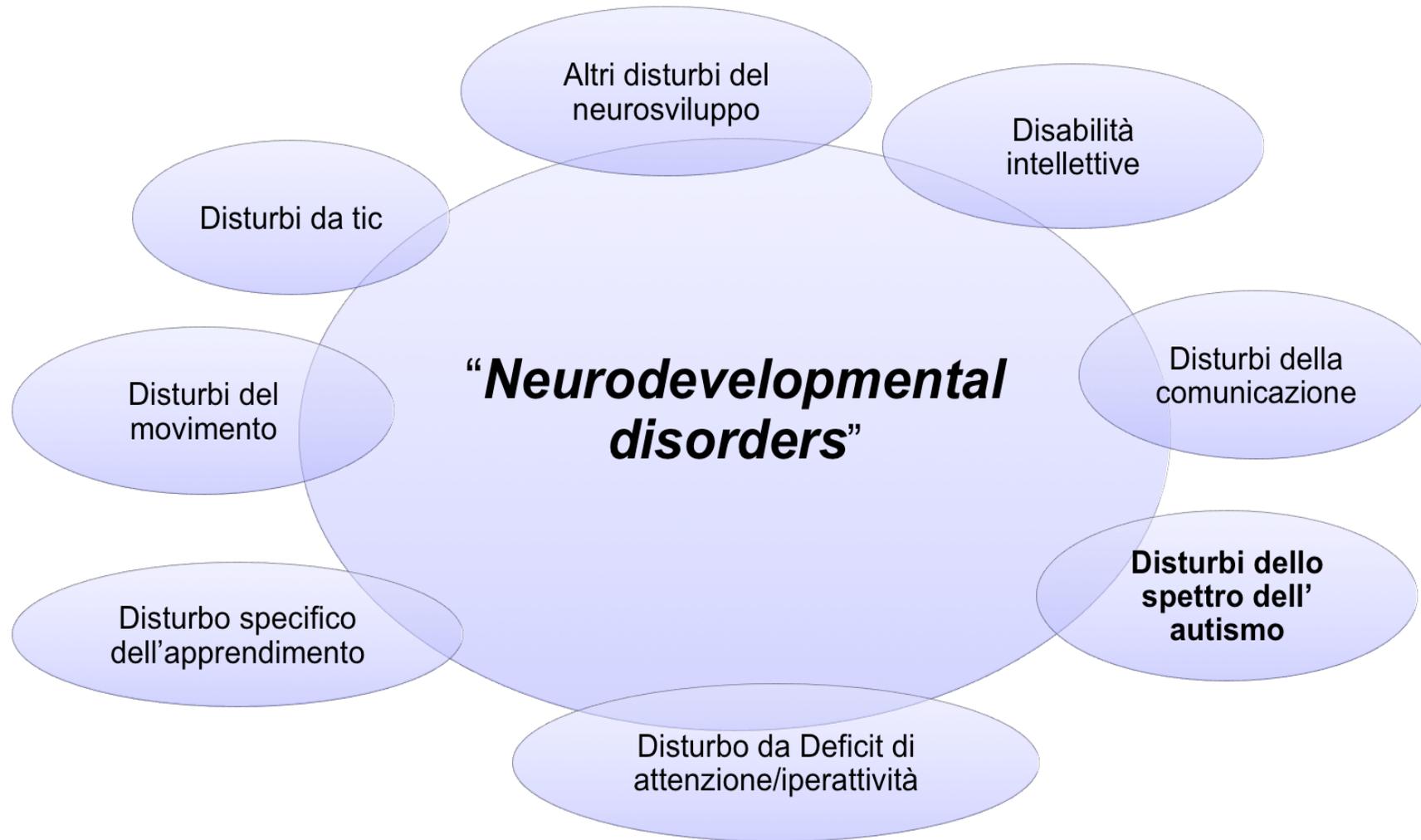
Disturbi correlati a **sostanze** e disturbi da addiction

Disturbi **neurocognitivi**

Disturbi di **personalità**

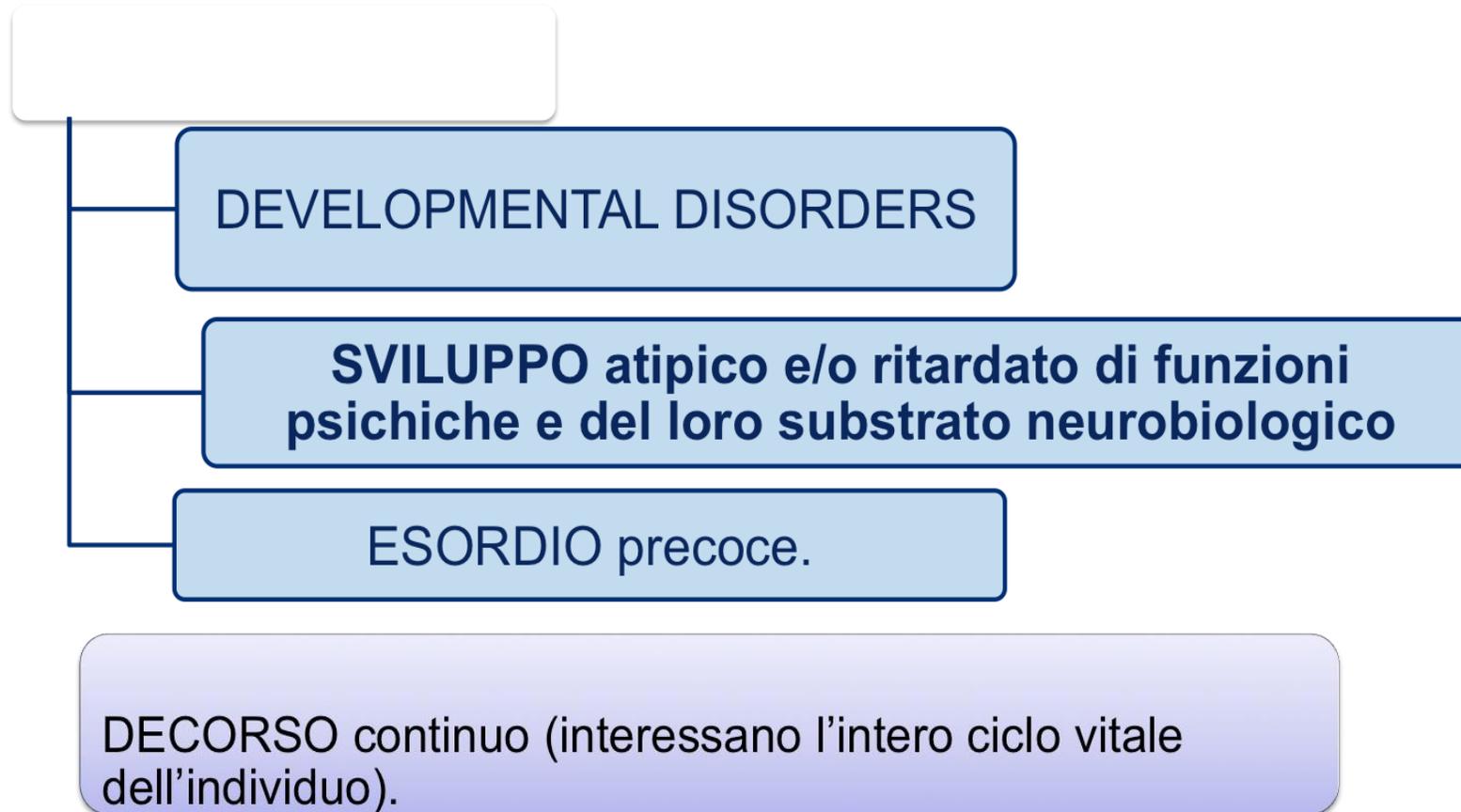
Disturbi **parafilici**

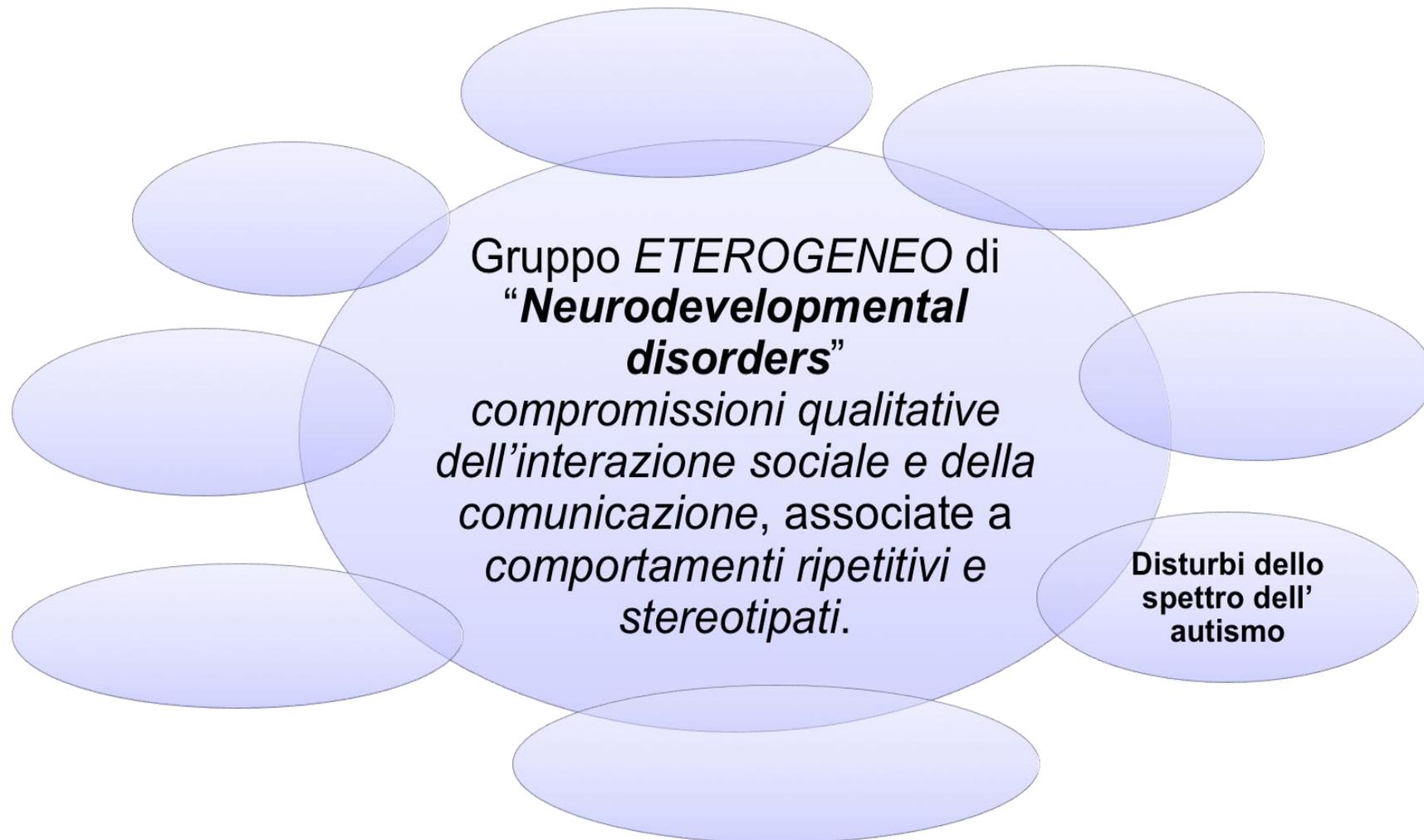
Altri disturbi mentali



Disturbi dello Sviluppo (DSM III 1980)

~~Disturbi del Neurosviluppo (DSM 5, 2013)~~





Dal DSM-IV al DSM-5

Non più *Disturbi Pervasivi dello Sviluppo* ma

Autismo come estremo finale di un continuum di difficoltà:

Disturbo dello Spettro dell'Autismo (ASD)

Non più differenti categorie diagnostiche:

Disturbo autistico;

Disturbo di Asperger;

DPS – NAS.

Adattata alla presentazione clinica **individuale** attraverso uso di:

specificatori clinici (gravità, competenze cognitive, verbali, etc.);

Disturbi dello Spettro Autistico: elementi di clinica
caratteristiche associate (*disturbi genetici, epilessia, DI, etc.*).

Autism Spectrum Disorders

Autistic Disorder

Asperger's Disorder

Childhood Disintegrative Disorder

Rett's Disorder

Pervasive Developmental Disorder - Not Otherwise Specified

DSM 5. Disturbo dello Spettro Autistico criteri diagnostici (A)

A. ***Deficit persistenti nella comunicazione sociale e nell'interazione sociale***

in differenti contesti, come manifestato dai seguenti fattori, *presenti attualmente e nel passato*:

- ***Deficit nella reciprocità socio-emotiva***, che vanno per esempio, da un approccio sociale anomalo e dal fallimento della normale reciprocità della conversazione; a una ridotta condivisione di interessi, emozioni o sentimenti; all'incapacità di dare inizio o di rispondere a interazioni sociali;
- ***Deficit dei comportamenti comunicativi non verbali utilizzati per l'interazione sociale***, che vanno, per esempio, dalla comunicazione verbale e non verbale scarsamente integrata; ad anomalie del contatto visivo e del linguaggio del corpo o deficit della comprensione e dell'uso dei gesti; a una totale mancanza di espressività facciale e di comunicazione non verbale;
- ***Deficit dello sviluppo, della gestione e della comprensione delle relazioni, appropriato al livello di sviluppo (oltre a quelle con caregivers)***; che vanno, dalle difficoltà di adattare il comportamento per adeguarsi ai diversi contesti sociali; alle difficoltà di condividere il gioco di immaginazione o di fare amicizia; all'assenza di interesse verso i coetanei.

DSM 5 Disturbo dello Spettro Autistico: criteri diagnostici (B)

B. *Pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi*, come manifestato da ***almeno due*** dei seguenti fattori, presenti attualmente o nel passato:

Movimenti, uso degli oggetti o eloquio stereotipati o ripetitivi, (per es., stereotipie motorie semplici, mettere in fila giocattoli o capovolgere oggetti, ecolalia, frasi idiosincratiche).

Insistenza nella *sameness* (immodificabilità), aderenza alla routine priva di flessibilità o rituali di comportamento verbale o non verbale (per es., estremo disagio davanti a piccoli cambiamenti, difficoltà nelle fasi di transizione, schemi di pensiero rigidi, saluti rituali, necessità di percorrere la stessa strada o mangiare lo stesso tipo ogni giorno).

Interessi molto limitati, fissi che sono anomali per intensità o profondità (per es., forte attaccamento o preoccupazione nei confronti di oggetti insoliti, interessi eccessivamente circoscritti o perseverativi).

Iper-ipoerattività in risposta a stimoli sensoriali o interessi insoliti verso aspetti sensoriali dell'ambiente (per es., apparente indifferenza a dolore/temperatura, reazione di avversione nei confronti di suoni o Disturbi dello Spettro Autistico: elementi clinici
essere affascinati da luci o da movimenti)

Specificare la gravità attuale:

Il livello di gravità si basa sulla compromissione della comunicazione sociale e sui pattern di comportamento ristretti, ripetitivi
(vedi Tabella).

Specificare la gravità attuale:

**Il livello di gravità si basa sulla
*compromissione della comunicazione
sociale e sui **pattern di comportamento**
ristretti, ripetitivi*
(vedi Tabella).**

Livello di gravità	Comunicazione sociale	Comportamenti ristretti, ripetitivi
<p>Livello 3 “E’ necessario un supporto molto significativo”</p>	<p>Gravi deficit delle abilità di comunicazione sociale verbale e non verbale causano gravi compromissioni del funzionamento, avvio molto limitato delle interazioni sociali e reazioni minime alle aperture sociali da parte di altri. Per esempio, una persona con un eloquio caratterizzato da poche parole comprensibili, che raramente avvia interazioni sociali, e quando lo fa, mette in atto approcci insoliti solo per soddisfare esigenze e risponde solo ad approcci sociali molto diretti.</p>	<p>Inflessibilità di comportamento, estrema difficoltà nell’affrontare il cambiamento, o altri comportamenti ristretti/ripetitivi interferiscono in modo marcato con tutte le aree del funzionamento. Grande disagio/difficoltà nel modificare l’oggetto dell’attenzione o l’azione.</p>
<p>Livello 2 “E’ necessario un supporto significativo”</p>	<p>Deficit marcati delle abilità di comunicazione sociale verbale e non verbale; compromissioni sociali visibili anche in presenza di supporto; avvio limitato delle interazioni sociali; reazioni ridotte o anomale alle aperture sociali da parte di altri. Per esempio, una persona che parla usando frasi semplici, la cui interazione è limitata a interessi ristretti e particolari e che presenta una comunicazione non verbale decisamente strana.</p>	<p>Inflessibilità di comportamento, difficoltà nell’affrontare i cambiamenti o altri comportamenti ristretti/ripetitivi sono sufficientemente frequenti da essere evidenti a un osservatore casuale e interferiscono con il funzionamento nei diversi contesti. Disagio/difficoltà nel modificare l’oggetto dell’attenzione o l’azione.</p>
<p>Livello 1 “E’ necessario un supporto”</p>	<p>In assenza di supporto, i deficit della comunicazione sociale causano notevoli compromissioni. Difficoltà ad avviare le interazioni sociali, e chiari esempi di risposte atipiche o infruttuose alle aperture sociali da parte di altri. L’individuo può mostrare un interesse ridotto per le interazioni sociali. Per esempio, una persona che è in grado di formulare frasi complete e si impegna nella comunicazione, ma fallisce nella conversazione bidirezionale con gli altri, e i cui tentativi di fare amicizia sono strani e in genere senza successo.</p>	<p>L’inflessibilità di comportamento causa interferenze significative con il funzionamento in uno o più contesti. Difficoltà nel passare da un’attività all’altra. I problemi nell’organizzazione e nella pianificazione ostacolano l’indipendenza.</p>

Disturbi dello Spettro dell'Autismo: criteri diagnostici

Specificare se:

Con o senza compromissione intellettiva associata

Con o senza compromissione del linguaggio associata

Associato a una condizione medica o genetica nota o a un fattore ambientale

(**Nota di codifica:** Utilizzare un codice aggiuntivo per identificare la condizione medica o genetica associata.)

Associato a un altro disturbo del neurosviluppo, mentale o comportamentale

(**Nota di codifica:** Utilizzare un codice/i aggiuntivo/i per identificare il/i disturbo/i del neurosviluppo, mentale/i o comportamentale/i associato/i.)

Con catatonìa (per la definizione, fare riferimento ai criteri per la catatonìa associata a un altro disturbo mentale). (**Nota di codifica:** Utilizzare un codice aggiuntivo

293.89[F06.1] catatonìa associata a disturbo dello spettro dell'autismo per indicare la presenza di una concomitante catatonìa.)

Disturbi dello Spettro Autistico: criteri diagnostici (C-D-E)

- C. I sintomi devono essere presenti **nel periodo precoce dello sviluppo** (ma possono non manifestarsi pienamente prima che le esigenze sociali eccedano le capacità limitate, o possono essere mascherati da strategie apprese in età successiva).

- D. I sintomi causano **compromissione** clinicamente significativa del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.

- E. Queste alterazioni **non** sono meglio spiegate da *disabilità intellettiva (disturbo dello sviluppo intellettivo) o da ritardo globale dello sviluppo*.
La disabilità intellettiva e il disturbo dello spettro dell'autismo spesso sono presenti in concomitanza; per porre diagnosi di comorbidità di disturbo dello spettro dell'autismo e di disabilità intellettiva, il livello di comunicazione sociale deve essere inferiore rispetto a quanto atteso per il livello di sviluppo generale.

Disturbi dello Spettro Autistico: elementi di clinica

Disturbi dello Spettro dell'Autismo: criteri diagnostici

Nota: Gli individui con una diagnosi consolidata DSM-IV di disturbo autistico, disturbo di Asperger o disturbo pervasivo dello sviluppo senza specificazione dovrebbero ricevere la diagnosi di Disturbo dello spettro dell'autismo.

Gli individui che presentano marcati deficit della comunicazione sociale, ma i cui sintomi non soddisfano i criteri per il disturbo dello spettro dell'autismo, dovrebbero essere valutati per la diagnosi di **Disturbo della comunicazione sociale (pragmatica)**.

Disturbo della comunicazione sociale (pragmatica)

- A. **Presenti difficoltà nell'uso sociale della comunicazione verbale e non verbale** come manifestato da **tutti** i seguenti elementi :
- **Deficit nell'uso della comunicazione per scopi sociali**, come salutarsi e scambiarsi informazioni, con modalità appropriate al contesto sociale.
 - **Compromissione della capacità di modificare la comunicazione al fine di renderla adeguata al contesto o alle esigenze di chi ascolta**, come parlare diversamente a seconda che ci si trovi in un'aula scolastica o in un parco giochi, parlare con un bambino diversamente da come si parla con un adulto, ed evitare l'uso di un linguaggio troppo formale.
 - **Difficoltà nel seguire le regole della conversazione e della narrazione**, come rispettare i turni in una conversazione, riformulare una frase quando male interpretata e saper utilizzare i segnali verbali e non verbali per regolare l'interazione.
 - **Difficoltà nel capire ciò che non viene dichiarato esplicitamente** (per es., fare inferenze) **e i significati non letterali o ambigui del linguaggio** (per es., idiomi, frasi umoristiche, metafore, significati molteplici la cui interpretazione dipende dal contesto).

DIAGNOSI

- - Criteri diagnostici **ICD-10** (1993) **DSM 5** (2013) e **ICD-11** (2018)
- - Strumenti standardizzati:

Storia clinica:

- **ADI-R Autism Diagnostic Interview –R** (Rutter, Le Couter, Lord , **2003**)
- **SCQ arco di vita** (Rutter et al, **2003**) *screening*

Osservazione:

- **ADOS Autism Diagnostic Observation Schedule** (Lord, Rutter et al., **2000**)
ADOS 2 (Lord, Rutter et al. **2012**)

CARS (Schopler et al. **1980**)

CARS 2 (Schopler et al. **2010**)

DIAGNOSI E STUDI GENETICI

- Trasmissione familiare di un ***fenotipo*** di difficoltà sociali, comunicative e/o comportamentali
- Studi genetici con campioni differenziati in base ai punteggi nei domini della *ADI-R*
- Analisi fattoriale:
 - fattore unico per items **sociali e comunicativi**;
 - fattore per **comportamenti ripetitivi**

STRUMENTI PER L'IDENTIFICAZIONE DEL FENOTIPO ALLARGATO

- **SRS, Social Responsiveness Scale**
- (Costantino, 2002), questionario di 65 items

- **SCQ, Social Communication Questionnaire**
- (Rutter et a., 2003) questionario di screening, 40 items

- **CCC, CCC 2 Children Communication Checklist**
- (Bishop, 1998), checklist di 70 items

DIAGNOSI IN BAMBINI PICCOLI

- L'Autismo può essere diagnosticato in modo attendibile dai **2 anni**; stabilità della diagnosi
- Maggior variabilità per bambini con Autismo atipico o DPS-NAS
- Trasformazioni evolutive dei sintomi (comportamenti ripetitivi e atipie sociali più frequenti in età prescolare e scolare)
- Ricerca su caratteristiche precoci (**screening**)
- **CHAT** a 18 mesi (scarsa sensibilità nella popolazione generale; buona nella popolazione clinica).
- **M-CHAT** a 24 mesi

Decorso

- I sintomi vengono riconosciuti **tra i 12 e i 24 mesi**, ma possono essere osservati prima dei 12 mesi se il ritardo dello sviluppo è grave, o dopo i 24 mesi se i sintomi sono attenuati.
- I primi sintomi comportano uno *sviluppo del linguaggio ritardato e modalità di comunicazione insolite*, associati a *scarsi interessi sociali o a insolite interazioni sociali e a modalità di gioco atipiche*
- frequenza e intensità del *comportamento ripetitivo e ristretto*.

Decorso

- Le manifestazioni psicopatologiche si modificano nel corso della vita.
- Alcuni adulti mostrano un miglioramento sociale e comportamentale tra i 25 e i 35 anni.
- Lo sviluppo e il decorso di una persona con autismo è fortemente influenzato dal grado di compromissione cognitiva.
- I soggetti con QI nella norma o superiore mostrano un esito variabile, con una generale tendenza ad un progressivo miglioramento.

QI nella norma **necessario ma non sufficiente.**

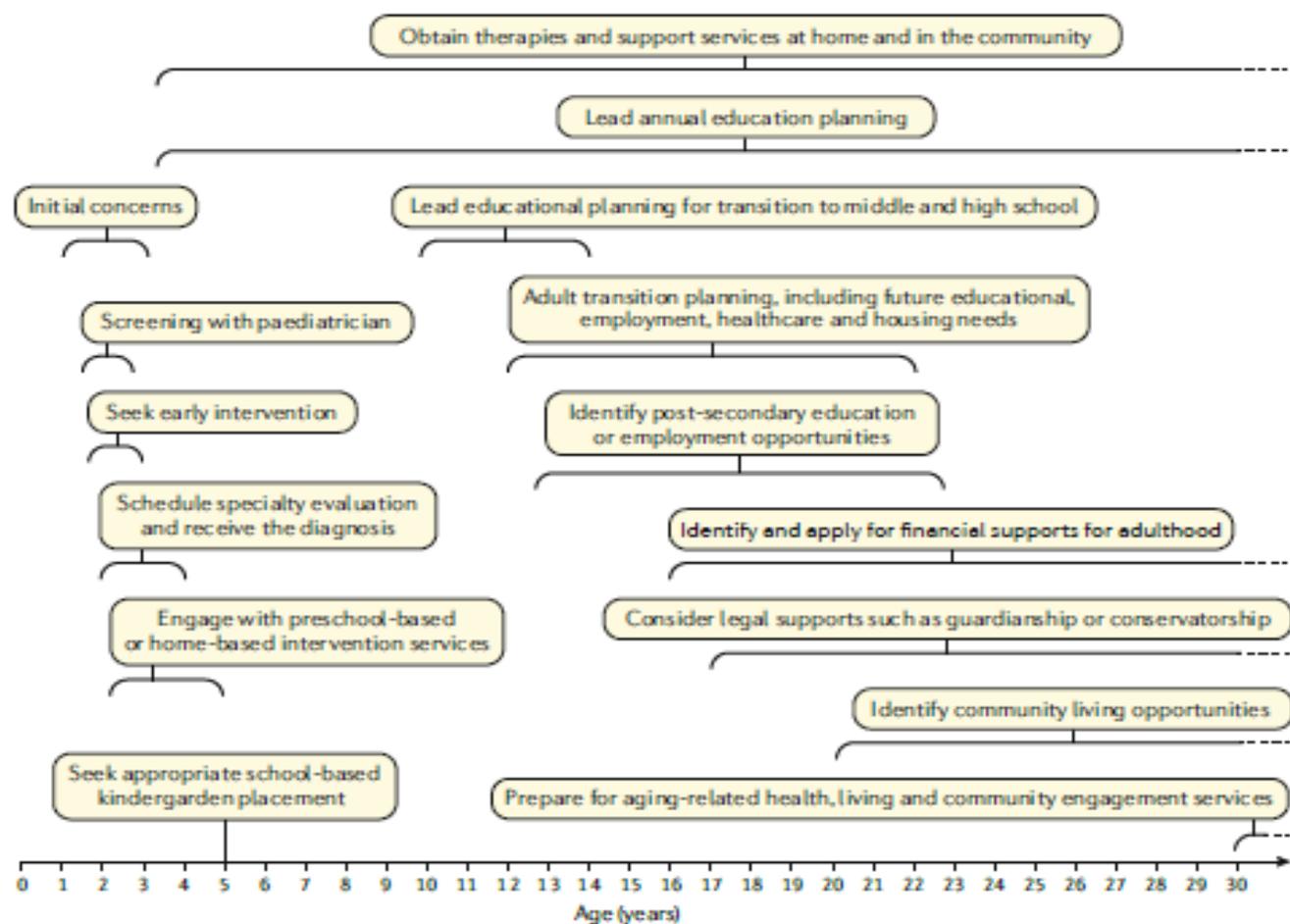


Fig. 6 | Major parental milestones in advocating and supporting their child with autism. Families of children and adults with autism have many decisions and expectations across the lifespan of their children, from seeking initial diagnostic evaluation and intervention to preparing for ageing-related services. These decisions vary across different cultures, regions and countries, and depend on many factors, including the resources and services available. However, several decisions are common across all regions, including low-income and middle-income countries, such as choices about who will care for their child if the parents are temporarily unable, the amount of time parents and other family members can spend with the child with autism versus meeting other needs, ways to modify their home environment to ensure the safety and independence of the individual with autism and the kinds of behavioural expectations that are most helpful for their child or adult. Of note, for many families, these choices and responsibilities are lifelong and are relevant for children, adolescents, adults and elders with autism.

Rapporto ASD e QI

Review di Fombonne:

- circa il **40- 50%** delle persone con ASD presenta una **Disabilità Intellettiva DI** (QI < 70);
- il resto QI nella norma o QI superiore alla norma.

Epidemiologia

Prevalenza Autismo

Primi studi (1966-1992): **4,4** su 10.000

Studi 1992-2001: **12,7** su 10.000

Studi 2011-2020: **62 - 100** su 10.000

Stima **1-2%** a livello globale

USA (2023) **1 su 36**

Italia (2023) **1 su 77**

Epidemiologia

·

No “epidemia” ma

- **modifiche nelle pratiche diagnostiche**
- **maggiore consapevolezza** a livello diagnostico
- attenzione agli indicatori e alla diagnosi precoci.

Prevalenze a confronto

DI	1 su 50	2%
ASD	1 su 100	1%
Altri disturbi di sviluppo (DSL, DSA, ADHD)		17%
<ul style="list-style-type: none">• Sindrome Down: 1 ogni 800• Diabete giovanile 1 ogni 400-500• Tumori infantili: 1,5 su 10.000		

Fattori demografici, razza e genere

Nessuna prevalenza etnica o geografica.

ASD: descritti in tutte le popolazioni mondiali e in tutti gli ambienti socio-culturali.

Sex-Ratio (rapporto maschi/femmine): **4/1**.

Associazione tra Sex-Ratio e QI

F con ASD in genere più basso QI

7:3 QI norma

4:4 DI lieve

3:5 DI moderata

2:1 DI grave

1:3 DI profonda

COMORBILITA'

Il **70%** delle persone con ASD presenta un altro disturbo in comorbilità:

Disturbo di sviluppo

Disturbi medici

Disturbi psichiatrici

Disturbi di personalità

Disturbi del comportamento

	Proportion of individuals with autism affected	Comments
Developmental		
Intellectual disability	~45%	Prevalence estimate is affected by the diagnostic boundary and the definition of intelligence (eg, whether verbal ability is used as a criterion) In individuals, discrepant performance between subtests is common
Language disorders	Variable	In DSM-IV, language delay was a defining feature of autism (autistic disorder), but is no longer included in DSM-5 An autism-specific language profile (separate from language disorders) exists, but with substantial inter-individual variability
Attention-deficit hyperactivity disorder	28–44%	In DSM-IV, not diagnosed when occurring in individuals with autism, but no longer so in DSM-5 Clinical guidance available
Tic disorders	14–38%	~6.5% have Tourette's syndrome
Motor abnormality	≤79%	See table 1
General medical		
Epilepsy	8–30%	Increased frequency in individuals with intellectual disability or genetic syndromes Two peaks of onset: early childhood and adolescence Increases risk of poor outcome Clinical guidance available
Gastrointestinal problems	9–70%	Common symptoms include chronic constipation, abdominal pain, chronic diarrhoea, and gastro-oesophageal reflux Associated disorders include gastritis, oesophagitis, gastro-oesophageal reflux disease, inflammatory bowel disease, coeliac disease, Crohn's disease, and colitis Clinical guidance available
Immune dysregulation	≤38%	Altered immune function, which interacts with neurodevelopment, could be a crucial biological pathway underpinning autism Associated with allergic and autoimmune disorders
Genetic syndromes	~5%	Collectively called syndromic autism Examples include fragile X syndrome (21–50% of individuals affected have autism), Rett syndrome (most have autistic features but with profiles different from idiopathic autism), tuberous sclerosis complex (24–60%), Down's syndrome (5–39%), phenylketonuria (5–20%), CHARGE syndrome (coloboma of the eye; heart defects; atresia of the choanae; retardation of growth and development, or both; genital and urinary abnormalities, or both; and ear abnormalities and deafness; 15–50%), Angelman syndrome (50–81%), Timothy syndrome (60–70%), and Joubert syndrome (~40%)
Sleep disorders	50–80%	Insomnia is the most common Clinical guidance available

Psychiatric		
Anxiety	42–56%	Common across all age groups Most common are social anxiety disorder (13–29% of individuals with autism; clinical guidance available) and generalised anxiety disorder (13–22%) High-functioning individuals are more susceptible (or symptoms are more detectable)
Depression	12–70%	Common in adults, less common in children High-functioning adults who are less socially impaired are more susceptible (or symptoms are more detectable)
Obsessive-compulsive disorder	7–24%	Shares the repetitive behaviour domain with autism that could cut across nosological categories Important to distinguish between repetitive behaviours that do not involve intrusive, anxiety-causing thoughts or obsessions (part of autism) and those that do (and are part of obsessive-compulsive disorder)
Psychotic disorders	12–17%	Mainly in adults Most commonly recurrent hallucinosis High frequency of autism-like features (even a diagnosis of autism spectrum disorder or pervasive developmental disorder) preceding adult-onset (52%) and childhood-onset schizophrenia (30–50%)
Substance use disorders	≤16%	Potentially because individual is using substances as self-medication to relieve anxiety
Oppositional defiant disorder	16–28%	Oppositional behaviours could be a manifestation of anxiety, resistance to change, stubborn belief in the correctness of own point of view, difficulty seeing another's point of view, poor awareness of the effect of own behaviour on others, or no interest in social compliance
Eating disorders	4–5%	Could be a misdiagnosis of autism, particularly in females, because both involve rigid behaviour, inflexible cognition, self-focus, and focus on details
Personality disorders*		
Paranoid personality disorder	0–19%	Could be secondary to difficulty understanding others' intentions and negative interpersonal experiences
Schizoid personality disorder	21–26%	Partly overlapping diagnostic criteria Similar to Wing's loners subgroup
Schizotypal personality disorder	2–13%	Some overlapping criteria, especially those shared with schizoid personality disorder
Borderline personality disorder	0–9%	Could have similarity in behaviours (eg, difficulties in interpersonal relationships, misattributing hostile intentions, problems with affect regulation), which requires careful differential diagnosis Could be a misdiagnosis of autism, particularly in females
Obsessive-compulsive personality disorder	19–32%	Partly overlapping diagnostic criteria
Avoidant personality disorder	13–25%	Could be secondary to repeated failure in social experiences

(Continues on next page)

	Proportion of individuals with autism affected	Comments
(Continued from previous page)		
Behavioural		
Aggressive behaviours	≤68%	Often directed towards caregivers rather than non-caregivers Could be a result of empathy difficulties, anxiety, sensory overload, disruption of routines, and difficulties with communication
Self-injurious behaviours	≤50%	Associated with impulsivity and hyperactivity, negative affect, and lower levels of ability and speech Could signal frustration in individuals with reduced communication, as well as anxiety, sensory overload, or disruption of routines Could also become a repetitive habit Could cause tissue damage and need for restraint
Pica	~36%	More likely in individuals with intellectual disability Could be a result of a lack of social conformity to cultural categories of what is deemed edible, or sensory exploration, or both
Suicidal ideation or attempt	11-14%	Risks increase with concurrent depression and behavioural problems, and after being teased or bullied
For version with full references, see appendix. DSM-IV–Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. DSM-5–Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition. * Particularly in high-functioning adults.		
Table 2: Common co-occurring conditions		

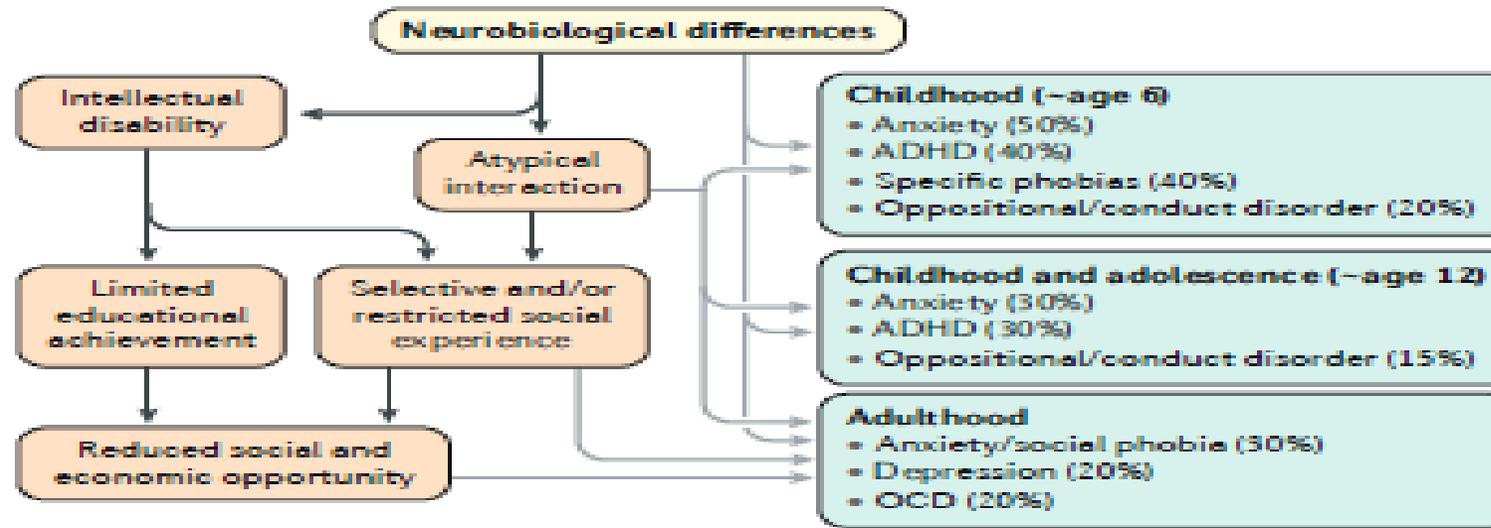
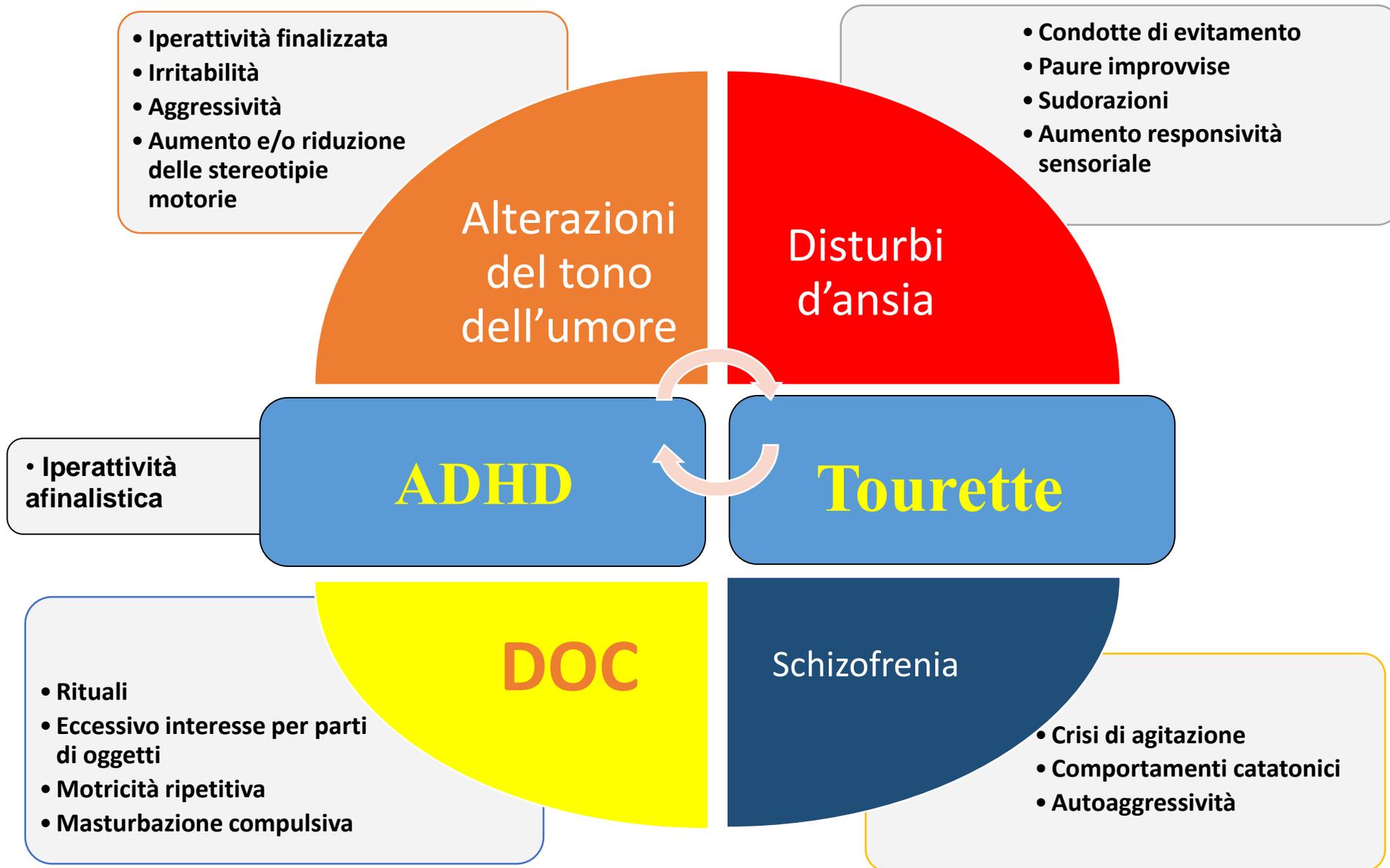


Fig. 5 | Co-occurring disorders. Primary and secondary disorders and disadvantage can accumulate through development in people with autism. These disorders can form additional targets for treatment and policy. Prevalence estimates are preliminary, derived from QUEST²⁰¹², SNAP^{2010,2013} and EDX²⁰¹² cohorts, but are limited by the fact that many are based on clinical populations or data that are inherently biased (such as US Medicaid data, in which billing for treatment is contingent on having a non-autism diagnosis) and few well-designed population studies exist. ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; OCD, obsessive-compulsive disorder.



Eziopatogenesi

“L’Autismo è un **disturbo dello sviluppo biologicamente determinato** che si traduce in un **funzionamento mentale atipico** che accompagna il soggetto per tutto il **suo ciclo vitale**” (SINPIA, 2005).

Indicatori epidemiologici di fattori eziologici di tipo neurobiologico:

- associazione con DI/RM (50% dei casi);
- associazione con epilessia (25-30%);
- aumentata prevalenza nei maschi (3,5-4:1);
- prevalenza simile in paesi e condizioni SES diverse.

- **Kanner** 1943 **Asperger** 1944
- Anni 1950 – 1960 ipotesi psicogenetiche (**Bettlheim**, 1967)
- 1964 **Rimbland** basi neurale dell'autismo
- 1977 primo studio di genetica comportamentale (**Folstein, Rutter**)
- Ereditabilita circa 90 %
- Studi 1990 – 2010 Ereditabilita **80 – 90 %** concordanza MZ : DZ 88% : 31%
- Studi dal 2010 Ereditabilita circa **50 – 70 %**
- Interazione Genetica e Ambiente

- Originariamente descritto sia da Leo **Kanner** che da Hans **Asperger** nei primi anni '40, l'autismo è una condizione definita dal punto di vista comportamentale, caratterizzata da difficoltà di comunicazione sociale e da comportamenti e interessi ripetitivi limitati.
- Fino ad oggi, la descrizione della condizione mantiene molto dell'essenza di come è stata definita all'inizio. Tuttavia, per altri aspetti, molto è cambiato nella comprensione dell'autismo.
- Per esempio: 1) ora sappiamo che *l'autismo raramente si verifica da solo*: la stragrande maggioranza degli individui con autismo mostrano anche altre condizioni, come altre condizioni del neurosviluppo o psichiatriche.
- 2) Per molte forme di autismo, la condizione esiste su un *continuum eziologico* con una variazione tipica dei tratti autistici nella popolazione generale.
- 3) Infine, *l'eterogeneità* all'interno dell'autismo stesso sembra essere il più grande ostacolo al progresso della comprensione di questa complessa condizione.

- Negli **anni '60**, la possibilità di influenze genetiche sull'autismo era generalmente respinta.
- Una convinzione che ha provocato molti danni era che l'autismo fosse causato da uno stile genitoriale freddo.
- Tuttavia, il riconoscimento che i ***tassi di autismo tra fratelli erano da 50 a 100 volte più alti rispetto al tasso di base di 2-4/10.000 della popolazione*** dell'epoca ha stimolato i primi studi di ***GENETICA COMPORTAMENTALE*** (gemelli, adottati, ecc.)

Studi su fratelli

Rischio di presentare un Disturbo dello Spettro Autistico

- per la popolazione generale: 1%.
- per fratelli di bambini autistici: **18%**.

Fattori GENETICI

Genetica Comportamentale

Genetica Molecolare

- Primo studio sui gemelli (21 coppie di gemelli dello stesso sesso) (**Folstein & Rutter, 1977**).
- I tassi di concordanza osservati erano notevolmente diversi per le coppie monozigoti (**MZ, 4 su 11; 36%**) e dizigoti (**DZ, 0 su 10; 0%**).
- Inoltre, lo studio ha dimostrato che ciò che è stato ereditato non era solo l'autismo grave, ma un più ampio insieme di differenze di sviluppo che coinvolgono *lo sviluppo sociale e di comunicazione accanto a modelli atipici di interessi*, ora indicato come il "**fenotipo autistico ampio**".
- Come quello per l'autismo strettamente definito, la concordanza per questo fenotipo autistico più ampio era molto più alto in coppie **MZ vs DZ (82% vs 10%)**, indicando una forte influenza genetica su ASD.

Genetica Comportamentale

Studi sui gemelli (Folstein e Rutter, 1977)

Confronto:

- 11 coppie di gemelli monozigoti (MZ) (conc. 4/11);
- 10 coppie di gemelli eterozigoti (EZ) (conc. 0/10).

Concordanze:

	Gemelli MZ	Gemelli EZ
AUTISMO	36%	0%
FENOTIPO AUTISTICO	82%	10%

Altri studi hanno replicato e confermato questi risultati

Autismo: disturbo con ***elevata ereditabilità*** (oltre **80%**).

- Questi risultati si sono tradotti in ***stime di ereditabilità di circa il 90%***, rendendo l'autismo una delle condizioni più ereditabili definite dal punto di vista comportamentale.
- Stime di alta ereditabilità (60 – 80 %) sono state successivamente osservate in molteplici studi con gemelli e con famiglie di grandi dimensioni.

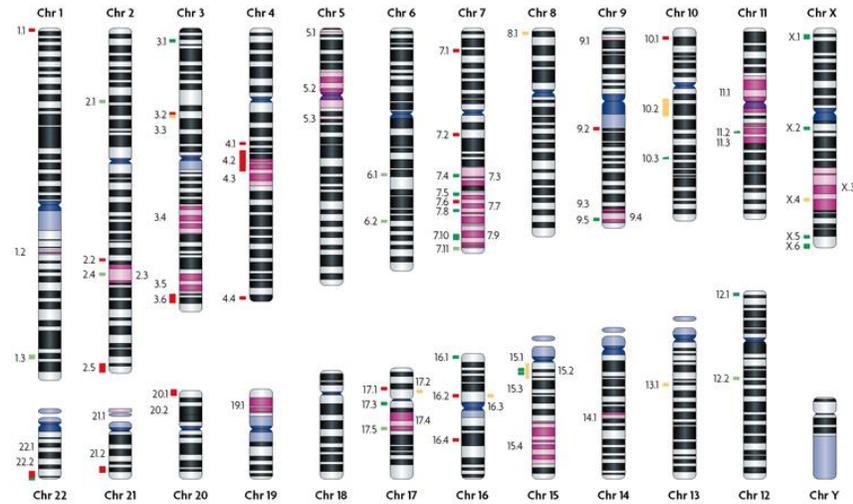
- Con l'accumularsi delle prove di fattori genetici nell'autismo/ disturbo dello spettro autistico (ASD), e con il progresso tecnologico nel campo della **GENETICA MOLECOLARE**, sono stati eseguiti i primi studi di genetica molecolare dell'ASD.
- Le indagini iniziali si sono basate sull'***analisi di linkage genetico di coppie di parenti affetti e su studi su famiglie multiplex***.
- Il primo locus genetico per l'ASD da tali studi è stato pubblicato nel **1998** (International Molecular Genetic Study of Autism Consortium, 1998).

Genetica Molecolare

- Mira all'identificazione di ***alleli di suscettibilità***.
Gli ASD sono caratterizzati da una predisposizione genetica complessa:
Non esiste un solo gene coinvolto nell'autismo
probabile interazione tra centinaia di loci di suscettibilità;
- Identificazione delle proteine e dei processi biochimici;
- Identificazione di fattori ambientali, grazie a conoscenza dei meccanismi neurobiologici;
- Consulenza genetica mirata .

- |
- **Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology**
- Brett S. **Abrahams** & Daniel H. **Geschwind (2008)**

- Autism is a ***heterogeneous*** syndrome defined by impairments in three core domains: social interaction, language and range of interests.
- Recent work has led to the identification of several ***autism susceptibility genes*** and an increased appreciation of the contribution of ***de novo and inherited copy number variation (CNV)***.
- Promising strategies are also being applied to identify ***common genetic risk variants***.
- ***Systems biology approaches***, including *array-based expression profiling*, are poised to provide additional insights into this group of disorders, in which heterogeneity, both genetic and phenotypic, is emerging as a dominant theme.



ID	Feature	Position	Refs	ID	Feature	Position	Refs	ID	Feature	Position	Refs
1.1	Loss	1p36	3	7.4	RELN	7q22	117-121	15.3	Gain	15q11-15q13	4
1.2	Linkage	1q21-1q23	116	7.5	MET	7q31	70,123	15.4	Linkage	15q22-15q26	5
1.3	DISC1	1q42	122	7.6	Loss	7q31	5	16.1	TSC2	16p13	110
2.1	NRXN1	2p16	5,34	7.7	Linkage	7q32-7q34	15	16.2	Loss	16p11	4,20,35,44
2.2	Loss	2q24	4	7.8	CADPS2	7q31	5,45	16.3	Gain	16p11	20,35,44
2.3	Linkage	2q24-2q31	57,58,112	7.9	Linkage	7q34-7q36	14,52,68	16.4	Loss	16q21	5
2.4	SLC25A12	2q24	124-126	7.10	CNTNAP2	7q35-7q36	37-40	17.1	Loss	17p12	5
2.5	Loss	2q37	4	7.11	EN2	7q36	129,130	17.2	Gain	17p12	107
3.1	OTXR	3p25	127,128	8.1	Gain	8p23	5	17.3	SLC6A4	17q11	131-134
3.2	Loss	3p14	4	9.1	Linkage	9p24	5	17.4	Linkage	17q11-17q21	51,54,135
3.3	Gain	3p14	4	9.2	Loss	9q12	5	17.5	ITGB3	17q21	136,137
3.4	Linkage	3q22	15	9.3	Linkage	9q33	5	19.1	Linkage	19p13	140
3.5	Linkage	3q25-3q27	138,139	9.4	Linkage	9q34	15	20.1	Loss	20p13	5
3.6	Loss	3q27-3q28	3	9.5	TSC1	9q34	110	20.2	Loss	20p13	5
4.1	Loss	4q21	3	10.1	Loss	10p14-10p15	4	21.1	Linkage	21q11	55
4.2	Loss	4q21-23	3	10.2	Gain	10q11-10q21	4	21.2	Loss	21q22	3
4.3	Linkage	4q22-4q25	15	10.3	PTEN	10q23	141	22.1	Loss	22q13	4
4.4	Loss	4q35	5	11.1	Linkage	11p12-11p13	5	22.2	SHANK3	22q13	21,22,142,143
5.1	Linkage	5p15	5	11.2	DHCR7	11q13	108	X.1	NLGN4X	Xp22	28
5.2	Linkage	5p13-5q11	140	11.3	Linkage	11q13-11q14	15	X.2	NLGN3	Xq13	28
5.3	Linkage	5q12	5	12.1	CACNA1C	12p13	24	X.3	Linkage	Xq21-Xq25	140
6.1	GRIK2	6q21	144-146	12.2	AVPR1A	12q14-12q15	147	X.4	Gain	Xq24	3
6.2	AH11	6q23	106	13.1	Gain	13q14	5	X.5	FMRI	Xq27	105,148
7.1	Loss	7p21	4	14.1	Linkage	14q23	149	X.6	MECP2	Xq28	109
7.2	Loss	7q11	3	15.1	UBE3A	15q11	102,103				
7.3	Linkage	7q22-7q32	52,111-113	15.2	GABRB3	15q12	25,114,115				

Syndrome	Gene(s) associated with the syndrome	Proportion of patients with the syndrome that have an ASD	Proportion of patients with an ASD that have the syndrome	Refs
15q duplication — Angelman syndrome	<i>UBE3A</i> (and others)	>40%	1–2%	101–103
16p11 deletion	Unknown	High	~1%	20, 35, 44
22q deletion	<i>SHANK3</i>	High	~1%	21, 22, 104
Cortical dysplasia-focal epilepsy syndrome	<i>CNTNAP2</i>	~70%	Rare	37
Fragile X syndrome	<i>FMR1</i>	25% of males; 6% of females	1–2%	105
Joubert syndrome	Several loci	25%	Rare	106
Potocki–Lupski syndrome	Chromosome position 17p11	~90%	Unknown	107
Smith–Lemli–Optiz syndrome	<i>DHCR7</i>	50%	Rare	108
Rett syndrome	<i>MECP2</i>	All individuals have Rett syndrome	~0.5%	109
Timothy syndrome	<i>CACNA1C</i>	60–80%	Unknown	24
Tuberous sclerosis	<i>TSC1</i> and <i>TSC2</i>	20%	~1%	110

The rates quoted in the table depend on the population that is being evaluated. For example, rates are higher in individuals from simplex families compared with multiplex families, and are higher in dysmorphic and mental retardation populations compared with idiopathic populations. ‘High’ is used for syndromes in which no good estimates exist (that is, only a handful of individuals with the syndrome in question have been identified). It should also be noted that none of the studies cited here indicates that assessment for the autism spectrum disorder (ASD) was performed blind to a patient’s primary diagnosis. An expanded version of the table with additional variables can be found in [Supplementary information S1](#) (table). *CACNA1C*, calcium channel voltage-dependent L type alpha 1C subunit; *CNTNAP2*, contactin associated protein-like 2; *DHCR7*, 7-dehydrocholesterol reductase; *FMR1*, fragile X mental retardation 1; *MECP2*, methyl CpG binding protein 2; *SHANK3*, SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3; *TSC1*, tuberous sclerosis 1; *TSC2*, tuberous sclerosis 2; *UBE3A*, ubiquitin protein ligase E3A.

Gene	Syndrome or mutation(s)	Replicated association	Analysis of variant	Mouse model	Other evidence	Total score
Promising						
AVPR1A	0	0	0	1	0	1
DISC1	0	0	0	1	0	1
ITGB3	0	1	0	0	0	1
AHI1	2	0	0	0	0	2
EN2	0	1	0	1	0	2
GRIK2	0	1	0	0	1; homozygous mutation results in non-syndromic mental retardation	2
NRXN1	2	0	0	0	0	2
SLC25A12	0	1	0	0	1; associated with neurite outgrowth, expression is upregulated in ASD brain	2
Probable						
CACNA1C	2	0	1	0	0	3
CNTNAP2	2	1	0	0	0	3
MET	0	1	1	0	1; expression reduced in brains of cases versus controls	3
OXTR	0	1	0	1	1; expression reduced in blood of cases versus controls	3
SHANK3	2	0	0	0	1; modulates glutamate-dependent reconfiguration of dendritic spines	3
SLC6A4	0	1	1	0	1; clinical benefit from inhibitors, variation linked to gray-matter volume	3
CADPS2	2	0	1	1	0	4
DHCR7	2	0	1	0	1; hypocholesterolaemia in a proportion of probands	4
FMR1	2	0	1	1	0	4
NLGN3	2	0	1	1	0	4
NLGN4X	2	0	1	1	0	4
PTEN	2	0	0	1	1; mutations result in abnormal structure and function of the synapse	4
TSC2	2	0	1	0	1; regulates dendrite morphology and function of glutamatergic synapses	4
GABRB3	2	1	0	1	1; expression is dysregulated in pervasive developmental disorders	5
MECP2	2	0	1	1	1; MECP2 deficiency causes reduced expression of UBE3A and GABRB3	5
TSC1	2	0	1	1	1; regulates dendrite morphology and function of glutamatergic synapses	5
UBE3A	2	0	1	1	1; expression is dysregulated in pervasive developmental disorders	5
RELN	2	1	1	1	1; levels reduced in brains of cases versus controls	6

Because the relationship to disease is most clear for rare variants, we biased our scoring accordingly. Genes associated with an autism spectrum disorder (ASD)-linked syndrome or mutation resulted in 2 points, whereas other lines of evidence resulted in 1 point. To qualify as a mouse model, 2 out of 3 core features were required to be present. The mean and standard deviation for evidence scores are 3.3 and 1.4, respectively. We assigned genes with scores greater than 3 as probable. Although we have done our best to systematically and comprehensively evaluate available data for each of the different molecules discussed, we recognize that these evidence scores are largely arbitrary. Together with unintended omissions of genes that are likely to be important in the ASDs, we hope that this table might serve as a useful starting point for discussion. *AHI1*, Abelson helper integration site 1; *AVPR1A*, arginine vasopressin receptor 1A; *CACNA1C*, calcium channel voltage-dependent L type alpha 1C subunit; *CADPS2*, Ca²⁺-dependent activator protein for secretion 2; *CNTNAP2*, contactin associated protein-like 2; *DHCR7*, 7-dehydrocholesterol reductase; *DISC1*, disrupted in schizophrenia 1; *EN2*, engrailed homeobox 2; *FMR1*, fragile X mental retardation 1; *GABRB3*, gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor beta 3; *GRIK2*, glutamate receptor ionotropic kainate 2 precursor; *ITGB3*, integrin beta 3; *MECP2*, methyl CpG binding protein 2; *MET*, met proto-oncogene; *NLGN3*, neuroligin 3; *NLGN4X*, neuroligin 4 X-linked; *NRXN1*, neurexin 1; *OXTR*, oxytocin receptor; *PTEN*, phosphatase and tensin homologue; *RELN*, reelin; *SHANK3*, SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3; *SLC25A12*, solute carrier family 25 (mitochondrial carrier, Aralar) member 12; *SLC6A4*, solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, serotonin) member 4; *TSC1*, tuberous sclerosis 1; *TSC2*, tuberous sclerosis 2; *UBE3A*, ubiquitin protein ligase E3A.

Locus	Endpoint	Statistics	Cohort (subsetting)	Best marker	Candidate genes	Refs
1q21–1q23	Asperger diagnosis	Z _{max} = 3.6 (p = 0.0002)	30 extended families of Finnish origin	D1S484	–	150
	ASD diagnosis	MLS = 2.6 (p = 0.002)	38 extended families (strict autism in 21)	D1S1653	–	138
2q24–2q31	ASD diagnosis	MLS = 4.8 (p = 2 × 10 ⁻⁵)	152 IMGSAC families (strict autism in 127)	D2S2188	CENTG2	112
	ASD diagnosis	NPL = 3.3 (p = 0.0005)	100 families (speech delay in 49)	D2S364	–	57
3q25–3q27	ASD diagnosis	MLS = 4.8 (p = 2 × 10 ⁻⁵)	38 extended families	D3S3037	–	138
	ASD diagnosis	NPL = 3.5 (p = 0.0003)	Large Utah pedigree with 7 affected children	rs1402229	–	139
5p13–5p14	ASD diagnosis	Z = 3.4 (p = 0.0003)	1181 AGP families (194 FC families with ≥2 children with strictly defined autism)	rs1968011	–	5
	ASD diagnosis	MLS = 2.5 (p = 0.003)	110 AGRE families	D5S2494	–	140
	ASD diagnosis	MLS = 2.5 (p = 0.003)	345 AGRE families	D5S1473	–	135
7q22–7q31	ASD diagnosis	MLS = 3.2 (p = 0.0006)	152 IMGSAC families	D7S477	RELN, MET, CADPS2	70,112,117–121,123
	ASD diagnosis	MLS = 3.1 (p = 0.0008)	170 IMGSAC families	D7S477	–	45,111
7q34–7q36	Age at first word	Z _{max} = 3.0 (p = 0.001)	152 AGRE families	D7S1824 to D7S3058	CNTNAP2, EN2	14,39,40,129, 130,151,152
	Age at first word	Z _{max} = 2.1 (p = 0.02)	291 AGRE families (including the 152 from above)	D7S2426	–	68
9q33–9q34	Age at first word	Z = 3.5 (p = 0.0002)	222 CPEA families	D9S164	–	15
	ASD diagnosis	Z = 3.3 (p = 0.0005)	1181 AGP families (741 male only)	rs536861	–	5
11p12–11p13	ASD diagnosis	Z = 4.0 (p = 3 × 10 ⁻⁵)	1181 AGP families (335 FC; batch CNV ^a)	rs1358054	–	5
	Social responsiveness score	Z _{max} = 3.2 (p = 0.0007)	99 AGRE families	ATA34E08	–	69
17q11–17q21	ASD diagnosis	MLS = 4.3 (p = 5 × 10 ⁻⁵)	257 AGRE families (148 male only)	D17S1294	ITGB3, SLC6A4	54,131–133, 136,137
	ASD diagnosis	MLS = 4.1 (p = 8 × 10 ⁻⁵)	91 AGRE families (48 male only)	D17S2180	–	51
	ASD diagnosis	MLS = 2.8 (p = 0.002)	345 AGRE families	D17S1800	–	135

^aAn attempt has been made to include all linkage peaks for which at least one study obtained a log₁₀ of odds (LOD) score > 3.0 and a second obtained a LOD > 2.0. LOD is a measure of significance given by the logarithm of the odds under the null (no linkage) and alternative (linkage present) hypotheses. P values for Z scores were obtained in R using the formula pnorm(-abs(Z)); pnorm refers to normal distribution with a mean of 0 and a standard deviation of 1 and abs refers to absolute value. Values for LOD scores were obtained in R using the formula 1/10^{LOD}. ^bBatch CNV refers to the analytic method that was used to identify and remove families with copy number variation (CNV). The candidate genes in the table are: CADPS2, Ca²⁺-dependent activator protein for secretion 2; CENTG2, centaurin gamma 2; CNTNAP2, contactin associated protein-like 2; EN2, engrailed homeobox 2; ITGB3, integrin beta 3; MET, met proto-oncogene; RELN, reelin; SLC6A4, solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, serotonin) member 4. Other abbreviations: AGP, Autism Genome Project; AGRE, Autism Genetic Resource Exchange; ASD, autism spectrum disorder; CPEA, Collaborative Programs of Excellence in Autism Network at the National Institutes of Health; FC, female containing; IMGSAC, International Molecular Genetic Study of Autism Consortium; MLS, multipoint LOD score; NPL, nonparametric LOD score.

Gene (map position)	Relevant findings [†]	Replication of results	Refs
<i>AVPR1A</i> (12q14–12q15)	A positional candidate for ASD and important in rodent social behaviour. Interacts with <i>OXTR</i> . Association with affection status ($p = 0.004$) and a quantitative trait — Vineland Subscale Score ($p = 0.007$)	No replication	147
<i>CNTNAP2</i> (7q35)	A positional candidate gene with observed mutations. mRNA distribution markedly different in human versus rodent species. Association with affection status ($p = 2 \times 10^{-5}$) and a quantitative trait — age at first word ($p = 0.05$)	Independent replication	37–41
<i>DISC1</i> (1q42)	A key gene in psychiatric disorders and functionally linked to neuroligin signalling. Associated with ASD in a Finnish isolate by family-based association ($p = 0.0007$) and a case–control analysis ($p = 9 \times 10^{-3}$)	No replication	122
<i>EN2</i> (7q36)	A positional candidate that is linked to cerebellar abnormalities in mutant mice. SNP and haplotype-based associations to affection in multiple cohorts ($p = 5 \times 10^{-4}$, 0.001 and 0.04)	Independent replication	129,130
<i>GABRB3</i> (15q11–15q12)	A positional candidate; dysregulated in Rett syndrome, Angelman syndrome and autism brain ²⁵ . Association with autism in multiple cohorts ($p = 0.0014$ and 0.0011)	Independent replication	25,114, 115
<i>GRIK2</i> (6q21)	A positional candidate that is linked to neuroligin signalling by PSD95. A rare homozygous mutation in an Iranian pedigree results in non-syndromic mental retardation. Association with autism in Caucasian ($p = 0.0002$) and Chinese populations ($p = 0.01$)	Independent replication	144,145
<i>ITGB3</i> (17q21)	Positional candidate involved in regulation of serotonin. Evidence for functional interaction with <i>SLC6A4</i> . Association with whole–blood serotonin levels in multiple populations ($p = 0.01$ and 0.0055) and autism ($p = 0.00076$)	Serotonin QTL replicated	136,137
<i>MET</i> (7q31)	Positional candidate and reduced expression in brains of cases versus controls. Association between promoter variant and affection status in two large family-based cohorts ($p = 0.0005$ and 0.001) and a case–control analysis ($p = 0.001$). A function difference was observed between the two alleles of the associated variant	Internal replication	70,123
<i>OXTR</i> (3p25)	Important in rodent social behaviour, reduced in blood of cases versus controls and interacts with <i>AVPR1A</i> . Association with affection status ($p = 0.0094$ and 5×10^{-5}) and a quantitative trait — intelligence quotient ($p = 0.0002$)	Association with affection status has been replicated	127,128
<i>RELN</i> (7q22)	Positional candidate and identification of rare variants among cases. Expression levels are reduced in brains of cases versus controls. Association with affection status by case–control analyses ($p = 0.001$) and family-based analyses ($p = 0.001$ and 0.002)	Independent replication	117–121
<i>SLC25A12</i> (2q24)	A positional candidate that is related to neurite outgrowth and is upregulated in the prefrontal cortex of autistic subjects. Association between affection status and both single SNPs ($p = 0.0094$ and 0.02) and haplotypes ($p = 5 \times 10^{-4}$ and 0.03)	Independent replication	124,126
<i>SLC6A4</i> (17q11)	A positional candidate that is involved in the regulation of serotonin. Variation in <i>SLC6A4</i> is linked to grey matter volume in the cortex. Evidence for functional interaction with <i>ITGB3</i> . Some clinical benefit is seen with <i>SLC6A4</i> inhibitors. Association between promoter variant and both affection status ($p = 0.007$ and 0.007) and cortical grey matter volume ($p = 0.004$). Rare variants transmitted to cases at greater than expected frequency	Replicated, although complex and controversial	131–134

[†]No single approach was used to identify the genes we highlight here, but there were three factors important in determining which genes were highlighted. First, the extent of statistical support. To limit type II error, we have not required genome-wide significant results for inclusion in the table. Because these genes were tested in either a regional-based or candidate-based fashion, we instead required within-study significance corrected for multiple comparisons. Second, the availability of convergent biological evidence and third, the presence of independent replication. Given the extreme heterogeneity in autism spectrum disorders (ASDs), negative findings were not used as evidence against other positive results and are not included here. [‡]Statistical significance of the findings is given by a p value; when multiple studies have been reported, the p value from each study is given. *AVPR1A*, arginine vasopressin receptor 1A; *CNTNAP2*, contactin associated protein-like 2; *DISC1*, disrupted in schizophrenia 1; *EN2*, engrailed homeobox 2; *GABRB3*, gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor beta 3; *GRIK2*, glutamate receptor ionotropic kainate 2 precursor; *ITGB3*, integrin beta 3; *MET*, met proto-oncogene; *OXTR*, oxytocin receptor; *RELN*, reelin; *SLC25A12*, solute carrier family 25 (mitochondrial carrier, Aralar) member 12; *SLC6A4*, solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, serotonin) member 4.

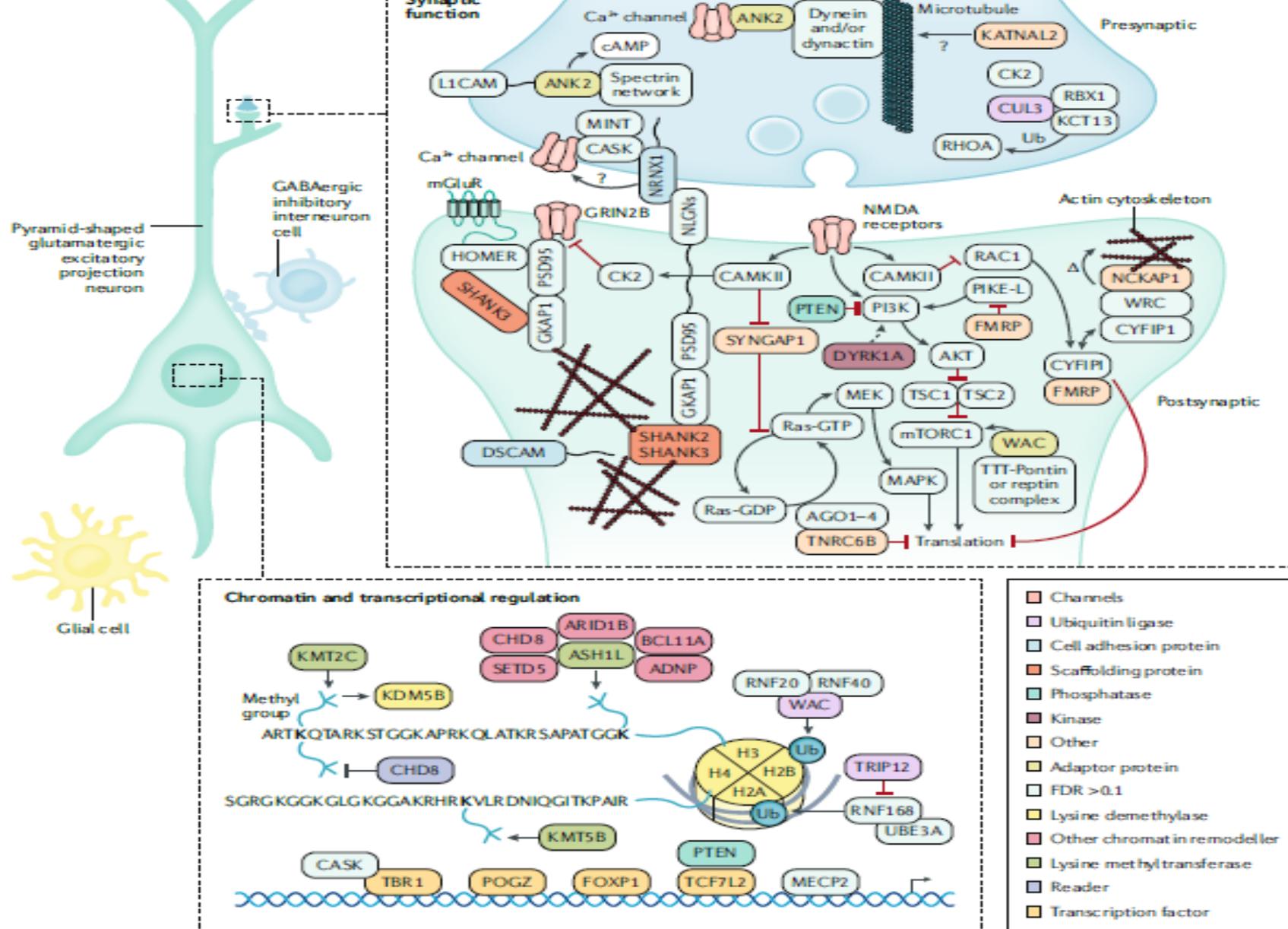


Fig. 3 | Encoded proteins associated with autism risk. Simplified schematic of the major cellular components of a neural circuit in the cerebral cortex, with a focus on pyramid-shaped glutamatergic excitatory projection neurons. Proteins encoded by selected high-confidence (false discovery rate <0.1) autism risk genes⁷⁶ and proteins encoded by selected syndromic autism genes have a role in these neurons during development. These proteins have a diverse intracellular distribution: those at the synapse have roles in cell adhesion, scaffolding and signalling. In addition, some of these proteins are

localized to the nucleus and have been shown, broadly, to mediate chromatin modification and transcriptional control. Syndromic autism genes include *FMR1* (encoding fragile X mental retardation protein; fragile X syndrome), *UBE3A* (encoding ubiquitin-protein ligase E3A; Angelman syndrome), *TSC1* and *TSC2* (encoding hamartin and tuberin; tuberous sclerosis complex), *PTEN* (encoding phosphatase and tensin homologue) and *MECP2* (encoding methyl-CpG-binding protein 2; Rett syndrome). GABA, γ -aminobutyric acid; Ub, ubiquitin. Adapted with permission from REF⁷⁶ Elsevier.

Neurobiologia dell'autismo

Fino al 1990 gli studi di neuroimaging erano condotti senza ipotesi specifiche e caratterizzati da tecniche a bassa risoluzione:

- TAC;
- SPEC.

Dal 1990:

- RMN (risoluzione 1mm³);
- fRMN;

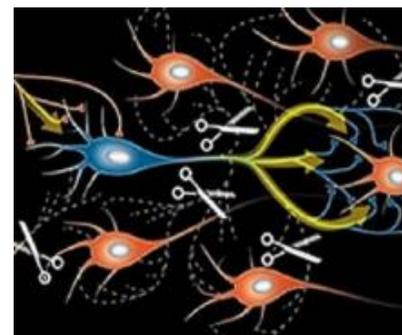
Ipotesi di compromissione dei sistemi neuronali selettivi e distribuiti.

Anomalie dimensioni cerebrali

Aumento precoce della circonferenza cranica (Kanner, 1943) e delle dimensioni cerebrali (confermato da studi con RMN) seguito da normalizzazione:

- Volume apparentemente normale alla nascita;
- aumento in età prescolare: volume cerebrale circa il 10% più grande in bambini con autismo di 3-4 anni;
- successiva riduzione in adolescenza (solo 1% più larga del normale).

Differenti fattori sono coinvolti nell'accrescimento cerebrale in diversi periodi evolutivi (dubbio se eccesso di neuroni o ridotto pruning sinaptico).



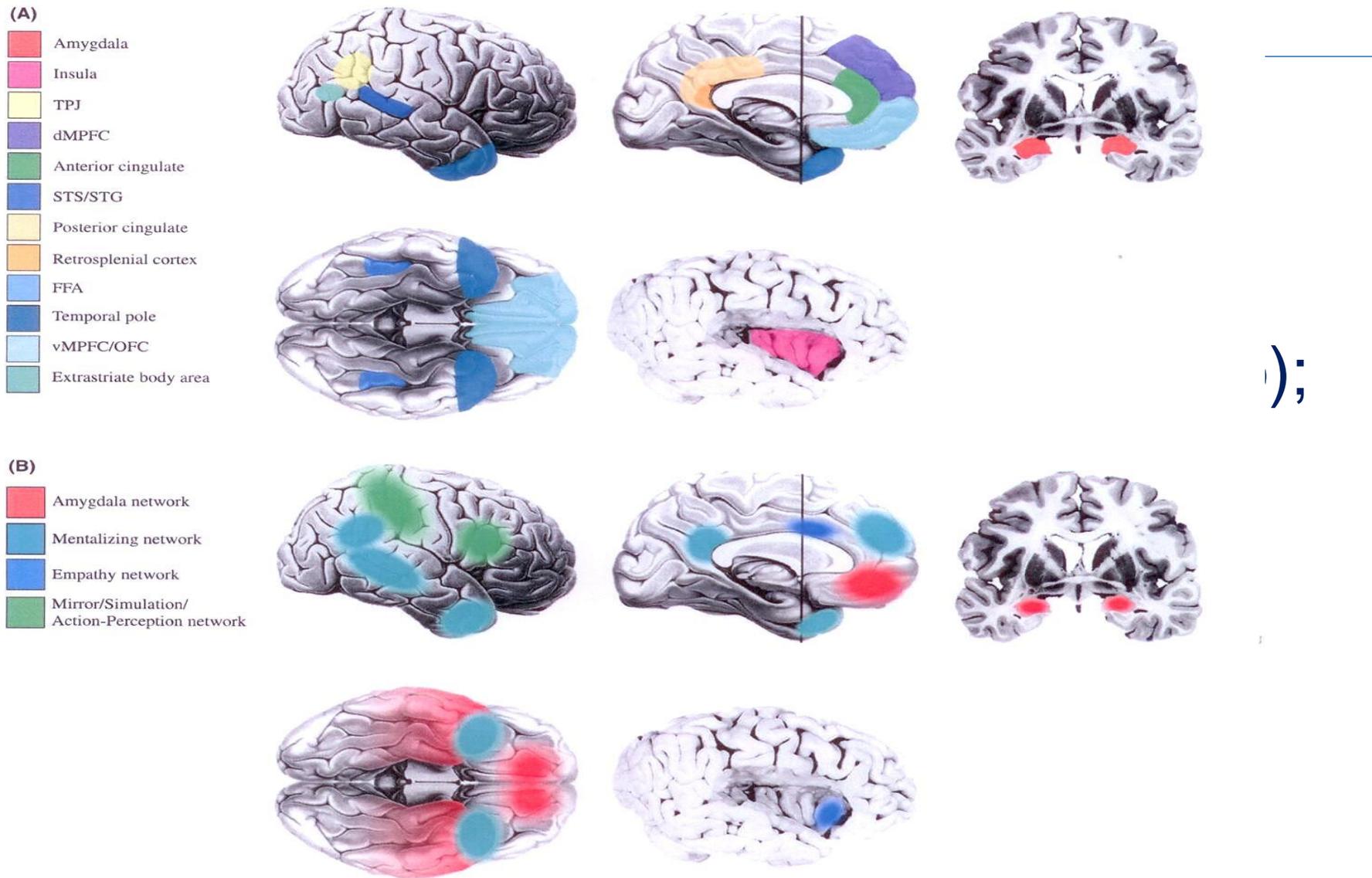


Figure 1 Kennedy and Adolph's delineation of the social brain in adulthood, identifying structures and four putative networks (Kennedy & Adolphs, 2012). TPJ, temporoparietal junction; dMPFC, dorsomedial prefrontal cortex; STS/STG, superior temporal sulcus/gyrus; FFA, fusiform face area; vMPFC/OFC, ventromedial prefrontal cortex/orbitofrontal cortex. Reproduced with permission of the authors and *Trends in Cognitive Sciences*, Vol. 16 (11), p. 561

Sistema limbico

Amigdala con altre regioni della corteccia limbica -> coinvolta nell'arousal emozionale e nell'elaborazione degli stimoli sociali (es. riconoscimento dei segni delle emozioni in altre persone).

L'**ipoattivazione** dell'amigdala sarebbe la causa della *scarsa motivazione sociale* riscontrata nei soggetti con autismo.

Aree corticali (“social brain”)

- Ipoattivazione globale aree frontali e temporali (flusso ematico)
- fRMN: regione temporale basale, lungo la zona laterale del GIRO FUSIFORME, implicata nell’elaborazione di visi umani.
- **FFA Fusiform Face Area**, ipoattiva (e correlata al grado di disabilità sociale e con prove di TdM)
- **STS Solco Temporale Superiore**, percezione segnali sociali dinamici.
- **PFC Corteccia Prefrontale** (mentalizzazione)

Studi su sistemi neurochimici

- Un terzo dei b. con autismo presenta un aumentato livello di SEROTONINA periferica;
- Non sono state osservate differenze su DOPAMINA e CATECOLAMINE;
- Ipotesi (non confermata) di collegamento tra livello di OPPIOIDI ENDOGENI e condotte di autolesionismo.

Fattori ambientali

Le situazioni relazionali, anche estreme, NON causano autismo.

Critica all'ipotesi di Bettelheim *La fortezza vuota* (1967):

“il fattore che precipita il bambino nell'autismo è il desiderio dei suoi genitori che egli non esista”

Studi su situazioni relazionali estreme

- A. Freud, S. Dann (1951) bambini che avevano trascorso periodi della prima infanzia nei campi di concentramento;
- W. Goldfarb (1945) bambini con esperienza di continui cambiamenti di famiglie adottive;
- S. Curtiss (1977) caso di Genie, tredicenne vissuta segregata in uno scantinato;
- Skuse D. (1984) casi di estrema deprivazione materiale e affettiva.

Rutter et al. (1999)

Quasi-autistic patterns following global privation

Studio longitudinale su 165 bb. provenienti da orfanotrofi rumeni.

- All'età di 4 anni 21 su 165 presentavano tratti autistici;
- All'età di 6 anni tali tratti non erano più riscontrabili.

Mahler (1968)

“è stupefacente la capacità del bambino sano di recuperare (...) di saper raccogliere anche l'ultima stilla della stimolazione umana”.

Genetica e Ambiente nei Disturbi dello spettro autistico

- ASD e *Psicopatologia dello sviluppo*
- Disturbo come *maladaptation*
- Approccio transazionale
- Esito determinato da molteplici fattori
- Timing della sensibilità ai fattori di rischio e di protezione
- Epigenetica
- Effetti additivi G-G E-E; GxE, rGE

- **G x E interazione**

- **rGE correlazione**

Passiva (genotipo influenza ambiente)

Attiva (genotipo seleziona ambiente)

Evocativa (genotipo influenza ambiente e induce altri a selezionare ambiente)

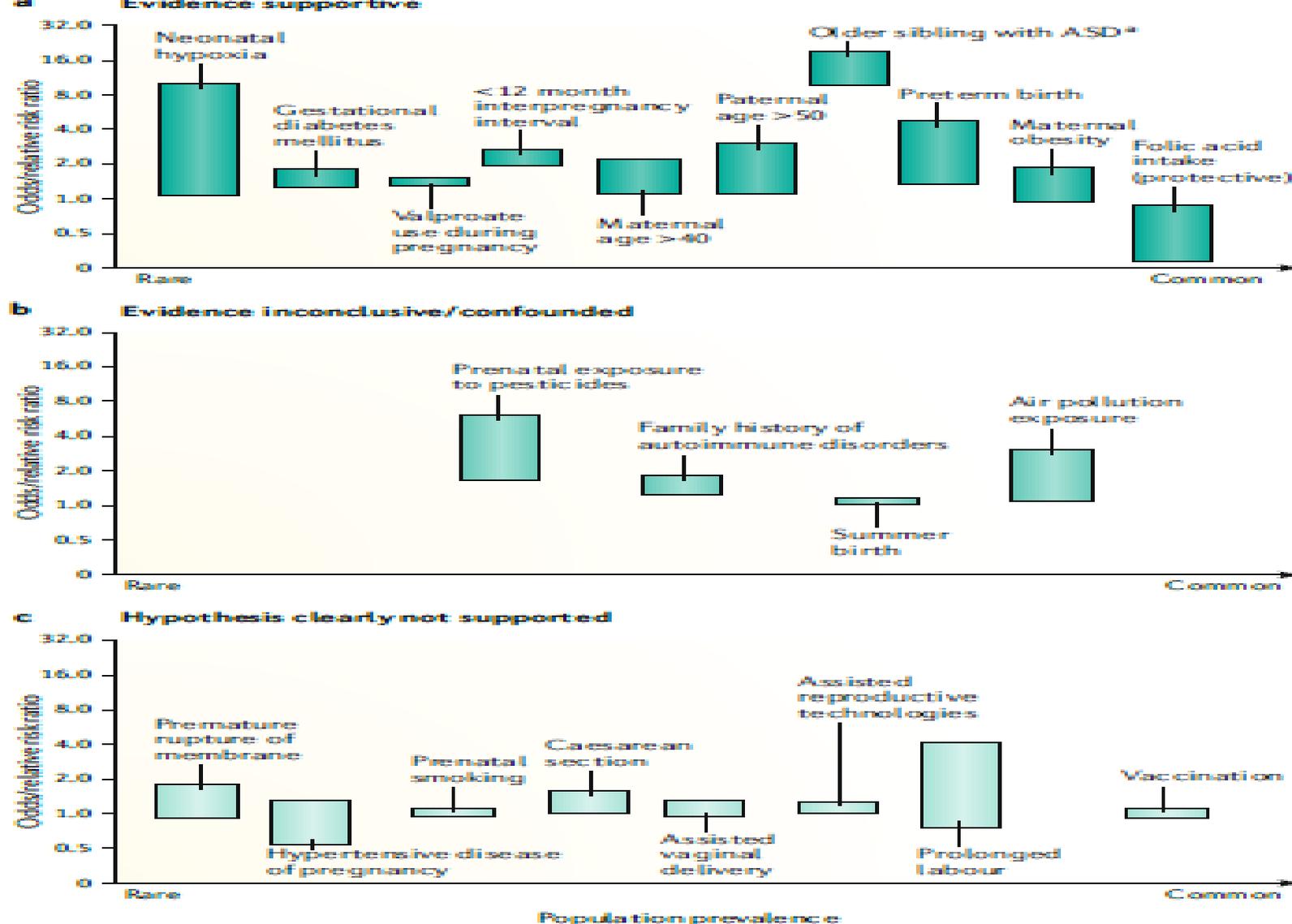


Fig. 2 | Environmental risk factors for autism. Data from studies aiming to identify risk factors for autism can be broadly split into three categories: those with evidence supporting an association (a), those with inconclusive evidence (b) and, importantly, those with no supporting evidence (c). Bars represent ranges. *Represents recurrence risk. Figure adapted from REF.¹⁶ with added findings from select reviews and empirical papers: neonatal hypoxia estimate²⁶⁸, childhood vaccines²⁶⁹, valproate use during pregnancy²⁶⁹, parent age estimates²⁷⁰, preterm birth estimate^{271,272}, maternal obesity estimate²⁷³, folic acid intake estimate²⁷⁴, siblings estimate^{275,276}, interpregnancy interval estimate²⁷⁷, assisted reproductive technologies estimate^{278,279}, pesticide and air pollution estimate²⁸⁰, and caesarean section estimate²⁸¹. Adapted from REF.¹⁶, CC-BY-4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Fattori prenatali

- **Età genitori**
- Età paterna
- Età materna

- **Intervallo tra gravidanze (< 12 mesi)**

- **Fattori esogeni**
- Valproato
- Sostanze chimiche tossiche
- SSRI ?

Fattori prenatali

- **Fattori endogeni** (unita materno-feto-placentare)
- Diabete materno
- Steroidi
- Disfunzione immunitaria

- **FATTORI PROTETTIVO**
- Acido folico

Fattori perinatali e postnatali

FATTORI PERINATALI

FATTORI POSTNATALI

- *PRECOCI*
- *TARDIVI*

Prospettive future

Risultati raggiunti:

- miglioramento nella **diagnosi** e nella valutazione;
- maggiore **integrazione** degli ambiti di ricerca (es. psicologia e neurobiologia);
- presenza e aggiornamento di **linee guida** affidabili;
- importanza attribuita al lavoro in collaborazione con i **genitori**.

1. Studio sullo sviluppo precoce

Esordio precoce e efficacia interventi tempestivi.

- Necessari: **studi prospettici** sin dalla nascita su bambini ad alto rischio (es. fratellini);

- **Processi evolutivi interagenti e sinergici:**

l'organizzazione cognitiva, emotiva, comportamentale e cerebrale riflette sia predisposizione a deficit che effetto di esperienze ambientali atipiche;

- **Studi longitudinali di follow-up** che potrebbero aiutare a differenziare le disabilità sociali ad esordio precoce dagli effetti secondari causati da tali disabilità.

2. Studio dei processi neuropsicologici

Modelli neuropsicologici cognitivi:

- Mentalizzazione (TdM)
- Funzioni Esecutive
- Deficit di coerenza centrale

Modelli neuropsicologici motivazionali:

- Motivazione sociale

2. Studio dei processi neuropsicologici

- studio su **abilità precoci di orientamento e motivazione sociale** al fine di comprendere diverse traiettorie evolutive;
I soggetti con autismo solo presentano DEFICIT nell'acquisizione di importanti abilità e un **PARTICOLARE STILE COGNITIVO**.
- studio delle **strategie di compenso** usate per elaborazione delle informazioni in contesti diversi;
- studio differenze tra performance in prove strutturate e adattamento alla **vita quotidiana**: utili per comprendere strategie di generalizzazione.

3. Ricerche integrate

Obiettivo degli studi:

collegare analisi dei diversi livelli (geni, cervello, cognizione e comportamento) al fine di **integrare metodologie** neurobiologiche e psicologiche.

Es. studi di neuroimaging funzionale, neurofisiologici, neuropsicologici potranno fornire dati per comprensione dei processi atipici di elaborazione delle informazioni.

La comprensione dell'accelerato accrescimento cerebrale postnatale rende necessario un modello di psicopatologia evolutiva relativo ai pattern di organizzazione cerebrale, cognitiva e comportamentale nei primi anni di vita.

4. La diagnosi e il decorso

Necessari:

- studi su diagnosi precoce che considerino i sintomi e i processi psicologici e neurobiologici specifici;
- studi longitudinali standardizzati per comprendere il decorso degli ASD e i fattori di mediazione degli esiti.

5. Trattamento

Questo ambito è il più importante per la ricaduta clinica e difficile da condurre.

Studiare efficacia, *effectiveness*, e rapporto costo beneficio dei diversi interventi.

Superare distanza tra ricerca e pratica clinica.

GRAZIE