

Dedicato alla memoria di ERNESTO BURGIO, pediatra e ricercatore, instancabile studioso delle relazioni tra ambiente, genetica e neurosviluppo, e sempre vicino ai bambini e alle loro famiglie.

(A. Verri)

Disturbo dello spettro autistico: diagnosi, cause e rapporto con le aneuploidie dei cromosomi sessuali

1) Che cos'è il disturbo dello spettro autistico?

La prima descrizione sistematica dell'autismo infantile si deve a Leo Kanner, che nel 1943 segnalò un gruppo di 11 bambini con un quadro clinico caratterizzato da difficoltà di “contatto affettivo”, cui si associavano comportamenti stereotipi e ripetitivi e compromissione del linguaggio, alterato nella sua capacità di comunicazione. Il quadro descritto da Kanner divenne rapidamente noto come sindrome di Kanner, o disturbo autistico (Harris, 2018).

Fin dalle prime descrizioni l'autismo venne considerato un *disturbo dello sviluppo*, come la disabilità intellettiva o la paralisi cerebrale infantile, inerente soprattutto alla comunicazione sociale e le capacità relazionali; tuttavia, inizialmente si ipotizzò che potesse essere la conseguenza di una privazione psicosociale. La ricerca clinica ha in seguito confermato nei bambini autistici una compromissione del neurosviluppo, che si manifesta a partire dai primi anni di vita, con una ampia variabilità dal punto di vista sintomatologico.

2) Perché si parla di “spettro”?

Proprio l'ampia variabilità del quadro clinico ha condotto alla denominazione di “disturbo dello spettro autistico” (in inglese **Autism Spectrum Disorder, ASD**), secondo il DSM-5 (2013) e il DSM-5-TR (2022). Lorna Wing fu la prima, negli anni '80, ad utilizzare il termine “spettro”, termine che riflette l'ampia diversità delle esperienze autistiche e dei bisogni. Lo spettro autistico comprende condizioni che nelle precedenti classificazioni diagnostiche erano considerate distinte — disturbo autistico, sindrome di Asperger, disturbo disintegrativo della fanciullezza e disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato (PDD-NOS) —, ma che oggi sono ricomprese nella diagnosi unitaria di Disturbo dello Spettro Autistico (vedi Tabella 1).

Dal punto di vista clinico, l'ASD è caratterizzato da deficit significativi in diverse aree:

1. deficit della comunicazione sociale reciproca e delle interazioni sociali in contesti multipli
2. interessi ristretti e/o ripetitivi, comportamenti stereotipati e resistenti al cambiamento (insistenza sulla ripetitività e sull'immutabilità)

A questi sintomi si associa una compromissione sensoriale, con iper- o iporesponsività sensoriale. Le alterazioni della responsività sensoriale rappresentano oggi uno dei criteri diagnostici dell'ASD e possono manifestarsi come iperreattività, iporeattività, oppure ricerca insolita di stimoli sensoriali.

Lo sviluppo del linguaggio è gravemente compromesso nel 25–30% dei casi, che rimangono minimamente verbali o non sviluppano un linguaggio funzionale, mentre molti altri acquisiscono un linguaggio formale, ma presentano persistenti difficoltà pragmatiche e conversazionali.

Nel valutare il disturbo dello spettro autistico, oggi si attribuisce particolare rilievo non solo alla presenza o assenza del linguaggio verbale, ma soprattutto alla qualità della comunicazione e all'uso pragmatico del linguaggio, cioè alla capacità di usare il linguaggio in modo adeguato alla situazione e all'interlocutore. La pragmatica del linguaggio riguarda l'uso sociale della comunicazione: significa saper usare parole, gesti, sguardo e tono della voce per entrare in relazione con gli altri. Non conta soltanto quante parole un bambino conosce, ma come le usa per chiedere, raccontare, rispondere, condividere emozioni e partecipare a una conversazione.

Anche nei bambini che acquisiscono un linguaggio formalmente adeguato possono persistere difficoltà conversazionali e comunicative, talora associate a ecolalia, inversioni pronominali, uso stereotipato di parole o frasi e difficoltà nell'adattare il linguaggio al contesto sociale. In alcuni casi il linguaggio può andare incontro a regressione, spesso tra i 12 e i 24 mesi, talora insieme ad altri aspetti dello sviluppo comunicativo, sociale o adattivo, nel bambino con ASD.

Il rapporto maschio/femmina nell'ASD è compreso fra 4 e 5:1 e varia a seconda della presenza o assenza di disabilità intellettiva concomitante. Il livello intellettivo è variabile, dalla disabilità grave all'intelligenza elevata; nel 30-50% dei casi, comunque, il quoziente intellettivo è inferiore a 70, quindi rientra nel range della disabilità intellettiva.

Circa **20–30%** dei ragazzi autistici sviluppa crisi epilettiche soprattutto in epoca adolescenziale.

Il rischio è maggiore:

- nelle persone con disabilità intellettiva;
- nel sesso femminile;
- nelle forme sindromiche.

La sordità è più frequente nei soggetti autistici ed è sempre da indagare nella valutazione clinica; va inoltre escluso il *mutismo elettivo*, che si manifesta soltanto in determinati ambienti, quali ad esempio la scuola.

Considerando l'aumento della prevalenza negli ultimi anni (attualmente 1:31 negli Stati Uniti), vanno tenuti ben presenti i cosiddetti “segni di allarme”, che consentono una diagnosi precoce (American Academy of Neurology, 2000):

1. mancanza di balbettio o di attività gestuale prima dei 12 mesi;
2. mancanza di parole singole prima dei 16 mesi;
3. mancanza di parola-frase a 24 mesi;

4. perdita del linguaggio o della capacità di socializzazione a qualsiasi età.

Importante è osservare le caratteristiche del gioco, che nel bambino autistico è spesso stereotipato e ripetitivo: il bambino autistico non è in grado di sviluppare il gioco simbolico.

Frith (1989) propone di considerare il linguaggio non soltanto come un mezzo tecnico di espressione, ma come manifestazione della capacità di comunicare intenzionalmente. L'autismo, in questa prospettiva, è visto come un disturbo della comunicazione più che del linguaggio in sé.

EVOLUZIONE DELLE CARATTERISTICHE DIAGNOSTICHE (tabella 1)

Aspetto	DSM-IV-TR (2000)	DSM-5-TR (2022)
Categorie diagnostiche	Disturbo autistico; sindrome di Asperger; disturbo disintegrativo della fanciullezza; disturbo pervasivo dello sviluppo NAS.	Un'unica categoria: disturbo dello spettro autistico (ASD) .
Criteri principali	Tre aree distinte: interazione sociale, comunicazione, comportamenti ripetitivi e interessi ristretti.	Due aree combinate: comunicazione e interazione sociale; comportamenti, interessi o attività ristretti e ripetitivi.
Numero minimo di criteri richiesti	Almeno 6 sintomi totali, con specifiche per ciascuna area.	Tutti i criteri dell'area A + almeno 2 criteri dell'area B.
Livelli di gravità	Non previsti.	Tre livelli di gravità: richiede supporto, supporto sostanziale, supporto molto sostanziale.
Età di esordio	Prima dei 3 anni.	Presente nella prima infanzia, ma può manifestarsi pienamente più tardi.
Comorbidità	Possibile diagnosi separata di disabilità intellettiva o ritardo linguistico.	L'ASD può coesistere con disabilità intellettiva o ritardo del linguaggio, ma i deficit sociali devono essere superiori a quelli attesi.
Approccio diagnostico	Basato su osservazione clinica e comportamento.	Basato su funzionamento sociale e comunicativo , con attenzione alla variabilità individuale .
Concetto di spettro	Non esplicitamente definito.	Esplicitamente introdotto: l'autismo è visto come continuum di gravità e manifestazioni .

*Nota: Con il DSM-5 (2013), confermato dal DSM-5-TR (2022), le precedenti categorie diagnostiche — disturbo autistico, sindrome di Asperger, disturbo disintegrativo della fanciullezza e disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato (PDD-NOS) — sono state riunite nella diagnosi unitaria di **Disturbo dello Spettro Autistico (Autism Spectrum Disorder, ASD)**. Questa revisione riflette le evidenze scientifiche secondo cui tali condizioni rappresentano manifestazioni diverse di uno stesso continuum neuroevolutivo, caratterizzato da differente gravità, variabilità clinica e diversi bisogni di supporto.*

3) Che cosa significa neurodiversità?

Negli ultimi anni il concetto di *neurodiversità* ha assunto crescente rilevanza nel dibattito scientifico, sociale ed etico relativo ai disturbi del neurosviluppo, in particolare al disturbo dello spettro autistico. Il termine, introdotto alla fine degli anni Novanta dalla sociologa australiana Judy Singer, propone di

considerare le differenze nel funzionamento neurologico come una componente naturale della variabilità umana piuttosto che esclusivamente come espressione di una patologia.

La prospettiva della neurodiversità ha avuto un impatto significativo nel promuovere i diritti delle persone autistiche, contrastare la stigmatizzazione e favorire modelli di inclusione sociale e scolastica. Essa pone l'accento sul rispetto dell'identità individuale, sull'autodeterminazione e sulla valorizzazione delle capacità e dei punti di forza delle persone neurodivergenti.

È tuttavia opportuno distinguere il paradigma della neurodiversità, che rappresenta principalmente un modello sociologico e culturale, dal modello clinico e biologico del disturbo dello spettro autistico. Quest'ultimo identifica una condizione del neurosviluppo definita da criteri diagnostici condivisi e sostenuta da un'ampia evidenza scientifica che documenta il contributo di fattori genetici, neurobiologici ed epigenetici. In numerosi casi l'ASD si associa inoltre a condizioni mediche o genetiche identificabili, quali sindromi cromosomiche, malattie monogeniche o altre patologie del neurosviluppo, che richiedono un appropriato inquadramento diagnostico e specifici interventi clinici. Le due prospettive non devono essere considerate necessariamente contrapposte. Il riconoscimento della dignità, dei diritti e dell'inclusione delle persone autistiche è pienamente compatibile con la ricerca delle basi biologiche del disturbo, con la diagnosi precoce e con l'offerta di interventi terapeutici e riabilitativi fondati sulle migliori evidenze scientifiche.

4) Quali sono le possibili cause del disturbo dello spettro autistico?

Eziologia multifattoriale: fattori genetici, neurobiologici, epigenetici e ambientali

Il disturbo dello spettro autistico ha un'eziologia eterogenea e multifattoriale. La ricerca biomedica indica il contributo di fattori genetici, neurobiologici, epigenetici e ambientali, che possono interagire tra loro durante le fasi precoci dello sviluppo cerebrale. (Burgio, 2018) In questa prospettiva, il modello clinico dell'ASD non si contrappone al paradigma della neurodiversità, ma risponde all'esigenza di comprendere i meccanismi biologici del disturbo, riconoscere eventuali condizioni mediche associate e orientare la valutazione diagnostica e gli interventi.

Il ruolo della genetica

L'autismo è una condizione ad elevata ereditarietà, ma la sua architettura genetica è complessa ed eterogenea. Accanto a rare varianti monogeniche o cromosomiche ad alto impatto, molti casi sembrano derivare dall'effetto combinato di numerose varianti comuni, ciascuna con un contributo limitato al rischio complessivo. Questa complessità spiega perché nessun singolo gene o singola variante sia sufficiente a rendere conto della maggior parte dei casi di ASD e perché il profilo clinico possa variare ampiamente da un individuo all'altro.

L'ereditarietà di un fenotipo autistico più ampio, che può comprendere lievi differenze nella comunicazione sociale, nella cognizione e nelle funzioni esecutive, sostiene l'ipotesi che fattori poligenici additivi contribuiscano a molti casi di ASD. Questa osservazione aiuta a spiegare la continuità tra tratti subclinici presenti nella popolazione generale e quadri clinici che soddisfano pienamente i criteri diagnostici.

I fattori genetici coinvolti nello sviluppo dell'ASD possono agire attraverso meccanismi diversi e spesso concomitanti, tra cui mutazioni geniche, variazioni del numero di copie, alterazioni cromosomiche e modificazioni epigenetiche. Questi meccanismi influenzano l'espressione e la regolazione di geni coinvolti nello sviluppo cerebrale, nella comunicazione neuronale, nella formazione delle sinapsi e nella plasticità dei circuiti nervosi (Wang, 2025).

Un ulteriore ambito di ricerca riguarda le proteine leganti l'RNA, coinvolte nella regolazione dello splicing e quindi nella produzione di diverse isoforme proteiche a partire dagli stessi geni. Una loro alterata regolazione può interferire con processi rilevanti per lo sviluppo neuronale e contribuire alla suscettibilità ai disturbi del neurosviluppo, incluso il disturbo dello spettro autistico.

Anche gli RNA non codificanti, che regolano l'espressione genica senza essere tradotti in proteine, sono oggetto di crescente interesse nello studio dell'ASD. Alcuni studi hanno descritto profili di espressione alterati in sottogruppi di individui con ASD, suggerendone il possibile ruolo come marcatori biologici o come elementi coinvolti nei meccanismi di regolazione del neurosviluppo; il loro impiego diagnostico, tuttavia, richiede ancora ulteriori conferme.

Nel complesso, le alterazioni dei meccanismi genetici, epigenetici e post-trascrizionali possono interferire precocemente con i processi di sviluppo cerebrale e contribuire alla grande variabilità clinica osservata nei bambini con ASD.

Condizioni genetiche o mediche associate

Una causa genetica o medica identificabile è documentabile solo in una minoranza dei casi, stimata intorno al 10%, tradizionalmente indicati come forme di autismo sindromico. In questi quadri l'ASD si inserisce all'interno di una condizione più ampia, riconoscibile per caratteristiche cliniche, neurologiche, dismorfiche o genetiche specifiche. Tra le associazioni più note vi sono la sindrome dell'X fragile e la sclerosi tuberosa, mentre altre condizioni genetiche o cromosomiche sono descritte con frequenza minore.

Tra le condizioni associate possono essere ricordate:

- duplicazione 15q, sindrome di Down, sindrome di Angelman e sindrome di Prader-Willi;
- neurofibromatosi, ipomelanosi di Ito, sindrome di Joubert, sindrome di Moebius e sindrome di Williams;
- sindrome di Sotos, sindrome di Cornelia de Lange, fenilchetonuria, sindrome di Smith-Lemli-Opitz e sindrome di Nance-Horan.

Più recentemente è stato proposto di superare la definizione tradizionale di autismo sindromico a favore di una classificazione più strettamente basata sulla genetica. Questo approccio mira a descrivere con maggiore precisione la penetranza delle varianti, la variabilità dei profili neurocomportamentali e il rapporto tra specifiche condizioni genetiche e manifestazioni cliniche dell'ASD (Fernandez e Scherer, 2017).

Fattori ambientali ed epigenetici

Lo studio delle relazioni gene-ambiente ha identificato diverse condizioni associate a un aumento del rischio di ASD, soprattutto quando l'esposizione avviene durante la gravidanza o in fasi precoci dello sviluppo. Tra i fattori descritti in letteratura vi sono:

- età paterna o materna avanzata;
- assunzione di alcuni farmaci anticonvulsivanti o di talidomide durante la gravidanza;
- alterazioni del sistema immunitario materno;
- esposizione prenatale a inquinanti atmosferici o pesticidi;
- eventi avversi del periodo peri- o postnatale.

Questi fattori non agiscono in modo isolato, ma possono interagire con la predisposizione genetica individuale. Le esposizioni ambientali, soprattutto quando si verificano in periodi critici dello sviluppo prenatale o perinatale, possono contribuire a modificazioni epigenetiche capaci di modulare l'espressione genica e di influenzare il neurosviluppo (Emberti Gialloreti, 2019).

È importante sottolineare che l'identificazione di fattori associati a un aumento del rischio non implica necessariamente un rapporto causale diretto. L'ASD deve essere considerato il risultato di una complessa interazione tra vulnerabilità genetica, processi neurobiologici precoci, regolazione epigenetica e fattori ambientali.

Non è stata identificata alcuna correlazione causale tra vaccinazioni e disturbo dello spettro autistico. Proprio la natura multifattoriale dell'ASD rende necessario, sul piano clinico, un percorso diagnostico accurato, capace di integrare l'osservazione del comportamento con la ricostruzione dello sviluppo, la valutazione delle competenze comunicative e cognitive e l'eventuale ricerca di condizioni mediche o genetiche associate.

5) Diagnosi

La natura eterogenea e multifattoriale dell'ASD richiede un percorso diagnostico integrato, fondato innanzitutto sull'osservazione clinica del comportamento e del funzionamento socio-comunicativo. La diagnosi non si basa su un singolo segno o su un esame di laboratorio, ma sulla ricostruzione dello sviluppo del bambino, sull'analisi delle competenze comunicative, sociali, cognitive e adattive e sulla valutazione dell'eventuale presenza di condizioni neurologiche, genetiche o mediche associate. Una diagnosi tempestiva consente di definire più precocemente un piano terapeutico e riabilitativo personalizzato.

Il sospetto diagnostico deve essere approfondito mediante una valutazione neuropsichiatrica e psicodiagnostica completa. Questa valutazione integra colloquio anamnestico con i genitori, osservazione diretta del bambino, esame dello sviluppo, valutazione cognitiva, linguistica e adattiva e, quando indicato, l'impiego di strumenti standardizzati. Tra gli strumenti più utilizzati vi sono l'[Autism Diagnostic Observation Schedule, seconda edizione](#) (ADOS-2), per l'osservazione strutturata del comportamento comunicativo e sociale, l'[Autism Diagnostic Interview-Revised](#) (ADI-

R), come intervista anamnestica ai genitori, e scale di supporto come la [Childhood Autism Rating Scale, seconda edizione](#) (CARS-2). Per lo screening precoce, soprattutto nei bambini piccoli, può essere utilizzata la [Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised with Follow-Up](#) (M-CHAT-R/F), mentre questionari come il [Social Communication Questionnaire](#) (SCQ) possono contribuire a orientare l'invio a una valutazione specialistica.

Gli strumenti di screening e le scale standardizzate non sostituiscono il giudizio clinico, ma aiutano a rendere più sistematica la raccolta delle informazioni e a documentare il profilo funzionale del bambino. In particolare, occorre distinguere tra strumenti utili a individuare precocemente un rischio evolutivo e strumenti impiegati all'interno di una valutazione diagnostica specialistica. Il percorso deve inoltre considerare la possibile presenza di disabilità intellettiva, ritardo o disturbo del linguaggio, disturbi sensoriali, epilessia, difficoltà motorie, disturbi del sonno o altre condizioni associate.

Negli ultimi anni si è sviluppato un crescente interesse per l'uso del *tracciamento oculare* (*eye tracking*) come possibile strumento di supporto alla valutazione dell'ASD. Questa tecnologia consente di registrare in modo oggettivo i pattern di esplorazione visiva, l'attenzione verso stimoli sociali e non sociali, la fissazione dello sguardo e le strategie di scansione delle immagini. Alcuni studi suggeriscono che specifici indici di tracciamento oculare possano contribuire all'identificazione precoce dei bambini a rischio, soprattutto se integrati con la valutazione clinica e con strumenti standardizzati. Tuttavia, l'eye tracking non sostituisce la diagnosi clinica: va considerato un possibile biomarcatore comportamentale e uno strumento complementare, ancora da validare pienamente per l'uso routinario nei diversi contesti clinici.

Accanto agli indicatori socio-comunicativi, la valutazione diagnostica deve prestare attenzione anche ai segnali motori precoci. Difficoltà di coordinazione, imitazione motoria, controllo posturale, prassie, motricità fine e andatura possono comparire già nelle prime fasi dello sviluppo e influenzare l'autonomia e la partecipazione del bambino. Le metodiche di analisi del movimento, basate su videoregistrazioni, sensori indossabili, sistemi di acquisizione del movimento e algoritmi di apprendimento automatico, stanno esplorando la possibilità di identificare marcatori motori digitali utili per il riconoscimento precoce dell'ASD. Anche in questo caso, però, si tratta di strumenti promettenti ma non sostitutivi dell'osservazione clinica e della valutazione neuropsichiatrica complessiva.

Gli accertamenti medici devono essere guidati dal quadro clinico. Una patologia metabolica ereditaria è identificabile solo in una piccola minoranza dei bambini con ASD, generalmente inferiore al 5% dei casi; il sospetto va posto soprattutto in presenza di regressione dello sviluppo, andamento episodico o fluttuante, crisi epilettiche, disabilità intellettiva significativa, disturbi del movimento, segni neurologici o sistemici associati, familiarità o consanguineità. Analogamente, la valutazione genetica deve essere considerata in presenza di dismorfismi, anomalie della crescita, familiarità, disabilità intellettiva, epilessia o altri elementi che suggeriscano una condizione sindromica o cromosomica associata.

Gli esami neuroradiologici, in particolare la risonanza magnetica encefalica, non sono indicati di routine nella valutazione diagnostica dell'ASD. Vanno considerati caso per caso, in presenza di segni neurologici focali, esame neurologico anomalo, crisi epilettiche, regressione atipica, macrocefalia o microcefalia, sospetto di sindrome neurocutanea, malformazione cerebrale, patologia genetica o metabolica associata o altri elementi clinici che facciano sospettare una causa neurologica specifica. In presenza di crisi epilettiche, lesioni cutanee suggestive o altri segni clinici compatibili, la risonanza magnetica può contribuire all'identificazione di condizioni specifiche, come la sclerosi tuberosa, ma non rappresenta un esame di screening generale per tutti i bambini con ASD.

La sintesi diagnostica ha quindi una funzione non solo classificatoria, ma anche operativa: permette di descrivere il profilo individuale del bambino, riconoscere eventuali condizioni associate e orientare la scelta degli interventi terapeutici e riabilitativi più appropriati.

6) Interventi terapeutici e riabilitativi

Non esiste, allo stato attuale, una terapia farmacologica capace di modificare in modo specifico i sintomi nucleari dell'ASD, cioè le difficoltà sociocomunicative e i comportamenti ristretti o ripetitivi. I farmaci possono tuttavia essere utili, in casi selezionati, per trattare sintomi associati o condizioni concomitanti, come irritabilità marcata, aggressività, autolesionismo, ansia, disturbi del sonno, iperattività o difficoltà attentive. In particolare, alcuni antipsicotici atipici, come risperidone e aripiprazolo, possono ridurre irritabilità e comportamenti problema, ma non devono essere considerati interventi diretti sulla socializzazione o sulla comunicazione.

Il trattamento dell'ASD si fonda soprattutto su un progetto abilitativo e riabilitativo precoce, personalizzato e multidisciplinare. Gli obiettivi non sono “normalizzare” il bambino né cancellare le sue caratteristiche neurodivergenti, ma promuovere la comunicazione, la regolazione emotiva, le competenze sociali, il gioco, l'autonomia, la partecipazione alla vita familiare e scolastica e la qualità di vita. In questa prospettiva, l'intervento deve partire dal profilo individuale emerso dalla valutazione diagnostica, tenendo conto dei punti di forza, delle difficoltà, dell'età, del livello cognitivo e linguistico, delle preferenze del bambino e delle priorità della famiglia (Dawson, 2022).

Gli interventi con maggiore rilevanza clinica includono approcci psicoeducativi, comportamentali ed evolutivi, interventi sulla comunicazione e sul linguaggio, programmi per lo sviluppo delle competenze adattive e percorsi di supporto alla famiglia. Nei bambini con linguaggio assente o scarsamente funzionale devono essere considerate strategie di comunicazione aumentativa e alternativa, così da favorire l'espressione dei bisogni, la partecipazione e la riduzione della frustrazione. La presa in carico dovrebbe inoltre prevedere una collaborazione stabile con la scuola, affinché gli obiettivi terapeutici siano trasferiti nei contesti quotidiani e non rimangano confinati alla seduta riabilitativa.

In presenza di difficoltà motorie, sensoriali o prassiche, il progetto riabilitativo può includere interventi di terapia occupazionale, psicomotricità, attività fisica adattata e programmi mirati allo sviluppo della motricità fine, della coordinazione, dell'equilibrio e dell'autonomia nelle attività quotidiane. Gli

interventi motori e di attività fisica possono contribuire al miglioramento di alcune competenze motorie e adattive, purché siano strutturati, individualizzati e integrati nel progetto globale del bambino (Howlin and Magiati, 2017, Xing e Wu, 2025).

In ambito riabilitativo, strumenti come il tracciamento oculare e l'analisi del movimento possono avere un ruolo soprattutto osservazionale e di monitoraggio. Il tracciamento oculare può contribuire a descrivere il profilo attentivo del bambino, la risposta agli stimoli sociali e l'evoluzione di alcuni comportamenti visivi nel tempo; l'analisi del movimento può aiutare a individuare difficoltà di coordinazione, imitazione, pianificazione motoria e motricità fine. Queste metodiche non rappresentano di per sé un trattamento, ma possono fornire informazioni utili per personalizzare gli obiettivi riabilitativi e documentare i cambiamenti durante il percorso.

Quando l'ASD si associa a condizioni genetiche o cromosomiche specifiche, il progetto terapeutico deve essere ulteriormente adattato al profilo clinico complessivo, includendo il monitoraggio delle comorbidità neurologiche, cognitive, linguistiche, endocrine o comportamentali eventualmente presenti. Questo aspetto è particolarmente rilevante nelle aneuploidie dei cromosomi sessuali, nelle quali il rischio di tratti autistici si inserisce spesso in un quadro neuropsicologico più ampio.

7) ASD, sindrome di Klinefelter e altre aneuploidie dei cromosomi sessuali

Le aneuploidie dei cromosomi sessuali (*sex chromosome aneuploidies*, SCA), tra cui 47,XXY/sindrome di Klinefelter, 47,XYY e 48,XXYY, rappresentano un modello di particolare interesse per comprendere il rapporto tra dosaggio dei geni dei cromosomi sessuali, sviluppo cerebrale e vulnerabilità ai disturbi del neurosviluppo. In queste condizioni è stata descritta una maggiore frequenza di difficoltà linguistiche, fragilità esecutive, problemi di regolazione emotiva, difficoltà socio-comunicative e tratti autistici. È tuttavia importante distinguere tra presenza di tratti autistici, rischio clinico aumentato e diagnosi formale di disturbo dello spettro autistico: l'associazione con le SCA non è deterministica e il profilo clinico varia ampiamente da individuo a individuo.

Gli studi condotti nei bambini con trisomie dei cromosomi sessuali indicano che i segni di vulnerabilità socio-comunicativa possono essere osservabili già nelle prime fasi dello sviluppo. Bouw e collaboratori hanno rilevato, in bambini tra 1 e 8 anni con trisomie dei cromosomi sessuali, una frequenza aumentata di sintomi compatibili con ASD rispetto alla popolazione generale: circa il 22% del campione risultava a rischio clinico, soprattutto nelle aree della comunicazione sociale e dell'interazione. Questi dati suggeriscono l'utilità di un monitoraggio precoce dello sviluppo comunicativo e della joint attention, senza tuttavia assumere che tutti i bambini con SCA evolvano verso un quadro di ASD.

Nella sindrome di Klinefelter (47,XXY), il profilo neuropsicologico è spesso caratterizzato da vulnerabilità del linguaggio, difficoltà nelle funzioni esecutive, lentezza nell'elaborazione verbale, fragilità emotiva e difficoltà nella cognizione sociale. Possono essere presenti minore iniziativa comunicativa, difficoltà nell'interpretazione delle espressioni facciali e della prosodia affettiva, ridotta sicurezza nelle interazioni sociali e maggiore presenza di tratti autistici. In molti casi tali difficoltà non corrispondono a una diagnosi piena di ASD, ma possono interferire in modo significativo con la

comunicazione sociale e con la partecipazione scolastica e relazionale. Per questo, nella sindrome di Klinefelter, la valutazione dei tratti autistici dovrebbe essere integrata con una valutazione del linguaggio, delle funzioni esecutive, dell'ansia sociale e del profilo adattivo (van Rijn, 2018; Tartaglia et al., 2017).

Il rischio di ASD non sembra tuttavia distribuito in modo uniforme tra le diverse SCA. Gli studi di confronto suggeriscono che le condizioni con cromosoma Y soprannumerario, in particolare 47,XYY e 48,XXYY, presentino una frequenza più elevata di diagnosi di ASD o di tratti autistici rispetto a 47,XXY. Nello studio di Tartaglia e collaboratori, i tassi di diagnosi di ASD risultavano più alti nei gruppi 47,XYY e 48,XXYY rispetto al gruppo 47,XXY; analogamente, dati più recenti di tipo genome-first supportano l'ipotesi che l'aumento del dosaggio dei geni localizzati sul cromosoma Y possa contribuire al rischio di ASD in misura maggiore rispetto all'aumento del dosaggio dei geni localizzati sul cromosoma X (Berry et al., 2024). Queste osservazioni hanno riaperto l'interesse per il possibile ruolo di geni localizzati sul cromosoma Y, come *NLGN4Y*, coinvolti nei processi di sviluppo sinaptico e comunicazione neuronale.

La sindrome 47,XYY può associarsi a ritardo o difficoltà del linguaggio, vulnerabilità attentive, impulsività, difficoltà nella regolazione comportamentale e problemi nelle competenze sociali. In alcuni bambini questi aspetti si traducono in un quadro compatibile con ASD; in altri si osservano tratti autistici sottosoglia, che richiedono comunque attenzione clinica perché possono incidere sul funzionamento quotidiano. La sindrome 48,XXYY presenta spesso un profilo neuroevolutivo più complesso, con maggiore frequenza di difficoltà cognitive, linguistiche, adattive e comportamentali; anche in questo caso l'eventuale diagnosi di ASD deve essere formulata sulla base di una valutazione clinica completa e non sulla sola presenza dell'aneuploidia.

In questa prospettiva, la descrizione recente di una co-occorrenza familiare di ASD e sindrome 47,XYY in due fratelli rappresenta un'osservazione interessante, ma non conclusiva (Durak, 2026). Il caso richiama la possibilità di una vulnerabilità neuroevolutiva condivisa e di un contributo del dosaggio dei geni localizzati sul cromosoma Y, ma non consente di stabilire un rapporto causale diretto. È quindi opportuno interpretare questi dati con prudenza, collocandoli all'interno di un modello multifattoriale in cui fattori genetici, neurobiologici, epigenetici e ambientali possono interagire nel determinare il profilo individuale.

Dal punto di vista clinico, la presenza di una SCA dovrebbe quindi indurre a un monitoraggio neuropsicologico e neuropsichiatrico precoce e longitudinale, con particolare attenzione al linguaggio, alla comunicazione sociale, alla joint attention, alle funzioni esecutive, al profilo adattivo, alla regolazione emotiva e al comportamento. Quando emergono difficoltà socio-comunicative o tratti autistici, è indicato un approfondimento diagnostico con strumenti standardizzati e con una valutazione funzionale globale. L'obiettivo non è attribuire automaticamente una diagnosi di ASD ai soggetti con aneuploidia dei cromosomi sessuali, ma riconoscere precocemente i bisogni specifici e predisporre interventi personalizzati, integrati con il follow-up endocrinologico, genetico, neuropsicologico e riabilitativo.

Conclusioni

L'intervento terapeutico precoce nell'ASD è importante, ma il suo obiettivo non è "cancellare" l'autismo. né rendere il bambino uguale agli altri. L'intervento dovrebbe invece favorire la comunicazione, il benessere personale, lo sviluppo delle autonomie e la partecipazione alla vita familiare, scolastica e sociale (Dawson, 2022).

Ogni bambino con autismo presenta un profilo unico. Alcuni parlano poco, altri utilizzano molte parole ma faticano a comprendere le regole della conversazione; alcuni cercano il contatto con gli altri, mentre altri hanno bisogno di tempi e modalità comunicative differenti. Per questo gli interventi devono essere personalizzati e rispettosi del modo in cui ciascun bambino comunica, gioca e si relaziona.

Il concetto di neurodiversità ricorda che le differenze non devono essere considerate solo come difetti da correggere. Questo non significa negare le difficoltà, né rinunciare alla diagnosi o agli interventi terapeutici; significa piuttosto sostenere il bambino nel suo percorso di crescita, valorizzandone le capacità e offrendo aiuto nelle aree in cui incontra maggiori ostacoli.

Un buon intervento non cerca di cambiare l'identità del bambino, ma di migliorarne la qualità di vita. Aiuta il bambino a esprimere bisogni e preferenze, comunicare in modo più efficace, gestire meglio le emozioni, sviluppare autonomie e costruire relazioni positive, nel rispetto dei suoi tempi e delle sue caratteristiche.

La ricerca scientifica continua a migliorare la comprensione dei meccanismi biologici dell'ASD e a sviluppare strumenti diagnostici sempre più precoci. Tuttavia, il principale obiettivo rimane quello di garantire a ogni bambino e alla sua famiglia un percorso di cura personalizzato, rispettoso delle caratteristiche individuali e orientato alla migliore qualità di vita possibile.

Riferimenti bibliografici

1. Ahmadabad F, Nemati H, Abdolmohammadzadeh A, Ahadi A. *Autistic feature as a presentation of inborn errors of metabolism*. Iranian Journal of Child Neurology. 2020;14(4):17-28. doi:10.22037/ijcn.v14i4.31672.
2. Berry ASF, Finucane BM, Myers SM, Walsh LK, Seibert JM, Martin CL, Ledbetter DH, Oetjens MT. *A genome-first study of sex chromosome aneuploidies provides evidence of Y chromosome dosage effects on autism risk*. Nature Communications. 2024;15(1):8897. doi:10.1038/s41467-024-53211-7.
3. Bouw N, Swaab H, Tartaglia N, Wilson RL, Van der Velde K, van Rijn S. *Early symptoms of autism spectrum disorder (ASD) in 1–8 year old children with sex chromosome trisomies (XXX, XXY, XYY), and the predictive value of joint attention*. European Child & Adolescent Psychiatry. 2023;32(11):2323-2334. doi:10.1007/s00787-022-02070-y.
4. Bradley CA, Ko SY, Tian M, et al. *An X-linked long non-coding RNA, PTCHD1-AS, and the core features of autism*. Nature. 2026;655:418–428. doi:10.1038/s41586-026-10515-6.
5. Burgio E, Leo I, Lucangeli D. *The Little Prince: is not a glimpse into the world of autism*. Archives of Disease in Childhood. 2018;103:405.
6. Dawson G, Franz L, Brandsen S. *At a crossroads—reconsidering the goals of autism early behavioral intervention from a neurodiversity perspective*. JAMA Pediatrics. 2022;176(9):839-840. doi:10.1001/jamapediatrics.2022.2299.
7. Durak M, Teke H. *Familial co-occurrence of autism spectrum disorder and 47,XYY syndrome: revisiting the role of Y chromosome dosage in neurodevelopment*. Psychiatric Genetics. 2026. doi:10.1097/YPG.0000000000000418.

8. Emberti Gialloreti L, Mazzone L, Benvenuto A, Fasano A, Garcia Alcon A, Kraneveld A, et al. *Risk and protective environmental factors associated with Autism Spectrum Disorder: evidence-based principles and recommendations*. Journal of Clinical Medicine. 2019;8(2):217. doi:10.3390/jcm8020217.
9. Frith U. *A new look on language and communication in autism*. British Journal of Disorders of Communication. 1989;24:123-150.
10. Green T, Flash S, Reiss AL. *Sex differences in psychiatric disorders: what we can learn from sex chromosome aneuploidies*. Neuropsychopharmacology. 2019;44(1):9-21. doi:10.1038/s41386-018-0153-2.
11. Harris JC. *Leo Kanner and autism: a 75-year perspective*. International Review of Psychiatry. 2018;30(1):3-17. doi:10.1080/09540261.2018.1455646.
12. Howlin P, Magiati I. *Autism spectrum disorder: outcomes in adulthood*. Current Opinion in Psychiatry. 2017;30(2):69-76. doi:10.1097/YCO.0000000000000308.
13. Jeong J, Yoo HJ, An JY, Jeong S. *Dysregulated RNA-binding proteins and alternative splicing: Emerging roles in autism spectrum disorder*. Molecular Cells. 2025;48(8):100237. doi:10.1016/j.mocell.2025.100237.
14. Keehn B, Monahan P, Enneking B, Ryan T, Swigonski N, McNally Keehn R. *Eye-tracking biomarkers and autism diagnosis in primary care*. JAMA Network Open. 2024;7(5):e2411190. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.11190.
15. Luongo M, Simeoli R, Marocco D, Milano N, Pontecorvo M. *Enhancing early autism diagnosis through machine learning: exploring raw motion data for classification*. PLoS ONE. 2024;19(4):e0302238. doi:10.1371/journal.pone.0302238.
16. Miller HL, Licari MK, Bhat A, Aziz-Zadeh LS, Van Damme T, Fears NE, Cermak SA, Tamplin PM. *Motor problems in autism: co-occurrence or feature?* Developmental Medicine & Child Neurology. 2024;66(1):16-22. doi:10.1111/dmcn.15674.
17. Panisi C, Guerini FR, Abruzzo PM, Balzola F, Biava PM, et al. *Autism Spectrum Disorder from the womb to adulthood: suggestions for a paradigm shift*. Journal of Personalized Medicine. 2021;11(2):70. doi:10.3390/jpm11020070.
18. Tartaglia NR, Wilson R, Miller JS, Rafalko J, Cordeiro L, Davis S, Hessler D, Ross J. *Autism spectrum disorder in males with sex chromosome aneuploidy: XXY/Klinefelter syndrome, XYY, and XXYY*. Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics. 2017;38(3):197-207. doi:10.1097/DBP.0000000000000429.
19. van Rijn S, de Sonnevile L, Swaab H. *The nature of social cognitive deficits in children and adults with Klinefelter syndrome (47,XXY)*. Genes, Brain and Behavior. 2018;17(6):e12465. doi:10.1111/gbb.12465.
20. Wang M, Zhang X, Zhong L, Zeng L, Li L, Yao P. *Understanding autism: causes, diagnosis, and advancing therapies*. Brain Research Bulletin. 2025;227:111411. doi:10.1016/j.brainresbull.2025.111411.
21. Wang RK, Kwong K, Liu K, Kong XJ. *New eye tracking metrics system: the value in early diagnosis of autism spectrum disorder*. Frontiers in Psychiatry. 2024;15:1518180. doi:10.3389/fpsy.2024.1518180.
22. Wing L. *Aspects of Autism: Biological Research*. London: Gaskell and Royal College of Psychiatrists; 1988.
23. Xing Y, Wu X. *Effects of motor skills and physical activity interventions on motor development in children with autism spectrum disorder: a systematic review*. Healthcare. 2025;13(5):489. doi:10.3390/healthcare13050489.

Autore: Annapia Verri

Coordinatore del comitato scientifico Nascere Klinefelter

Specialista in Neuropsichiatria Infantile e in Neurologia

Glossario

- (1) **Stereotipie:** ripetizione di una sequenza di comportamento per esempio motorio (dondolamento, sfarfallio delle mani) di gioco, disegno, verbale etc.
- (2) **deprivazione psicosociale:** inadeguatezza dell'ambiente umano e dei caregivers a garantire le condizioni adeguate per lo sviluppo affettivo e cognitivo del bambino. Per primi gli studi di Spitz (1947/1957) e Bowlby (1957/1976) hanno chiarito gli effetti devastanti della privazione di cure materne nei primi mesi di vita sullo sviluppo infantile dal punto di vista psicologico. Più recentemente è stato possibile documentare le alterazioni strutturali neuroanatomiche e funzionali, associate al danno psicologico (Nelson, 2018).
- (3) **incremento della circonferenza cranica:** aumento della circonferenza cranica secondo alcuni autori associato frequentemente all'autismo.
- (4) DSM5 – 2013 è la edizione del 2013 del “**Manuale diagnostico statistico dei disturbi mentali**” edito periodicamente a partire dal 1952 dall'associazione americana di psichiatria. E' uno strumento molto importante che sottolinea la necessità di trovare criteri comuni per definire un disturbo mentale. Il DSM 5 presenta una nuova definizione di disturbi di spettro autistico, caratterizzato da due criteri principali : 1) deficit persistenti nella comunicazione sociale e nell'interazione sociale e 2) modalità di comportamento, interessi o attività ristretti e ripetitivi. Si pone quindi enfasi sul concetto di “spettro” come di un continuum che va da disturbi meno gravi a disturbi più gravi e che comprende condizioni in passato identificate con diversa terminologia (ad esempio la sindrome di Asperger). In passato si parlava di “tratti” autistici per descrivere alcune caratteristiche tipiche dell'autismo ma che non soddisfano tutti i criteri diagnostici. Attualmente invece si parla di spettro quindi si comprendono i quadri clinici con diversa gravità
- (5) **inversioni pronominali,** alcuni bambini autistici parlano di se stessi con il tu o con il proprio nome, anziché usare il pronome “io”. Questo disturbo fa parte della ampia compromissione sul piano comunicativo- pragmatico del linguaggio autistico. (Ballerini, 2006)
- (6) **ecolalia:** è la ripetizione senza apparente significato di parole o frasi pronunciate da altre persone. Questo fenomeno viene riscontrato nelle fasi iniziali di sviluppo del linguaggio e non assume un significato patologico mentre nell'autismo l'uso ripetitivo non si modifica nel corso del tempo e rimane una delle caratteristiche del linguaggio autistico
- (7) **frasi stereotipe:** uso ripetitivo del linguaggio: la ripetizione di suoni parole e frasi, oppure di una stessa domanda è un'altra delle caratteristiche tipiche dell'autismo. La verbalizzazione ripetitiva non ha un significato di comunicazione.

- (8) **varianti genomiche:** : differenza nella sequenza del DNA del soggetto rispetto a quella del DNA standard, può assumere o meno un ruolo causativo del disturbo autistico . Le varianti di sequenza vengono identificate mediante le tecnologie di analisi genomica, che per il paziente comportano soltanto un prelievo di sangue periferico.
- (9) **Variazioni del numero di copie di DNA:** si identificano mediante array CGH (ibridazione genomica comparativa basata su array) analisi molecolare che consente di analizzare contemporaneamente tutti i cromosomi, identificando alterazioni cromosomiche (duplicazioni, delezioni) non evidenziabili con il cariotipo standard per le piccole dimensioni. Anche questo esame è praticabile con un semplice prelievo di sangue.
- (10) **modificazioni epigenetiche:** sono modificazioni ereditabili che non alterano la sequenza del DNA, ma modificano l'espressione dei geni. Possono variare in base alle fasi di sviluppo e all'interazione con l'ambiente
- (11) **gioco stereotipo:** è un gioco ripetitivo: manca nel bambino con ASD il gioco simbolico, che compare nello sviluppo psicologico verso i due anni, e che consente al bambino di rappresentarsi mentalmente oggetti o persone.
- (12) **percezione di segnali socio-emotivi:** si riferisce alla abilità di comprendere ed esprimere segnali sociali, per esempio le espressioni facciali delle emozioni trasmettono informazioni circa le tendenze comportamentali di chi le esprime . Si può studiare attraverso test neuropsicologici specifici.
- (13) **prosodia affettiva:** ritmo del linguaggio, povero di tonalità affettiva nell'autismo.
- (14) **ridotto contatto visivo:** l'importanza del contatto oculare nelle relazioni interpersonali e' ampiamente descritto in letteratura (Militeri, 2019). Nel soggetto autistico e' ridotto, indice della difficoltà di relazione.

NASCERE KLINEFELTER - APS

Via Vincenzo Cimorelli, 57

60013 Corinaldo (AN)

Tel. 071 2145845 Cell. 334 8666176

info@nascereklinefelter.it www.nascereklinefelter.it

C.F. 91157180406

Iscritta al R.U.N.T.S. con Det. n. 20618 del 27/10/2022 (BO). N. Rep. 60659

