Organo Ufficiale della
**SOCIETÀ ITALIANA
di NEUROPSICHIATRIA
dell'INFANZIA e dell'ADOLESCENZA**

www.sinpia.eu

Giornale di NEUROPSICHIATRIA DELL'ETÀ EVOLUTIVA

Censito in PsycINFO e Elsevier Nursing Database EMcare

Periodico quadrimestrale - Aprile - POSTE ITALIANE SPA - Spedizione in Abbonamento Postale
D.L. 353/2003 conv.in L.27/02/2004, n°46 art.1, comma 1, DCB PISA - ISSN: 0392-4483 (Print) - ISSN 2611-2884 (Online)

VOL. 45
01 2025

PACINI
EDITORE
MEDICINA

Giornale di
NEUROPSICHIATRIA DELL'ETÀ EVOLUTIVA

Organo Ufficiale della
SOCIETÀ ITALIANA
di NEUROPSICHIATRIA
dell'INFANZIA e dell'ADOLESCENZA

Censito in PsycINFO e Elsevier Nursing Database EMcare

DIREZIONE

Direttore Editoriale

Elisa Fazzi (Presidente SINPIA)

Direttore Scientifico

Renato Borgatti

Vice-Presidenti SINPIA

Oliviero Fuzzi
Carmela Bravaccio

Consiglieri SINPIA

Costantino Antonella (Past president)
Rizzo Renata (Consigliere tesoriere)
Bravaccio Carmela (Direttore sito)
Camuffo Mauro (Consigliere)
Orcesi Simona (Consigliere)
Penge Roberta (Consigliere)
Scuccimarra Goffredo (Consigliere)
Zanus Caterina (Consigliere)
Mariani Alessandro (Segretario)
Margari Lucia (Revisore dei conti)
Monti Annalisa (Revisore dei conti)
Dalla Bernardina Bernardo (Membro)
Farrugguia Rocco (Membro)
Leuzzi Vincenzo (Membro)
Molteni Massimo (Membro)

Coordinatori Sezioni Scientifiche

Nardo Nardocci
Rosamaria Siracusano
Andrea Guzzetta
Elisa Colombi
Stefania Millepiedi
Michele Suprani

Segretari Regionali SINPIA

Ancora Enza (Lazio)
Capriotti Tiziana (Umbro-Marchigiana)
Cocchiaro Cecilia (Campano-Molisana)
Darra Francesca (Triveneta)
Landi Mario (Toscana)
Legge Maria Pia (Aprutina)
Nobili Lino (Liguria)
Paba Silvia (Sardegna)
Pirro Orazio (Piemonte-Valle d'Aosta)
Russo Giuseppina (Calabria)
Scifo Renato (Sicilia)
Ventura Patrizia (Apulo Lucana)
Visconti Paola (Emilia Romagna)
Vizziello Paola (Lombardia)

Comitato di Redazione

Brizzi Alessandra
Caldognetto Marina
Catalano Guido
Cucinotta Francesca
Morelli Federica
Orcesi Simona
Parravicini Stefano
Pasca Ludovica
Perucco Francesca
Quaranta Carlo Alberto
Nicotra Roberta
Uccella Sara
Varesio Costanza
Zanus Caterina

Consiglio Scientifico SINPIA - Advisory Board

Alberini Cristina
Barthelemy Catherine
Cioni Giovanni
Fedrizzi Ermellina
Guerrini Renzo
Nardocci Franco
Vitiello Benedetto

Copyright by

Società Italiana di Neuropsichiatria
dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SINPIA)

EDIZIONE

Pacini Editore Srl
Via Gherardesca, 1 - 56121 Pisa
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300
info@pacinieditore.it - www.pacinimedicina.it

Direttore Responsabile: Patrizia Alma Pacini

PACINI EDITORE MEDICINA

01 / VOL. 45 2025

INDICE

Editoriale

La Promozione del Neurosviluppo: un investimento strategico per il futuro della società
A. Monti 1

Articoli originali

Ridefinire la collocazione dell'Autismo tra i Disturbi del Neurosviluppo? Perché e come?
Redefining the Position of Autism Among Neurodevelopmental Disorders? Why and How?
P. Defresne 3

Disturbi del Neurosviluppo e ipotesi neuroinfiammatoria
Neuroinflammatory Hypothesis in Neurodevelopmental Disorders
A. Gagliano, F. Cucinotta 11

Eterogeneità clinica e traiettorie evolutive
Clinical heterogeneity and developmental pathways
S. Millepiedi, B. Sales, A. Monti 20

Disturbi del Neurosviluppo senza frontiere. Prospettive di ricerca
Neurodevelopmental disorders without borders. Research perspectives
C. Barthélémy 29

Approccio neuro funzionale alla riabilitazione cognitiva nei disturbi del neurosviluppo: questioni di teoria e di metodo
Neurofunctional approach to cognitive rehabilitation in neurodevelopmental Disorders: theoretical and methodological issues
G. Cossu 33

Disturbi del Neurosviluppo e prematurità
Neurodevelopmental disorders and preterm birth
E. Fazzi, S. Orcesi 44

Network Italiano per il Riconoscimento Precoce dei Disturbi dello Spettro Autistico e Sorveglianza del Neurosviluppo
Italian Network for Early Detection of Autism Spectrum Disorders and Neurodevelopmental Surveillance
F. Fulceri, A. Caruso, M. Micai, L. Gila, M.L. Scattoni 49

L'intervista

Intervista alla Dottoressa Costantino, Neuropsichiatra Infantile, Direttrice dell'Unità Operativa di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano
a cura di R. Nicotra 56

Spazio Associazioni

ANGSA APS ETS 59

Lettere

Il ruolo chiave del Terapista della Neuro e Psicomotricità dell'Età Evolutiva nella prevenzione e ri-abilitazione dei disordini del neurosviluppo
The Key Role of the Neuro and Psychomotor Therapist of Developmental Age in the Prevention and Rehabilitation of Neurodevelopmental Disorders
A. Luparia, A. Raspanti, B. Brafa 61

Valutare e riabilitare la cognizione sociale nei Disturbi del Neurosviluppo
S. Boscarol, A. Finisguerra, C. Urgesi 63

Metabolomica nella pratica clinica e nella ricerca
Metabolomics in clinical setting and research
L. Mazzone 64

Recensione
(Ri)trovato in libreria: letture da riscoprire

Un salto al cinema: rappresentazioni del disagio infantile, da oggi a ieri, andata e ritorno
a cura di C. Zanus, G. Catalano, C.A. Quaranta 65

La Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza e Pacini Editore srl informano i lettori e gli utenti della Rivista Giornale di Neuropsichiatria dell'Età Evolutiva che gli articoli pubblicati rispecchiano esclusivamente la ricerca e l'opinione degli autori firmatari dei contenuti. Tali articoli quindi non rappresentano e non vogliono in alcun modo costituire indicazioni o linee guida della Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza stessa. Questo a differenza dei testi e contenuti che esplicitamente siano dichiarati di ufficiale matrice istituzionale e pubblicati nelle apposite rubriche della Rivista dedicate alle Linee Guida della Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza.
La Rivista Giornale di Neuropsichiatria dell'Età Evolutiva viene inviata a soci abbonati, medici, operatori sanitari, solo ed esclusivamente per l'aggiornamento professionale, informare e promuovere attività e prodotti/servizi strettamente inerenti e attinenti alla professione degli utenti, garantendo sempre una forte affinità tra il messaggio e l'interesse dell'utente. Si prega i prendere visione della Privacy Policy al seguente link: http://www.pacinimedicina.it/privacy-policy-informativa-privacy/. Per comunicazioni/informazioni: info@pacinieditore.it
L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: https://www.clearedi.org/topmenu/HOME.aspx. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 e adeguamenti al Regolamento UE GDPR 2016 (General Data Protection Regulation) a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa. Per ulteriori approfondimenti fare riferimento al sito web http://www.pacinieditore.it/privacy/.
Aut. Trib. di Milano n. 425 dell'14/11/198. Pubblicato online nel mese di dicembre 2021. Rivista registrata presso "Registro pubblico degli Operatori della Comunicazione" (Pacini Editore srl - n. di registrazione n. 6269 - 29/8/2001).

EDITORIALE

La Promozione del Neurosviluppo: un investimento strategico per il futuro della società

Annalisa Monti

Membro CS ARAPI, Consulente Comunità Terapuetica Villa Toscano

Nel 2025, la Giornata Nazionale per la Promozione del Neurosviluppo celebra il suo quarto anno, diventando un momento fondamentale di riflessione e di azione per tutta la comunità scientifica e la società in generale. Questo evento rappresenta non solo una possibilità di sensibilizzazione, ma anche un forte richiamo all'azione per i professionisti della salute, le istituzioni e le famiglie.
Nel 2024, in occasione della terza Giornata Nazionale, la SINPIA, l'ARAPI (*Association pour la Recherche sur l'Autisme et la Prévention des Inadaptations*) e il GIS (*Groupement d'Intérêt Scientifique Autisme et Troubles du Neuro-Développement*) hanno organizzato un evento scientifico internazionale che ha ribadito e consolidato il filo conduttore degli anni precedenti: il neurosviluppo non è solo un ambito di ricerca, ma un investimento strategico per la salute e il benessere collettivo.

NEUROSVILUPPO: UN PROCESSO FONDAMENTALE PER LA VITA

Il neurosviluppo è un processo che si articola durante l'intero ciclo della vita, ed è influenzato da un intreccio di fattori genetici, neurobiologici e ambientali. Esso inizia già durante la gestazione e prosegue attraverso l'infanzia, l'adolescenza e l'età adulta. Negli ultimi decenni, la ricerca ha chiarito che una salute ottimale, che inizia dal preconcepimento, costituisce la base per lo sviluppo del pieno potenziale umano. Il concetto di *human capital* [1] evidenzia come le prime fasi della vita siano cruciali per la crescita cerebrale, ma anche per la formazione di connessioni neuronali che, se stimolate correttamente, garantiranno l'apprendimento, l'adattamento e la regolazione emotiva per tutta la vita.

PLASTICITÀ E VULNERABILITÀ: UN EQUILIBRIO DELICATO

La plasticità del sistema nervoso nelle prime fasi dello sviluppo è una caratteristica straordinaria, che permette al cervello di adattarsi alle esperienze e agli stimoli esterni. Tuttavia, questa stessa plasticità implica una certa vulnerabilità: le alterazioni che emergono durante lo sviluppo possono compromettere l'autonomia, la socialità e l'inclusione scolastica, con ripercussioni che si estendono nel tempo. In Italia, circa due milioni di bambini e adolescenti convivono con disturbi del neurosviluppo o con difficoltà neuropsichiatriche [2]. Per questo, diventa essenziale puntare su un riconoscimento e un intervento precoce, che non solo favorisca il benessere a lungo termine, ma che riduca i rischi di complicazioni future.

INTERVENTO PRECOCE E *NURTURING CARE*: FONDAMENTI PER UNO SVILUPPO SANO

Il concetto di *nurturing care* [3], uno dei temi chiave emersi durante la Giornata, costituisce un pilastro essenziale per promuovere un neurosviluppo sano. Esso si basa sulla creazione di un ambiente che favorisca la salute fisica, mentale e socio-emotiva del bambino sin dalle primissime fasi della vita. Questo approccio si integra perfettamente con l'intervento precoce, poiché le esperienze ambientali e il sostegno emotivo che un bambino riceve nei primi anni hanno un impatto diretto sul suo sviluppo cerebrale e sul raggiungimento del suo potenziale. Alimentazione adeguata, appropriata stimolazione cognitiva, unitamente a sicurezza emotiva e relazioni stabili sono fattori che contribuiscono alla costruzione di una base solida per un neurosviluppo sano.

UN APPROCCIO INTEGRATO: POLITICHE PUBBLICHE, RICERCA E SUPPORTO ALLE FAMIGLIE

Il *nurturing care* si estende ben oltre l'individuo, influenzando le politiche pubbliche e le pratiche sociali. È essenziale che l'intervento precoce e il supporto alle famiglie siano integrati in un sistema sanitario ed educativo che favorisca un ambiente di sviluppo ottimale per tutti i bambini. In questo contesto, il concetto di *nurturing care* diventa un principio guida anche per le politiche sanitarie e sociali, che devono garantire l'accesso a servizi con risorse adeguate, una tempestiva individuazione dei bisogni e interventi mirati e personalizzati. L'approccio integrato deve unire ricerca, formazione dei professionisti e azioni concrete a livello comunitario, creando un ecosistema che favorisca il benessere psicologico e fisico del bambino, riducendo il rischio di disabilità future [4].

INVESTIRE NEL NEUROSVILUPPO: UN CAPITALE PER IL FUTURO

L'investimento nel neurosviluppo va pertanto ben oltre la prevenzione e il trattamento delle patologie, ma si traduce in un vero e proprio investimento sul capitale umano. Ogni fase dello sviluppo infantile, dalle prime esperienze di vita fino alla crescita adolescenziale, è un'opportunità cruciale per formare individui sani, in grado di affrontare con competenza le sfide della vita.

Le esperienze e le ricerche presentate dai relatori hanno evidenziato come solo un impegno collettivo, che integri ricerca, politiche pubbliche e interventi precoci, possa garantire il pieno potenziale umano e il benessere di ogni individuo. È indispensabile un approccio integrato che coinvolga istituzioni, professionisti della salute, famiglie e comunità, per realizzare strategie efficaci e sostenibili. Investire nelle migliori condizioni di crescita per i bambini e adolescenti non riguarda solo il benessere immediato, ma costituisce una base solida per costruire una società che affronti le sfide future con resilienza, competenza e solidarietà.

Bibliografia

1 Shonkoff JP, et al. The Science of Early Childhood Development: Closing the Gap Between What We Know and What We Do. Journal of Pediatrics 2023;244:84-91.

2 Fornari A, et al. Neurosviluppo e Disturbi Neuropsichiatrici nei Bambini e Adolescenti in Italia: Una Riflessione sull'Intervento Precoce. Rivista di Neuropsichiatria Infantile. 2024;16(2):105-112.

3 Engle PL, et al. Nurturing Care for Early Childhood Development: A Framework for Action. Lancet 2023;399(10325):295-305.

4 Janson H, et al. Promoting Neuroscience Literacy: Integrating Mental Health Education into School Curricula. Journal of School Health 2021;91(8):586-593.

Articolo Originale

Ridefinire la collocazione dell'Autismo tra i Disturbi del Neurosviluppo? Perché e come?

Redefining the Position of Autism Among Neurodevelopmental Disorders? Why and How?

Pierre Defresne

Fondazione SUSA, Università di Mons, Belgio

Riassunto

Ci proponiamo, in questo articolo, di discutere il concetto di Disturbo dello Spettro dell'Autismo (ASD) a partire da alcune recenti pubblicazioni di rilievo e di avanzare alcune proposte per ridefinire la collocazione dell'autismo all'interno dei Disturbi del Neurosviluppo (DNS).
Un primo modo per affrontare la nozione di autismo e la sua specificità rispetto agli altri DNS consiste nel considerare ciò che oggi sappiamo sui meccanismi neurobiologici che ne sottendono l'insorgenza. Un altro approccio, altrettanto rilevante, è quello di tornare alla clinica, prendendo in esame i segni clinici specifici dell'autismo – un aspetto non sempre adeguatamente valorizzato dagli strumenti quantitativi standardizzati – le traiettorie evolutive dell'autismo, l'ipotesi percettiva e l'importanza delle peculiarità sensoriali.
Di fronte al dibattito culturale attuale intorno al concetto di "neurodiversità", riteniamo che i professionisti si trovino ad affrontare tre questioni centrali. Da un lato, è necessario chiarire i diversi concetti in gioco, in particolare ridefinendo che cosa sia l'autismo e che cosa non lo sia. Dall'altro, è fondamentale individualizzare le risposte, garantendo che ciascuno possa ricevere il supporto di cui ha bisogno, sulla base dei propri bisogni specifici, più che in funzione di un'etichetta diagnostica. Infine, occorre conciliare le parole con i concetti, per fare chiarezza e ridurre il rischio di confusione.

Parole chiave: autismo, concetto, diagnosi, Disturbo del neurosviluppo

Summary

In this article, we propose to discuss the concept of Autism Spectrum Disorder (ASD) by drawing on several recent and significant publications, and to put forward some proposals for redefining autism's position within the broader category of neurodevelopmental disorders (NDDs).
One approach to understanding the notion of autism and its specificity in relation to other NDDs is to examine the known neurobiological mechanisms. Another important perspective is to return to the clinical domain, taking into account the specific clinical signs

Key words: autism, concept, diagnosis, neurodevelopmental disorder

INTRODUZIONE

La questione della diagnosi dell'Autismo e del Disturbo dello Spettro dell'Autismo (ASD) resta di prima importanza per le famiglie, i clinici e i ricercatori. In particolare, le famiglie sono in attesa di una conferma circa le difficoltà e/o le particolarità che hanno notato, talvolta, da molto tempo, che le preoccupano e che le sfidano nella vita quotidiana. Chiedono che le cose siano nominate con precisione, per poter comprendere il loro bambino e ottenere aiuto. Per stabilire la diagnosi, i clinici dispongono dei criteri ripresi dalle classificazioni internazionali delle malattie e dei disturbi mentali/del neurosviluppo [1]. Senza per questo mettere in discussione l'interesse delle classificazioni, bisogna pur ammettere che i criteri proposti sono spesso imprecisi,

CORRISPONDENZA
Pierre Defresne - E-mail: pierre.defresne@susa.be

quantitativi, politetici e trasversali. Ad esempio, il deficit nello sviluppo e nel mantenimento di relazioni è per sua essenza un criterio impreciso, quantitativo e trasversale dal momento che possiamo incontrare lo stesso tipo di difficoltà in quasi tutta la psicopatologia e la patologia del neurosviluppo.
Bisogna inoltre constatare che la prevalenza dell'autismo è fortemente aumentata negli ultimi 20 anni, soprattutto con l'introduzione del concetto dello spettro dell'autismo, e che questo aumento della prevalenza si è fatto al prezzo di una grande eterogeneità [2]. I clinici sono quindi posti di fronte al paradosso di dover fornire diagnosi precise in un contesto in cui si discute lo stesso concetto dell'autismo, al punto che ci si interroga ancora su ciò che è l'autismo e soprattutto su ciò che non è l'autismo. In maniera più inquietante, si può postulare che questa mancanza di precisione è di ostacolo nella produzione di conoscenze sull'autismo, sui meccanismi che sottendono la sua comparsa e sulla descrizione di interventi efficaci. Una buona caratterizzazione della popolazione interessata dalle ricerche sembra essere un preliminare indispensabile per ottenere risultati, in mancanza del quale il rischio è grande di trovarsi in quello che potremmo chiamare come nel romanzo di Joseph Heller una situazione di "catch 22", cioè una situazione nella quale la soluzione del problema è resa difficile in quanto è la causa stessa del problema [3]. Per studiare l'autismo, dobbiamo poterlo definire. Ma per definirlo, dobbiamo comprendere cosa è l'autismo. Ad esempio, per convalidare uno strumento diagnostico per l'autismo, dobbiamo raggruppare una coorte che corrisponda ai criteri dell'autismo e quindi disporre di uno strumento che permetta la diagnosi…
Ci proponiamo in questo articolo di discutere il concetto del disturbo dell'ASD a partire da alcune recenti importanti pubblicazioni e di fare alcune proposte per ridefinire la collocazione dell'autismo tra i Disturbi del Neurosviluppo (DNS), o almeno tentare di farlo.

AUTISMO VS ALTRI DISTURBI DEL NEUROSVILUPPO: QUAL È LA SPECIFICITÀ DELL'AUTISMO?

Aspetti neurobiologici

Un primo modo di approcciare la nozione dell'autismo e la sua specificità rispetto agli altri DNS è di considerare ciò che conosciamo circa i meccanismi neurobiologici che sottendono la sua comparsa. Gli studi genetici portati avanti in particolare da John Costantino e i suoi collaboratori mostrano che l'autismo è una condizione fortemente genetica con una ereditarietà poligenica, che la maggior parte dei bambini affetti nascono da genitori non affetti, che esistono numerose varianti che contribuiscono individualmente poco al rischio totale e che queste varianti possono essere considerate come dei geni di suscettibilità comuni ad altri DNS (in particolare ADHD, disturbo della coordinazione motoria, …) [4-6]. D'altra parte, la ricorrenza famigliare è variabile, ovvero avviene lungo uno spettro molto ampio che supera il quadro dell'ASD. Questo contributo genetico è responsabile di forme «famigliari» e depone per una concezione quantitativa e dimensionale dei tratti autistici, come a dire che i tratti autistici che possono essere riconosciuti dagli strumenti come la "Social Responsiveness Scale" [7] si ritrovano in proporzioni variabili tra i parenti e sono ugualmente distribuiti in forma continua nella popolazione generale.
Accanto alle forme famigliari di autismo, si incontrano ugualmente forme "sindromiche" di autismo, conseguenti a anomalie genetiche ben definite, spesso comparse de novo, e che sono quasi sempre associate ad un disturbo intellettivo. Chawner et Owen [8] propongono un modello per cercare di spiegare il contributo relativo e probabilmente cumulativo, da una parte, delle varianti famigliari (geni di suscettibilità), la cui importanza determinerebbe segni di autismo più o meno marcati, e, dall'altra, di altre anomalie genetiche dette «di neurosviluppo» che contribuiscono alla comparsa più o meno importante di difficoltà cognitive associate (Fig. 1).
Infine numerosi studi segnalano una associazione tra diversi fattori ambientali e la comparsa di autismo. Questo contributo ambientale è per esempio ben dimostrato negli studi sui gemelli monozigoti: nonostante condividano lo stesso patrimonio genetico, i profili del neurosviluppo osservati tra i veri gemelli esposti a fattori di rischio peri e post natali sono variabili e si ripartiscono lungo tutto lo spettro dei DNS [9]. La Figura 2 mostra un tentativo di unificare in uno stesso modello l'influenza dei fattori genetici e ambientali [10]. In maniera interessante, si noti che il modello propone di separare da una parte i fattori genetici che determinano una certa "personalità autistica" e dall'altra i fattori genetici e ambientali che influenzano le capacità cognitive e i "disturbi associati".
Pertanto, i professionisti si riferiscono alla diagnosi di autismo o di ASD per una serie di condizioni estremamente variabili sul piano fenotipico e i cui meccanismi d'insorgenza sono molto differenti. Ci si può pertanto legittimamente interrogare se queste differenti condizioni corrispondano alla stessa entità e se si abbia ragione di nominarle alla stessa maniera e di considerarle insieme, sul piano concettuale così come sul piano degli interventi e della ricerca. Inoltre, una visione molto dimensionale (cioè l'esistenza di uno spettro molto ampio) ci interroga sul modo di considerare la presenza di tratti autistici e sulla pertinenza del concetto che si possa essere "più o meno autistico" o "lievemente autistico"? In effetti, alla nozione di spettro, integrata ormai nelle pratiche

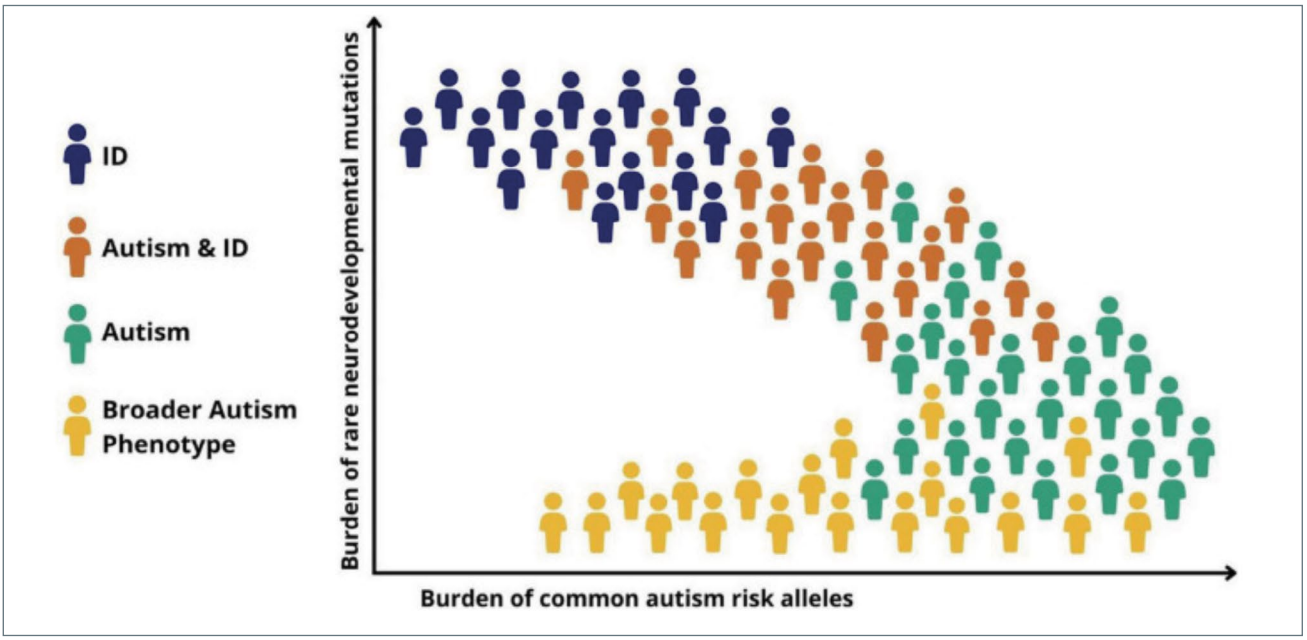


Figura 1. Chawner e Owen, 2022. Rappresentazione schematica della relazione tra diversi tipi di fattori di rischio genetici e i profili di neurosviluppo risultanti. ID: disturbo dello sviluppo intellettivo, Broader Autism Phenotype: variazione del comportamento sociale e del funzionamento adattivo nella popolazione generale.

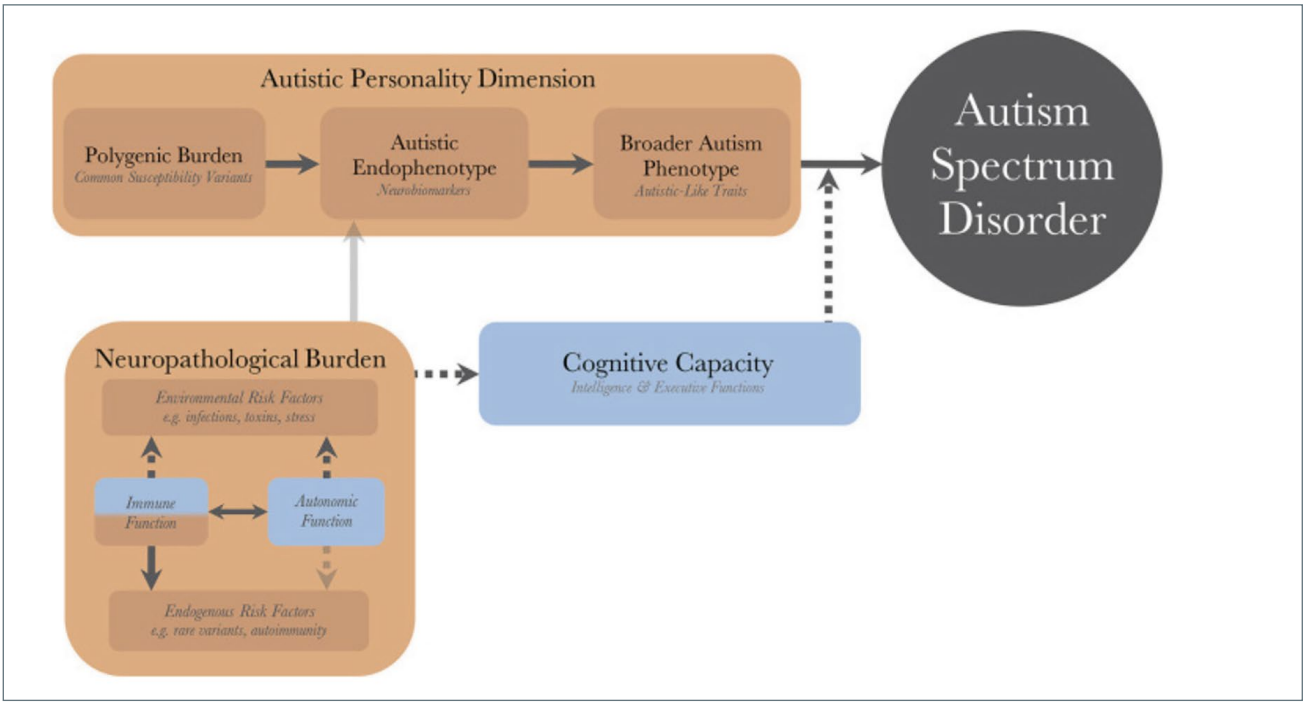


Figura 2. Sarovic et al., 2021. Presentazione delle interazioni tra diversi fattori che influenzano l'insorgenza dell'ASD. Le caselle rosse indicano i meccanismi contributivi, che hanno correlazioni positive con la gravità del fenotipo clinico e la probabilità della diagnosi, mentre le caselle blu rappresentano i meccanismi protettivi. Le frecce continue e tratteggiate indicano rispettivamente meccanismi contributivi e inibitori. La doppia freccia illustra un'interazione bidirezionale con meccanismi sia contributivi che inibitori. Le frecce trasparenti indicano possibili meccanismi per i quali la ricerca, per quanto riguarda l'autismo, è insufficiente. Esistono anche interazioni gene-ambiente attraverso altre funzioni cognitive (oltre all'abilità cognitiva), come la percezione e la personalità, che influenzano in modo bidirezionale il carico neuropatologico, ma queste sono state intenzionalmente tralasciate per semplicità del modello.

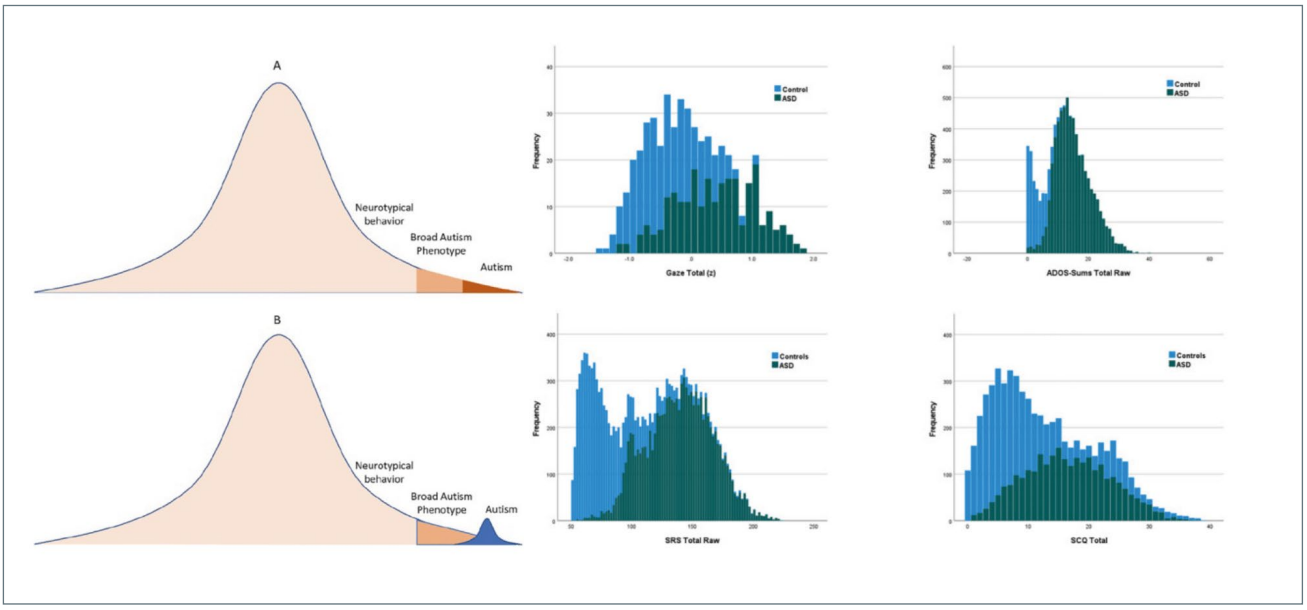


Figura 3. Frazier et al. 2023. A sinistra, concezione dimensionale vs categorale dell'autismo. A destra, distribuzioni di frequenza per i gruppi ASD (verde) e di controllo (azzurro) per l'insieme delle misurazioni dello sguardo e dei sintomi di autismo.

cliniche da più di dieci anni, è legata la questione dei limiti e dei confini di questo spettro. Nel 2019, Rødgaard et al. [11] hanno pubblicato un articolo interessante che ha rivisto tutte le meta-analisi pubblicate tra il 1966 e il 2019 confrontando un gruppo "autistico" (o Disturbo Pervasivo dello Sviluppo [DPS], ASD in funzione delle epoche) con un gruppo "controllo", indipendentemente dalla variabile studiata. L'analisi mostra che più gli studi sono recenti più l'*effect size* diminuisce, ovvero il gruppo "autistico" tende, col tempo, a somigliare sempre più al gruppo "controllo", a tal punto che, dicono gli autori, presto non si riusciranno più a distinguere i due gruppi. Questa pubblicazione ripropone il dibattito tra una concezione dimensionale e categoriale dell'autismo. Allo stesso modo, nel 2023, una serie di autori sono stati invitati dalla rivista "Frontiers in Psychiatry" a riflettere sulla questione: "L'autismo è una entità biologica?" [12]. Per contribuire a questa riflessione, il gruppo di Uljarevic ha pubblicato l'anno scorso un articolo che mostrava che non c'è un continuum senza interruzioni nella distribuzione dei tratti autistici ma che esiste una dimensione categoriale nell'autismo [13] (Fig. 3). Non ci resta quindi che comprendere come passare da "avere tratti autistici" a essere "autistico".

Aspetti clinici

Un'altra maniera di affrontare la questione della specificità dell'autismo è quella di tornare alla clinica. In effetti, non solo l'autismo è un concetto che nasce dalla clinica ma esistono particolarità cliniche che si incontrano (quasi) specificatamente nell'autismo.

I segni clinici specifici dell'autismo

Esiste una serie di segni clinici che i professionisti riconoscono bene e che sono quasi patognomonici dell'autismo. Ad esempio, il cammino sulle punte dei piedi, alcuni comportamenti di esplorazione visiva atipica, afferrare la mano dell'altro per comunicare (*hand-leading*), le inversioni pronominali e una certa prosodia…, sono segni che si incontrano praticamente solo nell'autismo e che orientano spesso rapidamente il clinico quando si tratta di fare una diagnosi. Nel 2022, abbiamo pubblicato per i clinici una serie di raccomandazioni per stabilire la diagnosi di autismo al di là dei criteri classici [14]. La prima raccomandazione era di prendere in considerazione e valutare la specificità dei segni clinici, aspetto che non sempre viene sufficientemente considerato dagli strumenti clinici quantitativi standardizzati.

Le traiettorie di sviluppo specifiche dell'autismo

Sono descritte alcune traiettorie di sviluppo particolari nell'autismo. Da una parte, si conosce da tempo la comparsa di una regressione o di un arresto dello sviluppo intorno ai 15-18 mesi in alcuni bambini che sembravano inizialmente svilupparsi abbastanza bene e che ricevono in seguito una diagnosi di autismo. Questa traiettoria di sviluppo «a baionetta", che sembra abbastanza tipica dell'autismo e la cui spiegazione resta non chiarita, ha probabilmente contribuito in passato a incriminare alcuni vaccini, somministrati a quell'età, per la comparsa dell'autismo [15]. D'altra parte, Dorothy Fein e i suoi collaboratori hanno descritto traiettorie favorevoli, chiamate «Optimal Outcome» o «Loss Autism

Diagnosis», caratterizzate da una quasi scomparsa dei segni di autismo, o, in ogni caso, da una semiologia talmente lieve che le valutazioni risultano sotto-soglia e che la diagnosi non può più essere formalmente posta dopo alcuni anni [16]. Ignoriamo ugualmente perchè alcuni bambini evolvono positivamente e, in maniera pratica, come nominare e considerare queste situazioni. Infine, l'équipe di Jonathan Green in particolare ha dimostrato che interventi molto precoci impostati su un lavoro di guida parentale con l'obiettivo di migliorare la sincronizzazione tra alcuni lattanti a rischio di autismo e i loro genitori permettono in alcuni casi di influenzare positivamente la traiettoria di sviluppo e anche di evitare che una diagnosi di autismo venga posta successivamente [17].

L'ipotesi percettiva

Una delle ipotesi per spiegare cosa sia l'autismo si basa sulla evidenza di un "bias social" nel lattante. Mentre i lattanti si orientano naturalmente e preferenzialmente verso gli stimoli sociali (il viso, la voce umana e specialmente quella dei loro genitori), questo non sembra avvenire per certi lattanti che riceveranno in seguito una diagnosi di autismo [18]. Alcuni soggetti autistici hanno invece un interesse per stimoli non sociali e sviluppano eccellenti competenze visuo-spaziali [19]. Supportano questa ipotesi ad esempio i lavori che dimostrano un pensiero visivo nell'autismo [20,21], l'apprendimento del linguaggio scritto che precede talvolta lo sviluppo del linguaggio orale [22], uno sviluppo del linguaggio orale che non avviene in parallelo allo sviluppo delle competenze sociali, per esempio dell'attenzione congiunta [23,24], o l'apprendimento di una lingua straniera attraverso l'esposizione alla televisione [25], un processamento meno performante del movimento biologico confrontato con le persone neurotipiche [26].

L'importanza delle particolarità sensoriali

Infine, il riconoscimento delle particolarità sensoriali è diventato nel DSM5 un criterio importante per la diagnosi di autismo [1]. In maniera interessante, un articolo che riferisce circa le interviste incrociate dei ricercatori autistici e dei ricercatori neurotipici rispetto ai loro rispettivi percorsi di vita ha mostrato che, più che le difficoltà sociali, sono le particolarità sensoriali e il loro impatto nella vita quotidiana delle persone interessate che le differenziavano di più, ciò che gli autori chiamano il "sensorium" [27].
In considerazione di questi dati emersi dalla clinica appare che una attenzione particolare alla clinica, sia sul piano diagnostico che sul piano della ricerca, risulta una pista interessante che permetterebbe forse di precisare il concetto (il "costrutto") dell'autismo e di ridefinire la sua collocazione tra i DNS.

Autismo: disturbo o neurodiversità?

L'autismo è inoltre un argomento di discussione nella società. L'esistenza di persone autistiche con un buon livello intellettivo (un'"altra intelligenza"), buone competenze linguistiche e discrete competenze di adattamento sociale ha fortemente contribuito alla presa di coscienza della società che esistono diversi modi di "essere umano". Il riconoscimento di questa neurodiversità incoraggia tutta la nostra società ad ascoltare le parole delle persone interessate così come a riflettere sulle modalità di inclusione sociale e di accettazione di questa diversità, fonte di ricchezze e di talenti multipli. La comunità autistica è molto impegnata in questo dibattito e rivendica che l'autismo o la condizione autistica sia «depatologizzata», considerata come un'identità sociale con dei diritti, che si rifletta maggiormente in termini di inclusione e di adattamento dell'ambiente più che in termini di terapia o di reinserimento e che si smetta di utilizzare termini quali handicap, deficit, disturbo… [28,29]. Se questa posizione ha il merito immenso di modificare il nostro modo di pensare la diversità, non può però cancellare il fatto che un numero considerevole di persone e famiglie interessate debbano far fronte nel quotidiano a situazioni estremamente invalidanti che richiedono interventi e aiuti spesso sostenuti, anche negli ambienti più specializzati. Alcuni uomini di scienza affetti da autismo a titolo personale hanno peraltro espresso che, secondo loro, tutti i termini sono utili perché definiscono condizioni differenti e che tutte le situazioni sono diverse l'una dall'altra [30]. Questo dibattito sottolinea la questione dell'eterogeneità delle situazioni, dei bisogni, e delle rivendicazioni e, ancora una volta, ci interroga circa la pertinenza di considerare tutte queste situazioni dentro una stessa categoria. Per i professionisti, si pone anche la questione delle priorità e della giusta ripartizione delle risorse e delle cure.
Per distinguere tra queste diverse situazioni, alcuni hanno proposto di utilizzare il termine "autismo profondo" per le persone affette da autismo associato a importanti disturbi associati e in particolare a un disturbo dello sviluppo intellettivo [31]. Questa proposta è interessante ma presenta la debolezza di definire queste condizioni con ciò che, appunto, non è l'autismo. Illustra anche la frequente confusione tra la gravità dell'autismo, vale a dire l'intensità dei segni dell'autismo che potrebbe essere definita la tipicità dell'autismo, e la gravità della disabilità generale e dei bisogni della persona, che sono più legati ai disturbi associati che all'autismo stesso [32,33]. In effetti, si può presentare un autismo conclamato e avere pochi bisogni in un ambiente adattato. Al contrario, si possono avere alcune caratteristiche autistiche all'interno di un insieme di difficoltà associate (Disabilità Intellettiva, comportamenti problema, mancanza di linguaggio, ecc.) ed essere molto svantaggiato nella vita quotidiana.

CONCLUSIONI

Davanti a queste domande e a questi dibattiti, ci sembra che i professionisti si trovino di fronte a tre questioni importanti. Da un lato, chiarire questi diversi concetti, e in particolare ridefinire cosa è l'autismo e cosa non lo è. D'altro canto, individualizzare le risposte e garantire che tutti possano ricevere l'aiuto che necessitano in base ai bisogni piuttosto che in base a qualsiasi etichetta diagnostica. E infine, conciliare le parole con i concetti.

Precisare

Per cercare di chiarire cosa sia l'autismo e quale sia la sua specificità, riteniamo che una strada interessante sia quella di tornare alla clinica. Nel 2024, abbiamo avviato una ricerca guidata dall'Università di Montreal volta a mettere a frutto la conoscenza di clinici altamente qualificati sui segni che indicano l'autismo nei bambini dai 2 ai 5 anni [18]. L'ipotesi che formuliamo è che clinici esperti siano in grado di riconoscere l'autismo sulla base di un fenotipo comportamentale acquisito con l'esperienza meglio di quanto possano fare i criteri. Questo processo di consultazione di esperti secondo il metodo Delphi affronta la sfida scientifica e clinica della crescita costante della prevalenza rapportata all'eterogeneità dello spettro autistico come attualmente definito. Questo studio dovrebbe portare ad un primo articolo che presenti un consenso internazionale sul peso di ciascun segno nella certezza clinica di una diagnosi di autismo in età prescolare. Una volta completato questo progetto, lavoreremo per creare uno strumento che oggettivi e renda riproducibile il giudizio clinico del clinico, acquisito attraverso la sua esperienza. Differirà dagli attuali strumenti standardizzati come ADOS e ADI-R, in cui i punteggi totali sono ottenuti da criteri politetici con un contributo equivalente alla diagnosi.
Questo strumento sarà creato misurando il contributo di ciascun segno al giudizio di certezza diagnostica di clinici esperti di tutto il mondo, piuttosto che limitare il giudizio clinico alla modulazione dei punteggi degli algoritmi di strumenti standardizzati. Per la clinica, questo strumento dovrebbe aumentare significativamente la specificità diagnostica e consentire di descrivere individui autistici meno prototipici rispetto al "prototipo di autismo". Per la ricerca, questo strumento consentirà il reclutamento di coorti molto specifiche, al fine di rivalutare i biomarcatori che sono stati associati allo spettro.

Individualizzare

Quali che siano gli interrogativi e le incertezze attuali sui contorni dell'entità "autismo", dietro ogni richiesta di diagnosi c'è una storia particolare, una situazione individuale e la speranza di aiuto. Non solo la maggior parte dei bambini autistici presenta uno o più disturbi associati che contribuiscono alla complessità, alla gravità della condizione ed alla eterogeneità dei bisogni, ma tratti autistici possono essere riscontrati anche nella popolazione generale [34] e in molti altri disturbi del neurosviluppo. Non sempre le categorie diagnostiche riprese nelle classificazioni rappresentano il livello tassonomico appropriato per sviluppare un progetto di cura. In queste situazioni complesse "una descrizione a volte è meglio di un'etichetta" [14]. Ecco perché, ad esempio, in collaborazione con il Ministero dell'Istruzione del Belgio francofono, nell'ambito delle fasi necessarie per ottenere un progetto didattico individualizzato a beneficio degli studenti "con bisogni speciali", abbiamo preso l'abitudine di integrare o talvolta sostituire la(e) diagnosi categoriale(i) con un "profilo individuale multidimensionale" che consente agli operatori sanitari di trasmettere le informazioni rilevanti ottenute nelle valutazioni multidisciplinari e ai team educativi di proporre modalità scolastiche individualizzate utili all'inclusione [35]. A differenza delle categorie diagnostiche, questo profilo è costruito non su caratteristiche cliniche comuni alle persone della categoria ma su ciò che le differenzia, su ciò che rende la persona individuale. Questo profilo molto visivo vuole essere pratico e comprensibile sia dalle famiglie che dal personale educativo.
A breve una ricerca dovrebbe partire per valutarne la pertinenza, la fattibilità e l'utilità per le diverse parti interessate.

Riconciliare

Le parole sono importanti e gli scienziati hanno il dovere di usare parole precise e comprensibili alle famiglie e alle persone coinvolte. Sono pochi i campi medici in cui vocabolario e concetti sono cambiati così tanto nel tempo, creando confusione, incomprensioni e disaccordi. Resta ancora molto da fare per conciliare le parole con i concetti scientifici e i corsi di vita.
Una proposta recente che ci sembra degna di interesse è quella di Jonathan Green che descrive l'autismo come "emergente e interazionale"[17]. Secondo lui, all'inizio della storia, c'è una differenza cerebrale, non patologica, che rientra nel quadro della neuro-diversità. Quindi, attraverso l'interazione con un particolare contesto ambientale, emerge il fenotipo comportamentale autistico. Suggerisce di chiamare l'autismo "disturbo correlato all'autismo" poiché si presenta con le sue difficoltà e bisogni, che potrebbe essere tradotto come "disturbo del neurosviluppo associato all'autismo". Per sostenere il carattere emergente e interazionale dell'autismo, si avvale dei risultati di alcuni studi che tendono a dimostrare che potremmo, in alcuni casi, modificare in modo favorevole il percorso di sviluppo dei bambini a rischio di autismo grazie ad interventi molto precoci ottimizzando le interazioni precoci tra il bambino e i suoi genitori.

Bibliografia

1 American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.

2 Zeidan J, Fombonne E, Scorah J, et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. Autism Res. 2022;15(5):778-790. https://doi.org/10.1002/aur.2696

3 Heller J. Catch-22. New York: Modern Library 1961.

4 Constantino JN. Deconstructing autism: from unitary syndrome to contributory developmental endophenotypes. Int Rev Psychiatry. 2018;30(1):18-24. https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1433133

5 Constantino JN. Early behavioral indices of inherited liability to autism. Pediatr Res. 2019;85(2):127-133. https://doi.org/10.1038/s41390-018-0217-3

6 Constantino JN, Charman T, Jones EJH. Clinical and translational implications of an emerging developmental substructure for autism. Annu Rev Clin Psychol. 2021;17:365-389. https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-081219-110503

7 Constantino JN, Gruber CP. Social Responsiveness Scale Second Edition (SRS-2): Manual. Los Angeles: Western Psychological Services; 2012.

8 Chawner SJR, Owen MJ. Autism: A model of neurodevelopmental diversity informed by genomics. Front Psychiatry. 2022;13:981691. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.981691

9 Isaksson J, Ruchkin V, Aho N, et al. Nonshared environmental factors in the aetiology of autism and other neurodevelopmental conditions: a monozygotic co-twin control study. Mol Autism. 2022;13(1):8. https://doi.org/10.1186/s13229-022-00487-5

10 Sarovic D. A Unifying Theory for Autism: The Pathogenetic Triad as a Theoretical Framework. Front Psychiatry. 2021;12:767075. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.767075

11 Rødgaard EM, Jensen K, Vergnes JN, et al. Temporal Changes in Effect Sizes of Studies Comparing Individuals With and Without Autism: A Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2019;76(11):1124-1132. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1956

12 Waterhouse L, Mottron L. Editorial: Is autism a biological entity? Front Psychiatry. 2023;14:1180981. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1180981

13 Frazier TW, Chetcuti L, Al-Shaban FA, et al. Categorical versus dimensional structure of autism spectrum disorder: A multi-method investigation. JCPP Adv. 2023;3(2):e12142. https://doi.org/10.1002/jcv2.12142

14 Defresne P, Mottron L. Clinical situations in which the diagnosis of autism is debatable: an analysis and recommendations. Can J Psychiatry. 2022;67(5):331-335. https://doi.org/10.1177/07067437211041469

15 Gagnon D, Zeribi A, Douard É, Courchesne V, Rodríguez-Herreros B, Huguet G, Jacquemont S, Loum MA, Mottron L. Bayonet-shaped language development in autism with regression: a retrospective study. Mol Autism. 2021;12(1):35. https://doi.org/10.1186/s13229-021-00444-8

16 Eigsti IM, Fein D, Larson C. Editorial perspective: another look at 'optimal outcome' in autism spectrum disorder. J Child Psychol Psychiatry. 2023;64(2):332-334. https://doi.org/10.1111/jcpp.13658

17 Green J. Autism as emergent and transactional. Front Psychiatry. 2022;13:988755. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.988755

18 Mottron L, Gagnon D. Prototypical autism: New diagnostic criteria and asymmetrical bifurcation model. Acta Psychol. 2023;237:103938. https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2023.103938

19 Muth A, Hönekopp J, Falter CM. Visuo-Spatial Performance in Autism: A Meta-analysis. J Autism Dev Disord. 2015;44(12):3245-3263. https://doi.org/10.1007/s10803-014-2188-5

20 Bled C, Guillon Q, Mottron L, et al. Visual mental imagery abilities in autism. Autism Res. 2024;10.1002/aur.3192. Advance online publication. https://doi.org/10.1002/aur.3192

21 Bouvet L. La pensée visuelle dans l'autisme. Bull Sci ARAPI. 2024;53:47-53.

22 Ostrolenk A, Gagnon D, Boisvert M, et al. Enhanced interest in letters and numbers in autistic children. Mol Autism. 2024;15(1):26. https://doi.org/10.1186/s13229-024-00606-4

23 Kissine M, Saint-Denis A, Mottron L. Language acquisition can be truly atypical in autism: Beyond joint attention. Neurosci Biobehav Rev. 2023;153:105384. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105384

24 Mottron L, Ostrolenk A, Gagnon D. In Prototypical Autism, the Genetic Ability to Learn Language Is Triggered by Structured Information, Not Only by Exposure to Oral Language. Genes. 2021;12(8):8. https://doi.org/10.3390/genes12081112

25 Dumont C, Belenger M, Eigsti IM, et al. Enhanced pitch discrimination in autistic children with unexpected bilingualism. Autism Res. 2024;10.1002/aur.3221. Advance online publication. https://doi.org/10.1002/aur.3221

26 Federici A, Parma V, Vicovaro M, et al. Anomalous perception of biological motion in autism: a conceptual review and meta-analysis. Sci Rep. 2020;10(1):4576. https://doi.org/10.1038/s41598-020-61252-3

27 Murray D, Milton D, Green J, et al. The Human Spectrum: A Phenomenological Enquiry within Neurodiversity. Psychopathology. 2023;56(3):220-230. https://doi.org/10.1159/000526213

28 Monk R, Whitehouse AJO, Waddington H. The use of language in autism research. Trends Neurosci. 2022;45(11):791-793. https://doi.org/10.1016/jins.2022.08.009

29 Pellicano E, den Houting J. Annual Research Review: Shifting from 'normal science' to neurodiversity in autism science. J Child Psychol Psychiatry. 2022;63(4):381-396. https://doi.org/10.1111/jcpp.13534

30 Singer A, Lutz A, Escher J, et al. A full semantic toolbox

is essential for autism research and practice to thrive. Autism Res. 2023;16(3):497-501. https://doi.org/10.1002/aur.2876

31 Lord C, Charman T, Havdahl A, et al. The Lancet Commission on the future of care and clinical research in autism. Lancet. 2022;399(10321):271-334. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01541-5

32 Mottron L, Gagnon D, Courchesne V. Severity should be distinguished from prototypicality. Autism Res. 2023;16(9):1658-1659. https://doi.org/10.1002/aur.2986

33 Waizbard-Bartov E, Fein D, Lord C, et al. Autism severity and its relationship to disability. Autism Res. 2023;16(4):685-696. https://doi.org/10.1002/aur.2898

34 Ruzich E, Allison C, Smith P, et al. Measuring autistic traits in the general population: a systematic review of the Autism-Spectrum Quotient (AQ) in a nonclinical population sample of 6,900 typical adult males and females. Mol Autism. 2015;6:2. https://doi.org/10.1186/2040-2392-6-2

35 Defresne P, Lucas T, Rinaldi R. Établir un diagnostic «utile»? L'exemple de l'inclusion scolaire des enfants autistes. ANAE. 2024;189:169-178.

Articolo Originale

Disturbi del Neurosviluppo e ipotesi neuroinfiammatoria

Neuroinflammatory Hypothesis in Neurodevelopmental Disorders

Antonella Gagliano, Francesca Cucinotta

Università di Messina, IRCCS Neurolesi Bonino-Pulejo, Messina

Riassunto

I disturbi del neurosviluppo si manifestano nelle prime fasi della crescita e sono caratterizzati da difficoltà nel funzionamento personale, sociale, scolastico o lavorativo. Questo insieme di disturbi comporta un significativo impatto sanitario, sociale ed economico. I fenomeni di neuroinfiammazione possono giocare un ruolo fondamentale nell'insorgenza e nel decorso delle malattie neurodegenerative, demielinizzanti e nei disturbi psichiatrici e del neurosviluppo. L'obiettivo di questa revisione narrativa è illustrare quali possono essere gli aspetti ezio- e fisiopatologici, gli aspetti clinici e i possibili interventi terapeutici supportati dai recenti dati di letteratura.

Parole chiave: neuroinfiammazione, disturbi del neurosviluppo, attivazione immunitaria, pathways patogenetiche

Summary

Neurodevelopmental disorders manifest during the early stages of growth and are characterized by difficulties in personal, social, academic, or occupational functioning. This group of disorders has a significant healthcare, social, and economic impact. Neuroinflammatory phenomena may play a key role in the onset and progression of neurodegenerative, demyelinating diseases, as well as in psychiatric and neurodevelopmental disorders. This narrative review aims to illustrate the possible etiopathological and pathophysiological aspects, clinical features, and potential therapeutic interventions supported by recent literature data.

Keywords: neuroinflammation, neurodevelopmental disorders, immune activation, pathogenetic pathways

BACKGROUND

L'accezione "*disturbi del neurosviluppo (NDDs)*" viene riservata, sul piano nosografico, alle condizioni comprese all'interno della macroarea così definita dal DSM-5 [1]. Tuttavia, un ampio e vario gruppo di condizioni neurologiche e psichiatriche, caratterizzate da una notevole eterogeneità sul piano clinico ed eziopatogenetico (dalle paralisi cerebrali infantili ai disturbi dello spettro schizofrenico), prendono origine dalla distorsione del processo di crescita e di organizzazione del sistema nervoso centrale (SNC). Ciò perché il Neurosviluppo è un processo dinamico e multicomponenziale, che si estende dal concepimento alla giovane età adulta ed è guidato da una complessa interazione tra fattori genetici, epigenetici, neurobiologici ed ambientali. Nel cervello fetale, 86 miliardi di neuroni devono essere generati in modo altamente coordinato e preciso in modo da risultare connessi tra di loro all'interno di complesse reti funzionali. Anche le più piccole alterazioni di questo lungo e delicato processo, possono potenzialmente comportare difetti strutturali e funzionali con effetti duraturi e significativi sulle funzioni cerebrali [2].

Dal momento che il neurosviluppo è un processo tutt'altro che lineare, l'etiopatogenesi dei disturbi del neurosviluppo è necessariamente multifattoriale, anche se sono state identificate alcune vie patogenetiche comuni alla base delle diverse condizioni. Dati emergenti sottolineano come una di queste vie patogenetiche sia rappresentata da atipie dell'interazione tra il sistema immunitario e il sistema nervoso centrale (SNC). Sempre più evidenze suggeriscono che il corretto funzionamento cognitivo e neurologico dipenda anche da un delicato equilibrio regolato da attività che coinvolgono sia l'immunità innata che quella adattativa, già durante le prime fasi dello sviluppo del SNC. La risposta

CORRISPONDENZA

Antonella Gagliano - E-mail- antonellagagliano.npi@gmail.com

immunitaria non ha solo lo scopo di proteggere l'organismo da infezioni e agenti patogeni, ma influenza il modo in cui il cervello si sviluppa e mantiene la sua funzionalità nel tempo [3]. Le nuove scoperte relative al coinvolgimento del sistema immunitario sullo sviluppo e sul funzionamento del SNC, insieme ai rapidi sviluppi nelle terapie immunologiche, rendono questo campo di ricerca cruciale per la comprensione e il trattamento dei disturbi del neurosviluppo, anche in considerazione del fatto che aprono la strada alla possibilità di agire molto precocemente, proteggendo il neurosviluppo nel periodo compreso tra il concepimento e i primi due anni di vita ("primi 1000 giorni"), quando si pongono le basi per un adeguato funzionamento fisico e psichico dell'individuo lungo tutto l'arco di vita [4].

L'IPOTESI NEUROINFIAMMATORIA

Il sistema nervoso centrale è stato in passato considerato un ambiente privilegiato dal punto di vista immunitario, grazie alla protezione offerta da barriere fisiche specializzate (Barriera Emato-Encefalica e Barriera Emato-Liquorale) che, in condizioni basali, impediscono il passaggio dei prodotti immunitari circolanti dai capillari cerebrali al parenchima e al liquor cerebrospinale. La Barriera Emato-Encefalica (BBB), in particolare, costituisce una barriera fisica essendo costituita dalla lamina basale delle cellule endoteliali, dalle giunzioni strette tra queste, dai processi delle estremità degli astrociti e dalle cellule epiteliali dei plessi corioidei. Ma diverse condizioni, come infezioni o traumi, possono danneggiare questa barriera consentendo a tossine, patogeni e cellule del sistema immune di entrare nel cervello e alterare le traiettorie evolutive del SNC, attraverso il danno delle reti neurali di ordine superiore [5].
Un chiaro esempio dell'influenza patogena del sistema immunitario sulle funzioni cerebrali è dato dalle encefaliti autoimmuni (AE). Le AE sono un gruppo di disturbi immunomediati, legati alla presenza di specifici anticorpi diretti contro proteine neuronali, canali ionici o recettori presenti nel SNC. La presentazione clinica è eterogenea, con sintomi neurologici e psichiatrici, che dipendono dalle strutture cerebrali coinvolte. I meccanismi e le interazioni funzionali che conducono alla patologia sono complessi e caratterizzati da un processo in più fasi. Si ipotizza che gli antigeni rilasciati dalla distruzione delle cellule neuronali (indotta dal virus o da cellule tumorali apoptotiche) vengano presentati dalle "cellule presentanti l'antigene" (cellule dendritiche) e trasportati ai linfonodi regionali. Nei linfonodi, le cellule B naive esposte agli antigeni elaborati, insieme alle cellule T CD4+, vengono condizionate dall'antigene e si differenziano in plasmacellule produttrici di anticorpi. Una volta giunte nel cervello, le cellule B della memoria sono sottoposte a maturazione dell'affinità guidata dall'antigene, ad espansione clonale e a differenziazione in plasmacellule produttrici di anticorpi.
Modelli sperimentali su neuroni in coltura suggeriscono come la presenza di anticorpi nel cervello possa causare disfunzioni neuronali attraverso vari meccanismi, tra cui il blocco funzionale dell'antigene bersaglio (es. anticorpi per il recettore GABA di tipo B), l'internalizzazione del recettore (es. anticorpi NMDAR) e l'interruzione delle interazioni proteina-proteina (es. anticorpi ricchi di leucina, glioma-inactivated), che potenzialmente influenzano la funzione dei canali del potassio voltaggio-dipendenti e portano a una diminuzione dei livelli di AMPAR. Questi meccanismi sono influenzati dal tipo di anticorpi coinvolti e, nella maggior parte delle encefaliti autoimmuni, la produzione di anticorpi e le alterazioni infiammatorie si verificano al di là della barriera emato-encefalica (BBB). Ciò potrebbe spiegare l'efficacia parziale dell'uso terapeutico delle immunoglobuline per via endovenosa in questo tipo di quadri, a differenza degli effetti più completi che questi interventi presentano nelle malattie sistemiche anticorpo-mediate come la miastenia gravis [6].
Quando sono presenti agenti infettivi che attivano il sistema, le cellule T, in particolare i linfociti Th17, sembrerebbero svolgere un ruolo chiave per l'accesso agli anticorpi e le cellule del sistema immunitario nel SNC [7]. In modelli murini è stato dimostrato che queste cellule, differenziatesi nel tessuto linfoide nasale in risposta ad infezioni, migrano nel cervello attraverso il bulbo olfattivo e danneggiano la BBB, aumentandone la permeabilità [8]. Tuttavia, non sono sempre identificabili agenti infettivi scatenanti. Inoltre, il contributo degli anticorpi prodotti a livello sistemico al pool di anticorpi presenti nel cervello potrebbe dipendere non tanto dal titolo anticorpale sistemico ma anche e, probabilmente soprattutto, dall'integrità della BBB stessa.
Nell'interazione tra il SNC e le strutture periferiche entrano in gioco anche due principali sistemi di drenaggio. Il primo è il sistema glinfatico, una rete perivascolare glia-dipendente che assicura l'apporto di nutrienti e l'eliminazione di metaboliti extracellulari; il secondo è il sistema linfatico meningeo, che riveste i seni durali e consente il drenaggio dal SNC ai linfonodi cervicali profondi, stabilendo il collegamento tra il sistema nervoso centrale e il sistema immunitario periferico. Attraverso questo sistema, molecole e cellule immunitarie provenienti dal sistema nervoso centrale possono essere trasportate agli organi linfoidi, evocando una risposta immunitaria che comporta la successiva migrazione delle cellule immunitarie al cervello. Alcuni studi hanno evidenziato danni alla BBB nelle biopsie cerebrali e nei rilievi autoptici di individui con encefalite autoimmune,

suggerendo come l'alterata permeabilità della BBB possa rappresentare il fattore iniziale che, determinando la perdita del controllo del flusso transendoteliale, porta alla perdita dell'immuno-tolleranza e alla produzione di anticorpi anti-neuroni [9,10]. L'incremento del *crosstalk* basale tra l'immunità innata del SNC e quella adattiva periferica potrebbe perpetuare una reazione neuroflogistica con effetti dannosi sulla BBB, la cui permeabilità rimarrebbe così cronicamente alterata.

Un altro meccanismo patogenetico è quello legato all'attivazione dell'*inflammasoma microgliale*, un insieme di complessi multiproteici citosolici del sistema immunitario innato che si attivano per l'azione di agenti di varia natura e che, potenziando la risposta infiammatoria, provocano un aumento dei mediatori pro-infiammatori. In tal senso, sia la risposta immunitaria innata (attivazione microgliale con conseguente fagocitosi o produzione di citochine) che quella adattativa (reattività antigene-specifica e produzione di anticorpi) sarebbero all'origine di un'alterazione del neuro-funzionamento [11].

La microglia è costituita da cellule di derivazione mesodermica che rappresentano i macrofagi residenti nel parenchima cerebrale e costituiscono circa il 10% delle cellule del SNC. Alla microglia non è affidato solo il compito di sorveglianza immunologica permanente, ma una serie di altri compiti legati al processo di sviluppo e di mantenimento del trofismo del SNC. Ad esempio, riveste un ruolo fondamentale nella potatura sinaptica durante lo sviluppo cerebrale, azione mediata dalle proteine del complemento C1q e C3. La microglia, inoltre, ha un ruolo anche nel mantenimento dell'omeostasi dei circuiti sinaptici nel SNC. Attraverso recettori per le purine (come l'adenosina trifosfato) e per comuni neurotrasmettitori (come il glutammato), la microglia percepisce l'attività neuronale locale e partecipa alla regolazione del tasso di attivazione dei neuroni attraverso il rilascio di vescicole extracellulari o di molecole di segnalazione, come il fattore di necrosi tumorale (TNF). In questo modo, la microglia sostiene la plasticità sinaptica indotta, contribuendo a sostenere funzioni come l'apprendimento motorio e la memoria. L'interazione tra neuroni, cellule gliali e sistema immunitario contribuisce così a determinare proprietà funzionali quali la cognizione, il comportamento sociale e le performance di apprendimento nel cervello sano. In relazione al neurosviluppo, è pertanto fondamentale considerare l'interazione tra fattori immunitari e SNC già in epoca prenatale. Comunque, anche nelle epoche successive della vita, in corso di infiammazione sistemica (es. durante malattie infettive o autoimmuni), la microglia può attivarsi e produrre mediatori pro-infiammatori piuttosto che mediatori anti-infiammatori (come fa quando si trova in stato di riposo), influendo nuovamente sulla funzionalità sinaptica.

In passato, l'idea che il cervello fosse immunologicamente separato dal resto del corpo ha portato a misconoscere alcuni meccanismi che oggi consideriamo come cruciali. Oggi sappiamo che anche il cervello ospita cellule immunitarie adattative: la microglia costituisce il compartimento immunitario innato del SNC, mentre le cellule T e le cellule presentanti l'antigene pattugliano le meningi, il plesso corioideo e il liquido cerebrospinale, garantendo una protezione aggiuntiva rispetto a quella fornita dalla barriera fisica, costituita dalla BBB. Il plesso corioideo, dal canto suo, non solo facilita la trasmigrazione delle cellule T, ma anche la loro stimolazione in risposta a segnali infiammatori periferici. Un'infiammazione sistemica, come risultato del rilascio di citochine pro-infiammatorie da parte delle cellule immuno-competenti e l'attivazione cronica del sistema immunitario innato, è ritenuta oggi responsabile dello sviluppo e della progressione di numerose condizioni patologiche, come le patologie autoimmuni, i disturbi cardio-vascolari, il cancro, il diabete mellito, e i disturbi neuro-degenerativi [12].

Se un'infezione virale e/o batterica, o un'altra condizione in grado di determinare un'infiammazione sistemica come disturbi autoimmuni materni, decorre nella madre durante la gravidanza, sarà il processo del neurosviluppo a subire potenzialmente delle interferenze [13]. Durante la gravidanza infatti, vari fattori ambientali che influenzano la madre possono creare un ambiente intrauterino «infiammato», alterando la programmazione del codice immunitario e neuroevolutivo della prole. Questo sembra aumentare la vulnerabilità a patologie collegate al neurosviluppo, come la schizofrenia, anche nelle successive età della vita [14]. La presentazione clinica di tali disturbi sarebbe il risultato di un'interazione complessa tra il background genetico e l'attivazione autoimmune materna, determinando una aumentata suscettibilità (*first hit*), sulla quale si iscrivono eventi post-natali come infezioni o esposizione a sostanze tossiche/d'abuso (*second hit*).

Il ruolo pro-infiammatorio dei fattori ambientali, anche in epoca fetale, sulla maturazione del SNC sembra essere mediato anche dalla *generazione* di modifiche dell'epigenoma che aumentano il rischio genetico [15]. Ad esempio, l'esposizione prenatale all'alcool sembra aumentare la suscettibilità verso disturbi mentali ed alterazioni del sistema immunitario (PCITAE), attraverso variazioni epigenetiche che conducono ad una modifica permanente dello stato di attivazione della microglia, determinando un disequilibrio duraturo del sistema immunitario e del SNC [16]. Più in generale, l'interazione tra fattori epigenetici e neuro-infiammatori nella regolazione dell'attività della microglia è oggi riconosciuto come uno dei principali meccanismi etiopatogenetici dei disturbi del neurosviluppo. Studi su modelli animali

di attivazione immunitaria materna (MIA) hanno evidenziato alterazioni a lungo termine nella struttura cerebrale e nel sistema immunitario della prole. Questi fenomeni sembrano essere in parte mantenuti dal persistente stato pro-infiammatorio con eccesso di produzione di citochine della microglia, condizione in grado di incidere negativamente sulla formazione e sul mantenimento dei networks neuronali.
Diversi fattori devono essere tenuti in considerazione nella determinazione del danno, tra cui il timing dell'esposizione, il sesso della prole, l'entità dell'esposizione all'agente patogeno e della risposta immunitaria materna, nonché la presenza di fattori protettivi genetici e bioumorali. Nel complesso, l'attivazione immunitaria materna pro-infiammatoria rappresenta uno dei principali meccanismi attraverso i quali il sistema immunitario può influenzare il sistema nervoso centrale, aumentando il rischio di disturbi del neurosviluppo nella prole [17].

EVIDENZE DI NEUROINFIAMMAZIONE NEI DISTURBI DEL NEUROSVILUPPO

I correlati eziopatogenetici e i meccanismi di suscettibilità precedentemente descritti sono relativamente frequenti, e non sono specifici di un singolo disturbo. Diversi infatti sono i disturbi del neurosviluppo che presentano evidenze di associazione con patologie immunitarie o con l'esposizione materna a infezioni e agenti tossici ed attivazione immunitaria durante la gravidanza. Il Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD) è tra i disturbi che mostrano una forte associazione con diverse patologie immunitarie, quali eczema, asma, artrite reumatoide, diabete tipo 1 (18,19). Hegvik et al. (2022) hanno evidenziato una co-aggregazione di ADHD e patologie autoimmuni tra familiari consanguinei, suggerendo che tale relazione potrebbe essere in parte spiegata da fattori di rischio genetici condivisi. Un ampio studio di prevalenza, condotto su una corte di 2,500,118 individui, ha riscontrato una significativa associazione tra ADHD, psoriasi e malattie infiammatorie croniche intestinali, associazione che si è mantenuta anche dopo aver considerato il fumo e l'indice di massa corporea come potenziali fattori di confondimento [20].
Inoltre, studi GWAS hanno identificato associazioni tra ADHD e geni che regolano la cascata infiammatoria e l'espressione genica [21]. In una sottopopolazione di individui ADHD, sono stati osservati elevati livelli di anticorpi contro i gangli della base e/o contro il trasportatore della dopamina, insieme ad uno sbilanciamento tra citochine pro- e anti-infiammatorie, direttamente correlato con la gravità dei sintomi [22].
Questi dati sono supportati da evidenze sperimentali derivate dai modelli animali, che suggeriscono un ruolo predisponente dell'attivazione immunitaria materna. Nei modelli murini, infatti, la presenza di un'intensa attivazione immunitaria materna interferirebbe con lo sviluppo cerebrale, inducendo una riduzione del volume finale della sostanza grigia corticale, soprattutto nelle aree critiche per la sintomatologia ADHD (es. corteccia pre-frontale). Tra i vari meccanismi descritti, appare significativo quello che lega la MIA all'espressione della "Sonic Hedgehog Protein" (SHH), uno dei ligandi della "hedgehog signaling pathway", via fondamentale nella regolazione dell'organogenesi, compreso lo sviluppo del SNC. La SHH giocherebbe un ruolo cruciale per la maturazione dei neuroni dopaminergici e per lo sviluppo del sistema dopaminergico. Inoltre, l'attivazione immunitaria influenzerebbe lo sviluppo dei sistemi di neurotrasmissione, in particolar modo quello serotoninergico, per la riduzione della disponibilità di triptofano, coinvolto nell'attivazione della cascata infiammatoria, con riduzione della sua disponibilità per la sintesi della serotonina [23].
Sebbene questi dati si riferiscano a modelli animali, diversi studi epidemiologici confermano la presenza di un legame tra patologie immunitarie/infiammatorie e individui con ADHD. Le madri di bambini ADHD, ad esempio, hanno una maggiore incidenza di patologie autoimmuni [24]. Su una predisposizione genetica di base, molti dei fattori di rischio ambientale precoce per l'ADHD, quali il fumo, l'obesità, una dieta povera, l'esposizione ad agenti tossici ambientali, sembra siano in grado di incrementare il profilo infiammatorio dell'ambiente intrauterino, provocando una risposta infiammatoria del SNC fetale con conseguente distorsione della traiettoria di sviluppo verso il pattern ADHD [25]. Inoltre, l'analisi delle associazioni tra malattie autoimmuni/allergiche nei genitori di bambini ADHD, ha mostrato una maggiore prevalenza nelle madri piuttosto che nei padri, suggerendo che le cellule e le citochine associate alle malattie allergiche o autoimmuni materne, attraversando la barriera placentare in epoca fetale, possano agire come fattori favorenti lo sviluppo di ADHD o di altri NNDs come il Disturbo di Spettro Autistico (ASD) [26].
Nell'ultimo decennio, infatti, convincenti evidenze della presenza di disfunzioni immunitarie sono emerse anche per l'ASD. Sul piano epidemiologico, è noto da tempo come famiglie con almeno un figlio autistico presentino una frequenza di malattie autoimmuni (es. diabete tipo 1, tiroidite, artrite reumatoide) significativamente superiore rispetto alla popolazione generale [27]. E' parimenti assodato che gli stessi soggetti autistici, soffrono di malattie allergiche e autoimmuni più frequentemente della popolazione generale, tanto nelle prima infanzia quanto in adolescenza [28]. Molti meccanismi sono stati studiati per descrivere la patogenesi dell'ASD, tra cui, meccanismi di neuroinfiammazione, disfunzione

immunitaria adattativa e innata, nonché livelli alterati di immunoglobuline e presenza di autoanticorpi. Numerosi studi hanno riportato la presenza di autoanticorpi diretti contro componenti del cervello fetale nelle madri di soggetti autistici [29]. Inoltre, una risposta infiammatoria sostenuta da leucociti materni e innescata da infezioni o da anormalità del funzionamento del sistema immune della madre durante la gravidanza, sembra aumentare la suscettibilità al disturbo [29]. Studi su modelli animali hanno dimostrato come tali anticorpi inducano negli animali da esperimento una sintomatologia simile ai segni clinici di autismo [30]. Inoltre, una sottopopolazione di pazienti autistici mostra alterazioni croniche della microglia, con maggiore attivazione soprattutto nelle regioni frontali e cerebellari [31], come dimostrano studi su campioni cerebrali post-mortem di soggetti autistici. Anche tecniche avanzate di neuroimaging, come la tomografia a emissione di positroni (PET), hanno evidenziato un aumento dell'attivazione della microglia in diverse aree cerebrali rispetto ai controlli, suggerendo la presenza di neuroinfiammazione in tutte le regioni analizzate, tra cui il cervelletto, diverse regioni della corteccia e il corpo calloso [32]. Studi sulle citochine pro-infiammatorie nei soggetti autistici hanno, infine, correlato l'attivazione immunitaria innata con la severità dei sintomi e guardato all'infiammazione come ad un fattore determinante o patoplastico, soprattutto nei casi di ASD con traiettoria evolutiva regressiva, caratterizzata cioè da insorgenza più tardiva e/o progressivo aggravamento clinico [33].

Un coinvolgimento nell'espressione fenotipica e nella severità clinica sembrerebbe essere presente anche in patologie del neurosviluppo più pervasive, come la Disabilità Intellettiva. Numerosi studi hanno correlato biomarcatori immunitari e infiammatori con il profilo cognitivo di questi pazienti. Ad esempio, uno squilibrio nei livelli di citochine è stato associato ad alcune caratteristiche comportamentali specifiche ed all'insorgenza di alcune forme sindromiche di disabilità intellettiva [34]. Un modello significativo a tal proposito, è la sindrome da delezione 22q11.2, in cui i livelli di marcatori infiammatori risulta direttamente proporzionale alla presenza di un deficit cognitivo più marcato. In particolare, i livelli di IL-6 e il rapporto IL-6/IL-10 sono risultati correlati alla gravità dei deficit cognitivi. Il fenotipo clinico di questa sindrome neurogenetica, inoltre, include sintomi psicotici con possibile evoluzione verso la schizofrenia e, al tempo stesso, anomalie del sistema immunitario, rappresentando così un modello ideale per studiare il rapporto tra neuroinfiammazione e psicosi. E' stato dimostrato come l'insorgenza di sintomi psicotici, frequente ma non costante in questa popolazione di soggetti, sia favorita dalla presenza di un più intenso profilo infiammatorio [35].

Convincenti evidenze sono altresì disponibili sulla presenza di autoanticorpi neuronali (in particolare contro il recettore N-metil-D-aspartato) in soggetti con presentazioni psicotiche "isolate" e sulla loro risposta alle immunoterapie mirate. Sebbene per questi pazienti si sia fatto spesso riferimento a forme atipiche, lievi o attenuate di encefalite autoimmune, alcuni autori ritengono che questi casi siano ben distinti dalla tipica encefalite autoimmune, a tal punto da costituire una nuova categoria definibile come "psicosi autoimmune" [36]. Studi sperimentali hanno infatti identificato anomalie immunologiche e infiammatorie in un sottoinsieme di individui con psicosi acuta o disturbi dello spettro schizofrenico. Peraltro, studi post-mortem, condotti sul cervello di individui con schizofrenia, hanno documentano la presenza di elevati livelli di mediatori infiammatori e di attivazione della microglia [37]. Queste risposte immunitarie aberranti potrebbero contribuire a determinare non solo i sintomi psichiatrici e comportamentali, ma anche il deterioramento cognitivo e i *soft signs* neurologici e le anomalie autonomiche, frequentemente osservate nelle psicosi. Per la fisiopatologia dei quadri psicotici, è stata chiamata in causa una condizione neuroinfiammatoria cronica di lieve entità (*low-grade inflammation*), caratterizzata da infiammazione cellulare-infiltrativa o umorale sotto soglia critica. I biomarcatori dell'infiammazione identificati sono coerenti con l'ipotesi che un'aumentata permeabilità della barriera emato-encefalica potrebbe favorire l'infiltrazione cerebrale di cellule immunitarie o di altri mediatori infiammatori nel SNC [38]. Questa condizione potrebbe spiegare perché una parte consistente di pazienti schizofrenici non risponde adeguatamente ai trattamenti antipsicotici e potrebbe suggerire di affiancare, alle terapie convenzionali, presidi terapeutici mirati a ridurre la condizione neuroflogistica. Se utilizzata nelle prime fasi della malattia, una terapia immunomodulante/anti-infimmatoria potrebbe evitare che la condizione infiammatoria si prolunghi procurando un *"danno d'organo",* che nel cervello si traduce necessariamente in un deterioramento funzionale permanente, come si osserva nella malattia schizofrenica.

PEDIATRIC ACUTE-ONSET NEUROPSYCHIATRIC SYNDROME (PANS)

La PANS è un'entità clinica recentemente descritta che si manifesta prevalentemente nella prima infanzia (età media 7±2aa) ed è caratterizzata dall'insorgenza acuta o subacuta di un gruppo eterogeneo di sintomi, tra cui sintomi appartenenti al cluster ossessivo-compulsivo e/o da una grave restrizione dell'assunzione di cibo, associati ad almeno due sintomi cognitivi, comportamentali o affettivi quali irritabilità, ansia, labilità emotiva, regressione comportamentale, peggioramento del

rendimento scolastico con deficit di memoria o alterazioni cognitive, alterazioni sensoriali o motorie e sintomi somatici come disturbi del sonno, enuresi o alterazioni della frequenza urinaria [39].

Le evidenze attuali suggeriscono che la PANS possa rappresentare l'effetto finale di eventi infettivi o di stressor ambientali che si traducono in uno stato neuroinfiammatorio a carico del SNC. Alcuni autori sostengono che la PANS racchiuda un sottogruppo di soggetti con disturbo ossessivo compulsivo pediatrico ad eziopatogenesi specifica nell'ambito di un continuum di condizioni basate sulla triade "infezione- infiammazione - attivazione immunitaria" [40]. La comunità scientifica sta da tempo tentando di dimostrare l'esistenza della PANS come entità nosologica specifica [41], ma si scontra con la variegata e quanto mai aspecifica sintomatologia che la caratterizza, largamente sovrapposta con tutti gli altri disturbi del neurosviluppo. In alternativa la PANS potrebbe rappresentare una costellazione sindromica transnosografica che può precedere e/o associarsi ai disturbi del neurosviluppo, quando questi sono sostenuti da un pathway patogenetico neuroflogistico, piuttosto che rappresentare un altro e diverso disturbo del neurosviluppo. Se così fosse, la PANS e i disturbi correlati alla neuroinfiammazione, dovrebbero essere considerati come un *frame* concettuale che spiega alcuni dei meccanismi che sostengono i disturbi del neurosviluppo, da collocare all'interno della complessità eziologica e fenotipica che caratterizza tutti i disturbi psichiatrici [42].

STRATEGIE TERAPEUTICHE

Le questioni etiche relative al trattamento di pazienti con sospetto *pathway* patogenetico autoimmune ruotano principalmente intorno alla questione se sia giustificato il ricorso a terapie immunomodulanti e/o antiinfiammatorie in pazienti per i quali la diagnosi è incerta (assenza di specifici biomarcatori considerati come probanti), sebbene considerata probabile in ragione di determinanti cliniche suggestive. Ad oggi, non esistono dati solidi sull'efficacia dei trattamenti, né studi longitudinali sull'outcome che risolvano questo vulnus. La maggior parte dei dati disponibili proviene da case report e *case series* e i trattamenti prevalentemente utilizzati sono largamente mutuati dai protocolli usati per le encefaliti autoimmuni anticorpo-mediate o da quelli utilizzati per patologie del SNC a dimostrata genesi immunitaria (es. Polisclerosi).

Attualmente, nella pratica clinica, se si sospetta la presenza di una condizione neuroinfiammatoria attiva, si tende ad utilizzare una combinazione di trattamenti immunomodulanti/anti-infiammatori integrati con interventi psicofarmacologici e psicoeducativi.

Nella PANS, ad esempio, l'uso di corticosteroidi all'esordio del disturbo, è stato associato ad una riduzione della frequenza delle riacutizzazioni sintomatologiche e ad una durata più breve delle stesse [43]. In particolare, terapie con agenti steroidi, come il Desametasone, si sono dimostrate efficaci nel contenimento dei fenomeni infiammatori ed hanno mostrato un effetto recovery sulla permeabilità della barriera emato-encefalica, con riduzione del danno tissutale [44]. A scopo antinfiammatorio è stato utilizzato anche l'ibuprofene, che sembrerebbe ridurre la durata degli episodi se somministrato tempestivamente [45]. Nonostante le evidenze di efficacia siano basate quasi esclusivamente su studi non controllati, questo approccio è suggerito come *best practice* per tutti i bambini per i quali esistano fondati elementi, clinici o bioumorali, per sospettare la presenza di atipie della risposta immune o di una condizione neuroflogistica acuta o cronica. Gli steroidi vengono usualmente somministrati con ritmo intermittente, vale a dire con un bolo (dosaggio massimale) per qualche giorno (da 1 a 5) al mese oppure ogni 21 giorni [42]. In questo modo si ottiene un migliore bilancio costo-beneficio del trattamento e si crea una condizione favorevole per prevenire ulteriori riacutizzazioni, con l'obiettivo di dare al SNC la possibilità di avviare i processi di recovery.

Alcuni nutraceutici e fitoterapici sono stati proposti come terapie complementari per ridurre l'infiammazione e i danni da stress ossidativo. Tra le molecole in studio, la *palmitoiletanolamide* (PEA), un acido grasso che combina acido palmitico con un gruppo etanolaminico, ha mostrato una buona attività nel limitare la tossicità glutammatergica e nel prevenire l'attivazione della risposta infiammatoria [46]. Gli acidi grassi omega-3, tra cui l'acido docosaesaenoico e l'acido eicosapentaenoico, utilizzati in alcuni disturbi del neurosviluppo come l'ADHD, sono noti anche per le loro proprietà antiossidanti e antinfiammatorie [47]. Ancora, l'N-acetilcisteina, precursore dell'antiossidante glutatione, il sulforafano e diversi flavonoidi, tra cui un ampio gruppo di polifenoli naturali, hanno mostrato effetti di sostegno e ripristino sull'omeostasi della barriera ematoencefalica, oltre che azione antiossidante [48].

Molto controverso è l'utilizzo della terapia antibiotica che, secondo alcuni autori dovrebbe essere presa in considerazione solo in presenza di condizione infettiva attiva [49]. Nella pratica clinica, invece, soprattutto in Italia, viene frequentemente usata come terapia o profilassi nella PANS e in alcuni disturbi del neurosviluppo, nonostante la completa assenza di evidenze di efficacia. Occorre sottolineare, a tal proposito, che gli antibiotici, soprattutto i Beta-lattamici e i macrolidi, oltre all'attività germicida, possiedono effetti immunomodulanti e neuroprotettivi [49]. Nello specifico, studi sull'azitromicina, appartenente alla categoria dei macrolidi,

hanno mostrato un'azione immunomodulante sui monociti, destabilizzando l'mRNA che codifica per una componente chiave dell'inflammasoma (NALP3) portando così al decremento della IL-1β-(citochina pro-infiammatoria) [50]. Anche la minociclina, un antibiotico tetraciclico di seconda generazione, ha dimostrato effetti antinfiammatori (ad esempio, effetti inibitori sulla microglia) e protettivi nei confronti del SNC [51].
Oltre alla scarsità di studi controllati, non sono ancora disponibili dati di outcome a lungo termine sull'utilizzo di nessuno degli interventi descritti. Questo limita fortemente la possibilità di fornire indicazioni certe o di stilare vere e proprie linee guida.
In aggiunta, e non in alternativa, ai trattamenti sopraelencati, i farmaci psicotropi convenzionali devono essere usati in tutti i casi in cui i sintomi clinici psichiatrici non rispondano rapidamente (entro 3 mesi) e in modo soddisfacente all'immunoterapia ovvero durante le fasi acute del disturbo, allo scopo di ridurre l'impatto dei sintomi sul funzionamento dell'individuo.

CONCLUSIONI

Uno sbilanciamento in termini pro-infiammatori può provocare alterazioni stabili nello sviluppo e nel funzionamento del SNC, aumentando la suscettibilità ai disturbi del neurosviluppo. Tanto i geni che l'ambiente agiscono sul sistema nervoso centrale anche attraverso alterazioni del sistema immunitario e la neuroinfiammazione. La consapevolezza che esistano condizioni biologiche di suscettibilità può permetterci di agire a più livelli, tanto attraverso interventi di prevenzione con la riduzione dell'esposizione ai fattori di rischio già dalla gravidanza, quanto con interventi specifici, nelle fasi successive della vita, come i trattamenti immunomodulanti o anti-infiammatori.
Alla luce di quanto discusso, appare fondamentale sviluppare strategie preventive a livello di popolazione per ottimizzare la salute materna durante la gravidanza e quella infantile, soprattutto nei primi 1.000 giorni di vita. Se si guarda al neurosviluppo come ad un complesso processo che ha il suo massimo potenziale nelle prime fasi evolutive, gli interventi preventivi dovrebbero essere visti come prioritari e si dovrebbero organizzare attività di monitoraggio delle donne in gravidanza, soprattutto se presentano disordini immunitari-infiammatori o se hanno un alto rischio familiare di avere una prole con NDDs.
Una visione dimensionale, dovrebbe tenere presenti l'origine multifattoriale dei disturbi psichiatrici, le *overlaps* sintomatologiche tra i diversi quadri, la sostanziale analogia dei *pathways* patogenetici che li sostengono, includendo quelli sostenuti dalla neuro-infiammazione, come pathway condiviso tra diversi fenotipi psichiatrici. Dovrebbe anche prendere in considerazione la possibilità di usare tempestivamente opzioni terapeutiche mirate a prevenire la possibilità che una condizione neuroflogistica cronica, sia pure di basso grado, determini irreparabili danni all'organo cervello, affatto difeso dai potenziali danni di una condizione disimmune.
La complessità del neurosviluppo impedisce di ricondurre ad un'unica causa tutte le sue deviazioni. Ciò impone di tenere in debito conto l'ipotesi immune/neuroflogistica, come una delle possibili vie eziopatogenetiche (non certamente l'unica), e di allestire interventi integrati (psicoeducativi e farmacologici) a lungo termine che comprendano, ove serve, anche trattamenti immunomodulati/antiinfiammatori, in grado di sostenere positivamente le traiettorie evolutive.

Bibliografia

1 American Psychiatric Association. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali - Quinta edizione. DSM-5. Tr.it. Raffaello Cortina; 2015.

2 Azevedo FA, Carvalho LR, Grinberg LT, et al. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. The Journal of Comparative Neurology. 2009;513(5):532-541. https://doi.org/10.1002/cne.21974

3 Mottahedin A, Ardalan M, Chumak Tet al. Effect of Neuroinflammation on Synaptic Organization and Function in the Developing Brain: Implications for Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2017;11:190. https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00190

4 Tavolo tecnico in materia di tutela e promozione della salute nei primi 1000 giorni di vita: dal concepimento ai due anni di età. Decreto del direttore generale della prevenzione sanitaria del Ministero della salute, 26 luglio 2016; prorogato con decreto del 20 luglio 2017. Disponibile su: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3120_allegato.pdf

5 Pape K, Tamouza R, Leboyer M, et al. Immunoneuropsychiatry — novel perspectives on brain disorders. Nature Reviews Neurology. 2019;15(6):317-328. https://doi.org/10.1038/s41582-019-0174-4

6 Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. New England Journal of Medicine. 2018;378:840-851.

7 Liebner S, Dijkhuizen RM, Reiss Y, et al. Functional morphology of the blood-brain barrier in health and disease. Acta Neuropathologica. 2018;135(3):311-336.

8 Platt MP, Bolding KA, Wayne CR, et al. Th17 lymphocytes drive vascular and neuronal deficits in a mouse model of post-infectious autoimmune encephalitis. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 2020;117(12):6708-6716.

9 Patel A, Meng Y, Najjar A, et al. Autoimmune Encephalitis: A Physician's Guide to the Clinical Spectrum, Diagnosis,

and Management. Brain Sciences. 2022;12(1).

10 Huang X, Hussain B, Chang J. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms. CNS Neuroscience & Therapeutics. 2021;27(1):36-47. https://doi.org/10.1111/cns.13569

11 Heneka MT, McManus RM, Latz E. Inflammasome signalling in brain function and neurodegenerative disease. Nature Reviews Neuroscience. 2018;19(10):610-621.

12 Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. Nature Medicine. 2019;25(12):1822-1832. https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0

13 Knuesel I, Chicha L, Britschgi M, et al. Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders. Nature Reviews Neurology. 2014;10(10):643-660. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.187

14 Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. Science. 2016;353(6301):772-777. https://doi.org/10.1126/science.aag3194

15 Komada M, Nishimura Y. Epigenetics and neuroinflammation associated with neurodevelopmental disorders: A microglial perspective. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2022;10:852752.

16 Lussier AA, Bodnar TS, Weinberg J. Intersection of epigenetic and immune alterations: Implications for fetal alcohol spectrum disorder and mental health. Frontiers in Neuroscience. 2021;15:788630.

17 Croen LA, Ames JL, Qian Y, et al. Inflammatory conditions during pregnancy and risk of autism and other neurodevelopmental disorders. Biological Psychiatry Global Open Science. 2023;4(1):39-50.

18 Buske-Kirschbaum A, Schmitt J, Plessow F, et al. Psychoendocrine and psychoneuroimmunological mechanisms in the comorbidity of atopic eczema and attention deficit/hyperactivity disorder. Psychoneuroendocrinology. 2013;38(1):12-23.

19 Hegvik TA, Chen Q, Kuja-Halkola R, et al. Familial coaggregation of attention-deficit/hyperactivity disorder and autoimmune diseases: A cohort study based on Swedish population-wide registers. International Journal of Epidemiology. 2022;51(3):898-909.

20 Hegvik TA, Instanes JT, et al. Associations between ADHD and autoimmune diseases are modified by sex: A population-based cross-sectional study. European Child & Adolescent Psychiatry. 2018;27(5):663-675.

21 Zayats T, Athanasiu L, Sonderby I, et al. Genome-wide analysis of attention deficit hyperactivity disorder in Norway. PLoS One. 2015;10(4):e0122501.

22 Anand D, Colpo GD, Zeni G, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and inflammation: What does current knowledge tell us? A systematic review. Frontiers in Psychiatry. 2017;8:228.

23 Dunn GA, Nigg JT, Sullivan EL. Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2019;182:22-34.

24 Instanes JT, Halmøy A, Engeland A, et al. ADHD in offspring of mothers with inflammatory and immune system diseases. Biological Psychiatry. 2017;81(5):452-459.

25 Terasaki LS, Schwarz JM. Effects of moderate prenatal alcohol exposure during early gestation in rats on inflammation across the maternal-fetal-immune interface and later-life immune function in the offspring. Journal of Neuroimmune Pharmacology. 2016;11(4):680-692. https://doi.org/10.1007/s11481-016-9691-8.

26 Li DJ, Tsai CS, Hsiao RC, et al. Associations between allergic and autoimmune diseases with ASD and ADHD within families: A population-based cohort study. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022;19(8):4503.

27 Sotgiu S, Manca S, Gagliano A, Minutolo A, et al. Immune regulation of neurodevelopment at the mother-fetus interface: The case of autism. Clinical & Translational Immunology. 2020;9:e1211.

28 Villarreal VR, Katusic MZ, Myers SM, et al. Risk of autoimmune disease in research-identified cases of autism spectrum disorder: A longitudinal, population-based birth cohort study. Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics. 2024;45(1):e46-e53.

29 Braunschweig D, Krakowiak P, Duncanson P, et al. Autism-specific maternal autoantibodies recognize critical proteins in developing brain. Translational Psychiatry. 2013;3(7):e277. https://doi.org/10.1038/tp.2013.50.

30 Bauman MD, Iosif AM, Ashwood P, et al. Maternal antibodies from mothers of children with autism alter brain growth and social behavior development in the rhesus monkey. Translational Psychiatry. 2013;3:e278. https://doi.org/10.1038/tp.2013.47

31 Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, et al. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. Ann Neurol. 2005;57(1):67-81. https://doi.org/10.1002/ana.2031

32 Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, et al. Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. JAMA Psychiatry. 2013;70(1):49-58. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.272

33 Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, et al. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. Brain Behav Immun. 2011;25(1):40-45. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.08.003

34 Benmakhlouf Y, Zian Z, Nourouti NG, et al. Potential cytokine biomarkers in intellectual disability. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2021;21(4):569-576.

35 Mekori-Domachevsky E, Taler M, Shoenfeld Y, et al. Elevated proinflammatory markers in 22q11.2 deletion syndrome are associated with psychosis and cognitive deficits. J Clin Psychiatry. 2017;78(9):e1219-e1225.

36 Pollak TA, Lennox BR, Müller S, et al. Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. Lancet Psychiatry. 2020;7(1):93-108. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30290-1

[37] Trepanier MO, Hopperton KE, Mizrahi R, et al. Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review. Mol Psychiatry. 2016;21(9):1009-1026.

[38] Pollak TA, Drndarski S, Stone JM, et al. The blood-brain barrier in psychosis. Lancet Psychiatry. 2018;5(1):79-92. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30293-6

[39] Swedo SE, Leckman JF, Rose NR. From research subgroup to clinical syndrome: modifying the PANDAS criteria to describe PANS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome). Pediatr Ther. 2012;2(2):113.

[40] Endres D, Pollak TA, Bechter K, et al. Immunological causes of obsessive-compulsive disorder: is it time for the concept of an "autoimmune OCD" subtype? Transl Psychiatry. 2022;12(1):5. https://doi.org/10.1038/s41398-021-01700-

[41] Gagliano A, Galati C, Ingrassia M, et al. Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: A Data Mining Approach to a Very Specific Constellation of Clinical Variables. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2020 Oct;30(8):495-511. https://doi.org/10.1089/cap.2019.0165. Epub 2020 May 28. PMID: 32460516.

[42] Gagliano A, Carta A, Tanca MG, et al. Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Current Perspectives. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2023;19:1221-1250. https://doi.org/10.2147/NDT.S362202

[43] Brown K, Farmer C, Farhadian B, et al. Neuropsychiatric Syndrome Response to Oral Corticosteroid Bursts: An Observational Study of Patients in an Academic Community-Based PANS Clinic. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2017 Sep;27(7):629-639.

[44] McMahon D, Oakden W, Hynynen K. Investigating the effects of dexamethasone on blood-brain barrier permeability and inflammatory response following focused ultrasound and microbubble exposure. Theranostics. 2020;10(4):1604-1618.130.

[45] Brown KD, Farmer C, Freeman GM, et al. Effect of early and prophylactic nonsteroidal anti-inflammatory drugs on flare duration in pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: an observational study of patients followed by an academic community-based pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome clinic. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2017;27(7):619-628.

[46] Clayton P, Hill M, Bogoda N, et al. Palmitoylethanolamide: A Natural Compound for Health Management. Int J Mol Sci. 2021 May 18;22(10):5305. https://doi.org/10.3390/ijms22105305. PMID: 34069940; PMCID: PMC8157570.

[47] Carucci S, Romaniello R, Demuru G, et al. Omega-3/6 supplementation for mild to moderate inattentive ADHD: a randomised, double-blind, placebo-controlled efficacy study in Italian children. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2022;272(8):1453-1467. https://doi.org/10.1007/s00406-022-01428-2. Epub 2022 Jun 7. PMID: 35672606.

[48] Alvarez-Arellano L, Gonzalez-Garcia N, Salazar-Garcia M, et al. Antioxidants as a Potential Target against Inflammation and Oxidative Stress in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Antioxidants. 2020;9(3):176.

[49] Burchi E, Pallanti S. Antibiotics for PANDAS? Limited evidence: review and putative mechanisms of action. Prim Care Companion CNS Disord. 2018;20(3):17r02232.

[50] Lendermon EA, Coon TA, Bednas JS, et al. Azithromycin decreases NALP3 mRNA stability in monocytes to limit inflammasome-dependent inflammation. Respiratory research 2017;18(1):131. https://doi.org/10.1186/s12931-017-0608-8

[51] Meyer J. Inflammation, Obsessive-Compulsive Disorder, and Related Disorders. Curr Top Behav Neurosci. 2021;49:31-53.

Articolo Originale

Eterogeneità clinica e traiettorie evolutive

Clinical heterogeneity and developmental pathways

Stefania Millepiedi[1], Bruno Sales[2], Annalisa Monti[3]

[1] Neuropsichiatra Infantile, Unità Funzionale di Salute Mentale Infanzia e Adolescenza Versilia, Dipartimento di Salute Mentale e delle Dipendenze, Azienda USL Toscana Nord Ovest; [2] Neuropsichiatra Infantile, Unità Funzionale di Salute Mentale Infanzia e Adolescenza Pistoia, Dipartimento di Salute Mentale e delle Dipendenze, Azienda USL Toscana Centro; [3] Neuropsichiatra Infantile, CS ARAPI e CD SINPIA

Riassunto

Il presente contributo si prefigge di delineare gli aspetti che definiscono l'eterogeneità clinica dei disturbi neuropsichiatrici all'interno di un'ottica di neurosviluppo. A partire dall'approccio diagnostico ai disturbi neuropsichiatrici in termini di funzioni del neurosviluppo, approccio ormai ampiamente consolidato, verrà analizzata la variabilità degli aspetti fenotipici in costante relazione con l'ambiente all'interno di un continuum temporale. L'applicazione di queste tre matrici operazionali (fenotipica, ambientale e temporale) viene qui proposta come un efficace strumento di interpretazione negli ambiti clinici e nella ricerca.

Parole chiave: Disturbi Neurosviluppo, eterogeneità clinica, traiettorie evolutive

Summary

This contribution aims to outline the aspects that define the clinical heterogeneity of neuropsychiatric disorders within a neurodevelopmental perspective. Starting from the diagnostic approach to neuropsychiatric disorders in terms of neurodevelopmental functions, a well-established approach, the variability of phenotypic aspects will be analyzed in constant relation to the environment within a temporal continuum. The application of these three operational matrices (phenotypic, environmental, and temporal) is proposed here as an effective tool for interpretation in clinical and research settings.

Keywords: Neurodevelopmental disorders, clinical heterogeneity, evolutive trajectories

INTRODUZIONE

I Disturbi del Neurosviluppo costituiscono un insieme di condizioni cliniche che emergono precocemente nell'infanzia, influenzando in modo estremamente variabile l'individuo e il suo sviluppo.

Numerosi studi sottolineano che i disturbi del neurosviluppo sono entità eterogenee, in termini di fattori di rischio eziologici, di espressione dei domini sintomatologici, di comorbilità, di disturbi delle funzioni neuropsicologiche e di traiettorie a lungo termine[1-2]. La vasta eterogeneità eziologica sia sul piano biologico che ambientale, pur tendendo a convergere verso alcune vie finali comuni a livello dei circuiti neurali e delle funzioni che ad essi sono correlate, si estrinseca in senso fenotipico nei diversi profili cognitivi, emotivi e comportamentali, nonché nelle traiettorie di sviluppo di un particolare disturbo o gruppi di disturbi[3].

Questa complessità impone una riflessione sulla classificazione dei disturbi neuroevolutivi, che deve essere in grado di cogliere sia le differenze tra i vari disturbi, sia la loro sovrapposizione e variabilità, evitando approcci riduzionistici. La classificazione dei disturbi neuroevolutivi rappresenta pertanto una sfida complessa e in continua evoluzione, poiché deve rispondere a esigenze diverse e spesso complementari. Da un lato, è fondamentale disporre di criteri diagnostici precisi e ben definiti, indispensabili per l'attività clinica, per garantire l'accesso ai servizi, per orientare le strategie terapeutiche e per condurre ricerche scientifiche rigorose. Dall'altro, è necessario adottare una prospettiva unificante, capace di cogliere gli aspetti comuni tra questi disturbi, per

CORRISPONDENZA
Stefania Millepiedi - E-mail: stefania.millepiedi@uslnordovest.toscana.it

sviluppare nuovi modelli interpretativi e ipotesi di ricerca. L'esigenza di un modello più integrato trova conferma nelle attuali conoscenze scientifiche. Oggi sappiamo che le diverse aree del cervello non possono più essere considerate come singole unità modulari, ma come sistemi di reti interconnesse[4]. Di conseguenza, i disturbi neuroevolutivi potrebbero in futuro essere riconosciuti come un unico grande gruppo, suddiviso in sottogruppi definiti sulla base delle dimensioni funzionali predominanti, come l'intelligenza, l'intersoggettività o il linguaggio[5].

Questa prospettiva evidenzia i limiti di un approccio esclusivamente categoriale, come quello adottato dal DSM[6] e dall'ICD[7]. La discrezionalità insita nella classificazione nosografica attuale, pur essendo utile per fini operativi, non è sempre in grado di rendere giustizia alla complessità e alla variabilità dei fenotipi clinici dei disturbi del neurosviluppo. Anzi, nel tentativo di definire confini diagnostici netti, rischia di ridurre proprio la possibilità di cogliere e comprendere pienamente questa variabilità. Da qui le recenti critiche ai sistemi di classificazione vigenti e la necessità di modelli più flessibili, in grado di integrare una lettura categoriale con una dimensionale e transnosografica dei disturbi neuroevolutivi[8].

Tuttavia, almeno per il momento, non possiamo fare a meno della classificazione nosografica. Questa dovrebbe essere intesa non come un sistema rigido e definitivo, ma piuttosto come una "cornice semantica" dei disturbi mentali e del neurosviluppo, utile per garantire una comunicazione rapida ed efficace tra clinici, ricercatori, famiglie e istituzioni. Inoltre, la classificazione nosografica è essenziale per l'accesso alle risorse, permettendo alle famiglie e ai bambini di usufruire di trattamenti e supporti che altrimenti sarebbero difficili da erogare.

La sfida attuale è dunque quella di mantenere entrambi i livelli di analisi: il livello nosografico, che conserva un'importante funzione operativa e comunicativa, e il livello dimensionale, che consente una comprensione più sfumata delle differenze individuali, delle traiettorie evolutive e degli aspetti terapeutico-riabilitativi. Questo approccio integrato permette di considerare sia i fattori neurofunzionali, biologici e genetici alla base dei disturbi, sia gli aspetti ambientali, su cui spesso è necessario intervenire per migliorare gli esiti a lungo termine.

In quest'ottica sono stati recentemente proposti nuovi modelli di classificazione dei disturbi del neurosviluppo, i quali hanno in comune un approccio di tipo dimensionale e transdiagnostico.

Tra questi, il modello RDoC (Research Domain Criteria), sviluppato dal *National Institute of Mental Health* (NIMH), si propone di superare le categorie diagnostiche tradizionali studiando i disturbi in termini di dimensioni transnosografiche. Questo modello pone l'attenzione sui meccanismi neurobiologici sottostanti e adotta un approccio dimensionale che considera anche il continuum temporale della sintomatologia. L'RDoC descrive il funzionamento mentale attraverso cinque aree principali: sistemi di valutazione positiva, sistemi di valutazione negativa, sistemi cognitivi, sistemi di processamento sociale, sistemi di arousal e modulazione. L'adozione di modelli come l'RDoC non implica l'abbandono della nosografia tradizionale, ma rappresenta un'evoluzione necessaria per integrare le conoscenze neuroscientifiche con la pratica clinica. L'obiettivo è quello di superare la rigidità delle categorie diagnostiche per favorire una comprensione più fluida e dinamica dei disturbi, consentendo interventi più mirati e personalizzati[9].

Un altro modello innovativo è quello proposto da Gilbert, definito con l'acronimo ESSENCE (*Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations*). Anche in questo caso si privilegia una visione transnosografica, considerando i disturbi del neurosviluppo come condizioni caratterizzate da un'ampia variabilità fenotipica, che interessano diverse aree dello sviluppo. In ESSENCE si sottolinea la necessità di una visione multifattoriale, con un'ampia sovrapposizione dei disturbi in costante evoluzione dinamica nel tempo. Da questo approccio scaturisce il consolidarsi di un intervento di tipo multidisciplinare che possa essere allo stesso tempo individualizzato (centrato e pensato per quel bambino) e globale (cioè diretto a tutte le componenti individuali e ambientali)[1].

Nei successivi paragrafi cercheremo di analizzare la variabilità dei quadri clinici applicando le tre matrici operazionali (fenotipica, ambientale e temporale) di un approccio centrato sul neurosviluppo.

LA VARIABILE FENOTIPICA

La variabilità fenotipica dei disturbi del neurosviluppo può essere evidenziata anche all'interno dello stesso disturbo, in termini di diversa rappresentazione individuale dei possibili sintomi clinici, e può essere attribuita:

- alle caratteristiche specifiche del disturbo in termini cognitivi, affettivi e comportamentali
- al temperamento individuale
- alla particolare configurazione di *gender*
- alla comorbidità.

Caratteristiche specifiche del disturbo

I fenotipi cognitivi, affettivi e comportamentali con cui i disturbi del neurosviluppo si manifestano sono estremamente eterogenei all'interno dello stesso disturbo.

La variabilità fenotipica all'interno dello stesso disturbo si esprime attraverso una diversa rappresentazione della sintomatologia, ma anche attraverso una diversa

intensità della stessa, che incide significativamente anche sul livello di *impairment* funzionale del disturbo e quindi sulle traiettorie evolutive.
Ne è un tipico esempio la diagnosi di Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD), che prevede la presenza di fenotipi clinici diversi (prevalentemente inattentivo, prevalentemente iperattivo e combinato), come anche la diagnosi di disturbo specifico di apprendimento che, a seconda di quale area dell'apprendimento è interessata, può risultare in manifestazioni differenti.
Dato che la diagnosi dei disturbi del neurosviluppo è, al momento, soprattutto di tipo fenomenologico e basata sulla rilevazione dei fenotipi clinici, si rende necessaria l'analisi accurata delle manifestazioni cognitive, affettive e comportamentali in attesa che ulteriori ricerche forniscano maggiori informazioni relativamente a potenziali fattori neurobiologici e genetici rispetto alla diagnosi.
D'altro canto è altrettanto noto che disturbi diversi possono esprimersi con lo stesso fenotipo (non solo all'interno di disturbi omotipici, ma anche tra disturbi eterotipici). Per esempio, nei disturbi d'ansia in età evolutiva è facile ritrovare tra i sintomi comportamentali l'instabilità motoria e l'irritabilità, tra i sintomi cognitivi la facile distraibilità, tra quelli emotivi lo stato di tensione interna, che potrebbero essere confusi con un ADHD[10].
Tale difficoltà di differenziazione della sintomatologia è maggiormente evidente nelle fasi precoci dello sviluppo e nel caso di soggetti con marcata disabilità intellettiva, condizioni in cui un'elaborazione cognitiva più semplificata si traduce in sintomi a maggiore espressività comportamentale.
La stessa espressività fenotipica di disturbi diversi rende necessario dare una valenza semantica al sintomo che osserviamo per consentire al clinico una corretta diagnosi differenziale piuttosto che una diagnosi di comorbidità. In tal senso appare importante la differenziazione tra sintomo e strategie di *coping* che il bambino o l'adolescente possono mettere in atto per gestire una situazione che comporta disagio emotivo. Talvolta il mancato riconoscimento precoce della presenza di strategie di *coping* (scambiate per sintomi nucleari del disturbo) e di conseguenza il mancato intervento su tali strategie disfunzionali finisce con il determinare un'esacerbazione e un irrigidimento delle stesse, fino a giungere a una strutturazione reale del sintomo.

Temperamento

Il temperamento rappresenta un insieme di disposizioni comportamentali innate, su base neurobiologica, che influenza le risposte emotive, cognitive e comportamentali di un individuo sin dalle prime fasi della vita, risultando stabile nel tempo e osservabile in una varietà di situazioni. Diversi studi suggeriscono che il temperamento possa contribuire alla manifestazione e alla variabilità fenotipica dei disturbi del neurosviluppo, influenzandone sia la gravità dei sintomi che la risposta ai trattamenti[11].
Molti studi hanno suggerito una relazione tra alcuni tratti temperamentali disadattivi e problemi emotivi e/o comportamentali.
Diversi sono i meccanismi attraverso cui il temperamento può agire da mediatore rispetto ai disturbi emotivi e comportamentali. Il primo è l'azione diretta da parte dei tratti temperamentali sull'aumento della vulnerabilità a determinati disturbi psicopatologici[12]. Un'altra possibilità è che specifici profili temperamentali aumentino la suscettibilità alle avversità psicosociali[13].
In alternativa, la psicopatologia può insorgere quando i bisogni temperamentali non sono soddisfatti da specifiche condizioni ambientali. Per esempio, un temperamento reattivo può essere modulato in senso positivo da un ambiente familiare accogliente e insieme fermo, ma può essere anche portato fino al discontrollo da un contesto privo di coerenza nel porre limiti. Un meccanismo correlato è l'influenza del temperamento sulla scelta di particolari attività e/o ambienti da parte del bambino.
Un altro modello interazionale è quello che postula che i tratti temperamentali dei bambini possano influenzare le risposte degli altri nei loro confronti, cioè che uno stesso contesto possa mostrarsi ostile oppure amichevole in risposta all'impressione di sgradevolezza o di amabilità esibita dal bambino[14].

Gender

È noto che sesso, identità di genere ed esperienze di genere determinano caratteristiche psicologiche e biologiche diverse per qualità e quantità. Queste differenze di sesso/genere, in particolare nei disturbi psicopatologici, possono definire caratteristiche fenotipiche e diagnostiche anche molto diverse da un paziente all'altro, riflettendo approcci terapeutici e ipotesi prognostiche eterogenei. Le differenze possono essere attribuite a fattori biologici (genetici, ormonali, neuroanatomici) e socio culturali (stereotipi di genere, aspettative educative, *bias* diagnostici).
Molta letteratura si è occupata di indagare l'eterogeneità fenotipica del disturbo dello spettro autistico tra i maschi e le femmine, rilevando nei maschi una maggiore presenza di comportamenti ripetitivi e stereotipati, maggiori difficoltà nella comunicazione e una maggiore tendenza a interessi ristretti[15]. Nelle femmine invece si rileva un'apparente migliore abilità sociale con strategie di compensazione e mascheramento, ma anche una maggiore vulnerabilità emotiva e psicopatologica con un maggiore rischio di diagnosi tardiva[16-17].
Anche nell'ambito dell'ADHD si evidenzia un'eterogeneità fenotipica tra maschi e femmine, con una

maggiore presenza nei maschi di sintomi di iperattività e impulsività, una maggiore dirompenza sia in ambito famigliare che scolastico e un maggior rischio di traiettorie evolutive di tipo comportamentale e antisociale. Nelle femmine l'ADHD ha una prevalente forma inattentiva con minori difficoltà di apprendimento e una diagnosi che appare più tardiva, comportando una minore interferenza con l'adattamento all'ambiente, ma un maggior rischio psicopatologico[18].
In generale si evidenzia un maggior rischio di sottodiagnosi nelle femmine per la loro maggiore abilità di adattamento e di mascheramento e per la presenza di una sintomatologia a minor impatto comportamentale. Tuttavia questo comporta purtroppo una diagnosi tardiva, che spesso viene posta solo in adolescenza o in età adulta, così come una maggiore vulnerabilità psicopatologica[19].

Comorbidità

Un altro parametro che definisce l'eterogeneità fenotipica è l'alto livello di comorbidità osservabile tra i disturbi del neurosviluppo. Sebbene il concetto di comorbidità appaia fortemente correlato con le diagnosi di tipo nosografico, di cui sono stati ampiamente delineati i limiti, appare ancora necessario, soprattutto per una trattazione schematica, mantenerne la concettualizzazione. In età evolutiva è ben nota l'alta comorbidità tra i vari disturbi: in termini omotipici (quando due o più disturbi della stessa categoria diagnostica coesistono nello stesso individuo), attraverso una continuità dei sintomi nel tempo con una loro variazione di intensità o di manifestazioni fenotipiche (ad es. un disturbo d'ansia di separazione, a cui si associa un disturbo da attacchi di panico, a cui si associa un disturbo d'ansia sociale); ma anche eterotipici (quando due o più disturbi di categorie diagnostiche diverse coesistono nello stesso individuo), essendo possibile una trasformazione del profilo fenotipico a causa dell'intersezione tra più disturbi (ad es. un disturbo del linguaggio o un disturbo dell'apprendimento a cui si associa un disturbo di ansia sociale in età scolare). I molteplici elementi che sottostanno a una maggiore frequenza di comorbidità sono legati a fattori di rischio condivisi, sia di tipo genetico che ambientale, ma anche all'effetto di maggiore vulnerabilità che la presenza di un disturbo del neurosviluppo può determinare rispetto al rischio di insorgenza di disturbi secondari.
È noto, infatti, che la presenza di un disturbo del neurosviluppo possa determinare un'anticipazione temporale rispetto all'emergenza di un altro disturbo, come per esempio accade per alcuni quadri clinici, come l'ADHD, che appare non solo un elemento di rischio, ma anche una fattore di anticipazione di possibili disturbi psicopatologici. L'esordio di un disturbo bipolare o di un disturbo ossessivo compulsivo, ad esempio, sembra essere più precoce nei soggetti in cui si rileva un ADHD pre-esistente rispetto ai soggetti in cui l'ADHD non è presente[20-21].
La comorbidità rappresenta inoltre un parametro importante sia per la definizione del quadro clinico che per la valutazione della gravità e dell'impatto funzionale, nonché per la definizione delle traiettorie evolutive e del trattamento. La comorbidità tra due o più disturbi non genera un quadro clinico in cui semplicemente i sintomi si sovrappongono gli uni con gli altri, ma produce un fenotipo clinico differente, in cui i sintomi si intersecano tra loro, dando origine a forme miste di disturbi in cui diventa assai difficile una precisa delineazione nosografica. In tali forme identificare le dimensioni psicopatologiche prevalenti sembra essere l'unica strategia efficace che possa consentire al clinico di comprendere le diverse traiettorie evolutive e di definire le corrette strategie terapeutiche.
Appare pertanto di particolare interesse l'esplorazione attenta delle cosiddette "comorbidità" (o forme miste dei disturbi) in termini psicopatologici, ma anche neuropsicologici, per meglio comprendere l'origine dei diversi disturbi del neurosviluppo.

LA VARIABILE AMBIENTALE

Fattori epigenetici

Negli ultimi anni, l'avvento dell'epigenetica ha contribuito a fornire importanti evidenze a sostegno della stretta relazione tra patrimonio neurobiologico e ambiente[22].
I meccanismi epigenetici sono meccanismi influenzati da stimoli ambientali, in grado di attivare o silenziare l'espressione genica senza modificare la struttura del DNA. I fenomeni studiati dall'epigenetica sono molteplici: uno dei più noti è la cosiddetta metilazione, ovvero l'aggiunta di un gruppo metile in regioni specifiche del DNA che, generalmente, impedisce l'accesso ai fattori trascrizionali ed è quindi associata a una ridotta espressione del gene.
Il campo emergente dell'epigenetica comportamentale sta producendo un numero crescente di evidenze che suggeriscono come diversi tipi di esposizione ambientale, in specifici periodi sensibili pre- e postnatali, possano modulare i processi di regolazione epigenetica, influenzando il fenotipo dell'individuo e le traiettorie di sviluppo[23]. Sono proprio la dinamicità e la sensibilità dei processi di regolazione epigenetica alle influenze ambientali nel corso della vita, unitamente alla reversibilità di tali meccanismi che, negli ultimi anni, hanno portato ad un crescente interesse della comunità scientifica nell'esplorare la possibilità che approcci terapeutici agiscano modificando processi epigenetici.

Ne è un tipico esempio la modifica radicale della concettualizzazione della patogenesi della schizofrenia che, fino al secolo scorso, veniva attribuita a processi patologici che si verificano nella prima età adulta, poco prima dell'insorgenza dei sintomi. L'attuale ridefinizione della schizofrenia è quella di un disturbo del neurosviluppo che inizia prima della nascita e che, in progressiva interazione con una serie di fattori ambientali, comporta un deterioramento progressivo per il paziente e, sebbene in una minoranza di casi, si può manifestare con una sindrome conclamata.
Si è giunti a questo grado di complessità in parallelo con una profonda revisione concettuale della psicopatologia generale e, per conseguenza, anche dei sistemi di organizzazione dell'assistenza socio-sanitaria. Il disturbo schizofrenico (o forse si tratta di più disturbi) è quindi una condizione in cui geni e ambiente interagiscono in diverse fasi dello sviluppo, causando una vulnerabilità neurobiologica individuale[24]. Si tratta di un modello concettuale che probabilmente verrà nei prossimi anni applicato a tutti i disturbi del neurosviluppo e a tutti i disturbi psicopatologici.

Fattori contestuali

Se la componente ambientale da un lato può agire direttamente sull'espressività genica e sulla componente neurobiologica, dobbiamo tenere conto di un altro importante aspetto: il contesto di vita.
In questo senso, l'ambiente può essere "disfunzionale" o "supportivo", come ci ricorda l'Organizzazione Mondiale della Sanità, che da tempo suggerisce ai clinici la necessità per ogni singolo caso sottoposto a valutazione di tenere conto dei fattori di contesto, di sottoporli ad attenta analisi e di codificarli come "barriere" o "facilitatori" (ICF)[25].
È degno di nota come anche la recente normativa italiana sull'inclusione scolastica (DL 66/2017, DM 182/2020)[26-27] abbia fatto proprie tali indicazioni, ritenendo essenziale ai fini di una corretta gestione dell'inserimento scolastico di un alunno con disabilità riconosciuta l'esplicitazione di quali siano le barriere e i facilitatori che ne influenzano i processi di inclusione.
La scuola, infatti, costituisce per tutti i bambini e gli adolescenti un contesto di indubbia rilevanza, nel quale essi trascorrono molte ore al giorno, fanno esperienza di complesse dinamiche sociali e vengono sottoposti dagli adulti a un giudizio individuale sulle proprie performance. Quest'ultimo aspetto è divenuto negli ultimi anni una fonte primaria di ansia e frustrazione, in particolare tra gli adolescenti, contribuendo al disagio scolastico che si riscontra in misura crescente nel nostro Paese[28].
Il primo e il più importante dei contesti di vita per un bambino e un adolescente resta, tuttavia, l'ambiente familiare[29-30]. La famiglia attuale, sebbene molto differente nelle forme e nelle manifestazioni caratteristiche del passato, rappresenta tuttora la principale base affettiva e normativa per lo sviluppo, contribuendo alla costruzione dell'identità individuale[31].
Nell'attività clinica con i bambini e gli adolescenti risulta spesso indispensabile intervenire sulla famiglia come sistema, talvolta prima ancora di impostare una terapia centrata sul paziente. I modelli clinico-terapeutici più recenti insistono sul concetto di empowerment dell'ambiente prossimale come strategia efficace di intervento nei disturbi psicopatologici in età evolutiva[32].
In questa ottica si stanno sviluppando numerosi interventi terapeutici specifici mediati dai genitori, che rappresentano un approccio innovativo per supportare i bambini con disturbi del neurosviluppo e i loro genitori. Nelle terapie mediate dai genitori questi vengono formati per poter applicare, sotto la guida di professionisti, strategie terapeutiche specifiche con i propri figli che consentono di migliorare la relazione genitore-bambino facilitando la comprensione del comportamento del figlio, di generalizzare e trasferire in contesti ambientali familiari le competenze apprese in ambiti educativi e sanitari, di fornire stimoli terapeutici anche nella vita quotidiana (consentendo ai fattori contestuali di diventare abilitanti), di ridurre lo stress parentale, aumentando contemporaneamente il senso di autoefficacia dei genitori rispetto al proprio ruolo. Questa tipologia di intervento, inoltre, permette di ridurre significativamente i costi per il sistema sanitario [33].

Impatto funzionale

Una terza riflessione riguarda quanto i due parametri sopra delineati definiscano l'impatto funzionale che la sintomatologia ha sul livello di adattamento del soggetto.
Dobbiamo anche sottolineare che non sempre la riduzione manifesta della sintomatologia coincide con una corrispondente riduzione dell'impatto funzionale che il disturbo provoca in termini di *adattamento* del bambino all'ambiente, in particolare quando il contesto sollecita fortemente sia il carico cognitivo che le funzioni neuropsicologiche, come avviene in ambito scolastico. In questo senso è necessario tenere sempre in considerazione la possibilità di un'interferenza funzionale del disturbo anche quando la sintomatologia clinica risulta essere ridotta o addirittura non immediatamente evidente[34].
È quanto accade, ad esempio, in alcune condizioni come l'ADHD e i disturbi dell'apprendimento. Un interessante, seppur non recente, articolo di Biederman (2000) riporta che il declino dei sintomi nell'ADHD è molto differente in relazione alla definizione del concetto di remissione: viene infatti riportato che la percentuale di soggetti in remissione *sindromica* (l'espressività

totale del disturbo) risulta maggiore rispetto a quella dei soggetti in remissione *sintomatica* (dove i sintomi sono cioè presenti, ma non sufficienti per rispettare i criteri diagnostici per la diagnosi nosografica); la percentuale di soggetti con remissione *funzionale* (quelli per i quali non era individuabile alcun impatto sul funzionamento adattivo) appare tuttavia molto più bassa[35].

LA VARIABILE TEMPORALE

Lo sviluppo avviene nel tempo

All'interno del complesso approccio ai disturbi del neurosviluppo la variabile temporale diventa un elemento determinante per una corretta interpretazione dei dati clinici. La prima riflessione rispetto alla variabile temporale è che possiamo osservare in tutti i disturbi del neurosviluppo un'estrema variabilità fenotipica proprio in termini temporali, cioè rispetto a quanto emerge nel corso dell'evoluzione del bambino.
Alcuni sintomi esordiscono tardivamente nonostante la natura neurobiologica del disturbo, perché l'insorgenza viene posticipata al momento in cui l'ambiente chiede l'estrinsecarsi di quella propria funzione. Tipico esempio è quello dei disturbi dell'apprendimento, che non appaiono evidenti fino a quando il bambino non giunge a confrontarsi con la lettura, la scrittura e il calcolo, cioè a partire dai 6-7 anni di vita.

Il tempo della diagnosi

La seconda riflessione sulla variabile temporale è quella relativa alla tempistica della diagnosi. È necessario mantenere un'ottica di osservazione dinamica del bambino, lasciando che a una prima valutazione clinica, necessaria per definire un quadro clinico iniziale, seguano controlli successivi alternati a periodi di potenziamento e di intervento terapeutico: in questo modo è possibile monitorare non solo la modificabilità del quadro clinico, ma anche la sua velocità di modifica, fattore cruciale in termini prognostici. È inoltre di non secondaria importanza valutare con attenzione la tipologia e l'intensità dell'intervento che l'ambiente di vita del bambino, cioè il suo contesto allargato, deve mettere in atto per modulare il quadro clinico.
In termini ideali tutto ciò dovrebbe ricordarci che in neuropsichiatria infantile non esistono fasi diagnostiche, terapeutiche e di monitoraggio clinico perfettamente definite sul piano temporale, ma dovremmo più correttamente parlare di un unico momento diagnostico/terapeutico, che evolve in una sorta di spirale continua: il processo di diagnosi, cioè, lascia spazio al progetto terapeutico, che a sua volta lascia spazio a un nuovo processo di diagnosi (la verifica) e quest'ultimo a un nuovo progetto terapeutico, di fatto senza soluzione di continuità.
In quest'ottica appare di particolare importanza la costante valutazione degli esiti attraverso test standardizzati, che permettono al clinico di monitorare costantemente gli effetti del proprio operato. In questo senso l'utilizzo del gruppo di scale standardizzate CANS (*Child and Adolescent Needs and Strengths*) consente di valutare accuratamente i bisogni e le risorse di bambini e adolescenti, al fine di guidare i clinici nella pianificazione e nella strutturazione degli interventi, di monitorare i progressi nel tempo e di valutare, di conseguenza, l'efficacia dei trattamenti. I numerosi domini delle scale CANS (funzionamento emotivo e comportamentale, funzionamento sociale e relazionale, salute mentale e benessere psicologico, rischi e fattori ambientali, risorse personali e familiari) unitamente alla flessibilità e adattabilità ai diversi contesti, aiuta i clinici ad attivare processi decisionali basati su dati misurabili e non solo su impressioni cliniche soggettive [36-37-38].
In termini operativi l'approccio a una diagnosi che mantiene caratteristiche di fluidità non è sempre di facile attuazione, in quanto il riconoscimento di una diagnosi nosografica specifica viene talvolta in qualche modo forzato, soprattutto per consentire in prima battuta l'attivazione degli strumenti di assistenza socio-sanitaria necessari per il bambino e la sua famiglia [34].

Le traiettorie evolutive

La terza riflessione riguarda il concetto di traiettoria evolutiva, fondamentale per comprendere la variabilità con cui i disturbi del neurosviluppo si manifestano nel tempo. Adottare un'ottica dimensionale permette di considerare il quadro clinico osservato come il risultato dell'interazione dinamica di più variabili – cognitive, affettive, comportamentali e neurobiologiche – che possono determinare percorsi evolutivi differenti a seconda della loro prevalenza e del loro reciproco bilanciamento nel tempo.
Proprio all'interno di quest'ottica, molta letteratura si è occupata della relazione tra Disturbi dello Spettro Autistico e ADHD. La suggestiva sovrapposizione in termini di endo-fenotipi comuni (reciprocità, empatia, inattenzione sociale, "dismetria sociale"), di aree e circuiti cerebrali coinvolti (cervelletto, lobo temporale mediale, lobo parietale inferiore, regioni fronto-striatali), di fattori genetici e di funzioni esecutive (riduzione dello shift attentivo con impatto sulla reciprocità, sulla flessibilità del pensiero, sulla pianificazione e sui processi di inibizione/self-regulation), insieme agli alti tassi di co-occorenza di questi due disturbi, hanno portato alcuni autori a suggerire che le due condizioni possano rappresentare manifestazioni diverse di un comune disturbo sottostante[39-40].

Secondo alcuni autori (Masi G. 2024, comunicazione personale) le implicazioni cliniche del rapporto tra componente ADHD e componente autistica sono piuttosto variabili e possono consentire di tracciare traiettorie evolutive molto differenti. La prevalenza dei sintomi dello spettro autistico in età precoce, ad esempio, può essere aggravata dalla componente di un'intensa iperattività, con ulteriore accentuazione della disorganizzazione comportamentale e una traiettoria evolutiva maggiormente invalidante.
Sintomi dello spettro autistico evidenti nei primi anni di vita, in particolare quando associati a componenti di tipo disprassico (che possono accentuare la difficoltà nella interpretazione dell'atto motorio dell'altro e quindi incidere ulteriormente sulla componente sociale dell'autismo), se associati a sintomi di iperattività e disattenzione a comparsa più tardiva possono definire traiettorie evolutive migliori, soprattutto rispetto alla componente socio-comunicativa. Tuttavia, se la sintomatologia iperattiva-inattentiva non si attenua, essa può portare, in particolare in relazione a un aumento delle richieste cognitive (come avviene ad esempio all'inserimento nella scuola primaria), a significative interferenze rispetto alle abilità di apprendimento e alle competenze sociali, con conseguente accentuazione della disorganizzazione comportamentale.
Nelle forme caratterizzate da un disturbo dello spettro autistico a più alto funzionamento la sintomatologia ADHD può esprimersi attraverso una componente prevalentemente inattentiva, talvolta di tipo *sluggish*, senza una sintomatologia iperattivo-impulsiva. Tale quadro clinico, il più delle volte, non richiede un intervento specifico fino a quando le sollecitazioni ambientali non superano le possibilità di controllo da parte del soggetto, cosa che può accadere, per esempio, con l'ingresso alla scuola secondaria di primo o secondo grado.
Infine possiamo osservare quadri caratterizzati da franca sintomatologia ADHD, in cui però coesistono tratti della dimensione relazionale non sufficienti per effettuare una diagnosi nosografica, ma tali da causare comunque un'interferenza funzionale (scarsa sensibilità sociale, scarsa comprensione delle dinamiche sociali, etc.) che può diventare maggiormente evidente e invalidante in età scolare o pre-adolescenziale.
La diversa interazione dei fenotipi clinici determina quindi traiettorie evolutive variabili, che richiedono percorsi di intervento altamente personalizzati, mirati e flessibili. In questa prospettiva, l'intervento terapeutico non si limita alla gestione della sintomatologia, ma diventa un elemento cruciale nella modulazione dello sviluppo.
Affinché l'intervento terapeutico possa effettivamente modificare le traiettorie di sviluppo, influenzando in modo significativo sia l'evoluzione del quadro clinico sia le possibilità di adattamento del bambino o dell'adolescente, è necessario che vengano rispettate alcune condizioni fondamentali:
- la precocità dell'intervento, cioè la tempestività nell'attivare e attuare un progetto terapeutico (sia farmacologico che non farmacologico);
- la sua specificità, cioè l'utilizzo di metodiche appropriate per quella particolare condizione clinica come anche l'utilizzo di interventi farmacologici personalizzati;
- la tempestività dell'intervento, intesa come la sua efficacia in relazione al *timing*, cioè l'attenzione al momento evolutivo per intervenire nella fase di modificabilità di una determinata funzione [41].

CONCLUSIONI

Il vasto capitolo del neurosviluppo appare oggi non solo come un insieme di disturbi, ma soprattutto come un modello di approccio generale alla psicopatologia. È prevedibile, infatti, che nel corso dei prossimi anni gran parte della psicopatologia (inclusi i disturbi affettivi e le psicosi) giungerà a essere definita in termini di neurosviluppo. Conseguentemente, anche la vulnerabilità e la resilienza dimostrate da ciascun individuo in rapporto ai differenti disturbi psichiatrici potranno essere interpretate alla luce del concetto di neurosviluppo.
L'esplorazione delle forme miste (le cosiddette "comorbidità") e un'analisi maggiormente approfondita dei loro elementi comuni in termini psicopatologici e neuropsicologici potrebbe consentire di comprendere meglio la genesi dei diversi disturbi del neurosviluppo e il legame tra sintomi apparentemente non correlati, così da giungere a definire specifici fenotipi clinici.
La prospettiva di una nuova concezione del neurosviluppo come chiave di volta di *tutti* i disturbi neuropsichiatrici appare non soltanto stimolante sul piano culturale, ma di grande interesse anche da un punto di vista euristico. L'applicazione sistematica delle matrici operazionali fenotipica, ambientale e temporale può in questo senso dimostrarsi un efficace strumento interpretativo nell'ambito della ricerca e nell'attività clinica quotidiana.

Bibliografia

1 Gillbert C. The ESSENCE in child psychiatry: early symptomatic syndrome eliciting neurodevelopmental clinical examination. Res Dev Disabil. 2010;31:. 1543-51.

2 Castellanos FX, Glaser PE, Gerhardt GA. Towards a neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: fractionating the phenotype. J Neurosci Methods. 2006:. 1515 (1):1-4.

3 Costa Dias TG, Iyer SP, Carpenter SD, et al. Characterizing heterogeneity in children with and without ADHD

based on reward system connectivity. Dev Cogn Neurosci. 2015;11:155-74

4 Sporns O. Networks of the Brain. 2011, MIT Press

5 Posar A, Visconti P. Neurodevelopmental Disorders between Past and Future. J Pediatr Neurosci. 2017;12 (3): 310-302.

6 American Psychiatric Association (APA,. 2021). Diagnostic and statistical manual of mental disorder, fifth edition, text revision (DSM-5-TR). Milano: Raffaello Cortina.

7 World Health Organization. ICD-11: International Classification of Deasese and Related Health Problems 2022, 11 th ed.

8 Giorgetti M, Borgatti R, Antonietti A. Nuovi paradigmi e i disturbi del neurosviluppo: le linee di cambiamento che emergono dal dibattito. Ricerche Di Psicologia. 2023;(4). https://doi.org/10.3280/rip.2022oa.16047

9 Insel T, Cuthbert B, Garvey M, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. Am J Psychiatry. 2010;167(7):748-51.

10 Masi G, Millepiedi S, Mucci M, et al. Generalized Anxiety Disorder in Referred Children and Adolescent. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2004;43(6):752-60.

11 Nigg JT. Temperament and devolopmental psychopathology. J of Affective Disorder. 2006;47 (3-4): 395-422.

12 Masi G, Mucci M, Favilla L, et al. Temperament in Adolescents with anxiety and Depressive Disorders and in their families. Child Psych Human Devolpment. 2003;33 (3): 245-59.

13 Wu T, Meehan AJ, Rijlaarsdam J, et al. Developmental pathways from toddler difficult temperment to child generalized psychopathology and adult functioning. J Affec Disorder. 2022;15:14-22.

14 Abraham E, Letkiewicz A, Bunyan M, et al. Major depression, temperament and social support as psychosocial mechanisms of the intergenerational transmission of parenting styles. Dev Psychopathol. 2022;34/5): 1997-2011.

15 McFayden T, Putnam O, Grzadzinski R, et al. Sex Differences in the Developmental Trajectories of Autism Spectrum Disorder. Curr Dev Disord Rep. 2023:10(1):80-91.

16 Wood-Downie H, Wong B, Mandy W, et al. Sex/Gender Differences in Camouflaging in Children and Adolescents with Autism. J Autism Dev Disord. 2021;51(4):1353-1364.

17 Di Vara S, Guerrera S, Menghini D, et al. Characterizing individual differences in children and adolescents with autism spectrum disorder: a descriptive study. Front Psychol. 2024;15-25.

18 Young S, Adamo N, Asgeirsdottir BB, et al. Females with ADHD: An expert consensus stetement taking a lifespan approach providing guidance for the identification and treatment of attention-deficit/Hyperactivity disorder in girls and women. BMC Psychiatry. 2020;20:404-420.

19 May T, Adesina I, McGillivray J, et al. Sex differences in neurodevelopmental disorders Curr Opin Neur. 2019;32(4):622-626.

20 Masi G, Perugi G, Toni C, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder – bipolar comorbidity in children and adolescents. Bipolar Disord. 2006;8:373-381.

21 Masi G, Millepiedi S, Mucci M, et al. Comorbidity of Obsessive-Compulsive Disorder and attention hyperactivity disorder in refered children and adolescent. Comprehensive Psychiatry. 2006;47:42-47.

22 Farsetti, A, Illi B, Gaetano C. How epigenetics impacts on human diseases. Europ J Int Med. 2023;114:15-22.

23 Pang YY, Lu RJ, Chen PY. Behavioral Epigenetics: Perspectives Based on Experience-Dependent Epigenetic Inheritance. Epigenomes. 2019;3(3):18-30.

24 De Berardis D, De Filippis S, Masi G, et al. A Neurodevelopment Approach for a Transitional Model of Early Onset Schizophrenia. 2021;23;11(2):275.

25 World Health Organization. International classification of functioning, disability and health: ICF 2001, World Health Organization.

26 Decreto Legislativo 13 aprile. 2017 n. 66 “Norme per la promozione dell’inclusione scolastica degli studenti con disabilità, a norma dell’articolo 1, commi 180 e 181, lettera c), della legge 13 luglio. 2015, n. 107.”

27 Decreto Interministeriale M.I. 29 dicembre. 2020 n. 182 “Adozione del modello nazionale di piano educativo individualizzato e delle correlate linee guida, nonché modalità di assegnazione delle misure di sostegno agli alunni con disabilità, vai sensi dell’articolo 7, comma 2-ter del decreto legislativo 13 aprile. 2017, n. 66.”

28 Fratini T. Nuove considerazioni sul disagio scolastico degli allievi. Studi sulla Formazione. 2024;27:103-113.

29 Fonagy P, Campbell C, Constantinou M, et al. Culture and psychopathology: An attempt at reconsidering the role of social learning. Dev Psychopathol. 2022;34(4):1205-1220.

30 Lambruschi F, Lionetti F (a cura di): La genitorialità. Strumenti di valutazione e interventi di sostegno. 2015, Carocci.

31 Morris AS, Silk JS, Steinberg L, et al. The Role of the Family Context in the Development of Emotion Regulation. Soc Dev. 2007;16(2):361-388.

32 Lambruschi F, Muratori P (a cura di): Psicopatologia e psicoterapia dei disturbi della condotta. 2013, Carocci.

33 Mazzone L, Giovagnoli G. Parent training nel disturbo dello spettro autistico. Guida pratica sui modelli di intervento evidence based. 2020, Erickson.

34 Millepiedi S, Sales B. DPL e DSA nei bilingui: il difficile dilemma diagnostico. Ricerche in Psicologia. 2024;47(1):57-74.

35 Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. Am J Psychiatry. 2000;157(5):816-822.

36 Child and Adolescent Needs and Strengths (CANS) 0-5 - Versione italiana- Gruppo di Lavoro CANS-U.O.N.P.I.A.–Fondazione IRCCS Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico-Milano

37 Child and Adolescent Needs and Strengths (CANS) 5-17

- Versione italiana- Gruppo di Lavoro CANS-U.O.N.P.I.A.–Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico-Milano.

38 Benzoni S, Chinello A, Didoni A, et al. Valutazione di esito nei servizi di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza con gli strumenti della famiglia CANS. Giornale di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza. 2019;39:176-181.

39 Ray S, Miller M, Karalunas S, et al. Structural and functional connectivity of the human brain in autism spectrum disorders and a attention deficit Hyperactivity disorder: a rich club-organization study Hum Brain Mapping. 2014;35(12):6032-48.

40 Santosh PJ, Mijovic A. Social impairment in Hyperkinetic Disorder relationship to psychopathology and environmental stressors. European Child Adolescent Psychiatry. 2004;13(3):141-50.

41 Costa S, Giamboni L, Gamberini L, et al. Traiettorie evolutive nei disturbi del neurosviluppo: dalla prima infanzia all'adolescenza. Analisi dei fattori prognostici. Nuova rassegna di studi psichiatrici 2022;23.

Articolo Originale

Disturbi del Neurosviluppo senza frontiere. Prospettive di ricerca

Neurodevelopmental disorders without borders. Research perspectives

Catherine Barthélémy

Professore onorario di Medicina, Università di Tours, Francia; Direttore onorario del GIS Autisme et Troubles du Neurodéveloppement (Gruppo Autismo e Disturbi del Neurosviluppo); Presidente 2024 dell'Accademia Nazionale di Medicina francese

Riassunto

Il lavoro di rete del Gruppo di Interesse Scientifico (GIS) "Autismo e Disturbi del Neurosviluppo", che coinvolge oltre 600 ricercatori a livello internazionale, promuove un approccio integrato e multidisciplinare, finalizzato a ridefinire diagnosi, trattamento e prevenzione dei disturbi del neurosviluppo. Viene prediletto un modello diagnostico transnosografico e dinamico, centrato sulla valutazione funzionale dell'individuo e sulla continua rivalutazione nel tempo mediante un assessment integrato. Lo studio fisiopatologico dei disturbi del neurosviluppo, infatti, enfatizza l'interazione tra fattori genetici, ambientali e neurobiologici nel corso dello sviluppo, sostenendo l'importanza di interventi precoci e personalizzati. Fra le prospettive future della ricerca, nell'ottica di questo approccio integrato e multidisciplinare, si distinguono l'identificazione di biomarcatori, l'inclusione delle popolazioni vulnerabili e il potenziale tecnologico per sviluppare strumenti diagnostici e terapeutici innovativi.

Parole chiave: Disturbi del neurosviluppo, Diagnosi transnosografica, Intervento precoce, Approccio multidisciplinare Biomarcatori

Summary

The international network-based work of the Scientific Interest Group (GIS) "Autism and Neurodevelopmental Disorders," which involves over 600 researchers, promotes an integrated and multidisciplinary approach aimed at redefining the diagnosis, treatment, and prevention of neurodevelopmental disorders. A transnosographic and dynamic diagnostic model is favored, centered on the individual's functional assessment and continuous re-evaluation over time through an integrated assessment process. The pathophysiological study of neurodevelopmental disorders emphasizes the interaction between genetic, environmental, and neurobiological factors throughout development, sustaining the importance of early and personalized interventions. Among the future perspectives of research – within an integrated and multidisciplinary framework – are the identification of biomarkers, the inclusion of vulnerable populations, and the technological potential to develop innovative diagnostic and therapeutic tools.

Keywords: Neurodevelopmental Disorders, Transnosographic Diagnosis, Early Intervention, Multidisciplinary Approach Biomarkers

La ricerca internazionale sulle pratiche cliniche nei disturbi del neurosviluppo sta evolvendo rapidamente. Le prospettive presentate nel seguente contributo si fondano sul lavoro condotto in Francia nell'ambito della Strategia Nazionale Interministeriale 2017-2028, un programma finanziato dal governo francese. In questo contesto, il Gruppo di Interesse Scientifico "Autismo e Disturbi del Neurosviluppo" (GIS) riunisce una vasta comunità scientifica multidisciplinare, composta da 123 équipe e oltre 600 ricercatori affiliati a istituzioni di prestigio come Inserm, CNRS, Inrae e CEA. Questa rete di collaborazione si estende oltre i confini nazionali, coinvolgendo colleghi di altri Paesi europei e internazionali, favorendo così un approccio globale e integrato alla ricerca e all'innovazione in questo campo.

Questa comunità sta mettendo in discussione le nostre conoscenze e le pratiche cliniche, dalla fase diagnostica fino alla comprensione fisiopatologica e al trattamento. L'obiettivo è coinvolgere attivamente le persone interessate, le loro famiglie e tutti coloro che le supportano, le educano, le rieducano e se ne prendono cura durante l'intero arco della vita.

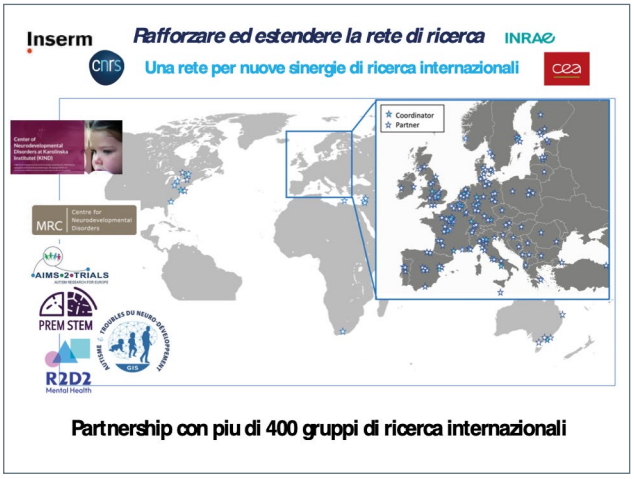
CORRISPONDENZA

Catherine Barthélémy - E-mail: catherine.barthelemy@univ-tours.fr

I risultati di questo lavoro internazionale promettono di introdurre pratiche “rivoluzionarie” nei settori della diagnosi, della prevenzione, dell’assistenza a lungo termine e dell’organizzazione della ricerca.

UNA CLINICA FUNZIONALE “SENZA CONFINI

I disturbi del neurosviluppo, tra cui l’autismo, il disturbo da deficit di attenzione con o senza iperattività (ADHD), le disabilità intellettive e i disturbi del linguaggio, rappresentano un insieme di condizioni caratterizzate da un’ampia variabilità clinica e da frequenti sovrapposizioni sintomatologiche. Numerose evidenze scientifiche dimostrano che queste condizioni non sono entità isolate, ma spesso coesistono e condividono alcuni aspetti del funzionamento neuropsicologico e comportamentale. Ad esempio, i soggetti con disturbo dello spettro autistico manifestano frequentemente difficoltà di attenzione e autoregolazione, mentre il disturbo dello sviluppo intellettivo può essere associato a deficit nel linguaggio e nella comunicazione sociale. Questa interconnessione impone una riflessione sul modello diagnostico tradizionale, suggerendo l’importanza di un approccio più dinamico e integrato.



Partnership con piu di 400 gruppi di ricerca internazionali

Per affrontare questa complessità, il medico e l’équipe clinica devono adottare una prospettiva che superi una visione rigidamente categoriale, valutando ogni paziente in modo approfondito e senza preconcetti. La diagnosi deve basarsi su un’analisi funzionale personalizzata, che tenga conto delle specifiche caratteristiche cognitive, emotive e comportamentali del soggetto, piuttosto che limitarsi alla mera attribuzione di un’etichetta nosografica. L’osservazione clinica, supportata dall’uso di strumenti diagnostici standardizzati, come test neuropsicologici e scale di valutazione, rappresenta un passaggio essenziale per una comprensione più approfondita del profilo di sviluppo e delle sue peculiarità. Tuttavia, è fondamentale considerare la diagnosi come un processo dinamico e continuo, che necessita di aggiornamenti nel tempo per riflettere le traiettorie evolutive e le eventuali trasformazioni sintomatologiche che possono emergere nel corso della vita.

L’adozione di un approccio transnosografico, che superi i confini rigidi delle singole categorie diagnostiche, risulta quindi cruciale per la definizione di interventi realmente personalizzati. Questo approccio non solo consente di costruire piani terapeutici mirati sulle specifiche esigenze del soggetto, ma apre anche nuove prospettive nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici sottostanti ai disturbi del neurosviluppo. La ricerca in questo ambito sta evidenziando sempre di più come le stesse alterazioni genetiche o neurobiologiche possano essere alla base di espressioni cliniche differenti a seconda della fase di sviluppo. Ad esempio, una variante genetica può manifestarsi sotto forma di Disturbo dello Spettro Autistico nell’infanzia, di schizofrenia nell’adolescenza o di una condizione neurodegenerativa in età adulta. Questa variabilità clinica impone un ripensamento del modello tradizionale di presa in carico, sottolineando l’importanza di un monitoraggio longitudinale e di una costante rivalutazione del quadro clinico.

Per questo motivo, è essenziale che la valutazione diagnostica e il trattamento siano multidisciplinari e si articolino lungo l’intero arco di vita del paziente. L’intervento deve essere adattato e modulato in funzione dell’evoluzione del disturbo, tenendo conto delle nuove esigenze emergenti nelle diverse fasi dello sviluppo. Il monitoraggio regolare attraverso esami clinici, valutazioni funzionali e follow-up specialistici consente non solo di aggiornare il piano terapeutico, ma anche di prevenire possibili complicanze secondarie e favorire un adattamento ottimale alle sfide ambientali e sociali.

In sintesi, il riconoscimento dell’eterogeneità e della dinamicità dei disturbi del neurosviluppo impone un cambiamento di paradigma, che si traduce in un approccio diagnostico e terapeutico flessibile, centrato sulle caratteristiche individuali del paziente e orientato a garantire un supporto continuativo lungo tutto il corso della vita.

UN APPROCCIO FISIOPATOLOGICO E DINAMICO

Il neurosviluppo è un processo complesso che ha inizio ben prima della nascita e prosegue fino all’adolescenza e oltre, modellando l’organizzazione dei circuiti cerebrali responsabili delle funzioni sensoriali, motorie, cognitive,

emotive e sociali. Questo sviluppo è influenzato da molteplici fattori che interagiscono tra loro, determinando il funzionamento del sistema nervoso e la sua plasticità nel tempo.
Tra i principali fattori di rischio che possono influenzare il neurosviluppo troviamo:

- **Fattori genetici**: studi recenti condotti su oltre due milioni di persone in cinque Paesi diversi stimano che l'ereditabilità dell'autismo sia pari all'80%. Con l'avvento del sequenziamento genetico ad alta velocità, il numero di geni associati ai disturbi del neurosviluppo è in costante aumento e si stima che ne restino da scoprire più di mille. Questa componente genetica interagisce con l'ambiente, modulando l'espressività clinica dei disturbi.
- **Fattori ambientali precoci**: *noxae* durante il periodo pre- e perinatale possono incidere profondamente sulle traiettorie di sviluppo cerebrale. Ad esempio, la prematurità – che riguarda circa il 10% delle nascite ogni anno – è stata associata a un aumento di dieci volte del rischio di sviluppare un disturbo dello spettro autistico. Altri fattori ambientali, come processi infiammatori, esposizione a farmaci o inquinanti e condizioni di svantaggio socio-economico, possono alterare i meccanismi di regolazione epigenetica e influenzare la connettività neuronale.
- **Fattori legati all'adolescenza**: il neurosviluppo non si esaurisce nei primi anni di vita, ma continua a evolvere, in particolare nell'adolescenza, un periodo critico caratterizzato da profonde trasformazioni neurobiologiche e ormonali. L'impatto di stress cronico, l'uso di sostanze psicoattive e altri fattori ambientali possono modulare la vulnerabilità ai disturbi psichiatrici e alle disfunzioni cognitive ed emotive.

L'interazione tra questi fattori non segue un modello statico, ma dinamico: alcune alterazioni possono accentuarsi con il tempo, mentre altre possono essere mitigate attraverso interventi mirati. Questo concetto ha profonde implicazioni terapeutiche, poiché suggerisce che il cervello, pur essendo influenzato da predisposizioni genetiche ed eventi ambientali precoci, mantiene una certa plasticità che può essere modulata da strategie di intervento. Un esempio di questa prospettiva è dato dalle recenti ricerche sul sistema glutammatergico, che hanno dimostrato come alcune anomalie nella trasmissione sinaptica possano essere potenzialmente modificate in diverse fasi della vita, aprendo nuove prospettive terapeutiche.
Adottare un approccio fisiopatologico e dinamico significa, dunque, non solo comprendere i meccanismi alla base dei disturbi del neurosviluppo, ma anche identificare le finestre temporali più favorevoli per interventi precoci e personalizzati, con l'obiettivo di ottimizzare il potenziale adattativo dell'individuo lungo tutto l'arco della vita.

AGIRE PRECOCEMENTE PER PREVENIRE

Le ricerche più recenti stanno gettando nuova luce sui fattori di rischio associati alla prematurità, evidenziando il ruolo centrale della microglia – le cellule immunitarie del cervello – nella genesi delle lesioni neurologiche durante lo sviluppo. Questi studi stanno contribuendo all'identificazione di nuovi bersagli terapeutici, aprendo la strada a possibili strategie di intervento precoce volte a ridurre l'impatto delle alterazioni neurobiologiche nei bambini nati pretermine.
Parallelamente, si stanno approfondendo gli effetti neurotossici di alcuni farmaci, con particolare attenzione alla vulnerabilità di specifiche popolazioni neuronali. Questa fragilità potrebbe spiegare la frequente associazione tra disturbi della coordinazione motoria e disturbo dello sviluppo del linguaggio, suggerendo la necessità di integrare l'osservazione delle competenze motorie nelle procedure cliniche per l'identificazione precoce dei disturbi del neurosviluppo.
Infine, studi epidemiologici stanno indagando il legame tra condizioni di precarietà socioeconomica e un aumento del rischio di disturbi del neurosviluppo nelle popolazioni migranti. Questo filone di ricerca sta contribuendo a delineare meglio i fattori ambientali e contestuali che possono incidere sulle traiettorie di sviluppo, sottolineando l'importanza di interventi mirati per le popolazioni più vulnerabili.

PROSPETTIVE

È essenziale ampliare il campo di ricerca includendo tutte le forme di disturbi del neurosviluppo, adottando un approccio sistematico e partecipativo. Questo significa rafforzare il legame con la ricerca sulla salute mentale e con altre condizioni dello sviluppo – come la paralisi cerebrale e la prematurità – che possono offrire nuove prospettive per il progresso scientifico.
Un aspetto cruciale riguarda la strutturazione della comunità scientifica, con particolare attenzione alla raccolta, condivisione e interoperabilità dei dati. Garantire il coinvolgimento attivo delle persone direttamente interessate e dei loro rappresentanti è fondamentale per orientare la ricerca verso le reali necessità cliniche e sociali.
Sul fronte diagnostico, è indispensabile potenziare gli strumenti di identificazione precoce, attraverso l'uso di biomarcatori e tecniche di imaging avanzate. Un'accelerazione del trasferimento tecnologico permetterebbe di tradurre più rapidamente le scoperte scientifiche in

strumenti diagnostici e interventi efficaci lungo tutto l'arco della vita.
La diagnosi in età adulta rappresenta un'altra sfida importante: piuttosto che adottare un approccio limitato a livello nazionale, è necessario un consenso internazionale per sviluppare criteri diagnostici condivisi e più adeguati alle diverse fasi di vita.
Infine, la ricerca deve orientarsi verso la creazione di interventi innovativi e soluzioni tecnologiche in grado di rispondere alle esigenze quotidiane delle persone con disturbi del neurosviluppo. Ciò richiede approcci interdisciplinari e partecipativi, con particolare attenzione a tematiche trasversali come il sonno, i processi di apprendimento, l'architettura degli ambienti di vita e l'impatto dei fattori ambientali.

Bibliografia

1 Blanc R, Latinus M, Guidotti M, et al. Early Intervention in Severe Autism: Positive Outcome Using Exchange and Development Therapy. Front Pediatr. 2021;9:785762.

2 Bonomini F, Siniscalco D, Schultz S. Editorial: Antioxidants in Autism Spectrum Disorders. Front. Psychiatry 2022;13:889865.

3 Barthélémy C. Understanding and acting early to prevent. Reviving the developmental dynamics of the bio-psycho-social system. Bull Acad Natl Med 2021;205:908-911.

4 Galineau L, Arlicot N, Dupont AC, et al. Glutamatergic synapse in autism: a complex story for a complex disorder. Mol Psychiatry. 2023;28(2):801-809.

5 Louveau C, Ellul P, Iftimovici A, et al. Neurodevelopmental disorders (NDD) without boundaries: research and interventions beyond classifications. J Neural Transm (Vienna). 2023;130(3):473-479.

6 Olivier P, Barthélémy C, Docagne F. Recherche participative en santé: pourquoi et comment la développer [Participatory health research: why and how to develop it?]. Med Sci (Paris). 2024;40(3):227-228.

7 Lord C, Charman T, Havdahl A, et al The Lancet Commission on the future of care and clinical research in autism. Lancet. 2022;399(10321):271-334.

Articolo Originale

Approccio neuro funzionale alla riabilitazione cognitiva nei disturbi del neurosviluppo: questioni di teoria e di metodo

Neurofunctional approach to cognitive rehabilitation in neurodevelopmental Disorders: theoretical and methodological issues

Giuseppe Cossu

Unità di Neuroriabilitazione Cognitiva del bambino, Centro Medico di Foniatria, Padova

Riassunto

L'articolo delinea le caratteristiche teoriche e metodologiche che dovrebbero caratterizzare un approccio neuro funzionale alla riabilitazione dei disturbi del neurosviluppo. Vengono discussi alcuni degli ostacoli che interferiscono con la messa a punto di un produttivo piano di riabilitazione, come l'elevata morbidità tra categorie tassonomiche differenti, la complessa architettura dei sistemi funzionali e il ruolo della valutazione cognitiva.

Viene anche discusso il ruolo della plasticità neurale come fattore fondamentale nel sostenere una positiva evoluzione dei disturbi cognitivi innescata dall'adozione di un rigoroso programma di riabilitazioni. Infine vengono esposti sinteticamente i principi fondamentali di un approccio neuro funzionale alla riabilitazione.

Parole chiave: Neurosviluppo, riabilitazione, sistemi neurofunzionali

Summary

The paper outlines the basic theoretical and methodological requirements underpinning a neurofunctional approach to rehabilitation of neurodevelopmental disorders.

Some major obstacles that interfere with setting up a productive rehabilitation plan, are discussed, such as the high comorbidity cutting across taxonomic categories, the complex architecture of functional systems and the role of cognitive assessment.

The role of neural plasticity is discussed as a major factor in supporting a positive evolution of the cognitive disorders fostered by a precise rehabilitation plan.

Finally, the basic principles underlying a neurofunctional approach to rehabilitation are briefly presented and discussed.

Keywords: Neurodevelopment, rehabilitation, neurofunctional systems

PREMESSA

La costruzione di un programma di riabilitazione cognitiva nei bambini con Disturbi del Neurosviluppo (DN) pone al clinico problemi complessi. Determinare la qualità delle competenze e selezionare dei supporti che favoriscano lo sviluppo cognitivo, linguistico e relazionale del bambino si rivela un'impresa ardua, ostacolata da numerosi fattori.

Tra questi dobbiamo considerare:

1. la *comorbidità* all'interno di ciascuna categoria tassonomica dei Disturbi del Neurosviluppo;
2. la complessità dell'*architettura neurofunzionale* dei sistemi cognitivi;
3. la relazione tra *semeiotica* e *struttura del sintomo*;
4. le *traiettorie di sviluppo* e la *plasticità cerebrale*.

Alle difficoltà originate dalla convergenza di questi fattori, si sommano (amplificandone gli effetti) le strategie di risposta del bambino, le sue modalità di gestione della relazione interpersonale con l'esaminatore e, in generale, con le persone del suo ambiente familiare e sociale. Il profilo psicopatologico del bambino costituisce infatti

CORRISPONDENZA

Giuseppe Cossu - E-mail: gcossu@centrofoniatria.it

una componente cruciale nel facilitare la soluzione (o il fallimento) dei compiti proposti e nel condizionare l'impostazione del programma di riabilitazione. Tutto ciò rende particolarmente complessa la costruzione dei programmi di riabilitazione. Emerge invece con forza l'esigenza di un sostanziale riesame critico dei fondamenti teorici e dell'impianto metodologico su cui dovrebbe fondarsi ciascun programma di riabilitazione cognitiva dei bambini DN.

Le premesse teoriche di questa operazione andrebbero ricercate nell'analisi delle radici da cui hanno origine i Disturbi del Neurosviluppo e nella decifrazione dei meccanismi neurofunzionali sottostanti. I DN, infatti, sono espressione di un alterato corredo genomico che può interferire nell'organizzazione di una o più aree cerebrali che, in tal modo, modificano e compromettono simultaneamente l'organizzazione e le traiettorie evolutive di più sistemi neurofunzionali che mediano l'organizzazione cognitiva, linguistica, o relazionale del bambino.

Tra gli effetti di questo meccanismo patogenetico, comune a tutti i DN, troviamo una costante eterogeneità dei profili clinici che sfugge ad una rigida tassonomia nosografica. La concomitanza di disturbi dell'attenzione nei bambini con diagnosi di Dislessia Evolutiva, ad esempio, o di disturbi della lettura in bambini con diagnosi di ADHD, non consente di fissare linee guida univoche per la riabilitazione cognitiva. Il programma di riabilitazione deve necessariamente uniformarsi al profilo cognitivo, linguistico e affettivo-relazionale di ciascun singolo bambino.

Per tali ragioni, ritengo che il primo passo per porre su solide basi la prassi riabilitativa dei DN consista nel valutare l'utilità per la riabilitazione delle attuali categorie tassonomiche, da quelle definite sulla base di una alterazione genetica specifica (come ad esempio la Sindrome dell'X-Fragile o la Sindrome di Down), a quelle definite su una base eminentemente descrittiva, come riportate nel DSM-5-TR [1].

COMORBIDITÀ E CONFINI TASSONOMICI

Per chiarire la controversa relazione tra tassonomie e riabilitazione, prenderò in esame un esempio di disordine mendeliano dell'apparato epigenetico. Si tratta di una rara malattia genetica a carattere autosomico dominante: la Sindrome di Rubinstein-Taybi [2, 3].

Alla base del quadro clinico (Fig. 1) è una mutazione *de novo* del gene CREBBP (16p 13.3), responsabile del rimodellamento della cromatina e con un ruolo fondamentale nella plasticità neuronale. Tale alterazione genetica determina un ritardo della crescita corporea e una serie di alterazioni dell'osteogenesi, in particolare, dismorfismi facciali, una caratteristica alterazioni del

Figura 1. Aspetti fenotipici della Sindrome di Rubinstein-Taybi (da: Van Gils et al. 2021)[3].

pollice e dell'alluce, oltre a importanti ritardi dello sviluppo intellettivo, del linguaggio e della motricità volontaria, cioè delle prassie.

Inoltre, si è di recente scoperto che alcuni bambini con un quadro fenotipico della Sindrome di Rubinstein-Taybi non presentavano alterazioni del gene CREBBP, ma del gene ERP300 e sono inquadrati come sindrome di Menke-Hennekam [4]. Infine, con l'applicazione della tecnica del sequenziamento dell'intero esoma (WES) sono stati documentati dei casi di varianti che compromettono regioni specifiche dell'esone 30 e 31 dei geni CREBBP e RP300, ma in assenza delle specifiche caratteristiche fenotipiche della sindrome di Rubinstein-Taybi, come si rileva dallo schema riportato nella Figura 2.

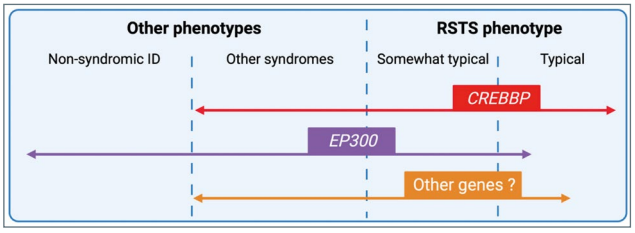


Figura 2. Sovrapposizioni fenotipiche nella Sindrome di Rubinstein-Taybi (da: Van Gils et al. 2021)[3].

Nei 31 casi della Sindrome di Menke-Hennekam presi in esame, sono descritte le seguenti caratteristiche fenotipiche: "dismorfismi facciali, deficit visivi e dell'udito, malformazioni delle dita […] disturbi alimentari, microcefalia, ritardi intellettivi di vario grado, epilessia, sordità, disturbi dello spettro autistico e altri disturbi comportamentali, […] oltre a importanti disturbi dello sviluppo neuromotorio" [4] (p. 761). Pertanto, il paradosso clinico dei disturbi mendeliani dell'apparato epigenetico è che alterazioni genomiche identiche possono generare profili neurocognitivi differenti, mentre alterazioni genomiche differenti possono esprimersi clinicamente con fenotipi neurocognitivi simili (o sovrapponibili).
L'eterogeneità fenotipica non varia se si prendono in esame altri quadri del neurosviluppo, come la sindrome dell'X-Fragile o i Disturbi dello Spettro Autistico. La Sindrome dell'X-Fragile, ad esempio, rappresenta la causa più comune di danno cognitivo, con una frequenza approssimata stimata di 1/2500 dei casi con mutazione completa [5]. Si tratta di una forma ereditaria monogenica nella quale i soggetti con mutazione completa del gene FMR1 (cioè con ripetizioni della tripletta CGG superiori a 200), presentano un'ampia variabilità nei livelli di disabilità intellettiva, deficit del linguaggio, dell'attenzione, o della fine e grossa motricità, oltre a rappresentare tra il 2-3% di tutti i casi con Disturbo dello Spettro Autistico [6]. Infine, circa il 60% dei soggetti maschi con X-Fragile presenta un quadro di disturbo dello Spettro Autistico [7].
Se consideriamo i Disturbi dello Spettro Autistico, si rimane colpiti dalla straordinaria eterogeneità genotipica del quadro clinico: in base ai dati censiti dalla SimOns Foundation [8], al periodo di Settembre 2024 erano stati individuati 1231 geni implicati nella sindrome dell'Autismo. Inoltre, i profili cognitivi, comportamentali, emotivi e relazionali dei bambini con Autismo presentano un ampio ventaglio di possibili manifestazioni. La conferma di una così elevata eterogeneità fenotipica dei Disturbi dello Spettro Autistico si riscontra nella nuova classificazione del DSM-5-TR [1] che riconosce la comorbidità (es. tra ASD e ADHD), non come un elemento estraneo ad un determinato profilo tassonomico, bensì come una costante componente costitutiva del disturbo di base [9].
Un'analoga condizione di eterogeneità fenotipica emerge anche dall'analisi dei disturbi specifici dell'apprendimento, sebbene per molti anni sia prevalso in questo ambito un orientamento mirato a costruire, su base descrittiva, una sempre più rigorosa selezione dei *criteri di esclusione* per isolare la forma "specifica" di un disturbo. In quegli anni, il riscontro dei "cigni neri", cioè di bambini che avevano acquisito eccellenti capacità di lettura, pur in presenza di una grave disabilità intellettiva (con un QI totale di 47) [10] non poteva che essere ignorato. Tuttavia, agli inizi degli anni 2000 comparvero i primi dubbi sulla solidità di un modello cognitivo deterministico e

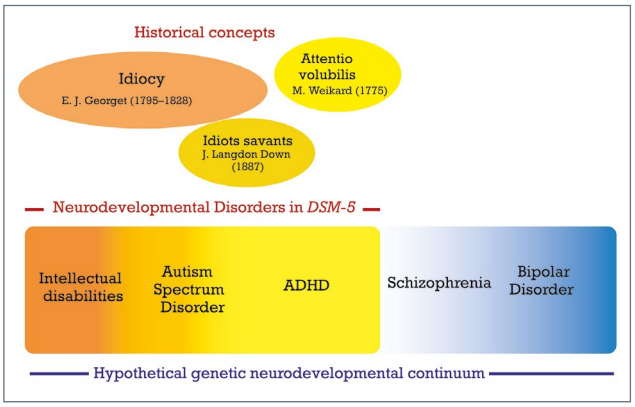


Figura 3. L'ipotesi di uno spettro genetico dei Disturbi del Neurosviluppo, in concordanza con i profili sintomatologici riportati nel DSM-5-TR (da Morris-Rosendahl and Crocq, 2020)[13].

un articolo di Bruce Pennington, richiamava la natura probabilistica e multifattoriale di un modello etiologico dei disturbi del neurosviluppo [11].
Questa linea di pensiero si è consolidata nel corso degli anni avviando una revisione nei criteri di definizione dei confini tassonomici dei diversi disturbi del neurosviluppo e riconoscendo i limiti di una rigida tassonomia "verticale" nella comprensione dei meccanismi che sono alla base dei diversi quadri clinici e nella costruzione di efficaci programmi di riabilitazione [12]. Questo nuovo orientamento "trans-diagnostico" riconosce invece, sulla base di una priorità dell'evidenza genotipica e dell'elevato grado di comorbidità tra i diversi quadri clinici, una continuità tra un quadro e l'altro, (Fig. 3) [13].
Con l'introduzione del concetto di "spettro genetico" dei DN, non solo si modificano i criteri di definizione dei confini tassonomici, ma si offre una solida premessa concettuale su cui fondare un nuovo approccio alla riabilitazione neurocognitiva. Infatti, in questa prospettiva, diventa prioritario decifrare non solo la funzione (o le funzioni) target di un determinato quadro tassonomico, ma l'intero complesso dei sistemi cognitivi, le loro reciproche interconnessioni funzionali e, specificamente, la loro architettura neurale. Pertanto, nel riconoscere la fondatezza di questo nuovo orientamento tassonomico dei DN, dobbiamo necessariamente focalizzare l'attenzione sul concetto di *Sistema Neurofunzionale*.

I SISTEMI NEUROFUNZIONALI

La simultanea occorrenza di sintomi "esterni" al profilo canonico di un quadro tassonomico potrebbe essere dovuta a fattori diversi: potrebbe derivare da un deficit nelle interconnessioni funzionali tra sistemi cognitivi diversi, dal fatto che una stessa area cerebrale (inefficiente) controlli processi computazionali di più funzioni

cognitive, oppure dal fatto che l'alterazione genetica alla base del quadro clinico abbia compromesso simultaneamente l'efficienza di più strutture cerebrali. In ogni caso, avremmo l'obbligo di porre al centro della riabilitazione l'analisi dei *Sistemi Neurofunzionali*.
La costruzione di un programma di riabilitazione richiede in primo luogo l'individuazione dei meccanismi (alterati) che interferiscono con le competenze linguistiche, cognitive e affettive di ciascun bambino che presenti un disturbo del neurosviluppo. In assenza di una rigorosa analisi dei sistemi neurofunzionali, nessun programma di riabilitazione sarebbe in grado di decifrare il nesso funzionale tra attività proposte e riorganizzazione dei meccanismi alterati.

ONTOGENESI DEI SISTEMI NEUROFUNZIONALI

Poiché la nostra analisi concerne la riabilitazione dei disturbi del neurosviluppo dobbiamo interrogarci anche sulla genesi dei sistemi neurofunzionali, per chiarire su quali basi poggi lo sviluppo e la costruzione delle iniziali capacità conoscitive nel bambino.
Al riguardo, dobbiamo ricordare che nel corso degli ultimi 35-40 anni si è venuta affermando una concezione dello sviluppo delle conoscenze nel bambino basata sull'attività di strutture mentali, biologicamente prespecificate, che costituiscono una sorta di impalcatura primaria del futuro sistema cognitivo [14,15].
Ciascuna struttura mentale è implementata nel cervello da una specifica architettura neurale che governa le fasi iniziali dell'acquisizione cognitiva, linguistica e affettivo relazionale del bambino e rappresenta perciò l'unità molecolare dell'indagine clinica dei disturbi del neurosviluppo.
Una cruciale caratteristica funzionale di queste strutture mentali è di essere dominio-specifiche, cioè di poter acquisire dal contesto *solo* i dati congruenti con il proprio specifico dominio. Ed è proprio tale proprietà a porre sotto una luce diversa le fasi iniziali dell'acquisizione cognitiva, dando ragione del fatto che bambini in età prescolare (e persino dei neonati) possiedano conoscenze di tipo astratto di gran lunga più sofisticate di quanto non fosse stato ipotizzato dai teorici dell'acquisizione per stadi [16], o dell'apprendimento per associazione [17].
La concezione piagetiana, secondo cui il neonato non possiede alla nascita nient'altro che un set limitato di riflessi e di abilità percettive, appare oggi confutata da riscontri sperimentali sullo sviluppo dei sistemi concettuali [15,18], sull'acquisizione del linguaggio [19], del concetto di oggetto [15], di causalità [20,21], del numero [22,23], e perfino della cognitività sociale, cioè dell'intersoggettività [24].
I dati sulle fasi iniziali della cognitività indicano chiaramente che il neonato dispone alla nascita di una sofisticata impalcatura cognitiva nella quale diverse componenti sono caratterizzate da proprietà computazionali dominio specifiche. Questa linea dello sviluppo cognitivo precoce si interseca da subito con lo sviluppo delle strutture neurali dominio non-specifiche, la cui costruzione nel corso dell'apprendimento non è mediata da alcuna impalcatura cognitiva pre-esistente, ma ciascuna di esse deve essere costruita de-novo nel corso dell'apprendimento.
Un'analisi dei diversi sistemi neurofunzionali (dominio-specifici e non) costituisce pertanto un passaggio ineludibile per la costruzione di qualsiasi programma di riabilitazione nei disturbi del neurosviluppo. Tuttavia, l'indagine semeiotica di qualunque sistema cognitivo dovrebbe fondarsi su un modello euristico che consenta di valutarne l'organizzazione interna, cioè la struttura e i meccanismi neurofunzionali. In assenza di questo riferimento, i dati della semeiotica avrebbero una mera valenza descrittiva e sarebbero di fatto inutilizzabili per la costruzione di un programma di riabilitazione cognitiva. Per tali ragioni, è opportuno esaminare le principali caratteristiche dell'organizzazione dei sistemi neurofunzionali.

LA STRUTTURA DEI SISTEMI NEUROFUNZIONALI

Il concetto di Sistema Funzionale nasce alla fine degli anni '30 dall'opera del neurofisiologo russo Pëtr Anochin [25] e rappresenta una radicale innovazione rispetto al modello lineare dei riflessi condizionati [26]. Nel nuovo paradigma, la risposta ad uno stimolo non viene concepita da Anochin come una catena lineare, ma come il prodotto di un'organizzazione circolare dell'azione, la cui realizzazione coinvolge pertanto non solo diverse strutture integrate del Sistema Nervoso Centrale, ma l'intera persona, per il ruolo svolto dalla motivazione.
A partire dagli anni '40 il concetto di Sistema Funzionale sarà ulteriormente elaborato e applicato in modo sistematico allo studio dei disturbi delle funzioni cognitive nell'uomo dal neurologo e psicologo russo Aleksandr Lurija [27]. Il suo contributo, attraverso lo studio dei pazienti con lesioni cerebrali focali, consentì di evidenziare le caratteristiche principali della trama neurale che governa l'organizzazione delle funzioni cognitive e del linguaggio.
Le conoscenze acquisite in questi decenni hanno affinato in modo significativo l'originale modello elaborato da Lurija, pur preservandone l'impianto teorico-concettuale. La convergenza delle ricerche di neurofisiologia [28], di clinica [29] e di psicologia cognitiva [30], coadiuvate dall'uso del *brain imaging* funzionale, hanno chiarito aspetti importanti dell'architettura neurale e dell'organizzazione

di ciascun sistema funzionale, documentandone sia la specificità dei processi computazionali [31], che l'organizzazione topografica distribuita in più aree cerebrali connesse tra loro da circuiti selettivi [32].
Per illustrare la centralità del concetto di sistema funzionale nella riabilitazione dei disturbi del neurosviluppo, prenderò in esame l'organizzazione neurale della cognitività motoria, con particolare attenzione all'organizzazione e allo sviluppo delle prassie. Numerosi quadri clinici dei DN sono infatti caratterizzati da una importante compromissione degli atti motori intenzionali.

COGNITIVITÀ MOTORIA

La realizzazione di un atto motorio volontario richiede la selezione di un piano d'azione che governi la selezione delle diverse componenti del sistema motorio necessarie alla sua realizzazione. Per garantire il successo del piano d'azione, infine, è necessario che le diverse componenti siano tra loro strettamente interconnesse e possano operare in modo coordinato all'interno di una struttura neurofunzionale gerarchicamente organizzata.

UNA GERARCHIA FUNZIONALE

La componente esecutiva, è costituito da una serie di sotto-componenti che, oltre ad essere dislocate in parti diverse del cervello, diventano attive in tempi diversi della maturazione cerebrale. Tra queste sotto-componenti, i Generatori Centrali di Pattern (CPGs) occupano una posizione particolare, poiché sono attivi già prima della nascita. Essi generano dei pattern di attività ritmiche anche in assenza di afferenze sensoriali e regolano funzioni vitali, come la respirazione, la locomozione, la suzione o la masticazione [33]. I CPGs sono costituiti da circuiti neurali localizzati in prevalenza nel tronco encefalico e nel midollo spinale e sono il prodotto di un lungo percorso filogenetico. Infatti, la rete dei CPGs è governata da una struttura di coordinamento corrispondente ai nuclei della base e si ritrova persino nelle lamprede, una specie antica di circa 500 milioni di anni (Fig. 4).
Il repertorio motorio di base governato dai Generatori Centrali di Pattern è tenuto sotto costante controllo (inibizione) dall'attività delle strutture efferenti dei nuclei della base attraverso l'attività di inibizione tonica svolta dai neuroni GABA-ergici del Putamen [34]. La selezione delle strutture (e dei relativi programmi motori) che saranno svincolate dall'inibizione dipende dal controllo dello striato, una struttura dei nuclei della base che raccoglie i comandi inviati dalla corteccia cerebrale [35]. L'attività dello striato, inoltre, è regolata dalle afferenze che riceve da diversi nuclei del talamo [36]. Infine, un ruolo

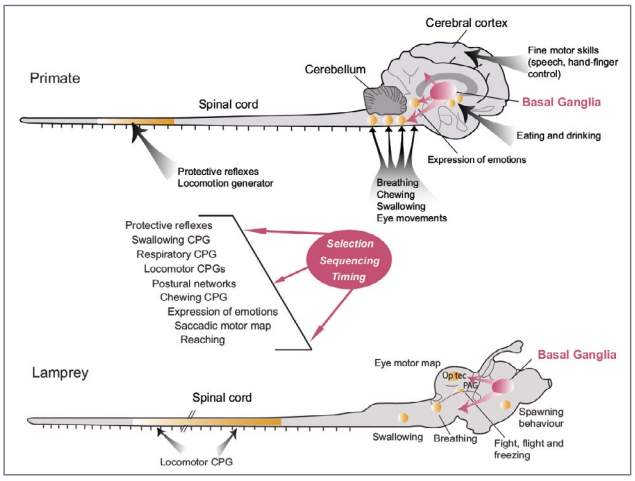


Figura 4. Organizzazione dei Generatori Centrali di Pattern (CPGs) nei primati e nella lampreda (da: Grillner and El Manira, 2020)[34].

importante nell'orientamento spaziale è svolto dal collicolo superiore, che regola i movimenti oculari [37].
Per afferrare e manipolare un oggetto è necessario tuttavia, che le informazioni che governano l'atto motorio, siano integrate con le informazioni provenienti dal canale visivo. Il processo di integrazione tra l'occhio e la mano è regolato dal circuito parieto-prefrontale [38], ma questo, a sua volta, deve essere integrato con un programma che anticipi sia la traiettoria che la forza necessaria per eseguire il movimento con precisione. Il lobo anteriore del cervelletto svolge questo ruolo cruciale, poiché riceve afferenze dal midollo spinale e dispone inoltre di connessioni con la corteccia senso-motoria attraverso i nuclei talamici [39].

Il vocabolario motorio

La concreta realizzazione di un'azione richiede la selezione di precisi pattern motori che devono essere selezionati con rapidità e precisione. Questo obiettivo è sotto il controllo di un settore dell'area premotoria [40]. I neuroni di quest'area, infatti, codificano classi di azioni come "afferrare, spingere, tirare, ruotare" e non l'attivazione dei singoli dei muscoli coinvolti nell'atto motorio, bensì un cluster di movimenti con cui viene realizzata l'azione. Così, ad esempio, si è dimostrato che uno stesso neurone è attivo nell'azione di afferrare, sia quando il compito è realizzato con la mano, oppure con la bocca [41]. L'area premotoria dorsale sembra dunque contenere il vocabolario motorio delle azioni.

Due classi di neuroni visivi

Nell'area F5, inoltre, si trovano anche due diverse classi di neuroni che rispondono alla presentazione di stimoli visivi. La prima classe di neuroni (i cosiddetti neuroni

"canonici") risponde alla presentazione di oggetti tridimensionali anche quando non è richiesta alcuna azione su di essi. La seconda classe di neuroni (*neuroni mirror*), risponde invece selettivamente all'osservazione di un'azione compiuta da altri [42]. La rappresentazione interna di un'azione compiuta da altri suggerisce che il sistema mirror svolga un ruolo importante nel riconoscimento dell'azione e nell'imitazione dell'azione.

Il circuito parieto-premotorio

Alcuni neuroni dell'area premotoria F4 sono in grado di rispondere sia a stimoli visivi che a stimoli tattili, sono cioè dei neuroni *bimodali*. Essi infatti si attivano quando una particolare regione corporea viene toccata, o quando uno stimolo visivo viene avvicinato al campo recettivo tattile, nell'ambito dello spazio peripersonale. Il campo recettivo visivo rappresenterebbe quindi un'espansione tridimensionale del campo recettivo cutaneo [43]. Questi neuroni bimodali, pertanto, codificano lo spazio peripersonale secondo coordinate motorie, consentendo di selezionare in modo automatico gli *atti motori potenziali* necessari per raggiungere un oggetto nello spazio con uno specifico effettore.
La capacità di codificare lo spazio secondo coordinate motorie è condivisa anche dalle strutture parietali, che infatti costituiscono una componente essenziale del *circuito parieto-premotorio*.
Il ruolo delle strutture parietali nella regolazione degli atti motori è emerso inizialmente dallo studio di una paziente con agnosia appercettiva, che appariva incapace di distinguere visivamente l'orientamento spaziale di una barra, mentre era in grado di orientare e inserire correttamente con la mano la stessa barra in una fessura il cui orientamento spaziale variava sistematicamente [29]. Questi dati confermano la separazione funzionale (e strutturale) delle informazioni provenienti dalle aree visive primarie: queste divergono verso una *via ventrale*, con punto di arrivo nel lobo infero-temporale, deputata all'analisi visuo-percettiva e concettuale dell'immagine, e verso una *via dorsale*, con terminale nelle strutture parietali, deputata alla regolazione dell'azione nello spazio. Accurate indagini neurofisiologiche, inoltre, hanno dimostrato che la via visiva dorsale è in realtà costituita da due componenti distinte: una via *dorso-dorsale*, che termina nel lobulo parietale superiore ed è coinvolta nel controllo *on-line* del movimento, e una via *dorso-ventrale*, che termina nel lobulo parietale inferiore ed è coinvolta nelle trasformazioni visuo- motorie necessarie per le azioni di raggiungimento e afferramento, e nella percezione dello spazio e delle azioni altrui [44]. In ultima analisi, attraverso il meccanismo di risonanza motoria il soggetto che osserva un'azione compiuta da altri, la "simula" internamente e cosi facendo non solo ne decifra il significato, ma predispone automaticamente

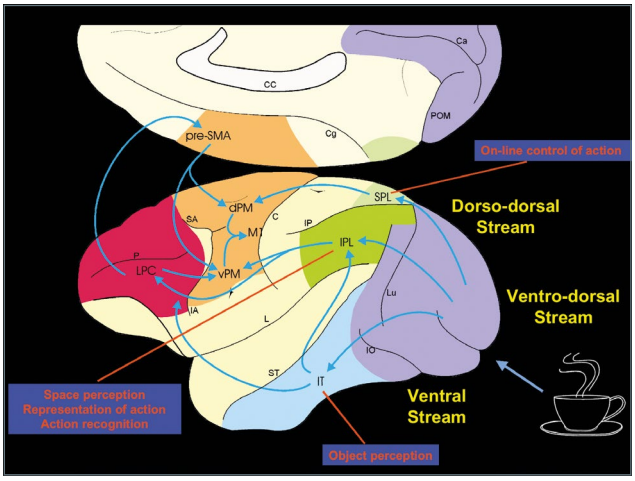


Figura 5. Le vie di proiezione visiva e il circuito parieto premotorio dell'azione (da: Gallese, 2007) [45].

un piano per un'azione potenziale simulata [45]. La complessa articolazione del circuito *parieto-premotorio* è esemplificata nella Figura 5, tratta da un articolo di Vittorio Gallese [45]. Qui sono indicate anche le proiezioni verso le aree premotorie e prefrontali e un'ultima fondamentale componente del sistema neurofunzionale della cognitività motoria: i sistemi neurali che valutano l'azione ottimale da compiere in un determinato contesto della vita quotidiana.

Valutare e decidere

Nell'analisi dei meccanismi neurali che governano la selezione e la realizzazione di un'azione (rispetto ad altre possibili), la corteccia prefrontale occupa una posizione centrale e gerarchicamente sovraordinata rispetto a tutte le altre strutture cerebrali [46]. Il significato di tale particolare posizione emerge dalla filogenesi delle aree prefrontali nell'uomo e da una valutazione dei tempi di mielinizzazione di queste strutture nel corso dell'ontogenesi. Le aree prefrontali, infatti, hanno conosciuto una straordinaria espansione filogenetica, poiché rappresentano circa il 30% dell'intera superficie corticale, rispetto al 11,5% nella specie a noi filogeneticamente più prossima, cioè gli scimpanzè [47]. Nell'ontogenesi, inoltre, il processo di mielinizzazione delle aree prefrontali procede anche dopo il periodo dell'adolescenza [48], consentendo così un prolungato arco temporale ai processi di apprendimento nel bambino e all'acquisizione delle abilità cognitive più sofisticate (astrazione, inferenze logiche) proprie della nostra specie, incluso il linguaggio. Infine, poiché le aree prefrontali sono il punto terminale di raccordo di tutte le afferenze sensoriali provenienti dall'ambiente, sia esterno che interno del soggetto, esse sono in grado di acquisire una rappresentazione multimodale della situazione e di integrare

tali dati per operare la scelta più appropriata per il raggiungimento dello scopo prefisso.
Così, ad esempio, la corteccia ventrale prefrontale (area 47/12, 45A e 45 B) riceve input da tutte le modalità sensoriali, oltre che dalla corteccia orbitale prefrontale (aree 11 e 13), consentendo così una valutazione comparata delle scelte possibili e degli obiettivi utili in base alle aspettative [49,50]. Infine, la corteccia ventrale prefrontale proietta a sua volta verso le aree frontali visive e la corteccia premotoria influendo cosi anche nella concreta realizzazione dell'azione selezionata [46].
Ogni scelta, ogni azione effettuata, è pertanto la sintesi e il punto di arrivo di un sofisticato processo di valutazione comparata, di cui le aree prefrontali rappresentano il fulcro.

SEMEIOTICA NEUROCOGNITIVA

Da quanto esposto, si possono intuire alcune delle dirette implicazioni che l'approccio qui delineato riveste per la *semeiotica neurocognitiva*.
La costruzione degli strumenti di semeiotica cognitiva di più frequente utilizzo nella pratica clinica appare finalizzata alla ricerca di una massima accuratezza descrittiva. Questa strategia nasce dalla necessità di ottenere, attraverso una sistematica ricognizione dei sintomi, una delimitazione quanto più precisa possibile dei confini nosografici di un determinato quadro clinico. Tuttavia, oltre all'eterogeneità sintomatologica c'è un altro aspetto che segna i limiti della fruibilità clinica di questo approccio: le funzioni cognitive vengono non solo descritte, ma analizzate in termini generali di natura psicologica. Privi di un articolato collegamento con le strutture e i meccanismi neurali che governano le diverse funzioni, i dati acquisiti con le diverse prove di un test non possono che svolgere la funzione di semplici "quantificatori" del deficit. Anche quando, per alcuni test, compaia un riferimento alle strutture neurali correlate, l'analisi della funzione indagata non va oltre la meccanica correlazione tra questa e l'area cerebrale indicata.
Per rendere clinicamente produttivo un nuovo strumento diagnostico, sarebbe utile non solo che le diverse prove del Test fossero modellate sulla base di un modello neurofunzionale del sistema cognitivo indagato, ma che si proponessero l'obiettivo di indicare le *trasformazioni* che una determinata area cerebrale realizza tra input ricevuti e output inviati alle diverse strutture cui è connessa.

Cambi di paradigma

Deve essere chiaro che un tale orientamento concettuale non richiede prioritariamente (ed esclusivamente) un impegno nella ricerca di nuove e più raffinate prove diagnostiche, bensì la consapevolezza della necessità di un cambio di paradigma relativo all'oggetto di indagine, al metodo e agli obiettivi clinici.

Oggetto d'indagine

Al centro dell'analisi viene posta la valutazione della struttura e dei meccanismi dei sistemi neurofunzionali. Per tale ragione, nell'approccio qui delineato, la costruzione di uno strumento diagnostico deve necessariamente fondarsi su un modello neurofunzionale del sistema cognitivo indagato.
I sintomi osservabili nei disturbi del neurosviluppo sono espressione diretta dell'alterato funzionamento di diversi sistemi neurofunzionali. Pertanto, un obiettivo primario della semeiotica neurocognitiva dovrebbe essere la ricognizione delle componenti alterate che concorrono nel determinare quello specifico sintomo con tutte le sue caratteristiche.

Metodo di indagine

Mutando l'oggetto dell'indagine, anche il metodo cambia, riguardando la sistematica *scomposizione funzionale* di tutte le componenti del sistema indagato. Quindi, le prove selezionate per ciascuna sottocomponente di un sistema dovranno essere selettive, cosi da attivare la componente indagata, escludendo (per quanto possibile) il coinvolgimento di altri sistemi funzionali [51].
Le risorse richieste da un simile approccio avrebbero comunque un ritorno positivo in termini di precisione e di efficacia nella costruzione dei programmi di riabilitazione

Obiettivo di indagine

Se attualmente l'obiettivo della semeiotica è, di norma, essenzialmente diagnostico, nell'approccio neurofunzionale qui delineato l'obiettivo è in primo luogo *la riabilitazione*.

PLASTICITÀ CEREBRALE

La flessibilità dei processi di sviluppo del sistema nervoso centrale, le cui traiettorie sono modulate da meccanismi biologici specifici e dalle variazioni dei contesti ambientali in cui il bambino cresce, costituisce un supporto per la riabilitazione che favorisce la modificabilità dei quadri patologici trattati [52].
Gli studi sull'acquisizione linguistica, ad esempio, hanno dimostrato che con l'esposizione alla lingua madre, ogni bambino perde entro i 6-10 mesi di vita la capacità di discriminare i contrasti fonetici che non sono presenti nella propria lingua madre [19,53] indicando in tal modo la possibilità di un rimodellamento dei meccanismi di categorizzazione fonemica.

Il fattore tempo svolge un ruolo cruciale nel modulare l'ampiezza dei processi di rimodellamento funzionale indotti dalle sollecitazioni esterne; esso pone dei limiti, consentendo un ampio grado di plasticità nei primi mesi di vita, ma riducendo gradualmente tale possibilità in età adulta [54]. Va tuttavia segnalato che il processo di riorganizzazione sinaptica delle strutture prefrontali si protrae sin dopo l'adolescenza (Fig. 6).

È noto che il contesto culturale e affettivo-relazionale in cui il bambino cresce costituisce un formidabile fattore di sviluppo e di riorganizzazione dei sistemi neurofunzionali. Ciò pone una duplice questione: non solo quanto ampio sia lo spettro di modificabilità dell'organizzazione dei sistemi cognitivi indotta dalla "pressione" dei fattori ambientali [52] (plasticità positiva), ma soprattutto quanto persistenti possano essere gli effetti di condizioni esterne avverse (plasticità negativa) e quanto su questi possa incidere la riabilitazione [55]. In alcuni casi, un'estesa lesione cerebrale acquisita in età precoce può consentire un formidabile recupero funzionale [56,57]. Tuttavia, se il danno si verifica per un tempo protratto in una finestra temporale "critica" per lo sviluppo di uno specifico sistema funzionale, la capacità del contesto ambientale di modificare quel sistema neurofunzionale, si riduce drasticamente.

I classici studi di Hubel e Wiesel [58], che hanno indagato gli effetti di una precoce deprivazione della luce (o della possibilità di discriminare le forme), dimostrano che la mancanza di adeguate afferenze ambientali compromette in modo permanente una corretta organizzazione funzionale delle aree visive primarie.

In modo analogo, anche nel bambino, non sempre una lesione precoce in aree focali del cervello evolve in una piena riorganizzazione della funzione compromessa. In alcuni casi, come dimostra un accurato studio longitudinale [59], una lesione focale delle aree linguistiche può consentire un lento recupero di alcune competenze del linguaggio associato ad una persistente compromissione di altre competenze sino ad oltre i 20 anni di età.

La plasticità cerebrale costituisce perciò un terreno di indagine scientifica molto importante ma, ritengo, ancora in gran parte da esplorare nelle sue dirette implicazioni cliniche e riabilitative. Un programma di riabilitazione che non tenga conto di questo fenomeno

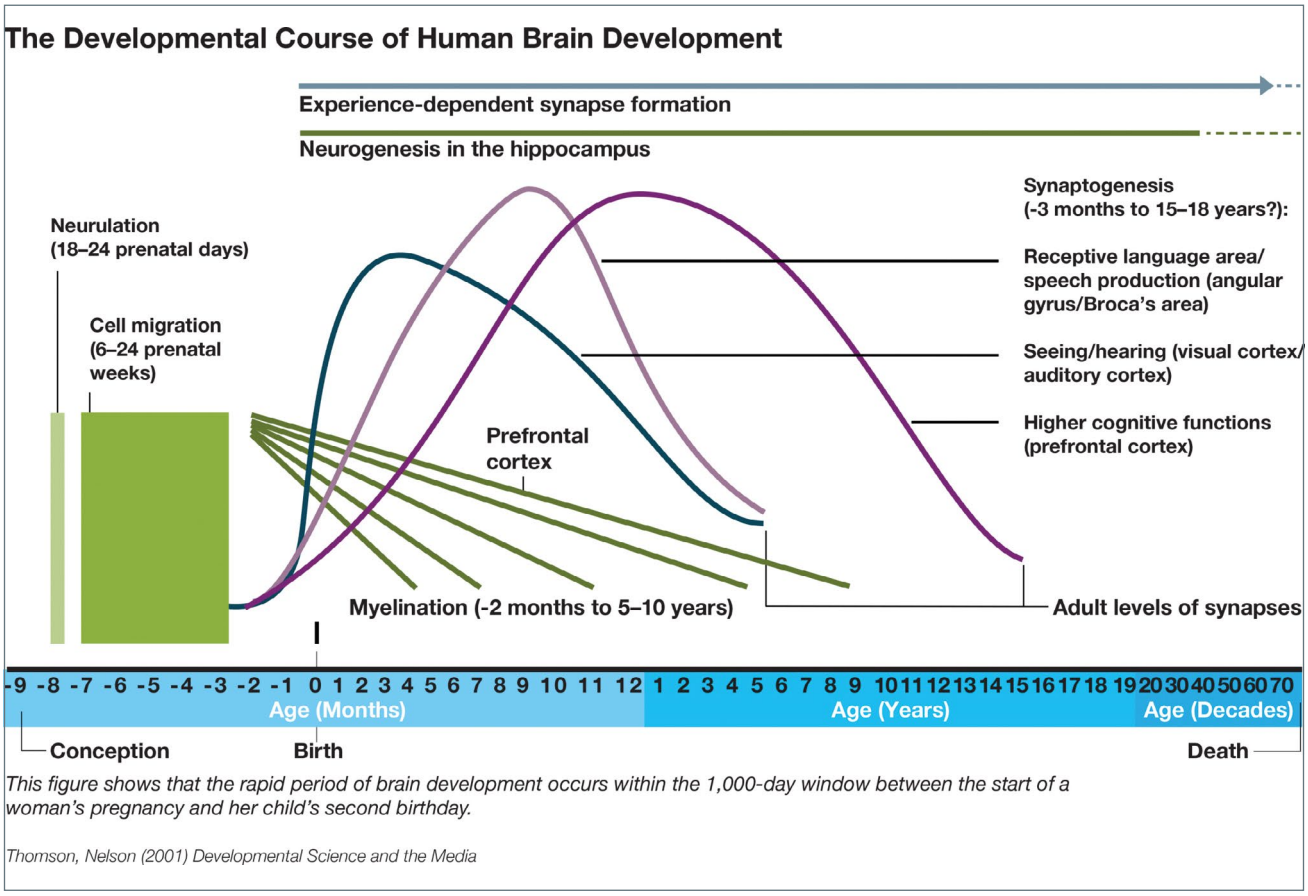


Figura 6. Traiettorie temporali della sinaptogenesi nello sviluppo cerebrale (da Thomson and Nelson, 2001) [54].

rischia di cristallizzare i pattern patologici esistenti, trasformandosi in un rigido ostacolo allo sviluppo intellettivo, affettivo e sociale del bambino.

PRINCIPI DI NEURORIABILITAZIONE

La logica e i criteri su cui si fonda la neuroriabilitazione cognitiva sono direttamente derivati dall'approccio neurofunzionale. Pertanto, il principio cardine che informa sia l'organizzazione della semeiotica neurocognitiva, che la programmazione di ogni progetto riabilitativo (che su di essa si fonda) è costituito dal principio di scomposizione funzionale.

Scomposizione funzionale

Il processo di scomposizione funzionale accennato sopra va applicato anche all'analisi della struttura di ciascuna prova utilizzata per valutare un determinato sistema neurofunzionale. Ciascuna prova proposta richiede di norma la simultanea attivazione di più sistemi funzionali ed è pertanto di vitale importanza stabilire quale sia il fattore (o i fattori) che determinano il successo oppure il fallimento della prova. L'applicazione del principio di scomposizione funzionale all'analisi di ciascun sistema cognitivo e di ciascuna prova utilizzata per la semeiotica, ci permette di tracciare il profilo cognitivo di ogni singolo bambino, evidenziando non solo le difficoltà presenti nei diversi domini cognitivi, ma anche le risorse disponibili e sulle quali impostare il programma di riabilitazione.
Questa strategia di analisi consente di rilevare non solo l'eventuale compromissione di una funzione cognitiva o di sue specifiche sotto componenti, ma anche le modalità di utilizzo delle risorse disponibili da parte del bambino.

Competenze parziali

L'applicazione di una semeiotica neurocognitiva mirata fornisce al clinico una risorsa preziosa, perché corrisponde al censimento completo del repertorio cognitivo e linguistico del bambino, cioè alla piena ricognizione delle sue competenze parziali.
La sfida riabilitativa che avrà il maggiore impatto prognostico consiste, infatti, nel rendere fruibili al bambino quelle risorse parziali, fornendo le strategie e gli strumenti per un utilizzo autonomo e finalistico delle proprie competenze cognitive. In ultima analisi si tratta di innestare le competenze parziali disponibili con le supplenze funzionali costruite in modo "sartoriale" dal terapista, per fornire al bambino una crescente autonomia operativa.

Supplenze funzionali

Il principio delle Supplenze Funzionali, si richiama esplicitamente al concetto di "Area di sviluppo prossimo" elaborata da Vygotskyj [60] negli anni '30 e intende richiamare un punto di grande rilevanza per la riabilitazione: cioè la necessità di determinare preliminarmente quale sia il livello effettivo di autonomia operativa del bambino. Su quei confini, il terapista dovrà infatti costruire con rigore e creatività le attività di supporto che sollecitino il bambino ad attivare spontaneamente ed a riorganizzazione le componenti cognitive compromesse. Da quanto indicato, deriva un ruolo fondamentale del bambino nel "definire" gli obiettivi riabilitativi, definendo con le sue azioni il perimetro entro il quale egli può operare in autonomia e quello in cui necessita invece di un sostegno parziale.

Attivatori selettivi

In un approccio neurofunzionale, il principio dell'Attivatore Selettivo richiama la necessità di legare ogni attività riabilitativa, ad uno specifico obiettivo. Le procedure adottate per il lavoro di riabilitazione in qualsiasi dominio conservano una identica caratteristica di "acceleratori e organizzatori selettivi" di meccanismi o componenti di un sistema neurofunzionale.

CONCLUSIONI

La vera sfida di ogni programma di riabilitazione non riguarda però la selezione accurata degli obiettivi, né la sola progressione cognitiva o linguistica, bensì la conservazione dell'equilibrio emozionale del bambino e della sua motivazione alle attività proposte.
Il quadro tracciato sarebbe perciò incompleto senza una costante attenzione alle modalità relazionali e di intersoggettività del bambino, senza fornire al bambino strumenti per l'elaborazione di fatiche e frustrazioni in un lavoro spesso impegnativo.
Ciò implica che l'intero programma di riabilitazione deve vedere come attori principali, oltre ai terapisti, gli insegnanti e il nucleo familiare. Tenere unite queste componenti del triangolo operativo è un obiettivo fondamentale e darebbe vigore all'indagine semeiotica e a un programma di riabilitazione cognitiva fondata sull'analisi dei meccanismi neurofunzionali, la cui alterazione sottende tutti i disturbi del neurosviluppo.

Bibliografia

1 APA (American Psychiatric Association) Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali DSM-5-TR, Milano, Raffaello Cortina Editore 2013.

2 Milani D, Manzoni FM, Pezzani L, et al. Rubinstein-Taybi syndrome: Clinical features, genetic basis, diagnosis, and management. Ital J Pediatr. 2015;41:4. https://doi.org/10.1186/s13052-015-0110-1.

3 Van Gils J, Magdinier F, Fergelot P, et al. Rubinstein-Taybi Syndrome: A Model of Epigenetic Disorder. Genes 2021;12:968-990.

4 Sima A, Smădeanu RE, Simionescu AA, et al. Menke-Hennekam Syndrome: A Literature Review and a New Case Report. Children 2022;9:759.

5 Hagerman PJ, The fragile-X prevalence paradox. J Med Genet. 2008;45:498-499.

6 Hurley MJ, Preface. In: Hurley MJ, ed. Fragile X and related Autism Spectrum Disorders London, Academic Press, 2023, 173, XI.

7 Marlborough M, Welham A, Jones C, et al. Autism spectrum disorder in females with fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis of prevalence. J Neurodev Disorders. 2021;13:28.

8 SimOns Foundation Autism Research Initiative (2024) in: SFARI gene https://www.sfari.org/resource/sfari-gene/.

9 Sokolova E, Oerlemans AM, Rommelse NR, et al. A causal and mediation analysis of the comorbidity between attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and ASD. J Autism Dev Disord. 2017;47:1595-1604.

10 Cossu G and Marshall JC. Are Cognitive Skills a Prerequisite for Learning to Read and Write? Cognitive Neuropsychology 1990;7:21-40.

11 Pennington BF. From single to multiple deficit models of developmental disorders. Cognition. 2006;101:385-413.

12 Astle DE, Holmes J, Kievit R, et al. Annual Research Review: The transdiagnostic revolution in neurodevelopmental disorders. J Child Psychol Psychiatry. 2022;64:397-417.

13 Morris-Rosendahl DJ, Crocq MA, Neurodevelopmental disorders - the history and future of a diagnostic concept. Dialogues Clin Neurosci. 2020;22:65-71.

14 Kinzler KD and Spelke ES Core systems in human cognition. In: von Hofsten and Rosander, eds. From Action to Cognition. Amsterdam: Elsevier, 2007;164:257-264.

15 Carey S, Core object cognition. In: Carey S, The origin of concepts. Oxford, Oxford University Press, 2009, pp. 67-116.

16 Piaget J, La nascita dell'intelligenza nel fanciullo. Firenze: Giunti-Barbera, 1968.

17 Skinner BF. Verbal Behaviour. Englewood Cliffs, NJ, Prentice Hall, 1957.

18 Mandler JM. The foundations of Mind. Oxford: Oxford University Press, 2004.

19 Kuhl P and Rivera-Gaxiola M. Neural substrates of Language Acquisition. Annu Rev Neurosci. 2008;31:511-534.

20 Meltzoff AN. Infant's causal learning: Intervention, observation, imitation. In: Gopnik and Schulz, eds. Causal Learning, Oxford, Oxford University Press, 2007, pp 37-47.

21 Gelman SA and Gottfried GM. Children's causal explanations of animate and inanimate motion. Child Development. 1996;67;1970-1987.

22 Wynn K. Addition and subtraction by human infants. Nature. 1992;358:749-750.

23 Xu F, Numerosity discrimination in infants: Evidence for two systems of representations. Cognition. 2003;89:B15-B25.

24 Spelke ES. Core Social cognition. In: Spelke ES, What babies know. Core knowledge and composition. Oxford: Oxford University Press, 2022, Vol 1, pp. 300-351.

25 Anochin PK. Biologia e Neurofisiologia del riflesso condizionato. Roma: Bulzoni 1975.

26 Pavlov IP. I riflessi condizionati. Torino: Editore Boringhieri 1996.

27 Lurija AR. Le funzioni corticali superiori nell'uomo. Firenze: Giunti 1966.

28 Rubenstein J and Rakic P, eds. Neural Circuit and Cognitive Development. Second Edition, London, Academic Press, 2020.

29 Milner AD and Goodale MA, The visual brain in action. Second Edition. Oxford: Oxford University Press 2006.

30 Poeppel D, Mangun GR and Gazzaniga MS, eds. The Cognitive Neurosciences. Sixth Edition. Cambridge: The MIT Press 2020.

31 Gelman R, Learning in core and non-core number domains. Developmental Review 2015;38:185-200.

32 Fias W, Menon V and Szucs D, Multiple components of developmental dyscalculia. Trends in Neuroscience and Education 2023;2:43-47.

33 Katz PS, Evolution of central pattern generators and rhythmic behaviours. Phil Trans RSoc B. 2016:371:20150057.

34 Grillner S, El Manira A. Current principles of motor control, with special reference to vertebrate locomotion. Physiol Rev. 2020;100:271-320.

35 Grillner S, Hellgren J, Ménard A, et al. Mechanisms for selection of basic motor programs: roles for the striatum and pallidum. Trends Neurosci. 2005;28:364-370.

36 Mink JW The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. Progr Neurobiol. 1996;50:381-425.

37 Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. Physiol Rev. 2000;80:953-978.

38 Battaglia-Mayer A and Caminiti R. Parieto-frontal networks for eye-hand coordination and movements. In, Vallar G and Coslett HB, eds Handbook of Clinical Neurology, Vol. 151 (3rd series) The Parietal Lobe. Amsterdam, Elsevier, 26; 499-524.

39 Schmahmann JD The cerebellum and cognition. Neurosci Letters. 2019;688:62-75.

40 Rizzolatti G, Camarda R, Fogassi M, et al. Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey: II. Area F5 and the control of distal movements. Exp Brain Res. 1988;71:491-507.

41 Luppino G and Rizzolatti G, The Organization of the Frontal Motor Cortex. News Physiol Sci. 2000;15:219-224.

42 Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, and Rizzolatti G. Action recognition in the premotor cortex. Brain. 1996;119:593-609.

43 Fogassi L, Gallese V, Fadiga L, et al. Coding of peri-personal space in inferior premotor cortex (area F4). J Neurophysiol. 1996;76:141-57.

44 Rizzolatti G, Matelli M. Two different streams form the

dorsal visual system: anatomy and functions. Exp Brain Res. 2003;153(2):146-57. Epub 2003 Aug 28.

45 Gallese V, The "Conscious" Dorsal Stream: Embodied Simulation and its Role in Space and Action Conscious Awareness. Psyche 2007;13:1-20.

46 Passingham RE, Understanding the prefrontal cortex. Oxford: Oxford University Press 2021.

47 Fuster JM, The prefrontal cortex. Oxford: Oxford University Press 2015 pp. 11-22.

48 Sowell ER, Thompson PM, Holmes CJ, et al. In vivo evidence for post-adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. Nature Neuroscience. 1999;2:859-861.

49 Petrides M and Pandya DN. Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and cortico-cortical connection patterns in the monkey. Eur J Neurosci. 2002;16:291-310.

50 Petrides M, Tomaiuolo F, Yeterian EH, et al. The prefrontal cortex: Comparative architectonic organization in the human and the macaque monkey brains. Cortex. 2012;48: 46-57.

51 Cossu G, TNA Test Neuropsicologico delle Aprassie per l'età Evolutiva. Firenze: Hogrefe Editore 2018.

52 Kolb B, Harker A and Gibb R. Principles of plasticity in the developing brain. Dev Med Child Neurol 2017;59:1218-1223.

53 Werker JF, Hensch TK. Critical periods in speech perception: new directions. Annu Rev Psychol. 2015;66:173-196.

54 Thompson RA, Nelson CA. Early brain development. Am Psychologist 2001;56:5-15.

55 Dan B, Neuroscience underlying rehabilitation: what is neuroplasticity? 2019. Developmental Medicine & Child Neurology. 2019;61:1240.

56 Battro AM, Half a brain is enough. Cambridge, Cambridge University Press 2000.

57 Danieli L, Cossu G, Berlingeri M. Is a lone right hemisphere enough? Neurolinguistic architecture in a case with a very early left hemispherectomy. Neurocase 2013;19(3):209-31, https://doi.org/:10.1080/13554794.2011.654226.

58 Wiesel TN, Hubel DH. Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. J Neurophysiol 1965;28:1029-1240.

59 Chilosi AM, Cipriani P, Pecini C, et al. Acquired focal brain lesions in childhood: Effects on development and reorganization of language Brain & Language. 2008;106:211-225.

60 Vygotsky LS, Storia dello sviluppo delle funzioni psichiche superiori, 1974, Firenze, Giunti Editore.

Articolo Originale

Disturbi del Neurosviluppo e prematurità

Neurodevelopmental disorders and preterm birth

Elisa Fazzi[1], Simona Orcesi[2]

[1] Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia, SC Neuropsichiatria Infanzia e Adolescenza, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia; [2] Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università di Pavia; SC Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Fondazione C. Mondino, Pavia

Riassunto

La valutazione del neurosviluppo nei soggetti nati pretermine rappresenta una sfida clinica e scientifica di grande rilevanza. Mentre in passato il sistema nervoso centrale del nato pretermine era ad alto rischio di lesioni distruttive, oggi i neonati pretermine mostrano comunemente lesioni meno gravi accompagnate frequentemente da alterazioni dismaturative e da una crescita cerebrale ridotta. Il bambino nato pretermine rappresenta attualmente un prototipo del rischio di sviluppare disturbi del neurosviluppo.

Il presente lavoro esamina criticamente i recenti studi epidemiologici (EPICure, EPIPAGE, ELGAN) e la ricerca clinica, riassumendo le conseguenze sul neurosviluppo della nascita pretermine, tra cui la paralisi cerebrale (CP), il disturbo della coordinazione dello sviluppo (DCD), i disturbi cognitivi, il disturbo dello spettro autistico (ASD) e il disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD), discutendone le potenziali implicazioni diagnostico-terapeutiche.

Parole chiave: pretermine, encefalopatia del prematuro, disturbi del neurosviluppo, early intervention

Summary

The assessment of neurodevelopment in preterm infants is a major clinical and scientific challenge. Whereas in the past the central nervous system of the preterm infant was at high risk of destructive lesions, today the preterm infant usually has less severe lesions, often accompanied by dysmaturation and reduced brain growth. The preterm infant is now a prototype for the risk of developing neurodevelopmental disorders.

This paper critically reviews recent epidemiological studies (EPICure, EPIPAGE, ELGAN) and clinical research to summarise the neurodevelopmental consequences of preterm birth, including cerebral palsy (CP), developmental coordination disorder (DCD), cognitive disorders, autism spectrum disorder (ASD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), and discusses their potential diagnostic-therapeutic implications.

Keywords: preterm, encephalopathy of prematurity, neurodevelopmental disorders, early intervention

DISTURBI DEL NEUROSVILUPPO E PREMATURITÀ

La nascita pretermine costituisce un importante problema di salute globale, con circa 15 milioni di bambini nati prematuri ogni anno, che rappresentano circa il 10% di tutte le nascite a livello globale. Una situazione che sta diventando sempre più comune a causa di molteplici fattori, tra cui l'aumento del tasso di nascite premature, l'età materna avanzata, l'aumento dell'uso della tecnologia di riproduzione assistita. A livello globale, la nascita pretermine è responsabile di circa un milione di decessi neonatali ogni anno.

Da sempre la prematurità è nota per essere un fattore di rischio importante per la salute, associata, oltre che ad un'elevata mortalità, anche ad una significativa morbidità, per l'immaturità di organi e apparati al momento della nascita pretermine e anche per un incidenza particolarmente alta di disturbi dello sviluppo neuropsichico nei soggetti sopravvissuti. I recenti progressi

CORRISPONDENZA
Elisa Fazzi - E-mail: elisa.fazzi@unibs.it

nell'assistenza ostetrica e neonatale hanno sicuramente migliorato le possibilità di sopravvivenza e ridotto la gravità delle classiche lesioni cerebrali distruttive, modificando il panorama delle sequele della prematurità verso disturbi più lievi ma globali della maturazione cerebrale, che interessano sia la sostanza grigia che la sostanza bianca. I bambini nati pretermine presentano spesso disabilità del neurosviluppo che vanno dai gravi deficit motori come la paralisi cerebrale infantile (PCI), a disturbi sensoriali, visivi e uditivi più o meno severi, a disturbi cognitivi e condizioni psichiatriche, che hanno un impatto sostanziale sulla loro qualità di vita.

Resta ancora aperto quello che Betty Vohr [1] nel 2006 ha definito il "dilemma continuo" dell'estrema prematurità, commentando i dati del follow-up a 6 anni di vita dei soggetti estremamente pretermine arruolati alla nascita nello studio EpiCure. Lo studio EpiCure è un progetto "storico" (il più ampio studio su neonati nati a 22-25 settimane di gestazione con follow-up fino all'età scolare con un tasso del 78% di follow-up tra i sopravvissuti, includendo anche un gruppo di controllo di compagni nati a termine) che ha fornito dati longitudinali molto importanti, di valore epidemiologico, riguardanti soggetti estremamente pretermine nati nel 1995 nel Regno Unito e in Irlanda con diverse fasi di follow-up all'età di 2, 5, 6, 11 e 19 anni. Si tratta di studi che, in sintesi, hanno evidenziato la presenza di deficit cognitivi persistenti e un'elevata fragilità comportamentale nei soggetti seguiti per molti anni. In particolare il 22% dei soggetti presentava disabilità in età scolare [2], soprattutto di tipo cognitivo, con tassi significativi di paralisi cerebrale infantile (12%). Inoltre, le sequele cognitive e comportamentali non sono migliorate sostanzialmente tra le coorti dei nati nel 1995 e quelli nati nel 2006, evidenziando la persistenza di vulnerabilità soprattutto in ambito cognitivo e comportamentale, nonostante i progressi nelle cure neonatali. Molti bambini che non presentavano una disabilità apprezzabile a 30 mesi di vita, hanno invece presentato problemi crescendo, a 6 anni di età e successivamente, quando le richieste ambientali aumentavano e gli apprendimenti scolastici richiedevano maggiori capacità cognitive e di funzionamento esecutivo [3]. Rispetto ai coetanei nati a termine, i soggetti pretermine nati nel 2006 hanno avuto un'evoluzione peggiore per quanto riguarda difficoltà comportamentali, di attenzione, iperattività-impulsività e di comunicazione sociale [4]. Anche rispetto alla diagnosi di autismo e ancora di più alla presenza di "tratti autistici" (quali ad esempio difficoltà nel riconoscimento delle emozioni) sono state evidenziate percentuali significativamente maggiori nei pretermine rispetto ai controlli, sia in età infantile che adulta [5], suggerendo che lo screening dei tratti autistici in determinati momenti dell'infanzia possa aiutare a identificare gli individui a rischio di difficoltà sociali future che potrebbero beneficiare di un intervento. Gli adulti pretermine hanno inoltre presentato sintomi più frequenti di ansia e depressione e tratti di personalità ritirati ed evitanti [6].

Un altro importante studio riguardante l'evoluzione dei soggetti pretermine è EPIPAGE, studio di coorte nazionale che riporta l'outcome dei pretermine nati dalle 22 alle 34 settimane in Francia negli ultimi 15 anni: i dati più recenti dimostrano un importante diminuzione della percentuale di paralisi cerebrali (dal 9% nel 97 al 5% nel 2011), ma con un rischio di ritardo psicomotorio e disturbo del neurosviluppo che rimane alto a 24 mesi (circa il 36% per i nati tra le 32-34 settimane) [7]. Lo status socioeconomico e l'età gestazionale si dimostrano costantemente predittori di un outcome peggiore, sottolineando la necessità di interventi mirati per promuovere lo sviluppo e per fornire un supporto educativo. Lo Studio EPIPAGE 2 ha lo scopo di seguire longitudinalmente fino all'età di 12 anni i pretermine nati tra le 22 e le 34 settimane in Francia nel 2011: a 5 anni e mezzo gli Autori hanno delineato 4 tipi di profili funzionali: solo il 45% dei soggetti ha presentato un profilo senza problemi, mentre il 31% aveva difficoltà motorie e cognitive senza deficit comportamentali/psicosociali. Il terzo gruppo ha presentato principalmente deficit comportamentali e psicosociali (16%) e infine l'8% dei soggetti ha sofferto di deficit in più domini. Alcuni fattori di rischio, in particolare il sesso maschile, la broncodisplasia, il basso livello di istruzione e lo status di immigrato non europeo dei genitori, sono risultati associati in modo indipendente a maggiori probabilità per tutti i profili di esito subottimale [8].

Lo studio ELGAN è invece il corrispondente studio di coorte di neonati pretermine negli Stati Uniti: fondato negli anni 90 con lo scopo di migliorare la comprensione delle cause del danno cerebrale nei soggetti nati estremamente pretermine, ha seguito una coorte di Extremely Low Gestational Age Newborn (ELGAN), reclutata nel 2002-2004 in cinque stati degli Stati Uniti e rivalutata a 2, a 10 e a 15 anni [9]. L'attenzione principale di questi studi è stata rivolta ai disturbi del neurosviluppo, ma anche alla crescita corporea, alle malattie respiratorie e alla salute e al benessere globale riferiti dai genitori e dai soggetti stessi. Lo studio ha identificato l'infiammazione sistemica come mediatore critico del danno alla base dei disturbi dello sviluppo neuropsichico e, all'età di 10 anni, ha evidenziato la presenza di una significativa percentuale di disabilità intellettive e di ADHD, sottolineando che i biomarcatori infiammatori precoci possono essere indicatori predittivi in particolare per queste due tipologie di disturbi del neurosviluppo, risultate le più frequenti. Una recente review, considerando i due grandi studi longitudinali multicentrici Epicure ed Elgan, ha proposto un modello concettuale

multifattoriale all'origine dei problemi del neurosviluppo, che mette in evidenza la relazione tra i fattori prenatali responsabili della nascita pretermine, le complicazioni neonatali dell'estrema prematurità, l'infiammazione sistemica neonatale e la qualità della vita degli individui nati pretermine [10], sottolineando la necessità di continuare a indagare sulla comprensione dei meccanismi alla base delle fragilità del neurosviluppo nei pretermine, sull'identificazione dei fattori di rischio e di resilienza e sullo sviluppo di misure preventive efficaci. In effetti appare sempre più chiaro [11] che alcuni meccanismi che agiscono precocemente nei pretermine influenzando lo sviluppo cerebrale in un ambiente extrauterino non fisiologico, associati alla neuroinfiammazione, alla presenza di franche lesioni cerebrali neonatali e alla vulnerabilità genetica, possono portare ad alterazioni della struttura e della funzione cerebrale che persistono fino all'età adulta, compromettendo la connettività delle reti funzionali (ad esempio fronto-parietali e talamo-corticali) come avviene nelle situazioni di psicosi o comunque di vulnerabilità comportamentale dell'età adulta.

Per quanto riguarda il panorama Italiano, rispetto all'evoluzione neuropsichica dei nati pretermine, in realtà ad oggi sono presenti in letteratura solo studi di coorte di soggetti afferenti ad un singolo Centro o al massimo ad una singola regione italiana, spesso con una percentuale significativa di soggetti persi al follow-up. Una recente e significativa esperienza, operativa in tutte le Regioni italiane, è il Network NIDA, network italiano per il riconoscimento precoce dei disturbi dello spettro autistico, finanziato dal Ministero della Salute per l'implementazione della sorveglianza neuroevolutiva della popolazione generale e ad alto rischio, che ha coinvolto sia i fratelli dei soggetti con diagnosi di disturbo dello spettro autistico, sia i nati pretermine e i nati con ritardo di crescita intrauterina. Nel 2023 il network è stato integrato e potenziato attraverso il progetto BABY@NET, finanziato dal Bando per il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) e dal Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie del Ministero della Salute, e dalla Fondazione Cassa Depositi e Prestiti. Nel tentativo di definire un protocollo condiviso di gestione dei neonati pretermine dopo la dimissione e di una organizzazione il più possibile omogenea del follow-up a livello nazionale, la Task force sul follow-up del neonato pretermine, all'interno della Società Italiana di Neonatologia (SIN), ha redatto nel 2015 le prime "Indicazioni sul Follow-up del Neonato pretermine nei primi tre anni vita", che sono state recentemente implementate e completate nel manuale "Il Follow-Up del Neonato Pretermine. I primi sei anni di vita", dove una parte importante, relativa alla valutazione neuroevolutiva, è stata redatta con la collaborazione attiva della SINPIA.

L'importanza di prevedere un follow-up più prolungato per i nati pretermine è andata di pari passo con la consapevolezza del fatto che negli anni più recenti, come evidenziato dai risultati degli studi longitudinali precedentemente presentati, abbiamo assistito ad un cambiamento delle conseguenze neuropsichiche della nascita prematura: a fronte di una riduzione delle gravità delle problematiche motorie e cognitive (come le paralisi cerebrali e la disabilità intellettiva grave), un tempo le più temute, assistiamo ad un aumento di problemi legati alla coordinazione, alle funzioni attentive ed esecutive, a quelle comunicative e a quelle emotivo-relazionali e sociali. È sempre più evidente che il neonato pretermine, soprattutto quello estremamente pretermine, può rappresentare il prototipo di un soggetto a rischio di un disturbo del neurosviluppo. Anche quando non ci sono lesioni cerebrali visibili con le tecniche di neuroimaging più utilizzate, il sistema nervoso che si sviluppa e matura in un ambiente molto diverso da quello fisiologico, si trova in qualche modo "impreparato" ad affrontare la vita extrauterina in un momento cruciale in cui avviene la massima crescita e maturazione delle connessioni cerebrali, contemporaneamente alla morte cellulare programmata e alla potatura sinaptica. Di conseguenza, facilmente ci possono essere fenomeni lesionali e/o dismaturativi, con un'alterazione dei circuiti cerebrali che sottendono alle funzioni adattive. È quella che Volpe ha definito l'encefalopatia del prematuro, che comprende un insieme di fenomeni lesionali (che sono le lesioni visibili alla RM) e dismaturativi (invisibili alla RM) [12,13]. Sono soprattutto quest'ultime che impattano sul neurosviluppo, cioè su quel processo che, a partire dal concepimento, si snoda nei primi anni di vita e guida la strutturazione di tutte le vie del sistema nervoso centrale che sottendono all'acquisizione delle funzioni adattive (funzioni cognitive, motorie, sensoriali, comportamentali, emotivo-relazionali, comunicative) e dello sviluppo corporeo, portando il bambino ad attraversare le varie tappe dell'età evolutiva fino alla vita adulta. Un'alterazione significativa e persistente di questo processo dinamico, dovuta a rischi ambientali e genetici, può portare a disturbi del neurosviluppo e disabilità. La definizione di disturbo del neurosviluppo è proprio quella di un "gruppo di condizioni che comportano disturbi o differenze nello sviluppo tipico e che influenzano il linguaggio, la funzione motoria, la capacità di apprendere, di socializzare e di conservare l'autocontrollo di un individuo" [14]. In effetti la letteratura più recente riporta i disturbi del neurosviluppo come particolarmente frequenti: per quanto riguarda le funzioni motorie, anche se le severe PCI sono sicuramente diminuite (ma all'interno del gruppo di soggetti affetti da PCI il 50% è comunque ancora rappresentato da soggetti nati pretermine), le forme più lievi di PCI e i

disturbi dello sviluppo della coordinazione motoria sono frequenti nei pretermine (con una percentuale media del 21%, tanto maggiore quanto minore è l'età gestazionale).
Rispetto allo sviluppo cognitivo, la disabilità intellettiva viene rilevata spesso nei soggetti pretermine, anche in questo caso con una correlazione con età gestazionale minore e con fattori ambientali e biologici che hanno un impatto aggiuntivo sullo sviluppo, aumentando in modo additivo la percentuale di rischio [15]. Lo studio americano ELGAN ha sottolineato come i diversi domini cognitivi siano compromessi in modo diverso a seconda della gravità della disabilità intellettiva e che è importante, quando la performance cognitiva è solo lievemente compromessa, valutare anche le funzioni esecutive, spesso fragili e interessate in modo selettivo.
Il disturbo dello spettro autistico (ASD) è un disturbo eterogeneo con un aumento di incidenza negli anni più recenti e la nascita pretermine è uno tra i fattori di rischio più conosciuti [16], che rende questa diagnosi 3.3 volte più probabile rispetto alla popolazione generale, con stime di prevalenza nei pretermine che raggiungono il 20% con strumenti di screening e il 6% attraverso valutazioni diagnostiche. Il fenotipo ASD dei bambini nati pretermine sembra essere diverso da quello dei bambini nati a termine, con, nei primi, una compromissione significativamente maggiore nelle interazioni sociali, nella comunicazione e nel punteggio totale, ma meno comportamenti stereotipati, e con maggiore comorbidità con ritardo nel linguaggio e maggiori comportamenti ripetitivi. Particolare valore eziopatogenetico rispetto all'ASD tra i fattori ambientali ha l'esposizione alla neuroinfiammazione nell'ultimo trimestre della gravidanza [17]. Anche il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), frequente nei pretermine, presenta delle caratteristiche cliniche particolari, senza la maggiore prevalenza del sesso maschile, con una più alta prevalenza del sottotipo inattentivo, e senza un significativo aumentato rischio futuro di disturbo della condotta.
Nella popolazione dei nati pretermine è stato descritto un fenotipo comportamentale abbastanza tipico, rappresentato dalla co-occorrenza dell'associazione di disturbo da deficit di attenzione/iperattività, con disturbo dello spettro autistico e con disturbo d'ansia [19]: circa un quarto dei bambini nati pretermine presenta un rischio elevato di manifestare sintomatologia in tutti e tre i domini. L'identificazione di questo fenotipo sottolinea la complessità e la frequente comorbilità dei disturbi del neurosviluppo conseguenti alla nascita pretermine, rendendo necessarie strategie di valutazione e intervento multidimensionali.
Il recente lavoro di Inder e Volpe [20] riassume in modo magistrale le conoscenze attuali sull'eziopatogenesi delle conseguenze sul neurosviluppo della nascita pretermine, sottolineando come sulla maturazione cerebrale possono svolgere un ruolo importante non solo fattori come ipossia- ischemia e neuroinfiammazione, ma anche il supporto nutrizionale e una serie di fattori ambientali come dolore e stress, fattori sensoriali, familiari, il livello di istruzione materno e lo stato socioeconomico della famiglia. Su questa base la tutela del neurosviluppo diventa un tema centrale nel corso del follow-up dei nati pretermine, intesa come possibilità di prevenire o mitigare gli eventi dismaturativi nell'arco dei primi mesi di vita grazie ad una caratteristica determinante del cervello nel corso dei primi anni di vita che è la sua plasticità. Il cervello è in grado, infatti, di modificare la propria struttura e funzione in base all'esperienza, attraverso meccanismi "epigenetici", influenze ambientali che possono agire sul nostro DNA "accendendo" o "spegnendo" determinati geni capaci di influenzare lo sviluppo. La qualità delle esperienze e delle relazioni precoci rappresenta quindi un'opportunità fondamentale per lo sviluppo cerebrale del neonato pretermine, grazie soprattutto alla qualità delle cure neonatali e all'intervento precoce, mediato dalla relazione con i genitori e con la famiglia, primo e fisiologico ambiente in cui un neonato cresce. Questo "ambiente di crescita" ha la capacità di agire come un "farmaco" sul cervello del pretermine, nei periodi sensibili in cui è possibile agire su una determinata funzione emergente, tracciando in qualche modo le basi dello sviluppo futuro.
A tal fine, indipendentemente dal momento in cui sarà possibile raggiungere una diagnosi più precisa, nei pretermine è molto importante riuscire a individuare precocemente i segni di rischio per un disturbo del neurosviluppo, lavorando sulle diverse funzioni nel loro periodo sensibile, favorendo contemporaneamente lo sviluppo delle funzioni che emergeranno successivamente, con un intervento precoce, centrato sulla famiglia, in un ambiente arricchito, intensivo e creato su misura per ogni soggetto. A titolo di esempio abbiamo portato a termine con questo scopo diversi progetti, uno dei quali [22] ha permesso di evidenziare che gli ex pretermine mostrano precocemente carenze nella capacità di elaborazione dei volti non solo rispetto ai controlli con sviluppo tipico, ma anche rispetto a soggetti con disturbi dello spettro autistico, con conseguenti implicazioni sul funzionamento sociale in generale. Un altro progetto [23] ha avuto lo scopo di sviluppare un nuovo strumento per la valutazione della funzione visiva nei neonati, focalizzato sull'identificazione dei soggetti a più alto rischio di un disturbo visivo, aspetto particolarmente importante alla luce delle attuali evidenze che suggeriscono che il monitoraggio della funzione visiva durante le prime fasi dello sviluppo può essere utile per seguire la maturazione del sistema nervoso centrale e la sua potenziale riorganizzazione a seguito di un danno cerebrale.

CONCLUSIONI

Nonostante i progressi nelle cure neonatali che hanno portato a una riduzione della mortalità e delle gravi sequele neurologiche, la nascita pretermine continua a essere associata a sfide sostanziali per il neurosviluppo. Le evidenze dei principali studi longitudinali dimostrano in modo coerente la persistenza di deficit nei domini cognitivi, motori, comportamentali e psichiatrici. I medici e gli operatori sanitari devono riconoscere la natura diversificata e a lungo termine di questi rischi, implementando solidi programmi di screening, interventi precoci e strategie di cura personalizzate per sostenere traiettorie di sviluppo ottimali in questa popolazione ad alto rischio e prevenire l'emergere dei disturbi del neurosviluppo.

Bibliografia

1 Vohr B, Allen M. Extreme prematurity--the continuing dilemma. N Engl J Med. 2005;;352(1):71-2.

2 Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, et al. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. N Engl J Med. 2005;352(1):9-19.

3 Marlow N, Ni Y, Lancaster R, et al. No change in neurodevelopment at 11 years after extremely preterm birth. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2021;106(4):418-424.

4 Larsen J, Kochhar P, Wolke D, et al. Comparing behavioural outcomes in children born extremely preterm between 2006 and 1995: the EPICure studies. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2024;33(5):1517-1528

5 O'Reilly H, Ni Y, Johnson S, Wolke D, et al Extremely preterm birth and autistic traits in young adulthood: the EPICure study. Mol Autism. 2021;12(1):30.

6 Johnson S, O'Reilly H, Ni Y, Wolke D, et al. Psychiatric Symptoms and Disorders in Extremely Preterm Young Adults at 19 Years of Age and Longitudinal Findings From Middle Childhood. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2019;58(8):820-826

7 Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. BMJ. 2017;358:j3448

8 Twilhaar ES, Pierrat V, Marchand-Martin L, et al Profiles of Functioning in 5.5-Year-Old Very Preterm Born Children in France: The EPIPAGE-2 Study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2022;61(7):881-891.

9 O'Shea TM, Allred EN, Dammann O, et al. The ELGAN study of the brain and related disorders in extremely low gestational age newborns. Early Hum Dev. 2009;85:719-25.

10 Taylor GL, O'Shea TM. Extreme prematurity: Risk and resiliency. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2022;52(2):101132

11 Vanes LD, Murray RM, Nosarti C. Adult outcome of preterm birth: Implications for neurodevelopmental theories of psychosis. Schizophr Res. 2022;247:41-54.

12 Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. Lancet Neurol. 2009;8(1):110-24.

13 Volpe JJ. Dysmaturation of Premature Brain: Importance, Cellular Mechanisms, and Potential Interventions. Pediatr Neurol. 2019;95:42-66.

14 Rutter's Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, Anita Thapar, Daniel S. Pine, Samuele Cortese, et al, Wiley-Blackwell; 7° edizione, 2025.

15 Mangin KS, Horwood LJ, Woodward LJ. Cognitive Development Trajectories of Very Preterm and Typically Developing Children.Child Dev. 2017;88(1):282-298

16 Laverty C, Surtees A, O'Sullivan R, et al. The prevalence and profile of autism in individuals born preterm: a systematic review and meta-analysis. J Neurodev Disord. 2021;13(1):41.

17 Bokobza C, Van Steenwinckel J, Mani S, et al. Neuroinflammation in preterm babies and autism spectrum disorders Pediatr Res. 2019;85(2):155-165.

18 Montagna A, Vyacheslav K, Batalle D., et al. ADHD symptoms and their neurodevelopmental correlates in children born very preterm PLoS One 2020;15(3):e0224343.

19 Fitzallen GC, Taylor HG, Bora S. What Do We Know About the Preterm Behavioral Phenotype? A Narrative Review. Front Psychiatry. 2020;11:154.

20 Inder TE, Volpe JJ, Anderson PJ. Defining the Neurologic Consequences of Preterm Birth. N Engl J Med. 2023;389(5):441-453.

21 Morgan C, Novak I, Badawi N. Enriched environments and motor outcomes in cerebral palsy: systematic review and meta-analysis Pediatrics 2013;132(3):e735-46.

22 Pavlova MA, Galli J, Zanetti F. Social cognition in individuals born preterm Sci Rep 2021;11(1):14448

23 Rossi A, Gnesi M, Montomoli C, et al. Neonatal Assessment Visual European Grid (NAVEG): Unveiling neurological risk Infant Behav Dev 2017:49:21-30.

Articolo Originale

Network Italiano per il Riconoscimento Precoce dei Disturbi dello Spettro Autistico e Sorveglianza del Neurosviluppo

Italian Network for Early Detection of Autism Spectrum Disorders and Neurodevelopmental Surveillance

Francesca Fulceri, Angela Caruso, Martina Micai, Letizia Gila, Maria Luisa Scattoni

Coordinamento e Promozione della Ricerca, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Riassunto

Il Network Italiano per il Riconoscimento Precoce dei Disturbi dello Spettro Autistico (NIDA) è una infrastruttura clinica e di ricerca che garantisce la sorveglianza neuroevolutiva di neonati/bambini a basso e ad alto rischio di sviluppare disturbi del neurosviluppo (DNS) su tutto il territorio italiano. Il NIDA opera attraverso protocolli clinici basati sull'evidenza, integra innovazioni tecnologiche per sviluppare modelli predittivi e facilita la collaborazione tra professionisti di area sanitaria, socio-sanitaria ed educativa ai fini della formazione e della valorizzazione delle competenze di professionisti e operatori del SSN per migliorare la diagnosi e l'intervento sui DNS.

Questo modello di sorveglianza mira a uniformare il monitoraggio neuroevolutivo a livello nazionale contribuendo all'intervento precoce dell'autismo (ASD) e di altri DNS in linea con le politiche sanitarie internazionali e le direttive dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Gli approcci e gli strumenti innovativi sviluppati dall'Osservatorio Nazionale Autismo (OssNA) rappresentano un'eccellenza per la salute pubblica italiana, favorendo il benessere dei bambini e delle loro famiglie.

In questo lavoro verranno illustrate le attività di sorveglianza (0-3 anni) della popolazione generale e ad alto rischio di sviluppare DNS, gli strumenti digitali e innovativi per l'analisi e la valutazione precoce dei DNS e la formazione dedicata a professionisti di area sanitaria, sociosanitaria ed educativa.

Parole chiave: sorveglianza del neurosviluppo, disturbi del neurosviluppo, piattaforma digitale, formazione professionale

Summary

The Italian Network for the Early Recognition of Autism Spectrum Disorders (NIDA) is a clinical and research infrastructure that provides neurodevelopmental surveillance of low- and high-risk infants/children of developing neurodevelopmental disorders (NDD) throughout Italy. NIDA operates through evidence-based clinical protocols, integrates technological innovations to develop predictive models, and facilitates collaboration among health, social and educational professionals to enhance the training and the skills of professionals and practitioners within the National Health Service (NHS) to improve diagnosis and intervention for NDD.

This surveillance model aims to standardize neurodevelopmental monitoring nationwide by contributing to early intervention of autism (ASD) and other NDD in line with international health policies and World Health Organization (WHO) guidelines. The innovative approaches and tools developed by the National Autism Observatory (OssNA) represent a hallmark of excellence for italian public health, promoting the well-being of children and their families.

This paper will outline the surveillance activities (0-3 years) of the general population and those at high-risk of developing NDD, the digital and innovative tools for the early analysis and assessment of NDD, and the training dedicated to professionals in the healthcare, social-health and educational sectors.

Keywords: neurodevelopmental surveillance, neurodevelopmental disorders, digital platform, professional training

CORRISPONDENZA

Maria Luisa Scattoni- E-mail: marialuisa.scattoni@iss.it

NETWORK NAZIONALI PER LA SORVEGLIANZA DELLE POPOLAZIONI A RISCHIO

I Disturbi del Neurosviluppo (DNS) costituiscono un insieme di condizioni caratterizzate da alterazioni nel normale sviluppo del sistema nervoso centrale. Tra questi, oltre ai Disturbi dello Spettro Autistico (ASD), rientrano il Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (ADHD), il Disturbo Specifico dell'Apprendimento, il Disturbo dello Sviluppo Intellettivo, i Disturbi della Comunicazione e i Disturbi Motori [1]. I DNS emergono durante l'infanzia, e si caratterizzano per difficoltà in ambito personale, sociale o scolastico. Le loro manifestazioni variano notevolmente, spaziando da problematiche circoscritte a compromissioni globali delle capacità cognitive, sociali e motorie. Identificare biomarcatori precoci e misure comportamentali per determinare la condizione di rischio evolutivo è di cruciale importanza per avviare un intervento precoce mirato e migliorare gli esiti di salute per i bambini e i loro genitori [2].

I fratelli di bambini già diagnosticati con ASD, neonati pretermine e/o neonati con basso peso alla nascita (SGA) sono considerati bambini ad alto rischio di sviluppare un DNS. Secondo la più recente letteratura internazionale, il 20,2% dei fratelli di bambini già diagnosticati con ASD riceve diagnosi di ASD [3]. Nei neonati pretermine, la prevalenza dell'ASD è stata stimata al 7% (IC 95%, 4-9), mentre l'ADHD viene diagnosticato con una frequenza doppia (OR: 1,6; IC 95%: 1,3-1,8); inoltre, il rischio di sviluppare ASD nei neonati SGA è stato stimato pari a 1,17 (IC 95%, 1,09 1,24) [4].

Nel 2012, grazie al finanziamento competitivo del Ministero della Salute, è stato istituito in Italia il Network Italiano per il Riconoscimento Precoce dei Disturbi dello Spettro Autistico (NIDA), una rete di collaborazione clinica e di ricerca finalizzata all'identificazione precoce di bambini con DNS coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) [5]. Negli ultimi 10 anni, il Network NIDA ha sperimentato un modello di sorveglianza neuroevolutiva specifico valorizzando le collaborazioni nazionali ed internazionali per lo sviluppo di protocolli clinici standardizzati per l'identificazione precoce. Il NIDA, attraverso il coinvolgimento dei principali esperti sulla tematica dei DNS, ha inoltre promosso la ricerca, lo sviluppo e l'implementazione nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN) di soluzioni innovative basate sull'evidenza scientifica nel campo della diagnosi precoce, della valutazione clinica, dell'intervento terapeutico.

Nel 2016, il decreto ministeriale che disciplina le modalità di utilizzo del fondo per la cura dei soggetti con Disturbo dello Spettro Autistico (l'Art. 3, comma 2e del DM del 2016) ha affidato all'ISS il compito di istituire una rete di coordinamento nazionale tra pediatri di libera scelta, personale che lavora negli asili nido/scuola dell'infanzia e unità di neuropsichiatria infantile con l'obiettivo finale di promuovere la diagnosi e l'intervento precoce attraverso programmi di formazione specifici e la messa a punto di un protocollo di riconoscimento/valutazione di anomalie comportamentali precoci nella popolazione generale e ad alto rischio. L'ISS, su mandato e in collaborazione con il Ministero della Salute, ha promosso l'implementazione della sorveglianza della popolazione generale e ad alto rischio in forte collaborazione con le principali sigle scientifiche e professionali coinvolte nei processi di diagnosi e presa in carico dei bambini con disturbo del neurosviluppo come la Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SINPIA) e la Società Italiana di Neonatologia (SIN). L'attivazione della sorveglianza neuroevolutiva ha previsto l'istituzione di centri NIDA in tutte le Regioni e Province Autonome del territorio italiano con lo scopo di favorire l'aggregazione e il collegamento dei servizi territoriali di NPIA, l'implementazione diffusa di protocolli clinici-standardizzati per la valutazione di anomalie comportamentali precoci nella popolazione a basso e ad alto rischio, e la promozione di iniziative di formazione finalizzate al riconoscimento/diagnosi e intervento precoce. In questo contesto, l'ISS ha promosso l'inclusione e il collegamento delle terapie intensive neonatali nella rete di sorveglianza nazionale e la raccolta dati attraverso una piattaforma digitalizzata sviluppata nell'infrastruttura informatica dell'OssNa dell'ISS. Attualmente, le 159 Unità Operative di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (UONPIA) e le 28 TIN collegate alla rete NIDA effettuano specifici protocolli clinici basati sull'evidenza scientifica che includono sedute di gioco strutturate, l'uso di strumenti standardizzati, questionari e/o interviste con i genitori, al fine di monitorare lo sviluppo cognitivo, socio-comunicativo, del linguaggio, adattivo e motorio. Qualora vengano individuate difficoltà specifiche, i bambini sottoposti al monitoraggio neuroevolutivo vengono indirizzati verso specifiche forme di intervento precoce.

Considerato che i repertori motori e vocali precoci possono risultare precocemente alterati in bambini a rischio di sviluppare DNS, nell'ambito della sorveglianza neuroevolutiva NIDA, l'ISS ha implementato lo studio precoce di indici del benessere del bambino, tra i quali la motricità spontanea e il repertorio socio-comunicativo (ovvero i movimenti, il pianto e l'interazione sociale che il bambino mette in atto spontaneamente quando non stimolato e nel suo ambiente naturale). Le registrazioni video e audio della motricità spontanea e del pianto neonatale vengono effettuate periodicamente (a dieci giorni dalla nascita, a 6, 12, 18 e 24 settimane di vita) da professionisti del NIDA a casa dei bambini, senza alcun disagio per le famiglie. La vasta quantità di dati raccolti nelle popolazioni ad alto e basso rischio ha permesso

di condurre attività di ricerca mirate all'identificazione di segnali motori, del pianto, vocali e altri segnali precoci utili per il riconoscimento degli ASD [6-14]. In particolare, i risultati hanno mostrato che le traiettorie motorie, linguistiche e di attenzione sociale dei neonati ad alto rischio, che successivamente hanno ricevuto una diagnosi di DNS, si differenziano precocemente rispetto a quelle dei neonati con sviluppo tipico.

Nel 2022, l'ISS ha istituito il Network BABY@NET attraverso il progetto "*A technology based National Surveillance Network for the early identification of Autism Spectrum Disorder and other Neurodevelopmental Disorders in at-risk populations*", finanziato dal Bando per il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) e dal Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie del Ministero della Salute, e dalla Cassa Depositi e Prestiti. Queste progettualità permettono di potenziare la raccolta di dati sperimentali e lo studio delle caratteristiche comportamentali e neurofisiologiche (parametri vocali, motori, sociali, EEG). Nell'ambito di questa progettualità sono in atto la raccolta di campioni biologici (meconio e sangue cordonale) e l'analisi di variabili biologiche (genetiche/epigenetiche, metabolomiche, secretomiche e proteomiche) che possono essere alterate nei bambini con ASD/DNS. Lo scopo dello studio BABY@NET è quello di identificare il valore predittivo di ciascun indice di rischio (comportamentale, neurofisiologico e biologico) identificato precocemente, attraverso la correlazione con l'esito diagnostico di ciascun bambino, e costruire un nuovo modello/protocollo predittivo delle condizioni di rischio di DNS e/o ASD, anche attraverso applicazioni di intelligenza artificiale. Lo studio coinvolge un team multidisciplinare composto da neuropsichiatri infantili, psicologi, terapisti della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva, biostatistici, neurobiologi, biologi molecolari, ingegneri biomedici ed informatici.

Infine, a partire da ottobre 2022, il Network BABY@NET ha avviato un programma di sorveglianza del neurosviluppo per i neonati/bambini nati durante l'emergenza COVID-19, coinvolgendo le TIN e i pediatri di libera scelta. Questa attività di monitoraggio è stata resa possibile grazie alla sinergica collaborazione l'ISS, la SINPIA, la SIN e al finanziamento del Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM 2022) del Ministero della Salute.

NETWORK NIDA PER LA SORVEGLIANZA DELLA POPOLAZIONE GENERALE

Nell'ambito delle attività disciplinate dal decreto del 30 dicembre 2016, l'ISS ha attivato l'istituzione di un sistema coordinato di monitoraggio neuroevolutivo della popolazione generale nella prima infanzia. Attraverso la collaborazione di un gruppo di lavoro composto da esperti delle principali società scientifiche italiane, clinici e ricercatori con comprovata esperienza sulla tematica, l'ISS ha sostenuto lo sviluppo di un set di schede di sorveglianza del neurosviluppo per la rilevazione precoce dei DNS basandosi su evidenze scientifiche [15], buone pratiche professionali consolidate e criteri di fattibilità. Nello specifico, sono state sviluppate sette schede di osservazione e promozione dello sviluppo, una per ciascun bilancio di salute. Ogni scheda comprende sei comportamenti chiave da valutare da 1 a 36 mesi (otto per i bilanci di salute dei 18-24 mesi) per una sorveglianza efficace delle principali aree neuro-funzionali: motorie, socio-comunicative e di regolazione. Le schede includono inoltre strategie per la promozione del neurosviluppo che il clinico può suggerire ai genitori, offrendo indicazioni pratiche su come favorire lo sviluppo del bambino attraverso attività quotidiane. Queste strategie sfruttano le opportunità di stimolazione e apprendimento offerte dall'ambiente e dalle esperienze quotidiane. L'approccio delle schede privilegia l'osservazione del comportamento spontaneo del neonato/bambino e delle sue interazioni, con particolare attenzione all'utilizzo delle competenze all'interno delle relazioni. Le schede non introducono nuove attività nella pratica del pediatra ma aiutano a registrare e identificare precocemente i comportamenti atipici da attenzionare agli specialisti in neuropsichiatria infantile. Le strategie di promozione del neurosviluppo non sono intese come interventi specifici, ma mirano a sostenere le competenze genitoriali, sottolineando il ruolo della relazione e delle esperienze quotidiane nel favorire il neurosviluppo. A supporto dell'utilizzo e della diffusione delle schede, l'ISS ha sviluppato e distribuito gratuitamente ai professionisti sanitari una formazione a distanza specifica attraverso la piattaforma eduiss dell'ISS [16] (https://www.eduiss.it), inclusiva di tutorial pratici per guidare il pediatra nella valutazione del neurosviluppo del bambino durante le visite e nella compilazione delle schede di osservazione (Fig.1).

La fattibilità di utilizzo delle schede è testimoniata dall'inclusione di questo strumento nei protocolli di sorveglianza applicati ai neonati prematuri dai professionisti delle TIN collegate alla rete NIDA. Attualmente, oltre 2000 pediatri e neonatologi si sono iscritti al programma di formazione sull'uso delle schede e delle strategie di promozione attraverso la piattaforma EDUISS; più di 7.750 schede di monitoraggio sono state somministrate dai pediatri attivi nella piattaforma informatica dell'OssNa (n. 542) e dai professionisti neonatologi delle terapie intensive neonatali collegate alla rete NIDA (n.28).

Figura 1. Presentazione delle schede di sorveglianza evolutiva e del corso introduttivo.

PIATTAFORMA INFORMATICA E STRUMENTI INNOVATIVI PER IL MONITORAGGIO DEL NEUROSVILUPPO

L'OssNa coordina e monitora in modo capillare le attività legate alle sorveglianze neuroevolutive della fascia d'età 0-3 anni, avvalendosi della piattaforma informatica OssNa che permette ai professionisti del Network di inserire e consultare i dati delle valutazioni cliniche effettuate nella popolazione generale, nei bambini figli di madre SARS-CoV-2 positiva o positivi alla nascita, nei neonati pretermine e piccoli per età gestazionale e nei fratellini di bambini con disturbo dello spettro autistico (Fig. 2). In particolare, la piattaforma permette il collegamento informatizzato tra i pediatri di libera scelta e le UONPIA collegate alla rete NIDA facilitando la trasmissione di informazioni e richieste di valutazioni specialistiche. I pediatri di libera scelta attivi hanno la possibilità di tracciare la traiettoria del bambino attraverso l'uso delle schede neuroevolutive e, in caso di sospetto DNS, attivare tempestivamente la richiesta di valutazione specialistica NPI. Tutte le attività nella piattaforma avvengono in completa sicurezza rispettando le più aggiornate normative in tema di privacy. La piattaforma, realizzata dai ricercatori, clinici e ingegneri afferenti al Network NIDA, funge quindi da portale di accesso per

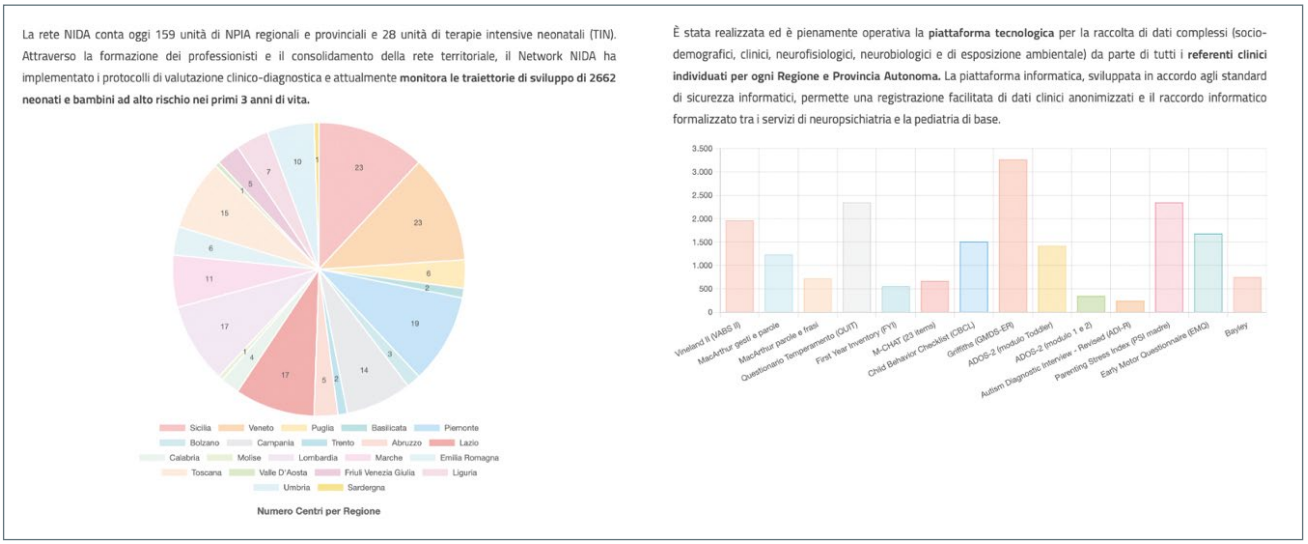


Figura 2. Piattaforma informatica – dati aggiornati ad aprile 2024.

tutti i professionisti e operatori sanitari del Network e, attraverso finanziamenti specifici si pone l'obiettivo di offrire interventi di teleassistenza a tutti i servizi di NPIA e TIN collegati al Network e facilitare l'interconnessione dei professionisti promuovendo la diffusione delle migliori pratiche per l'individuazione precoce di DNS.
Inoltre, nell'ambito delle attività di ricerca del Network NIDA, l'OssNa ha prodotto strumenti tecnologici innovativi per la rilevazione precoce dei DNS. Un esempio di tali strumenti è l'applicativo Movidea, un software che permette l'analisi semi-automatica del movimento spontaneo del neonato ad alto e basso rischio di ASD che ha mostrato un elevato potenziale nel supporto alle attività di analisi del comportamento motorio spontaneo in setting clinici non specializzati [6,7]. Recentemente è stato applicato il toolbox DeepLabCut (DLC) [8] che si basa su un approccio di intelligenza artificiale (AI) per il tracciamento dei movimenti dei neonati a rischio allo scopo di raccogliere dati quantitativi sul comportamento motorio neonatale. Questo approccio ha permesso di ridurre la necessità di marcature fisiche sui neonati permettendo un'analisi del comportamento motorio con crescenti gradi di automatizzazione. Lo sviluppo e l'implementazione di tecnologie innovative è stato supportato da collaborazioni scientifiche e finanziamenti sia nazionali che internazionali. Tra questi, il progetto *Reading Early Autism Disorders Signs* (READS) finanziato dal Ministero delle Imprese e del Made in Italy e *Shaping the social brain through early interactions* (SAPIENS), finanziato dall'European Training Networks.

FORMAZIONE DEI PROFESSIONISTI DELLA RETE SANITARIA, EDUCATIVA, E SOCIALE

L'OssNa promuove iniziative di formazione rivolte a professionisti della rete sanitaria, sociale ed educativa. Le attività formative sono effettuate attraverso una rete integrata di collaborazione con gli esperti, le società scientifiche e le istituzioni più rappresentative del settore.
Il *Caregiver Skills Training* (CST) è un intervento psicoeducativo per famiglie di bambini con DNS o ritardi nello sviluppo dai 2 ai 9 anni. È un modello di intervento mediato dal caregiver e basato su un approccio *family-centered*, sviluppato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità [17]. In Italia, il CST è pensato per essere erogato da professionisti con profilo sanitario, sociale ed educativo appartenenti ad Enti e Aziende del SSN. Nell'ambito delle attività formative promosse dal Ministero della Salute attraverso il Fondo Autismo, l'ISS ha attivato una collaborazione con i ricercatori clinici e le istituzioni rappresentative del settore specifico ed ha reso disponibile un percorso formativo qualificante al ruolo di Master Trainer in CST. Attraverso la collaborazione con il Dipartimento di Psicologia dell'Università degli Studi di Milano Bicocca, dal 2021 ad oggi sono stati formati 20 professionisti Master Trainer in CST in 9 Regioni e oltre 40 conduttori CSTr. La qualifica di Master Trainer in CST permette non solo di erogare direttamente l'intervento alle famiglie, ma anche di formare altri professionisti sul territorio per erogare a loro volta l'intervento CST alle famiglie. Questo modello di formazione a cascata amplifica fortemente la diffusione dell'intervento all'interno del SSN, oltre che il rafforzamento delle competenze professionali degli operatori coinvolti e la qualificazione dell'assistenza fornita alle famiglie. Inoltre, è stato erogato dall'OssNa il corso per l'implementazione di percorsi di supporto psicologico ai familiari, anche per i fratelli, sia individuali, sia di e di informazione e promozione di percorsi temporanei di tregua-autonomia. Ad oggi, sono stati formati all'incirca 60 operatori del SSN.
L'attività di formazione dell'OssNa dedicata ai professionisti della rete educativa è costante e permanente attraverso l'erogazione di diverse tipologie di corsi a distanza (moduli FAD accessibili attraverso la piattaforma EDUISS https://www.eduiss.it/course/index.php?categoryid=58) [18]. Ad oggi, oltre 15.300 educatori e insegnanti degli asili nido e scuole dell'infanzia, della scuola primaria, della scuola secondaria di I grado e secondaria di II grado su inclusione scolastica e lavorativa hanno partecipato ai moduli formativi prodotti da ISS (Fig. 3).
Per promuovere la conoscenza sul neurosviluppo e valorizzare le opportunità del contesto educativo è stato realizzato il manuale "La storia di Nemo". Il manuale, dedicato agli insegnanti della scuola dell'infanzia e agli educatori degli asili nido, riporta i principali comportamenti tipici e atipici da valutare nei primi 3 anni di vita e le strategie di promozione che possono essere proposte ai genitori, e altri caregiver, per valorizzare opportunità ed esperienze del bambino (Fig. 4). Una specifica attività formativa permette agli insegnanti l'accesso a strumenti tecnologici per l'osservazione dello sviluppo infantile, quali la piattaforma Smart@pp 2.0, implementata dall'ISS in collaborazione con Fondazione Telecom Italia.
L'ISS ha promosso la formazione per 445 dirigenti medici psichiatri, neuropsichiatri infantili e psicologi identificati dalle Regioni e dipendenti del SSN attraverso un Corso di Alta Formazione sull'analisi del comportamento applicata al disturbo dello spettro autistico. Inoltre 36 professionisti sanitari hanno partecipato a una formazione specifica per implementare modelli di accoglienza e assistenza medica ospedaliera nelle Aziende Ospedaliere DAMA (Modello DAMA - Disabled Advanced Medical Assistance); 25 dirigenti medici psichiatri hanno partecipato a una formazione specifica

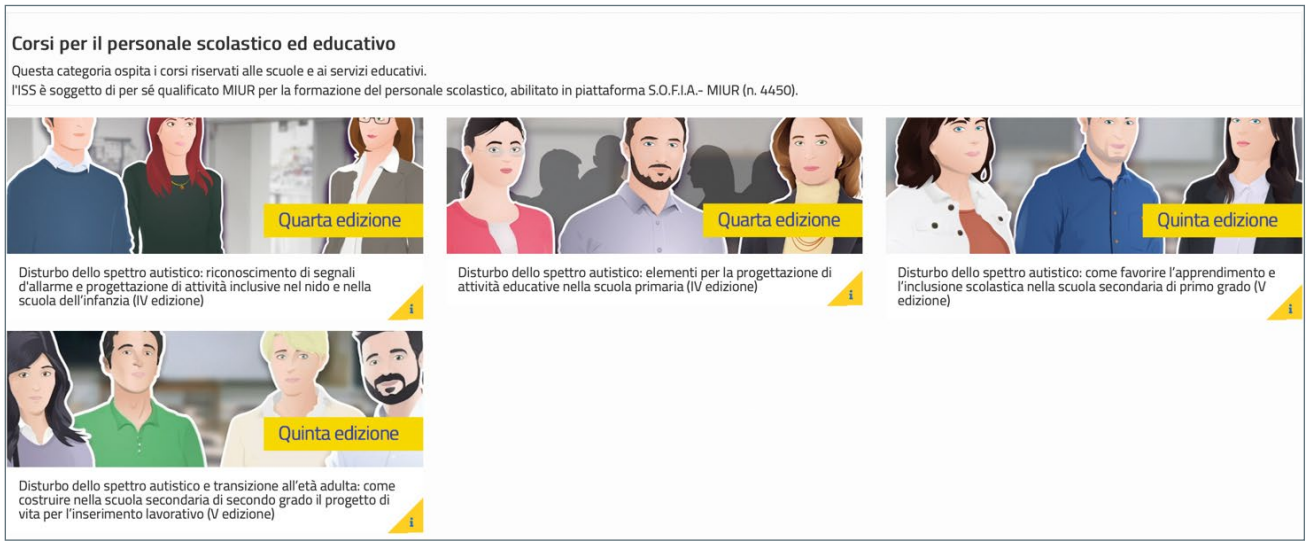


Figura 3. Corsi per il personale scolastico ed educativo.

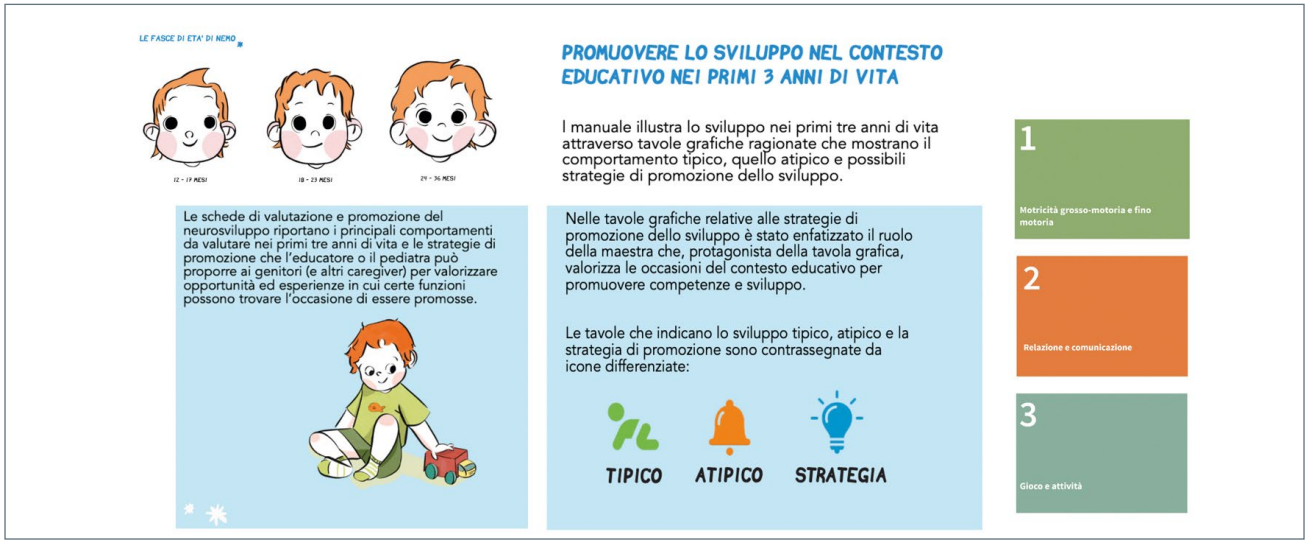


Figura 4. Manuale "Il racconto di Nemo" e piattaforma Smart@pp 2.0 per gli educatori dei nidi.

sulla diagnosi delle co-occorrenze psicopatologiche nel disturbo dello spettro autistico a basso funzionamento e nella disabilità intellettiva; 300 operatori del SSN hanno frequentato un corso di formazione a distanza sull'*applied behavior analysis* e modelli contestualistici nei servizi per persone adolescenti e adulte con disturbi del neurosviluppo.

DISCUSSIONE

Il Network NIDA, coordinato dall'ISS nella più ampia cornice dell'infrastruttura OssNa, lavora da anni in sinergia con il Ministero della Salute, le Regioni e le Province Autonome, nell'ambito delle attività previste nel decreto ministeriale 30 dicembre del 2016. Adotta un approccio integrato che unisce progressi scientifici e pratiche cliniche innovative, mirando a un miglioramento continuo nella diagnosi, trattamento e comprensione delle complesse dinamiche neurobiologiche e psicopatologiche dei DNS. Attraverso le collaborazioni con i principali centri clinici e di ricerca di eccellenza in Italia e le principali società scientifiche del settore, il Network NIDA si propone come punto di riferimento nazionale per l'adozione di metodologie e approcci *evidence-based* sia diagnostici che terapeutici, e per la

promozione di ricerche all'avanguardia che favoriscano un approccio sempre più personalizzato nella cura delle persone con ASD e altri DNS.
Il Network NIDA continuerà ad integrare pratiche cliniche e innovazioni tecnologiche anche basate sull'intelligenza artificiale, sviluppando modelli predittivi e protocolli personalizzati per bambini a basso e alto rischio di sviluppare DNS. La sfida futura consiste nell'ampliare l'applicazione di queste soluzioni, garantendo un supporto precoce e accessibile per tutti i neonati e bambini e le loro famiglie, al fine di uniformare la sorveglianza evolutiva a livello nazionale. La collaborazione tra professionisti di area sanitaria, socio-sanitaria ed educativa, la formazione e valorizzazione delle competenze di professionisti e operatori del SSN rimangono elementi indispensabili per migliorare i percorsi diagnostici e terapeutici dei bambini con DNS.

Ringraziamenti, indicazioni di grants o borse di studio

Si ringrazia la dott.ssa Giulia Galati per il supporto organizzativo delle attività di ricerca.
Questo lavoro è stato finanziato dai seguenti attività progettuali: Reading Early Autism Disorders Signs (READS) (Ministero delle Imprese e del Made in Italy, MIMIT; F/180026/04/X43); "BABY@NET: A Technology-Based National Surveillance Network for the Early Identification of Autism Spectrum Disorder and Other Neurodevelopmental Disorders in At-Risk Populations" (Ministero della Salute, PNRR-MAD-2022-12376472); "BABY@NET: Implementazione della sorveglianza del neurosviluppo nei nati in epoca COVID attraverso le terapie intensive neonatali e i pediatri di famiglia (Ministero della Salute, Programma CCM 2022); Progetto "I disturbi dello spettro autistico: attività previste dal decreto ministeriale del 30.12.2016" (Fondo per la cura dei soggetti con Disturbo dello Spettro Autistico).

Bibliografia

1 APA. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2022.

2 Ertem IO. The international guide for monitoring child development: enabling individualised interventions. Early Child Matters 2017;126:83-87. https://doi.org/10.3345/cep.2020.01956.

3 Ozonoff S, Young GS, Bradshaw J, et al. Familial recurrence of autism: updates from the baby siblings research consortium. Pediatrics 2024;154:e2023065297. https://doi.org/10.1542/peds.2023-065297.

4 Jenabi E, Bashirian S, Asali Z, et al. Association between small for gestational age and risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis. Clin Exp Pediatr 2021;64:538.

5 Caruso A, Micai M, Gila L, et al. The Italian network for early detection of autism spectrum disorder: Research activities and national policies. Psychiatr Danub 2021;33(suppl 11):65-68.

6 Baccinelli W, Bulgheroni M, Simonetti V, et al. Movidea: A software package for automatic video analysis of movements in infants at risk for neurodevelopmental disorders. Brain Sci 2020;10:203. https://doi.org/10.3390/brainsci10040203.

7 Caruso A, Gila L, Fulceri F, et al. Early motor development predicts clinical outcomes of siblings at high-risk for autism: insight from an innovative motion-tracking technology. Brain Sci 2020;10:379. https://doi.org/10.3390/brainsci10060379.

8 Caruso A, Ribas MO, Micai M, et al. Using DeepLabCut to recognize early motor development patterns associated with neurodevelopmental disorders. IEEE Access 2024; https://doi.org/10.1109/ACCESS.2024.3441330.

9 Chericoni N, Balboni G, Costanzo V, et al. A combined study on the use of the Child Behavior Checklist 1½-5 for identifying autism spectrum disorders at 18 months. J Autism Dev Disord 2021;51:3829-42. https://doi.org/10.1007/s10803-020-04838-0.

10 Di Giorgio E, Frasnelli E, Rosa Salva O, et al. Difference in visual social predispositions between newborns at low- and high-risk for autism. Sci Rep 2016;6:29860. https://doi.org/10.1038/srep29860.

11 Malatesta G, Marzoli D, Apicella F, et al. Received cradling bias during the first year of life: a retrospective study on children with typical and atypical development. Front Psychiatry 2020;11:91. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00091.

12 Marchi V, Hakala A, Knight A, et al. Automated pose estimation captures key aspects of general movements at eight to 17 weeks from conventional videos. Acta Paediatr 2019;108:1817-1824. https://doi.org/10.1111/apa.14781.

13 Purpura G, Costanzo V, Chericoni N, et al. Bilateral patterns of repetitive movements in 6- to 12-month-old infants with autism spectrum disorders. Front Psychol 2017;8:1168. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01168.

14 Riva V, Cantiani C, Mornati G, et al. Distinct ERP profiles for auditory processing in infants at-risk for autism and language impairment. Sci Rep 2018;8:715. https://doi.org/10.1038/s41598-017-19009-y.

15 Micai M, Fulceri F, Caruso A, et al. Early behavioral markers for neurodevelopmental disorders in the first 3 years of life: an overview of systematic reviews. Neurosci Biobehav Rev 2020;116:183-201. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.06.027.

16 https://www.eduiss.it

17 Salomone E, Pacione L, Shire S, et al. Development of the WHO Caregiver Skills Training Program for developmental disorders or delays. Front Psychiatry 2019;10:769. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00769.

18 https://www.eduiss.it/course/index.php?categoryid = 58

L'INTERVISTA

Intervista alla Dottoressa Costantino, Neuropsichiatra Infantile, Direttrice dell'Unità Operativa di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

a cura di Roberta Nicotra della Redazione GINPEE

Oggetto dell'intervista: Disturbi del Neurosviluppo e reti di cura: quali prospettive, estratto di una tavola rotonda

Visualizza qui la video intervista https://vimeo.com/1071706334?share=copy#t=0

Per il primo numero del 2025 del Giornale, dedicato ai Disturbi del Neurosviluppo, abbiamo il piacere di intervistare la Dottoressa Antonella Costantino, direttrice della Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza del Policlinico di Milano, che ha dedicato gran parte della sua attività clinica e di ricerca ai disturbi del neurosviluppo. L'undici maggio scorso, in occasione della terza Giornata Nazionale per la Promozione del Neurosviluppo, su iniziativa della Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SINPIA), la Dottoressa Costantino ha moderato la tavola rotonda in cui sono state affrontate diverse tematiche relative alle prospettive di cura di tali quadri clinici, per cui abbiamo il piacere oggi di effettuare questa intervista.

Ecco, innanzitutto volevamo chiederle qual è stato l'obiettivo della tavola rotonda che è stata effettuata (che conclude le iniziative nazionali SINPIA) nella giornata della promozione del Neurosviluppo?

R. La tavola rotonda vuole essere sempre un momento di sintesi, ma anche e soprattutto di rilancio, ovvero un momento in cui diverse società scientifiche, oltre alla SINPIA, che comunque possono avere un ruolo sul tema della promozione del Neurosviluppo e nell'intervento dei disturbi del Neurosviluppo, sono ingaggiate un po' a confrontarsi su cosa potremmo fare nell'ottica della promozione del Neurosviluppo. Nello specifico di questa tavola rotonda, che era quella della terza Giornata Nazionale per la promozione del Neurosviluppo, abbiamo cercato di fare un passo in più rispetto alle due precedenti delle prime due giornate, cercando un po' di ingaggiare chi ha partecipato, a portare non solo dei "desiderata" verso il futuro, ma anche degli spunti concreti di cose che già si fanno o si possono fare in quest'ottica.

Quali Società Scientifiche o Fondazioni o Associazioni sono state coinvolte nella tavola rotonda del 2024?

R. Nel 2024 abbiamo coinvolto la Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO), per partire appunto sin dal concepimento, l'Associazione Culturale Pediatri, che già avevamo coinvolto in passato e che è sempre molto attiva nell'ambito della promozione del Neurosviluppo, nella diagnosi precoce dei disturbi del Neurosviluppo; per la prima volta abbiamo coinvolto anche le altre professioni sanitarie e quindi i terapisti nella neuropsicomotricità dell'età evolutiva con ANUPI (*Associazione Nazionale Unitaria dei Terapisti della Neuro e Psicomotricità dell'Età Evolutiva Italiani* - ANUPI TNPEE), la S.I.DI.N (*Società Italiana sui Disturbi del Neurosviluppo*) più centrata in genere nell'area dell'adulto, era poi ovviamente presente al tavolo naturalmente ARAPI (*Association pour la Recherche sur l'Autisme et la Prévention des Inadaptations*) con la quale abbiamo attivamente organizzato l'evento in presenza del 2024 e poi in chiusura abbiamo invitato Fondazione Cariplo che negli ultimi anni è molto attiva nell'ambito del neurosviluppo e della salute mentale, tra l'altro ha finanziato anche una ricerca interessante sulla Lombardia, su tutti dati relativi ai flussi amministrativi dal 2016 al 2022, che ha portato dati molto interessanti che si possono trovare sul loro sito, ma nello specifico l'abbiamo ingaggiata rispetto i loro interventi di contrasto alla povertà sia materiale che educativa, perché è una progettualità molto ampia di Fondazione Cariplo, che ora è stata,

poi ne parleremo, raccolta dal Comune di Milano, dal 2017, attiva in molti quartieri milanesi da questo punto di vista.

Quali sono i contributi maggiormente significativi che sono emersi nel corso della tavola rotonda?

R. Un primo contributo estremamente interessante, anche perché non così noto, è stato certamente quello della SIGO che ha aiutato a sottolineare ancora di più l'importanza della promozione del Neurosviluppo sin dal concepimento perché ci ha raccontato quanto rilevanti sono stati i cambiamenti nella Medicina Materno Fetale negli ultimi anni e quindi quante cose in più sappiamo oggi sul tema "stili di vita e alimentazione e fattori di rischio in gravidanza", che possono impattare sullo sviluppo del feto e poi del neonato, del bambino e dell'adolescente, perché molte cose si rischia di portarle dietro per molto tempo. Si sono evidenziate le possibilità di grandi sinergie possibili tra le due società scientifiche, ma anche come spesso colpisce noi Neuropsichiatri Infantili, che abbiamo la sensazione che le cose che ci riguardano fanno sempre un po' fatica a diventare conoscenza e consapevolezza diffusa nella popolazione generale, in realtà anche gli amici Ginecologi ci hanno comunicato come anche queste conoscenze stanno faticando molto a essere note e diffuse, e quindi ad impattare davvero nel migliorare la salute del feto in gravidanza. Questo è un tema di estrema importanza dal nostro punto di vista.

I Pediatri poi hanno ripreso in modo molto preciso l'importanza del ruolo della promozione del Neurosviluppo ma anche come facilitatori delle comunicazioni nel sistema un po' allargato, nel supporto alle famiglie nel sospetto di un disturbo che nella diagnosi che nel percorso di Cura che poi può essere necessario attivare. Hanno poi ripreso un altro tema alla SINPIA molto caro che è quello della sfida della ricerca sul campo oltre alla ricerca classica, agli RCT ecc. In un campo così complesso riuscire ad ampliare, approfondire, diffondere, costruire una vera ricerca nella pratica clinica e nella quotidianità dei servizi è assolutamente prezioso.

I Terapisti della Neuro-Psicomotricità dell'Età Evolutiva poi hanno invece sottolineato altri aspetti molto importanti: uno è quello di una maggiore conoscenza tra i diversi professionisti delle reciproche competenze che è sempre un tema in teoria ovvio, ma in realtà quell'ovvio che non è così facile a farsi. E poi hanno un po' risollecitato tutti a tenersi un po' la mente aperta rivedendo criticamente i nostri interventi e le evidenze che emergono dalla letteratura soprattutto facendo estrema attenzione al rischio di cadere nella trappola di letture come dire un po' riduzionistiche dei fenomeni, che è una cosa a cui stiamo assistendo moltissimo. Poi hanno portato invece come esperienze concrete la formazione che loro stanno facendo ai caregivers, ma anche ai contesti inclusivi dallo sport ai luoghi di aggregazione, per una migliore accoglienza e risposta, ma anche miglior moltiplicatore di salute e ri-abilitazione e abilitazione, per bambini che hanno già un disturbo.

L'altro discorso di estrema importanza è quello portato da quelli che si occupano più degli adulti con Serafino Corti (S.I.Di.N), di come possiamo promuovere il neurosviluppo in chi è già grande e un problema di neurosviluppo ce l'ha già. E allora le attenzioni da avere sono ovviamente al rischio anche qui riduzionistico di leggere con l'etichetta diagnostica qualunque fenomeno e qualunque sintomo che le persone ci portino e ridurre le persone un po' a questo, ma nello stesso tempo l'importanza di uscire da un approccio esclusivamente abilitante e invece avere in mente il tema del progetto di vita e dell'importanza delle persone pur coi loro limiti e le loro qualità e in tutti i loro casi di sviluppare un percorso sintono con le proprie aspettative per quanto possibile. In quest'ottica in tempi così difficili ed espulsivi come oggi, l'importanza di generare e nutrire comunità gentili. Gentili perché *gentili*, ma anche perché si occupano della gente, aperte, curiose delle altre persone, solidali, che sembra una "mala parola" ormai, ma è una parola importante che fa pensare alla diversità umana, elemento fondamentale di ricchezza. Quindi questo è un tema assolutamente cruciale, quello del promuovere gli spazi per le persone in una società più aperta, più giusta. Infine Fondazione Cariplo con Laura Anzideo ha portato il tema del contrasto alla povertà minorile, effettivamente è dal 2017 che Fondazione Cariplo porta avanti quello che si chiama progetto QuBì, in particolare a Milano, ma anche in altri contesti, in raccordo con altre Associazioni, il terzo settore e il Comune di Milano, che ora si farà carico di una parte di questi interventi, con il quale progetto sono stati seguiti più di 25000 bambini, in situazioni di povertà effettiva o educativa con anche la rete dei doposcuola, nell'ambito dei quali circa il 35% sono ad alto rischio o presentano già un disturbo del neurosviluppo e quindi anche questo è un tema importante anche per noi clinici, avere in mente come giostrarsi in modo differente a seconda degli intrecci tra vulnerabilità. Infine, gli amici di ARAPI, hanno portato l'importanza di avere in mente il funzionamento di altri sistemi in altre nazioni, delle strategie degli altri Paesi in modo da potersi contaminare e arricchire a vicenda, perché le strategie francesi sono molto diverse dalle nostre, ma reciprocamente è possibile imparare. Erano molto affascinati da questa nostra giornata nazionale per la promozione del neurosviluppo e dichiaravano il loro interesse a copiare, se si copia bene ci si arricchisce sempre! Infine la Professoressa Catherine Barthélémy (Professore onorario di Medicina, Università

di Tours, Francia) ha concluso sottolineando la continua necessità di innovare per poter promuovere il neurosviluppo evolvendo reciprocamente le nostre pratiche e allargando uno sguardo ecologico a quelle che sono le nostre pratiche avendo in mente l'importanza appunto di un approccio ecologico a quelli che sono gli ecosistemi in crisi dei bambini e degli adolescenti e come l'attenzione debba essere anche ad avere in mente un approccio centrato sulla specificità dell'età evolutiva oltre che sul neurosviluppo.

Bene grazie Dottoressa per aver condiviso e per essersi fatta un po' portavoce di quello che appunto è stato discusso nel corso della tavola rotonda, mi sembra che i contributi discussi siano stati di estrema rilevanza e sono sicuramente degli spunti di riflessione che si inseriscono benissimo all'interno del numero che stiamo preparando, destinato e dedicato ai disturbi del neurosviluppo. Io la ringrazio per il tempo che ci ha dedicato oggi.

R. Grazie a lei, buona giornata e buon lavoro!

SPAZIO ASSOCIAZIONI

dal 1985 ANGSA APS ETS

Associazione Nazionale Genitori perSone con Autismo

Negli ultimi anni l'incidenza della diagnosi delle persone autistiche è esplosa raggiungendo valori da epidemia. La società stessa non è al momento capace di rispondere adeguatamente a questo aumento. Inizialmente si pensava che fossero interessate da questa condizione solo persone in età infantile ma, con il passare del tempo, ci si è resi conto che questa condizione permane per tutta la vita.

La famiglia di un bambino che riceve una diagnosi di autismo si vede crollare il mondo addosso e comincia una fase di grande confusione e di isolamento totale. Le difficoltà nell'interpretazione e nella gestione del comportamento dei nostri figli autistici rimane una delle maggior fonti di stigma e disagio sociale per le nostre famiglie e questa situazione è presente in molti adulti di oggi, che non hanno ricevuto gli interventi appropriati, e su gli autistici in fase di crescita che anche oggi difficilmente accedono a percorsi abilitativi adeguati se non a pagamento. La solidità familiare rischia così di vacillare sotto le grandi difficoltà quotidiane con separazioni, difficoltà economiche, disagio profondo dei fratelli. Si genera una forte preoccupazione e ansia sul futuro e sul Dopo di Noi. Chi si occuperà di questi adulti e futuri adulti, soprattutto se si trovano in necessità altissima di supporto, considerato che l'attuale assetto dei servizi si basa su tipologie aspecifiche e con personale impreparato sul tema autismo?

E così le nostre famiglie devono attrezzarsi per vicariare tutta una serie di competenze e servizi costringendoci a diventare "esperti" in campo giuridico (riconoscimento della disabilità, tutela dei diritti, inclusione scolastica e per la maggiore età, tutela o amministrazione di sostegno), in campo sanitario (trattamenti abilitativi, riabilitativi, trattamenti farmacologici), in campo sociale (inserimenti socio- sanitari, lavorativi). Tutto questo risulta molto gravoso per ciascuna famiglia. La presenza di una aggregazione di familiari sul territorio permette quindi ciò che la definizione stessa di "associazionismo" specifica: "*un gruppo organizzato su basi volontarie per il raggiungimento di obiettivi comuni non raggiungibili direttamente dai singoli membri*" (Donati, 1991:142).

Si lavora per far sì che la famiglia venga considerata dalla rete dei servizi non come qualcosa da spremere fino all'osso, ma come preziosissima risorsa da proteggere, supportare e coinvolgere nella costruzione del progetto di vita del familiare autistico. Ogni membro della rete può contribuire con la propria prospettiva, quella clinica, quella abilitativa, quella sociale etc, ma resta fondamentale la conoscenza del familiare, il quale può farsi interprete, insieme alla persona autistica stessa ove possibile, di ciò che può costituire la qualità di vita della persona.

Nel 1985 è nata in Toscana ANGSA (*Associazione Nazionale Genitori perSone Autistiche*) come associazione di genitori. All'inizio lo scopo di ANGSA era quello di superare la cultura dell'origine psicologico-relazionale dell'autismo (le "mamme frigorifero") e importare, con forte opposizione dei professionisti che promuovevano questa superata concezione, le più moderne scoperte scientifiche sia in termini di eziologia che di approcci abilitativi efficaci. ANGSA per prima, dalla fine degli anni 80 propose in Italia gli interventi psicoeducativi su base cognitivo-comportamentali applicati già da decenni in America e nel Nord- Europa; successivamente sono stati riconosciuti validi anche nel nostro paese: La Linea guida n.21 (2011) e le recenti linee guida appena pubblicate dell'Istituto Superiore di Sanità lo testimoniano.

L'associazione oggi agisce fornendo vicinanza ai familiari in un rapporto Peer to Peer, supporto psicologico, assistenza legale, occasioni informative e formative; stimola l'attivazione di servizi pubblici basati su approcci validati scientificamente e, dove questi ultimi latitano, ne crea di propri.

Per ANGSA grande importanza riveste anche la promozione della ricerca scientifica affinchè, attraverso risultati validati di studi nazionali e internazionali e loro applicazione, sia possibile un giorno migliorare quegli aspetti che diminuiscono significativamente il benessere delle persone autistiche a noi care.

Nel tempo, la necessità di agire in modo sempre più puntuale nei diversi territori italiani, ha determinato un'ampia diffusione della nostra rete associativa, con 70 associazioni presenti in tutte le regioni e in numerose provincie. ANGSA nella sua capillarità rimane pertanto un punto di riferimento particolarmente valido in quanto, con l'esperienza cumulata in questi lunghi anni, riunisce e rielabora sia le conoscenze degli esperti del suo Comitato Scientifico, sia quel patrimonio di vita vissuta che i genitori associati sono in grado di mettere a disposizione di altri con neodiagnosi per renderli competenti e proattivi.
Siamo presenti a livello nazionale, per chiunque ne abbia necessità, con il numero di supporto: Telefono Blu n.800031819

www.angsa.it

Benedetta Demartis Vicepresidente ANGSA
Giovanni Marino Presidente ANGSA APS ETS

Lettere

Il ruolo chiave del Terapista della Neuro e Psicomotricità dell'Età Evolutiva nella prevenzione e ri-abilitazione dei disordini del neurosviluppo

The Key Role of the Neuro and Psychomotor Therapist of Developmental Age in the Prevention and Rehabilitation of Neurodevelopmental Disorders

Antonella Luparia[1,2], Alessandra Raspanti [3], Benedetta Brafa[4]

[1] TNPEE, Direttore delle Attività Didattiche Corso di Laurea in Terapia della Neuro e Psicomotricità dell'Età Evolutiva - Università degli studi di Pavia;
[2] Vicepresidente Nazionale CdS Terapia della Neuro e Psicomotricità dell'Età Evolutiva - Conferenza Permanente Professioni Sanitarie
[3] TNPEE e Neurobiologa, IRCCS Fondazione C. Mondino, Pavia; [4] TNPEE, IRCCS Fondazione C. Mondino, Pavia

La complessità e la specificità dei disturbi del neurosviluppo richiedono un approccio multidisciplinare all'interno di una rete socio-sanitaria integrata, che prevede la presenza, nei servizi di Neuropsichiatria Infantile (NPI), di una equipe specializzata a supporto del processo diagnostico, terapeutico e riabilitativo fin dalle prime fasi di vita. Le attuali evidenze sottolineano come interventi precoci e specifici possano influenzare positivamente lo sviluppo del bambino. Analogamente, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e la Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SINPIA) affermano l'importanza di modelli riabilitativi nei disturbi del neurosviluppo finalizzati al miglioramento delle capacità adattive e funzionali del bambino.

In questo scenario ci sembra particolarmente importante sottolineare l'importanza e l'unicità del contributo della figura del Terapista della Neuro e Psicomotricità dell'Età Evolutiva (TNPEE): il /la TNPEE, infatti, per la sua formazione accademica e professionale si caratterizza come un "esperto/a" nell'individuazione precoce delle traiettorie di sviluppo nell'inquadramento dei disturbi del neurosviluppo e in interventi di prevenzione, abilitazione e riabilitazione in ambito pediatrico e neuropsichiatrico infantile. La sua formazione accademica, infatti, unica a livello internazionale, è interamente dedicata all'età evolutiva, distinguendolo dalle altre professioni sanitarie riabilitative e la formazione continua garantisce un aggiornamento costante sulle nuove evidenze scientifiche, assicurando qualità e innovazione nella pratica clinica.

La figura del TNPEE, nata negli anni '70 in risposta alle esigenze della NPI italiana e regolamentata dal D.M. 56/97, ha progressivamente ampliato il suo raggio d'azione, adattandosi all'evoluzione scientifica e alle necessità cliniche emergenti e diventando, tra le professioni sanitarie dedicate alla riabilitazione, il vero "esperto del neurosviluppo". Il TNPEE infatti adotta un approccio olistico che considera gli aspetti neuromotori, cognitivi, relazionali ed emotivi del bambino come un entità unica, tutti fondamentali per promuovere un'evoluzione armoniosa dello sviluppo. L'efficacia del suo intervento si fonda su solide basi neuroscientifiche e sull'applicazione di modelli riabilitativi che sfruttano la plasticità cerebrale, adattandosi alle diverse fasi evolutive, dando rilievo al coinvolgimento emotivo e motivazionale all' interno di ogni approccio abilitativo e considerando l'unicità bio-psico-sociale del bambino, in particolare nei primi anni di vita, in accordo con il moderno concetto di "neurosvilupo". Il contributo della figura del TNPEE non dovrebbe quindi limitarsi alla riabilitazione, ma si estende anche alla prevenzione della disabilità e alla promozione dello sviluppo, coinvolgendo attivamente famiglie e figure educative nella definizione di strategie individualizzate per il raggiungimento della miglior qualità di vita possibile. Proprio alla luce di tali considerazioni, una delle sfide più urgenti del sistema sanitario italiano è garantire la presenza del TNPEE in tutti gli ambiti della prevenzione e della sorveglianza dello sviluppo neuropsicomotorio e in quelli della valutazione diagnostica e della ri-abilitazione delle patologie neuropsichiche infantili, in particolare dei disturbi del neurosviluppo: sebbene il sistema universitario abbia riconosciuto il valore di questa figura, il SSN non ne ha ancora colto appieno il potenziale. Siamo quindi profondamente convinte che sia necessario che la comunità scientifica e clinica promuova l'integrazione della figura del TNPEE, accanto a quella del Neuropsichiatra infantile, all'interno dei dipartimenti pediatrici, neonatologici e materno-infantili, nonché nei servizi socio-sanitari ed educativi rivolti alla prima infanzia e ai disturbi del neurosviluppo.

Bibliografia e sitografia

https://www.sanitainformazione.it/salute/sinpia

Purpura G, Coratti G. Neuro and Psychomotor Therapist of Developmental Age Professional in Italy: An Anomaly or an Opportunity? Arch Rehabil Res Clin Transl. 2024 Sep 26;6(4):100372. https://doi.org/10.1016/j.arrct.2024.100372. PMID: 39822210; PMCID: PMC11734002.

D.M. 17 gennaio 1997, n. 56. Regolamento concernente la individuazione della figura e relativo profilo professionale del terapista della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva. Pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 14 marzo 1997, n. 61.

Viaggio nelle professioni sanitarie. I Terapisti della Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva, intervista al presidente Andrea Bonifacio, Lavoro e Professioni Quotidiano on line di informazione sanitaria 16 febbraio 2025

-Ministero dell'universita e della ricerca scientifica e tecnologica; Ministero della Salute, Determinazione delle classi delle lauree universitarie delle professioni sanitarie, 2009, Gazzetta Ufficiale, https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2009/05/ 25/09A05797/sg. Accessed October 17, 2024.

Mastrillo A, Bevaqua L, Cenerelli E. Corsi di Laurea delle Professioni Sanitarie. Dati sull'accesso ai Corsi e programmazione dei posti nell' A.A. 2023-24. 2023, http://presidentimedicina.it/wp-content/uploads/Report-2023.pdf. Accessed October 17, 2024.

Redazione Sanita Informazione. Professioni sanitarie, i numeri della FNO TSRM e PSTRP: oltre 151mila iscritti agli Albi, quasi 22mila agli elenchi speciali. Sanita Informazione 2020. https:// www.sanitainformazione.it/contributi-opinioni/professioni sanitarie-i-numeri-della-fno-tsrm-e-pstrp-oltre-151milaiscritti-agli-albi-quasi-22mila-agli-elenchi-speciali/, Accessed October 17, 2024

Lettere

Valutare e riabilitare la cognizione sociale nei Disturbi del Neurosviluppo

Sara Boscarol[1,2], Alessandra Finisguerra[1], Cosimo Urgesi[1,3]

[1] Scientific Institute, IRCCS E. Medea, Italy; [2] University of Camerino, Center for Neuroscience, Camerino Italy; [3] Laboratory of Cognitive Neuroscience, Department of Languages and Literatures, Communication, Education and Society, University of Udine, Udine, Italy

L'abilità di comprendere il comportamento e gli stati mentali altrui è fondamentale per lo sviluppo individuale, la qualità delle relazioni e l'adattamento sociale nella vita di tutti i giorni. Tale abilità fa riferimento al costrutto di "cognizione sociale", entro il quale sono incluse funzioni di base, come il riconoscimento e l'elaborazione dei segnali sociali, e processi più complessi, come l'empatia, che implica la comprensione degli stati affettivi altrui, e la teoria della mente, ovvero l'abilità di attribuire stati mentali agli altri e comprenderne il comportamento.
Lo studio della cognizione sociale ricopre un ruolo centrale nella valutazione dei disturbi dello spettro autistico (DSA), che sono primariamente caratterizzati da difficoltà nella comunicazione e nell'interazione sociale. Meno frequentemente è il focus primario in altri disturbi del neurosviluppo (DN), come il deficit di attenzione e/o iperattività, le disabilità intellettive, i disturbi del movimento, ove le difficoltà sociali vengono spesso considerate secondarie ad altri deficit (e.g., funzioni esecutive, memoria di lavoro o impulsività, disabilità motoria) piuttosto che primarie difficoltà di cognizione sociale. Di conseguenza, la valutazione della cognizione sociale viene effettuata soprattutto per escludere la co-presenza di DSA, piuttosto che per analizzare il funzionamento specifico della cognizione sociale. Questo fattore ha limitato la diffusione di strumenti standardizzati adeguati a valutare le componenti della cognizione sociale nei diversi DN, nonostante la disponibilità di paradigmi di ricerca che valutano la cognizione sociale nell'ambito delle neuroscienze di base. Diversi studi suggeriscono che l'integrazione di compiti sociali nella valutazione neuropsicologica dei DN ne possa migliorare il profilo funzionale e la riabilitazione [1-3]. Partendo da tali premesse, in una serie di studi [3-5] abbiamo sviluppato ed utilizzato in diverse popolazioni con DN un paradigma comportamentale atto ad indagare l'uso di aspettative contestuali (i.e., cosa è probabile che un altro individuo faccia in determinati contesti sociali) per la previsione di eventi sociali. Con un approccio transdiagnostico, abbiamo caratterizzato le difficoltà ad utilizzare queste aspettative contestuali per interpretare stimoli sociali ambigui, evidenziando similarità e specificità nei diversi DN. Abbiamo inoltre evidenziato come tali abilità predittive influenzino non solo l'anticipazione delle intenzioni motorie, ma anche abilità di livello superiore coinvolte nella comprensione delle emozioni e degli stati mentali altrui. È stato, quindi, sviluppato ed utilizzato un training di realtà virtuale mirato al potenziamento dei meccanismi di predizione, stimolando l'apprendimento implicito di aspettative sociali. I risultati hanno evidenziato come agendo su tali meccanismi sia possibile migliorare non solo le abilità di predizione di intenzioni motorie, ma anche altre abilità sociali, come la teoria della mente, e cognitive, come l'inibizione [4,5].
Concludendo, l'integrazione della cognizione sociale nella valutazione e riabilitazione neuropsicologica anche al di fuori dell'ambito dei DSA potrebbe consentire di offrire interventi più precisi ed efficaci, migliorando l'adattamento sociale e il benessere delle persone con diversi DN.

Bibliografia

1 Amoruso L, Narzisi A, Pinzino M, et al. Contextual priors do not modulate action prediction in children with autism. Proc Biol Sci. 2019;286(1908):20191319. https://doi.org/10.1098/rspb.2019.1319

2 Ferrari E, Butti N, Gagliardi C, Romaniello R, Borgatti R, Urgesi C. Cognitive predictors of Social processing in congenital atypical development. J Autism Dev Disord. 2023;53(9):3343-3355. https://doi.org/10.1007/s10803-022-05630-y

3 Butti N, Ferrari E, Oldrati V, et al. News insights into social cognition in Williams syndrome from a comprehensive assessment and a virtual reality task. Sci Rep. 2024;14(1):28020. Published 2024 Nov 14. https://doi.org/10.1038/s41598-024-79289-z

4 Urgesi C, Butti N, Finisguerra A, et al. Social prediction in pediatric patients with congenital, non-progressive malformations of the cerebellum: From deficits in predicting movements to rehabilitation in virtual reality. Cortex. 2021;144:82-98. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2021.08.008

5 Butti N, Biffi E, Romaniello R, et al. Feasibility and Efficacy of a Virtual Reality Social Prediction Training in Children and Young Adults with Congenital Cerebellar Malformations. J Autism Dev Disord. Published online May 3, 2024. https://doi.org/10.1007/s10803-024-06349-8

Lettere

Metabolomica nella pratica clinica e nella ricerca

Metabolomics in clinical setting and research

Luigi Mazzone[1,2,3]

[1] UOSD di Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Tor Vergata, Roma; [2] Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata; [3] Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Università degli Studi di Roma Tor Vergata

La medicina di precisione sta rivoluzionando il panorama della salute, trovando crescente applicazione nell'ambito delle condizioni psichiatriche, dove l'assenza di biomarcatori specifici rende la diagnosi prettamente clinica. Considerando l'eterogeneità fenotipica clinica e molecolare, tale approccio promuove lo sviluppo di nuove strategie di prevenzione e trattamento maggiormente individualizzate, supportando la pratica clinica.

Nel contesto dei Disturbi del Neurosviluppo, ovvero quelle condizioni a esordio infantile e caratterizzate da deficit del funzionamento personale, sociale o scolastico, l'identificazione di biomarkers rappresenta una priorità.

La mancanza di indicatori per la diagnosi precoce e la predizione di risposta al trattamento, insieme all'eterogeneità fenotipica intra e inter-individuale, rappresenta una barriera alla precisione diagnostica, con un aumento del rischio di diagnosi tardive e trattamenti scarsamente efficaci. L'eterogeneità del fenotipo inoltre si riflette a livello molecolare, permettendo il potenziale riconoscimento di specifici pattern biologici correlati a differenti fenotipi clinici [2].

In questo panorama, le scienze *-omiche*, come metabolomica, microbiomica, genomica e proteomica, offrono nuove prospettive per l'applicazione della medicina di precisione.

La metabolomica - tecnica non invasiva che rileva molecole a basso peso molecolare in campioni biologici - ha permesso di identificare alterazioni molecolari condizione-specifiche e condivise tra i diversi disturbi del neurosviluppo. Studi recenti hanno descritto profili metabolici distintivi in individui con Disturbo dello Spettro Autistico rispetto a coetanei a sviluppo tipico e delineato differenze in termini di profili metabolici associati alla gravità dei sintomi e alla presenza di comorbidità mediche (disturbi gastrointestinali e del sonno) [2]. Ad esempio, livelli elevati di acidi organici come p-cresolo e 3-(3-idrossifenil)-3-idrossipropionato correlano con la disbiosi intestinale in individui con autismo, con impatto sul comportamento e sulla risposta ai trattamenti [3,4]. Tale approccio offre opportunità per l'identificazione precoce e la stratificazione di fenotipi con esigenze cliniche differenti, guidando i clinici nelle scelte di trattamenti più efficaci. Interventi terapeutici come la modulazione del microbiota intestinale mediante supplementazione probiotica hanno mostrato effetti benefici [5], tuttavia, la variabilità interindividuale del metaboloma, influenzata da fattori genetici, ambientali e dietetici, rappresenta una sfida per la generalizzazione dei risultati.

Seppure i dati finora ottenuti dalla ricerca in tale ambito siano promettenti, risultano ancora discordanti. La validazione di biomarkers affidabili richiede studi longitudinali su ampie coorti per la replicabilità dei risultati. Un approccio multidisciplinare e l'integrazione con algoritmi di intelligenza artificiale potrebbe facilitare la progressiva inclusione di tali tecniche nella prassi clinica.

Bibliografia

1. American Psychiatric Association. (2022). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed., text rev.). American Psychiatric Publishing.
2. Siracusano M, Arturi L, Riccioni A, et al. Metabolomics: Perspectives on clinical employment in autism spectrum disorder. Int J Mol Sci 2023;24:13404. https://doi.org/10.3390/ijms241713404
3. Mussap M, Siracusano M, Noto A, et al. The urine metabolome of young autistic children correlates with their clinical profile severity. Metabolites 2020;10:476. https://doi.org/10.3390/metabo10110476
4. Altieri L, Neri C, Sacco R, et al. Urinary p-cresol is elevated in small children with severe autism spectrum disorder. Biomarkers 2011;16:252-60. https://doi.org/10.3109/1354750X.2011.555595
5. Mazzone L, Dooling SW, Volpe E, et al. Precision microbial intervention improves social behavior but not autism severity: A pilot double-blind randomized placebo-controlled trial. Cell Host Microbe 2024;32(1). https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.11.021

Reccensione

(Ri)trovato in libreria: letture da riscoprire

Un salto al cinema: rappresentazioni del disagio infantile, da oggi a ieri, andata e ritorno

a cura di Caterina Zanus, Guido Catalano e Carlo Alberto Quaranta

Cari lettori, per questo numero del Giornale, la rubrica *Recensioni libri* ha scelto di portarvi al cinema. Una recente, moderna, produzione, che vi consigliamo, ci porta a riflettere su quanto e come è cambiata nel tempo la rappresentazione del mondo infantile e dei suoi colori, laddove il bianco-e-nero, purtroppo, non è solo il ricordo di capolavori del passato.

Il cinema, in quanto medium culturale privilegiato, ha sempre avuto un ruolo centrale nella rappresentazione della realtà, restituendo immagini emblematiche dell'infanzia e delle sue difficoltà. Nel corso dell'ultimo secolo, l'evoluzione delle narrazioni cinematografiche ha riflettuto il progressivo mutamento delle concezioni sulla salute mentale e sulle pratiche educative, testimoniando una crescente sensibilità verso le problematiche psico-emotive vissute dai bambini. Il linguaggio filmico si è adattato ai cambiamenti della società, elaborando soluzioni visive e narrative capaci di restituire la complessità del mondo infantile.

Numerosi registi hanno affrontato il tema dell'infanzia, adottando approcci estetici e narrativi spesso innovativi proprio per poterne rappresentare al meglio la complessità. Esempi interessanti sono Boyhood (2014), di Richard Linklater, che segue per undici anni la crescita di un bambino, documentandone le difficoltà emotive e relazionali attraverso una narrazione realistica e immersiva, e Il labirinto del fauno (2006), di Guillermo del Toro, che invece utilizza l'immaginario visivo gotico-fantasy tipico del suo Cinema per rappresentare il trauma della guerra civile spagnola dal punto di vista di una bambina, evidenziando il potere dell'immaginazione come possibile strumento di sopravvivenza psicologica in situazioni estreme.

All'interno di questo contesto più ampio, il cinema francese ha saputo fornire letture significative del disagio infantile, contribuendo alla costruzione di una memoria collettiva sulle condizioni di vita dei bambini in diverse epoche. Davanti a una produzione così ricca, cogliamo l'occasione per condividere alcuni spunti di riflessione che nascono accostando due film distanti nel tempo e nel linguaggio utilizzato, ma che sono accomunati dall'intento di raccontare al grande pubblico la sofferenza infantile e le sue implicazioni educative e sociali.

I 400 colpi di François Truffaut, del 1959, è un'opera che appartiene al genere della Nouvelle Vague, ritratto autentico della condizione infantile nella Francia del secondo dopoguerra. Il protagonista, Antoine Doinel, è un ragazzino ribelle e incompreso, e il suo disagio psicologico è amplificato da un ambiente familiare negligente e da un sistema educativo severo e punitivo. La regia di Truffaut, con l'uso di inquadrature lunghe e camera a mano, avvicina il film al neorealismo, conferendo alla narrazione una forte impronta documentaristica.

Il film denuncia l'inefficacia delle istituzioni educative e rieducative, che interpretano il comportamento problematico di Antoine esclusivamente in chiave disciplinare, senza riconoscere il peso delle sue difficoltà interiori. Tuttavia, lo sguardo del regista non si limita a una critica del sistema: attraverso un racconto empatico e intimista, Truffaut dà voce alla solitudine e all'alienazione di un bambino che non trova spazio per esprimere i propri bisogni emotivi. La celebre sequenza finale, con l'immagine sospesa di Antoine di fronte al mare, simbolizza il desiderio di libertà ma anche l'incertezza del futuro, lasciando aperto il destino del protagonista. Immagine sospesa in cui sembra davvero di non sapere più chi sia a guardare in camera: se Antoine, il ragazzino che nel film ne ha combinate di tutti i colori, o l'attore, quel Léaud che interpreta Antoine, e che diventerà un giovane adulto nei suoi film successivi, e che si dice Truffaut avesse selezionato ai provini proprio per la sua spavalderia e quell'aria un po' ribelle in cui il regista aveva ritrovato forse anche un po' se stesso.

Più di cinquant'anni dopo, La mia vita da Zucchina affronta il tema del disagio infantile con una sensibilità differente, rispecchiando il mutamento delle prospettive educative e psicologiche. Il film d'animazione di Claude Barras, realizzato in stop-motion, narra la storia di un gruppo di bambini accolti in una casa famiglia, ognuno con un passato segnato da esperienze traumatiche. Attraverso un'estetica delicata e uno stile narrativo che mescola dolcezza e

realismo, l'opera esplora le dinamiche affettive tra i piccoli protagonisti, mettendo in luce la possibilità di costruire legami riparativi nonostante le avversità.
Rispetto a I 400 colpi, in cui la solitudine di Antoine resta irrisolta, La mia vita da Zucchina propone un orizzonte più ottimistico: il disagio infantile non viene negato, ma il racconto enfatizza la capacità di resilienza e la forza del supporto comunitario. Se nel film di Truffaut le istituzioni appaiono distanti e punitive, nell'opera di Barras emerge un modello educativo più attento, che valorizza l'affettività e la comprensione, segno comunque di un mutamento sociale e culturale che, nonostante le criticità, è riuscito a mutare andando incontro alle esigenze dei tempi.
Lungi dall'intenderlo come un confronto tra questi due film (impossibile paragonare il capolavoro di Truffaut -o forse dovremmo dire della coppia Léaud-Truffaut?- a qualsiasi altro prodotto del cinema), osservare in prospettiva prima I 400 colpi e poi La mia vita da Zucchina ci permette di mettere in evidenza un'evoluzione significativa nella rappresentazione del disagio infantile. Truffaut offre un ritratto amaro e realistico dell'infanzia problematica, sottolineando il senso di alienazione e la rigidità delle istituzioni. Barras, invece, propone una prospettiva più inclusiva e costruttiva, suggerendo la possibilità di ambienti favorevoli alla crescita affettiva e psicologica dei bambini.
Questa trasformazione potrebbe aiutare a cogliere un cambiamento nella percezione sociale dell'infanzia: se nella percezione negli anni '50 il bambino problematico rappresentava un soggetto da correggere, la sensibilità moderna tende a riconoscerne le specificità e a valorizzarne le risorse. Il cinema si è fatto interprete di questa evoluzione, passando dalla denuncia di una visione punitiva e individualizzante del disagio infantile a una narrazione che premia una visione moderna dell'accoglienza dei bisogni infantili, più orientata alla comprensione e al supporto, che nel caso de La mia Vita da Zucchina avviene proprio grazie a quelle Istituzioni contro cui Truffaut implicitamente puntava il dito.
Analizzare insieme queste opere apparentemente così distanti nei tempi, toni e modalità di rappresentazione ci permette di toccare con mano, seppur indirettamente, il mutare dei tempi e delle sensibilità: se in passato il disagio infantile era spesso trattato (e quindi rappresentato) in termini di devianza o conflitto con l'autorità, oggi il racconto cinematografico tende a riconoscerne la complessità e a suggerire risposte educative più inclusive. Il cinema, in questo senso, non è solo un riflesso delle concezioni sociali del tempo, ma potrebbe anche essere uno strumento di sensibilizzazione capace di stimolare nuove prospettive pedagogiche e culturali.