

Disturbo dello spettro autistico: insight sul fenotipo femminile

Intervista di Patrizia Neri¹ a Sara Calderoni² e Antonio Narzisi³

¹Pediatra Gruppo Pediatria di Genere ACP

²IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa; Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

³IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa

L'intervista si focalizza su alcuni aspetti dei disturbi dello spettro autistico che stanno emergendo nel dibattito scientifico e al momento oggetto di ulteriori approfondimenti.

Il numero di persone affette da disturbi dello spettro autistico (ASD) è aumentato significativamente negli ultimi decenni. La metodologia di rilevazione dei casi influisce sul rapporto di prevalenza M/F. Studi di popolazione hanno aumentato la percentuale di femmine identificate, suggerendo la presenza di una quota di femmine con ASD non diagnosticata o con diagnosi errata, in particolare tra gli individui ad alto funzionamento. I fattori biologici-genetici e culturali-ambientali contribuiscono alla diversa prevalenza tra i generi. Alcuni studi dimostrano come le femmine con ASD (fASD) presentino maggiori alterazioni genetiche rispetto ai maschi con ASD (mASD). La teoria del "cervello maschile estremo" postula che gli individui con ASD abbiano uno stile cognitivo maschile estremo. I fattori culturali e ambientali portano ancora oggi a considerare l'ASD come un disturbo tipicamente maschile: di conseguenza, la presenza di sintomi autistici nelle bambine potrebbe non essere riconosciuta, contribuendo così a una ridotta individuazione. L'"effetto camouflage" si riferisce alla capacità delle persone con disturbi dello spettro autistico di mascherare i loro problemi sociorelazionali imitando comportamenti neurotipici. Questo mascheramento richiede enormi sforzi cognitivi e può portare a stress e problemi di salute mentale. Il camouflage può anche indurre un ritardo nella diagnosi. Pertanto una migliore comprensione di questo meccanismo potrebbe aiutare a identificare i segni di ASD in modo più precoce e accurato.

The number of people with Autism Spectrum Disorders (ASD) has increased significantly in recent decades. Case detection methodology affects the M/F prevalence ratio. Population studies have increased the proportion of females identified, suggesting the presence of a proportion of females with undiagnosed or misdiagnosed ASD, particularly among high-functioning individuals. Biological-genetic and cultural-environmental factors contribute to the different prevalence between genders. Some studies showed that females with ASD (fASD) exhibit greater genetic alterations than males with ASD (mASD). The "extreme male brain" theory postulates that individuals with ASD have an extreme male cognitive style. Cultural and environmental factors still lead to ASD being viewed as a typically male disorder: therefore, the presence of autistic symptoms in girls may go

unrecognized, thus contributing to reduced detection. The "camouflage effect" refers to the ability of people with autism spectrum disorders to mask their social-relational problems by mimicking neurotypical behaviors. This masking requires enormous cognitive effort, and can lead to stress and mental health problems. Camouflage can also induce a delay in diagnosis: a better understanding of this mechanism could therefore help to identify signs of ASD more accurately.

Introduzione

La prevalenza dei disturbi dello spettro autistico (ASD) è aumentata notevolmente negli ultimi decenni, considerando che nel 1970 era riportata una prevalenza di 1:10.000 negli Stati Uniti, mentre gli ultimi dati indicano una prevalenza di 1:36 [1]. In Italia solo recentemente è stato eseguito un rigoroso studio di prevalenza che ha identificato la presenza di ASD in un bambino su 87 di età compresa tra i 7 e i 9 anni [2]. Fin dalle prime descrizioni dell'autismo come categoria diagnostica a sé stante, è stata riportata una maggiore prevalenza del disturbo nei maschi. Infatti, nel 1943 lo psichiatra infantile Leo Kanner ha identificato 11 bambini con "autismo infantile" di cui 8 maschi e 3 femmine, mentre nel 1944 il pediatra Hans Asperger ha descritto 4 ragazzi, tutti di sesso maschile, con intelligenza e linguaggio preservati, ma che mostravano comportamenti di tipo autistico. Tutti gli studi epidemiologici successivi hanno confermato una prevalenza dell'ASD più pronunciata nei maschi che risulta indipendente dalla provenienza geografica e dall'etnia della popolazione esaminata, con un rapporto di prevalenza maschi/femmine (M/F) circa di 4:1.

Come cambiano i dati epidemiologici in base al genere?

La prevalenza dell'ASD nei maschi e nelle femmine appare modulata dal funzionamento cognitivo (M/F circa 2:1 nell'ASD con disabilità intellettiva; fino a 11:1 nell'ASD senza compromissione intellettiva) e dall'età del campione considerato (M/F quasi 5:1 nei bambini e adolescenti; circa 2:1 negli adulti). Inoltre, anche la metodologia di rilevazione dei casi influisce sul rapporto di prevalenza M/F, in base a una recente revisione sistematica e metanalisi [3]. In particolare, il rapporto di prevalenza M/F è 4,56:1 quando i casi di ASD sono stati identificati a partire da registri clinici/scolastici preesistenti, mentre scende a 3,25:1 quando i casi di ASD sono stati attivamente selezionati partendo dalla popolazione generale. Il fatto che uno screening dell'ASD sull'intera popolazione aumenti la percentuale di femmine identificate suggerisce la presenza di una quota di femmine con ASD non diagnosticata o con diagnosi errata, in particolare tra gli individui ad alto funzionamento. Tale dato è in linea anche con la riduzione della discrepanza M/F all'aumentare dell'età, espressione della difficoltà tutt'oggi presente a diagnosticare le femmine precocemente.

Da cosa può essere spiegata la diversa prevalenza dell'ASD nei maschi e nelle femmine?

A oggi, i meccanismi alla base della diversa prevalenza dell'ASD nei maschi e nelle femmine sono ancora oggetto di studio. È probabile che alla base vi sia un modello multifattoriale, in cui i fattori di rischio genetici e ambientali interagiscono con assetti ormonali e immunologici che differiscono in base al sesso, determinando in ultima analisi una prevalenza dell'ASD più pronunciata nei maschi.

I molteplici fattori che contribuiscono alla diversa prevalenza tra i generi possono essere raggruppati in due categorie: da un lato aspetti biologico-genetici; dall'altro fattori culturali e ambientali.

In particolare, a sostegno degli aspetti biologico-genetici sono state proposte due teorie esplicative non mutuamente esclusive:

1. il modello di suscettibilità differenziale, secondo il quale sono presenti fattori di rischio specifici per i maschi o fattori protettivi specifici per le femmine che rendono i maschi più predisposti all'ASD rispetto alle femmine. In tal senso, vari studi di genetica supportano l'“effetto protettivo femminile” (FPE) dal momento che dimostrano come le femmine ASD presentino maggiori alterazioni genetiche rispetto ai maschi ASD: più mutazioni *de novo*, sia variazioni del numero di copie (CNVs) (cioè delezioni o duplicazioni di regioni cromosomiche), sia mutazioni puntiformi con effetto deleterio (cioè la sostituzione di un amminoacido con un altro che si traduce in una perdita di funzione del gene);
2. la teoria del “cervello maschile estremo” (Extreme Male Brain, EMB), elaborata dallo psicologo britannico Simon Baron-Cohen, postula che gli individui con ASD abbiano uno stile cognitivo maschile estremo che favorisce le capacità di sistematizzazione rispetto a quelle empatiche, riconducibile all'effetto mascolinizante sul cervello in via di sviluppo dell'elevata esposizione prenatale al testosterone. A sostegno di tale ipotesi, l'aumento dei livelli di testosterone fetale è stato collegato a successive diagnosi di ASD in un campione derivato dai registri di popolazione [4].

I fattori culturali e ambientali sono quelli che portano ancora oggi a considerare l'autismo come un disturbo tipicamente maschile. Nell'immaginario collettivo, il bambino autistico è rappresentato come un maschio con interessi circoscritti “maschili” (dinosauri, treni), o che si focalizza sui dettagli (anche in questo caso gli esempi classici fanno riferimento a giochi tipicamente maschili, come girare ripetutamente la ruota di una macchinina). A questo proposito, un importante studio britannico evidenzia come le femmine con ASD arrivano più facilmente all'attenzione clinica nel caso abbiano dei disturbi concomitanti di tipo intellettivo, comportamentale o emotivo, mentre nei maschi non è necessaria la presenza di tali comorbidità affinché siano portati in consultazione [5]. Viceversa, la presenza di sintomi autistici nelle bambine potrebbe non essere riconosciuta e i deficit sociali potrebbero non destare particolare preoccupazione ed essere interpretati da genitori e insegnanti come tratti caratteriali di timidezza, introversione, ansia nelle situazioni sociali. Questi aspetti possono contribuire a determinare una ridotta individuazione delle femmine con ASD.

Da qualche tempo si sente parlare di effetto camouflaging: di cosa si tratta?

A molte persone i segni e i sintomi dell'ASD vengono rilevati in ritardo ed essi, pertanto, possono “volare” sotto il radar diagnostico per diversi anni. In parte, ciò accade a causa delle strategie apprese da questi individui per mascherare i problemi sociorelazionali, a differenza di individui che vengono diagnosticati durante l'infanzia. I soggetti con una diagnosi tardiva frequentemente possono soffrire di disagio psicologico a causa dello stress a lungo termine causato dall'adattamento forzato alla vita sociale quotidiana [6]. Essi possono sviluppare meccanismi di coping disfunzionali dovuti sia al ridotto supporto ambientale sia alla pressione per adattarsi alla comunicazione sociale neurotipica.

Uno di questi meccanismi di coping consiste nell'essere in grado durante le interazioni sociali di “camuffare” le proprie difficoltà sociorelazionali [6], ovvero di mascherare azioni che possono essere ritenute socialmente inappropriate per “comportarsi artificialmente” o assumere atteggiamenti sociali considerati neurotipici. Fingono, in altre parole, di non essere autistici. Alcuni esempi di camouflaging possono essere: a) forzarsi a mantenere il contatto visivo durante la conversazione; b) usare frasi apprese o battute prepreparate durante una conversazione; c) imitare le azioni sociali degli

altri, le espressioni facciali o i gesti e apprendere ed eseguire rigidi script sociali.

Di conseguenza, è possibile per questi individui imparare a parlare consapevolmente in modo più discreto e/o non essere troppo vicini a un altro individuo e/o non fare osservazioni personali, modellando le loro azioni su un pari neurotipico, al fine di ottenere maggiore approvazione. In termini di benessere psicologico, tuttavia, i resoconti autobiografici indicano che il camouflaging può anche avere un costo molto alto in termini di stress.

Perché?

Perché esso necessita di un enorme sforzo cognitivo, può portare a un aumento dello stress e persino a un crollo evolutivo innescato dal sovraccarico sociale che può determinare ansia, depressione e persino effetti negativi sulla crescita della propria identità [6].

Studi di popolazione hanno suggerito che alle ragazze viene più spesso diagnosticato l'ASD quando sono più grandi [7] e meno prontamente degli uomini, a meno che i problemi comportamentali o cognitivi, come abbiamo detto in precedenza, non siano in comorbidità [8]. Insieme ad altri potenziali “fenotipi di autismo femminile”, migliorare la nostra comprensione del camouflaging potrebbe promuovere ulteriormente il riconoscimento dei segni e dei sintomi diagnostici, migliorando il rilevamento anche delle forme più difficili da diagnosticare di ASD.

Sebbene il camouflaging sia stato spesso identificato come una delle caratteristiche chiave delle ragazze con ASD, la ricerca scientifica sistematica è stata sorprendentemente limitata [6].

Cosa dice la letteratura scientifica sul camouflaging?

In linea generale la letteratura ci sta informando della presenza di un fenotipo comportamentale che fino a pochi anni fa non contemplavamo. Per esempio, nello studio del 2014 condotto da Hiller et al. [9] le ragazze con ASD avevano maggiori probabilità di integrare comportamenti non verbali e verbali, avevano una migliore immaginazione, avevano maggiori abilità nel conversare e nell'iniziare (ma non mantenere) amicizie. Queste caratteristiche avevano avuto un impatto ecologico, poiché gli insegnanti della scuola avevano riferito molte meno preoccupazioni per le ragazze (rispetto ai ragazzi) con ASD riguardo alle abilità sociali, alle amicizie e alla esternalizzazione dei problemi comportamentali. Nel 2014 Head et al. [10] hanno ipotizzato che le femmine con ASD avrebbero mostrato abilità sociali migliori rispetto ai maschi con ASD nei test che valutavano l'amicizia e il funzionamento sociale. Nel 2016, Rynkiewicz et al. [7] hanno evidenziato che le ragazze con ASD tendevano a usare i gesti in modo più vivido rispetto ai ragazzi con ASD durante le attività dimostrative dell'ADOS-2. Nel 2016 Tierney et al. [11] hanno intervistato 10 ragazze adolescenti con ASD sulle sfide sociali associate all'adolescenza. Queste ragazze hanno riferito di avere sviluppato, negli anni, strategie esplicite per la gestione delle relazioni sociali, in particolare l'imitazione e il camouflaging. Nel 2019 Schuck et al. [12] hanno messo a fuoco che il camouflaging è risultato più comune nelle femmine con ASD rispetto ai maschi. Inoltre, il camouflaging era correlato negativamente con l'espressività emotiva nelle femmine, ma non nei maschi, con ASD. Questi risultati rafforzano il dato del camouflaging più comune nelle femmine e si aggiungono alla letteratura su come il camouflaging può essere diverso nelle femmine rispetto ai maschi.

Cosa è bene sapere

- La diagnosi di ASD ritardata o omessa nelle femmine ha un impatto negativo sia sull'intervento riabilitativo, che dovrebbe essere precoce e personalizzato, sia sulla possibilità

di usufruire di una consulenza genetica per i genitori, al fine di valutare il rischio di ricorrenza del disturbo.

- Viceversa, una diagnosi tempestiva e appropriata può fornire ai genitori una spiegazione delle difficoltà incontrate nella vita quotidiana dalle loro figlie, un adeguato sostegno in ambito scolastico, una maggiore tutela rispetto a episodi di esclusione, discriminazione e bullismo.
- Inoltre, la diagnosi di ASD può consentire alle bambine e alle ragazze con ASD di ricevere la preparazione e la formazione necessarie – adattate al loro funzionamento cognitivo – per far fronte a possibili problematiche, tra cui episodi di abuso o molestie fisiche, sessuali e emotive.
- La transizione adolescenziale può infatti risultare particolarmente problematica per le femmine con ASD, con difficoltà a adattarsi ai cambiamenti puberali riguardanti la trasformazione fisica, le pulsioni sessuali e la crescente autonomia. Anche le interazioni con i pari diventano in adolescenza più complesse, e si arricchiscono di un “linguaggio non letterale”: i modi di dire, i sottintesi, l'ironia, il sarcasmo, l'inganno e le metafore risultano particolarmente difficili da decifrare per queste ragazze. Inoltre, la possibile difficoltà di capire le intenzioni malevole dell'altro fa sì che queste ragazze possano risultare ingenuo e quindi a rischio di essere manipolate o raggirate.
- Identificare precocemente le situazioni di camouflage può ridurre la comparsa di comorbidità psichiatrica.
- Infine, per i soggetti ad alto funzionamento, la diagnosi potrebbe fornire una spiegazione delle problematiche socio-relazionali sperimentate, chiarendo il motivo per cui incontrano difficoltà a interagire con le persone e a integrarsi, e può quindi in ultima analisi determinare una riduzione del senso di colpa e dei vissuti di inadeguatezza. ■

Questo studio è stato in parte supportato dal Ministero della Salute attraverso il finanziamento concesso all'IRCCS Stella Maris per l'attività di Ricerca Corrente e 5 × 1000.

Bibliografia

1. Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. *MMWR Surveill Summ.* 2023 Mar 24;72(2):1-14.
2. Narzisi A, Posada M, Barbieri F, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in a large Italian catchment area: A school-based population study within the ASDEU project. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2018 Sep 6;29:e5.
3. Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2017 Jun;56(6):466-474.
4. Baron-Cohen S, Auyeung B, Nørgaard-Pedersen B, et al. Elevated fetal steroidogenic activity in autism. *Mol Psychiatry.* 2015 Mar;20(3):369-76.
5. Dworzynski K, Ronald A, Bolton P, Happé F. How different are girls and boys above and below the diagnostic threshold for autism spectrum disorders? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry actions Search in PubMed Search in NLM Catalog Add to Search.* 2012 Aug;51(8):788-97.
6. Lai MC, Lombardo MV, Auyeung B, et al. Sex/gender differences and autism: setting the scene for future research. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2015 Jan;54(1):11-24.
7. Rynkiewicz A, Schuller B, Marchi E, et al. An investigation of the “female camouflage effect” in autism using a computerized ADOS-2 and a test of sex/gender differences. *Mol Autism.* 2016 Jan 21;7:10.
8. Lai MC, Lombardo MV, Pasco G, et al. A behavioral comparison of male and female adults with high functioning autism spectrum conditions. *PLoS One.* 2011;6(6):e20835.
9. Hiller RM, Young RL, Weber N. Sex differences in autism spectrum disorder based on DSM-5 criteria: evidence from clinician and teacher reporting. *J Abnorm Child Psychol.* 2014 Nov;42(8):1381-93.
10. Head AM, McGillivray JA, Stokes MA. Gender differences in emotionality and sociability in children with autism spectrum disorders. *Mol Autism.* 2014 Feb 28;5(1):19.
11. Tierney S, Burns J, Kilbey E. Looking behind the mask: Social coping strategies of girls on the autistic spectrum. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2016;23:73-83.
12. Schuck RK, Flores RE, Fung LK. Brief Report: Sex/Gender Differences in Symptomology and Camouflaging in Adults with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2019 Jun;49(6):2597-2604.

sara.calderoni@fsm.unipi.it