

Autismo e spettro autistico

PAOLO CURATOLO

Neuropsichiatria infantile, Università "Tor Vergata", Roma

L'autismo, disturbo pervasivo dello sviluppo, è il buco nero della neuropsichiatria infantile. Non solo manca l'identificazione di un difetto molecolare o neurostrutturale comune alle numerose condizioni che predispongono alla malattia, ma è difficile perfino intendere appropriatamente quello che è il perno fenomenologico del disturbo: l'incapacità di avere rapporti sociali; sicché di fronte all'autismo siamo noi a sentirci alieni.

Il termine **autismo**, che deriva dal greco "autòs", "rinchiuso in se stesso", è stato utilizzato per la prima volta nel 1911 da Bleuler per indicare una componente della schizofrenia. Il suo ingresso nella medicina ha avuto inizio solo più tardi con Kanner: nel 1943 egli utilizzò il termine per identificare un gruppo di 10 bambini, alcuni dei quali con crisi epilettiche, che presentavano un'incapacità a stabilire relazioni con i loro genitori e/o parenti, ritardo nello sviluppo del linguaggio verbale, ecolalie, stereotipie, assenza di immaginazione. Kanner, inoltre, diede un'interpretazione eziologica: questi bambini erano autistici perché i loro genitori e, in special modo, le madri, erano freddi e insensibili: si parlava, pertanto, di "madri frigorifero". Questa teoria eziologica fu confermata da altri Autori; per questo, l'unico trattamento terapeutico proposto per un ventennio è stata la terapia psicanalitica.

Nello stesso periodo, Asperger descrisse una patologia simile e attualmente il termine "sindrome di Asperger" è utilizzato per indicare persone con disturbo pervasivo, con un buon livello intellettuale e un linguaggio ben sviluppato. Agli inizi degli anni Sessanta vari Autori iniziavano a osservare che bambini autistici presentavano segni di disfunzioni neurologiche "hard" sia all'osservazione clinica (crisi epilettiche, deficit nella coordinazione

AUTISM AND AUTISTIC SPECTRUM

(Medico e Bambino 2004;23:621-629)

Key words

Autism, Genetics, Neurobiology

Summary

The prevalence of the classical form of autism is about 1:1000, but it may be as high as 1:250 if atypical forms and the so-called high function forms, such as Asperger syndrome, are included. An increasing trend has been observed over the last two decades but it is not clear to which extent this is the consequence of better diagnosis. On the contrary, we can exclude that measles vaccination is associated with the syndrome (in fact cases are more frequent among the non immunized children). Autism is a genetic disease, but concordance between homozygous twins is less than 100%. This fact, together with the frequent observation of peculiar psychological features in first degree relatives, suggests that autism is an oligo-genetic condition. There are no definite guidelines for the management of autism. However, most subjects do benefit from medical treatment and from educational support, and a significant minority of patients achieves a reasonable autonomy.

motoria) che agli esami strumentali (EEG, TC e in seguito RMN, PEV, BAEP, PET, SPECT)¹.

Nel 1964 Rimland pubblicava il primo lavoro sull'autismo nel quale sosteneva un'ipotesi eziologica organica e, qualche anno dopo, Delacato, confermando questa teoria, suggeriva una terapia riabilitativa basata sul ruolo del genitore come primo terapeuta del figlio anziché la psicoterapia.

CHE COS'È L'AUTISMO?

Mentre, da una parte, è relativamente facile riconoscere nel suo insie-

me il comportamento alienante del soggetto autistico, è assai più difficile individuarne e definirne il tratto costitutivo, fondamentale.

Pennington e Ozonoff, nel 1996, hanno proposto un modello in cui l'autismo è visto come una condizione di difetto delle funzioni esecutive, che comprendono la capacità di risolvere problemi, di avere un approccio flessibile alle situazioni esterne, di pianificazione (difetti presenti anche nei genitori e correlabili a specifiche funzioni corticali)^{2,3}.

Un secondo modello individua nell'autismo un difetto di coerenza interna, un difetto di attenzione nei riguardi

della realtà e una inadeguata comprensione sociale⁴.

Il modello attualmente prevalente individua come caratteristica fondamentale dell'autismo la mancanza di una "teoria della mente" che permette al soggetto autistico di "capire gli altri". L'incapacità di sviluppare al proprio interno questa teoria sarebbe alla base della difficoltà dei soggetti autistici di cogliere i contenuti mentali dell'autore, le sue emozioni, e quindi di provare empatia per gli altri⁵.

Attualmente, secondo il DSM IV-TR (*Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali*, 2002), l'autismo viene descritto tra i disturbi pervasivi dello sviluppo (PPD) assieme alla sindrome di Asperger, alla sindrome di Rett, al disturbo disintegrativo della fanciullezza, al disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato, o autismo atipico (*Tabella I*).

Il termine di "spettro autistico" è oggi utilizzato comunemente per indicare l'insieme di questi disturbi: il termine suggerisce (e questo non è impossibile sebbene non dimostrato), che esistano tratti genetici in comune tra queste diverse forme, ipotizzando che l'autismo sia una condizione oligogenica.

EPIDEMIOLOGIA, STORIA NATURALE, COMORBILITÀ

Nella popolazione generale la **prevalenza** è di 1/1000 bambini se ci si riferisce all'autismo classico, e si stima essere prossimo 1/250 quando ci si riferisce a forme atipiche come il PPD non altrimenti specificato o la sindrome di Asperger.

La **frequenza** dell'autismo è più alta nei parenti di soggetti affetti (2-6%) che nella popolazione generale. Nei fratelli di soggetti affetti è almeno 50 volte superiore, e il rapporto maschi: femmine è di 4:1.

Nei gemelli omozigoti la concordanza è prossima al 90%, un valore che indica da una parte un fortissimo ruolo del genoma (per cui si può senz'altro affermare che l'autismo è prima di tutto una malattia genetica), dall'altra una malattia a penetranza-espressività incompleta ed è quindi soggetta a fattori

I CRITERI DIAGNOSTICI DEL DSM IV-TR

- A.** Un totale di 6 (o più) voci da (1), (2) e (3) con almeno 2 da (1) e 1 ciascuno da (2) e (3):
1. Compromissione qualitativa dell'interazione sociale, manifestata con almeno 2 dei seguenti:
 - a) Marcata compromissione nell'uso di svariati comportamenti non verbali, quali lo sguardo diretto, l'espressione mimica, le posture corporee e i gesti che regolano l'interazione sociale;
 - b) Incapacità a sviluppare relazioni con i coetanei adeguate al livello di sviluppo
 - c) Mancanza di ricerca spontanea della condivisione di gioie, interessi o obiettivi con altre persone (per esempio, non mostrare, non portare né richiamare l'attenzione su oggetti di proprio interesse)
 - d) Mancanza di reciprocità sociale o emotiva
 2. Compromissione qualitativa della comunicazione, manifestata da almeno 2 dei seguenti:
 - a) Ritardo o totale mancanza dello sviluppo del linguaggio parlato (non accompagnato da un tentativo di compenso attraverso modalità alternative di comunicazione come gesti o mimica)
 - b) In soggetti con linguaggio adeguato, marcata compromissione della capacità di iniziare o sostenere una conversazione con altri
 - c) Uso di linguaggio stereotipato e ripetitivo o linguaggio eccentrico
 - d) Mancanza di giochi di simulazione vari e spontanei, o di giochi di imitazione sociale adeguati al livello di sviluppo
 3. Modalità di comportamento, attività e interessi ristretti, ripetitivi e stereotipati, come manifestato da almeno 2 dei seguenti:
 - a) Dedizione assorbente a uno o più tipi di interessi ristretti, stereotipati anomali o per intensità o per focalizzazione
 - b) Sottomissione del tutto rigida a inutili abitudini o rituali specifici
 - c) Manierismi motori stereotipati e ripetitivi (battere o torcere le mani o il capo, o complessi movimenti di tutto il corpo)
 - d) Persistente ed eccessivo interesse per parti di oggetti
- B.** Ritardi o funzionamento anomalo in almeno una delle seguenti aree con esordio prima dei 3 anni di età: 1) interazione sociale; 2) linguaggio usato nella comunicazione sociale; 3) gioco simbolico o di immaginazione
- C.** L'anomalia non è meglio attribuibile al disturbo di Rett o al disturbo disintegrativo della fanciullezza

Tabella I

genomici multipli e senza dubbio anche a cause ambientali. È interessante, in questo senso, che nell'albero genealogico di soggetti autistici si trovino parenti di primo grado, come già accennato, con carattere bizzarro, con resistenza alle novità, tendenza alla chiusura, alla rigidità, o addirittura con segni sfumati di autismo^{6,9}.

Nella grande maggioranza dei bambini con autismo è presente anche un **ritardo mentale**, che può essere di entità variabile. Possono, pertanto, essere distinti nel gruppo dei bambini autistici quelli ad alto livello di funziona-

mento ("high functioning", come appunto la sindrome di Asperger) e quelli con ritardo mentale importante. I primi presentano familiarità per disturbi depressivi, specie di tipo bipolare, accanto a un quoziente intellettivo normale e a un linguaggio conservato; i secondi presentano, oltre a un ridotto quoziente intellettivo, assenza o grave alterazione del linguaggio, frequenti disturbi neurologici, ma non familiarità per disturbi affettivi. Altri pazienti presentano disturbi intermedi; circa un terzo dei soggetti raggiunge una relativa autosufficienza⁴.

In circa il 30% dei pazienti con autismo possono presentarsi crisi epilettiche. Il rischio è aumentato nell'età del divezzo (2-3 anni) e nella pubertà, inoltre è più alto nei soggetti con ritardo mentale. Tutti i tipi di crisi possono presentarsi: anche se le più frequenti sembrano essere quelle complesse parziali (82%), piuttosto frequenti sono anche quelle generalizzate tonico-cloniche, le miocloniche giovanili, gli spasmi epilettici. Frequenti sono anche le sindromi epilettiche quali la sindrome di Landau-Kleffner, la sindrome di West, l'epilessia del lobo frontale e la sindrome di Kluver-Bucy.

Il sospetto di epilessia deve essere posto quando nella storia clinica del paziente si presentano uno o più dei seguenti segni:

- perdita di contatto con la realtà;
- episodi di aggressività;
- regressione del linguaggio in bambini di età inferiore ai 3 anni;
- modificazione del comportamento dopo la pubertà;
- presenza di sintomatologia depressiva o ansiosa.

Piuttosto alta, soprattutto in pazienti con livello cognitivo adeguato all'età cronologica, è la frequenza di altre patologie psichiatriche: disturbo ossessivo compulsivo, deficit di attenzione, sindrome di Tourette, disturbo bipolare.

Sono molto frequenti alterazioni gravi e precoci dell'alimentazione e del sonno.

EZIOPATOGENESI

Alla base dell'autismo non esiste una singola causa. L'autismo, in ultima analisi, è un fenotipo comportamentale che risulta, nel 70% dei casi, associato a diverse cause biologiche dimostrabili, mentre nel 30% dei casi non è evidenziabile alcuna causa apparente (autismo idiopatico).

Cause o concause ambientali

Molte condizioni si associano al quadro dell'autismo, di cui possono essere considerate cause eziologiche, o soltanto concause, o semplici associa-

zioni, o addirittura effetto (danni pre-perinatali, anomalie cromosomiche, sindromi malformative, infezioni pre-postnatali, malattie metaboliche, lesioni morfologiche e/o strutturali del SNC, deficit sensoriali).

In particolare sono segnalate associazioni con disturbi in gravidanza o con problemi al momento del parto, ma è possibile che essi siano la conseguenza e non la causa della patologia sottostante all'autismo (*Tabella II*)^{7,10}.

Un allarme veramente "pervasivo" è stato lanciato nell'ultimo decennio circa la possibilità che una parte dei casi di autismo fosse l'effetto di un danno vaccinale (vaccino anti-morbilloso). L'ipotesi è stata di recente rigorosamente smentita sulla base di una larghissima ricerca popolazionistica, dalla quale risulta semmai una maggiore prevalenza dei soggetti autistici nella popolazione non vaccinata rispetto alla popolazione vaccinata¹¹.

Anomalie cromosomiche e polimorfismi genetici associati all'autismo

Diversi studi hanno portato al riconoscimento che fattori genetici giocano un ruolo preminente nell'eziopatogenesi dell'autismo¹²⁻¹⁵. Si è già accennato all'associazione dell'autismo con altri disordini genetici e con sindromi cromosomiche, all'alta concordanza del fenotipo in gemelli monoizigoti (90%), e all'alto rischio di parenti di primo grado di sviluppare la patologia e dei familiari di presentare un fenotipo sfumato. Questi dati suggeriscono che il fenotipo autistico risulta da una combinazione tra diversi geni e fattori ambientali.

Molte anomalie cromosomiche sono state riportate nei soggetti con autismo. Due singole anomalie genetiche, la **sindrome dell'X fragile** e la **scle-rosi tuberosa**, sono da sole responsabili del 10% dei casi di autismo; l'auto-

CAUSE E CONCAUSE DELL'AUTISMO

DANNI PRE-PERINATALI	Farmaci (antiepilettici) o sostanze (alcol) Minacce d'aborto, gestosi Incompatibilità materno-fetale Prematurità Aspirazione di meconio Asfissia
SINDROMI MALFORMATIVE	Sindrome dell'X fragile (sito fragile Xq27) Sclerosi tuberosa (cr. 9, cr. 16) Sindrome di Angelman (cr. 15) Sindrome di Williams (cr. 15) Sindrome di Down (cr. 21) Ipomelanosi di Ito Neurofibromatosi (tipo 1, cr. 17) Sindrome di Joubert Sindrome di Moebius Sindrome di Cornelia De Lange Sindrome di Sotos Sindrome di Coffin-Siris
INFEZIONI POST-NATALI	Encefaliti virali: Herpes simplex, Rosolia, Citomegalovirus, HIV
MALATTIE METABOLICHE	Fenilchetonuria Alterazione del metabolismo delle purine Mucopolisaccaridosi
ALTERAZIONI STRUTTURALI DEL SNC	Displasie corticali Tuberi Cisti aracnoidee Idrocefalo
DEFICIT SENSORIALI	Cecità Sordità

Tabella II

P

smo si ritrova associato con particolari frequenza alle mutazioni dei geni TSC1 e TSC2. La sclerosi tuberosa è il più frequente disordine monogenico legato all'autismo: la sua frequenza è 120 volte maggiore nei bambini autistici che nella popolazione generale. Il nostro gruppo ha riportato un'associazione tra la regione 16p13, nella quale è localizzato anche il gene TSC2 della sclerosi tuberosa, e l'autismo¹⁶.

Altra anomalia citogenetica frequente è la duplicazione materna 15q11-q13¹⁷.

Qualche altra indicazione ci può venire dall'associazione di autismo con anomalie genomiche sul braccio lungo del cromosoma 7, in particolare nella regione 7q31¹⁸. In questa regione cromosomica è localizzato anche il gene 5-HT2A del recettore per la serotonina; nella regione 7q22 è locato il gene per la reelina^{18,19}, proteina implicata nella migrazione neuronale e nello sviluppo delle connessioni neurali. Persico e collaboratori¹⁹ hanno trovato una forte associazione tra polimorfismi del gene della reelina e l'autismo.

Altri studi hanno dimostrato l'associazione col polimorfismo del gene per il trasportatore della serotonina 5-HTTLPR nell'autismo così come nei disturbi d'ansia e nei disturbi dell'umore²⁰.

Una ridotta attività dell'adenosina deaminasi ADA - implicata nello sviluppo del sistema immunitario, nel metabolismo delle purine, nella regolazione della crescita neuronale e nei processi di plasticità cerebrale - è stata ritrovata nel plasma dei bambini con autismo rispetto ai controlli. Bottini e collaboratori hanno riportato che l'allele ADA-ASM, che risulta associato a una ridotta attività enzimatica, mostra una maggiore frequenza nei soggetti con autismo rispetto alla popolazione di controllo²¹.

La *Tabella III* illustra le anomalie cromosomiche più frequenti.

L'associazione dell'autismo con diverse cromosomopatie che comportano differenti disturbi citoarchitetturali o funzionali all'encefalo, è coerente con l'idea che non esista un disturbo unico alla base del DDP. Lo stesso termine di disturbo pervasivo dello sviluppo bene

LE ANOMALIE CROMOSOMICHE PIÙ FREQUENTI NELL'AUTISMO

ANOMALIE CROMOSOMICHE	Delezione, traslocazione, inversione dei cromosomi 1, 2, 3, 5, 7q21, 7q22, 9, 13, 15, 16, 17, 18 Duplicazione materna 15q11-q13
SINDROMI MALFORMATIVE	Sindrome dell'X fragile Sclerosi tuberosa Sindrome di Angelman Sindrome di Williams Sindrome di Down Neurofibromatosi

Tabella III

CORRELATI NEUROLOGICI DELL'AUTISMO

LOBO FRONTALE	Rappresentazione dei piani di azione Pianificazione motoria
GANGLI DELLA BASE	Pianificazione ed esecuzione motoria
AMIGDALA	Riconoscimento del contenuto affettivo degli stimoli Interazione sociale Percezione dei movimenti del corpo Associazioni cross-modali Memoria a lungo termine Orientamento agli stimoli sociali Percezione dello sguardo
IPPOCAMPO	Apprendimento e memoria
CERVELLETTO	Variazioni rapide di attenzione

Tabella IV

si adatta a questo concetto. Rimane tuttavia la curiosità di individuare, anche attraverso questa associazione con anomalie cromosomiche e varianti genetiche, alcuni mattoni costitutivi del substrato oligogenico dell'autismo isolato non sindromico, e specialmente delle sue varietà meno devastanti.

Neuropatologia e neurobiologia dell'autismo

Studi di neuroimaging e autoptici hanno permesso di identificare anomalie a carico del sistema limbico (ipocampo, corteccia entorinale, amigdala, corpi mammillari, giro cingolato anteriore) e nella fossa cranica posteriore, in particolare del cervelletto e del tronco cerebrale, e a livello dei lobi frontali. Lesioni di queste aree producono effetti prominenti sulla motivazione, sull'emozione, sull'apprendimento, sulla memoria e sull'interazione sociale, comportamenti anomali nei soggetti con autismo. Il carattere di

queste lesioni suggerisce che le alterazioni dello sviluppo cerebrale siano legate a un'interferenza nei normali processi di sviluppo dei sistemi neurali (migrazione neuronale, differenziazione cellulare, sinaptogenesi, mielinizzazione)^{1,22,23}.

La *Tabella IV* mostra i correlati neurologici che compongono il quadro clinico dei comportamenti dei soggetti con autismo

Negli ultimi anni l'attenzione è stata posta sui sistemi neurotrasmettitoriali. Sono state evidenziate alterazioni in singole sedi della concentrazione dei neurotrasmettitori: serotonina, dopamina, norepinefrina, glutammato/NMDA, GABA e oppioidi. Essi, durante la vita fetale, regolano lo sviluppo e la plasticità del sistema nervoso centrale. Abbiamo peraltro già visto, nel paragrafo precedente, l'associazione dell'autismo con anomalie cromosomiche, e con polimorfismi riguardanti le molecole trasmettitoriali-recettoriali della serina e della reerina^{19,20}.

TEST SCREENING PER IL BAMBINO DI 18 MESI (CHECK LIST FOR AUTISM IN TODDLERS: CHAT)

Cognome Nome
 Data di nascita I somministrazione
 II somministrazione

Sezione A: Domande ai genitori

- | | | |
|---|----|----|
| 1. Al bambino piace essere cullato, fatto saltellare sulla ginocchia? | sì | no |
| 2. Il bambino si interessa agli altri bambini? | sì | no |
| 3. Gli piace arrampicarsi sui mobili o sulle scale? | sì | no |
| 4. Si diverte a fare giochi tipo "cucù o nascondino"? | sì | no |
| 5. Ogni tanto gioca a "far finta" di preparare da mangiare o altro? (gioco simbolico) | sì | no |
| 6. Ogni tanto usa il dito indicando per chiedere qualcosa? | sì | no |
| 7. Ogni tanto usa il dito per indicare interesse per qualcosa, richiamando la vostra attenzione? (attenzione congiunta) | sì | no |
| 8. È in grado di giocare in modo appropriato con i giocattoli (es.: macchine o mattoncini), oltre che metterli in bocca o manipolarli o farli cadere? | sì | no |
| 9. Il bambino ogni tanto vi porge oggetti per mostrarvi qualcosa? | sì | no |

Sezione B: Osservazione diretta

- | | | |
|---|----|----|
| 1. Durante la visita il bambino vi guarda negli occhi? | sì | no |
| 2. È possibile ottenere l'attenzione del bambino, poi indicare con il dito un oggetto interessante dentro alla stanza, dite "oh, guarda, c'è un... (nominare l'oggetto)". Il bambino guarda ciò che voi state indicando? (attenzione congiunta) | sì | no |
| 3. È possibile ottenere l'attenzione del bambino e coinvolgerlo in un gioco di far finta (ad esempio, se con un cucchiaino e un piattino si fa finta di mescolare la pappa, di darla da mangiare al bimbo, fa finta anche lui di farlo o di mangiarla lui stesso, darla alla mamma ecc.?) (gioco simbolico) | sì | no |
| 4. Chiedendogli "dov'è la luce?" o ripetendo la domanda con altri oggetti conosciuti, il bambino indica verso la luce o l'oggetto e contemporaneamente vi guarda in faccia? (attenzione congiunta) | sì | no |
| 5. Il bambino riesce a fare una torre con dei cubetti? Con quanti cubetti? | sì | no |

- A5-B3, A7-B2-B4 = RISCHIO GRAVE DI AUTISMO
 - A7-B4 = RISCHIO MODERATO DI AUTISMO
 - PIU' DI 3 ITEMS DIVERSI DAI PRECEDENTI = SOSPETTO DI DISTURBO DEL LINGUAGGIO
 O RITARDO MENTALE

caso, un fattore ambientale sembra necessario perché la sindrome di esprima: solo così si spiega la incompleta concordanza nei gemelli omozigoti.

È possibile che questo fattore ambientale vada ricercato in eventi o condizioni che interessano il feto e che portano a un disturbo della citoarchitettura neuronale (inquinanti ambientali, infezioni materne, altro), ma non è escluso che questi fattori possano esercitare il loro effetto anche nei mesi di vita extrauterina.

QUADRO CLINICO

I sintomi dell'autismo possono presentarsi sin dalla nascita come un ritardo o un'anomalia nell'acquisizione delle normali tappe dello sviluppo oppure manifestarsi come una tipica regressione delle competenze relazionali e comunicative intorno al secondo anno di vita.

Tali sintomi costituiscono in fondo i criteri essenziali per definire l'autismo, e sono riportati nella *Tabella I*, tratta dal DSM-IV.

Riportiamo di seguito alcune osservazioni fatte dai genitori di bambini autistici:

- è diverso dagli altri figli, non so in che cosa ma è così;
- il suo linguaggio è in ritardo, non parla, non risponde quando lo chiamiamo ma poi è capace di correre da un'altra stanza appena la televisione presenta la pubblicità che a lui piace vedere;
- ripete parole o frasi al posto del linguaggio normale;
- si arrabbia o ride senza un motivo apparente;
- sfugge il mio sguardo e non mi guarda negli occhi;
- quando viene portato in una stanza si disinteressa delle persone presenti e rivolge l'attenzione solo agli oggetti;
- a scuola ha imparato subito i nomi di tutti i bambini, conosce il colore dei loro occhi, il posto in cui ciascuno sedeva e molti altri dettagli di ciascuno ma non entra in relazione con nessuno;

Tabella V

Alcuni studi PET hanno evidenziato nei bambini autistici un'alterazione durante l'infanzia della capacità di sintesi di serotonina, risultati che suggeriscono un ruolo per il gene per il trasportatore della serotonina nell'eziopatogenesi dell'autismo. Forse la più rilevante osservazione in questo senso riguarda la dimostrazione di un'alta concentrazione di serotonina nella piastrine in un terzo circa dei soggetti autistici. Anche questa parzialità costituisce un dato in favore di una disomogeneità genetica e patogenetica negli "autismi". Dati meno consistenti riguardano le alterazioni del metabolismo della serotonina.

In sintesi, l'autismo è una condizione genetica multifattoriale. In un certo numero di casi, l'autismo può essere considerato sindromico e far parte in maniera facoltativa di sindromi cromosomiche o di errori metabolici definiti.

Nei casi di autismo idiopatico, la componente genetica è costituita (come per l'asma) da una somma di varianti a carico di differenti alleli, alcuni dei quali collocati nel cromosoma 7. Queste varianti, separatamente, possono dar luogo a tratti caratteriali "bizzarri" e associate possono dar luogo alla sindrome autistica. Anche in questo

-
- non è interessato a giocare con i giocattoli ed è troppo tranquillo;
 - all'asilo non sa cosa fare con gli altri bambini e resta isolato;
 - picchia i bambini che gli sono vicini senza alcuna ragione;
 - non è molto affettuoso, non ama essere toccato e stretto tra le braccia. Sta sempre accanto a me e non permette che io mi sottragga alla sua vista;
 - insiste sulla stessa routine e si irrita molto quando la si cambia;
 - sembra molto diverso dai suoi coetanei;
 - ha un attaccamento inappropriato agli oggetti. Li ruota in modo ossessivo;
 - non sa giocare a palla ma riesce benissimo nelle costruzioni;
 - non sa indicare con il dito cosa vuole.

DIAGNOSI

Per porre una corretta diagnosi di autismo è necessario valutare il bambino in diversi contesti: in ambito familiare, in quello scolastico, e da solo, nel gioco spontaneo e durante attività strutturate.

Al fine di individuare precocemente i sintomi di un disturbo pervasivo è utile porre alcune domande ai genitori.

- Al bambino piace essere cullato, fatto saltellare sulle ginocchia?
- Il bambino si interessa agli altri?
- Al bambino piace arrampicarsi sui mobili o sulle scale?
- Il bambino si diverte a fare giochi tipo "nascondino"?
- Ogni tanto il bambino gioca a "far finta" di preparare da mangiare o altro?
- Ogni tanto il bambino usa il dito indice per indicare o chiedere qualcosa?
- Ogni tanto il bambino usa il dito per indicare interesse per qualcosa?
- Il bambino è in grado di giocare in modo appropriato con i giocattoli oltre che metterli in bocca o manipolarli o farli cadere?
- Il vostro bambino porge ogni tanto oggetti per farli vedere?

P

PROTOCOLLO DI VALUTAZIONE COMPORIMENTALE

TEST SINTOMATOLOGICI	CARS (<i>Childhood Autistic Rating Scale</i>) ECA (<i>Echelle d'Evaluation du Comportement Autistique</i>), ABC (<i>Autistic Behaviour Checklist</i>)
TEST NORMATIVI	LIPS (<i>Leiter International Performance Scale</i>) Sindrome di Brunet-Lézine
TEST FUNZIONALI	PER-R (<i>Psycho Educational Profile-Revised</i>) APEP-R (<i>Adult and Adolescent Psycho Educational Profile</i>)
INTERVISTE SEMISTRUTTURATE	ADI-R (<i>Autistic Diagnostic Interview-Revised</i>)

Tabella VI

PROTOCOLLO MEDICO

ANAMNESI FAMILIARE, FISIOLÓGICA, PATOLOGICA REMOTA E PROSSIMA	Consanguineità, aborti spontanei, patologie neuropsichiatriche, gravidanza, parto, tappe dello sviluppo psicomotorio e del linguaggio, ritmo sonno/veglia, controllo sfinterico, inserimento scolastico, gioco, socializzazione, comparsa della sintomatologia
ESAME OBIETTIVO NEUROLOGICO	Peso, altezza, circonferenza cranica, segni dismorfici, anomalie cutanee, motricità
ESAMI DI LABORATORIO	Emocromo, azotemia, glicemia, transaminasi, CPK, creatinina, acido lattico e piruvico, TORCH, amminoacidi sierici e urinari, AGA, EMA, Anticorpi antitransglutaminasi, ormoni, cariotipo, X-fragile
INDAGINI STRUMENTALI	EEG di veglia e sonno; TC; RMN; SPECT; PET; potenziali evocati: PEV, BAEP

Tabella VII

LINEE GUIDA PER LE SCELTE FARMACOLOGICHE

CONDOTTE AGGRESSIVE, ECCITAZIONE, ANSIA	<i>Neurolettici</i> : risperidone, olanzapina, aloperidolo <i>Modulatori del tono dell'umore</i> : litio, valproato, carbamazepina
CONDOTTE AUTOLESIVE	<i>Neurolettici</i> : risperidone <i>SSRI</i> : fluoxetina, fluvoxamina
ISOLAMENTO E CHIUSURA RELAZIONALE	<i>Neurolettici</i> : aloperidolo, pimozide e atipici <i>SSRI</i> : fluoxetina, fluvoxamina e clomipramina
IPERATTIVITÀ, IMPULSIVITÀ, DEFICIT DELL'ATTENZIONE	<i>Psicostimolanti</i> : metilfenidato <i>SSRI</i> : fluvoxamina, clomipramina <i>Neurolettici</i> : risperidone, olanzapina, aloperidolo

Tabella VIII

- Il bambino fissa mai gli altri negli occhi?
 - Il bambino reagisce girandosi verso l'adulto che gli indica un oggetto nominandolo?
 - Quando viene chiesto al bambino di indicare la luce o un qualche oggetto, lo indica con il dito e contemporaneamente guarda l'adulto?
 - Il bambino sa fare una torre? Con quanti cubi?
- Un test screening molto semplice, elaborato per il bambino di 18 mesi, è

quello definito con la sigla CHAT, *Check List for Autism in Toddlers* (Tabella V).

È, inoltre, importante una corretta valutazione funzionale, per definire in particolare il livello cognitivo e il funzionamento adattivo.

La Tabella VI illustra il protocollo di valutazione comportamentale.

Risulta di fondamentale importanza un approccio multidisciplinare sia per definire eventuali cause sia per impostare una corretta terapia farmacologica e riabilitativa²⁴.

La Tabella VII illustra il protocollo medico.

TRATTAMENTO TERAPEUTICO

Attualmente non c'è nessuna "cura" per l'autismo, e tantomeno protocolli o linee guida di provata efficacia. Gli interventi medici sono indirizzati a valorizzare le capacità funzionali "residue" del bambino e a ridurre i problemi comportamentali. Questo non toglie che i bambini autistici e la loro famiglia possano e debbano trovare un aiuto. È necessario che la condotta terapeutica sia affidata a gruppi o a persone di solide esperienze, che la terapia debba essere tipicamente intensiva, prolungata e integrata, con associazione di interventi educativi, riabilitativi, funzionali, psicologici, sociali, familiari²⁵.

In questo contesto la terapia farmacologica può soltanto avere come obiettivi le manifestazioni più tipiche e dissimilanti della sindrome, ma anche manifestazioni associate in comorbilità: può dunque migliorare la qualità della vita e fungere da supporto agli altri interventi terapeutici di tipo educativo. Non sembra, invece, poter avere effetti sulla storia naturale del disturbo.

Inoltre è da considerare il rischio di un uso inappropriato e non ancora ben valutato nei suoi effetti negativi del trattamento farmacologico o anche le risposte individuali contraddittorie o la possibilità che l'uso dei medicinali rappresenti di fatto una "copertura" di carenze negli interventi psicoeducativi non condotti in precedenza o non considerati come possibili strumenti per la modificazione dei comportamenti.

MESSAGGI CHIAVE

□ Il disturbo autistico comporta una compromissione grave dell'interazione sociale spontanea, della capacità di comunicazione (nel linguaggio e nel gioco) e nel comportamento.

□ La prevalenza della forma classica è di circa 1/1000, ma arriva almeno a 1/250 se si considerano anche le forme atipiche e quelle cosiddette ad alto livello di funzionamento, come la sindrome di Asperger.

□ Viene segnalato un aumento della sua prevalenza negli ultimi decenni, ma questo è probabilmente solo apparente. La sua associazione con la vaccinazione antimorbillosa è stata negata con sicurezza (è meno frequente tra i vaccinati che tra i non vaccinati).

□ L'autismo ha sicuramente una forte base genetica, ma la sua trasmissione non è rigorosamente mendeliana.

□ La concordanza tra i gemelli omozigoti è significativamente inferiore al 100%, come se il controllo genetico riguardasse una grave fragilità della organizzazione neuronale piuttosto che un difetto tutto-o-niente.

□ Questo, assieme alla presenza di tratti comportamentali o caratteriali sui generis tra i familiari, suggerisce una condizione oligogenetica.

□ Sebbene non esistano linee guida rigorose per l'autismo, e sebbene ogni caso faccia storia a sé, i soggetti autistici si giovano sia di terapia medica di supporto che del sostegno educativo, e una parte non minima dei pazienti raggiunge una soddisfacente autonomia.

La prospettiva è quella di valutare l'efficacia dei trattamenti farmacologici in studi clinici controllati per gruppi omogenei di pazienti²⁶.

La *Tabella VIII* illustra le linee guida per le scelte farmacologiche.

Tra i farmaci possibili, quelli più utilizzati sono i neurolettici, seguiti dagli psicostimolanti, dagli ansiolitici-ipnotici, dagli antidepressivi, dagli antipertensivi e dagli stabilizzatori del tono dell'umore. L'uso di questi farmaci è fortemente influenzato dall'età e dall'entità del ritardo mentale (maggiore in soggetti di età superiori e con ritardo mentale medio o grave).

Tra i neurolettici classici, il più studiato è

l'aloiperidolo: diversi studi hanno mostrato efficacia soprattutto nei riguardi delle stereotipie e della chiusura relazionale. Anche la pimozide sembra avere effetti sull'apatia e l'anergia.

Attualmente vengono utilizzati anche neurolettici atipici come risperidone, olanzapina, clozapina. Essi agiscono sul sistema dopaminergico con un meccanismo simile a quello dell'aloiperidolo ma con un'incidenza minore di effetti extrapiramidali. Inoltre hanno anche un'azione sul sistema serotoninergico.

In particolare, il risperidone agisce come bloccante dei recettori 5HT₂/D₂ con netta prevalenza sui primi; risulta efficace nel ridurre i comportamenti stereotipati, l'aggressività, l'impulsività e, in misura minore, la chiusura relazionale.

Vengono utilizzati anche antidepressivi serotoninergici (SSRI, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), per esempio fluoxetina, fluvoxamina, clomipramina, per migliorare la tendenza all'isolamento e ridurre l'autoaggressività e le stereotipie motorie.

I farmaci che stabilizzano il tono dell'umore, quali litio, valproato, carbamazepina sono usati soprattutto in soggetti che presentano impulsività, iperattività, aggressività eterodiretta e, soprattutto, in sospetto di bipolarità o in soggetti con familiarità per disturbi dell'umore.

Bibliografia

1. Bauman ML. Microscopic neuroanatomic abnormalities in autism. *Pediatrics* 1991; 87: 791-6.
2. Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 1996;37:51-87.
3. Hughes C, Le Boyer M, Bouvard M. Executive functions in parents of children with autism. *Psychol Med* 1997;27:209.
4. Volkmar FR, Pauls D. Autism. *Lancet* 2003; 362:1113.
5. Baron-Cohen S, Ring HA, Bullmore ET, et al. The amygdala theory of autism. *Neuroscience Behav Rev* 2000;24:355-64.
6. Smalley SL, Asanrnow RF, Spence MA. Autism and genetics. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:953-61.
7. Jorde LD, Mason-Brothers A, Waldmann R, et al. The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: genealogical analysis of familial aggregation. *Am J Med Genet* 1990;36:85-8.
8. Jorde LD, Hasstedt SJ, Ritvo ER, et al. Complex segregation analysis of autism. *Am J Med Genet* 1991;49:938-52.

9. Bailey A, Le Couter A, Gottesman I, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995;25(1):63-77.

10. Piven J, Simon J, Chase GA, et al. The etiology of autism: pre- peri and neonatal factors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32 (6):125-63.

11. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, et al. A population based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* 2002;347 (19):1477-82.

12. Szatmari P. The cause of autism spectrum disorders *BMJ* 2003;325:173

13. Smalley SL. Genetic influences in autism. *Psychiatr Clin North Am* 1991;14(1):125-39.

14. Rutter M, Silberg J, O'Connor, Simonoff E. Genetics and child psychiatry: II Empirical research findings. *J Child Psychology and Psychiatry* 1999;40:19-55.

15. Lord C, Cook EH, Leventhal BL, Amaral DG. Autism spectrum disorders. *Neurology* 2000;28:355-63.

16. Curatolo P, De Luca D, Bottini N, et al. Autism in tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol* 2001;16:679.

17. Salmon B, Hallmayer J, Roger T, et al. Absence of linkage and linkage disequilibrium to chromosome 15q11-q13 markers in 139 multiplex families with autism. *Am J Med Genet* 1999;88(5):551-6.

18. Tomblin JB, Nishimura C, Zhang X, Murray JC. Association of developmental language impairment with loci at 7q31. *Am J Hum Genet* 1998;58:757-62.

19. Persico AM, Agruma LD, Maiorani N, et al. Reelin gene alleles and haplotypes as factor predisposing to autistic disorder. *Molecular Psychiatry* 2001;6:150-9.

20. Chugani DC, Muzik O, Behen M, et al. Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. *Ann Neurol* 1999;45:287-95.

21. Bottini N, De Luca D, Curatolo P. Autism: evidence of association with adenosine deaminase genetic polymorphism. *Neurogenetics* 2001;3:111-3.

22. Kemper TL, Baumann N. Neuropathology of Infantile Autism. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57:647.

23. Sveeten TL, Posey DJ, Shekhar A, Mc Dougle CJ. The amygdala and related structures in the pathology of autism. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;71(3):449-55.

24. Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, et al. Practice parameter screening and diagnosis of autism report of the Quality Standard Subcommittee of the American Academy of Neurology of Child Neurology Society. *Neurology* 2000;55:468.

25. National Research Council: Educating Young Children with Autism. Washington DC: National Academic Press, 2001:307.

26. Palermo MT, Curatolo P. Pharmacologic treatment of autism. *J Child Neurol* 2004;19 (3):155-64.