

Digest

CAPIRE L'AUTISMO

UNDERSTANDING AUTISM

Parents and pediatricians in historical perspective

SILVERMAN C, BROSCO JP

Arch Pediatr Adolesc Med 2007;161:392-98

Più che per ogni altra malattia, i genitori dei bambini autistici hanno combattuto, assieme e contro i medici, dure battaglie per dare una base scientifica, cioè per comprendere questo elusivo, terribile, e disumanizzante disturbo. Questa "speciale" categoria di genitori è riuscita: a) a organizzare la ricerca e la raccolta di fondi; b) a costruire reti di ricerca; c) a individuare nuove vie di ricerca; d) a rendere popolari e nello stesso tempo a testare formalmente le terapie empiriche; e) ad anticipare alcune svolte paradigmatiche nella comprensione della malattia. La storia stessa dell'autismo è "speciale". Nasce sessant'anni fa dalla descrizione di una piccola serie di casi da parte di Leo Kanner; diviene subito campo di esercitazioni letterarie e terapeutiche, e considerato effetto di un inconscio rigetto parentale, da parte degli psicanalisti, con Bruno Bettelheim alla testa; torna a essere, nel 1964, con Bernard Rimland, e anche per il naturale rigetto, da parte dei genitori, dell'ipotesi psicanalitica, una malattia neurologica a franca base genetica; e nel 1977 gli studi sui gemelli confermano il ruolo di un forte ma eterogeneo substrato genetico del disturbo autistico (DA).

In tutti questi passi, il ruolo dei genitori è stato quello di protagonista, magari misconosciuto: per Kanner, che utilizzò come fonti primarie le meticolose osservazioni dei genitori; per Rimland, marito e moglie, psicologi sperimentali, che, valutando le atipiche tendenze sociali e intellettuali dei genitori, ipotizzarono per primi l'esistenza di un "fenotipo autistico" presente anche nella popolazione "normale".

Le capacità "autodiagnostiche" e il potenziale contributivo dei genitori dei bambini autistici sono stati formalmente valorizzati, a partire dal 1974, dal *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, in una sezione intitolata "parlano i genitori".

L'osservazione dei genitori, documentata solo nel 2005 con videoregistrazioni, di una regressione, nel corso del primo o dei primissimi anni di vita, in almeno una quota di bambini con DA, con perdita di competenze acquisite (contatto oculare, linguaggio, attenzione congiunta), è stata un altro passo avanti nella conoscenza della storia naturale del disturbo.

La fondazione CAN (*Cure Autism Now*) ha arruolato in una banca genica, *Autism Genetic Resource Exchange*, 400 famiglie e ha raccolto più di 6 milioni di dollari da impegnare in studi di genetica "mirata". Più in là le associazioni dei genitori sono riuscite a ottenere, nel '97, dal *National Institute of Child Health and Development* un finanziamento di 45 milioni di dollari per il *Collaborative Programs of Excellence in Autism*, rinnovato nel 2002 con 60 milioni da spendere in 5 anni. Il CAN e la *National Alliance for Autism Research*, fondata da Rimland, non rappresentano soltanto un gruppo di pressione ma hanno assunto parte attiva nella guida e nella valutazione dei programmi di ricerca, in continua, ulteriore crescita, cercando di coniugare un alto livello di scientificità con la possibilità di ricadute pratiche tempestive.

Tra queste, sono stati soggetti a trial formali gli interventi di te-

rapia comportamentale, primo tra gli altri quello messo in atto da Ivar Lovaas nel 1960, e valutato sperimentalmente nel 1987, centrato, ancora, sul ruolo dei genitori. Sebbene questo tipo di terapia rimanga a tutt'oggi l'unico con qualche dimostrata efficacia, non sono state trascurate osservazioni aneddotiche, ad esempio sulla efficacia di alte dosi di vitamina B6, del magnesio, delle diete di eliminazione, delle diete di detossificazione mediante sostanze chelanti.

Il "buono" di queste ipotesi e di queste ricerche è che, a dispetto della loro discutibile razionalità, esse sono state sottoposte a valutazione con criteri scientifici rigorosi, che, alla fine delle fini, non hanno prodotto risultati generalizzabili, ma, ancora una volta, hanno portato alla conclusione di una eterogeneità patogenetica del DA, per cui, secondo Theodore Page (2000), è probabile che "differenti difetti, di metabolismo, di trasporto, di segnale, di sviluppo, conducano a un difetto comune nei circuiti neurali, responsabile dell'autismo".

È questa una opinione diffusa tra i genitori dei bambini autistici: che esistano dei sottogruppi distinti, con quadri clinici non psichiatrici (per esempio gastrointestinali, o di facilità alle infezioni) che li caratterizzano, e che sia dunque lecito pensare a differenti approcci terapeutici, ciascuno potenzialmente valido per specifiche categorie di pazienti. Un'ipotesi non priva di rischi, ma difficile da smentire a priori. Le penultime e le ultime di queste rincorse sono quella dell'autismo associato a patologia gastrointestinale, dell'autismo che si cura con la secretina, dell'autismo associato alla vaccinazione antimorbillosa, dell'autismo da timerosal.

Ciascuna di queste ipotesi è stata "disproved", con largo e serio uso di risorse; e tutto questo ha finito per produrre una generale ripulsa verso la questione: ma non nei gruppi di genitori, che con l'acribia che li caratterizza, non hanno smesso di impegnarsi con tutto se stessi nella soluzione di questo insolubile problema, delle basi biologiche, delle cause e della cura del DA.

Commento

Comunque si voglia giudicare tutto questo, anche come un mero fenomeno antropologico, facilitato da internet, e dalla formidabile spinta scienziata che caratterizza, almeno in parte, questa nostra epoca, bisogna riconoscere al ruolo giocato dai genitori un peso ben misurabile, nei progressi conoscitivi, non pochi, e di trattamento, purtroppo insufficienti ma non nulli, che sono stati registrati nell'ultimo ventennio. Questo fenomeno partecipativo, attivo, che non riguarda in maniera specialissima l'autismo, ma che è presente per tutte le malattie rare, è stato definito "biosocialità" o "cittadinanza biologica".

Per restare all'autismo, e per riallacciarsi alla sua storia tracciata nell'articolo recensito, oggi presumiamo di aver capito:

- a) che il disturbo autistico, classico, o "disturbo pervasivo dello sviluppo" secondo il DSM-IV, è solo l'iceberg di uno spettro autistico, fatto della somma di più o meno numerosi tratti temperamentali, ciascuno dei quali non è necessariamente negativo;*
- b) che la genetica è un elemento determinante del disturbo autistico, e che però il suo ruolo è quello di un fattore necessario ma non sufficiente (infatti in una percentuale dell'ordine del 10-20% il gemello monozigote di un bambino con AD non "concorda" col fenotipo autistico);*

c) che, dunque, si deve ammettere necessariamente l'intervento di fattori "ambientali" di protezione o di rischio, per il passaggio da genotipo a fenotipo.

Cominciamo dai **tratti temperamentali**. Nel marzo scorso è stato pubblicato in "Oltre lo Specchio" ("Medico e Bambino" 2007;26:194-200) un contributo intitolato "Introduzione alla genetica del comportamento", nel quale veniva spiegato il ruolo, e descritta l'esistenza, di loci il cui polimorfismo può essere considerato responsabile di alcuni "trait" caratteriali ereditabili, sostenuti da polimorfismi genetici (Quantitative Trait Loci, QTL), più o meno espressi nel fenotipo in funzione delle caratteristiche dell'intero genoma, della derivazione materna o paterna di quel determinato polimorfismo, e in più dell'ambiente. Sarebbero questi loci i responsabili, oltre che, in generale, del "temperamento" di ciascuno, anche, in particolare, dell'espressione di uno "spettro autistico", costituito, in ultima analisi, da un eccesso di QTL "buoni", come la tendenza alla scientificità, all'ordine.

L'ipotesi, espressa da uno dei più grandi studiosi dell'autismo, Baron Cohen, è, più o meno, che la somma di molti di questi loci possa produrre l'autismo; che sia possibile definire, in base ai tratti comportamentali, per ciascuno, un Quoziente Autistico (QA); che questo QA esprima l'atteggiamento deterministico (cioè la credenza e la ricerca di un rapporto causa-effetto tra gli eventi, cioè di un atteggiamento scienziato), per cui l'uomo si ritrova ad avere un QA più alto della donna, lo scienziato un QA più alto del non scienziato, il fisico-matematico un QA più alto di uno scienziato di altra branca. È possibile che la società moderna, con la sua alta mobilità, e con la spinta scientifica che possiede, possa favorire un accoppiamento "per somiglianza" (assortative mating) tra due persone con elevato QA dal quale, oggi più facilmente di ieri, possa dunque nascere una prole autistica (Novità in Pediatria Pratica 2006, pag. 19); e che tutto questo possa spiegare l'aumento di 10 volte (da 1-4/10.000 a 10-50/10.000) registrato negli ultimi anni rispetto ai dati di prevalenza registrati pochi decenni fa.

Bene: ecco ora alcune acquisizioni recenti che in parte confermano queste idee (per ciò che riguarda la sommatoria dei loci) e in parte sembrano smentirle (per ciò che concerne la parte dell'assortative mating). Valutando la distribuzione del QA, si riscontra una ereditabilità relativamente elevata (57%) dei tratti autistici, mentre non si conferma l'ipotesi di un "assortative mating" tra consorti (Hoekstra RA, Bartels M, Vervelij CJH, Boomsma DI. Heritability of autistic traits in the general population. Arch Pediatr Adolesc Med 2007;161:372-73).

Inoltre, i fratelli minori dei bambini autistici hanno delle performance mediamente scadenti sia sul piano cognitivo che comu-

nicativo, rispetto ai coetanei (Stone WL, McMahon CR, Yoder PJ, et al. Early social-communicative and cognitive development of younger siblings of children with autistic spectrum disorders. Arch Pediatr Adolesc Med 2007;161:384-90).

E veniamo ora all'altro aspetto della questione: il **danno epigenetico "ambientale"**, apparentemente necessario per trasformare una situazione pre-patologica in un DA conclamato. Si tratta di individuare dei "fattori di rischio" (o, alternativamente, dei "fattori di protezione").

Ricordiamo, innanzitutto, cosa vuol dire "epigenetico": vuol dire dovuto alla "correzione", fatta in punta di matita, del DNA di singole cellule, o di molte cellule, nel nostro caso di neuroni, da parte di eventi lesivi post-concezionali a carico dei gameti dei genitori (ad esempio l'età), oppure di eventi post-concezionali sul DNA di cellule staminali della persona (per esempio la metilazione di singoli nucleotidi), o ancora di altri eventi, sempre post-concezionali ma anche, addirittura, post-natali di forte impatto lesionale (per esempio l'anossia oppure il danno ossidativo).

Ora, ricerche recenti confermano:

- a) che sia l'età avanzata della madre (RR 1,31) sia quella del padre (RR 1,28) rappresentano fattori di rischio indipendenti per il disturbo autistico (Croen LA, Najjar DV, Fireman B, Grether JK. Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders. Arch Pediatr Adolesc Med 2007; 161:334-40);
- b) fattori di rischio indipendenti risultano anche il basso peso alla nascita, la durata della gravidanza, l'ipossia neonatale (Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism. Arch Pediatr Adolesc Med 2007; 161:326-33);
- c) infine, è un fattore di rischio la presenza, nella madre, dell'aplotipo P1 della glutatione-S-transferasi (GSTP1), un gene candidato di suscettibilità, per la sua distribuzione nei tessuti e per il suo ruolo facilitante lo stress ossidativo e disturbante il metabolismo xenobiotico (Williams TA, Mars AE, Buyske SG, et al. Risk of autistic disorder in affected offspring of mothers with a glutathione S-transferase P1 haplotype. Arch Pediatr Adolesc Med 2007;161:356-61).

In conclusione, i dati riferiti sembrano confermare che il DA è l'effetto di una sommatoria di geni QTL, sulla espressività dei quali devono intervenire, per produrre la malattia, in epoca pre o post-concezionale, uno o più fattori epigenetici, correlati alla presenza di alleli di suscettibilità nella madre, e/o all'età dello spermatozoo e/o dell'ovocellula, e/o a disturbi occorsi durante la gravidanza o nel parto.