Disturbi dello spettro dell’autismo: prevalenza

1943 :«Condizione rarissima»: **4,5/10’000**

(Social Psychiatry 1:124-137)

2018: «condizione frequentissima»: **1/59**

(centers for disease control and prevention)

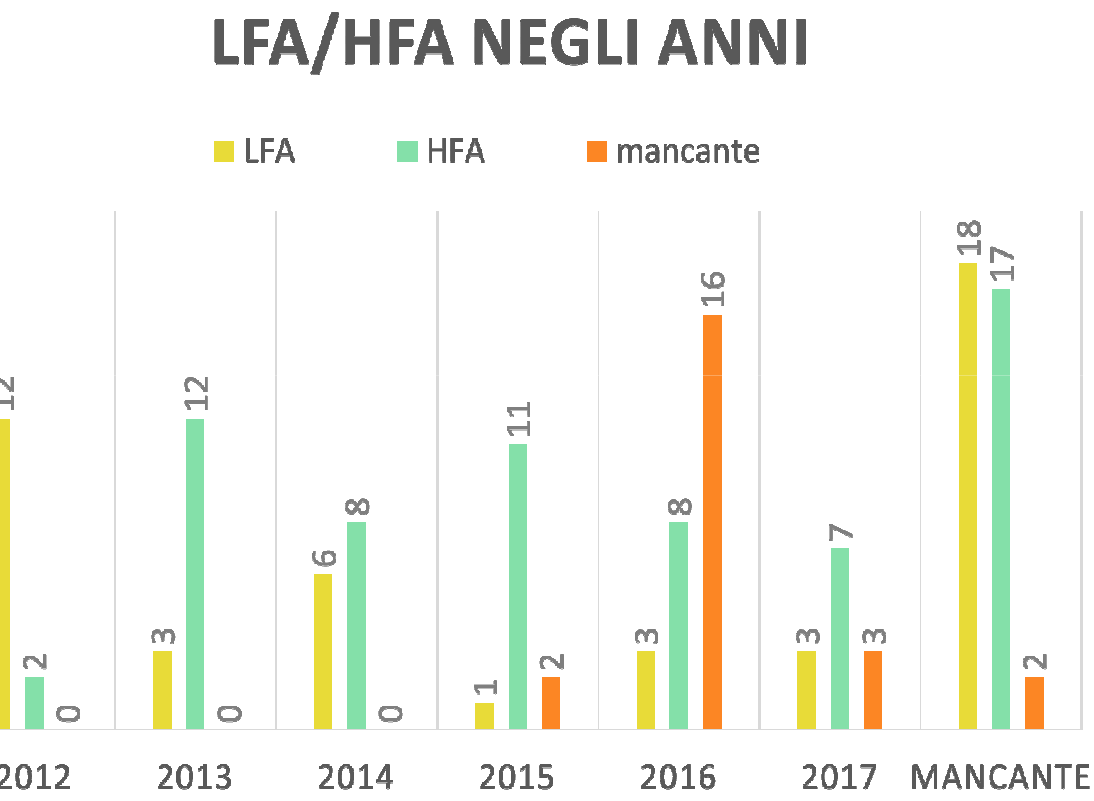
Unità Multidisciplinare ASL2 Abruzzo Lanciano-Vasto-Chieti.

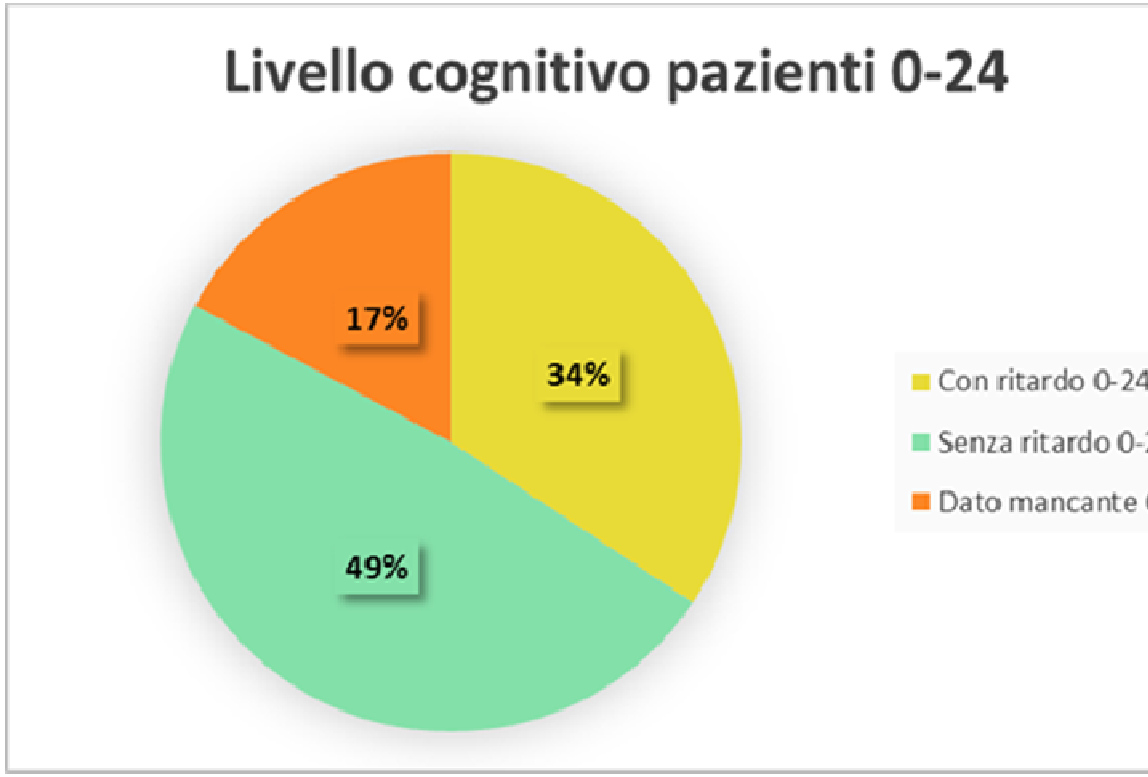
periodo 2012-2017 : 134 pazienti

Prevalenza (rapporto)	M	F	TOT
0-3 anni	1/526	0	1/1000
4-6 anni	1/46	1/434	1/81
7-9 anni	**1/70**	**1/164**	**1/97**
10-12 anni	1/86	1/323	1/135
13-15 anni	1/80	1/667	1/137
16-18 anni	1/159	1/270	1/200
0-18 anni	1/90	1/370	1/141

Unità Multidisciplinare ASL2 Abruzzo Lanciano-Vasto-Chieti.

periodo 2012-2017 : 134 pazienti





Incremento della prevalenza

- ampliamento dei criteri diagnostici
- incremento delle diagnosi precoci
- Affinamento diagnostico
- Potenziale influenza di fattori ambientali

eziologia

20% conosciuta

- 5% sindromiche
- 5% anomalie cromosomiche
- 10% delezioni/duplicazioni

80% sconosciuta

Genetics of Autism

- M/F ratio = 3:1
- Concordance rate in MZ twins: 69-92%
- Concordance rate in DZ twins: 3-10%
- Hereditability = 92%

Genetic Factors of Autism

- Association of autism with known hereditary diseases
- Association of autism with various chromosomal aberrations
- Higher risk for the siblings
- Frequent occurrence of milder phenotypes in relatives

Eziopatogenesi

Eziologia *multifattoriale*

Vulnerabilità genetica:

- Nei gemelli monozigoti la concordanza dell'espressione patologica è del 90% mentre nei gemelli dizigoti è del 25%.
- Probabile trasmissione X-linked dei geni di suscettibilità (M/F = 4/1; s.Rett; s. Martin-Bell)
- Riscontrata delezione della regione 15q, regione di linkage per la s. di Angelman e per la s. di Prader Willi
- Associazione con patologie di origine chiaramente genetica : s. Martin Bell (s. X-fragile), Neurofibromatosi di tipo 1, Fenilchetonuria, Sclerosi Tuberosa

Genetics of Autism

- Estimates of 20-100 genes involved
- 3:1 M/F ratio possible explanations:
  - Several proteins expressed only from father's X protective in girls
  - One or more risk genes for autism on X
- Heterogeneity is present: clinical subgroups, different genes

Genetics of Autism

- M/F ratio = 3:1
- Concordance rate in MZ twins: 69-92%
- Concordance rate in DZ twins: 3-10%
- Hereditability = 92%

Geni coinvolti

- Autismo non sindromico : NLGN3, NLGN4, SHANK3, PTEN
- Autismo sindromico : FMR1, TSC1, TSC2, NF1, MECP2

Geni coinvolti nei disturbi dello spettro autistico (da Persico and Bourgeron 2006).

Table 1. Genes involved in ASD[a,b]

Genes	Chr	Function	Evidence	Disorder	Observation	Refs
Chromatin remodeling and gene regulation						
MECP2	Xq28	Methyl-binding protein	M	MR, Rett, ASD	Girls with autistic features, one male with ASD	[14]
FMRP	Xq28	RNA-binding protein	M	MR, FXS, ASD	20–40% of boys with FXS have ASD	[15,16,18]
EN2	7q36	Transcription factor	L, A	ASD		[21–23]
HOXA1	7p15	Transcription factor	A	ASD		[25–27]
WNT2	7q31	Transcription factor	L, A	ASD		[24]
Actin cytoskeleton dynamics						
TSC1/TSC2	9q34/16p13	Inactivation of GTPase	M	TCS	ASD in 43–86% of TS patients	[6]
NF1	17q11	Inactivation of GTPase	M	NF1	Learning disabilities in 30–45% of NF1 patients	[30]
cAMP-GEF	2q31	Activation of GTPase	L, A	ASD	Rare variants observed in ASD	[31]
Synaptic scaffolding proteins						
SHANK3	22q13	Dendrite induction	CR	MR, ASD	Binding partner of NLGN	[32]
Receptors and transporters						
GRIN2A	16p13	NMDA receptor subunit	L, A	ASD	Highly significant association	[46]
GRIK2	6q16–21	Kainate receptor subunit	L, A	ASD	Two independent studies	[47]
GABAR	15q12	GABA receptor subunit	CR	ASD	Duplication of 15q is the major CR in ASD	[45]
SLC6A4	17p11	Serotonin transporter	L, A, M	ASD	Evidence for allelic heterogeneity in ASD	[41]
SLC25A13	2q31	Aspartate–glutamate carrier	L, A	ASD	Two positive and one negative association	[48]
OXTR	3p25–26	Oxytocin receptor	L, A	ASD		[49]
AVPR1	12q14	Vasopressin receptor	L, A	ASD		[50]
Second-messenger systems						
PRKCB1	16p11.2	Protein kinase	L, A	ASD		[52]
CACNA1C	12p13.3	Ca^{2+} channel	M	TS, ASD	Multiorgan dysfunction	[55]
NBEA	13q13	PKA anchor protein	L, CR	ASD		[51]
Cell adhesion molecules						
NLGN4	Xp22.3	Synapse formation	L, CR, M	MR, ASD	Typical autism, Asp	[61–65]
NLGN3	Xq13.1	Synapse formation	L, M	MR, ASD	Typical autism, Asp	[61–65]
NrCAM	7q31	Neuronal migration	L, A	ASD		[70]
Secreted proteins						
RELN	7q22	Neuronal migration	L, A	ASD		[77]
LAMB1	7q31	Cell migration	L, A	ASD		[70]

[a]Genes carrying causal mutations are indicated in bold; the remaining genes are strong candidates found within a linkage region and/or associated with ASD, but no mutation or other disease-causing alteration has yet been reported.

[b]Abbreviations: A, association; ASD, autism spectrum disorder; Asp, Asperger syndrome; Chr, chromosome; CR, chromosomal rearrangement; FXS, fragile X syndrome; L, linkage; M, mutation; MR, mental retardation; NF1, neurofibromatosis type 1; TCS, tuberous sclerosis; TS, Timothy syndrome.

Enviromental Risk Factors in Autism

- Daily smoking in early pregnancy
- Small for gestational age
- Lower optimality at birth
- Pre-postnatal infections
- Developmental toxicity
- No association with MMR vaccination (Fombonne 2003)

Altri fattori causali

- Età genitori
- Infezioni materne
- Diabete gestazionale
- Teratogeni
- Fitofarmaci
- Distiroidismi nella gestante
- Acido folico
- Stress
- Testosterone fetale

DSM IV vs DSM V

La **vecchia definizione** di autismo comprendeva la cosiddetta "**triade" sintomatologica** (attualmente superata) ovvero tre gruppi di sintomi

Il primo gruppo di sintomi:
Interazione sociale

A. marcata ***compromissione*** nell'uso di svariati comportamenti non verbali, come lo ***sguardo diretto***, l'***espressione mimica***, le ***posture corporee***, e i ***gesti*** che regolano l'interazione sociale
B. incapacità di sviluppare ***interazioni 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, portare, né richiamare l'attenzione su oggetti di proprio interesse)
D. mancanza di ***reciprocità sociale o emotiva***

Il secondo gruppo di sintomi:
Comunicazione

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

Il terzo gruppo di sintomi:
<u>Repertorio di interessi</u>

• dedizione assorbente a uno o più tipi di ***interessi ristretti e stereotipati*** anomali o per intensità o per focalizzazione

• sottomissione del tutto rigida ad inutili abitudini o ***rituali specifici***

• ***manierismi motori*** stereotipati e ripetitivi (battere o torcere le mani o il capo, o complessi movimenti di tutto il corpo)

• persistente ed ***eccessivo interesse per parti di oggetti***

- Nei bambini tra i 18 e 30 mesi si può utilizzare la «Modified Checklist for Autism in Toddlers **(M-CHAT)**»:
  - Utilizza 23 domande con risposta si/no
  - Prevede un colloquio di follow up nel caso di screening positivi

M-CHAT

Per favore compili il seguente questionario su come è di solito vostro figlio.
Cerchi per favore di rispondere a ogni domanda.
Se il comportamento è raro (per esempio lo ha visto una o due volte), per favore risponda come se il bambino non lo facesse. 1 Vostro figlio si diverte ad essere dondolato o a saltare sulle vostre ginocchia?

2 Vostro figlio si interessa agli altri bambini?
3 A vostro figlio piace arrampicarsi sulle cose, come per esempio sulle scale?
4 Vostro figlio si diverte a giocare al gioco del CU-CU o a nascondino?
5 Vostro figlio gioca mai a far finta? Per esempio fa finta di parlare al telefono o di accudire una bambola o altro?
6 Vostro figlio usa mai l'indicare col dito indice per chiedere qualcosa?
7 Vostro figlio usa mai l'indicare col dito indice per segnalare interesse in qualcosa?

8 Vostro figlio riesce a giocare in modo appropriato con piccoli giocattoli (ad esempio macchinine o cubi) senza soltanto metterli in bocca, o giocherellarci, o farli cadere?
9 Vostro figlio vi porta mai degli oggetti per mostrarvi qualcosa?
10 Vostro figlio vi guarda negli occhi per più di un secondo o due?
11 Vostro figlio sembra mai ipersensibile ai rumori (ad es. si tappa le orecchie)?
12 Vostro figlio sorride in risposta alla vostra faccia o al vostro sorriso?
13 Vostro figlio vi imita? (Ad esempio se fate una faccia cerca di imitarla?)
14 Vostro figlio risponde al suo nome quando lo chiamate?
15 Se indicate con il dito indice un giocattolo dalla parte opposta della stanza, vostro figlio lo guarda?
16 Vostro figlio cammina?
17 Vostro figlio guarda le cose che voi state guardando?
18 Vostro figlio fa movimenti insoliti con le dita vicino alla faccia?
19 Vostro figlio cerca di attirare la vostra attenzione su una sua attività?
20 Vi siete mai chiesti se vostro figlio potesse essere sordo?
21 Vostro figlio capisce ciò che dicono le persone?
22 Vostro figlio qualche volta fissa lo sguardo nel vuoto o girovaga senza scopo?
23 Quando vostro figlio è di fronte a qualcosa di non familiare, vi guarda in faccia per controllare quale è la vostra reazione?

- L’**<u>ABA</u>** è un approccio di trattamento comportamentale teso a:
  - ✓ accrescere i comportamenti socialmente appropriati
  - ✓ ridurre la gravità e/o la comparsa di comportamenti problematici

- Permette un **<u>miglioramento di:</u>**

1) Comunicazione
2) Capacità di relazionarsi sul piano sociale
3) Riduzione dei comportamenti ripetitivi

- Può essere **<u>necessaria per anni</u>**

- Può richiedere **<u>interventi aggiuntivi</u>**

ADI-R, ADOS2

- ADI-R: Autism Diagnostic Interview- Revised
- ADOS2: Autism Diagnostic Observation Schedule 2° version

Autismo e Vaccini

- Studio invalidato: Regressione delle competenze psicomotorie in seguito a vaccino MPR (Wakefield and Montgomery (1999))

- Misurazione del titolo anticorpale in pazienti autistici non differiva dal gruppo di controllo (Libbey et al. 2007)

- Non esiste rapporto temporale tra vaccino trivalente e insorgenza della regressione (Taylor et al., 1999)

- Nessun incremento nella popolazione vaccinata (Madsen et al., 2002)

- Iperplasia linfonodulare ileocolica: campioni bioptici positivi per morbillo in 75/91 casi rispetto a 5/70 controlli. (Wakefield et al,1998)

The Journal of Pediatrics (2013)

Increasing Exposure to Antibody-Stimulating Proteins and Polysaccharides in Vaccines Is Not Associated with Risk of Autism

Frank DeStefano, MD, MPH[1], Cristofer S. Price, ScM[2], and Eric S. Weintraub, MPH[1]

Arch Gen Psychiatry
(May2011)

Epidemiology of Autism Spectrum Disorders in Adults in the Community in England

Traolach S. Brugha, MD(NUI), FRCPsych; Sally McManus, MSc; John Bankart, MSc, PhD;

Fiona Scott, PhD, CPsychol; Susan Purdon, MSc, PhD; Jane Smith, BSc; Paul Bebbington, PhD, FRCPsych;

Rachel Jenkins, MD, FRCPsych; Howard Meltzer, PhD

American Journal of Public Health (Sept.2009)

Estimated Autism Risk and Older Reproductive Age

Marissa D. King, PhD, Christine Fountain, PhD, Diana Dakhlallah, BA, and Peter S. Bearman, PhD

- «Difficulty in search for biomarkers for autism underscore the biological heterogeneity of the condition» Pat Walsh et al. Nature, vol.12 603-611; October 2011.

- «Autism can be advantage in some spheres, including science» Laurent Motton. Nature vol. 479 33-35; 3 November 2011

Simon Baron Cohen

«Autism is an extreme male' brain state»

«When geeks marry each other, that's bad news for the offspring»

«parents with milder, 'autistic-like' traits could be more likely to have a child with autism»

«When geeks meet..»

3 NOVEMBER 2011 | VOL 479 | NATURE |

Disturbi dello Spettro Autistico (DSA)

«The nature of connection between affective disorders and PDDs needs futher exploration» *(Wozinac et al., 1997)*

Typical Antipsychotics

Atypical Antipsychotics

Mood stabilizers

Antidepressants

Stimulants

Autismo e SSRI

«Increased Serotonin levels in blood, decreased serotonin binding to the serotonin receptor» (Cook JR, 1996)

IMPROVING:

- repetitive behaviours
- Aggression
- Social relatedness

Autismo e SSRI

- Adverse effects:
- Behavuioural activation (irritabiliy, agitation, hyperactivity, aggressiveness)
- Hypomania

Autismo e Antipsicotici

- Antipsicotici Tipici:
- DA antagonisti: Aloperidolo
- Miglioramento dei sintomi di:
- - Ritiro
- - Stereotipie
- - iperattività
- - negativismo
- - rabbia
- - labilità emotiva

Antipsicotici Atipici

Risperidone: *indicazione per disturbi del comportamento a partire dei 5 anni*

Aripiprazolo: *è indicato per il trattamento, fino a 12 settimane, di episodi maniacali di grado da moderato a severo del Disturbo Bipolare di Tipo I negli adolescenti a partire da 13 anni di età*

indicato per il trattamento della schizofrenia negli adulti e negli adolescenti a partire da 15 anni di età

Autismo e antipsicotici

Effetti avversi degli antipsicotici classici:

Reazioni distoniche acute

Discinesia

Tossicità cognitiva

Autismo e Antipsicotici Atipici

- Vantaggi: ridotti effetti avversi extrapiramidali
- Riduzione del rischio di discinesia in caso di trattamenti prolungati
- Ridotto rischio di tossicità cognitiva
- Maggiore efficacia sui sintomi negativi: ritiro sociale ed emotivo, interesse per le relazioni, pensiero stereotipato.

Antipsicotici atipici: effetti avversi

Sedazione iniziale

Incremento ponderale *(++Risperidone*

++Olanzapina; --Quetiapina , --Ziprasidone,--Aripiprazolo)

Incremento Prolattina *(++Olanzapina, Risperidone; -- Aripipraziolo, Quetiapina)*

Sintomi nextrapiramidali *(solo in caso di incremento o riduzione troppo veloci) (++ Risperidone)*

Anomalie EEG

Agranulocitosi *(++Olanzapina)*

Epatotossicità *(++Risperidone)*

Effetti cardiovascolari *(++Olanzapina, ++Risperidone, +- Quetiapina, +-Aripiprazolo)*

Iperglicemia *(++Olanzapina, ++Risperidone)*

Psicostimolanti nell’autismo

- Utili nel trattamento di iperattività e irritabilità, ma frequenti effetti avversi: agitazione, irritabilità, aggressività, disordini del sonno (Soprattutto in pazienti con Ritardo Cognitivo) (Aman MG, 1991)

Autismo e stabilizzatori dell’umore

- *«up to 21% of PDD children may meet criteria for mania»* (Wozinack, 1997)

- Litio
- Acido Valproico