

NEUROBIOLOGIAE TERAPIADEI DISTURBI DELLA SFERAAFFETTIVANELL' AUTISMO: CONOSCENZE ATTUALI

GASPARE CANNIZZARO - EMANUELE CANNIZZARO - ERNESTO TRANCHINA

Università degli Studi di Palermo - Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico - Dipartimento di Scienze Farmacologiche
(Prof. G. Cannizzaro)

[Neurobiology and therapy of affective disorders in autism: current knowledges]

RIASSUNTO

L'autismo è un disordine dello sviluppo del cervello che insorge in periodo perinatale ed è caratterizzato da disturbi del comportamento sociale, da difficoltà nelle interazioni con gli altri, da deficit del linguaggio, dalla presenza di atteggiamenti di tipo ripetitivo ed ossessivo, da alterazioni della sfera affettiva ed emozionale. L'incidenza dell'autismo ha ormai assunto le dimensioni di una vera e propria epidemia, per cui è prioritario avere a disposizione terapie realmente efficaci. Purtroppo attualmente non esiste alcun trattamento farmacologico che non sia puramente sintomatico.

La carenza di farmaci efficaci è dovuto al fatto che i meccanismi neurobiologici alla base dell'autismo sono ancora poco conosciuti, e di conseguenza è particolarmente difficile ottenere farmaci che diano risultati soddisfacenti. Tuttavia, nel corso degli ultimi anni sono stati compiuti importanti progressi sui vari aspetti anatomici e funzionali del cervello dei soggetti autistici, che hanno permesso di comprendere, almeno in parte, i meccanismi neurobiologici che sono alla base di tale patologia. In questa breve rassegna sono analizzate le principali alterazioni neurobiologiche implicate nell'autismo ed i farmaci, anche se con modesti risultati, impiegati nella sua terapia.

Parole chiave: Autismo, meccanismi neurobiologici, farmacoterapia

SUMMARY

Autism is a disorder affecting the brain. It comes out in the prenatal period and is characterized by disorders of social behaviour, communicative difficulties, socialization, language, presence of obsessive and repetitive habits and disorders of the emotional field. It is a real epidemic, so we need to have real effective therapies for it. Unfortunately there are no pharmacological treatments at the moment. This is due to the fact that neurobiological mechanisms of autism are still unknown, so it is difficult to obtain specific drugs for it. Nevertheless, over these last years important progresses have been made over the study of anatomic and functional brain aspects. These studies allowed us to understand, in part, the neurobiological mechanisms of this pathology. In the following report we have analyzed the most important neurobiological alterations involved in autism and related drug therapy.

Key words: Autism, neurobiological mechanism, drug therapy

Introduzione

La prevalenza dell'autismo è di circa 2-5 casi ogni 10.000 bambini e sembra esservi una tendenza all'aumento, anche se non è chiaro se ciò dipenda da una reale crescita dei casi e non piuttosto da un miglioramento delle capacità diagnostiche. La maggior parte dei casi di autismo si verifica prima dei 36 mesi; l'autismo è da 3 a 5 volte più frequente nei maschi, ma si manifesta in maniera più grave nelle femmine. Dal punto di vista comportamentale, la caratteristica più evidente degli autistici è la loro estrema difficoltà nello stabilire normali relazioni socio-affettive sia con i loro genitori che con altre persone. Gli autistici, infatti, hanno difficoltà ad avere reazioni emotive che permettono di stabilire

normali relazioni affettive. Tali soggetti, tuttavia, sono in grado di sviluppare un forte attaccamento emotivo verso determinati oggetti. La sintomatologia autistica comprende anche particolari disturbi del linguaggio: il bambino autistico usa frasi e parole in maniera meccanica e ripetitiva e tende ad ignorare le domande che gli vengono rivolte; il soggetto autistico ha spesso una particolare sensibilità per la musica, e può possedere buone capacità musicali e matematiche. Capacità artistiche e matematiche eccezionali possono manifestarsi anche in autistici con un bassissimo quoziente intellettivo, i cosiddetti "idioti sapienti"^(4,6).

Le stereotipie comportamentali tipiche dell'autistico, e la sua incapacità di pensare in termini simbolici, sono osservabili anche nelle attività ludi-

che; per un bambino autistico una scopa non sarà mai un cavallo, ma sempre e soltanto una scopa. La "fissità" tipica degli autistici si manifesta anche nella profonda avversione che essi provano per i cambiamenti apportati al loro ambiente: il bambino autistico non tollera il minimo cambiamento nell'arredamento della sua camera o nelle sue abitudini. Ad esempio, se per colazione egli è abituato a mangiare latte e biscotti, non mangerà mai latte e fiocchi di mais, e darà in escandescenze se qualcuno tenterà di farglieli mangiare.

Il bambino autistico, per così dire, attua una serie di schemi comportamentali ben precisi e pressoché immutabili, che lo isolano in una sua realtà personale inaccessibile a chi gli è vicino.

Curiosamente, gli autistici imparano a leggere più presto rispetto ai soggetti normali, anche se spesso non comprendono ciò che leggono. I bambini autistici tendono ad essere iperattivi ed a reagire in maniera abnorme agli stimoli esterni, con crisi di rabbia e comportamenti auto-lesivi, che sono facilitati dalla ridotta sensibilità al dolore tipica di molti soggetti autistici.

Considerazioni

La prognosi dei soggetti autistici è strettamente correlata al loro quoziente intellettivo: più esso è basso, peggiore sarà la prognosi. Circa il 70% dei soggetti autistici è mentalmente ritardato in forma più o meno grave, e non più del 20% riesce ad essere autosufficiente in età adulta.

Per quanto riguarda l'eziopatogenesi dell'autismo, sembra ormai accertata l'esistenza di una componente genetica^(2,3): è stato osservato che nei gemelli monozigoti se uno dei due è autistico in circa il 36% dei casi lo è anche l'altro. Quali siano i geni interessati non è noto, ma si pensa che possano essere più di uno, probabilmente collocati sui cromosomi 7,12, 13 e 16, anche se non è da escludere che ne esistano anche su altri cromosomi.

Per quanto riguarda l'aspetto neuro-anatomico, nei cervelli di soggetti autistici sono state osservate varie alterazioni cerebrali, ma nessuna che sia presente in maniera specifica in tutti gli individui autistici.

Comunque, l'anomalia più frequente, riscontrata tramite la Risonanza Magnetica è rappresentata da un aumento del volume cerebrale, soprattutto dei lobi parietali, temporali ed occipitali di destra e del cervelletto, e da una riduzione dimensionale della parte posteriore del corpo calloso.

Esistono tuttavia anche soggetti autistici che non presentano alcuna significativa alterazione neuroanatomica. Alcuni studi di risonanza magnetica funzionale hanno riscontrato anche alterazioni istologiche, quali una ridotta dimensione ed una aumentata densità dei neuroni del sistema limbico, una ridotta arborizzazione dendritica ed un minor numero di cellule del Purkinje cerebellari. Questi dati, tuttavia ricavati da un numero di soggetti assai ristretto, renderebbero plausibile l'ipotesi che almeno in alcuni individui l'autismo possa essere causato da alterazioni dello sviluppo neuronale, indotte da particolari fattori ambientali, quali ad es., l'esposizione durante la gravidanza ad infezioni virali o a xenobiotici, e dalla loro interazione con fattori genetici⁽⁹⁾.

Per quanto concerne l'aspetto funzionale, i dati disponibili non sono univoci, anche per l'esiguo numero di soggetti autistici studiati; in effetti, sono stati riscontrati sia un aumento che una diminuzione dell'attività funzionale di varie aree cerebrali. Una interessante, anche se del tutto preliminare, ricerca mediante spettrografia a risonanza magnetica ha messo in evidenza una riduzione dei livelli di metaboliti contenenti fosfati. Tale dato dimostrerebbe l'esistenza, almeno in alcuni individui autistici, di una riduzione del metabolismo cerebrale e della sintesi neuronale di membrane cellulari, che è in accordo con la ridotta arborizzazione dendritica a cui abbiamo in precedenza accennato. Inoltre, mediante la Risonanza Magnetica sono state riscontrate alterazioni anatomo-funzionali delle aree che controllano il comportamento emozionale quali l'amigdala, l'ippocampo e più in generale del sistema limbico. L'amigdala ha un ruolo di fondamentale importanza nella elaborazione delle emozioni; pazienti con lesioni dell'amigdala presentano alterazioni comportamentali simili a quelle dell'autismo, mentre in soggetti autistici è stata osservata una minore sua attivazione durante il riconoscimento delle emozioni facciali.

Inoltre, sempre mediante risonanza magnetica funzionale, è stato dimostrato che gli autistici, quando esprimono giudizi di tipo emozionale, attivano aree cerebrali diverse da quelle impiegate dai soggetti normali^(1,4).

Per quanto riguarda le modificazioni concernenti l'attività funzionale dei sistemi neurotrasmettitoriali osservate nell'autismo, i dati attualmente disponibili suggerirebbero la presenza di alterazioni dell'attività dei sistemi monoaminergici e dei peptidi oppioidi.

In alcuni soggetti individui autistici è stato riscontrato un aumento dei livelli liquorali di acido omovanilico, ed una riduzione dei livelli urinari di catecolamine. La riduzione dell'escrezione urinaria di catecolamine potrebbe essere correlata ai disturbi dell'attenzione e dell'"arousal" presenti in tali soggetti, e potrebbe dipendere da una alterazione dell'attività funzionale del locus coeruleus. Questa ipotesi è suffragata dal fatto che nell'animale da esperimento la lesione della banda dorsale del locus coeruleus, riduce i processi di estinzione di determinati comportamenti acquisiti (l'animale presta una minore attenzione agli stimoli esterni) e favorisce i comportamenti perseverativi.

Teoria serotoninergica dell'autismo

Secondo alcuni AA. una delle cause dell'autismo è da ricercarsi in una alterazione funzionale dei sistemi serotoninergici. A sostegno di tale ipotesi vi sono vari dati: l'anomalia biochimica più frequentemente riscontrata in circa un terzo dei soggetti autistici è un aumento dei livelli ematici di serotonina; molti bambini autistici rispondono positivamente ai farmaci che aumentano l'attività serotoninergica; nei bambini esposti "in utero" a sostanze, quali l'alcol etilico e la cocaina, che alterano l'attività dei sistemi serotoninergici, l'incidenza dell'autismo è particolarmente elevata.

Inoltre, alcuni dati recenti suggeriscono che in alcuni soggetti autistici vi sia una ipersensibilità dei recettori serotoninergici 5-HT_{1D}, responsabili dei comportamenti stereotipati, mentre uno studio eseguito mediante tomografia ad emissione di positroni ha messo in evidenza una riduzione della sintesi della serotonina nella corteccia e nel talamo di soggetti autistici.

A sostegno di tali osservazioni vi è il ruolo che la serotonina ha nello sviluppo della corteccia e dell'ippocampo; livelli troppo alti o troppo bassi di serotonina possono alterare i processi di differenziazione neurale e di mielinizzazione, nonché la sinaptogenesi in tali aree. E' ben noto, infatti, come la serotonina favorisca la maturazione neuronale, soprattutto dei neuroni corticali ed ippocampali; in carenza di serotonina si osserva una riduzione del numero di neuroni, dei dendriti e delle sinapsi.

In particolare, nel soggetto autistico è stata riscontrata una minore arborizzazione dendritica nelle aree ippocampali CA4 e CA1, ed anche, mediante risonanza magnetica, una riduzione del volume ippocampale^(1,4).

Farmacoterapia

La farmacoterapia dell'autismo è, attualmente, soltanto sintomatica^(1,6). In base ai dati disponibili, che peraltro sono ricavati da sperimentazioni cliniche spesso condotte su un numero di pazienti estremamente ridotto, i farmaci dimostratisi più efficaci sono gli inibitori del reuptake della serotonina, ed in particolare la fluoxetina. Essa ha un effetto positivo sulla sintomatologia autistica in circa il 50% dei casi, ed è più efficace negli individui che presentano una anamnesi familiare di depressione. Tra i farmaci serotoninergici, anche il buspirone sembrerebbe avere, secondo alcuni dati preliminari, effetti positivi sui comportamenti aggressivi ed auto-aggressivi, sulle stereotipie e sull'iperattività, e sui disturbi dell'attenzione.

Un'altra importante classe di farmaci che trova impiego nel trattamento dei disturbi autistici è quello degli antipsicotici. Tra quelli cosiddetti classici uno dei più usati è l'aloiperidolo, spesso in associazione con terapie comportamentali (le terapie comportamentali sono peraltro una componente sempre presente negli schemi terapeutici impiegati nei disturbi autistici). Poiché l'aloiperidolo provoca in circa il 30% dei casi disturbi extrapiramidali, alcuni AA. consigliano di impiegare il risperidone, una molecola relativamente recente, appartenente alla classe dei cosiddetti antipsicotici "atipici". Questo farmaco raramente induce sintomi extrapiramidali. Il risperidone, tuttavia, può provocare eccessiva sedazione, aumento ponderale e predisporre al diabete. E' interessante notare come sia l'aloiperidolo che il risperidone abbiano una significativa affinità, oltre che per i recettori dopaminergici D₂, anche per i recettori serotoninergici, in particolare per il sottotipo 5-HT₂.

Il riscontro di un aumento dei livelli liquorali di peptidi oppioidi in alcuni soggetti autistici ha suggerito l'impiego del naltrexone, un potente e specifico antagonista dei recettori per gli oppioidi. Il naltrexone, tuttavia, si è dimostrato efficace solo in alcuni pazienti e soltanto per alcuni sintomi, in particolare per l'iperattività e l'agitazione psicomotoria. Poiché il naltrexone è pressoché privo di effetti indesiderati significativi, potrebbe aver un suo ruolo terapeutico almeno in alcuni pazienti autistici.

Oltre ai farmaci sopraelencati, ed in particolare per il controllo dell'aggressività, sono stati impiegati la clonidina, il propanololo, l'acido valproico e la carbamazepina; l'impiego della clonidi-

na è stato tuttavia limitato dal suo intenso effetto sedativo e dalla progressiva riduzione del suo effetto. In alcuni individui autistici affetti da iperattività e disturbi dell'attenzione, ma con ritardo mentale di lieve entità, è stato impiegato, con qualche successo, il metilfenidato a basse dosi.

Gli effetti indesiderati e l'eventuale comparsa di fenomeno "rembaud" tuttavia ne sconsigliano l'uso. Uno dei principali problemi che affliggono il campo della farmaco-terapia dell'autismo è rappresentato dalla scarsa consistenza numerica dei pazienti arruolati negli studi clinici e dal fatto che le scale di valutazione impiegate sono spesso diverse da studio a studio e quindi non confrontabili.

Molto spesso, risultati estremamente positivi osservati in uno o due pazienti, non vengono poi confermati dai successivi studi clinici controllati. Un evento del genere si è verificato ad es. per la secretina, un polipeptide intestinale, che si era dimostrato particolarmente efficace in un bambino autistico di 3 anni, che era stato trattato con secretina per disturbi gastro-intestinali. Un susseguente lavoro pubblicato sul "New England Journal of Medicine", una delle due più prestigiose riviste scientifiche di scienze mediche, condotto "in doppio cieco" su 60 ragazzi autistici dai 3 ai 14 anni non ha confermato quel risultato.

Conclusioni

Possiamo affermare che l'autismo è attualmente una patologia per la quale esistono pochi presidi terapeutici, che peraltro agiscono solo su alcuni sintomi; tuttavia, i sostanziali progressi compiuti dalla biologia molecolare, dalla genetica e dalle tecniche di "neuroimaging" applicate all'autismo ci fanno sperare che nei prossimi anni sarà possibile disporre di farmaci che siano in grado di agire non soltanto sui sintomi, ma anche sulle anomalie neurobiologiche alla base delle patologie autistiche.

Bibliografia

- 1) Bethea TC, Sikich I. *Early pharmacological treatment of autism: a rationale for developmental treatment.* Biol Psychiatry 2007, 61, 521.
- 2) Freitag CM. *The genetic of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature.* Mol Psychiatry 2007, 12, 2.
- 3) Gupta, AR, State MW. *Recent advances in the genetic of autism.* Biol Psychiatry 2007, 61, 429.
- 4) Hardeman SM *Update on autistic spectrum disorders.* J Psychosoc Nur Ment Health Serv 2007, 45, 27.
- 5) Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. *Prenatal and perinatal risk factor for autism: a review and integration of findings.* Arch Ped Adol Med 2007, 161, 326.
- 6) Mohammed MR, Akhonzadeh S. *Autism spectrum disorders: etiology and pharmacotherapy.* Curr Drug Therapy 2007, 2, 97.

Request reprints from:
 Prof. G. CANNIZZARO
 Via Del Vespro, 143
 90127 Palermo
 (Italy)