

CONTRIBUTI ORIGINALI - RICERCA

Sindromi autistiche e patologia gastrointestinale

G. Gambino, P. di Stefano

Dipartimento Pediatrico "Aiuto materno"

vedi commento di T Not

ereplica degli Autori

INTRODUZIONE.

L'autismo infantile è un disordine del neurosviluppo caratterizzato da una eterogeneità di fattori patogenetici, da quelli genetici a quelli ambientali. La eterogeneità dei quadri clinici risponde sempre a ben definiti criteri diagnostici (DSM IV) ma il piano etiopatogenetico è ancora in buona parte sconosciuto.

Diversi anni di ricerca sono stati necessari a porre in rilievo da più parti:

- le alterazioni neurotrasmettitoriali, prevalentemente del sistema serotoninergico e dopaminergico, coinvolgenti il sistema oppioide ad essi strettamente connesso;
- le alterazioni funzionali del sistema oppioide e quindi del sistema immunitario;
- il ruolo di alcune infezioni virali (rosolia -citomegalovirus-morbillo) rispetto al sovertimento del sistema immunitario;
- le alterazioni dello stato nutrizionale.

Molti studi (Singh-Gupta-Warren ecc) hanno evidenziato anche anomalie del bilancio di citochine pro e antiinfiammatorie: importante contributo per l'eziologia di numerose patologie di ordine psichiatrico relativamente all'attivazione del sistema di risposta infiammatorio. Infatti, talune citochine proinfiammatorie, come IL1 IL6 e TNF alfa, sono in grado di esercitare un'azione su importanti meccanismi di neurodegenerazione come del neurosviluppo cerebrale, nella neurotrasmissione e nella modulazione della plasticità cerebrale. Le citochine proinfiammatorie, inoltre, passando in circolo possono esplicare i loro effetti anche a distanza dal sito flogistico.

Si è giunti così alla valutazione di una alterazione della mucosa intestinale che è causa non solo dell'alterazione degli indici di assorbimento ma anche del precipitare di eventi innescati da una patogenesi immunitaria o autoimmunitaria. L'apparato digerente, in tal modo, non solo è il bersaglio di eventi immunitari importanti per lo scatenamento della malattia, ma anche la stazione di partenza dei sintomi.

Andrew Wakefield ha posto, di recente, particolare accento sull'asse INTESTINO-CERVELLO, esplorando l'apparato digerente di ben 60 bambini affetti da turbe del comportamento, tutte nell'ambito dello spettro autistico. Tutti i bambini erano portatori di disturbi intestinali. L'esame endoscopico del tratto inferiore dell'apparato digerente ha evidenziato una particolare forma di malattia infiammatoria tipica solo di questi bambini, non riscontrata nella popolazione sana di riferimento e con caratteristiche istologiche diverse da quelle delle comuni malattie croniche infiammatorie intestinali (forma Crohn-like). Negli stessi pazienti si era già valutato uno squilibrio del rapporto CD4/CD8.

Wakefield riferisce che molti di questi bambini, già dopo l'assunzione di lassativi intestinali, di preparazione all'esecuzione degli esami endoscopici, hanno mostrato un netto miglioramento sintomatologico. Tale esperienza clinica costituisce per noi una importante e significativa premessa di riferimento, per i punti di contatto esistenti rispetto all'inquadramento etiopatogenetico dei processi che esamineremo.

Entrando più nello specifico diremo brevemente:

- l'esistenza di un'associazione tra malattia celiaca e patologia neuropsichiatrica in generale è nota da tempo ed è stata descritta sia in pazienti adulti che in età pediatrica (tab. 1)

Tabella

Parestesie

Neuropatie periferiche

Patologia cerebellare

Epilessia

Alterazioni della personalità e del comportamento

- Il rilievo di uno squilibrio immunitario nei pazienti con patologia gastrointestinale è espresso dall'alterato rapporto CD4/CD8 e dallo squilibrio delle citochine proinfiammatorie.
- Lo screening eseguito sui nostri pazienti grazie ad un approccio essenzialmente interdisciplinare tra
 - - genitori
 - - pediatra
 - - NPI
- e grazie al continuo incremento qualitativo delle metodiche di indagine, ha permesso di formulare, in un certo numero di casi, la diagnosi di Malattia Celiaca.
- Un ruolo importante è stato svolto dall'indagine istopatologica che ha confermato il sospetto clinico e laboratoristico.

CASISTICA CLINICA.

Il nostro campione comprende 55 pazienti (44 M e 11F) di età compresa tra 3,2 e 18 anni (età media 8,2 a).

La diagnosi di sindrome autistica rispetta i criteri del DSM IV.

Le scale di valutazione utilizzati sono: CARS (punteggio compreso tra 36,5 e 53), Brunet Lezine, ABC, ERC-A Bretonneou, Mccarthur, WischR.

Sono state escluse dal campione tutte le sindromi autistiche associate a: cromosomopatie, encefalopatie epilettiche, patologie metaboliche e lesionali note. Pertanto nel campione sono incluse solo le forme criptogenetiche.

Nel 59% dei casi si sono riscontrate anomalie ecografiche focali senza alcun correlato clinico.

Nell'88% dei casi (44/55) è presente una sintomatologia gastrointestinale caratterizzata da turbe dell'alvo (stipsi diarrea ricorrenti) accompagnate talora da manifestazioni cutanee (reazioni orticarioidi prurito). Tale sintomatologia obiettiva si evidenzia spesso in concomitanza di momenti di regressione sul piano delle acquisizioni caratterizzati da incremento della labilità attentiva, incremento dell'agitazione psicomotoria e delle stereotipie, autolesionismo, turbe repentine dell'umore, frequenti turbe del sonno.

Tale quadro semeiologico clinico in gran parte di questi soggetti si ripresenta periodicamente con la caratteristica delle ciclicità annuali.

Sul piano ematochimico si valuta:

- in 46 soggetti il rapporto CD4/CD8 risulta inferiore a 2
- in 39 soggetti le IgA totali sono ridotte
- in 44 pz. si rileva una significativa riduzione del dosaggio ematico della ferritina
- in 12 pz. (su 17 testati) si osserva una positività per anti Candida
- in 9 pz. (su 17 testati) si osserva una positività su sangue e feci per Ac anti Helico
- 12 pazienti del campione risultano affetti da M.C. (tab. 2)

Tab. 2 Criteri diagnostici utilizzati per la diagnosi di M.C.

Valutazione sintomatologia clinica

Valutazione indici AGA EMA tTGA

Esofago-gastro-duodenoscopia con esame biptico della mucosa duodenale

Nel gruppo dei 12 pazienti affetti da autismo e M.C. si ritrovano 8 pz con riduzione significativa delle IgA e 4 pz. con IgA totali nella norma. Su un gruppo di 20 pz del campione si è valutato il dosaggio ematico di IL1beta e TNF alfa (tab. 3)

tab. 3 Dosaggio interleuchine su 20 pazienti del campione

Dosaggio IL1beta e TNF alfa elevato in 18 pazienti:

- 5 pazienti CELIACI
- 13 pazienti con: turbe dell'alvo, Anemia ferro-carenziale, CD4/CD8<2

I

pazienti celiaci mostrano tipologia del sistema HLA a conferma dei dati di laboratorio.

A tre anni dall'inizio del follow-up nessun pz. risulta affetto da alcuna patologia a carattere autoimmune.

CONCLUSIONE.

A conclusione di questo itinerario clinico diagnostico vorremmo sottolineare alcuni punti fondamentali:

- L'approccio ottimale per il bambino con autismo è molto complesso ed occorre la collaborazione di più figure specialistiche affinché tutto lo spettro sintomatologico sia preso in carico adeguatamente
- Su questa modalità di approccio si fonda l'idea che il supporto farmacoterapeutico, talora necessario a questi pazienti, non può non tenere conto di questo asse funzionale con il quale alcuni psicofarmaci strettamente interagiscono.
- La sintomatologia gastrointestinale mostra un'espressività clinica che essenzialmente risponde a requisiti di ciclicità (mediamente 2-3 volte l'anno) ed in genere si accompagna, come abbiamo visto, ad una regressione con importante comparsa di "comportamenti disturbanti" (stereotipie o comportamenti ripetitivi spiccata irritabilità sino all'agitazione incremento della instabilità psicomotoria e della labilità attentiva talora tendenza alla maggiore chiusura ed isolamento con regressione sul piano della comunicazione e del linguaggio, ove presenti, auto eteroaggressività turbe repentine dell'umore).
- Tali caratteristiche cicliche potrebbero fare riflettere su un dato: è probabile che una parte di questi pazienti vada a collocarsi nel sottogruppo delle forme cicliche o bipolari. Pertanto l'inserimento di tali valutazioni specifiche nell'ambito del protocollo diagnostico clinico e di follow-up è finalizzato alla necessità di migliorare l'intervento farmacoterapeutico:
- -dieta per la Malattia Celiaca
- -equilibrio della flora batterica intestinale
- -possibile utilità dei probiotici
- -eliminazioni di alcuni alimenti
- -uso di SSRI oppure antidepressivi con azione sulla motilità intestinale.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Auricchio S, Troncone R, Maurano F. Coeliac disease in the year 2000. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999;31: 773-80
- 2) Campbell M., Schopler E., Cueva J.E., Hallin A.- "Treatment of Autistic Disorder"- Journal of the Am. Academy of Child and Adolescent Psychiatry 35 (1996):134-143
- 3) Craford, M.L., Burger D.R. e Vandernark A.A.- "Depressed lymphocyte responsiveness in autistic children"- Journal of Autism e Childhood Schizophrenia 7, 49-55.
- 4) De Giorgio R., Schirizzi A., Pinto D. et alii- "Innervazione dell'apparato digerente: aspetti morfofunzionali e neurochimici"- Minerva Gastroenterol. Dietol 1995- 41:1-9
- 5) Furlano et alii. Journal Paediatric 2001 138: 366- 372

- 6) Gupta S.” Disregulated immune system in autism. Beneficial effects of intravenous immunoglobulin on autistic characteristics”- Journal of Autism e Developmental Dis. 1996
- 7) Menage P., Thibault G., Barthelemy C., Lelord G. et alii- CD4+ CD45RA+ T lymphocyte deficiency in autistic children: Effect of a pyridoxine-magnesium treatment”.- Brain Disfunction 5, 326-333- 1992
- 8) Singh VK Fudenberg HH, Emerson D., Coleman M.- “Immunodiagnosis and immunotherapy in autistic children”- Ann. N.Y. Academy Sci.- 540: 602-604, 1988
- 9) Keller KM, Burgin-Wolff A, Lippol DR, Wirths, Lentze MS. The diagnostic significance of IgG cow’s milk antibodies re-evaluated.
- 10) Tony L., Sahley and Jaak Panksepp- “BraTin Opioids and Autism: An Updated Analysis of Possible Linkages”- Journal of Autism and Dev. Disorders Vol. 17, N° 2 1987
- 11) Ventura A ed al. Prevalence and Clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology. Gut 1998; 42: 362-365
- 12) Udall JN. Serum antibodies to exogenous proteins: the significance?
- 12) Warren, RD, Singh VK et al.- “Possible association of the extended MHC Haplotype B44-SC30-DR4 with autism” Immunogenetics 36:203-207-1992
- 13) YH Choe, JE Lee, SK Kim. Effect of Helicobacter pylori eradication on sideropenic refractory anemia in adolescent girls with Helicobacter pylori infection. Acta Paediatr 2000;89:154-7