



Classificazione Decimale Dewey:

616.85882 (23.) RITARDO MENTALE; DISTURBI DELLO SVILUPPO E DELL'APPRENDIMENTO. AUTISMO

MARIA ANTONIETTA LEPORE

**ALTERAZIONI
DEL NEUROSVILUPPO
DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO**





©

ISBN
979-12-218-1782-9

PRIMA EDIZIONE
ROMA 12 MARZO 2025

INDICE

7	Riassunto
9	Summary
11	Introduzione
17	Introduction
23	Genetica del neurosviluppo autistico
29	Metodi di valutazione diagnostica
33	Caratteristiche e sintomatologia dell'autismo
39	Test cognitivi psicometrici e strumenti di valutazione funzionale dell'autismo
45	Strategie della prevenzione
49	Conclusioni
55	Conclusions
61	Bibliografia

RIASSUNTO

Il volume ha l'obiettivo, aumentandone la consapevolezza, di sottolineare l'importanza delle alterazioni del neurosviluppo, che comprendono i disturbi dello spettro autistico (Autistic Spectrum Disorder, ADS), un insieme di sindromi ad esordio precoce, rappresentati da disturbi dell'attenzione, del linguaggio, del sonno, comportamenti ripetitivi, aggressività, autolesionismo, ansia e paura eccessivi, tristezza e gioia alterati, isolamento sociale.

Questi fattori fungono da spia e possono rappresentare una potente arma per riconoscere tempestivamente l'autismo, mettendo in atto un intervento terapeutico volto a limitare eventuali importanti conseguenze.

Attualmente, vi è un crescente interesse e un incremento di conoscenze rivolti a particolari anomalie di comportamento e di comunicazione dei bambini e delle persone affetti da disturbo autistico e, se pur in termini differenti dalla prima decisione agli inizi del XX secolo, si registra una linea di riflessione sulle eventuali concause psicologiche dell'autismo su basi multifattoriali, anche di predisposizione genetica, fattori ambientali, che potrebbero avere un ruolo accessorio, secondario, addizionale, concomitante e/o interattivo nell'attivazione e nell'esordio dei disturbi dello spettro autistico.

Le ricerche epidemiologiche e l'osservazione scientifica hanno prodotto una notevole e significativa quantità di dati sugli aspetti della

genesi, delle caratteristiche funzionali, della valutazione clinica e hanno rilevato con chiarezza come alla base della sindrome autistica vi sia un deficit neurologico, indirizzando, attraverso linee guida dedicate, a potenziali interventi riabilitativi e di sostegno per i pazienti autistici e per le loro famiglie.

SUMMARY

This volume aims, by increasing awareness, to underline the importance of neurodevelopmental alterations (Autistic Spectrum Disorder, ADS), a set of early-onset syndromes that present attention disorders, language, sleep, repetitive behaviors, aggression, self-harm, excessive anxiety and fear, altered sadness and joy, social isolation.

These factors act as a warning light and can represent a powerful weapon for promptly recognizing autism, implementing a therapeutic intervention aimed at limiting any important consequences.

Currently, there is a growing interest and an increase in knowledge aimed at particular behavioral and communication anomalies in children and people affected by autistic disorder and, if rather in different terms from the first decision at the beginning of the 20th century, there is a line of reflection on the possible psychological causes of autism on multifactorial bases including genetic predisposition, environmental factors, which could have an accessory, secondary, additional, concomitant and/or interactive role in the activation and onset of autism spectrum disorders.

Epidemiological research and scientific observation have produced a notable and significant amount of data on aspects of the genesis, functional characteristics, clinical evaluation and have clearly identified how the basis of the autistic syndrome is a neurological deficit, addressing, through dedicated guideline, potential rehabilitation and support interventions for autistic patients and their families.

INTRODUZIONE

I disturbi dello spettro autistico, ADS, colpiscono, prevalentemente, i soggetti maschili, con un tasso di cinque-sei volte superiore al sesso femminile e, solo in Italia, sono responsabili di almeno l'1% della popolazione in tutte le fasce d'età con una correlazione significativa tra il rischio di insorgenza di autismo e l'età dei genitori, considerando il rischio maggiore nei padri ultraquarantenni e le madri molto giovani, in base a recenti e valide ricerche scientifiche condotte integrando i dati clinici informativi e note anche dati di medicina.

Attualmente, gli specialisti neurologi proiettano diverse iniziative attraverso ambulatori per valutare le possibilità di recupero, se l'autismo potesse essere diagnosticato prima di tre anni di età. I neurologi, infatti, sono in grado di comprendere lo straordinario ingranaggio del sistema nervoso per promuovere, diffondere e realizzare il suo funzionamento, in modo tale da non sottovalutare sintomi e manifestazioni che possono far sospettare una patologia dello spettro autistico considerando i disturbi della memoria, del linguaggio, del sonno quali spia al fine di mettere in atto un intervento terapeutico tempestivo volto a limitare eventuali importanti conseguenze.

Esperienze e informazioni creano nuove connessioni tra i neuroni e il cervello risulta in costante trasformazione.

Gli studi più recenti invitano a considerare come il cervello perda relativamente pochi neuroni con il passare degli anni, concentrandosi, soprattutto, in alcune aree, quali l'ippocampo e la *substantia nigra*, ossia

il centro dove si formano i ricordi, motivando il declino della memoria; tuttavia, si costruiscono continuamente ponti tra le cellule nervose attraverso le sinapsi, dal greco *συναψι*, congiungo.

Grazie alla ricerca scientifica, alcuni comportamenti che caratterizzano i disturbi dello spettro autistico si riconoscono precocemente in virtù dei convegni scientifici e alle attività nelle scuole e, proprio per la tempestività della diagnosi, l'intervento terapeutico rapido scongiura e/o rallenta, in gran parte dei casi, la progressione della malattia.

Piccoli deficit corrispondono al cambiamento che interessa, crescendo, tutto l'organismo; i banali problemi di memoria non sono, di per sé, preoccupanti, ma diventano anomali se associati a comportamenti ripetitivi, come dimenticare la strada per tornare a casa oppure una conversazione con un coetaneo.

Il cervello si modifica continuamente a tutte le età, in risposta a nuovi stimoli e nuove informazioni con plasticità, qualità indispensabile nella giovane età, per cui cambiano le connessioni tra i neuroni mediante l'apprendimento, come dimostrano le scansioni di *imaging*, per armonizzare le migliori risorse terapeutiche.

Guidati dai ricercatori, grazie alle indagini tecnico-laboratoristiche, ai convegni scientifici, agli esperimenti, dimostrazioni e illustrazioni, si scoprono sempre più nuovi casi legati alla sindrome autistica, malattia complessa e, tuttora, misteriosa; si trovano risposte nelle più recenti tecniche di risonanza magnetica nucleare per scoprire come impostare un trattamento riabilitativo adatto.

Il cervello dirige il pensiero, il linguaggio, il ricordo, tutto ciò che concerne la quotidianità e, di conseguenza, essere celeri nel riconoscere sintomi e manifestazioni rende possibile l'accesso alle cure mirate, in relazione all'eventuale danno provocato, anche se non sempre è possibile, soprattutto se l'esordio dei disturbi dello spettro autistico insorge in giovanissima età in cui è difficile riconoscerlo e, quindi, contrastarlo, controllarne lo sviluppo, che dipende da elementi multifattoriali, genetici, ambientali, psicologici. Infatti, riconoscerne prematuramente i segnali e sintomi comporta la somministrazione di una terapia efficace, rigorosa e idonea a provocare meno danni, a volte, irreversibili.

La recente ricerca innovativa ha ipotizzato che nello spettro autistico vi sono diverse terapie differenziate, personalizzate in base al tipo e

alla gravità dell'esordio clinico e alle alterazioni neurologiche evidenziate dalle indagini strumentali, *imaging* e risonanza magnetica, focalizzandosi su placche di proteina amiloide in eccesso, responsabile anche di altre patologie neurodegenerative, quali malattia di Alzheimer e morbo di Parkinson.

Studi scientifici hanno confermato l'utilità della terapia endovascolare, una volta riscontrata la sofferenza del tessuto nervoso utilizzando anticorpi monoclonali, indicando, in tal modo, nell'anomalo deposito di proteina amiloide una origine genetica dell'autismo, soprattutto nelle fasi iniziali, come nella malattia di Alzheimer.

Infatti, come nella malattia di Alzheimer, lo sviluppo dell'autismo sembra risiedere in un danno ai mitocondri presenti nelle cellule neuronali causato da depositi della proteina β -amiloide sintetizzata da un gene situato sul braccio lungo del cromosoma 21, dove, in particolare, sono localizzati i geni che codificano per un precursore della proteina amiloide (APP), fondamentale per la crescita, la sopravvivenza e la riparazione cellulare.

La APP viene tagliata in tre frammenti denominati α -secretasi, β -secretasi, γ -secretasi; quest'ultima opera un ulteriore taglio che porta alla sintesi della proteina β -amiloide, considerato il peptide neuronale più tossico e, nonostante gli studi avanzati su questa proteina, non è chiaro come la γ -secretasi sia la più attiva. Le proteasi sono sotto il controllo di altre due proteasi: presenelina 1 e presenelina 2, che nei siti di mutazione, determinano l'accumulo extracellulare di β -amiloide, altamente nociva e caratterizzata da depositi amorfi e grovigli neurofibrillari formati dalla proteina TAU anomala.

Da considerare quanto i mitocondri nei soggetti affetti da disturbi dello spettro autistico siano difettosi e meno efficienti rispetto ai soggetti sani, perché contengono una quantità maggiore di proteina β -amiloide in aree specifiche del cervello.

Uno studio recente ha identificato circa 100 mutazioni differenti del gene PSEN-1, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 21, individuate mediante l'analisi di mutazione in sequenziamento automatico, in pazienti con forme ad esordio particolarmente precoce, prima di 6 mesi di vita; il gene PSEN-2, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 1, è responsabile della forma ad esordio dopo tre anni di età.

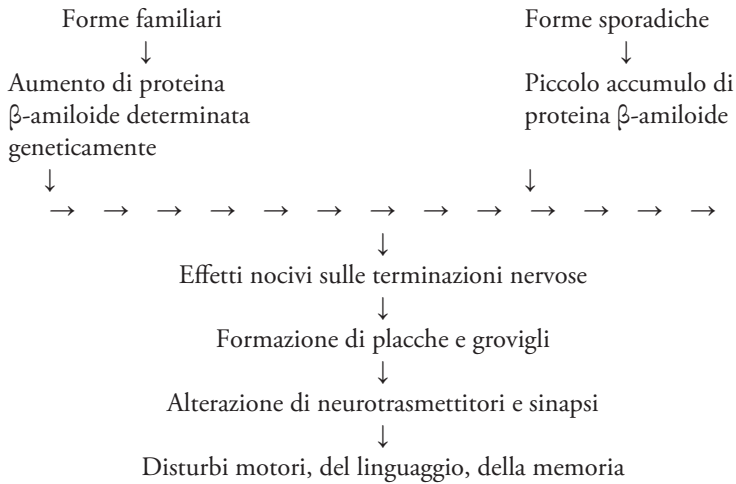


Figura 1. Disturbi dello spettro autistico.

Una innovativa ricerca della Boston University School of Medicine ha rilevato due varianti genetiche rare, che sono mutazioni dei geni *Notch3* e *TREM2* (Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-2), presenti anche nei malati di Alzheimer, ma assenti nei soggetti sani. I risultati di questo studio hanno dimostrato che mutazioni differenti di uno stesso gene possono favorire l'insorgenza di forme diverse di malattie riferite ai disturbi dello spettro autistico con disturbi della memoria, del linguaggio, dell'orientamento spazio-temporale. La ricerca attuale ricorre all'analisi dell'intera sequenza di DNA codificante mediante la tecnica del sequenziamento di tutto il genoma, che consente di determinare il susseguirsi di basi con precisione, capire i meccanismi del disturbo autistico e individuarne terapie individuali mirate. La stessa ricerca si propone di individuare biomarker predittivi per sviluppare test diagnostici validi e tempestivi ad individuare quanto le mutazioni di questi geni siano responsabili, in percentuale, di questi disturbi e strategie terapeutiche adatte alle specifiche forme diverse.

I disturbi dello spettro autistico sono legati a caratteristiche monogeniche, cioè una catena di processi molecolari che conducono da un singolo gene ad un particolare carattere ereditario e una ridotta clearance della proteina β -amiloide, causandone un accumulo e formazione di placche e grovigli tossici insolubili (Fig. 1).

All'interno dei disturbi dello spettro autistico vi è una notevole eterogeneità con grande variabilità di quadri clinici differenti; gli aspetti neurobiologici e le manifestazioni cliniche, per quanto diversi, sono tutti correlati con il danno neuronale, tenendo in considerazione anche il disorientamento e l'agitazione per intervenire con un idoneo trattamento farmacologico e migliorare la qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari. Vi sono evidenze cliniche che rivelano come gli stili di vita e l'ambiente circostante siano in grado di ritardare l'evoluzione della malattia, diffondendo la cultura delle buone pratiche con la stimolazione cognitiva e la corretta identificazione dei distinti disturbi potrebbe risultare efficace per rallentare la sintomatologia neurologica sin dalle prime fasi. Tuttavia, non vi sono, al momento, marcatori sierici validi per rivelare precocemente l'esordio né vi sono terapie particolarmente efficaci per rallentare la complessa successione dei fenomeni che ne sono alla base.

Il sonno è regolato da determinati circuiti neuronali e, quando vi sono alcune modificazioni, la riduzione delle ore di sonno, la veglia intrasonno, la mutazione del ritmo circadiano, frequenti risvegli confusionali, agitazione notturna prolungata, si può pensare ad un disturbo neuronale, che potrebbe sfociare nello spettro autistico. Un cattivo riposo notturno per lunghi periodi comporta un rischio maggiore di sviluppare una patologia autistica, che potrebbe essere curata anche con l'intervento riabilitativo personalizzato attraverso il gioco che stimola il processo di apprendimento, allenando il tessuto cerebrale a crescere bene.

Tutti i disturbi dello spettro autistico, dalle forme più lievi a quelle più severe, richiedono risposte in termini di conoscenza ed impegno scientifico, che devono essere promossi mettendo in campo professionisti neurologi e neurobiologi, in quanto rappresentano una eccellenza in questo campo.

