

Diagnosi precoce nel primo anno di vita dei disturbi dello spettro autistico (ASD)

Intervista di Angelo Spataro* a Giovanna Gambino** e Maria Piccione***

*Pediatria di famiglia, Palermo; ** Neuropsichiatra infantile, responsabile del Servizio per la diagnosi precoce dell'autismo, ASP 6 Palermo; *** Professore associato di genetica medica all'Università degli Studi di Palermo

La diagnosi di ASD permette un inizio altrettanto precoce della terapia e quindi offre una migliore prognosi. Ci sono dei sintomi individuabili come indicatori precoci dell'ASD nel bambino del primo anno di vita?

Nel primo anno di vita primo punto essenziale è l'attenzione al profilo di sviluppo adattivo del bambino che sta entrando in contatto con il mondo esterno dopo la nascita. L'identificazione di un ASD come diagnosi definitiva è difficile nei primi 12 mesi, essendo un'epoca in cui la plasticità cerebrale coincide con il grado di alta modificabilità di un quadro clinico in risposta alle sollecitazioni ambientali. È preferibile parlare quindi di attenzione allo sviluppo neurocomportamentale del piccolo nel primo anno di vita e di segnali di allerta. In tal senso, anche gli strumenti gold standard per la diagnosi di autismo fino ai 30 mesi di vita non supportano la "diagnosi" ma l'"individuazione del profilo funzionale a rischio evolutivo" e cercano di quantificare l'"entità del rischio evolutivo individuale". Il momento del rilevamento dei segnali di allerta deve coincidere con l'epoca più importante per il bambino e per il suo genitore nell'attivazione della diagnosi e del trattamento al fine di modificare la prognosi a distanza. Le caratteristiche dell'esordio sono il ritardo nello sviluppo e/o la regressione temporanea delle abilità socioadattive, linguistiche e dei comportamenti ripetitivi.

Segnali essenziali nel primo anno di vita in senso evolutivo:

- ipo/ipersensorialità;
- ipotono e/o ipereccitabilità con iperestensione del tronco alla manovra di trazione anteriore;
- amimia, sorriso poco presente;
- assenza di risposta al richiamo (già evidente al quarto mese di vita);
- scadente attenzione/carente reciprocità;
- atipie sensoriali e motorie (qualità movement general);
- atteggiamento poco esplorativo/attività ripetitive/delle mani e o con oggetti/dondolamento del tronco);
- alterazione del ritmo sonno-veglia e della sfera oroalimentare;
- disturbo della masticazione/deglutizione;
- disturbo dello svezzamento con diffi-

coltà a introdurre cibi solidi (selettività alimentare);

- pianto inconsolabile.

L'individuazione dei segnali precoci da parte del pediatra, primo anello della rete assistenziale, ha come obiettivo prioritario quello di favorire le competenze genitoriali nel lavoro con il proprio bambino e modificarne la qualità dello sviluppo, ri-armonizzare il suo sviluppo e consentire la modificazione prognostica. L'invio più precoce possibile al neuropsichiatra infantile esperto attiva il percorso di parent coaching, essenziale per la recuperabilità.

L'autismo è una malattia multifattoriale in cui l'assetto genetico gioca un ruolo fondamentale. Ci sono delle anomalie genomiche e/o geniche specifiche che provocano il ASD?

Il disturbo dello spettro autistico presenta un'etiologia multifattoriale che sembra includere eventi occasionali (es. interferenti dei fisiologici processi del neurosviluppo) ovvero sembra associarsi a patologie metaboliche ereditarie o anomalie genetiche.

A testimonianza di un ruolo diretto o come concausa delle anomalie genomiche e/o geniche, nell'etiologia dei disturbi dello spettro autistico o più in generale nelle turbe del neurosviluppo, il rischio empirico di ricorrenza per genitori con precedente figlio affetto, quando non viene riconosciuta una chiara causa genetica, è stimato in letteratura pari a 3-12% (in relazione anche al sesso del figlio affetto).

Rispetto a un inquadramento che tiene conto del ruolo della genetica, possiamo distinguere due grandi categorie di disturbi autistici, quali "autismo essenziale" e "autismo sindromico" o "complesso".

L'autismo essenziale è solitamente presente nel 75% dei casi e si caratterizza per assenza di tratti dismorfici, rapporto M:F pari a 6:1, alto rischio di ricorrenza (più del 35%) e familiarità positiva (20% dei casi). Anche i disturbi dello spettro autistico "essenziale" riconoscono in una parte dei casi un'etiologia genetica (riarrangiamenti genomici, epigenetici, mutazioni di geni del neurosviluppo, ecc.). L'autismo sindromico, correlato a specifiche patologie genetiche (sindrome di Angelman, sindrome

CHARGE, sindrome di Prader-Willi, sindrome di Beckwith-Wiedemann, sindrome da mutazione del gene PTEN, ecc.) è generalmente caratterizzato da tratti dismorfici riconoscibili, rapporto M:F di 3,5-1, basso rischio di ricorrenza (4-6%), bassa frequenza di storia familiare positiva per disturbi dello spettro autistico (circa 9%). Questa distinzione è importante perché implica una prognosi differente e un diverso rischio di ricorrenza per i membri della famiglia. Inoltre, la presenza di comorbidità, come epilessia (circa nel 30% dei casi), disabilità intellettiva (nel 30-80% dei casi), disturbo da deficit di attenzione e iperattività (circa 20% dei casi), aumenta il rischio di etiologia genetica.

Si può pensare a una diagnosi precoce nei primi mesi di vita del bambino a rischio evolutivo grazie all'esame genetico?

La diagnosi genetica può confermare la diagnosi clinica certamente in caso del cosiddetto "autismo sindromico". Per quanto riguarda invece l'"autismo essenziale" già da tempo viene raccomandata una consulenza genetica in quanto sempre di più si rilevano varianti genomiche (es. del/dup 15q11.2; del/dup 15q13.3; del/dup 16p12.2 ecc.) o varianti patogenetiche a carico di geni correlati al neurosviluppo (centinaia quelli oggi identificati).

Nel complesso si riscontrano varianti patogenetiche, microdelezioni, microduplicazioni, de novo o ereditate da un genitore. Sono state, inoltre, segnalate in letteratura anche alterazioni epigenetiche che possono mediare l'interazione tra l'ambiente e il genoma.

Da sottolineare che queste anomalie dell'assetto genetico si riscontrano non in tutti i bambini autistici ma in circa la metà dei casi. Molte delle varianti genomiche (delezioni/duplicazioni), presentano una variabile espressività clinica e una penetranza incompleta, e ciò giustifica il fatto che possono riscontrarsi anche in genitori asintomatici/paucisintomatici. La sfida del prossimo futuro consiste nell'identificare tutte le anomalie genetiche implicati nel neurosviluppo (geni non ancora conosciuti, alterazioni epigenetiche, ecc.) e capirne i meccanismi patogenetici.