

# **Basi neurofisiologiche e genetiche dell'autismo**

Azienda Unica della Romagna – Ravenna  
Programma Autismo e Disturbi dello Sviluppo, UO. NPIA

**Dott.ssa A. Errani Neuropsichiatra Infantile**

**7 e 14 novembre 2016/ 20 e 27 febbraio 2017**

# Definizione

L'Autismo è una sindrome comportamentale causata da un **disordine dello sviluppo biologicamente determinato (neurosviluppo)**, con esordio prima dei tre anni di vita.

Le aree prevalentemente interessate sono quelle relative all'interazione sociale, all'abilità di comunicare idee e sentimenti e alla capacità di stabilire relazioni con gli altri.

(Linee Guida SINPIA, 2005)

## Quadri clinici caratterizzati da:

- ✓ estrema variabilità inter- ed intra-individuale del quadro clinico (manifestazioni cliniche differenziate ma caratterizzate da disabilità sociali gravi e durature)
- ✓ vari gradi di severità nella presentazione dei sintomi
- ✓ i sintomi variano con l'età
- **buon livello di accordo condiviso rispetto alle patologie che occupano una posizione centrale nello spettro**
- **relativo accordo sulla S. di Asperger e sull'inserimento della S. di Rett (mutazione del gene MECP2) all'interno dei PDD**
- **scarso accordo sui confini dello spettro (DPS-NAS)**

# Epidemiologia

- Prevalenza: da 1 su 110 bambini nel 2009 a 1 su 88 bambini nel 2012 – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States
- Rapporto Maschi:femmine = 3-4:1 (Fombonne 2003; Skuse 2000; Yeargin-Allsopp et al., 2003)
- 23.7 per 1000 maschi (1 a 42) e 5.3 per 1.000 femmine (1 a 189)

**Fenotipo più ampio, maggiore attenzione dei clinici, affinamento degli strumenti diagnostici**

# Epidemiologia

- This jump is probably attributable to **heightened awareness** and **changing diagnostic criteria** rather than to new environmental influences.
- **The genetics of autism. Pediatrics. 2004 May;113(5):e472-86. [Muhle R1](#), [Trentacoste SV](#), [Rapin I](#).**

- Nella maggior parte dei pazienti i sintomi si sviluppano gradualmente
- 30% insorgenza “regressiva”, di solito tra 18 e 24 mesi
- 50-70% autismo + disabilità intellettiva (test QI non-verbali)
- 25% autismo + crisi epilettiche -autismo forma complessa [dismorfismi (15-20%) +/- microcefalia (5-15%), macrocefalia (30%)]
- autismo essenziale (no altre anomalie o microcefalia)
- fino a 25% dei bambini con diagnosi di ASD a 2-3 anni successivamente inizia a parlare e comunicare e rientra entro l'età di 6-7 anni nell'educazione scolastica regolare

- 75% dei pazienti con ASD presentano una disabilità che necessita di supporto intensivo dalla famiglia, dalla scuola e a livello sociale

## **Consulenza Genetica**

- **Eziologia nota: counseling in base alla diagnosi genetica specifica**
- **Causa ignota: rischi di ricorrenza empirici**
- ✓ **RR sibs: 5-10% per autismo, 10-15% forme più lievi tra cui disturbi di linguaggio, relazioni sociali, psichiatrici**
- ✓ **RR in famiglie con  $\geq 2$  bambini affetti circa 35%**
- ✓ **RR x fratello di probando con autismo essenziale = 7% per autismo + 7% per forma ASD più lieve**
- **RR x sorella di probando con autismo essenziale = 1% per autismo -RR sibs di probando con autismo complesso = 1% per autismo + 2% per forma ASD più lieve**
- **In circa 15-20% dei pazienti affetti da ASD è possibile identificare una causa (genetica)**

# Cause

- **Studi di gemelli: concordanza in gemelli omozigoti per autismo classico e forme lievi di deficit di comunicazione e disordini sociali >90%**
- **Cause teratogene sono rare**

## **Cause genetiche:**

- **anomalie cromosomiche visibili con tecniche standard (5%)**
- **copy number variants identificabili tramite Array-CGH (10-20%)**
- **condizioni monogeniche in cui patologia neurologica è associata a ASD (5%)**

**Muhle R et al Pediatrics 113 (5): 472-486, 2004 Miles JH, 2010**



# ***Condizioni monogeniche con autismo***

- Sindrome dell'X-fragile
- Sindrome Autismo-Macrocefalia associata a PTEN
- Sindrome di Sotos (NSD1)
- Sindrome di Rett (MECP2)
- Sclerosi Tuberosa (TSC1/2)
- Neurofibromatosis (NF1)
- Sindrome di Timothy
- Sindrome di Joubert

## **Condizioni metaboliche**

- Patologia mitocondriali
- PKU, Deficit Adenylsuccinate Lyase, Sindromi da deficit creatine
- Sindrome di Smith-Lemli-Opitz

## **Altre condizioni monogeniche**

- Sindrome di Cohen, Sindrome di Cornelia de Lange, Sindrome di Angelman, e molte altre

# Autismo: la triade sintomatologica

- Compromissione qualitativa dell'interazione sociale
- Compromissione qualitativa della comunicazione
- Modalità di comportamento, interessi e attività ristretti, ripetitivi e stereotipati

(dal DSM IV-TR)

**Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition and International Classification of Diseases, Tenth Revision**

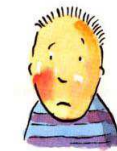
# Compromissione qualitativa dell'interazione sociale

- Marcata compromissione nell'uso di svariati comportamenti non verbali che regolano l'interazione sociale:
  - lo sguardo diretto,
  - l'espressione mimica,
  - la postura corporea e i gesti.
- Incapacità di sviluppare con i coetanei relazioni adeguate al livello di sviluppo.
- Mancanza di ricerca spontanea della condivisione di gioie, interessi o obiettivi con altre persone.
- Mancanza di reciprocità sociale o emotiva.



# Compromissione qualitativa della comunicazione

- Ritardo o totale mancanza dello sviluppo del linguaggio parlato (non accompagnato da un tentativo di compensare attraverso modalità alternative di comunicazione come gesti o mimica).
- In soggetti con linguaggio adeguato, marcata compromissione delle capacità di iniziare o sostenere una conversazione con altri.
- Uso di linguaggio stereotipato e ripetitivo o linguaggio eccentrico.
- Mancanza di giochi di simulazione vari e spontanei, o di giochi di imitazione sociale adeguati al livello di sviluppo.



# Repertorio di interessi e comportamenti

- Dedizione assorbente ad uno o più tipi di interessi ristretti, ripetitivi 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 e eccessivo interesse per parti di oggetti.



## ... altri sintomi possibili

- Anomalie nella percezione sensoriale
- Scarsa modulazione dell'attività motoria (iper- o ipo-attività)
- Etero- ed auto-aggressività
- Anomalie nelle reazioni di adattamento
- Alterata modulazione affettivo-emotiva

# Triade → Diade

Nella nuova classificazione dell'American Psychiatric Association –DSM 5- è stata introdotta la categoria «Disturbi dello spettro autistico», definita da due sole dimensioni psicopatologiche:

- disturbo della comunicazione
- comportamenti stereotipati

## Modalità peculiari di processazione degli stimoli sensoriali

### Ricerca di stimolazione sensoriale:

- visiva (guardare gli oggetti da diverse angolature)
- uditiva (battere gli oggetti sulla superficie)
- tattile (passare la mano su alcuni tipi di tessitura)
- gustativa (leccare oggetti)
- olfattiva (annusare oggetti)
- propriocettiva (ricerca di posture bizzarre)
- vestibolare (girare su se stessi, dondolamento)

### Risposta anomala agli stimoli sensoriali:

- iper-reattività (reazioni eccessive come urla o coprirsi le orecchie in presenza di stimoli sonori di bassa intensità)
- ipo-reattività (non rispondere a stimoli molto intensi)
- reattività mista (il bambino può presentare entrambe le risposte sopra)

### Difficoltà di integrazione sensoriale:

- funzionamento "mono"



## Modalità peculiari di processazione degli stimoli sensoriali

### Ricerca di stimolazione sensoriale:

- visiva (guardare gli oggetti da diverse angolature)
- uditiva (battere gli oggetti sulla superficie)
- tattile (passare la mano su alcuni tipi di tessitura)
- gustativa (leccare oggetti)
- olfattiva (annusare oggetti)
- propriocettiva (ricerca di posture bizzarre)
- vestibolare (girare su se stessi, dondolamento)

### Risposta anomala agli stimoli sensoriali:

- iper-reattività (reazioni eccessive come urla o coprirsi le orecchie in presenza di stimoli sonori di bassa intensità)
- ipo-reattività (non rispondere a stimoli molto intensi)
- reattività mista (il bambino può presentare entrambe le risposte sopra)

### Difficoltà di integrazione sensoriale:

- funzionamento "mono"

# Caratteristiche cognitive nell'autismo

## Attenzione

- difficoltà di orientamento dell'attenzione allo stimolo
- deficit di attenzione condivisa
- attenzione a stimoli non rilevanti (iper o ipo-selettività)
- scarsa regolazione dell'attenzione in funzione del contesto

## Memoria

- più deficitaria la memoria verbale-uditiva rispetto a quella visiva
- in alcuni casi straordinarie abilità di memoria visiva
- difficoltà nell'uso dei processi semantici di memorizzazione (prevalenza di pensiero associativo)

## Percezione

- difficoltà di integrazione percettiva
- buone capacità di discriminazione visiva
- difficoltà nel riconoscimento dei volti
- iper o ipo-reattività agli stimoli sensoriali

## Altre caratteristiche cognitive

### Disomogeneità del profilo cognitivo

- possibilità di abilità più sviluppate (incastri, puzzle...) e di abilità meno sviluppate (cognitivo - verbali)
- particolarità nelle epoche di acquisizione di alcune abilità (precoci, es: discriminazione; o tardive, es: abilità cognitive legate alla simbolizzazione)
- possibilità che alcune “fasi” dello sviluppo cognitivo siano state saltate o non siano comparse anche se sono presenti abilità “successive”

Difficoltà di generalizzazione degli apprendimenti  
(apprendimento contesto-dipendente)

Scarsa flessibilità cognitiva

## Le caratteristiche meta-cognitive

**Deficit di teoria della mente** - difficoltà nell'inferire gli stati mentali degli altri, ossia i loro pensieri, opinioni, intenzioni e nell'utilizzare tali informazioni per dare significato al loro comportamento e prevedere ciò che faranno di seguito (Baron-Cohen et al., 2000).

**Deficit della funzione esecutiva** - difficoltà a spostare l'attenzione in modo flessibile, a bilanciare le priorità, a risolvere problemi in modo pianificato e strategico considerando le possibili alternative e le risorse disponibili e pensando alle possibili opzioni prima di agire (Pennington et al., 1996).

**Deficit nella teoria della coerenza centrale** - ridotta capacità di riunire insieme varie informazioni per costruire un significato globale, una visione di insieme, causata dall'eccessiva concentrazione sul dettaglio che non consente di cogliere l' "intero" (Frith et al., 1994; Happè et al., 1996)

# Eterogeneità clinica

Espressività clinica variabile

Variabilità in relazione all'età

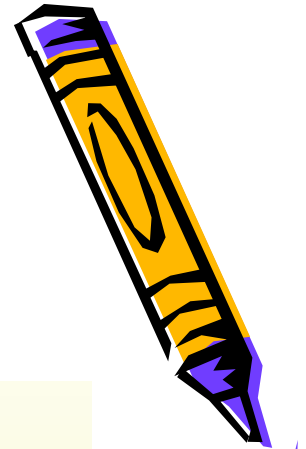
Variabilità in relazione alla gravità

Frequente comorbidità

# Neuroanatomia

- Connessioni Fronto-Temporali
- Amigdala
- Cervelletto
- Tronco dell'encefalo
- Neuroni a specchio (sottogruppi...)
- Alterata connettività

Disturbo eterogeneo --> Varianti biologiche

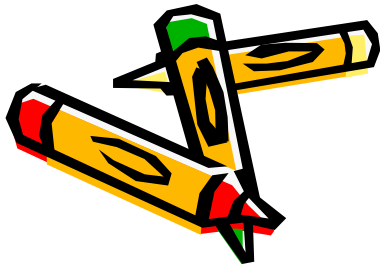


# Neurobiologia ASD

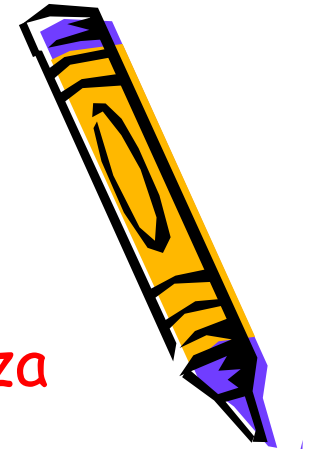


## Volume cerebrale

- "Large heads" in 5 bambini (Kanner, 1943)
- Volume superiore a livello dei lobi temporali, parietali, occipitali, ma non a livello dei lobi frontali (Piven et al., 1992 e 1996)
- Studi post mortem: conferma della macrocefalia: 20% degli autistici la presentano (Bailey et al., 1993)
- Non c'è normale "pruning" dei processi dendritici (Frith, 2003)



# Neurobiologia ASD



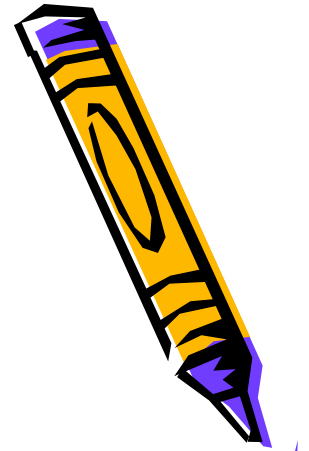
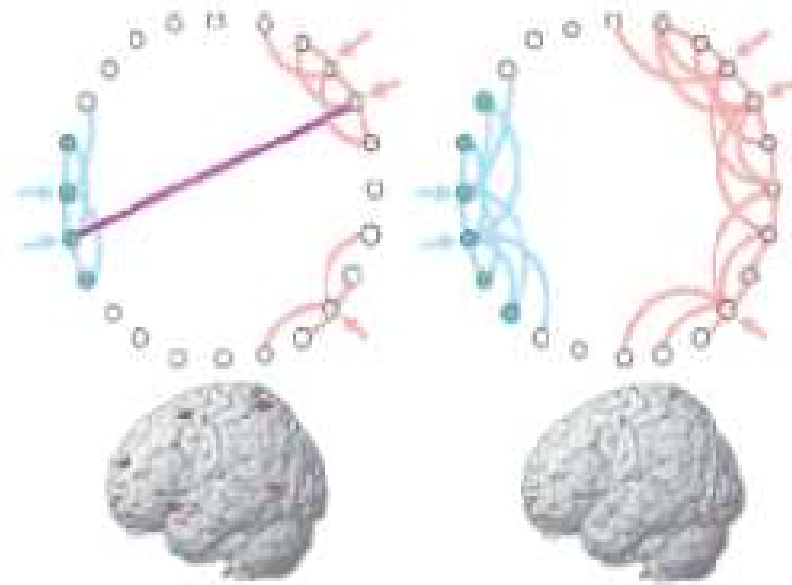
Iperconnessioni locali ma disconnessione a distanza  
(Courchesne, Pierce, 2005)

- A livello **lobi frontali** connessioni disorganizzate e non selettive a scapito di connessioni a distanza con altri lobi cerebrali → anomala ricezione e integrazione di informazioni in un sistema che sarebbe deputato alla guida e al controllo di sistemi di più basso livello.
- Eccesso di connessioni locali e deficit di connessioni a distanza tra differenti regioni funzionali dell'encefalo: questo determina un fallimento della giusta orchestrazione tra eccitazione e inibizione cerebrale

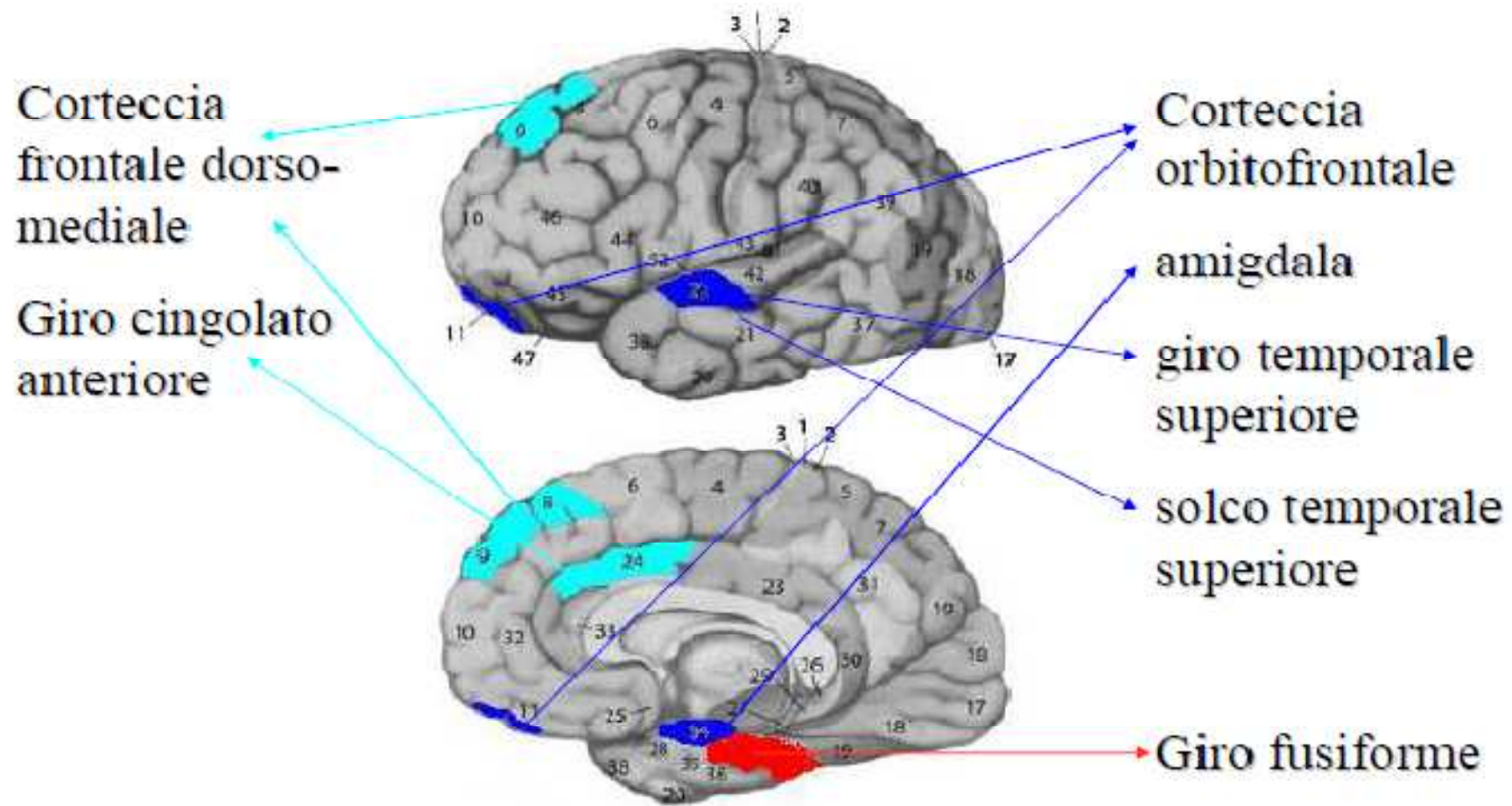
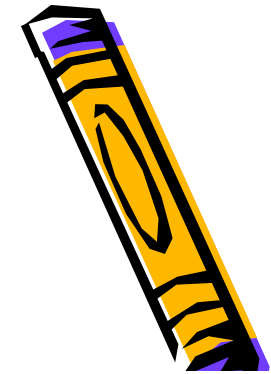




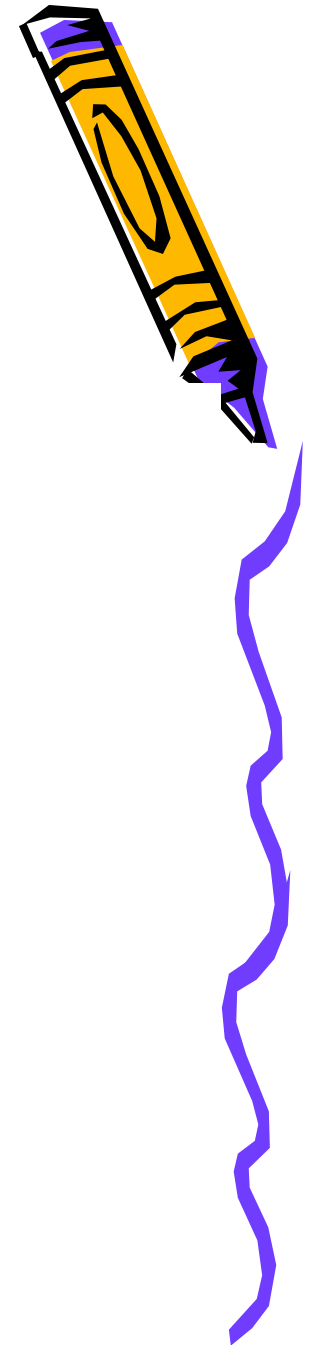
# Neurobiologia ASD



# Social Brain



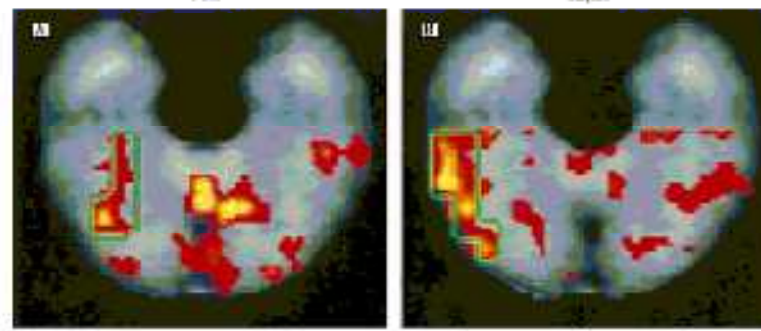
# Social Brain



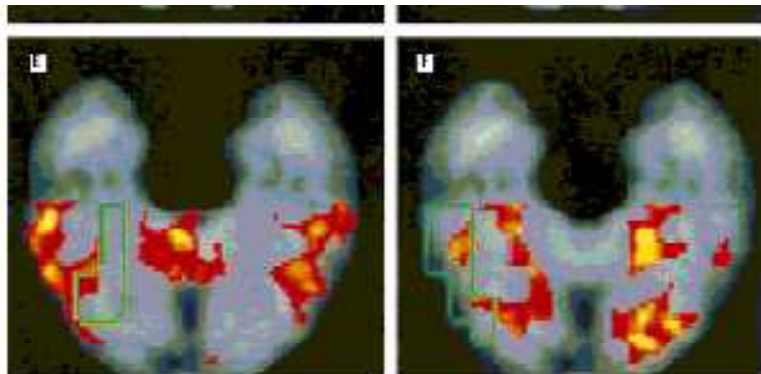
Visi

Oggetti

Gruppi controllo



Autistici



Schultz e al. (2000)





# Behaviour – Brain

(Di Cicco, Bloom et al., 2006)

## Anomalie funzionali

Ipotesi: deficit di percezione sociale → social cognition deficit (Schultz, 2005)

Coinvolgimento amigdala e sistema fusiforme

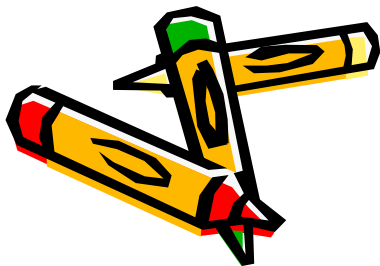
Deficit primitivo a carico dell'amigdala → influenza a cascata sullo sviluppo corticale deputato alla percezione sociale in particolare “fusiform face area” e dal deficit di percezione sociale → deficit “social cognition”



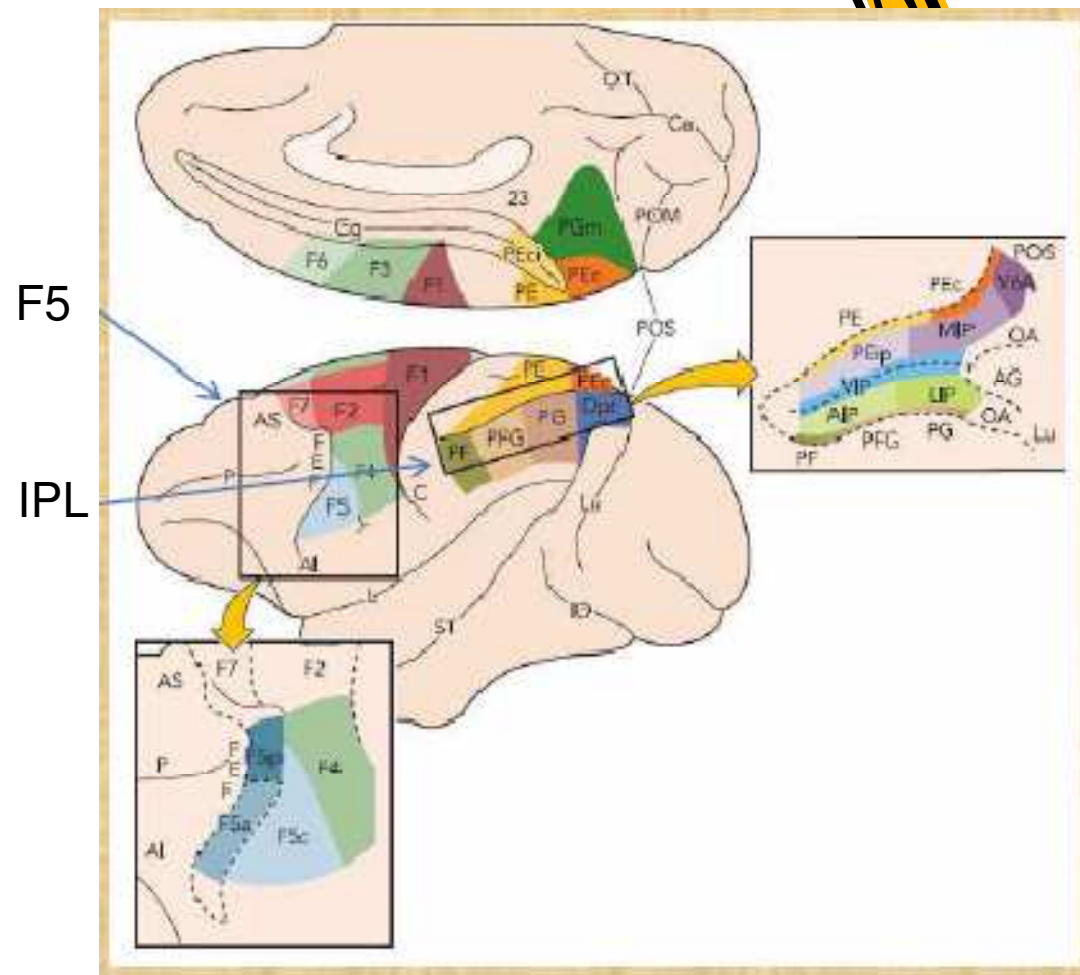
# Neuroni Mirror

I neuroni mirror sono stati descritti per la prima volta nel macaco a Parma dal gruppo di Rizzolatti (Gallese 1996)

Essi costituiscono un particolare gruppo di neuroni che si attiva sia quando una scimmia compie un determinato atto motorio, sia quando osserva un analogo compiuto eseguita da un'altra scimmia o persona.

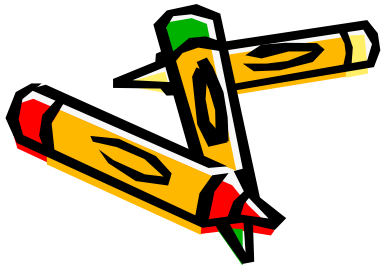


- Nel macaco i neuroni mirror sono stati riscontrati a livello della corteccia premotoria ventrale (F5).
- I neuroni mirror sono stati rilevati anche nel lobo parietale inferiore (IPL) della scimmia.
- Queste due aree F5 e IPL formano un network che è parte del circuito parieto-frontale che organizza le azioni.



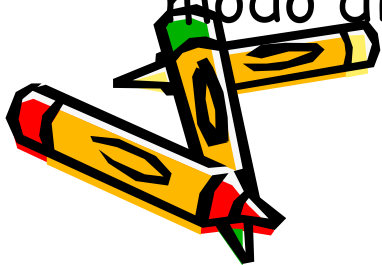
# Neuroni Mirror

- Si attivano sia quando il soggetto osserva un altro che prende o manipola, sia quando l'azione viene eseguita dal soggetto stesso.



# Neuroni Mirror

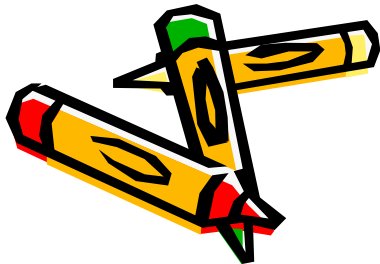
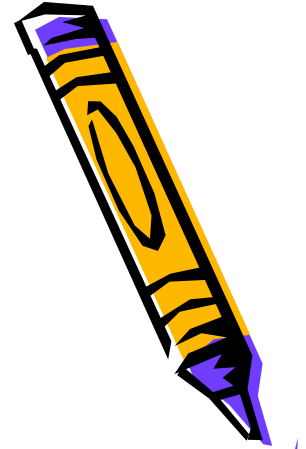
- I neuroni mirror consentono di comprendere e di *interpretare* gli *ATTI MOTORI* in modo automatico, collegandoli al repertorio motorio proprio della scimmia.
- Consentono di comprendere le azioni altrui senza ricorrere a meccanismi complessi, ma in modo diretto.





# Neuroni Mirror

- I neuroni mirror scaricano in risposta a movimenti che hanno uno *specifico scopo*
- Non solo viene **ricosciuto** l'atto motorio (cosa significa, qual è la sua funzione), ma anche quale sarà quello successivo; ovvero decodifichiamo lo **SCOPO dell'azione intera**



# E nell'uomo?

Nell'uomo esistono due principali sistemi mirror:

•Il sistema mirror parieto-frontale:

Comprende il lobo parietale inferiore IPL, la corteccia premotoria ventrale PMv e la parte caudale del giro frontale inferiore IFG.

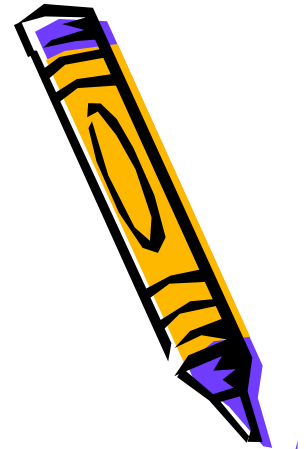
È coinvolto :

- Nel riconoscimento dei comportamenti volontari
- Nella comprensione dello scopo degli atti motori
- Nella comprensione delle intenzioni celate dalle azioni**

•Il sistema mirror limbico:

Comprende l'insula e la corteccia frontale mesiale anteriore.

È coinvolto nel riconoscimento dei comportamenti affettivi.



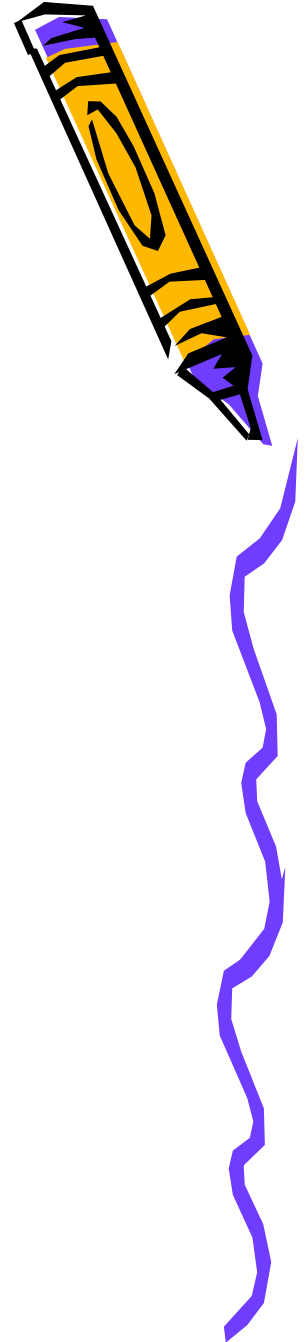
## Sistema mirror parieto-frontale

- Mentre nella scimmia il sistema mirror risponde solo ad azione dirette ad un oggetto (movimenti transitivi).
- Nell'uomo è sensibile anche a movimenti intransitivi es mimati, simbolici o gestuali.



# Neuroni Mirror

1. utili nell'apprendimento su **imitazione**
2. utili per il **riconoscimento e la comprensione dei gesti altrui**



# I Neuroni Mirror

- Si pensa che questo sistema unitario di osservazione-esecuzione sia il meccanismo neurale che rende possibile l'imitazione, la simulazione delle azioni, la comprensione delle intenzioni associate alle azioni, ed anche la comprensione, per immedesimazione, degli stati emotivi altrui. La disfunzione del MNS nelle fasi più precoci dello sviluppo può dare origine ad una cascata di effetti cui sono riconducibili molte delle difficoltà intersoggettive tipiche dell'autismo.



# Neuroni Mirror

Esperimento condotto da Rizzolatti (2008) su bambini con autismo che osservano o eseguono l'azione di portare cibo o verso la bocca o verso un contenitore. Contemporaneamente alla azione/osservazione viene registrata l'attività del muscolo miloioideo che, potremmo dire, è il muscolo della 'acquolina in bocca' e la cui attivazione indica che le nostre vie oro-faringee si stanno preparando all'arrivo del cibo e che quindi stiamo anticipando lo scopo dell'azione eseguita/osservata. **Nei bambini con sviluppo tipico vi è una attivazione anticipatoria del muscolo miloioideo sia durante l'esecuzione che, in modo ridotto, durante l'osservazione del portare cibo verso la bocca. Tale anticipazione è assente nel bambino con autismo nel quale l'attivazione del miloioideo avviene solo ad azione compiuta.**



# Intersoggettività e MNS

F5 (scimmie) : corteccia prefrontale premotoria

**N**  
**E**  
**U**  
**R**  
**O**  
**N**  
**I**

- Teoria della Mente
- Comportamento imitativo
- Empatia

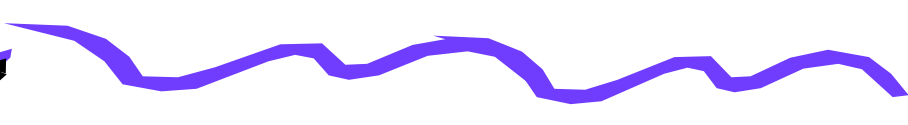
- Parte opercolare giro frontale inferiore e area ventrale
- Lobulo parietale inferiore

**S**  
**P**  
**E**  
**C**  
**C**  
**H**  
**I**  
**O**

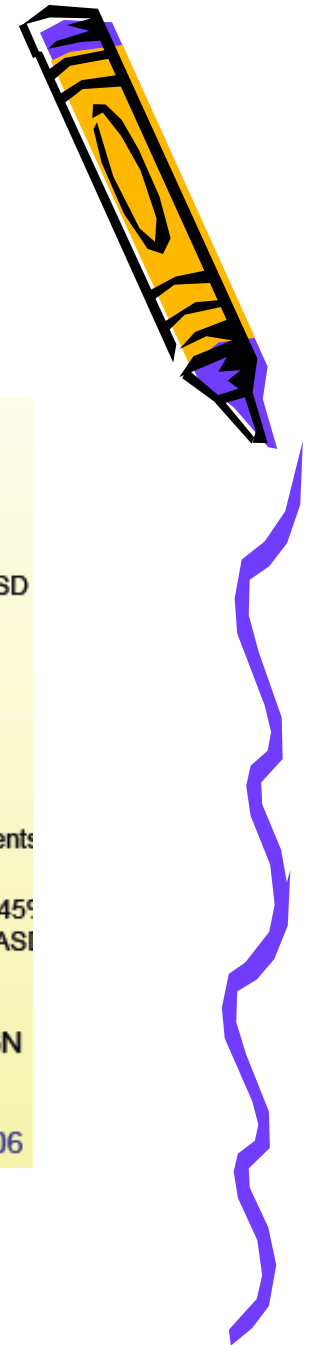
- Attenzione condivisa

- Amigdala (?)

- Solco temporale sup.



# Genetica dell'Autismo



Genes	Chr	Function	Evidence	Disorder	Observation
<b>Chromatin remodeling and gene regulation</b>					
<b>MECP2</b>	Xq28	Methyl-binding protein	M	MR, Rett, ASD	Girls with autistic features, 20–40% FXS boys have ASD
<b>FMRP</b>	Xq28	RNA-binding protein	M	MR, FXS, ASD	
<b>EN2</b>	7q36	Transcription factor	L, A	ASD	
<b>HOXA1</b>	7p15	Transcription factor	A	ASD	
<b>WNT2</b>	7q31	Transcription factor	L, A	ASD	
<b>Actin cytoskeleton dynamics</b>					
<b>TSC1/TSC2</b>	9q34/16p13	Inactivation of GTPase	M	TCS	ASD in 43–86% of TS patients
<b>NF1</b>	17q11	Inactivation of GTPase	M	NF1	Learning disabilities in 30–45% Rare variants observed in ASD
<b>cAMP-GEF</b>	2q31	Activation of GTPase	L, A	ASD	
<b>Synaptic scaffolding proteins</b>					
<b>SHANK3</b>	22q13	Dendrite induction	CR	MR, ASD	Binding partner of NLGN

Persico & Bourgeon *TINS* 2006



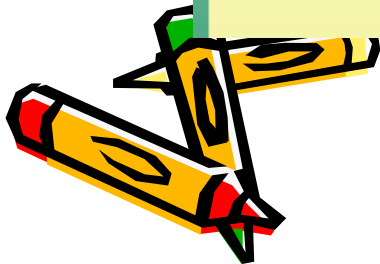


# Genetica dell'Autismo

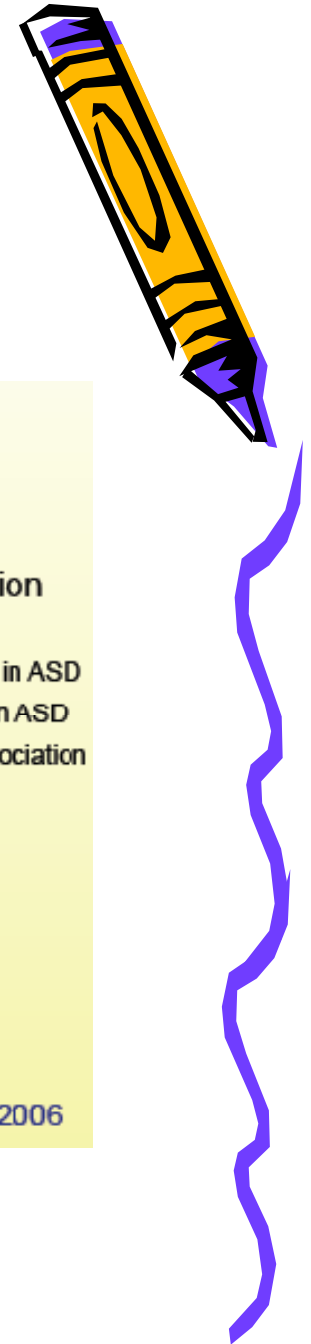


Genes	Chr	Function	Evidence	Disorder	Observation
<b>Second-messenger systems</b>					
<i>PRKCB1</i>	16p11.2	Protein kinase	L, A	ASD	
<i>CACNA1C</i>	12p13.3	Ca <sup>2+</sup> channel	M	TS, ASD	Multiorgan dysfunction
<i>NBEA</i>	13q13	PKA anchor protein	L, CR	ASD	
<b>Cell adhesion molecules</b>					
<i>NLGN4</i>	Xp22.3	Synapse formation	L, CR, M	MR, ASD	Typical autism, Asp
<i>NLGN3</i>	Xq13.1	Synapse formation	L, M	MR, ASD	Typical autism, Asp
<i>NrCAM7</i>	q31	Neuronal migration	L, A	ASD	
<b>Secreted proteins</b>					
<i>RELN</i>	7q22	Neuronal migration	L, A	ASD	
<i>LAMB</i>	17q31	Cell migration	L, A	ASD	

Persico & Bourgeois *TINS* 2006

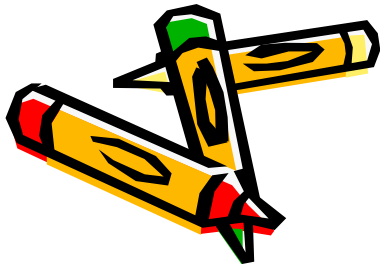


# Genetica dell'Autismo



Genes	Chr	Function	Evidence	Disorder	Observation
<b>Receptors and transporters</b>					
<i>GRIN2A</i>	16p13	NMDA receptor subunit	L, A	ASD	Highly significant association
<i>GRIK26</i>	16q21	Kainate receptor subunit	L, A	ASD	Two independent studies
<i>GABAR</i>	15q12	GABA receptor subunit	CR	ASD	Duplication of 15q is the major CR in ASD
<i>SLC6A4</i>	17p11	Serotonin transporter	L, A, M,	ASD	Evidence for allelic heterogeneity in ASD
<i>SLC25A13</i>	2q31	Aspartate carrier	L, A	ASD	Two positive and one negative association
<i>OXTR</i>	3p25-26	Oxytocin receptor	L, A	ASD	
<i>AVPR1</i>	12q14	Vasopressin receptor	L, A	ASD	

Persico & Bourgeon *TINS* 2006



"Ciò che l'insegnante è, è più  
importante di ciò che insegna"

S. Kierkegaard

