

Fattori Cruciali nell'Autismo

Elizabeth Mumper

Referenze scientifiche dalla letteratura internazionale pubblicata

traduzione dott. Nicola Antonucci

Introduzione. Il miglioramento dei sintomi associati all'autismo possono avvenire quando i principi delle "3R" (Rimuovi, Riempi e Ripara), ben descritti da Jeff Bland sono applicati non solo all'intestino, ma agli altri cicli che possono essere disfunzionali. I principi base posti da Sid Baker che considerano cosa il bambino sta prendendo che può essere dannoso o cosa non sta prendendo che potrebbe essere utile, può guidare le decisioni del medico. Nell'esaminare i fattori cruciali che coinvolgono le funzioni intestinali, la biochimica della metilazione, l'immunologia e la detossificazione, una strategia per migliorare i sintomi e le funzioni spesso riguarda il rimuovere i fattori scatenanti o le tossine, ristabilire i nutrienti e riparare i danni nella speranza che il sistema riparti spontaneamente.

Patologia Intestinale. Un vecchio articolo pubblicato nel febbraio 1998 su "Lancet" descriveva 12 bambini con una patologia gastrointestinale e l'autismo (Wakefield, Murch et al. 1998). Un altro lavoro ha descritto la presenza di una enterocolite che poteva riguardare tutto l'intestino nella sua estensione in bambini con disturbi dello sviluppo e concludeva dicendo che un nuovo tipo di malattia infiammatoria intestinale era presente in quel gruppo di bambini (Wakefield, Antony et al. 2000). Hovart et al. hanno descritto disturbi gastrointestinali in bambini con disturbo autistico ed hanno concluso che *"disturbi gastrointestinali misconosciuti, specialmente reflusso gastroesofageo e malassorbimento di disaccaridi possono contribuire al manifestarsi di problematiche comportamentali in pazienti autistici non verbali"*. Egli osservò un aumento di

secrezione biliario-pancreatica dopo l'infusione di secretina, segno di una iperespressione di recettori per la secretina (Horvath, Papadimitriou et al. 1999).

Furlano nel 2001 ha descritto la presenza di infiltrazione a livello della mucosa del colon di CD8 e cellule T-linfocitarie con associato danno epiteliale nei bambini con autismo (Furlano, Anthony et al. 2001). Nello stesso articolo l'immunoistochimica ha confermato la presenza *"di una specifica colite linfocitaria in pazienti autistici nella quale l'epitelio appare particolarmente colpito"*. Gli autori concludono dicendo che ciò è correlato sul piano clinico con una disfunzione dell'epitelio intestinale nell'autismo.

Nel 2002 Torrente et al. mostrarono la presenza di una enteropatia dell'intestino tenue caratterizzata dalla deposizione a livello epiteliale di IgG e fattori del complemento in bambini con autismo regressivo. Le biopsie duodenali di 25 bambini con autismo regressivo confrontati con 11 bambini con morbo celiaco, 5 con paralisi cerebrale infantile e ritardo mentale e 18 controlli sani sul piano istologico hanno confermato la presenza di *"una nuova forma di enteropatia in cui risultata aumentata la densità linfocitaria e proliferazione delle cellule delle cripte intestinali in associazione alla deposizione di IgG nell'epitelio"*. Gli autori concludono che tali caratteristiche suggeriscono la presenza di una lesione autoimmune (Torrente, Ashwood et al. 2002). Ashwood e colleghi nel 2003 pubblicarono dell'evidenza di un'ampia patologia immune della mucosa intestinale dei bambini con autismo regressivo. Dimostrarono una *"notevole infiltrato eosinofilo nei bambini colpiti che risultava significativamente più basso in quelli a dieta senza glutine e*

caseina, sebbene le popolazioni linfocitarie non risultavano influenzate dalla dieta... in tutte le sedi osservate la quantità di linfociti intraepiteliali CD3+ e CD3+CD8+, così come i linfociti CD3+ della lamina propria era significativamente aumentata nei bambini malati in confronto con il gruppo controllo senza infiammazione intestinale e con sviluppo normale” (Ashwood, Anthony et al. 2003).

Nel 2004 Torrente ha dimostrato una gastrite focale caratterizzata da linfociti CD8 come una nuova caratteristica dei bambini autistici che vanno incontro a regressione. Essi riportarono che la lesione descritta è diversa dalla gastrite focale del morbo di Chron. Notarono inoltre la stessa deposizione epiteliale di IgG già precedentemente dimostrata nel piccolo intestino (Torrente, Anthony et al. 2004). Ahwood e colleghi pubblicarono inoltre un interessante profilo delle citokine linfocitarie della mucosa intestinale nei bambini con autismo e sintomi gastrointestinali. Questi bambini presentavano una attivazione immunitaria della mucosa intestinale con un incremento impressionante delle citokine infiammatorie come il fattore di crescita tumorale alfa (TNFa), l'interleuchina 2 e 4, e l'interferone gamma (IFN gamma). L'interleuchina 10 era invece drammaticamente ridotta nei bambini con autismo, il che significa ridotte capacità di regolazione inibitoria dell'infiammazione (Ashwood, Anthony, et al. 2004).

Vojdani dimostrò la presenza di una risposta immunitaria alla caseina, alla gliadina e a peptidi cerebellari nei bambini con autismo. Un sottogruppo di pazienti con autismo produceva anticorpi contro le cellule del Purkinje e peptidi derivati dalla gliadina, fornendo ulteriori evidenze di un legame tra l'intestino, il cervello ed il sistema immunitario (Vojdani, O'Bryan et al. 2004).

I medici confermano nella pratica clinica che il tempo speso a ristabilire un intestino sano spesso ripaga adeguatamente con la riduzione di allergie, miglioramento nel comportamento e riduzione dei sintomi autistici.

Dal momento che molti bambini autistici hanno diete molto limitate e pertanto limitato introito di nutrienti essenziali, la supplementazione con un buon multivitaminico (che possa contenere extra vitamine del gruppo B) si rende spesso

necessario. La supplementazione di Zinco migliora la permeabilità intestinale (Sturniolo, Di Leo et al. 2001) e spesso migliora l'appetito. Molti bambini beneficiano di diete specifiche, sulla base della propria storia individuale e risposta ad alcuni cibi. La dieta senza glutine e caseina e la dieta specifica dei carboidrati è stato riportato aiutare molti bambini con autismo.

I bambini affetti da autismo che hanno infiammazione intestinale possono essere trattati con antinfiammatori classici come mesalazina, sulfasalazina e steroidi se necessario. Alcuni bambini che manifestano una certa gravità della patologia intestinale sono trattati in associazione ad un pediatra gastroenterologo che impiega farmaci di terza scelta come la 6-mercaptopurina.

Il circolo vizioso metabolico. Le ricerche di James e Deth hanno svelato la presenza di disfunzioni metaboliche che sembrano molto comuni nei bambini affetti dalla recente epidemia di autismo. Le fondamentali anomalie nella biochimica della metilazione e transulfatazione con bassa metionina, bassa cisteina, basso glutathione ridotto ed aumento del glutathione ossidato e rapporto ossido-riduttivo alterato sono stati ben descritti da James e coll. Essi furono capaci di dimostrare la possibilità di normalizzazione del potenziale redox con supplementazione nutrizionale di metilcobalamina, betaina e acido folinico (James, Cutler et al 2004). Dal momento che il glutathione ha un così cruciale ruolo di antiossidante intracellulare e svolge una funzione vitale per le detossificazione, modula la funzione dei linfociti T ed aiuta a rigenerare l'epitelio intestinale, le strategie di trattamento studiate per potenziare la metilazione e normalizzare il rapporto tra glutathione ridotto ed ossidato sono vengono spesso utilizzate dai medici.

La metilazione rappresenta un processo biochimico così importante che il nostro organismo possiede vie enzimatiche ridondanti per sostenere la conversione dell'omocisteina in metionina. Una via può utilizzare la metilcobalamina e la trimetilglicina (o betaina o TMG) ed un'altra utilizza i folati attraverso la conversione dalla forma inattiva a quella attivata. Il potenziale di metilazione è ampiamente determinato dal

rapporto tra S Adenosil Metionina (SAM) e S Adenosil Omocisteina (SAH) SAM/SAH. Le strategie che promuovono il potenziale di metilazione includono l'utilizzo della metilcobalamina, acido folinico, betaina (TMG) o dimetilglicina (DMG). Ricercatori al MIND Institute presso l'UC Davis stanno attualmente conducendo uno studio in doppio cieco controllato con placebo per verificare che le osservazioni cliniche di molti medici che la metilcobalamina sottocutanea produce miglioramenti significativi in molti bambini con autismo.

I bambini con disturbo dello spettro autistico presentano una riduzione delle difese antiossidanti dovute a fattori genetici, ambientali, ormonali e immunologici. I bambini con autismo hanno spesso deficit cronici in glutazione così come altri antiossidanti. Per antiossidanti si intende vitamina A, C e E, Taurina (Wright, Tallan et al. 1986), e glutazione (Bray, Taylor 1993). Le strategie finalizzate all'aumento del potenziale antiossidante (ossia l'aumento del glutazione ridotto e la riduzione del glutazione ossidato) comprendono il piridossal-5-fosfato e il magnesio (cofattori per la sintesi dall'omocisteina di cisteina, precursore del glutazione). In aggiunta al potenziamento delle vie fisiologiche di promozione della sintesi di glutazione, può essere somministrato glutazione esogeno per via transdermale, lipoaceutico, intranasale o endovenoso. Dato il ruolo cruciale dei folati nello sviluppo delle funzioni neurologiche, molti medici usano la supplementazione di acido folinico. La misurazione di acido formilglutammico (FiGlu) nelle urine dei bambini con autismo, manifesta frequentemente un aumento a dimostrazione del fabbisogno di folati e può essere usato come un dato di giudizio clinico riguardo a strategie di supporto al ciclo dei folati, che ha un importante ruolo nella rimetilazione dell'omocisteina in metionina.

Disregolazioni immunitarie. I bambini con disturbo dello spettro autistico (ASD) manifestano segni multipli di disregolazione immunitaria, compreso occhiaie scure da rinite, linee di Dennie sotto gli occhi, eczema, rinite allergica, atopia, infezioni cutanee virali e fungine, mugghetto, mollusco contagioso e verruche. Una storia familiare di patologie autoimmuni è anche associato ad una

accresciuta probabilità di patologie autoimmuni in bambini con ASD (Valicanti-McDermott, McVicar et al. 2006).

Pardo e coll. hanno dimostrato la presenza di una attivazione innata del sistema neuroimmune nel tessuto cerebrale e nel liquor di pazienti con autismo. Queste scoperte da parte di Johns Hopkins supportano l'ipotesi di alterazioni neuroimmunitarie nel cervello di pazienti autistici. Molti clinici hanno accolto questo lavoro come esplicativo della stretta connessione ed integrazione dei problemi clinici dei bambini autistici. Il ruolo svolto dall'attivazione della neuroglia e della neuroinfiammazione e le potenziali applicazioni nel trattamento necessitano di ulteriori ricerche. *“Comunque l'ipotesi è che la infiammazione nervosa possa svolgere un ruolo cruciale nel mantenimento, se non nello scatenamento, di alcune delle alterazioni del sistema nervoso centrale presenti nei pazienti autistici”* (Vargas, Nascimbene et al. 2005).

Ashwood e coll. riportano *“ un unico quadro di citokine del sangue periferico e dei linfociti CD3+ intracellulari, che è compatibile con significative disregolazioni immunitarie in una coorte di bambini con disturbo dello spettro autistico. Sia nel sangue periferico che nella mucosa intestinale i CD3+ TNF alfa+ e CD3+ IFN+ erano aumentati nei bambini con ASD rispetto ai controlli sani senza infiammazione intestinale con un p-value < 0,004”* (Ashwood e Wakefield 2006). Jyonouchi e coll hanno pubblicato uno studio di questa associazione tra sintomi gastrointestinali e produzione di citokine contro le proteine derivate dal latte nei bambini autistici. Essi notarono un'alta prevalenza di elevata produzione di TNFalfa e Interleuchina 12 dai bambini con autismo e sintomi gastrointestinali (Jyonouchi, Geng et al 2005). In un altro lavoro, Jyonouchi e coll. riportarono di una innata disregolazione della risposta immunitaria in bambini giovanissimi con disturbo dello spettro autistico e della relazione tra sintomi gastrointestinali e intervento dietetico. Gli autori conclusero che *“i nostri risultati indicano la presenza di un difetto intrinseco della risposta immunitaria innata”* nei bambini autistici con sintomi gastrointestinali, ma non in bambini con intolleranza alimentare non di tipo allergico o autistici che erano asintomatici. Gli autori

suggeriscono pertanto *“una possibile associazione tra sintomi gastrointestinali e comportamentali che sarebbe mediato da alterazioni immunitarie congenite”*. (Jyonouchi, Geng et al. 2005)

Una ricerca ha mostrato che l'esposizione ai pollini in primavera ed autunno scatena una regressione neurocomportamentale in oltre il 60% dei bambini con disturbo da deficit di attenzione ed iperattività (ADHD) e disturbo dello spettro autistico (ASD). Ciò attraverso un meccanismo non IgE-mediato che dimostra il potenziamento di disfunzioni psicologiche causato dall'esposizione ambientale ad allergeni. L'intolleranza a cibi ha anche un impatto sul sistema autoimmune e determina una esacerbazione delle funzioni neurocomportamentali. Vengono prodotti anticorpi, sopraggiunge la risposta linfocitaria e il danno cellulare scatena l'infiammazione e la produzione di citokine come il TNF-alfa.

In aggiunta ai segni e sintomi, ci sono anche evidenze di laboratorio della disregolazione immunitaria nei bambini con ASD. Le alterazioni delle cellule immunitarie includono gli elevati livelli di IgE (Hamilton e Franklin Adkinson 2004), scarsa attività delle cellule natural killer, squilibrio nelle funzioni delle cellule T linfocitarie (Gupta, Aggaewall et al. 1998) e altri segni di infiammazione (Hornig, Weissenbock et al. 1999).

Queste compromissioni delle difese cellulari consentono a virus ed altri agenti infettivi di invadere le cellule. La persistenza di infezioni promuovono una alterata immunità nucleotide-mediata ed inducono uno stato cronico di infiammazione nei bambini con ASD che è spesso associato a disturbi cognitivi ed emozionali (Reichenberg, Yirmiya et al. 2001). Come trattamento la riduzione dell'infiammazione rappresenta spesso l'inizio dei miglioramenti cognitivi e comportamentali nei bambini con ASD. Il livello di TNF-alfa e neopterine possono essere usate come markers di infiammazione durante i trattamenti per monitorare il grado di successo dei trattamenti antiossidanti ed immunoterapici (Messahel, Pheasant et al. 1998).

Le modalità per supportare e trattare l'intestino infiammato includono una dieta con cibo biologico, non allergizzante e di rotazione degli alimenti (Knivsber, Reichelt et al. 2001), probiotici (Miraglia del Giudice, De

Luca et al. 2004), e prebiotici (come ad esempio Saccaromicies Boulardii). Saccaromicies Boulardii, “un lievito contro i lieviti”, è un lievito naturale trovato sulla superficie del frutto del Litchi che combatte contro i funghi patogeni e si insedia temporaneamente nell'intestino dove promuove la formazione di una flora intestinale sana (Magliani, Conti et al. 1997) (Czerucka and Rampal 2002). La immunoterapia comprende gli acidi grassi Omega 3, elementi dietetici essenziali per lo sviluppo ed il funzionamento del cervello. Evidenze sempre maggiori suggeriscono che la scarsità di Omega 3 contribuiscono all'insorgenza di molti disturbi infiammatori così come del neurosviluppo. (Stevens, Zentall et al. 1995) (Vancassel, Durand et al. 2001) (Richardson 2006).

L'evidenza suggerisce che l'autismo è associato ad una serie di alterazioni del sistema immunitario. Infatti modificazioni quali un aumento di citokine proinfiammatorie o riduzione dell'attività delle cellule natural killer può indurre alcuni dei sintomi comportamentali dell'autismo (ritiro sociale, resistenza alle novità, disturbi del sonno) e giocare un ruolo nella sua patofisiologia (Croonenberghs, Bosmans et al. 2002). Immunoterapia e trattamenti del sistema immunitario possono perciò aiutare la neuropatofisiologia dei disturbi dello spettro autistico.

I problemi di Detossificazione. I medici che si riconoscono con il DAN! (Defeat Autism Now!) sono preoccupati per l'ampia varietà di tossine presenti nell'ambiente. Recenti iniziative di ricerca hanno postulato il coinvolgimento di esposizioni ambientali nell'eziologia dei disturbi dello spettro autistico. una ipotesi è che una miriade di fattori scatenanti ambientali associati ad una suscettibilità genetica possano provocare un comune risultato che si manifesta sotto forma di sintomi autistici.

Il mercurio è il prototipo di questa miriade di manifestazioni di tossicità legate alla individualità biochimica di chi ne è affetto, alla durata dell'esposizione, all'effetto-dose ed alla sinergia delle sostanze tossiche (Braxill, Redwood et al. 2004). Esiste una enorme variabilità nell'emivita del mercurio

nel sangue, dai 37 giorni a quello più alto, pari a 250 giorni del metilmercurio derivante dal consumo di pesce (Birke, Johnels et al. 1972). L'intossicazione da mercurio è stato recentemente definito con la presenza di un livello di mercurio ematico pari a 10 mcg/L (2005). Nello studio di Stajich del 2000, il lattante arrivava a presentare livelli di mercurio post-vaccinale pari a 23,6 mcg/L, che incontrano i criteri per la definizione di intossicazione acuta da mercurio (Stajich, Lopez et al. 2000). La presenza di tale picco è compatibile con la variabilità individuale e con il fatto che alcuni lattanti sono carenti nella capacità di un'espulsione efficace dall'organismo delle tossine ambientali. L'aumentata e variabile vulnerabilità del feto o del lattante sostengono l'ipotesi di un effetto significativamente diverso nelle sottopopolazioni di bambini esposti alle stesse dosi programmate di thimerosal. Testimonianze aneddotiche di genitori che descrivono miglioramenti significativi nei sintomi autistici dei loro figli con trattamenti finalizzati a sostenere le vie metaboliche di detossificazione o utilizzando trattamenti per la chelazione di metalli pesanti, rappresentano percorsi interessanti di intervento che richiedono ulteriori ricerche.

Le ricerche di Woods et al. (Woods, Eaton et al 1984; Woods, Marti et al 1993, Woods e Miller 1993; Woods 1996) chiariscono bene l'impatto del mercurio sui processi fisiologici che portano alla sintesi dell'eme. Un recente studio (Nataf, Skorupka et al. 2006) ha comparato bambini autistici a controlli sani svelando che i precursori del gruppo eme sono significativamente più presenti nelle urine dei primi secondo un pattern tipico che evidenzia la presenza di tossicità da mercurio. I medici che utilizzano il profilo delle porfirin urinarie, trovano una percentuale molto alta di risultati alterati in pazienti autistici. Il profilo delle porfirine urinarie fornisce pertanto una via non invasiva per misurare l'impatto dei metalli pesanti sull'organismo e ci mette a

disposizione un quadro caratteristico per identificare con adeguata discriminazione la presenza di mercurio, piombo, arsenico o alluminio. Queste evidenze di laboratorio possono guidare il medico in una scelta razionale su come sostenere le vie proprie dell'organismo di detossificazione e se utilizzare o meno una specifica strategia di chelazione per i metalli pesanti identificati.

L'Autism Research Institute ha raccolto i dati da più di 23000 genitori di bambini autistici. La chelazione è la strategia di trattamento riconosciuta come la più efficace in assoluto sulla base dei risultati su 324 casi, in cui il 76 % ha registrato miglioramenti e solo il 2% un peggioramento con un rapporto miglioramenti/peggioramenti pari a 38:1. Al contrario su 1123 casi di bambini trattati con prozac il 36% ha presentato un miglioramento ed il 31 % un peggioramento con un rapporto pari ad 1,2:1. Su 283 bambini trattati con Paxil il 41% è migliorato ed il 29% è peggiorato con un rapporto pari a 1,4:1. Su 616 bambini trattati con risperidone il 54% è migliorato mentre il 18 % è peggiorato con un rapporto di 3:1. il risperidone è stato recentemente approvato dall'FDA come trattamento dell'aggressività associata all'autismo. Un studio multicentrico controllato con placebo con 29 autori ha dato terapia con risperidone a soli 49 bambini per sole 8 settimane e ha documentato un 56,7 % di riduzione dell'aggressività, ma ci sono stati molti effetti collaterali quali incremento ponderale, affaticabilità, ecc. (McCracken e McGough et al 2002).

Conclusioni . I bambini con autismo hanno problemi medici che sono riconoscibili e trattabili. L'esperienza clinica riporta miglioramenti nei sintomi autistici quando i problemi medici sono stati adeguatamente riscontrati e curati.



Dr Elizabeth Mumper, M.D., FAAP.

*Presidente e Capo Esecutivo del Rimland Center
Direttore Medico dell' Autism Research Institute.*

La Dr. Mumper è un Professore Associato di Medicina e Pediatria presso l'Edward Via Virginia School di Medicina Osteopatica. Si è diplomata con lode al Bridgewater College, dove lavorava sua madre e suo padre insegnava Storia. Ha frequentato l'Università di Medicina al Medical College in Virginia, ha seguito l'internato presso l'Università del Massachusetts l'Università della Virginia, ed è ha prestato servizio come Chief Resident di Pediatria presso l'Università della Virginia. Ha lavorato per 5 anni presso l'Ospedale Pediatrico Hopkins e per più di 10 anni come Direttore di educazione pediatrica al Lynchburg Family Practice Residency Program.

La Dr. Mumper ha ricevuto negli anni molti premi tra cui uno chiamato Miracle Maker in Virginia Centrale nel 1996 dal Children's Miracle Network e Donna dell'anno per la salute e le scienze nel 1998 dallaYWCA. Ha ricevuto anche un premio nazionale come membro dei servizi pubblici al National Press Club a Washington per conto della Bike Helmet Safety

Campaign che ha codiretto per molti anni. La Dr. Mumper ha scritto capitoli su allergie, immunologia, e comportamento e sviluppo pediatrico pubblicati sul libro "Pediatrics" edito da Lippincott, Williams & Wilkins. Recensisce libri scientifici per studenti di medicina cui include molte sezioni di domande e risposte. Si impegna a bilanciare il suo ruolo come pediatra, educatore medico, ricercatore clinico e autrice con il suo lavoro e le sue responsabilità di moglie, figlia e madre di due bambini.