

Autismo infantile: revisione dei fattori etiologici e di protocolli terapeutici

Fino al 1980, l'incidenza dell'autismo era pari a 3-5 casi ogni 10.000 nascite, con variazioni dipendenti da criteri diagnostici, autori delle ricerche, e posizione geografica. Almeno due terzi dei soggetti con autismo manifestava sin dai primi mesi di vita i sintomi iniziali della sindrome. Meno di un terzo cominciava invece a mostrare regressione nella socialità, nel linguaggio e nel comportamento in un'età compresa tra uno e due anni.

Nel periodo 1980-85, l'incidenza dell'autismo è raddoppiata. Nel 1985, i casi di cosiddetto autismo regressivo sono risultati di numero uguale a quelli con manifestazioni evidenti sin dai primi mesi di vita, dando spazio, così, all'ipotesi che ci fosse una condizione acquisita al di là degli errori congeniti e delle condizioni puramente genetiche.

Dal 1997, entrambi i tipi di autismo sono risultati in netto aumento, ma questa volta con forte prevalenza percentuale della forma regressiva, divenuta pari a circa il 75% dell'incidenza totale, comunque cresciuta di 10 volte, fino a raggiungere le 30-35 persone su 10.000, con qualche rapporto locale indicante valori addirittura doppi.

Una disamina critica di questi dati porta inevitabilmente a pensare che un così forte incremento dell'autismo regressivo nel volgere di pochi anni, debba chiamare in causa l'arrivo di uno o più fattori sopraggiunti, la cui comparsa ha aggravato e sta aggravando quella che era una predisposizione genetica che, se rimasta come unico elemento etiologico, avrebbe mantenuto costante nel tempo l'incidenza della sindrome.

Superate ormai le teorie psicodinamiche che pretendevano di attribuire le origini di questa comunicopatia ad un alterato rapporto genitori-figlio autistico (anche se ancora oggi capita, tristemente, di sentir parlare di tentativi di colpevolizzazioni e conseguenti pretese terapeutiche nei confronti dei genitori), la chiave di lettura più vicina alla realtà dei fatti e delle sempre più numerose recenti scoperte, può essere identificata con una visione multifattoriale delle cause dell'autismo, ove peraltro non sempre (per non dire quasi mai) è possibile individuare una precisa sequenza dei vari anelli della catena, nel senso che i diversi fattori etiologici vengono sovente ad embricarsi tra loro influenzandosi e rinforzandosi a vicenda, quasi ad arrivare ad affermare che se alcuni di loro non fossero concomitanti, non si verificherebbe l'innescamento della patologia autistica.

Le stesse alterazioni del sistema nervoso centrale, che alcuni ricercatori sono riusciti ad individuare sin dall'epoca della vita embrionale, possono riconoscere ulteriori fattori etiologici a monte, di tipo genetico, tossico, dismetabolico; così come determinate predisposizioni (a loro volta geneticamente indotte) in alcuni casi danno il via ad altre alterazioni, in altri casi no, perché nella prima evenienza il soggetto predisposto si è trovato esposto ad elementi scatenanti, nel secondo caso i fattori scatenanti non sono comparsi.

Analogamente, situazioni oggi ipotizzate o riconosciute come in grado di innescare l'autismo, su alcuni soggetti riescono a provocare tale sindrome, su altri no, perché gli uni, contrariamente agli altri, portano in sé la predisposizione genetica.

Alla luce di queste considerazioni, riteniamo che un opportuno atteggiamento degli operatori del settore, possa e debba essere anche l'assunzione di una posizione continuamente analitica e critica nei confronti di tutte le segnalazioni e le scoperte che possono sembrare significative al fine della ulteriore composizione del "puzzle" relativo alla più completa definizione delle cause (a volte predisponenti, a volte scatenanti) della sindrome autistica.

Sia pur nel riconoscimento di un'impossibilità di completezza, proviamo a delineare quelle che fino ad oggi sono riconoscibili tra le più o meno note cause di autismo, premettendo, tra l'altro, anche la non assoluta possibilità di distinguere, in diversi casi, quelle predisponenti da quelle scatenanti, poiché, come già affermato precedentemente, riteniamo che lo stesso fattore etiologico, in alcuni soggetti si colloca in un determinato punto della catena della sequenza di eventi causali, in altri casi può assumere una posizione prioritaria, successiva, di maggiore o di minore entità.

Fattori genetici- metabolici

Tra i disturbi genetici/metabolici in grado di provocare autismo, descritti nel corso degli ultimi trenta anni, possiamo citarne per lo meno dieci, quali:

- La phosphoribosylpyrophosphate (PRPP) synthetase superactivity; difetto del cromosoma Xq, aggravato da un anomalo metabolismo della prolina.
- Il deficit di adenylosuccinate lyase; difetto del cromosoma 22q13.1, che danneggia la formazione delle purine prima della formazione dell'inosine monophosphate e dopo la formazione dell' adenylosuccinate.
- L'istidinemia, difetto cromosomico al 12q22-23, che porta ad una carenza di folati, necessari per la sintesi delle purine. L'incidenza è di circa 1 su 10.000, e gli individui colpiti possono avere scarsa memoria uditiva e scarsa risposta agli input verbali.
- La sindrome di Lesch-Nyhan, difetto sul cromosoma Xq26-27, con attività mutante dell' hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransferase. L'incidenza è di 1 a 10.000 tra i nati di sesso maschile; le purine sono perse perchè eliminate dal corpo sotto forma di urato, e la formazione di cytidine triphosphate, CTP, è deficitaria in alcune cellule. Le persone colpite tipicamente sono autoaggressive.
- L'X fragile sindrome, che colpisce il cromosoma Xq27-28. E' una delle più note cause genetiche di ritardo mentale nei maschi, dei quali qualcuno diventa autistico.
- La sindrome di Rett, sul cromosoma Xq28, che si trova nelle femmine (i maschi non sopravvivono), con 21 possibili mutazioni genetiche diverse.
- Il deficit di dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), un errore del cromosoma 1p22.
- La sclerosi tuberosa, difetto del cromosoma 16p13.3, che ha come risultato la formazione di una proteina chiamata "tuberina". La tuberina ha analogia con la proteina attivante GTPase, e può esaurire la guanosina come GTP, GDP, GMP attraverso la defosforilazione. L'incidenza è di 1 a 10.000, con un 26-60% dei casi con tratti autistici.
- La superattività di pirimidina 5'nucleotidase (P5N), legata a molti cromosomi (4q26 cytosolic, 17p11.2 mitochondrial).
- La fenilchetonuria con difetti possibili su: 12q22-24 e su 4q15.1-16.1 (biopterin), che oggi è una condizione rara, grazie allo screening neonatale e al trattamento precoce, senza il quale, circa il 40% delle persone con fenilchetonuria svilupperebbe autismo.

Attualmente, meno del 20% dei casi di autismo rientra in una di queste condizioni descritte. E' quindi facilmente intuibile che l'identificazione di una più elevata incidenza di fattori causali debba essere cercata altrove. E tra i possibili campi di ipotesi ed orientamento etiologico in ambito biochimico, non può non essere preso in considerazione il metabolismo di purine e/o pirimidine, frequentemente emerso nel contesto delle stesse cause genetiche.

Alterazioni del SNC

Una delle più precoci alterazioni embrionali collegate all'autismo, è stata descritta da Rodier in studi che hanno evidenziato la scoperta di una malformazione del tronco cerebrale, risalente alle prime settimane di gravidanza, e consistente in un ridotto sviluppo di tale struttura (reperto comune a figli di madri che avevano assunto talidomide in gravidanza). Il tronco cerebrale di alcuni autistici risulta, in pratica, più corto di quello di soggetti non affetti da tale sindrome. In particolare, se nel normale troviamo il nucleo facciale, il nucleo olivare superiore ed il corpo trapezoide allineati tra loro, di una certa dimensione, e ad una determinata distanza dal sottostante midollo allungato, nell'autistico sono rinvenibili alcune significative varianti: il nucleo facciale è più piccolo rispetto al normale (in un reperto autoptico sono stati contati 400 motoneuroni anziché 9.000 come di norma),

il nucleo olivare superiore manca del tutto, e, nel loro insieme, queste strutture sono a minore distanza dal sottostante midollo allungato, come se mancasse un'intera striscia di tessuto.

Va inoltre considerato che la comune origine embriologica (la vescicola metencefalica) tra ponte (facente parte del troncoencefalo) e cervelletto, conferisce particolare importanza anche a quest'ultima struttura nella genesi dell'autismo: è stata infatti rilevata una riduzione del numero e delle dimensioni delle cellule del cervelletto, nonché un'ipoplasia del verme. E al cervelletto è ormai riconosciuto un ruolo molto più ampio e complesso della già ben nota partecipazione ai meccanismi di controllo della postura e dell'equilibrio. Il cervelletto opera anche nei processi cognitivi, e, durante la vita embrionale, funge altresì da "direttore d'orchestra" in molti fenomeni di migrazione neuronale cerebrale.

Al riguardo vanno segnalati anche recenti studi italiani (Keller e Persico, *Molecular Psychiatry*, marzo 2004) che hanno evidenziato una non corretta migrazione in epoca embrionale delle cellule nervose cerebrali, nonché un'alterazione delle loro connessioni; il tutto riferibile ad un'alterazione del funzionamento della reelina, proteina cerebrale coinvolta nella regolazione di tali meccanismi. Ed a monte di tali alterazioni potrebbe esserci anche un'esposizione, nei primi mesi di gravidanza, a determinate sostanze utilizzate in agricoltura come pesticidi.

Nostre ricerche condotte in soggetti normali, in comunicopatici non autistici (Down, insufficienti mentali, sordi, disfemici) e, naturalmente, in autistici, con l'utilizzo dei potenziali evocati cognitivi evento-correlati nello studio del cosiddetto cervello limbico, hanno evidenziato una serie di alterazioni specifiche di molte strutture nel soggetto autistico, e in particolare, l'amigdala, l'ippocampo, il setto, i corpi mammillari.

Sono, infine, note e documentate già da tempo, le varie alterazioni corticali a vari livelli (frontale, temporale...) evidenziate con le tradizionali metodiche di diagnostica per immagini, in molti soggetti con autismo.

Metalli tossici, intolleranze, sistema immunitario

A questo punto risulta opportuno inserire nel complesso discorso delle cause dell'autismo, la presentazione di determinati fattori etiologici e di numerosi rilievi il cui riconoscimento, con le conseguenti iniziative terapeutiche che ne derivano, stanno profondamente modificando nel corso di questi ultimi anni, gli approcci rimediativi nei confronti di tale patologia.

Cominceremo col riferirci a tre ordini di fattori:

- Metalli tossici
- Esposizione a grano (glutine), latte (caseina), soia (in soggetti predisposti)
- Alterazioni del sistema immunitario.

Va considerato inoltre che:

Antibiotici e vaccini possono provocare danni intestinali eliminando batteri utili e favorendo proliferazioni micotiche.

Carenza di IgA nel sangue, costituisce fattore di rischio di colonizzazione intestinale da parte di Candida, soprattutto se si assumono antibiotici.

Vi sono possibilità di provocare enteropatie anche da parte di Clostridi, in grado di produrre a livello intestinale acido fenilpropionico, responsabile a sua volta, di eccesso di oppiacei nel cervello.

Nelle urine di soggetti con intestino colonizzato da lieviti e funghi, sono rinvenibili prodotti chimici provenienti da processi di fermentazione, ossia acidi organici che risultano in quantità superiori alla norma. Acido tartarico è stato rinvenuto nelle urine in quantità anche 300 volte superiori al normale, in concomitanza di proliferazione di Candida nell'intestino.

Studi di Wakefield sull'intestino di bambini affetti da autismo regressivo, hanno evidenziato, attraverso biopsie intestinali, la presenza di una enterocolite linfocitica con caratteristiche autoimmuni. È stato esaminato l'infiltrato della mucosa intestinale, con biopsie effettuate su 52

bambini con autismo, 25 bambini “normali”, e 54 bambini “normali” ma con intestino infiammato . Istologicamente c’era una evidente infiltrazione eosinofila della mucosa nei bambini con autismo, comunque più bassa in quei bambini che erano a dieta senza glutine e caseina.

Il mercurio, di per sé già tossico per il sistema nervoso centrale, è anche responsabile dell’inibizione della mieloperossidasi, enzima che consente ai leucociti di formare lo ione ipoclorito, che agisce contro la Candida.

Gluteomorfina o gliadomorfina (peptide del glutine) e caseomorfina (peptide della caseina) reagiscono con i recettori oppioidi del cervello, imitando gli effetti delle droghe oppioidi, quali eroina e morfina. La loro azione lesiva si realizza soprattutto a livello dei lobi temporali, sede, tra l’altro, delle integrazioni linguistiche e uditive. Questi peptidi normalmente dovrebbero essere scomposti a livello intestinale ed anche nel sangue, in questo secondo caso da parte dell’enzima dipeptidil peptidasi IV.

Nell’autistico, invece, la gluteomorfina e la caseomorfina non vengono scomposte:

- per danno intestinale, e/o
- per deficit genetico di peptidil peptidasi IV (DPP IV);
- per probabile effetto del vaccino antimorbillo-parotite-rosolia (MMR) che, come per ora appurato in vitro, inibisce l’enzima DPP IV.

Dunque, i vaccini possono esplicare i loro effetti negativi:

- attraverso i danni intestinali (alterazioni della flora microbica, proliferazione di Candida...);
- con la tossicità del mercurio a carico del SNC;
- attraverso l’inibizione da parte del mercurio dell’enzima mieloperossidasi, a sua volta attivo contro la Candida;
- probabilmente inibendo l’enzima DPP IV che demolisce gluteomorfina e caseomorfina nel sangue.

Metallotionina

Nelle sedi competenti in cui vengono studiati gli aspetti metabolici e chimici dell’autismo, sono stati riscontrati, tra gli altri, i seguenti rilievi:

- deficit di zinco nel 90%
- eccesso di rame nell’85%
- deficit di calcio e magnesio nella quasi totalità dei casi
- sbilanci dell’acido grasso OMEGA 3 circa nel 100%
- deficit di antiossidanti nel 100% circa.

Uno studio recente di William J. Walsh (Ph.D., Physician, biochemist and chief scientist of the Pfeiffer Treatment Center, Naperville, Illinois) mostra che l’85% dei pazienti con autismo, ha un rapporto rame-zinco (Cu/Zn) nel sangue severamente elevato, il che suggerisce un disturbo della metallotionina (MT), che è la proteina responsabile dell’omeostasi di zinco, rame e altri metalli. “La severità dello sbilancio zinco-rame nell’autismo è molto più forte di quella di ogni altra popolazione che abbiamo studiato negli ultimi 25 anni” dice Walsh, il quale afferma, inoltre, che eccesso di rame e deficit di zinco sono le più comuni anomalie del metabolismo dei metalli in condizioni di disturbo del comportamento come deficit dell’attenzione-iperattività, autismo, depressione, disordine bipolare, schizofrenia.

In 499 pazienti autistici su 503 (99%), le analisi di sangue e urine hanno evidenziato una disfunzione della metallotionina (MT).

La proteina metallotionina (MT):

- regola i livelli ematici di rame e zinco
- disintossica dal mercurio e da altri metalli pesanti
- favorisce lo sviluppo neuronale
- aiuta lo sviluppo del tratto gastrointestinale.

Dai 3 anni di vita in poi, MT può aver raggiunto una sufficiente maturazione, per cui le tossine ambientali non sarebbero più in grado di provocare tanto danno.

Distinguiamo 4 tipi di MT:

- MT I e MT II, presenti nelle cellule di tutto il corpo
- MT III, nelle cellule cerebrali
- MT IV, nelle cellule cutanee e nel tratto gastrointestinale superiore.

Nel soggetto normale, MT I e MT II, in concentrazioni elevate nella mucosa intestinale, formano una barriera alla penetrazione di mercurio, piombo ed altri metalli tossici; MT I, MT II, MT III partecipano al sequestro di metalli tossici nel cervello.

Difetti dell'MT possono essere:

- di tipo genetico;
- da anomalie biochimiche che la disattivano, quali
- alterata sintesi di glutatione,
- aumento di metalli tossici,
- disordine pirrolico,
- anomalie di solfuroaminoacidi.

Rispetto all'MT, dunque, l'autismo può essere visto come l'espressione di un difetto genetico del suo funzionamento, e/o come l'esito di un insulto ambientale precoce in grado di disabilitarla.

Mercurio

Nei primi anni del 1900 era prassi comune trattare bambini sotto i 5 anni con ritardo della dentizione usando polveri di mercurio. Una certa percentuale di questi bambini (1 su 500/1000), esposti cronicamente a tali dosi di mercurio, cominciò a sviluppare una condizione multisintomatica definita acrodinia, caratterizzata spesso da depressione, isolamento ed anomalie comportamentali. Fu il Dr. Josef Warkany (1948) del Cincinnati Children's Hospital che ipotizzò un rapporto patogenetico tra mercurio e tali manifestazioni patologiche, per la prima volta 50 anni dopo l'inizio di quell'epidemia causata dal trattamento medico dentale al mercurio. Il mercurio in polvere per uso dentale fu rimosso nel 1954. L'epidemia di acrodinia cessò istantaneamente.

Oggi neonati e bambini sono esposti ancora una volta a basse dosi di mercurio, usato come conservante dei vaccini ed iniettato a più riprese direttamente nel sangue.

Come è stato per l'acrodinia, la morbilità è di 1 su 500/1000 dei bambini esposti alla stessa dose di mercurio dei vaccini. Potrebbe il mercurio, cui sono esposti i neonati attraverso dosi multiple ricevute attraverso i vaccini, spiegare l'epidemia di autismo negli ultimi decenni? Le iniezioni di vaccini sono una nota fonte di mercurio. Plotkin e Orenstein (1999), Halsey (1999), Egan (2000), hanno confrontato la somma delle dosi di mercurio ricevute attraverso le vaccinazioni infantili, con i valori considerati tollerabili per ingestioni di mercurio. La dose di mercurio nei vaccini a 3 mesi è equivalente a 30 volte l'esposizione giornaliera massima, con i neonati di peso corporeo minore che ricevono quasi 3 mesi di esposizione tollerabile giornaliera al mercurio in un solo giorno.

Tali dati diventano ancora più gravi e preoccupanti se considera che:

- il mercurio produce danno agli esseri umani persino alle dosi considerate tollerabili (Grandjean, 1998);
- il mercurio iniettato è più dannoso del mercurio ingerito (EPA, 1997; Diner e Brenner, 1998);
- il mercurio, che colpisce principalmente il sistema nervoso centrale, è particolarmente dannoso per il cervello in fase di sviluppo (Davis, 1994; Friberg, 1994; Grandjean, 1999; Yeates, 1994);
- il mercurio entra molto più facilmente nei tessuti cerebrali del bambino che non nell'adulto (Wild e Benzel, 1994); e nei neonati si accumula maggiormente nel cervello rispetto ad altri organi (EPA, 1997);

- i bambini sotto i 6 mesi di vita non riescono ad espellere mercurio, principalmente per la loro incapacità nel produrre bile, la principale via di escrezione del mercurio organico (Koos e Longo, 1976; Clarkson, 1993).

La commissione del governo USA sulle vaccinazioni, riunitasi ad Atlanta il 21 giugno 2000, ha valutato la possibilità di correlazione tra esposizione al thimerosal (il mercurio nei vaccini) e specifici sintomi neurocomportamentali in 400.000 bambini seguiti nell'ambito del progetto monitoraggio sulla sicurezza dei vaccini (Verstraeten, 2000), dimostrando una correlazione statisticamente significativa tra esposizione cumulativa al thimerosal da vaccini, e ritardi dello sviluppo, tic, sindrome da deficit attentivo, minori capacità di linguaggio e apprendimento. Attualmente non si può escludere (Weekly Epidemiology Record, 2000) la possibilità di subcliniche anomalie neurocomportamentali nei neonati, derivanti da esposizione cumulativa a tale eccipiente.

Non tutti i bambini cui viene iniettata una certa dose di mercurio sviluppano le stesse reazioni. La suscettibilità complessiva dell'individuo al mercurio dipende da fattori ambientali e genetici, quali:

- la capacità di disintossicare i metalli pesanti;
- la capacità di mantenere una microflora intestinale equilibrata, da cui dipende la maggior parte della rimozione dei metalli;
- ipersensibilità immunitaria al mercurio.

E' stato dimostrato che questi tre fattori di suscettibilità all'intossicazione da mercurio sono statisticamente significativi nell'autismo rispetto a gruppi di controllo. Dalla letteratura medica emerge che bambini autistici avevano:

- difficoltà con la disintossicazione dei metalli pesanti (Edelson e Cantor, 1998; O'Reilly e Waring, 1993);
- squilibri della microflora intestinale (Shattock, 1997);
- anomalie biochimiche indicanti autoimmunità (Zimmerman, 1993).

La tossicità del mercurio è cumulativa e si verifica quando la velocità di esposizione è maggiore di quella di eliminazione. In tal modo c'è una neurotossicità ritardata nel tempo, che può manifestarsi mesi dopo l'esposizione.

Le reazioni alle dosi di mercurio sono raramente evidenti subito, la regressione autistica comincia generalmente alcune settimane dopo la vaccinazione.

L'intossicazione da mercurio causa stress ossidativo nei neuroni. Numerosi ricercatori hanno sottolineato che l'autismo è caratterizzato da una condizione di disorganizzazione neuronale, in particolare relativamente allo sviluppo dell'albero dendritico, della sinaptogenesi e dello sviluppo della complessa interconnessione entro e tra regioni del cervello (Minschew, 1996; Bailey, 1996). Il mercurio può interferire con la migrazione neuronale e deprimere la divisione cellulare nel cervello in via di sviluppo.

A livello del cervelletto sono state riscontrate perdite di cellule di Purkinje, come reperto costante nelle sindromi autistiche (Courchesne, 1989; Barman e Kemper, 1988; Ritvo, 1986). Danni al cervelletto sono implicati nell'alterazione della coordinazione, dell'equilibrio (Davis, 1994; Kuomi 1982) ed è stato dimostrato che il mercurio provoca ciò quando danneggia la trasmissione sinaptica nel cervelletto tra le fibre e le cellule di Purkinje (Yuan e Atchison, 1999).

Le cellule più colpite, sia nell'autismo che nell'intossicazione da mercurio, sono quelle che hanno una ridotta capacità di produrre elevati livelli di metallothioneina e glutathione, sostanze che hanno azione protettiva verso la tossicità da mercurio (Fukino, 1984). Granuli e cellule di Purkinje hanno un rischio maggiore di tossicità da mercurio in quanto producono un minor livello di sostanze protettive (Ikeda, 1999; Li, 1996). Alterazioni a carico del lobo temporale, dell'amigdala, dell'ippocampo ed aree connesse, caratterizzate da aumentata densità cellulare e ridotta massa neuronale (Abell, 1999; Hoon e Riess, 1992; Otsuka, 1999; Kates, 1998; Bauman, 1985), sono riferibili ad accumulo selettivo del mercurio in tali sedi a seguito di esposizione prenatale o nei primi mesi di vita a questo metallo, e ne sono stati documentati i danni conseguenti alla sua azione tossica (Lorscheider, 1995; Larkfors, 1991; Li, 1996). Il mercurio causa inoltre alterazione dei livelli dei neurotrasmettitori serotonina, dopamina, glutamato e acetilcolina. Queste anomalie sono

state trovate in bambini con autismo. Manifestazioni comuni dell'intossicazione da mercurio quali disturbi sensoriali tra cui mancanza di sensibilità nella bocca, mani e piedi, oppure ipersensibilità ai rumori, avversione al tatto, risposte esagerate o del tutto mancanti al dolore, sono anche comuni nei bambini con autismo. Il mercurio causa anomalie diffuse nell'organismo anche legandosi allo zolfo, così da provocare danni multipli a enzimi, meccanismi di trasporto e proteine strutturali (Alberti, 1999). L'intossicazione da mercurio causa inoltre immunosoppressione, ridotta funzionalità delle cellule natural killer, proliferazione di lieviti. Tutte condizioni concomitanti nei casi di autismo (Warren, 1987; Gupta, 1996). Insolita attività epilettiforme è stata trovata in numerose forme di intossicazione da mercurio (Brenner, 1980; Fagala e Wigg, 1992; Piikivi e Tolonen, 1989; Rohyans, 1984; Lowell, 1996; Szasz, 1999). Gilleberg e Coleman (1992) stimano che il 35-45% degli autistici sviluppa, ad un certo punto, attività epilettica. Lewinw (1999) ha trovato attività epilettiforme nell'82% di 50 bambini con regressione autistica.

Vaccinazioni e avvelenamento da mercurio

Nel corso della conferenza di Portland nell'ottobre 2003, il Dr. Richard Deth ed il Dr. Jill James (vedere sito ARI – DAN!) hanno presentato le loro ricerche sugli effetti del thimerosal sul sistema di metilazione, e le relative conseguenze sull'autismo. Con il conforto delle conferme anche del Dr. Boyd Haley, il Dr. Deth ed il Dr. James hanno ribadito che un determinato sottoinsieme di bambini non ha potuto sopportare il thimerosal iniettato loro nella prima infanzia. I problemi causati al sistema di sintesi della metionina e la risultante relativa devastazione del glutatione e dei sistemi immunitario e nervoso, sono spiegati attraverso le loro scoperte.

Jaquelyn Mc Candless, studiosa americana dell'autismo, scrive: "Sì, raramente ci sono bambini che diventano autistici senza vaccinazioni; nei miei anni di lavoro su questo tipo di bambini, direi che il 90-95% di quelli che conosco o che vedo come dottore, seguono la trafila della somministrazione del vaccino antiepatite B, sino al momento in cui ricevono l'MMR, dopo il quale, il loro sistema immunitario non regge più, e le caratteristiche della sindrome autistica diventano clinicamente evidenti. Il sistema immunitario, l'intestino e ed il sistema endocrino vengono danneggiati in ciascun bambino in modo diverso, rendendo lo scenario clinico estremamente complesso e difficile da trattare". John O'Leary, Ph. D., ricercatore di biologia molecolare, ha trovato il virus del morbillo nell'intestino del 96% dei suoi pazienti autistici, contro il 6,6 % di reperti positivi in bambini normali. Questo virus non proveniva dal morbillo "naturale", ma dal vaccino antimorbillo.

"Quanto al mercurio", continuando con le affermazioni della Mc Candless, "non si deposita semplicemente nel corpo aspettando che noi si mandi un agente chelante per tirarlo fuori. Una volta entrato, danneggia molti sistemi enzimatici e profili cellulari che sono difficili da riparare, qualsiasi cosa si faccia, e i processi di autoimmunizzazione sono duri e scoraggianti da trattare."

Numerosi genitori, in diversi paesi del mondo, hanno riferito che i loro bambini hanno sviluppato una sintomatologia autistica dopo la somministrazione delle vaccinazioni, specialmente le trivalenti DPT e MMR. C'erano stati certamente incidenti isolati di danno da vaccino negli anni precedenti, con scarsa rilevanza da parte dei medici o delle ditte produttrici dei vaccini, ma in conseguenza dell'incremento della frequenza dell'autismo e della condivisione di informazioni provenienti da tutto il mondo, numerosi genitori e medici hanno cominciato a maturare una consapevolezza circa il possibile effetto neurotossico del thimerosal, il conservante contenente mercurio. Sembra che il livello cumulativo del mercurio nelle vaccinazioni obbligatorie abbia raggiunto livelli tossici per un gran numero di bambini. Il mercurio nella sua forma organica non è tossico, ma è lipofilo e, assorbito dal cervello, che è principalmente grasso, viene qui ossidato nella forma inorganica altamente tossica. Questa forma inorganica causa interferenze con il sistema enzimatico che presiede a funzioni trofiche, e con l'attività di membrana delle cellule cerebrali. Sin dal 1991, anno in cui il vaccino antiepatite B cominciò ad essere somministrato a tutti i neonati, l'aumento di

incidenza dell'autismo è stato fenomenale, come rilevato in molte statistiche dall' U.S. Dept. of Education. Il numero dei bambini che svilupparono una sindrome autistica crebbe dai 3.046 del biennio 1991-92 ai 27.323 del 1997-98, configurando un incremento del 785 %.

Molti genitori hanno riferito che i loro bambini sono diventati autistici dopo aver ricevuto la vaccinazione MMR, generalmente tra i 14 e i 18 mesi, in piena normalità di sviluppo, anche del linguaggio. Sebbene l'MMR non contenga mercurio, se il sistema immune di un bambino è stato compromesso da precedenti insulti tossici, sembra che non riesca a trattare il triplo virus e il suo assalto.

Dati pubblicati in un numero del Journal of American Physicians and Surgeons del giugno 2004, evidenziano una serie di osservazioni relative alla persistenza del virus del morbillo in bambini con regressione autistica, tutti vaccinati poco prima di sviluppare tale sindrome.

Adeguamento e aggiornamento dei protocolli diagnostico-terapeutici

La raccolta dei dati e dei risultati delle diverse indagini svolte in più parti del mondo e aventi tanti elementi in comune (ad ulteriore conferma della loro attendibilità), unitamente ai riscontri degli effetti dei provvedimenti finalizzati a modificare le alterazioni e i danni provocati dall'insieme degli agenti lesivi identificati, fa da presupposto più che ragionevole alle iniziative tendenti a modificare, o meglio, arricchire ed ampliare i protocolli diagnostici e terapeutici da adottare nella cura della sindrome autistica.

Dato di partenza e inconfutabile, almeno per ciò che riguarda la nostra esperienza di foniatra e logopedista, è e resta l'utilità, anzi, la necessità, dell'intervento logopedico. E questa affermazione è supportata almeno dalle seguenti considerazioni:

- Anche quando non disponevamo della possibilità di effettuare indagini metaboliche, e adottare, di conseguenza, provvedimenti correttivi di tipo biochimico, era con la sola logopedia che ottenevamo comunque ottimi risultati nel trattamento della sindrome autistica.
- La rimozione dei tossici entrati nell'organismo, così come la correzione degli squilibri biochimici lesivi per il cervello ed altri organi, non si identifica con la "restituito ad integrum" delle funzioni danneggiate (cognitiva, percettiva, comportamentale, comunicativa, linguistica...), ma serve a "ripulire" i circuiti che presiedono a tali funzioni, e a renderli di conseguenza potenzialmente più e meglio funzionanti; ma resta la necessità di "riscrivere su queste tavole ripulite"; e la "riscrittura" in questione, è la terapia educativa-comportamentale, che per noi si chiama logopedia.

Ciò premesso, abbiamo aggiornato nel seguente tipo di approccio le nostre attuali modalità di intervento foniatico logopedico nella sindrome autistica:

- Visita foniatica iniziale, per un inquadramento diagnostico di tipo clinico sindromico, e per una preliminare definizione del profilo comunicativo, relativamente ai livelli: impressivo-percettivo, motorio-prassico-espressivo, cognitivo-integrativo-decisionale, emotivo-relazionale-comportamentale.
- Presa in carico logopedica, per un iniziale breve periodo di osservazione intesa come approfondimento analitico dei sopra citati aspetti del profilo comunicativo, nonché per un vero e proprio avvio dell'intervento abilitativo, avente come obiettivi: l'apertura alla comunicazione, il raggiungimento di strategie comunicative espressive verbali, l'estinzione di stereotipie e di comportamenti indesiderati e inadeguati, il raggiungimento delle autonomie, l'adeguamento dei comportamenti sociali, l'apprendimento della lettura e della scrittura, l'inserimento nella scuola di tutti e, successivamente, nel mondo del lavoro.
- Dieta priva di glutine, caseina, soia, e, in alcuni casi, anche mais.
- Ricerca di parassiti intestinali, seguendo ben precise modalità di raccolta, onde evitare reperti falsamente negativi (come sovente accade quando non vengono rispettate determinate procedure).

- Analisi di sangue, urine, campione di capelli, per la determinazione delle concentrazioni dei diversi elementi fisiologicamente presenti, e dei metalli tossici.
- Iniziale somministrazione di integratori a base, tra l'altro, di calcio, magnesio, vitamine B, zinco... sia in considerazione del ridotto apporto di vitamine e minerali a causa delle restrizioni dietetiche, sia per incrementare l'assunzione di elementi riconosciuti come carenti nella maggior parte dei soggetti con autismo.
- Somministrazione di probiotici, con particolare utilizzo di quelli contenenti batteri necessari alla ricostituzione di una flora intestinale in grado di fungere da valida barriera verso le sostanze nocive, e da buon filtro assorbente verso gli elementi utili.
- Somministrazione di enzimi digestivi e di DPP IV (peptidil peptidasi IV), del cui ruolo e del cui deficit riscontrato negli autistici, abbiamo parlato in un precedente paragrafo.
- Eventuale terapia antiparassitaria intestinale (contro Candida, Clostridi, Giardia, Ossiuri... a seconda dell'esito della ricerca effettuata).
- Somministrazione di integratori, scelti e dosati in base a quanto emerso dagli esami specifici effettuati su sangue, urine, capelli, feci, all'inizio, e nel corso della presa in carico.
- Somministrazione di agenti disintossicanti, per favorire la progressiva eliminazione dei tossici presenti nell'organismo.

Al riguardo segnaliamo che, a causa della particolare delicatezza di tale procedura, nonché della necessità di ricorrere a personale altamente qualificato e specializzato per la messa in pratica di metodiche molto sofisticate, ivi compresa, la cosiddetta chelazione, il trattamento disintossicante, allo stato attuale nella maggior parte dei casi viene realizzato ai livelli più blandi, riservando gli interventi più drastici ai pochi casi che, per propria iniziativa, si recano nei centri altamente specializzati a tal fine.

Valutazioni

Il tempo trascorso trattando l'autismo con la sola terapia logopedica, è di gran lunga maggiore di quello in cui abbiamo applicato il nuovo protocollo sopra descritto. Non sono pertanto ancora disponibili dati paritari per un confronto tra i risultati ottenuti ed ottenibili con il solo trattamento logopedico, ed i risultati scaturiti dalla logopedia affiancata e supportata dalla dieta e dal trattamento biochimico. Va considerata anche l'estrema disomogeneità dei gruppi valutabili; basti pensare alla diversità di epoca di diagnosi, alla maggiore o minore collaborazione delle famiglie, alla concomitanza di eventuali altri danni cerebrali, al rispetto più o meno rigoroso delle norme dietetiche proposte, alla stessa diversità etiologica dell'autismo, con variabilità individuali che potrebbero portarci ad affermare che ogni caso sia diverso dall'altro.

Tutto ciò, tuttavia, non ci sta impedendo di renderci conto degli apporti provenienti dalla nuova impostazione, che, indipendente da riscontri rigorosamente numerici (sui quali potremo effettuare rilievi analitici quando disporremo di cifre più omogeneamente distribuite) possiamo riassumere nei seguenti punti:

1. La dieta priva di glutine e caseina, in più della metà dei casi, coincide con un miglioramento di alcuni sintomi, in particolare i disturbi del sonno, l'iperattività, le difficoltà di concentrazione, l'irrequietezza, l'aggressività (verso se stessi e/o verso gli altri). Tali rilievi sono stati riscontrati sia in bambini che avevano iniziato la dieta prima del trattamento logopedico (e quindi non potevano esserci altri fattori in grado di influire sulla sintomatologia), sia in pazienti che già erano in logopedia, e nei quali l'inizio della dieta ha determinato delle modifiche visibili e rilevate nel corso stesso dei controlli; modifiche consistenti in una più accentuata miglioria di quei sintomi.
2. La bonifica di eventuali parassiti intestinali (quando rilevati con l'apposito esame delle feci) ha sortito effetti favorevoli in una percentuale simile a quella dei casi che hanno beneficiato della dieta, ossia il 55-60% circa del totale. Ed anche in questa circostanza, si è trattato di

- miglioramenti del ritmo sonno-veglia, del tono dell'umore, delle capacità di attenzione e concentrazione, del comportamento adattivo in generale.
3. La rapidità di comparsa dei miglioramenti sintomatologici è inversamente proporzionale all'età del soggetto sottoposto alla dieta, al trattamento con integratori ed alla eventuale disintossicazione intestinale. Si va da un minimo di 4-5 mesi di latenza per bambini di età compresa fra i 2 ed i 4 anni, ad un massimo di 10-12 mesi per ragazzi di età superiore ai 16 anni.
 4. In un numero di casi compreso tra il 25 ed il 40%, l'inizio della dieta e del trattamento disintossicante intestinale, coincide con un momentaneo aggravamento dei sintomi che poi si attenuano nei mesi successivi. Tale peggioramento solitamente inizia dopo una o due settimane, e dura circa 15-20 giorni; è attribuibile all'effetto "astinenza" dai prodotti alimentari dei quali il bambino si trova improvvisamente privato (non dimentichiamo che abbiamo parlato di "gliadomorfina" e "caseomorfina" provenienti da glutine e caseina), e/o all'effetto "die-off" conseguente alla massiva eliminazione dei parassiti intestinali (in genere Candida) presenti fino a quel momento in così grandi quantità nel tubo digerente.

Considerazioni conclusive

Ci è sembrato utile riferire queste prime esperienze con nuovi protocolli di approccio terapeutico all'autismo, non solo per informare, ma anche per stimolare un eventuale confronto con altri operatori che stanno adottando o sono in procinto di adottare provvedimenti di questo genere, data la relativa novità che in Italia comporterebbe tale visione diagnostico-terapeutica. In altri paesi, primi tra i quali gli U.S.A., simili linee di condotta sono già in uso da molti anni, tanto è vero che determinate iniziative terapeutiche di tipo farmacologico non vengono neppure avviate se il paziente non è già a dieta da diversi mesi.

I nostri personali rilievi hanno per il momento un follow-up risalente al massimo a quattro anni (riferendoci ai primi casi che hanno iniziato a seguire il protocollo descritto), rispetto ai circa venti di esperienza con la sola terapia logopedia, a nostro avviso tuttora valida e fondamentale protagonista di un intervento abilitativo nell'autismo. Ma disporre di visioni diagnostiche più complete e più ampie, nonché di provvedimenti terapeutici ulteriori e sinergici, non solo è utile ed auspicabile, ma anche in perfetta sintonia con la mentalità con la quale siamo soliti operare, proiettati verso tutte le innovazioni curative che possono concorrere a migliorare gli effetti del nostro intervento su una patologia, come l'autismo, non più tanto oscura e sconosciuta come un tempo, ma neppure del tutto chiarita e risolta.

*M. Borghese**
*A. D'Ajello***

*Foniatra

**Logopedista

Azienda Ospedaliera "V. Monaldi". Napoli.

Servizio di Foniatria e Logopedia della Divisione di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervicofacciale.

Primario Prof. C.A. Leone.

BIBLIOGRAFIA

Borghese M. Autismo e linguaggio. Edizioni Culturali Internazionali, Roma, 2003.

Borghese M., Ceraso V., Gaeta G., Porcaro S., Avena T. I potenziali evocati cognitivi nel monitoraggio dell'andamento della terapia logopedica dell'autismo infantile. XXXVI Congr. Naz. Soc. It. Foniatria e Logopedia. Modena 2002.

Borghese M., D'Ajello A., Porcaro S. Possibilità di successo dell'intervento logopedico abilitativo nella sindrome autistica. XXXIV Congr. Naz. Soc. It. di Foniatria e Logopedia. Firenze 2000.

Borghese M., Porcaro S. Il rapporto tra foniatria e logopedia ed altre discipline nella diagnosi e nel trattamento dell'autismo infantile. Relazione ufficiale al XXXIV Congr. Naz. Soc. It. foniatria e Logopedia. Firenze 2000.

Bradstreet J., Wakefield A. New study supports possible link between MMR vaccine and autism virus detected in spinal fluid of children with autism, but not controls. Journal of American Physicians and Surgeons. 6, 2004.

Cade R. et al. Autism and schizophrenia: intestinal disorder. Nutritional Neuroscienze, 3, 5772, 2000.

Ceraso V., Borghese M., Porcaro S., Sfera D., Leone C.A. I potenziali cognitivi evento-correlati nella diagnosi e nel monitoraggio clinico delle patologie della comunicazione. Acta Phon. Lat. XX, 348, 1998.

Courchesne E., Akshoomoff N. A new role of the cerebellum in cognitive operations. Behavioral Neuroscience 1992.

Coleman M. Clinical presentations of patients with autism and hypocalcinuria. Develop. Brain Dys. 7, 63, 1994.

D'Eufemia P. et al. Abnormal intestinal permeability in children with autism. Acta Paediatrica, 85, 1076, 1996.

Dohan F.C. et al. Relapsed schizophrenics. More rapid improvement on a milk and cereal-free diet. Br. J. Psychiatry, 115, 1969.

Ferrari P. et al. Immune status in infantile autism: correlation between the immune status, autistic symptoms and levels of serotonin. Encephale, 14, 339, 1988.

Gillberg C. The role of endogenous opioids in autism and possible relationship to clinical features. In Wing L. Aspects of autism: Biological research. Gaskell, London, pp. 31-37, 1988.

Gorbach S. et al. Successful treatment of relapsing Clostridium difficile colitis with Lactobacillus GG. Lancet, 2, 1519, 1987.

Horvath K. et al. Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. J. of Pediatr. 135, 559, 1999.

Kinney H. Et al. Degeneration of central nervous system associated with coeliac disease. *J. Neurol. Sc.* 5, 9,1982.

Kumagai T. et al. Gelatin-specific humoral and cellular immune responses in children with immediate- and nonimmediate- type reactions to live measles, mumps, rubella and varicella vaccines. *J. Aller. Clin. Immun.* 4,100,1997.

Levy S. *The antibiotic paradox. How miracle drugs are destroying the miracle.* Plenum Press, New York, 1992.

Lowe Y.L. et al. Detection of phenylketonuria in autistic and psychotic children. *JAMA* 243, 126,1980.

Magnusson P., Saemundsen E. A study of prevalence of autism in Iceland. *Proceedings of the 5th European Congress of Autism.* Barcelona, Spain, 1996.

Nakayama T. et al. Clinical analysis of gelatin allergy and causal relationship of past history of gelatin-containing acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoid. *J. Aller. Clin. Immun.* 5,103, 1999.

Neergaard L. *US wants mercury out of vaccines.* The Associated Press. NY 07-07-99, EDT.

O'Reilly B. A., Waring R.H. Enzyme and sulphur oxidation deficiencies in autistic children with known food and chemical intolerances. *Xenobiotica*, 20, 117, 1990.

Pangborn J. DAN! Conference, Portland, Oct. 2003

Panksepp J. A neurochemical theory of autism. *Trends in neuroscience*, 2, 174, 1979.

Reichelt K. et al. Biologically active peptide-containing fractions in schizophrenia and childhood autism. *Adv. Biochem. Psychopharmacology*, 28, 627, 1981.

Reichelt K. et al. Gluten, milk proteins and autism: dietary intervention effects on behavior and peptide secretion. *Journal of applied nutrition*, 42, 1, 1990.

Rimland B. Is there an autism epidemic? *Autism Research Review International* 9, 3, 1995.

Rodier P.M. et al. Embryological origin for autism: developmental anomalies of the cranial nerve motor nuclei. *Journal of comparative neurology*. 370, 247-261, 1996.

Shattock P. et al. Proteins, peptides and autism. Part 2: Implications for education and care of people with autism. *Brain dysfunction*, 3 (5) 328, 1990.

Schindler O., Tremontani V. *Il Foniatra. Profilo di una professione.* Ed Omega, Torino, 1994.

Schindler O., Venero I. Alcune considerazioni operative sul cosiddetto autismo infantile. *I Care*, 2, 59, 1989.

Schindler O., Venero I. *Il Logopedista. Profilo di una professione.* Ed. Omega, Torino, 1993.

Schindler O., Venero I., Utari C., Schindler A. Turbe centrali miscellanea non correlate a ritardo mentale, paralisi cerebrale o ad altre sindromi encefaliche primarie. *I Care*, 3, 81, 1999.

Shattock P. et al. Role of neuropeptides in autism and their relationships with classical neurotransmitters. *Brain Disfunction*, 3, 328, 1990.

Singh V.K. et al. Antibodies to myelin basic protein in children with autistic behavior. *Brain Behav. Immunity*, 7, 97, 1993.

Smith M., Phillips A. Abnormal expression of dipeptidyl peptidase IV activity in enterocyte brush-border membranes of children suffering from coeliac disease. *Exp. Physiol.*, 4, 75, 1990.

Wakefield A. et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 351, 637, 1998.

Wakefield A. Intestinal Lymphocyte Populations in Children with Regressive Autism: Evidence for Extensive Mucosal Immunopathology. *J. of Clinical Immunology* 23, 504, 2003.

Warren R. Immune abnormalities in patients with autism. *J. Autism Develop Disorders*, 16, 189, 1986.

Witkin S. Defective immune responses in patients with recurrent candidiasis. *Infections in medicine*. May/June, 129, 1985.