

La creatina nello spettro dei disturbi Autistici Low-Functioning

Workshop

"I difetti del metabolismo della creatina"
Reggio Emilia, 08 Novembre 2008

Paola Visconti

Ambulatorio Autismo
U.O.NPI, Dott. G.Gobbi
Dipartimento Neuroscienze
Az. USL Città di Bologna

Disordini del Metabolismo della Creatina

Cerebral Creatine Deficiency
Syndromes (CCDS)

CCDS: Forme conosciute

□ Deficit di Biosintesi

- L-arginina: glicina, amidino transferasi (AGAT);
- Guanidino acetato metiltransferasi (GAMT);

□ Deficit di trasportatore della creatina

- Deficit (CCTD) SLC6A8
patologia X-linked



Xq28

Fenotipi clinici

(1)

GAMT E AGAT

- Grave ritardo di sviluppo;
- Crisi epilettiche;
- Disordini del movimento

Fenotipi clinici

(2)

CCTD (A)

- **Grave ritardo di sviluppo**
- **Mental Retardation**
- **Disfasia espressiva; No problemi di comunicazione**
- **Epilessia (50%)**
- **Autistic features (aspetti sociali più che motori)**
- **Macro-micro-normo crania**

De Grauw et al., 2002; Salomons et al., 2003;

Fenotipi clinici

(3)

CCTD (B)

- Moderate Mental Retardation
- Attention Deficit
- Hyperactivity
- Disordine Semantico Pragmatico del Linguaggio
- Disprassia Orale/ disartria
- **Happy Nature and Good Contact**

Valutazione Neuropsicologica

Due coppie di Fratelli

Fenotipi clinici-CCTD

(4)

Mental Retardation

2004, Rosenberg et al.

2006, Poo-Arguelles et al.

Problemi comportamentali:

- ❖ Iperattività
- ❖ Comportamento ossessivo-compulsivo
- ❖ Aggressività
- ❖ .."Able to communicate using signs and gestures"..

2007, Arias et al.

1.600 soggetti, solo 4 CCTD

Attenzione a fatt. esterni:

- disfunzione renale
- Alimentazione
- Disord. del ciclo urea

Fenotipi clinici-CCTD

(5)

Due fratelli

MASCHIO, 5 anni

- Ritardo mentale
- Ritardo di crescita
- Afasia
- Ritardo di linguaggio
- Autismo**
- Ipotonia

FEMMINA, 7 anni

- Ritardo di crescita
- Lieve ritardo di apprendimento
- Dislalia

Screening per CCTD

100 soggetti autistici (Newmeyer et al., 2007)

Una mutazione non patogenetica ("silente")

290 pz. in popolazione con RM X-linked

Prevalenza 2.1% (6/288) (Rosenberg et al., 2004)

CCTD: patologia legata all'X

- Madri portatrici - learning disability
- In Autismo HF e Asperger "estremizzazione caratteristiche maschili"

The extreme male brain theory of autism Simon Baron-Cohen

The key mental domains in which sex differences have traditionally been studied are verbal and spatial abilities. In this article I suggest that two neglected dimensions for understanding human sex differences are 'empathising' and 'systemising'. The male brain is defined psychometrically as those individuals in whom systemising is significantly better than empathising, and the female brain is defined as the opposite cognitive profile. Using these definitions, autism can be considered as an extreme of the normal male profile. There is increasing psychological evidence for the extreme male brain theory of autism.

TRENDS in Cognitive Sciences Vol.6 No.6 June 2002

Comorbidità

Low-functioning

High-functioning

(QI 70 cut-off)

Ritardo mentale	Disturbi dell'umore
	Learning disabilities
	Iperattività
	Ansia
	Disturbi Alimentari
	Disturbi del sonno
Dist. da movimenti stereotipati	Tics
Epilessia	DOC
Patologie Rare (Sindromi Doppie)	S. Tourette

Fenotipo

- **Atipicità nella comunicazione**
 - **Atipicità nell'interazione sociale**
 - **Pattern ristretto di attività e di interessi**
-
- Profilo "a picchi" alla WISC-R (migliori risultati disegno con cubi e ricostruzione di oggetti)
 - Isole di abilità (musica e matematica)
 - Migliori abilità visuospaziali
 - Abilità verbali compromesse (> deficit nella produzione che nella comprensione, alterazione della pragmatica di comunicazione e sociale, iperletteralità)
 - Abilità motorie conservate (ad eccezione H-F e Asperger)
 - Ottima memoria breve termine, deficit memoria episodica e fatti recenti
 - Iperselettività dell'attenzione e deficit di shifting

Condizioni mediche associate o in causa per ASD

A) 5 - 37 % (Fombonne et al,1997; Steffenburg, 1991, Barton e Volkmar, 1998)

182 pz ASD (Challman et al, 2003)

B) 5.1% PDD-NOS

3.1% DA

- disordini genetici
 - cromosomapatia
 - gene singolo
- crisi epilettiche
- anomalie EEG
- anomalie Brain Imaging
- nessuno con disordine metabolico

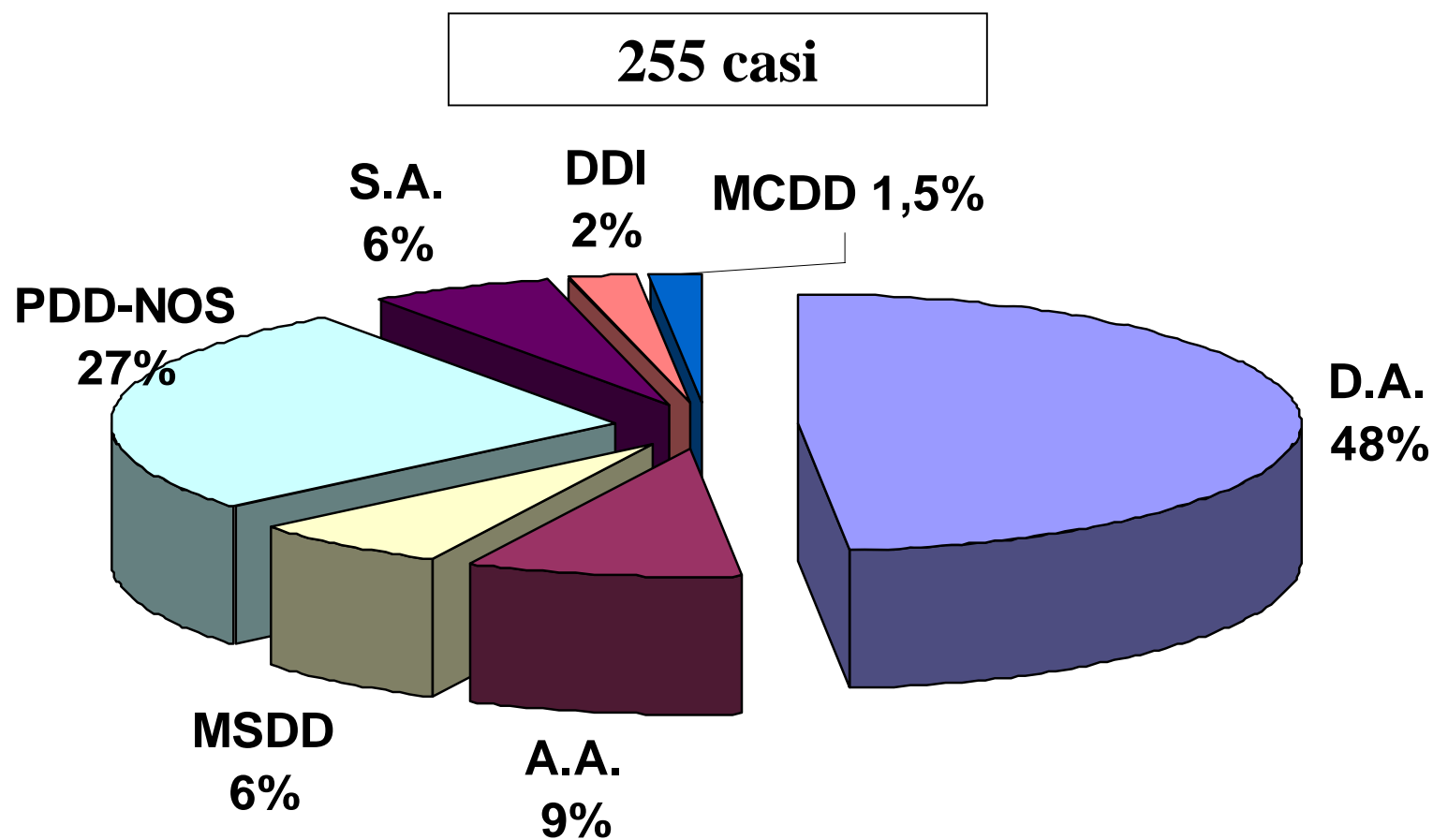
C) < 5% Disturbi metabolici (Manzi et al, 2008)

Disturbi del Metabolismo (circa 5%)

No Autismo e
Celiachia tranne
singoli casi
(Pavone et al. 1997)

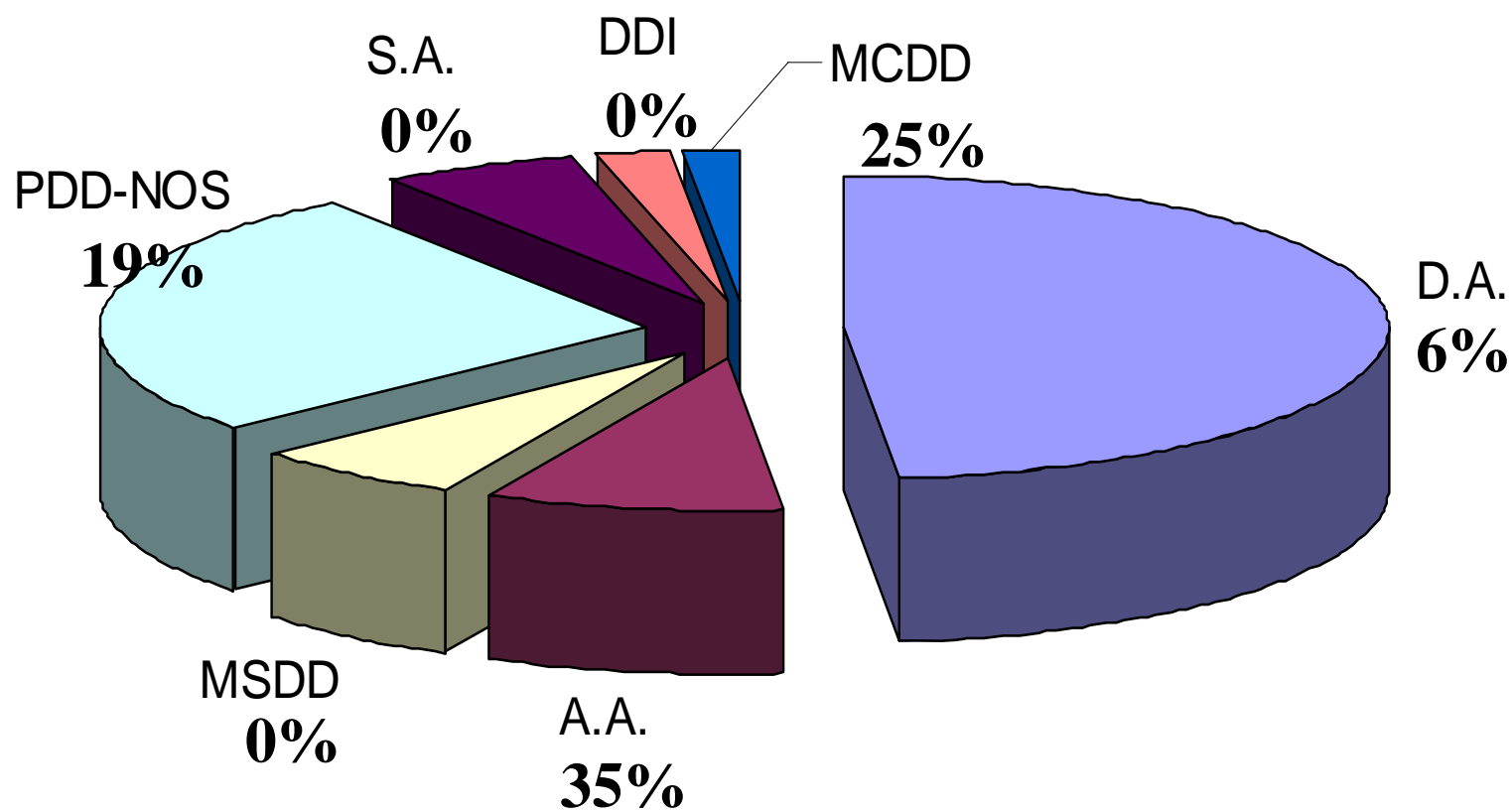
- Aminoacidopatie (femilchetonuria, istidinemia)
- Mucopolisaccaridosi III
- M. di Alexander
- Ridotta attività Arilsulfatasi A
- Deficit in Adenilsuccinatoliasi (Vincent e Jackson, 1997)
- Iperattività della 5'nucleotidasi (Page et al, 1997)
- Deficit della diidropirimidina deidrogenasi (Berger et al, 1984)
- Deficit della fosforibosilpirofosfato sintetasi (Wada et al, 1974)
- Iperuricosuria (Page e Coleman 2000)
- Deficit di peptidasi intestinale (Reichelt et al 1986, Wakefield et al, 1998)

Tipologie diagnostiche nella casistica afferente all'Ambulatorio Autismo 2000-2005



Sindromi Doppie - Ambulatorio Autismo

255 casi



Sindromi Doppie - Casistica Ambulatorio Autismo 2000-2005

N.	Sindromi genetiche (19)	D.A.	A. A.	PDD-NOS	MCDD
6	S. Down		3	3	
2	Inv-Dup 15		1	1	
2	Rett-LiKe	1		1	
2	S. FG	1	1		
2	S. X-Fragile			2	
1	S. Sotos			1	
1	Microduplicazione cr. 22	1			
1	S. Becker	1			
1	Sclerosi Tuberosa	1			
1	Rubinstein-Taybi			1	

Sindromi Doppie - Casistica Ambulatorio autismo 2000-2005

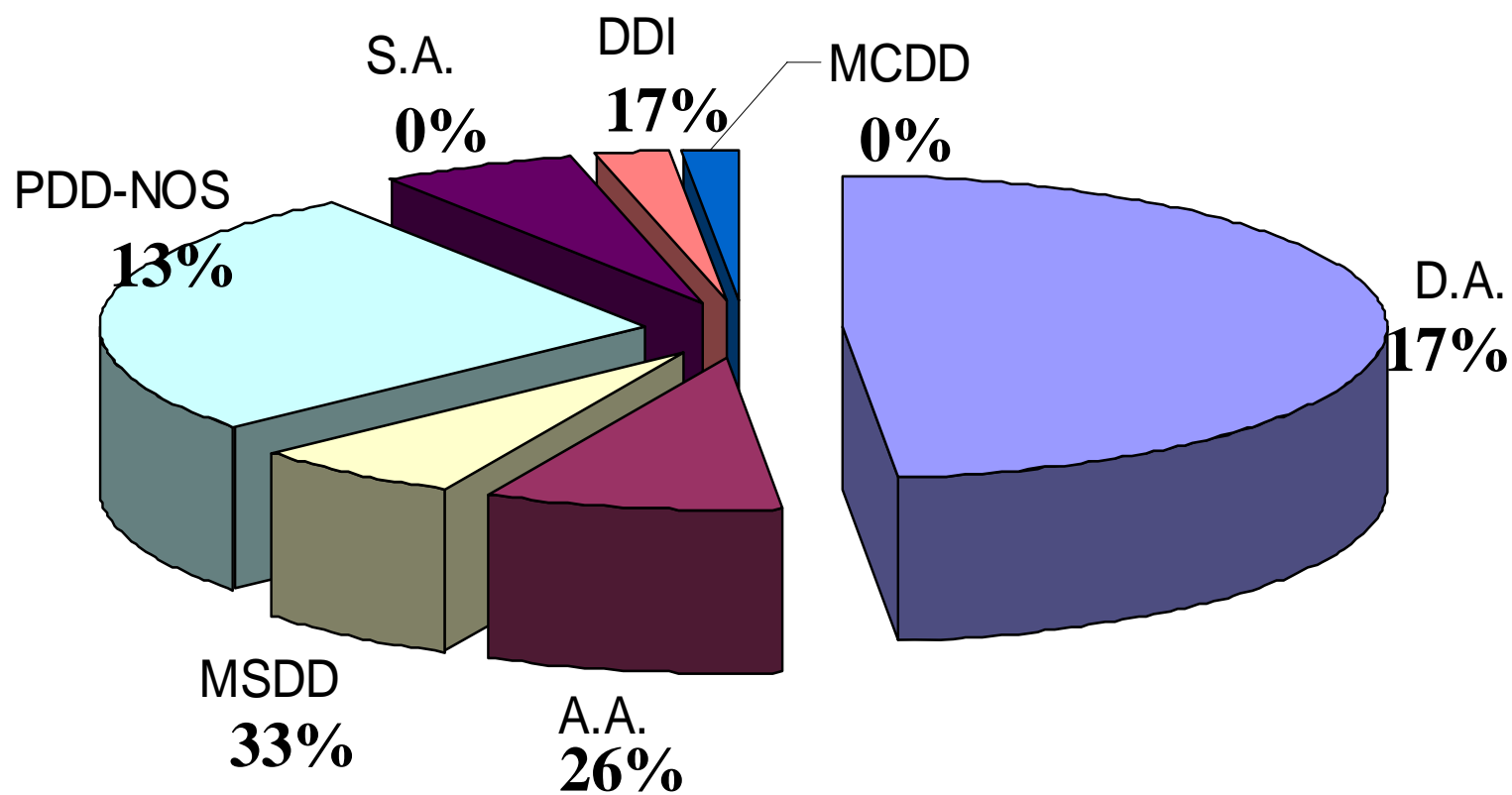
N.	Sindromi infettive (2)	D.A.	A. A.	PDD-NOS	MCCD
1	Rosolia			1	
1	Meningoencefalite da herpes simplex		1		
	Sindromi con comorbidità varie (9)				
1	Celiachia	1			
1	Megacolon Congenito	1			
1	Cecità			1	
1	Sordità neurosensoriale trasmissiva			1	
3	Encefalopatie epilettiche		2	1	
1	DOC				1
1	S. Tourette	1			

Sindromi Doppie - Casistica Ambulatorio Autismo 2000-2005

Sindromi Doppie	Casistica: 255
Tot. 30	11,7 % (low-functioning)

Alterazioni alla Risonanza Magnetica

255 casi



Alterazioni RM encefalo- Casistica Ambulatorio Autismo 2000-2005

N.	Tipologia (40)	D.A.	A. A.	PDD-NOS	DDI	MSDD
7	Ipoplasia verme cerebell ed event. Emisf. Cerebell.	5	1			1
13	Iperintensità sostanza bianca periventricolare	4	3	5	1	
5	S. Arnold-Chiari 1	4				1
3	Asimmetria ampiezza ventricoli	2		1		
4	Displasie (Ippocampo e in regione parietale)	4				
3	Ritardo o incompleta mielinizzazione	2		1		
5	Altro	1	2	2		

Alterazioni RM Encefalo

Casistica Ambulatorio Autismo 2000-2005

Alterazioni	Casistica: 255
Tot. 40	15,7% (low-functioning)

Fenotipo "Autismo" o problema di Comunicazione in Disabilità intellettiva grave ?

- Difficoltà di Apprendimento
- Non comprensione richieste ambiente
- Deficit attentivo/span di attenzione
- Gravità del ritardo

Necessaria miglior caratterizzazione fenotipica e individuazione gravità sintomi cognitivi e autistici con scale-test specifici:

- *CARS,*
- *ADI, ADOS*
- *Profilo neurocomportamentale*