

Factori de risc ante- și perinatali implicați în dezvoltarea tulburărilor din spectrul autist la copii

Pre- and perinatal risk factors involved in the development of autistic spectrum disorders in children

Abstract

The aetiology of autism is unknown, although multiple research into the identification of factors involved in certain periods of gestation has been conducted in epidemiological research centers over the last 40 years. Currently, it is considered that the mechanism underlying the development of autistic spectrum disorders is most likely polygenic and environmental factors can interact with genetic factors to increase the risk. Although the neuropathological mechanisms are described evasively, the studies have shown that there are macroscopic, microscopic and functional abnormalities in the brain of these children. These different brain abnormalities suggest that the relevant aetiology may be in the pre- and peripartum period or in early childhood. A recent meta-analysis has centralized 60 studies that analyzed the association between perinatal, neonatal factors and autism. The factors identified as having an increased risk of autism are: folic acid deficiency in the first trimester of pregnancy, Rubella infections during pregnancy, smoking, pregnant women with an increased Body Mass Index, autoimmune thyroid diseases, abnormal presentations, fetal distress, obstetric trauma, multiple births, maternal bleeding, birth in the summer, underweight fetuses registered at birth, congenital malformations, meconium aspiration, APGAR score decreased after 5 minutes from birth, neonatal feeding difficulties, neonatal anemia, RH and ABO incompatibility with isoimmunization, hyperbilirubinemia.

Keywords: autism, risk factors, causes

Rezumat

Etiologia autismului este necunoscută, deși cercetări multiple în ceea ce privește identificarea unor factori implicați în anumite perioade ale gestației au fost efectuate în centre de cercetare epidemiologice în ultimii 40 de ani. În prezent, se consideră că mecanismul care stă la baza dezvoltării tulburărilor din spectrul autist este cel mai probabil poligenic, iar factorii de mediu pot interacționa cu factorii genetici pentru a crește riscul. Cu toate că mecanismele neuropatologice sunt descrise evaziv, studiile au arătat că există anomalii macroscopice, microscopice și funcționale ale creierului acestor copii. Aceste anomalii cerebrale diferite sugerează că etiologia relevantă poate fi în perioada ante- și peripartum sau în copilăria timpurie. O metaanaliză recentă a centralizat 60 de studii care au analizat asocierea dintre factorii perinatali, neonatali și autism. Factorii identificați ca având un risc crescut de autism sunt: deficitul de acid folic în primul trimestru al sarcinii, infecția cu Rubella în cursul sarcinii, tabagismul, gravidele cu Indice de Masă Corporală crescut, tiroidita autoimună a gravidei, prezența anomalii, suferința fetală, traumatismele obstetricale, nașterile multiple, hemoragiile materne, nașterea în timpul verii, feți cu greutate mică la naștere, feți mici pentru vârsta gestațională, feți cu malformații congenitale, aspirație de meconium, scorul APGAR scăzut la 5 minute, dificultățile de hrănire în perioada neonatală, anemia neonatală, incompatibilitatea în sistem Rh și ABO cu izoimunizare, hiperbilirubinemia.

Cuvinte-cheie: autism, factori de risc, cauze

M. Boț^{1,2},
M. Ichim¹,
A. Tecuci^{1,2},
M. Zvâncă^{1,2},
C. Mehedințu^{2,3},
S. Vlădăreanu^{1,2}

1. Clinica de Obstetrică-Ginecologie și Neonatologie, Spitalul Universitar de Urgență „Elias” București
2. UMF „Carol Davila” București
3. Clinica de Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Clinic „Nicolae Malaxa” București

Autor de corespondență:
dr. Mihaela Boț
e-mail: mihaelabot@yahoo.com

Introducere

Tulburările din spectrul autist (TSA) reprezintă un grup eterogen de anomalii ale neurodezvoltării caracterizate printr-un comportament anormal, dificultăți sociale, de comunicare și de construcție a unor relații interumane, precum și de interese restrânse și repetitive într-o anumită arie de activitate⁽¹⁾. Copiii prezintă, de asemenea, dificultăți de adaptare senzorială, întâzieri de limbaj, probleme de stimă de sine și încredere.

În această categorie largă sunt incluse autismul tipic, sindromul Asperger și autismul atipic - care reprezintă o tulburare pervazivă nespecifică de neurodezvoltare⁽²⁾.

TSA au devenit o provocare constantă și majoră pentru clinicieni, pentru specialiștii psihiatri și pediatri, având un impact puternic asupra persoanelor afectate, dar mai ales asupra familiilor lor. Presiunea a devenit mai acută,

deoarece lipsesc multe dintre informațiile științifice despre această tulburare, precum datele epidemiologice reale (afecțiunea fiind adeseori supradiagnosticată), etiologia ei și istoria sa naturală.

Autismul este o tulburare de dezvoltare de origine neurobiologică și reprezintă cea mai severă tulburare neuropsihiatrică a copilăriei.

Aceste tulburări prezintă o largă varietate de manifestări clinice, considerate a fi rezultatul unor disfuncționalități de dezvoltare multifactoriale ale sistemului nervos central sau cu origini cel mai probabil poligenice. Provocarea majoră în cercetarea etiologiei autismului este interacțiunea complexă dintre mai mulți factori (de mediu, genetici, sociali) și efectul lor insuficient înțeles asupra funcționării și dezvoltării creierului unui copil autist. Se consideră că factorii de mediu pot interacționa cu factorii genetici pen-

Primit:
7.09.2017
Acceptat:
17.09.2017

tru a crește riscul de dezvoltare a TSA. Cauzele specifice sunt însă neclare.

Spectrul simptomelor, complexitatea extremă a dezvoltării acestei afecțiuni și a altor probleme asociate cu TSA nu înseamnă neapărat o singură etiologie.

Cauzele genetice

Factorii genetici joacă cel mai important rol în etiologia tulburărilor din spectrul autismului, riscul de boală fiind semnificativ crescut la rudele de gradul întâi (frați, copii) și la gemenii identici⁽³⁾. Peste 3000 de gene și multe mii de variante de gene au fost identificate până în prezent și pot fi asociate cu TSA⁽⁴⁾. Rolul factorilor ereditari implicați în dezvoltarea TSA poate fi cel mai mare dintre toate tulburările psihice⁽³⁾. Variabilitatea genetică responsabilă de boală poate fi identificată cu succes în aproximativ 15-20% din cazuri. Acestea sunt în majoritate defecte genetice rare: mutații genetice izolate, aberații cromozomiale și microaberații.

Factorii de mediu

Studiile largi efectuate în centre de cercetare epidemiologică în ultimii 40 de ani sugerează că etiologia relevantă poate fi în perioada ante- și peripartum sau în copilăria timpurie și este multifactorială. Cei mai mulți dintre factorii de risc acționează sinergic pentru a produce fenotipul autist⁽⁵⁾. Identificarea factorilor de mediu este de o mare importanță pentru prevenirea acestor tulburări, întrucât asupra acestor factori se poate interveni activ.

Prevalența globală în 2010 a TSA a fost estimată la 1/132 de persoane, reprezentând mai mult de 7,7 milioane de indivizi la nivel mondial⁽⁶⁾, față de 0,05% în 1970. Prevalența este de 4 ori mai mare la băieți decât la fete și apare în aceeași măsură în familii aparținând tuturor culturilor, claselor și condițiilor sociale, indiferent de nivelul de instruire al părinților.

O metaanaliză recentă a centralizat 60 de studii, care au analizat asocierea dintre factorii antenatali, perinatali, neonatali și autism⁽⁷⁾.

Fumatul în timpul sarcinii are numeroase implicații materno-fetale cunoscute, precum greutatea mică la naștere sau *abruptio placentae*⁽⁸⁾, însă foarte puțin cunoscut și diseminat este faptul că fumatul este de asemenea un factor de risc pentru mai multe tulburări de neurodezvoltare, deficit de atenție, tulburări de comportament sau comportament antisocial⁽⁹⁾.

O metaanaliză recentă, din 2015⁽¹⁰⁾, care a analizat relația dintre fumatul activ al gravidei în timpul sarcinii și autismul la copii în America de Nord, bazată pe 15 studii de observație, nu a sugerat o asociere semnificativă, însă a emis o serie de ipoteze de asocieri plauzibile. În primul rând, nicotina, din punct de vedere biochimic, are, cel mai probabil, efecte negative asupra dezvoltării cerebrale fetale, alături de celelalte mii de ingrediente ale fumului de tutun⁽¹¹⁾, prin efectele sale asupra receptorilor nicotini ai acetilcolinei⁽¹²⁾. O altă ipoteză ar fi aceea că tabagismul matern determină niveluri crescute de testosteron, care ar putea contribui

la creșterea riscului de TSA⁽¹³⁾. Cu toate acestea, sunt necesare studii suplimentare pentru a întări această constatare. Rezultatele acestui studiu au fost limitate pentru alte populații, cum ar fi gravidele africane sau asiatice, întrucât atât factorii genetici, cât și cei de mediu variază foarte mult între etnii diferite.

Cannell a emis ipoteza că hipovitaminoza D în timpul sarcinii poate contribui la dezvoltarea autismului în copilăria timpurie⁽¹⁴⁾, însă, ținând cont că incidența deficitului de vitamina D este raportată ca fiind larg răspândită în întreaga lume⁽¹⁵⁾, există totuși o dezbatere cu privire la incidența nu atât de crescută a autismului în rândul copiilor. Nivelurile serice normale de vitamina D ar trebui să fie între 20-30 ng/ml sau mai mare⁽¹⁶⁾, iar cercetări recente în rândul copiilor cu autism au identificat niveluri scăzute de vitamina D⁽¹⁷⁾. Nu este clar dacă acei copii cu TSA se nasc cu niveluri scăzute de vitamină D sau evoluează treptat către această hipovitaminoză în jurul vârstei de 18 luni. În cazul în care copiii cu TSA se nasc cu niveluri mai mici de vitamină D, atunci vitamina D poate fi factorul genetic sau de mediu mult timp căutat ca factor etiologic al acestei tulburări - figura 1⁽¹⁸⁾.

Mecanismul fiziopatologic probabil al autismului a fost descris ca având un debut în timpul vieții intrauterine, prin reducerea conexiunilor sinaptice deja formate, în timpul dezvoltării cerebrale⁽¹⁹⁾. Reducerea numărului acestor sinapse probabil are loc prin macroautofagie, pe calea AMPK/mTOR (adenozin monofosfat kinază/mammalian target of the rapamycin)⁽²⁰⁾, calea mTOR fiind considerată a fi implicată în autism^(21,22). Vitamina D joacă un rol major în această reacție biochimică⁽²³⁾, deci hipovitaminoza D conduce implicit la accelerarea reducerii sinapselor neuronale, cu evoluție subsecventă spre dezvoltarea autismului.

Un alt mecanism descris ca fiind implicat în reducerea numărului conexiunilor sinaptice din perioada neurodezvoltării are ca element comun microglia^(25,26). Dezvoltarea microgliei ca element în cadrul sinapsei neuronale este modulată de serotonina⁽²⁷⁾. Vitamina D activează transcripția sintezei serotoninei (acțiune asupra genei hidroxilază triptofan 2 - TPH2) în creier și reprimă transcripția genei hidroxilază triptofan 1 - TPH1 în țesuturi în afara barierei hemato-encefalice^(28,29). Serotonina este un important neurotransmițător al creierului, astfel că reducerea concentrației sale afectează neurodezvoltarea⁽³⁰⁾, iar la copiii diagnosticați cu autism a fost demonstrată tocmai existența acestui mecanism - „paradoxul serotoninei” -, care reprezintă scăderea concentrației acesteia la nivel cerebral, cu creșterea la nivel tisular în afara barierei hemato-encefalice. Descoperirile preliminare susțin ipoteza că vitamina D administrată în timpul sarcinii, la doze adecvate, și suplimentarea la sugari și copii mici ar putea reduce incidența autismului⁽¹⁹⁾.

Studii recente (2016) au încercat să identifice o relație între Indicele de Masă Corporală matern din perioada presarcinii și a sarcinii și riscul dezvoltării TSA⁽³⁰⁾. Întrucât rata obezității în lume aproape s-a dublat între 1980 și 2008, iar prevalența TSA a fost de asemenea în creștere rapidă, este posibil ca „epidemia de obezitate”

să joace un rol important în etiologia TSA. Comparând copiii ai căror mame au avut o greutate normală în sarcină, cu copiii născuți din mame supraponderale și obeze, s-a constatat că aceștia din urmă au avut un risc cu 28-36% mai mare de dezvoltare a TSA. Subponderabilitatea maternă nu a fost asociată cu un risc crescut al TSA.

Deși mecanismul fiziopatologic rămâne de elucidat, efectele IMC matern asupra TSA pot fi explicate prin câteva ipoteze. Mecanismele cel mai frecvent menționate pentru a explica asocierea dintre IMC matern și TSA sunt inflamatoare. S-a observat că gravidele obeze au avut un nivel mai ridicat al proteinei C-reactive plasmatice comparativ cu cele cu greutate normală⁽³¹⁾, cu creșterea numărului de celulele CD68 + CD14, care au determinat creșterea titrului citokinelor proinflamatoare, precum TNF α , interleukina 6 și interleukina-1, la nivel placentar^(32,33). Acești markeri inflamatori placentari determină reacții inflamatoare sistemice fetale, cu leziuni cerebrale îndeosebi ale substanței albe⁽³³⁾.

Concluzii

Autismul este cea mai severă tulburare neuropsihiatrică a copilăriei, de origine neurobiologică, cu etiologie care nu este pe deplin cunoscută, cu toate că în ultimii 40 de ani au fost efectuate numeroase studii aprofundate în vederea identificării factorilor implicați, a mecanismelor fiziopatologice și a efectelor sale. Autismul rămâne în continuare o provocare pentru clinicieni, psihiatri și pediatri, având un impact puternic asupra persoanelor afectate și mai ales asupra familiilor acestora. ■

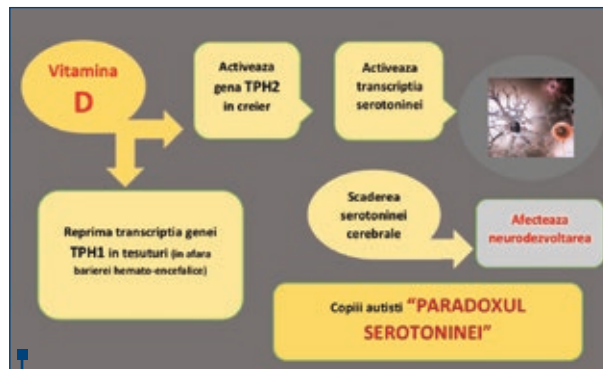


Figura 1

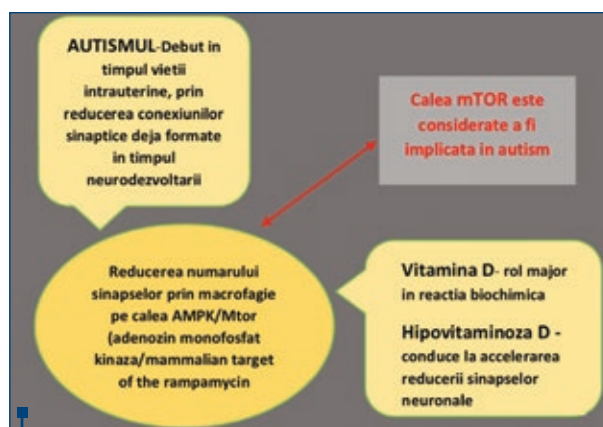


Figura 2

Bibliografie

- Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet* 2014;383:896-910.
- Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, Vestergaard M. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309:1696-1703.
- Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simono E, Yuzda E. et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995;25:63-77.
- Xu LM, Li JR, Huang Y, Zhao M, Tang X, Wei L. Autism KB: an evidence-based knowledgebase of autism genetics. *Nucleic Acids Res* 2012;40:D1016-22.
- Rădoi V, Bohliltea L, Bohliltea R, Cirstoiu M. Genetic implications in autism spectrum disorders. *Ginecologia.ro*, 2015;10:29-32.
- Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism *Lancet* 2009;374:1627-38.
- Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychol. Med* 2014;45:601-13.
- Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* 2011;128(2):344-55.
- Pineles BL, Park E, Samet JM. Systematic review and meta-analysis of miscarriage and maternal exposure to tobacco smoke during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2014;179:807-23.
- Tran PL, Lehti V, Lampi KM, Helenius H, Suominen A, Gissler M, Brown AS, Sourander A. Smoking during pregnancy and risk of autism spectrum disorder in a Finnish National Birth Cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2013;27:266-74.
- Tang S, Wang Y, Gong X, Wang G. A meta-analysis of maternal smoking during pregnancy and autism spectrum disorder risk in offspring. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12(9):10418-31.
- Tiesler CM, Heinrich J. Prenatal nicotine exposure and child behavioural problems. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014;23:913-29.
- Dwyer JB, McQuown SC, Leslie FM. The dynamic effects of nicotine on the developing brain. *Pharmacol Ther* 2009;122:125-39.
- James WH. Potential explanation of the reported association between maternal smoking and autism. *Environ Health Perspect* 2013;121(2):a42.
- Cannell J. Autism and vitamin D. *Med Hypotheses*, 2008;70(4):750-9.
- Palacios C, Gonzalez L. Is Vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014;144 Pt A:138-45.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011;96:1911-30.
- Pioggia G, Tonacci A, Tartarisco G, Billeci L, Muratori F, Ruta L, Gangeni S. Autism and lack of D3 vitamin: a systematic review. *Res Autism Spectr Disord*, 2014;8(12):1685-98.
- Stubbs G, Henley K, Green J. Autism: Will vitamin D supplementation during pregnancy and early childhood reduce the recurrence rate of autism in newborn siblings? *Med Hypotheses*, 2016;88:74-8.
- Tang G, Gudsnuik K, Kuo SH, Cotrina ML. Loss of mTOR-dependent macroautophagy causes autistic-like synaptic pruning deficits. *Neuron*, 2014;83(5):1131-43.
- Boland B, Nixon RA. Neuronal macroautophagy: from development to degeneration. *Mol Aspects Med*, 2006;27:503-19.
- Lipton JO, Sahin M. The neurology of mTOR. *Neuron*, 2014;(84):275-91.
- Phillips M, Pozzo-Miller L. Dendritic spine dysgenesis in autism related disorders - *Neurosci Lett*, 2015;601:30-40.
- Wooyoung J, Kim JK, Li H, Jo K, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 attenuates rotenone-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells through induction of autophagy - *Biochem Biophys Res Comm*, 2014;451:142-7.
- Squarozzi P, Oller G, Hoeffel G, Pont-Lezica L, et al. Microglia modulate wiring of the embryonic forebrain. *Cell Rep*, 2014;8:1271-9.
- Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, Maggi L. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science*, 2011;333:1456-8.
- Kolodziejczak M, Bechade C, Gervasi N, Irinopoulou T, et al. Serotonin modulates developmental microglia via 5-HT2B receptors: potential implication during synaptic refinement of retinogeniculate projections. *ACS Chem Neurosci* 2015;6(7):1219-30.
- Patrick RP, Ames BN. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *FASEB J*, 2014;28:2398-413.
- Patrick RP, B.N. Ames BN. Vitamin D and omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, Part 2: relevance for ADHD, bipolar, schizophrenia, and impulsive behavior. *FASEB J* 2015;29(6):2207-22.
- Yang CJ, Tan HP, Du TJ. The developmental disruptions of serotonin signaling may be involved in autism during early brain development. *Neuroscience*, 2014;267:1-10.
- Wang Y, Tang S, Xu S, Weng S, Liu Z. Maternal body mass index and risk of autism spectrum disorders in offspring: A meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:34248.
- Madan JC et al. Maternal obesity and markers of inflammation in amniotic fluid. *Cytokine* 2009;47:61-4.
- Bodeanu O, Munteanu O, Aramă SS, Băicuș A, Voicu D, Brătîlă E, Bohliltea E, Vlădăreanu S, Cirstoiu M. Changes of metabolic parameters and the outcomes of pregnancy. *Ginecologia.ro*, 2016;13:6-9.
- Challier JC et al. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta* 2008;29:274-81.
- Van der Burg JW, Sen S, Chomitz VR, Seidell JC, Leviton A, Dammann O. The role of systemic inflammation linking maternal body mass index to neurodevelopment in children. *Pediatr Res* 2016;79(1-1):3-12.