

ΟΙ ΑΙΤΙΕΣ ΣΤΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΑΥΤΙΣΤΙΚΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ: ΜΙΑ ΓΝΩΣΗ ΥΠΟ ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ

Αναστασία Μπαρμπούνη

Εισαγωγή

Ελάχιστα έχουν γίνει πλήρως κατανοητά για την αιτιοπαθολογία της Δ.Α.Φ. Ο αυτισμός είναι μια πολυπαραγοντική κατάσταση που για την ανάπτυξή της ευθύνονται τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Σε μια πρόσφατη μελέτη αναφέρεται ότι περίπου το 35-40% των αιτιών του αυτισμού εξηγούνται γενετικά ενώ το υπόλοιπο 60-65% ίσως να οφείλεται σε άλλους παράγοντες, όπως είναι οι περιβαλλοντικοί, οι προγεννητικοί, οι περιγεννητικοί και παράγοντες μετά τη γέννηση του παιδιού.¹ Παρακάτω περιγράφονται οι επικρατέστεροι παράγοντες που σχετίζονται με την αιτιολογία της Δ.Α.Φ.

Γενετικοί παράγοντες

Η επιστημονική προσπάθεια αποτύπωσης ενός παθογενετικού μηχανισμού που θα μπορούσε να προσεγγίσει αιτιολογικά τη Δ.Α.Φ., είναι αρκετά πολύπλοκη, γιατί η Δ.Α.Φ. δεν αποτελεί μια αυτόνομη ιατρική κατάσταση, αλλά μία ετερογενή σειρά πολλών φαινοτύπων. Συννοσηρότητες όπως αγχώδεις διαταραχές, κατάθλιψη, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας (AD/HD), επιληψία, γαστρεντερικά συμπτώματα/προβλήματα, διαταραχές ύπνου, μαθησιακή δυσκολία, ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (OCD), νοητική αδυναμία, αισθητηριακά προβλήματα και διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος βρέθηκαν ότι συνυπάρχουν σε άτομα με Δ.Α.Φ. και διερευνήθηκε η πιθανή κοινή αιτιολογική οδός.²

Επιπλέον, η γενετική βάση της Δ.Α.Φ. αποδεικνύεται από το γεγονός ότι μπορεί να είναι μέρος γνωστών γενετικών συνδρόμων, όπως το Σύνδρομο Rett (RTT, MIM 312750), το Σύνδρομο Angelman (AS; MIM 105830), η Οζώδης σκλήρυνση, T** MIM 137580), το Σύνδρομο X X (FXS; MIM 300624), το Σύνδρομο Timothy

(TS; MIM 601005), οι Διαταραχές σχετιζόμενες με PTEN, η Νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF620IM); 190685), το Σύνδρομο *Smith Lemli Opitz* (SLOS; MIM 270400), το Σύνδρομο *Cohen* (CS; MIM 216550), το Σύνδρομο *Cornelia de Lange* (CDLS; MIM122470), το Σύνδρομο *Prader Willi*. Τα ανωτέρω σύνδρομα εμφανίζουν επικαλυπτόμενα κλινικά χαρακτηριστικά με τον αυτισμό, όπως καθυστέρηση λόγου, διανοητική αναπηρία, επιληπτικές κρίσεις και στερεότυπες συμπεριφορές.²

Η μεγαλύτερη ομάδα γενετικού κινδύνου για εκδήλωση Δ.Α.Φ. αφορά περίπου το 50% του συνόλου και εκτιμάται ότι προέρχεται από κοινού είδους παραλλαγές σε διαφορετικά γονίδια. Ένα ακόμη 5-10% του γενετικού κινδύνου υπολογίζεται από σπάνιες κληρονομικές και *de novo* παραλλαγές, ενώ το 40% του γενετικού κινδύνου, επί του παρόντος, είναι απροσδιόριστο. Η αλληλουχία ολόκληρου του γονιδιώματος (WGS) οικογενειών ατόμων με Δ.Α.Φ. θα διευρύνει περαιτέρω τις γνώσεις μας.³

Αναλυτική περιγραφή του ρόλου των γονιδίων στην εκδήλωση Δ.Α.Φ., αναπτύσσεται σε άλλο Κεφάλαιο (βλ. Κεφάλαιο 4^ο).

Προγεννητικοί παράγοντες

Η ψυχική και σωματική υγεία της μητέρας καθώς και το περιβάλλον στο οποίο διαβίωι διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο για τη γέννηση ενός υγιούς βρέφους.

Οι μεσοπρόθεσμες επιπτώσεις της υγείας της μητέρας είναι μεν εμφανείς τις πρώτες 1.000 ημέρες της ζωής του παιδιού, από τη σύλληψη έως περίπου το τέλος του 3^{ου} χρόνου ζωής, αλλά εγκαθιστούν δυσχερείς συνθήκες που εμμένουν μέχρι και καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του απογόνου και που μπορεί να μεταβιβάζονται επιγενετικά και στις επόμενες γενεές. Είναι γνωστό ότι, η ωρίμανση των νευρωνικών κυκλωμάτων, κυρίως του μετωπιαίου λοβού, που υπηρετούν τις ανώτερες διανοητικές λειτουργίες του ανθρώπινου εγκεφάλου, όπως είναι η ερμηνεία του περιβάλλοντος και των κοινωνικών αλληλεπιδράσεων, η λύση προβλημάτων, η συναισθηματική αυτορρύθμιση, η ενσυναίσθηση και το αίσθημα δικαίου, λαμβάνει χώρα στα πέντε πρώτα χρόνια της ζωής.⁴

Ηλικίες γονέων

Η προχωρημένη ηλικία των γονέων έχει μελετηθεί ως ένας πιθανός παράγοντας για ανάπτυξη αυτισμού. Συγκεκριμένα, μια πληθώρα ερευνών έχει παρατηρήσει ότι ο κίνδυνος εμφάνισης αυτισμού είναι μεγαλύτερος σε παιδιά των οποίων οι ηλικίες των γονέων τους κατά τη γέννησή τους ήταν ίση ή μεγαλύτερη από 34 ετών.¹ Μετά-ανάλυση 27 μελετών το 2016 κατέδειξε ότι η μικρότερη ηλικία της μητέρας συσχετίστηκε με περισσότερο από 10% μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης αυτισμού στους απογόνους, ενώ η μικρότερη πατρική ηλικία συσχετίστηκε αντίστοιχα με σχεδόν 20% μειωμένο κίνδυνο. Η μεγαλύτερη ηλικία της μητέρας συσχετίστηκε με 41% αυξημένο κίνδυνο αυτισμού και η μεγαλύτερη ηλικία του πατέρα

συσχετίστηκε με 55% αυξημένο κίνδυνο. Μια αύξηση κατά 10 χρόνια στην ηλικία της μητέρας και του πατέρα συσχετίστηκε με 18% και 21% υψηλότερο κίνδυνο αυτισμού.⁵

Το 2010, οι Sasanfar, R., Haddad, S.A., Tolouei, A. et al.⁶ μελέτησαν τη σχέση του αυτισμού και της ηλικίας των γονέων. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης αυτισμού αυξάνεται κατά 29% για κάθε επιπρόσθετη 10ετία στην ηλικία του πατέρα. Έτσι, στη συγκεκριμένη μελέτη, φάνηκε ότι πατέρες με ηλικίες μεταξύ 34 και 39 ετών είχαν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο να αποκτήσουν ένα παιδί με αυτισμό σε σύγκριση με εκείνους που βρίσκονταν στην ηλικία των 25 με 29 ετών. Παρόμοια αποτελέσματα κατέδειξαν μελέτες που διεξήχθησαν σε Κίνα και Ιαπωνία.^{5,7}

Μεταλλάξεις στα γεννητικά κύτταρα, οι οποίες ενδεχομένως επηρεάζουν την έκφραση των νευροαναπτυξιακών γονιδίων και κατ' επέκταση διαταράσσουν τη γονιδιωματική έκφραση του σπέρματος, αυξάνοντας τις πιθανότητες για διαταραχές, όπως είναι ο αυτισμός, στους απογόνους, μπορεί να αποτελέσει μια πιθανή εξήγηση για το φαινόμενο αυτό.⁸ Σε άλλες μελέτες που έχει διερευνηθεί η σχέση της ηλικίας της μητέρας με τη Δ.Α.Φ. φάνηκε ότι η μεγαλύτερη ηλικία κύησης, αυξάνει τις πιθανότητες αυτισμού στους απογόνους λόγω χρωμοσωμικών μεταλλάξεων και της αυξημένης ανάγκης μαιευτικής παρέμβασης που χρειάζονται οι μητέρες που κυοφορούν σε προχωρημένες ηλικίες.^{9,10} Ωστόσο, αντίστοιχα αυξημένος κίνδυνος για ανάπτυξη Δ.Α.Φ. παρατηρείται και στους απογόνους γυναικών εφηβικής και νεαρής ηλικίας. Οι έγκυες κάτω των 20 ετών έχει φανεί ότι έχουν αυξημένες πιθανότητες για πρόωρο τοκετό και ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης του εμβρύου. Οι επιπλοκές αυτές της κύησης έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση αυτισμού στους απογόνους.^{10,11}

Ψυχική και σωματική υγεία της μητέρας

Η διαμόρφωση της προσωπικότητας των παιδιών, επηρεάζεται άμεσα από τη συμπεριφορά των γονέων, τα πρότυπα επικοινωνίας που υπάρχουν στο περιβάλλον και από τις σχέσεις που επικρατούν εντός της οικογένειας.⁸ Μελέτες έχουν αποδείξει τη συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου για εμφάνιση Δ.Α.Φ. και την ύπαρξη ιστορικού ψυχικής διαταραχής των γονέων. Σύμφωνα με τη μελέτη των Gao et al.,¹² η οποία υλοποιήθηκε στην Κίνα, ερευνήθηκε η σχέση μεταξύ προγεννητικών παραγόντων κινδύνου και της ανάπτυξης Δ.Α.Φ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σε περίπτωση που η μητέρα εμφανίσει κατάθλιψη κατά τη διάρκεια της κύησης υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης αυτισμού στο παιδί. Ακόμη, η ύπαρξη ιστορικού σχιζοφρένειας στη μητέρα τριπλασιάζει τον κίνδυνο ανάπτυξης αυτισμού σύμφωνα με μελέτη των Bölte, S., Knecht, S. & Roustka, F.¹³ Όμως, εκτός από τις γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με κάποια ψυχική διαταραχή, αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη αυτισμού διατρέχουν και οι απόγονοι των γυναικών που βρίσκονταν σε κατάσταση αυξημένου στρες κατά τη διάρκεια των 21-32 εβδομάδων κύησης.

Οι εβδομάδες αυτές είναι ιδιαίτερες κρίσιμες για την ανάπτυξη του εμβρύου, με αποτέλεσμα το στρες να επιφέρει μη αναστρέψιμες επιδράσεις στην έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στη νευροανάπτυξή του. Μελέτες τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους έχουν καταδείξει ότι το στρες της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης επηρεάζει τον εγκέφαλο και τη συμπεριφορά των απογόνων. Τα στρεσογόνα ερεθίσματα της, η έκθεση σε μια φυσική καταστροφή και τα βιώματα μητρικού άγχους και κατάθλιψης αυξάνουν τον κίνδυνο για τον απόγονο να εμφανίσει μια σειρά συναισθηματικών, συμπεριφορικών ή/και γνωστικών προβλημάτων στη μετέπειτα ζωή του.¹⁴ Οι μακροχρόνιες καταστάσεις ψυχολογικής πίεσης κατά την εγκυμοσύνη προκαλούν αλλαγές στα επίπεδα κορτιζόλης της μητέρας με αποτέλεσμα τη διατάραξη του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων της μητέρας. Η διατάραξη αυτή είναι υπεύθυνη για την αύξηση της παραγωγής των στεροειδών και κατ' επέκταση της μεταφοράς ορμονών μέσω του πλακούντα στο έμβρυο. Ο μηχανισμός μπορεί να συνεισφέρει στην ανάπτυξη διαφόρων σωματικών και νοητικών παθήσεων στο έμβρυο.⁸

Σημαντικός και μη εξαιρετός παράγοντας, εκτός από την ψυχική υγεία της μητέρας, είναι η σωματική της υγεία κατά τη διάρκεια της κύησης. Πιο συγκεκριμένα, το μεταβολικό σύνδρομο (που περιλαμβάνει το διαβήτη, την παχυσαρκία και την υπέρταση) αλλά και η αιμορραγία κατά την κύηση είναι καταστάσεις στην υγεία της μητέρας που φαίνεται να αυξάνουν τις πιθανότητες για Δ.Α.Φ. στους απογόνους. Αρχικά, η αιμορραγία κατά την κύηση φάνηκε σε μελέτες να συνδέεται κατά 81% αυξημένο κίνδυνο Δ.Α.Φ., ενώ το μεταβολικό σύνδρομο μπορεί να προκαλέσει ενδομήτρια υποξία με αποτέλεσμα να επηρεαστεί η ανάπτυξη του εμβρύου. Πιο συγκεκριμένα, λόγω ενδομήτριας υποξίας μπορεί να προκληθεί καθυστερημένη ανάπτυξη εγκεφάλου και ανεπαρκής ανάπτυξη των νευρώνων του υποκάμπου. Ο υποκάμπος είναι μια περιοχή του εγκεφάλου η οποία εμπλέκεται σε μεγάλο βαθμό στην ανάπτυξη του αυτισμού.⁸ Ακόμη, ο διαβήτης κύησης αυξάνει τα ποσοστά επιπλοκών κατά την εγκυμοσύνη οι οποίες μπορεί να αυξήσουν τις πιθανότητες κινδύνου για αυτισμό.¹

Εν κατακλείδι, η διασφάλιση της υγείας μητέρας-νεογνού-παιδιού είναι ένα κρίσιμο ζήτημα Δημόσιας Υγείας υψίστης σημασίας. Είναι πια τεκμηριωμένο ότι ο ενδομήτριος υποσιτισμός ή η υπερπληθώρα θρεπτικών συστατικών ενδέχεται να οδηγήσουν σε παιδική και ενήλικη παχυσαρκία, το ψυχοσυναισθηματικό στρες και σε διαταραχή της νευρογνωσιακής ανάπτυξης. Τα βρέφη είναι ιδιαίτερα ευάλωτα σε κοινωνικούς παράγοντες (π.χ. κοινωνικοοικονομικό επίπεδο γονέων, οικογενειακή ευημερία, οικογενειακές ή κοινωνικές συγκρούσεις), και περιβαλλοντικούς παράγοντες (π.χ. τοξίνες, περιβαλλοντικούς ρύπους, ακραία καιρικά φαινόμενα, σεισμούς). Αυτοί οι παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν βλάβη άμεσα ή έμμεσα, κυρίως μέσω παρατεταμένου ή επαναλαμβανόμενου στρες, επιδεινώνονται από τη φτώχεια και από δημογραφικούς παράγοντες, και ενισχύουν προϋπάρχουσες δυσμενείς συνθήκες. Αυτό έχει επιπτώσεις στην ανθεκτικότητα του κάθε ατόμου έναντι

μελλοντικών προκλήσεων, πράγμα που επηρεάζει τον κίνδυνο για μη μεταδοτικά νοσήματα, αλλά και τη νευρογνωσιακή και συναισθηματική ανάπτυξη, τη σωματική αύξηση, τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, τις σχολικές επιδόσεις και τη μελλοντική κοινωνικοοικονομική ευημερία και άλλα προβλήματα, συμπεριλαμβανομένης, σε κάποιο ποσοστό, της εκδήλωσης χαρακτηριστικών Δ.Α.Φ.

Περιγεννητικοί παράγοντες

Κατανάλωση φαρμάκων από τη μητέρα

Γενικότερα, η κατανάλωση φαρμάκων κατά την κύηση έχει μελετηθεί και η αυστηρή σύσταση αποφυγής της μη απόλυτα αναγκαίας χρήσης είναι τεκμηριωμένη. Στο πλαίσιο αυτό, η κατανάλωση φαρμάκων κατά τη διάρκεια της κύησης έχει φανεί να αυξάνει τον κίνδυνο για ανάπτυξη Δ.Α.Φ. στους απογόνους. Η κατανάλωση ψυχιατρικών φαρμάκων έχει φανεί ότι ενδεχομένως αυξάνει κατά 68% τον κίνδυνο για αυτισμό, πιθανότατα λόγω του ότι τα περισσότερα των φαρμάκων αυτών, μπορούν να διαπεράσουν τον πλακούντα και να διαταράξουν την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Η κατανάλωση παρακεταμόλης, η οποία είναι μια φαρμακευτική ουσία που χρησιμοποιείται ευρέως ως αναλγητικό/αντιπυρετικό, μπορεί να προκαλέσει απόπτωση και νέκρωση παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται στους εγκεφάλους των πασχόντων με Δ.Α.Φ. Σε μεγάλη προοπτική μελέτη παρατήρησης καταδειχθεί ότι η έκθεση στην παρακεταμόλη κατά την κύηση (με διάρκεια έκθεσης άνω των 28 ημερών) συσχετίστηκε με καθυστέρηση που εκτιμήθηκε στην ηλικία των 3 ετών, της αδρής και λεπτής κινητικότητας, διαταραχές επικοινωνίας, βλάβες στην εσωτερίκευση και εξωτερικοποίηση συμπεριφορών και υπερκινητικότητα.¹⁵

Μετά-ανάλυση μελετών που συμπεριέλαβε 73.881 παιδιά από έξι ευρωπαϊκές χώρες, έδειξε ότι το ποσοστό των παιδιών που εμφάνιζαν ποικίλης βαρύτητας συμπτώματα κυμαινόταν μεταξύ 0,9-12,9% για Δ.Α.Φ. και μεταξύ 1,2-12,2% για ΔΕΠΥ ενώ οι πιθανότητες να εμφανίσουν στη συνέχεια οριακή ή κλινική Δ.Α.Φ. ή ΔΕΠΥ ήταν αντίστοιχα 19% και 21% περισσότερες για τα παιδιά που εκτέθηκαν προγεννητικά στην παρακεταμόλη. Οι συσχετίσεις αυτές ήταν ελαφρώς αυξημένες μεταξύ των αγοριών.¹⁶

Άλλα φάρμακα που φαίνεται να έχουν συνδυαστεί με την αύξηση του κινδύνου για ανάπτυξη Δ.Α.Φ. είναι η θαλιδομίδη, η προσταγλανδίνη, τα αντικαταθλιπτικά και η κατανάλωση β2-αδρενεργικών ανταγωνιστών κατά το πρώτο τρίμηνο κύησης.⁸

Ελλειψη φυλλικού οξέος

Τα στοιχεία για τη μητρική προγεννητική πρόσληψη βιταμινών, φυλλικού οξέος και λιπαρών οξέων είναι ενδεικτικά συσχέτισης με τη Δ.Α.Φ. στους απογόνους, αλλά όχι σταθερά. Μεγαλύτερη σταθερότητα ως προς την πρόληψη της Δ.Α.Φ. έχει η λήψη φυλλικού οξέος.