



Autyzm, a całościowe zaburzenie rozwoju Co nowego w autyzmie?

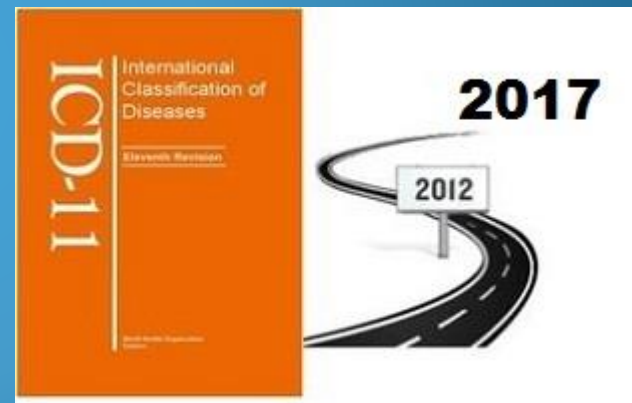
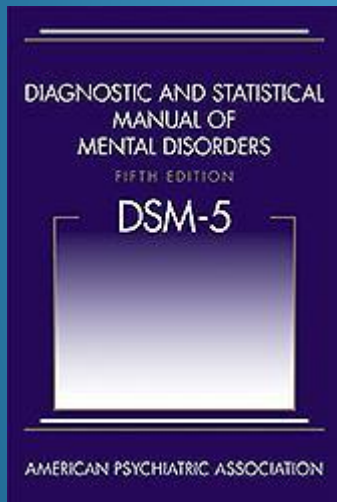
Monika Szewczuk - Bogusławska

Co nowego w:

- Klasyfikacji
- Epidemiologii
- Etiologii
- Leczeniu



Klasyfikacja – stara czy nowa?



Zaburzenia neurorozwojowe

- 1. Niepełnosprawność intelektualna/ Zaburzenia rozwoju intelektualnego
- 2. Zaburzenia komunikacji/ rozwoju mowy
- 3. Zaburzenia ze spektrum autyzmu
- 4. ADHD
- 5. Specyficzne zaburzenia rozwoju umiejętności szkolnych.
- 6. Zaburzenia motoryczne.

Klasyfikacja DSM – 5 - ASD

ICD - 10	DSM - V
Całościowe zaburzenia rozwoju	Spektrum Autyzmu (ASD)
Jednostki chorobowe: autyzm dziecięcy, zespół Aspergera, zespół Retta, Dziecięce zaburzenie dezintegracyjne	Stopnie nasilenie zaburzeń, współwystępujące dysfunkcje i choroby (np.: niepełnosprawność intelektualna, choroby genetyczne)
Zaburzenia rozwoju mowy (opóźnienie) jako objaw Autyzmu dziecięcego	Brak zaburzeń rozwoju mowy jako kryterium diagnostycznego
Oddzielna grupa zaburzeń	Zaburzenia neurorozwojowe

Kryteria diagnostyczne ASD

1. Dwie grupy objawów:
 - Zaburzenia relacji społecznych
 - Stereotypowe zachowania/zainteresowania, Nadwrażliwość, niedowrażliwość, nadmierne przywiązanie do rutyny
2. Trzy stopnie nasilenia w zależności od wymaganego wsparcia w funkcjonowaniu
3. Należy uwzględnić w diagnozie:
 - Czy współwystępuje niepełnosprawność intelektualna
 - Czy współwystępują zaburzenia rozwoju mowy
 - Czy współwystępują inne choroby

Objawy ASD

- . Trwały deficyt w komunikacji społecznej i relacjach społecznych w wielu sytuacjach społecznych, manifestujący się poniższymi objawami (obecnie lub w przeszłości):
 - Deficyty w reakcjach społecznych i emocjonalnych (od nieprawidłowego podejścia do konkretnej sytuacji oraz niemożności wzajemnej komunikacji, prowadzenia rozmowy do ograniczenia relacji z powodu niemożności prawidłowej inicjacji relacji i uczestnictwa w relacjach społecznych poprzez dzielenie zainteresowań, rozumienie emocji innych),
 - Deficyty w komunikacji niewerbalnej używanej w relacjach społecznych (od nieprawidłowej integracji komunikacji werbalnej i niewerbalnej poprzez nieprawidłowy kontakt wzrokowy, deficyty w rozumieniu i używaniu gestów aż do całkowitego braku ekspresji twarzy i braku umiejętności komunikacji niewerbalnej)
 - Deficyty w nawiązywaniu, podtrzymywaniu i rozumieniu relacji i związków (od problemów w dostosowywaniu zachowania do różnych sytuacji społecznych poprzez trudności w zabawie symbolicznej, tworzeniu przyjaźni do całkowitego braku zainteresowania rówieśnikami)

Objawy ASD

- 2. Ograniczony, powtarzający się wzorzec zachowań, zainteresowań lub aktywności, manifestujący się co najmniej 2 z poniższych (**obecnie lub w przeszłości**):
 - Stereotypowe lub powtarzające się: ruchy, używanie różnych przedmiotów, mowa (proste stereotypie ruchowe, układanie przedmiotów wzdłuż linii, podrzucanie przedmiotów, echolalia, zdania idiosynkratyczne)
 - Potrzeba stałości, niezmienności otoczenia, zachowania rutynowe, rytualne wzorce zachowań werbalnych i niewerbalnych (np.: znaczący niepokój, gdy dochodzi do niewielkich zmian, rutynowe spożywanie posiłków)
 - Znacząco ograniczone, utrwalone zainteresowania, które wyraźnie odbiegają od normy w związku z ich intensywnością lub tematyką
 - Nadwrażliwość lub niedostateczna wrażliwość na różne bodźce

Epidemiologia

- Rozbieżne dane
- Brak znaczących różnic geograficznych
- Czynniki ekonomiczne bez wpływu

Epidemiologia

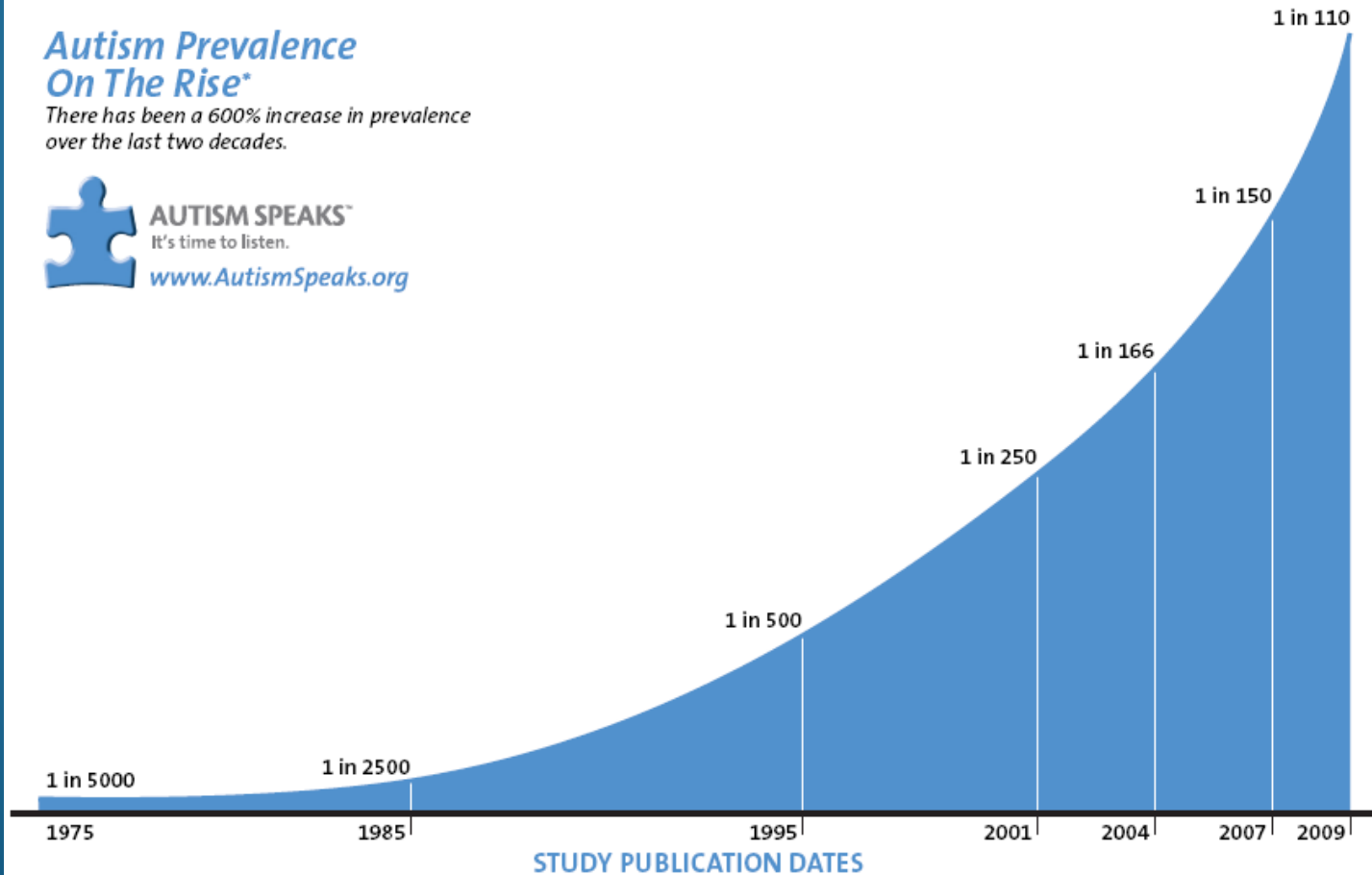
Autism Prevalence On The Rise*

There has been a 600% increase in prevalence over the last two decades.

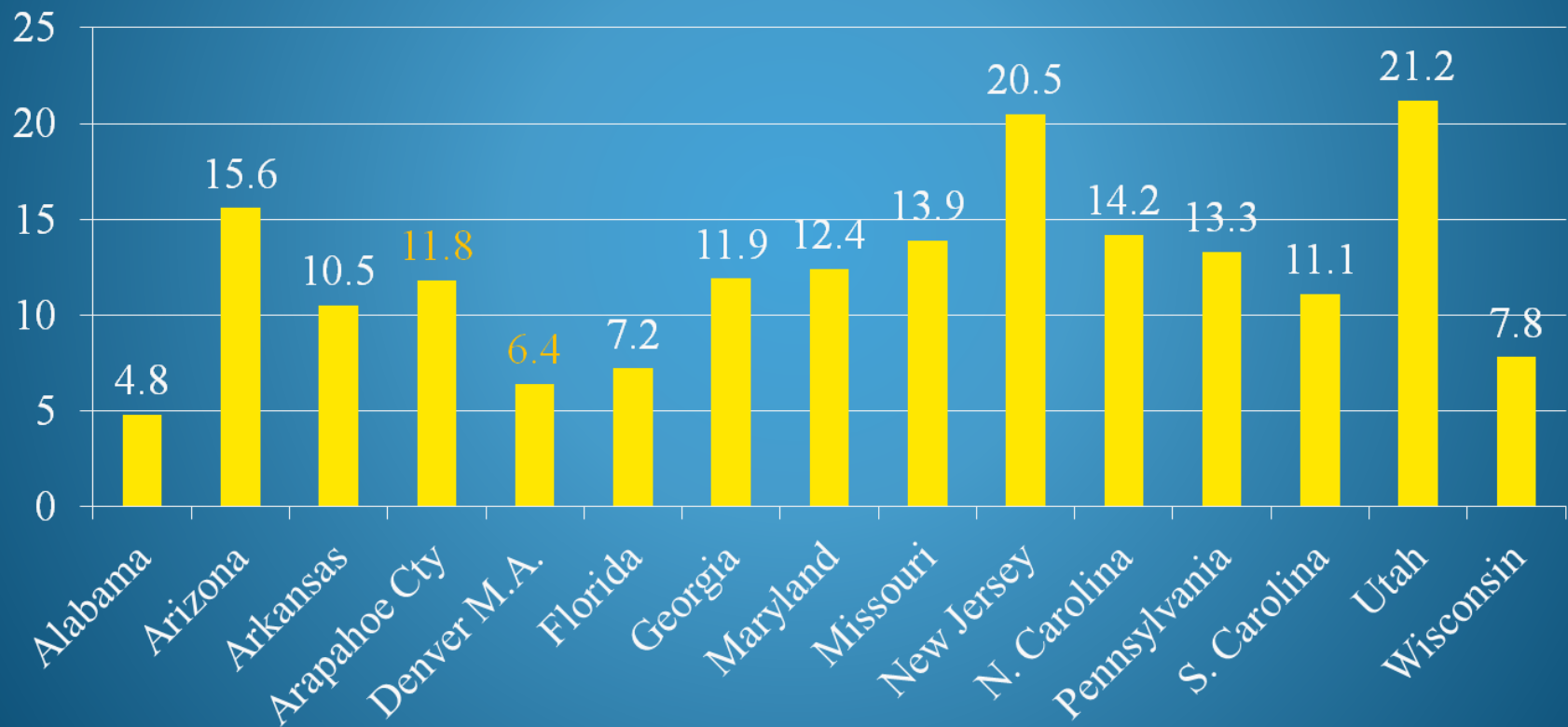


AUTISM SPEAKS™
It's time to listen.

www.AutismSpeaks.org



Epidemiologia – USA 2008



Epidemiologia - USA

Surveillance Year	Birth Year	# sites	8-year-old Population	8-year-olds with an ASD	Avg Prev/1000 Range
2000	1992	6	187,761	1,252	6.7 4.5-9.9
2002	1994	14	407,578	2,685	6.6 3.3-10.6
2004	1996	8	172,335	1,376	8.0 4.6-9.8
2006	1998	11	308,038	2,759	9.0 4.2-12.1
2008	2000	14	337,093	3,820	11.3 4.8 – 21.2

Epidemiologia - USA

	ADDM network		Arapahoe County	
Males	18.4 per 1,000	(1 in 54)	20.1 per 1,000	(1 in 50)
Females	4.0 per 1,000	(1 in 250)	2.9 per 1,000	(1 in 345)
Male to female ratio	almost 5 boys to every 1 girl		7 boys to every 1 girl	

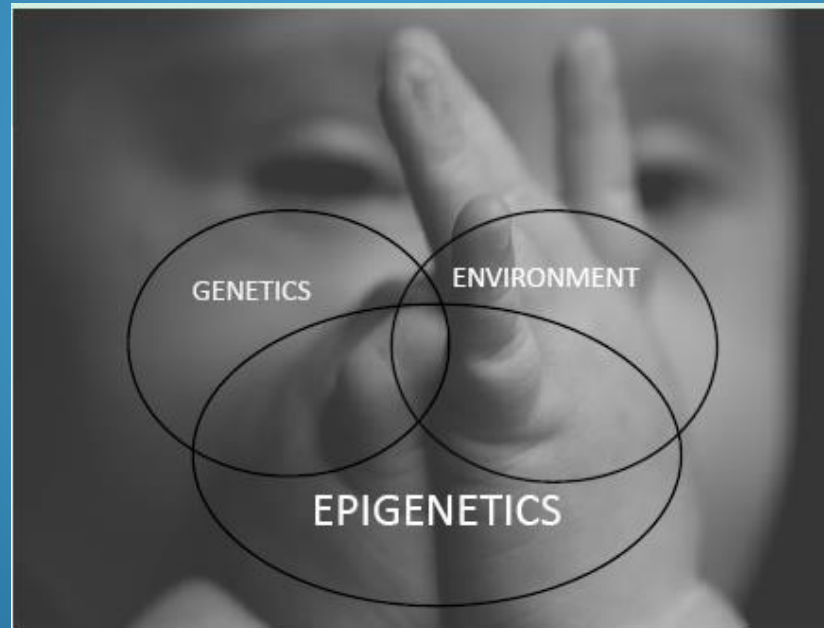
Epidemiologia - USA

	ADDM Network		Arapahoe County	
	Average rate	Range	Rate	95% CI
White, non-Hispanic	12.0	4.6 - 40.0	14.8	11.5 - 19.1
Black, non-Hispanic	10.2	3.0 - 25.9	10.5	5.8 - 18.9
Hispanic	7.9	1.4 - 20.0	6.7	4.1 - 11.1

Epidemiologia – USA

Earliest ASD Diagnosis in an Evaluation	2002	2006	2008
Median Age	62 months	60 months	54 months

Etiologia



Etiologia – czynniki genetyczne

- Do niedawna uważane za jedno z zaburzeń neurorozwojowych, w którym dziedziczenie odgrywa najważniejszą rolę
- Rzadkie mutacje genetyczne lub zespoły genetyczne odpowiedzialne za 10-20% autyzmu
- W pozostałych przypadkach rzadkie mutacje genetyczne stwierdzane u 1-2 % dzieci chorych na autyzm
- 15q11-13 duplikacja, 16p11-12 delecja
 - SHANK3, NRXN1, NLGN3&4, PTCHD1
- SNPs zostały zidentyfikowane w kilku badaniach genomu, jednak nie znalazły potwierdzenia w kolejnych
 - MACROD2, CDH9, PITX1

Zespół Retta

- Ogólnie prawidłowy przebieg okresu przedporodowego i okołoporodowego oraz ogólnie prawidłowy rozwój psychomotoryczny w ciągu pierwszych 5 miesięcy, oraz prawidłowy obwód głowy w chwili urodzenia.
- Spowolnienie wzrostu głowy pomiędzy 5 miesiącem a 4 rokiem życia oraz utrata nabytych celowych umiejętności (ruchów) rąk w wieku pomiędzy 5 a 30 miesiącem życia powiązana z jednoczesną dysfunkcją porozumiewania się i upośledzeniem interakcji społecznych, oraz ujawnianiem się słabo koordynowanych / niestabilnych: chodu i / lub ruchów tułowia.
- Ciężkie upośledzanie ekspresji i rozumienia języka, łącznie z ciężkim upośledzeniem ruchowym.
- Stereotypowe ruchy rąk średniego zakresu (np. kręcenie, mycie rąk) rozpoczynające się w okresie, gdy pojawia się utrata celowych ruchów rąk lub później.

Zespół Retta

- wyłącznie u dziewczynek
- u chłopców to kończy się śmiertelnie,
- Rozpowszechnienie u dziewczynek określa się na 0,45-1 na 10.000.
- Choroba jest wywołana przez znaną mutację w obrębie genu MECP – 2 zlokalizowanego w chromosomie X.

Etiologia- czynniki środowiskowe

- Ostatnie badania bliźniąt : dziedziczenie odpowiedzialne tylko w 38% , różne czynniki środowiskowe w 58% (*Hallmayer et al. 2011*)
- Środowiskowe czynniki ryzyka:
 - Różne metody leczenia niepłodności
 - Ekspozycja na walproinianę in utero
 - Powikłania w ciąży
 - Infekcje wirusowe
 - Żywnienie
 - Środowisko

Etiologia – czynniki genetyczne? Czynniki środowiskowe? - wiek matki

- Wiek matki
- 1.6 na 1,000 u kobiet poniżej 25 rż
- 2.3 na 1,000 u kobiet w wieku 25-29
- 3.1 na 1,000 kobiet w wieku 30-34
- 3.85 na 1,000 kobiet w wieku 35-39
- 4.4 na 1,000 kobiet w wieku powyżej 40 lat

Etiologia – czynniki genetyczne?

Czynniki środowiskowe? - wiek ojca

Porównanie występowania zaburzeń psychicznych u potomstwa ojców w wieku 20-24 lata do dzieci ojców > 45 lat :

- Autyzm – 3,5 x
- ADHD – 13 x
- BPD – 24,7 x
- Samobójstwo – 2,7x
- Uzależnienia – 2,4 x

Etiologia – czynniki genetyczne- badania ojców – badanie EARLI

- Badania próbek spermy u 44 ojców dzieci chorych na ASD
- Analiza 450,000 miejsc w obrębie genomu (metylacja DNA)
- Stwierdzono 193 regiony metylacji DNA w spermie ojców dzieci, u których w wieku 12 mscy diagnozowano ASD

Patogeneza

- Pośmiertne badania mózgów:
 - Badanie: sekwencjonowanie RNA
 - W mózgach osób chorych na autyzm potwierdzono zwiększoną aktywację genów mikrogleju M2 oraz genów „odpowiedzi immunologicznej”- interferon typ I
 - Aktywacja genów jest prawdopodobnie konsekwencją pierwotnej przyczyny autyzmu

Leczenie

Objawy współwystępujące z autyzmem

ASSOCIATED FEATURE	N	Percent
Abnormality in eating/drinking	53	58.2
Abnormality in sleeping	35	38.5
Abnormality in mood/affect	77	84.6
Abnormality in cognitive skills	37	40.7
Aggression	50	54.9
Argumentative, defiant, oppositional	75	82.4
Delayed motor functioning	74	81.3
Hyperactivity, attention problems	87	95.6
Lack of fear or excessive fear	46	50.5
Odd response to sensory stimuli	73	80.2
Self-injurious behavior	30	33.0
Staring spells/seizure-like activity	22	24.2
Temper tantrums	46	50.5

Leczenie autyzmu - farmakoterapia

- Neuroleptyki – redukcja napadów złości, agresji, stereotypii i nadruchliwości

1. Risperidon

Dawkowanie : 0.125 lub 0.175 mg/d – nieskuteczne
1.25 lub 1.75 mg/d - efektywne

2. Aripiprazol

3. Risperidon vs Aripiprazol - porównywalne

Leczenie autyzmu - farmakoterapia

- Psychostymulanty i atomoksetyna

1. Metylofenidat – mniejsza skuteczność niż u dzieci z ADHD, więcej objawów niepożądanych
2. Brak badań dekstroamfetaminy i mieszanek soli amfetaminy
3. Atomoksetyna – skuteczna, długi czas oczekiwania na efekt

Klonidyna i guanfacyna retard – skuteczne, wskazane dalsze badania

Leczenie autyzmu - farmakoterapia

- Leki przeciwdepresyjne (sertralina, fluoksetyna, citalopram) bez różnicy w stosunku do placebo
- Walproinianiny – rozbieżne dane
- Lamotrygina i lewetiracetam – bez wpływu na objawy
- Topiramata + risperidon – wykazano skuteczność
- Leki wpływające na przewodnictwo GABA i glutaminergiczne:

N-acetylocysteina – możliwa skuteczność

Amantadyna i memantyna – nie potwierdzono skuteczności monoterapii, sugerowana skuteczność w politerapii

Leczenie autyzmu - farmakoterapia

- Leki cholinergiczne – donepezil – rozbieżne wyniki
- Oksytocyna – w trakcie badań
- Kwasy omega 3 - nieskuteczne
- sulforaphane, tetrahydrobiopterin, L-carnitine and methyl B12 – wstępne pozytywne rezultaty

Terapie eksperymentalne ASD

- **\$15 Million Award to Go Toward Exploring New Treatments for Autism, Other Brain Disorders**
- Zatwierdzone przez FDA badanie 30 dzieci w wieku 2-7 lat. Pacjenci otrzymają dwa wlewy w ciągu 13 miesięcy badania: jeden – własne komórki macierzyste, drugi placebo.

in the U.S.,
1 in 88
children are
diagnosed with
autism*


About **5x** more
boys than girls
are affected³

Autism is reported to occur in **all** racial, ethnic,
and socioeconomic groups⁴

The exact cause of autism is unknown

20-25%

of children with
autism also have a
known genetic
syndrome⁵

75-80%

of children with
autism have NO known
factors or causes
of the condition⁵



Genetic
factors



Environmental
factors

Some
possible
causes of
autism
may be:

Symptoms usually appear
in children before age **3**



Some researchers believe that faulty
or inadequate connections in the
brain may play a role⁶



Immune
system
dysfunction

A combination of
these or other
factors

Average medical expenditures⁷



In addition to medical costs,
families could spend

\$40,000 to \$60,000 on

Average annual
medical spend on a
child without autism

\$1,200

Average annual medical
spend on a child
diagnosed with autism

\$4,920

to
\$7,440

intensive behavioral interventions for
children with autism per child per year

Autism receives less than 5% of research funding compared to other, less prevalent childhood diseases⁷

Research funding in millions

Number of children affected
out of 100,000

Autism

\$79 M

 **X 1,136**

Juvenile Diabetes

\$156 M

 **X 200**

Muscular Dystrophy

\$162 M

 **X 1**

Leukemia

\$277 M

 **X 83**

Pediatric AIDS

\$394 M

 **X 333**

Cord blood stem cells offer a seed of hope CBR is helping through:

Research



CBR is the **first and only** newborn stem cell bank
to help establish an FDA-regulated cord blood stem
cell clinical trial for the treatment of autism.

Awareness

Working with patient advocacy
groups to educate the autism
community about the trial.

This research was prompted by evidence that suggests that some
children with autism have dysfunctional immune responses that
may affect normal development of the nervous system.⁸

