



Autismo ed epilessia nell'adulto: analisi della letteratura

Gloria Pizzaballa, Marianna Boso, Davide Brogna, Pierluigi Politi,
Stefania Ucelli di Nemi, Francesco Barale, Edgardo Caverzasi

*Dipartimento di Scienze Sanitarie Applicate e Psicocomportamentali, Sezione di Psichiatria,
Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italia*

Abstract

Autismo ed epilessia nell'adulto: analisi della letteratura

Molti studi hanno rilevato la presenza di un'associazione tra autismo ed epilessia, con tassi di prevalenza che variano a seconda delle caratteristiche dei campioni presi in considerazione: l'età, il genere femminile, la presenza di disabilità intellettiva nonché l'associazione con altri disturbi neurologici, sono fattori che influenzano i tassi di prevalenza d'epilessia. Dall'analisi della letteratura è emerso che l'epilessia costituisce un fattore prognostico negativo per gli esiti dell'autismo nell'età adulta, in quanto, rispetto ai soggetti con autismo senza epilessia, i soggetti con epilessia costituiscono un gruppo con grave disabilità, poche abilità funzionali sociali, pochi vivono indipendentemente o hanno capacità d'impiego, necessitando di una maggior assistenza sia qualitativa che quantitativa durante la loro vita.

Autism and epilepsy in adult: literature review

Several studies in literature have pointed out a close relationship between autism and epilepsy, with reported rates of epilepsy in autism varying as result of sample characteristics: age, female gender, intellectual disability and association with other neurological diseases affected this rates. From a literature review, epilepsy appears to be a negative prognostic factor for the outcome of autism in adulthood since autistic adults with epilepsy have more severe cognitive impairment than adults with autism and no epilepsy. Individuals affected have poor social functioning ability, few live independently or are capable of employment, requiring more support throughout their lifetime, both qualitatively and quantitatively.

Introduzione

L'autismo (AD) è definito, secondo i criteri del DSM-IV-TR [1], come un disturbo pervasivo dello sviluppo (PDD) caratterizzato da una compromissione qualitativa nell'interazione sociale e nella comunicazione; modalità di comportamento, interessi ed attività ristretti, ripetitivi e stereotipati; ritardi o funzionamento anomalo in almeno una delle seguenti aree: 1) interazione sociale, 2) linguaggio usato nella comunicazione sociale, 3) gioco simbolico o di immaginazione, con esordio prima dei 3 anni d'età.

Sin dalla prima descrizione di Kanner nel 1943 [2], molti autori hanno riferito regolarmente la presenza di un'associazione tra autismo ed epilessia [3-7] che è stata inclusa nel DSM-IV-TR [1], benché non figurino tra i criteri diagnostici.

Materiali e Metodi

I dati utilizzati per quest'analisi sono stati individuati ricercando in *Medline* i termini “*autism in adult*”, “*epilepsy*”, “*seizures*”, “*regression and EEGs abnormalities*” e scegliendo, tra i lavori pubblicati, quelli in lingua inglese successivi alla *review* del 2002 di Tuchman e Rapin “*Epilepsy in autism*”.

Risultati

Dalla letteratura emerge che la prevalenza d'epilessia nell'autismo supera chiaramente quella relativa alla popolazione generale (0.5-1%). Infatti, benché l'esatta prevalenza resti sconosciuta, i tassi riportati in questa condizione presentano un *range* variabile da poco meno del 5% a circa il 46% [8]; inoltre l'AD e le condizioni simili all'autismo (*autistic-like conditions*, ALCs) risultano più comuni nelle persone con epilessia che in quelle senza [9].

Questa ampia variabilità delle percentuali è stata attribuita principalmente all'eterogeneità dei campioni presi in considerazione, con riguardo all'età, alla disabilità intellettiva (ID), al genere, alle comorbidità, ai diversi sottotipi di PDD, o ad altre cause [10-11]. Inoltre, tale variabilità potrebbe derivare anche dai diversi criteri utilizzati per la diagnosi d'epilessia.

Età

Per quanto riguarda l'età, l'incidenza dell'epilessia nei soggetti autistici sembra presentare una distribuzione bimodale. In particolare, la prima infanzia e l'adolescenza risultano essere le fasce d'età che presentano i picchi per l'inizio delle crisi, e gli studi relativi agli adolescenti ed agli adulti sono tra quelli che presentano i tassi di prevalenza più elevati [7-8, 12]. Si rileva inoltre che, mentre il picco nella prima infanzia si verifica per l'autismo sintomatico associato ad altri disturbi neurologici, il secondo sembra corrispondere all'inizio dell'epilessia per l'autismo idiopatico [12].

Infine, si osserva che mentre l'epilessia con inizio nell'infanzia va frequentemente incontro a remissione se associata a fattori prognostici positivi quali: la presenza di un solo tipo di crisi, uno sviluppo neurologico e mentale normale, l'assenza di cause distinguibili; per i soggetti con autismo e disabilità intellettiva, l'epilessia persiste nella maggior parte dei pazienti anche nella vita adulta, con percentuali di remissione negli adulti con autismo ed epilessia solo del 16% nei casi riferiti dalla letteratura [7].

Disabilità intellettiva (ID)

In letteratura è riferita la presenza di un'associazione tra un basso quoziente intellettivo (IQ) e l'aumento dell'epilessia nell'autismo [7, 12-15], inoltre, soggetti che presentano contemporaneamente ID ed epilessia attiva sono risultati quelli caratterizzati da tassi più elevati d'autismo [13].

Una metanalisi di 10 studi ha dimostrato la presenza di maggiori tassi di prevalenza d'epilessia nei pazienti con autismo e ID rispetto ai soggetti autistici senza ID (21.5% vs 8%) [16], rilevando che più grave è l>ID maggiore risulta essere la prevalenza d'epilessia. Inoltre, un'associazione statisticamente significativa tra epilessia ed ID nell'autismo è stata riscontrata principalmente nei casi di ID di grado moderato e severo.

Altri studi, invece, non hanno rilevato un'associazione statisticamente significativa tra epilessia ed IQ nell'autismo fermo restando, comunque, che i tassi di prevalenza nei soggetti idiopatici con un normale IQ [16-17] restano ancora significativamente superiori rispetto a quelli della

popolazione generale, il che suggerisce che l'autismo stesso sia associato con un aumento del rischio d'epilessia [18]. Pertanto, anche se l'ID aumenta il rischio d'epilessia, sembra che sia l'autismo in sé ad essere associato ai tassi più elevati della stessa.

Genere

La letteratura evidenzia tassi maggiori di prevalenza d'epilessia nelle femmine rispetto ai maschi autistici. Da una metanalisi di 14 studi l'insieme di prevalenza d'epilessia è risultato essere del 34.5% nelle femmine rispetto al 18.5% dei maschi [17] ed il rapporto maschi: femmine nell'autismo associato ad epilessia, è risultato vicino a 2:1, mentre quello nei soggetti senza epilessia era vicino a 3.5:1. Diversamente, un altro studio sull'autismo idiopatico non ha invece riportato differenze statisticamente significative nei rapporti di genere [12]. Quindi, non è ancora chiaro se questo sia un effetto del sesso femminile di per sé o se molte più femmine presentino altri fattori di rischio, così come un più basso IQ ed un autismo non idiopatico.

Autismo idiopatico ed autismo complesso o sindromico

In letteratura è presente un piccolo sottoinsieme di casi di disturbi dello spettro autistico (ASD), con comorbidità mediche conosciute che si ritiene siano correlate causalmente, che presentano frequentemente tra di loro i tassi più elevati d'epilessia (tra questi: la sclerosi tuberosa e la sindrome dell'X fragile) [19-21]; questi casi sono riferiti come nonidiopatici o sindromici e la loro inclusione nei campioni dell'autismo gonfia le stime di prevalenza dell'epilessia. Diversi studi hanno mostrato tassi più elevati d'epilessia nei gruppi non idiopatici in confronto ai gruppi idiopatici [9, 14]; inoltre, gli studi che hanno limitato il loro campione all'autismo puramente idiopatico hanno riferito tassi più bassi d'epilessia (13-17%) [12, 22]. Ancora una volta, questi tassi nell'AD idiopatico sono sostanzialmente superiori a quelli della popolazione generale (0.5-1%), suggerendo che sia l'autismo stesso ad essere correlato con un aumento del rischio d'epilessia.

Autismo ed altri PDD

Tuchman e Rapin [23], in uno studio nel quale erano messi a confronto un gruppo di soggetti autistici con soggetti disfasici non autistici, non avevano rilevato alcuna differenza nel rischio d'epilessia, una volta eliminato il rischio attribuibile alle disabilità cognitive e motorie associate. Gabis *et al* (2005) hanno invece rilevato che la prevalenza d'epilessia in soggetti autistici rispetto a soggetti con disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato (PDD-NOS) e sindrome d'Asperger è significativamente più alta. Questi risultati supportano studi precedenti, i quali hanno mostrato che epilessia ed autismo sono fenomeni in comorbidità e possono essere messi in relazione con una comune anomalia cerebrale [24].

Fenotipo e patofisiologia

In letteratura non si rileva un tipo originale di crisi od una sindrome che sia associata con l'autismo. Sono infatti diverse le tipologie di crisi e sindromi epilettiche che sono state descritte in associazione, come crisi complesse parziali (con o senza generalizzazione secondaria), assenze e crisi tonico-cloniche generalizzate. Inoltre, la diagnosi dell'attività critica negli individui autistici risulta essere molto più difficile in quanto la presenza d'anomalie del comportamento, associate a crisi complesse parziali e/o ad assenze, possono essere attribuite erroneamente all'autismo. Frequentemente si osservano anche anomalie epilettiche nelle registrazioni elettroencefalografiche di pazienti con autismo nonostante l'assenza di crisi, il che suggerisce la presenza di una bassa soglia epilettica.

La relazione tra autismo ed epilessia è complessa e potrebbe avere diverse origini. Casanova [25] ha suggerito che un'alterata organizzazione interna delle minicolonne nella corteccia di individui autistici

possa essere associata con un difetto nel circuito di proiezione inibitorio locale, un difetto in queste fibre GABA-ergiche può essere in correlazione con l'aumento della prevalenza delle crisi nell'autismo, può anche essere vero che l'epilessia e l'autismo condividano una causa genetica o del neurosviluppo almeno nel caso dell'autismo secondario (ad esempio nella sclerosi tuberosa) [26].

Anche l'epilessia stessa può causare lo sviluppo di sintomi autistici. Infatti, quando il focolaio epilettico è localizzato in un'area cerebrale critica, principalmente nelle localizzazioni temporofrontali, può comparire una regressione autistica con un miglioramento sostanziale in seguito alla cura od al trattamento chirurgico [27-28]. Benché la maggior parte degli studi fallisca nel dimostrare la presenza di un'associazione significativa tra epilessia e regressione autistica, tuttavia, alcuni risultati indicano che più alta è la prevalenza d'epilessia nel campione maggiore è la probabilità di rilevare un'associazione significativa, la quale verosimilmente più che rivestire un ruolo diretto o causale influenza il fenotipo finale dell'autismo e la sua gravità (bassa funzionalità e IQ diminuito) [29-30]. Molte encefalopatie epilettiche, inoltre, sono associate con ID, tratti autistici o entrambi, probabilmente in seguito ad influenze sullo sviluppo, come è stato rilevato nel caso della sindrome di West e di altre sindromi epilettiche [31-33].

Mortalità

Solitamente, l'autismo con esordio nell'infanzia persiste nell'età adulta, tuttavia, sembra esserci un aumento del tasso di mortalità in questo gruppo di pazienti rispetto alla popolazione generale. Mouridsen *et al* [34], in uno studio danese basato sui registri dell'autismo, hanno riportato un tasso di mortalità standardizzato di 2 nei soggetti con autismo, che mostra un rischio doppio di morte ad un'età media di 43 anni; benché non sia chiaro se il registro copra una parte rappresentativa dei pazienti autistici, gli autori hanno rilevato un rischio di mortalità più elevato nelle femmine rispetto ai maschi ed un aumento del rischio di mortalità particolarmente elevato durante i primi 15 anni dalla diagnosi, come in studi precedenti [35], gli autori hanno riscontrato un tasso di mortalità più alto nei soggetti con epilessia, mentre non sono state invece rilevate differenze statisticamente significative riguardo al rischio di mortalità stratificando i casi in base al livello dell'IQ. In un lavoro recente, Gillberg *et al* [36] hanno valutato la mortalità ed i fattori di rischio/cause di morte in una popolazione di 120 individui, ai quali era stata fatta diagnosi d'autismo nell'infanzia e che erano stati oggetto di un loro precedente studio di *follow-up* nel 2005; la grande maggioranza dei soggetti presentava un qualche grado di disturbo dell'apprendimento e circa un terzo aveva sviluppato epilessia prima dell'età adulta. Più della metà presentava una grave disabilità, necessità di un alto livello d'assistenza ed una comunicazione verbale e non verbale non chiare, inoltre, il livello dell'IQ dell'infanzia si è mostrato correlato positivamente con un miglior esito in età adulta. Al momento della valutazione, i soggetti erano stati seguiti per 18-27 anni e la loro età variava dai 23 ai 46 anni (età media 33.2 anni). Dai loro risultati è stato evidenziato che l'autismo è associato ad un aumento molto elevato del rischio di morte precoce, sei volte superiore rispetto a quello della popolazione generale. Infine, l'eccesso di mortalità si è dimostrato più alto nelle donne rispetto agli uomini e particolarmente alto quando associato ad un'altra condizione medica (di solito l'epilessia), specialmente nelle ragazze alle quali viene fatta diagnosi d'autismo in età precoce, mentre per i bambini che sopravvivono per 30 mesi o più dopo la nascita e che non presentano una comorbidità medica, non sembra che l'autismo sia associato ad un più alto rischio di morte precoce.

Discussione

Dalla letteratura emerge che gli adulti che presentano contemporaneamente autismo ed epilessia mostrano un più grave deterioramento cognitivo rispetto a quelli con autismo senza epilessia, andando a costituire perciò un gruppo di soggetti gravemente disabili con la maggiore disfunzione cerebrale.

Molti soggetti hanno un basso livello d'adattamento funzionale a scuola, in famiglia o nelle attività in comunità e spesso i familiari esprimono frustrazione riguardo alla difficoltà per queste persone di entrare nel sistema dei servizi medici per gli adulti, in parte in contrasto con la loro esperienza dei servizi medici durante l'infanzia. Sono richieste quindi collaborazione tra le diverse discipline e cure specialistiche per una gestione adeguata di queste persone gravemente disabili, non solo nell'infanzia ma allo stesso modo anche nell'età adulta [7].

Bibliografia

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Text Revision (DSM-IV-TR). *American Psychiatric Publishing Inc*; Washington DC, 2000.
2. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child*, 1943; 2: 217-250.
3. Rutter M. Autistic children. Infancy to adulthood. *Semin Psychiatry*, 1970; 2: 435-450.
4. Mouridsen SE, Rich B, Isager T. Epilepsy in disintegrative psychosis and infantile autism: a long-term validation study. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 110-114.
5. Tuchman R., Rapin I. Epilepsy in autism. *Lancet Neurol* 2002; 1: 352-358.
6. Canitano R. Epilepsy in autism spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16: 61-66.
7. Danielsson S, Gillberg IC, Billstedt E et al. Epilepsy in young adults with autism: a prospective population-based follow-up study of 120 individuals diagnosed in childhood. *Epilepsia* 2005; 46: 918-923.
8. Hughes JR, Melyn M. EEG and seizures in autistic children and adolescents: further findings with therapeutic implications. *Clin EEG Neurosci* 2005; 36: 15-20.
9. Steffenburg S, Gillberg C, Steffenburg U. Psychiatric disorders in children and adolescents with active epilepsy and mental retardation. *Arch Neurol* 1996; 53: 904-912.
10. Miles JH, Takahashi TN, Bagby S et al. Essential versus complex autism: definition of fundamental prognostic subtype. *Am J Med Genet A* 2005; 135: 171-180.
11. Guillem P, Cans C, Guinchat V et al. Trends, perinatal characteristics, and medical conditions in pervasive developmental disorders. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 896-900.
12. Hara H. Autism and epilepsy: a retrospective follow-up study. *Brain Dev* 2007; 29: 486-490.
13. Steffenburg S, Steffenburg U, Gillberg C. Autism spectrum disorders in children with active epilepsy and learning disability: comorbidity, pre and perinatal background, and seizure characteristics. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 724-730.
14. Pavone P, Incorpora G, Fiumara A et al. Epilepsy is not a prominent feature of primary autism. *Neuropediatrics* 2004; 35: 207-210.
15. Hrdlicka M, Komarek V, Propper L et al. Not EEG abnormalities but epilepsy is associated with autistic regression and mental functioning in childhood autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13: 209-213.
16. Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A et al. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 577-582.
17. Howlin P, Goode S, Hutton J et al. Adult outcome for children with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2004; 45: 212-229.
18. Spence S, Schneider MT. The role of Epilepsy and Epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatric Research* 2009; 65: 599-606.
19. Kothur K, Ray M, Malhi P. Correlation of autism with temporal tubers in tuberous sclerosis complex. *Neurol India* 2008; 56: 74-76.
20. De Vries PJ. What can we learn from tuberous sclerosis complex(TSC) about autism?. *J Intellect Disabil Res* 2008; 52: 818.
21. Zingerevich C, Greiss-Hess L, Lemons-Chitwood et al. Motor abilities of children diagnosed with fragile X syndrome with and without autism. *J Intellect Disabil Res* 2009; 53: 111-118.
22. Canitano R, Luchetti A, Zappella M. Epilepsy electroencephalographic abnormalities and regression in children with autism. *J Child Neurol* 2005; 20: 27-31.
23. Tuchman RF, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children: II. *Epilepsy Pediatrics* 1991; 88: 1219-1225.
24. Gabis L, Pomeroy J, Andriola MR. Autism and epilepsy: cause, consequence, comorbidity or coincidence?. *Epilepsy&Behaviour* 2005; 7: 652-656.
25. Casanova MF, Buxhoeveden D, Gomez J. Disruption in the inhibitory architecture of the cell minicolumn: Implications for autism. *Neuroscientist* 2003; 9: 496-507.
26. Deonna T, Roulet E. Autistic spectrum disorder: evaluating a possible contributing or causal role of epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47(suppl. 2): 79-82.

27. Neville BG, Harkness WF, Cross JH et al. Surgical treatment of severe autistic regression in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 1997; 16: 137-140.
28. Nass R, Gross A, Wisdoff J et al. Outcome of multiple subpial transections for autistic epileptiform regression. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 464-470.
29. Hrdlicka M. EEG abnormalities, epilepsy and regression in autism: a review. *Neuroendocrinol Lett* 2008; 29(4): 405-409.
30. Oslejskova H, Dusek L, Makovska Z et al. Complicated relationship between autism with regression and epilepsy. *Neuroendocrinol Lett* 2008; 29(4): 558-570.
31. Saemundsen E, Ludvigsson P, Hilmarsdottir I et al. Autism spectrum disorders in children with seizures in the first year of life-a long population based study. *Epilepsia* 2007; 48: 1724-1730.
32. Saemundsen E, Ludvigsson P, Rafnsson V. Autism spectrum disorders in children with a history of infantile spasms: a population-based study. *J Child Neurol* 2007; 22: 1102-1107.
33. Besag Frank MC. Cognitive and Behavioral outcomes of epileptic syndromes: implications for educational and clinical practice. *Epilepsia* 2006; 47(suppl. 2): 119-125.
34. Mouridsen SE, Bronnum-Hansen H, Rich B et al. Mortality and causes of death in autism spectrum disorders: an update. *Autism* 2008; 12: 403-413.
35. Billstedt E, Gillberg IC, Gillberg C. Autism after adolescence: population-based 13 to 22 year follow-up study of 120 individuals with autism diagnosed in childhood. *J of Autism and Dev Disord* 2005; 3: 351-360.
36. Gillberg C, Billstedt E, Sundh V et al. Mortality in autism: a prospective longitudinal community-based study. *J Autism Dev Disord* 2009; in press.