



Comorbilità depressiva in autistico adulto affetto da Sclerosi Tuberosa di Bourneville e Sindrome di Klippel-Trenaunay

Andrea Ilario De Micheli, Elisabetta Giovanna Francesca Fugazza, Vera Abbiati,
Sara Maccagnoni, Federica Pezzini, Federica Gaio, Majlinda Sota

*Dipartimento di Scienze Sanitarie e Psico-Comportamentali, Sezione di Psichiatria,
Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italia*

Comorbilità depressiva in autistico adulto affetto da Sclerosi Tuberosa di Bourneville e Sindrome di Klippel-Trenaunay

Case report di un paziente affetto da Sclerosi Tuberosa, Sindrome di Klippel-Trenaunay ed Autismo Atipico che ha sviluppato un episodio di depressione all'età di 18 anni. Viene fornito un inquadramento della multidimensionalità delle alterazioni del neurosviluppo. Specifica attenzione verrà data alla "vulnerabilità intrinseca" per patologie psichiatriche propria di questa condizione.

Comorbid depression in autistic adult with Bourneville Tuberos Sclerosis and Klippel-Trenaunay Syndrome

Case report of a patient with Tuberos Sclerosis, Klippel-Trenaunay syndrome and Atipic Autism who developed an episode of depression at the age of 18. We give an explanation of the multidimensionality of neurodevelopmental alterations. We stress the importance of "intrinsic vulnerability" to other psychiatric diseases, typical feature of this condition.

Introduzione

La patologia autistica è un disordine del neurosviluppo caratterizzato dalla triade di Wing-Gould [1] che consta di sviluppo anomalo o deficitario dell'interazione sociale, alterazione o compromissione nella comunicazione, modelli di comportamento e interessi limitati, stereotipati e ripetitivi. Tali caratteristiche costituiscono il *core* della patologia, la quale è inserita all'interno di un *continuum* definito da numerose altre variabili quali ad esempio Ritardo Mentale o anomalità del linguaggio [2]. Nel DSM IV-TR [3] l'Autismo è inserito all'interno dei Disturbi Pervasivi dello Sviluppo insieme alla Sindrome di Asperger, al Disturbo Disintegrativo dell'Infanzia (o Sindrome di Heller), alla Sindrome di Rett e all'Autismo Non Altrimenti Specificato (NAS). Tale dicitura vuole rimarcare la compromissione generale e globale di tutti i sistemi – cognitivi, comunicativo-linguistici e comportamentali – che indirizzano e guidano lo sviluppo normale di un bambino.

A tale quadro è possibile che si associno altri disturbi, sia psichiatrici che medici, in comorbidità. Tra i primi possiamo ricordare Disturbi dell'Umore [4] e Disturbi d'Ansia [5], mentre epilessia [6] e disordini cromosomici [7] rappresentano le patologie internistiche più frequenti.

La Sclerosi Tuberosa (ST) è una patologia a trasmissione autosomica dominante con incidenza di 1/10000 caratterizzata dalla mutazione dei geni TSC1 su 9q34 e TSC2 su 6p13.3, regolatori della crescita cellulare, che porta alla formazione di amartomi benigni in sedi multiple (cervello, pelle, reni, cuore, occhi, polmoni). I pazienti con ST presentano inoltre alterazione della cute degli annessi del tipo macchie ipopigmentate, evidenti già alla nascita e che spesso costituiscono gli unici segni della patologia durante i primi anni di vita [8]. L'inquadramento del quadro dermatologico può indirizzare verso una diagnosi precoce di ST [9-10]. La presenza di tubercoli cerebrali esita in alterazioni responsabili di quadri clinici complessi come epilessia, Ritardo Mentale ed Autismo [11].

La Sindrome di Klippel-Trenaunay (KT) è un disordine vascolare congenito molto raro che si manifesta con emangiomi cutanei e di organi interni, varici e gigantismo degli arti; lo sviluppo è dovuto ad ipertrofia del tessuto osseo, muscolare e sottocutaneo. L'eziologia della sindrome è sconosciuta. In circa l'1% dei casi di KT è stato descritto un *pattern* genetico, ma un gene specifico non è stato individuato [12].

Scopo del lavoro

Evidenziare la relazione in comorbidità esistente tra Autismo Atipico dovuto a Sclerosi Tuberosa e altri disturbi psichiatrici di Asse I come la Depressione, come avviene anche nei casi di Autismo Tipico non causato da una patologia organica sottostante. La letteratura sull'argomento non pone ancora abbastanza in luce la diffusione di tale problematica che è fondamentale per un corretto approccio diagnostico-terapeutico-assistenziale di tali pazienti.

Materiali e metodi

Ricerca bibliografica per un confronto con la letteratura internazionale, attraverso i principali motori di ricerca sul Web quali *Pubmed* e *Google Scholar*, scegliendo i più significativi e recenti lavori sull'argomento. Ricerca in archivio della documentazione clinica del paziente descritto, relativa ai vari ricoveri e alle consulenze specialistiche di cui è stato oggetto nel corso degli anni.

Caso clinico

Nato il 18 marzo 1979, primogenito, da una gravidanza normodecorsa di 40 settimane, con parto eutocico con procidenza di braccio. Alla nascita peso di gr 3500 e indice di Apgar 9. Presenti macchie ipomelanotiche in regione sacrale e sulla coscia ed ipertrofia del primo e secondo dito della mano destra [13]. L'Anamnesi familiare risulta muta. Accrescimento pondero-staturale e sviluppo psicomotorio nella norma. Ripetute tonsilliti nei primi due anni. Nel novembre 1981, all'età di due anni e mezzo, compaiono i primi episodi convulsivi pluriquotidiani della durata di 30''-1', cui viene data diagnosi di "sindrome comiziale in soggetto con stigmata malformative ossee all'arto superiore destro". Nel 1983 in seguito ad approfonditi esami viene fatta diagnosi di "epilessia focale in soggetto con S. di Bourneville" e viene evidenziato un lieve Ritardo Mentale. In concomitanza con il disturbo epilettico si era

sviluppato un quadro psicocomportamentale a tipo Psicosi Infantile. Nel 1989 viene sottoposto ad asportazione parziale di amartoma occipitale, con netto miglioramento della sintomatologia neurologica. Sul versante psichiatrico viene evidenziato un “Disturbo della Personalità” e del Comportamento. Dal 1990 soffre di asma allergica. Nel 1997 una valutazione psicologica evidenzia una concentrazione altalenante tra livelli sufficienti ed insufficienti per l’esecuzione di un compito, un quadro di personalità marcatamente depressivo-ansioso che interferisce in maniera significativa con l’integrazione sociale in generale. Esso determina difficoltà consistenti di giudizio e di previsione a medio termine ed una reattività emotiva scarsamente controllata. Si conferma un quadro di funzionamento intellettivo limite (QI 75 alla WAIS). Il paziente, infatti, ha sempre usufruito di un insegnante di sostegno per tutto il ciclo della scuola dell’obbligo. Dopo la conclusione del percorso scolastico superiore sviluppa un Episodio Depressivo Maggiore che si è espresso sia nell’ulteriore diminuzione e rifiuto dell’interattività, sia in fenomeni anche clinicamente significativi di oppositività comportamentale. Il paziente stazionava a casa, sospendendo anche le funzioni di autonomia e auto-accudimento di base (ad es. lavarsi e vestirsi), invertendo il ritmo sonno/veglia, accettando di alimentarsi solo con pane secco, ecc. La diagnosi di patologia dello spettro autistico viene formulata solo in età adulta (l’Autismo Classico viene diagnosticato in media intorno i 3 anni). Il ritardo nel processo diagnostico e le varie diagnosi psichiatriche precedenti sono figlie del fatto che il quadro autistico è in realtà spurio essendo dovuto al progressivo sviluppo dei tubercoli cerebrali della ST. In definitiva è quindi stata stilata una diagnosi di “Autismo Atipico secondario alla ST” sulla base dei criteri del DSM IV-TR [1] per i Disturbi Pervasivi dello Sviluppo. La diagnosi è confermata anche dalla presenza di punteggi alla scala ADI-R, *Autism Diagnostic Interview* (intervista semi-strutturata somministrata al caregiver) [14], al di sopra dei cut-off diagnostici. I valori sono rispettivamente pari a 19 alla sezione “Anomalie Qualitative nell’Interazione Sociale Reciproca” (*cut-off* 10), 10 nella sezione “Anomalie della Comunicazione” (*cut-off* 8), 3 alla sezione “Modelli Ristretti di Comportamento” (*cut-off* 3) e 5 alla sezione “Anomalie dello Sviluppo prima dei 36 mesi” (*cut-off* 1).

Il paziente ha trovato dal 2005 una collocazione presso Cascina Rossago (San Ponso Semola, Pavia), struttura residenziale specifica per adulti autistici.

Discussione

Il caso descritto mette in evidenza il problema delle comorbidità, sia psichiatriche che mediche, che si innestano su quadri autistici. Gli aspetti medici e psichiatrici contribuiscono entrambi ad abbassare il livello di funzionamento dell’individuo (valutabile da esempio con l’utilizzo di scale quali la VGF) [15]. Il problema, anche se di recente riscontro, interessa una notevole percentuale di soggetti affetti da autismo, indipendentemente dalla loro collocazione all’interno del *continuum*, con percentuali variabili dal 9 al 89% [16].

Per quanto riguarda le patologie mediche in associazione, si suppone che esse possano avere un ruolo causale nella patologia autistica. Nella Sclerosi Tuberosa [7], ad esempio, i tubercoli, localizzati in particolari aree del cervello (ad es. zona limbica e temporale), potrebbero determinare una sintomatologia autistica e/o fenomeni epilettici [17]. Tale autismo secondario, inserito nella categoria degli autismi non altrimenti specificati, differisce dal disturbo classico sia per la non contemporanea presenza di tutti gli aspetti del *core* della patologia sia per l’atipicità del periodo di insorgenza (che normalmente avviene prima dei 3 anni). Anche le crisi epilettiche, indipendentemente dalla loro etiologia, hanno una prevalenza nei quadri autistici dal 5% al 38% [18].

Il versante psichiatrico delle comorbidità autistiche riguarda Disturbi dell'Umore (come la Depressione del caso descritto) [4] nel 37% dei casi [19] e Disturbi d'Ansia [5] nel 42% [15]; sono descritti molti casi di Disturbi di Personalità [20] anche se la letteratura in questione è ancora molto scarsa.

Essendo l'autismo un disturbo del neurosviluppo, le alterazioni nei domini relazionali, comunicativi, cognitivi e comportamentali impediscono la corretta integrazione di tutte esperienze tipiche dell'infanzia, dando luogo ad una sorta di "vulnerabilità intrinseca" che favorisce l'insorgenza dei suddetti disturbi psichiatrici.

La complessità ed eterogeneità dell'autismo, dovuta ad una pervasiva e precoce compromissione neurobiologica, predispone ad una vulnerabilità psicopatologica, dalla quale deriva la suscettibilità dell'individuo ad altre patologie psichiatriche [18].

Bibliografia

1. Wing L, Gould J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord* 1979;9(1):15-21.
2. Wing L, The continuum of autistic characteristics. In: Schopler E., Mesibov GB, Diagnostic and Assessment in Autism. *Plenum Press*, New York 1988.
3. American Psychiatric Association. DSM IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington DC 2000.
4. Ghaziuddin M, Ghaziuddin N, Greden J. Depression in Persons with Autism: Implications For Research And Clinical Care. *J Autism Dev Disord* 2002;32(4):299-306.
5. Simonoff E. Psychiatric Disorders in Children with Autism Spectrum disorders: Prevalence, Comorbidity, and Associated Factors in a Population-derived Sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47(8):921-929.
6. Gabis L. Autism and Epilepsy: Cause, Consequence, Comorbidity or Coincidence? *Epilepsy Behaviour* 2005;7(4):652-656.
7. Bolton P. Intellectual and Cognitive Impairments. In: Curatolo P Tuberos Sclerosis Complex: From Basic Science to Clinical Phenotypes. *Cambridge University Press*, Cambridge 2004.
8. Nazzaro V. Dermatologic Manifestations of Tuberos Sclerosis in Children. A Study of 6 Cases. *G Ital Dermatol Venereol* 1989;124(5):215-220.
9. Benatya A. Bourneville's Tuberos Sclerosis. A case report. *J Fr Ophtalmol* 2005;28(10):e11.
10. Hamilton HK, Tonkovic-Capin V. Images in clinical medicine. Facial angiofibromas associated with Tuberos Sclerosis. *N Engl J Med* 2011;364(11):1061.
11. Reith RM. Loss of the Tuberos Sclerosis Complex Protein Tuberin Causes Purkinje Cell Degeneration. *Neurobiol Dis* 2011; in press.
12. Güngör Gündoğan T, Jacquemyn Y. Klippel-Trenaunay Syndrome and Pregnancy. *Obstet Gynecol Int* 2010; in press.
13. Colamaria V. Tuberos Sclerosis Associated with Partial Gigantism in a Child. *Brain Dev* 1988;10:178-181.
14. Lord C. Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R). Western Psychological Services 2003.
15. Mattila ML. Comorbid Psychiatric Disorders Associated with Asperger's Syndrome/High-Functioning Autism: a Community-based Study. *J Autism Dev Disord* 2010;40(9):1080-1093.
16. Howlin P. Outcome in adult life for more able individuals with autism and Asperger Syndrome. *Autism* 2000;4(1):63-83.
17. Belmonte M. Autism as a disorder of neural information processing: directions for research and targets for therapy. *Molecular Psychiatry* 2004;9(7):646-663.
18. Barale F. L'autismo a partire dalla sua evoluzione nell'età adulta: nuove conoscenze, criticità, implicazioni abitative. *NÓOς* 2004;3:257-291.
19. Ghaziuddin M. Comorbidity of Asperger Syndrome: a preliminary report. *J Intellect Disabil Res* 1998;42(Pt.2):279-283.
20. Hofvander P. Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC Psychiatric* 2009;10:9-35.