

# Un percorso omeopatico per l'autismo

di Angelo MICOZZI e Francesca BENASSI  
a.micozzi@omeonet.com

*La difficoltà di diagnosi dell'autismo è legata, essenzialmente, a due fattori: l'eterogeneità della sindrome e la mancanza di un approccio valido da un punto di vista patologico. In ambedue i casi, il modello omeopatico di malattia psorica potrebbe essere utile per una migliore e più precoce definizione del quadro patologico. L'acquisizione di tale modello prevede un impianto costituzionale predisponente, associato al complesso maggiore di istocompatibilità (HLA), insieme al ruolo innescante di alcuni agenti infettivi.*

**L**e molecole, e quindi i geni, del sistema HLA predispongono, talvolta, per particolari malattie, soprattutto di tipo autoimmunitario. Tale predisposizione è valutata con la frequenza delle specificità HLA, espresse da gruppi omogenei di malati, e confrontata con la frequenza relativa in una popolazione sana di controllo [1]. Fin dalla metà degli anni '80 alcuni autori hanno postulato il ruolo degli agenti infettivi nell'innescamento dell'autismo, mediante i quali si stabilirebbe una condizione di autoimmunità, legata proprio agli antigeni HLA. Emblematica è l'osservazione che uno di questi geni, il C4B, il quale codifica per una proteina del complemento indispensabile alla eliminazione degli agenti patogeni, è assente in una percentuale statisticamente significativa di soggetti autistici, così come nella dislessia e nella iperattività con deficit di attenzione [2]. Una forte associazione con la terza regione ipervariabile del DR b1 è stata, inoltre, riportata dagli stessi autori, soprattutto per gli alleli DRB1 \*0701 (DR7-DR1) [3]. Non sono mancate critiche, anche recenti, a questi modelli di studio statistico, soprattutto quando l'analisi dei dati si allarga alle famiglie dei soggetti autistici [4]. Questo limite è dovuto probabilmente, al criterio di scelta del campione e agli obiettivi che si vogliono raggiungere. Per questo motivo si è voluto circoscrivere lo studio ai soggetti che hanno mostrato una involuzione delle capacità psicomotorie (precedentemente normali) in un particolare momento del loro sviluppo, ossia tra il 16° e il 32° mese

di vita. In questo modo sono automaticamente escluse le forme di autismo, associate ad anomalie psicomotorie, presenti fin dalla nascita (per motivi genetici, quali X fragile, dismetabolici o altro).

La nozione di malattia acquisita, in un modello di studio immunopatologico e omeopatico, prevede la possibilità che particolari agenti infettivi stimolino una risposta immunitaria specifica, indirizzata sia verso gli antigeni che li compongono, sia verso i normali costituenti dell'organismo ospite (molecular mimicry) [5]. Nel modello immunopatologico, pertanto, occorre verificare l'ipotesi di una predisposizione HLA, associata a un innesco infettivo. Questo approccio è risultato convincente in alcune malattie del sistema nervoso centrale, quali la miastenia [6], i modelli sperimentali della sclerosi multipla [7] e delle malattie demielinizzanti in generale [8]. Il possibile innesco infettivo dell'autismo è oggetto di studio da diversi anni. Recentemente sono stati anche proposti modelli sperimentali di malattia psichiatrica e disturbi del comportamento a tipo autistico, mediante l'induzione di infezioni da Borna virus nei ratti neonati e adulti. In questi esperimenti è stato posto l'accento sulle modalità con le quali un agente virale riesce a innescare significative alterazioni nello sviluppo psicomotorio delle strutture cerebrali, soprattutto in un particolare momento della vita post-natale, quando, in conseguenza della stimolazione infettiva, sembrano essere perdute le cellule di Purkinje e risultare alterata l'espressione genica di alcune citochine [9].

♦ **Materiali e metodi.** Nello studio sono stati reclutati 74 soggetti di ambedue i sessi, ai quali era stata posta diagnosi di autismo. Per ognuno è stata eseguita una tipizzazione HLA completa. Il campione è stato selezionato sulla base del tempo di insorgenza della sindrome autistica, il quale è stato compreso fra i 16 e i 32 mesi di vita, a seguito di anamnesi concordata con i genitori dei soggetti interessati. Dei 74 soggetti esaminati, l'età era compresa fra i 3 e i 32 anni, con una maggiore incidenza del sesso maschile (46), rispetto a quella femminile (28). In tutti questi casi, la storia clinica ha messo in evidenza un

disturbo acquisito del comportamento, con involuzione delle capacità psicomotorie (verbalizzazione, deambulazione, risposta agli stimoli esterni), associata a ipercinesia, atti ripetitivi, alterazione del ritmo sonno-veglia e preceduta, in genere, da patologie infettive a carico delle mucose (otite, faringo-tonsillite, enterocolite correlata a intolleranze alimentari verso glutine e caseina). Il gruppo di controllo comprendeva 135 soggetti di età adulta (compresa tra i 23 e i 67 anni), reclutati in chiave retrospettiva dallo schedario dell'ambulatorio (in maniera casuale, tra 521), cui era stata eseguita tipizzazione HLA per la ricerca di eventuali predisposizioni patologiche correlate (artrite reumatoide / HLA-DR1-DR4 e spondilite anchilosante / HLA-B27). Nessuno di questi soggetti, utilizzati per il controllo, aveva riscontrato casi di autismo conclamato nelle famiglie di appartenenza, né patologie psichiatriche a tipo schizofrenico. Dei 74 soggetti autistici, compresi nel campione, 35 sono stati studiati per la titolazione anticorpale IgG e IgM dei seguenti batteri: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp (trachomatis, pneumoniae e psittaci), *Shigella* spp (dysenteriae, boydii, flexneri e sonnei), *Yersinia enterocolitica* (3 e 9) e *Campylobacter jejuni*. La scelta di questi agenti patogeni deriva dalla loro significativa incidenza nelle patologie correlate a carico delle mucose (intestinale e respiratoria): tali patologie sono segnalate, con notevole frequenza, nella storia clinica dei soggetti autistici, soprattutto nel periodo antecedente l'insorgenza della sindrome. Nel gruppo di controllo, sono stati selezionati, dall'archivio dell'ambulatorio (in maniera casuale, tra 187), 50 casi precedentemente controllati per patologie intestinali (colon irritabile in 18 di questi) e broncopulmonari pregresse (tutti gli altri), che non avevano mai avuto casi di autismo o patologie psichiatriche in famiglia. Anche i 35 soggetti autistici studiati per la titolazione anticorpale sono stati selezionati, tra i 74 esaminati per l'HLA, in maniera casuale.

♦ **Risultati.** Le frequenze maggiori dell'HLA sono risultate: 16 casi per il DR2 (DRB1 \*15, DRB1 \*16), 23 per il B35, 28 per



il DR6 (DRB1 \*13, DRB1 \*14), 31 per il DR11 (DRB1 \*11), 39 per il DR7 (DRB1 \*0701). In 8 soggetti, i loci DR7 e DR11 erano contemporaneamente presenti. L'aplotipo B8/DR3/DQ2 (associato alla celiachia) era presente in 6 casi, sui 74 esaminati. Nel gruppo di controllo (135 soggetti), sono state riscontrate le seguenti frequenze relative: 25 per il DR4, 20 per il B44, 33 per il DR1, 28 per il DR2, 34 per il B35, 44 per il DR6, 32 per il DR11 e 44 per il DR7. L'aplotipo B8/DR3/DQ2 era presente, nel gruppo di controllo, in 11 casi. Il locus B51, associato alla malattia di Behçet, è stato riscontrato in 10 casi del campione in esame, contro i 16 del gruppo di controllo. Il B27, associato alla pelvispondilite e alla sindrome di Reiter è stato rilevato in 5 casi di autismo e 14 del controllo. Per ciò che concerne le titolazioni anticorpali, i risultati più significativi riguardano il *Mycoplasma pneumoniae*, il quale è risultato positivo per IgG e IgM in 17 casi su 35 (48,57%). I dati relativi agli altri titoli mettevano in evidenza solo una positività per le IgG in maniera non significativa. Le IgG erano presenti, invece, in 33 casi su 35. Nel gruppo di controllo nessuno aveva IgM positive per *Mycoplasma pneumoniae*, mentre 31 su 50 risultavano positivi per le IgG. Nessuno dei soggetti autistici esaminati aveva patologie infettive acute o subacute a carico delle vie respiratorie. È stata anche valutata la distribuzione dei casi positivi a IgM per mycoplasma, rispetto alla tipizzazione HLA. Nei 15/17 IgM+ la maggiore distribuzione riguardava i loci DR7 (9 casi) e DR11 (6 casi). Negli altri 2 casi IgM+ risultava il B35, associato al DR4. Il locus B35 era, inoltre presente in 14 casi su 17. Non sono risultate significative differenze nella frequenza delle IgG anti-mycoplasma, rispetto agli HLA. Lo stesso si può dire per le IgG associate agli altri batteri (*Chlamydiae*, *Shigellae*, *Yersinia* e *Campylobacter jejuni*), tra il campione di soggetti autistici e quello di controllo. In tutti questi casi non è stata mai riscontrata, comunque, la presenza di IgM.

◆ **Discussione.** A una disamina dei dati, relativi alla tipizzazione HLA, non possiamo inferire differenze significative tra i due gruppi, almeno considerando i dati singoli. Questi dati, tuttavia, meritano ulteriore approfondimento, in quanto l'impianto immunopatologico, sul quale si basa il nostro lavoro, ha come obiettivo primario la correzione tra la frequenza di alcuni loci HLAe la presenza di un meccanismo innescante di origine infettiva. Il 48,57% dei soggetti autistici esaminati,

contro la totale assenza nel campione di controllo, mostra una significativa incidenza delle IgM nei confronti del *Mycoplasma pneumoniae*. Da molti anni sono state descritte condizioni neurologiche conseguenti a infezioni da *Mycoplasma pneumoniae*, soprattutto in relazione a una componente autoimmune [10]. Tra le manifestazioni cliniche riportate figurano la polineurite, la neurite ottica bilaterale e la perdita di udito [11], soprattutto nei bambini [12], non escludendo forme reversibili di parkinsonismo, che, per molti aspetti, esprimono analogie interessanti con la sindrome autistica, anche per l'interessamento dei gangli della base [13]. Ciò corrobora l'ipotesi di un coinvolgimento neurologico mediato più dalla risposta immunitaria, piuttosto che dall'azione diretta del *Mycoplasma pneumoniae* [14]. In epoca più recente sono stati descritti altri disturbi post-infettivi, tra i quali l'ataxia e la psicosi, i quali dipenderebbero, in molti casi, da fattori infiammatori (edema), demielinizzanti e microtrombotici [15], nonché dalla formazione di anticorpi anti-galattocerebroside, stimolata dal *Mycoplasma pneumoniae* [16]. Una sintesi intratecale di IgG1 e IgM, specifiche nei confronti del batterio, è stata, infine, dimostrata recentemente in pazienti con meningoencefalite acuta [17]. Ciò dimostra, in modo difficilmente criticabile, che la risposta immunitaria allo stimolo del mycoplasma rappresenta un meccanismo etio-patogenetico di assoluta importanza.

Per tutti questi motivi risulta evidente come il risultato prioritario del lavoro, che mette in rilievo la presenza di IgM specifiche anti-*Mycoplasma pneumoniae*, ottenuta nel 48,57% dei casi esaminati, assume un significato notevole per la messa a punto di un protocollo di studio improntato sul modello immunopatologico. In parallelo, l'altro aspetto interessante concerne la frequenza con la quale tali IgM si distribuiscono nella tipizzazione HLA generale. Dei 17 casi positivi, 9 esprimono il DR7 (52,94%) e 6 il DR11 (35,29%). In un elegante lavoro, proposto alcuni anni fa, è stato dimostrato che gli anticorpi monoclonali, diretti contro le specificità alleliche DR7 e DR11, legano lo stesso antigene che compone la proteina basica della mielina, nei pazienti portatori di sclerosi multipla [18]. Ciò significa che, almeno nel sistema nervoso centrale, la risposta mediata dai due loci è molto simile, soprattutto se si suppone che la patologia in esame abbia una forte componente autoimmune, in una triade espressa da: agente patogeno

(*Mycoplasma pneumoniae*), molecole HLAe proteina basica della mielina, correlati da mimetismo molecolare. Infine, l'incidenza dei casi positivi alle IgM del mycoplasma diventa dell'88,23%, qualora la distribuzione DR7/DR11 si consideri associata nel meccanismo di risposta immunitaria, a livello del sistema nervoso centrale. Da considerare, infine, il probabile ruolo aggravante del B35, presente in 14/17 casi.

◆ **Conclusioni.** I dati sulla eventuale associazione HLA/autismo non possono considerarsi conclusivi. Uno degli aspetti deboli dello studio è la selezione casuale di un campione di controllo non corretta. Tale selezione andrebbe estrapolata da donatori di trapianti in buona salute, ma questo non è stato possibile in ambiente ambulatoriale privato. Quanto allo studio dell'innescamento infettivo, che probabilmente è strettamente correlato alla tipizzazione HLA, considerando l'esiguità del campione titolato per le IgG e IgM del *Mycoplasma pneumoniae*, i risultati, pur convincenti sul piano della significatività, meritano un ulteriore approfondimento e, soprattutto un allargamento della base statistica. In generale, comunque, lo studio presentato offre l'opportunità di una ricerca sull'autismo che tenga conto di un modello coerente. Tale modello immunopatologico, basandosi solo sulla predisposizione HLA, non permette di aggiungere molto a quanto si conosce sulle cause dell'autismo. Tuttavia, legando i dati degli HLA a un possibile innescamento infettivo, quale potrebbe essere il *Mycoplasma pneumoniae*, il quadro d'insieme risulta più chiaro, permettendo addirittura una maggiore comprensione dello studio immunogenetico, come si è visto a proposito della somiglianza delle funzioni DR7/DR11, presenti nel sistema nervoso centrale. Ulteriore approfondimento merita anche l'associazione B35/IgM+.

## Riassunto

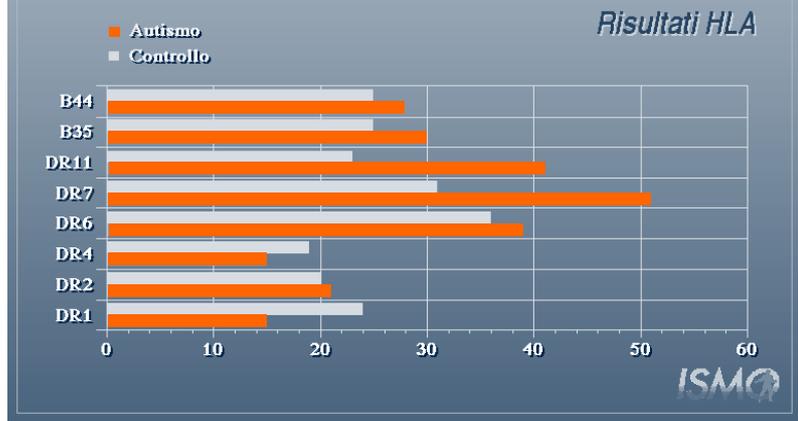
**In un campione di 74 soggetti autistici, omogeneo per il tempo di insorgenza della sindrome (tra i 16 e i 32 mesi di vita), è stata eseguita la tipizzazione HLA. Da questo campione è stato selezionato casualmente un gruppo di 35 soggetti, cui è stata titolata la risposta IgG e IgM al *Mycoplasma pneumoniae*. I due gruppi sono stati messi a confronto con un campione di controllo HLA di 135 individui, scelti in maniera casuale, come per il controllo di 50 delle risposte anticorpali. Mentre non sono state**

ricontrate significative differenze statistiche tra i due gruppi HLA, 17/35 (48,57%) soggetti sottoposti a studio della risposta immunitaria hanno mostrato la presenza di IgM positive al *M. pneumoniae*. Nessuno del gruppo di controllo presentava tale positività. Un secondo risultato importante riguarda l'incidenza significativa dei loci HLA/DR7-DR11 nei soggetti IgM positivi al *M. pneumoniae*. Tali loci mostrano, almeno a livello del SNC, una presenza dell'antigene simile. ♦

### BIBLIOGRAFIA

1. Mignot E, et al. Narcolepsy and immunity. *Adv Neuroimmunol* 1995; 5: 23-37.
2. Warren RP, et al. Immunogenetic studies in autism and related disorders. *Mol Chem Neuropathol* 1996 May-Aug; 28 (1-3): 77-81.
3. Warren RP, et al. Strong association of the third hypervariable region of HLA-DR beta 1 with autism. *J Neuroimmunol* 1996 Jul; 67 (2): 97-102.
4. Rogers T, et al. Exclusion of linkage to the HLA region in ninety multiplex sibships with autism. *J Autism Dev Disord* 1999 Jun; 29 (3): 195-201.
5. Damian RT. Molecular mimicry: antigen sharing by parasite and host and its consequences. *Am Naturalis* 1964; 98: 129-149.
6. Compston DAS, et al. Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain* 1981; 103: 579-601.
7. Fujinami RS, Oldstone MBA. Amino acid homology and cross-reacting immune responses between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: virus-induced autoimmunity, in: Brown F, Chancok RM, Lerner RM (eds) *Vaccines 86: modern approaches to immunizations*. Cold Spring Harbor Laboratory, New York 1986: 247-251.
8. Fujinami RS, et al. Immune response against myelin basic protein and/or galactocerebroside cross-react with viruses: implications for demyelinating disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 1989; 145: 93-100.
9. Hornig M, et al. Borna disease virus infection of adult and neonatal rats: models for neuropsychiatric disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001; 253: 157-77.
10. Biberfeld G. Autoimmune reactions associated with *Mycoplasma pneumoniae*. *Zentralbl Bakteriol [Orig A]* 1979 Oct; 245 (1-2):144-9.
11. Rothstein TL, Kenny GE. Cranial neuropathy, myeloradiculopathy, and myositis: complications of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Arch Neurol* 1979 Aug; 36 (8): 476-7.
12. Lind K, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection associated with affection of the central nervous system. *Acta Med Scand* 1979; 205 (4): 325-32.
13. Kim JS, et al. Reversible parkinsonism and dystonia following probable *mycoplasma pneumoniae* infection. *Mov Disord* 1995 Jul; 10 (4): 510-2.
14. Sheth RD, et al. The focal encephalopathies associated with *mycoplasma pneumoniae*. *Can J Neurol Sci* 1993 Nov; 20(4): 319-23.
15. Koskiniemi M. CNS manifestations associated with *Mycoplasma pneumoniae* infections: summary of cases at the University of Helsinki and review. *Clin Infect Dis* 1993 Aug; 17 Suppl 1: S 52-7.
16. Nishimura M, et al. Post-infectious encephalitis with anti-galactocerebroside antibody subsequent to *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Neurol Sci* 1996 Sep 1; 140 (1-2): 91-5.
17. Bencina D, et al. Intrathecal synthesis of specific antibodies in patients with invasion of the central nervous system by *Mycoplasma pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000 Jul; 19 (7): 521-30.
18. Puri J, et al. Modulation of the immune response in multiple sclerosis: production of monoclonal antibodies specific to HLA/myelin basic protein. *J Immunol* 1997 Mar 1; 158 (5): 2471-6.

## Studio HLA nei soggetti autistici



## Studio HLA nei soggetti autistici



## Studio HLA nei soggetti autistici

