

## **Az autizmus spektrum zavarok prenatális diagnózisának lehetőségei**

**\*Dr. Vanya Melinda, \*\*Dr. Szücs Szabina, \*\*\*Dr. Szili Károly, \*\*Dr. Vetró Ágnes, \*Prof. Dr. Bártfai György**

\*Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Szeged (**intézetvezető: Prof. Dr. Pál Attila**)

\*\*Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Gyermekpszichiátriai Intézet, Szeged (**intézetvezető: Dr. Vetró Ágnes**)

\*\*\* Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Genetikai Intézet  
(**intézetvezető: Prof. Dr. Széll Márta**)

## **Összefoglaló**

Az autizmus spektrum zavar (ASD) ismeretlen eredetű multifaktoriális betegség. Kromoszóma-rendellenességek csupán az esetek töredékében (0,3-0,6%) ismertek. Európában a becült prevalencia jelenleg 0,6 és növekvő tendenciát figyelhetünk meg. az elmúlt néhány évtizedben. Az ASD hatással van mind a beteg gyermek mind a családja életminőségére. Az ASD minél korábbi felismerése, fontos lenne,. Limitált vizsgálatok vonatkoznak arra, hogy a biparietális átmérő első trimeszterbeli mérése fontos markere a későbbi ASD kialakulásának, azonban a komplex prenatális szűrés még nem emgoldott. Ezért szükséges az ASD genetikai háttérének vizsgálata és az esetlegesen első trimeszterbeli ultrahang markerek azonosítása reprezentatív mintán.

**Kulcsszavak: autizmus spectrum zavarok, prenatális diagnosztika, biparietális átmérő, ultrahangos szűrés**

## **The possibility of prenatal diagnosis of autism spectrum disorder**

### **Abstract**

The autism spectrum disorder (ASD) is idiopathic multifactorial diseases. Chromosomal abnormalities could be found only in the few percent (0.3-0.6) of cases. The estimated prevalence is 0.6 in Europe and the prevalence of the disease has been increased in last few decades. ASD have an impact on the quality of life of the patient and his family. The early diagnosis of ASD is most important. There are limited data regarding the measure of biparietal diameter of the fetus in the first trimester of pregnancy. These data suggested the BPD is an important screening marker for ASD, but the complex prenatal screening is unresolved.

Therefore, is a need for further investigations of the genetic background of ASD and to identify the potentially first trimester ultrasound markers for ASD.

### **Keywords:**

**autism spectrum disorder, prenatal diagnosis, biparietal diameter, ultrasound screening,**

## **Bevezetés**

Az autizmus olyan fejlődés-neurológiai zavar, amely a központi idegrendszer stabil, stationer sérült állapotának az eredménye, illetve a következményes, a viselkedés és fejlődés sajátosságai alapján meghatározható komplex viselkedéses szindróma. Az autizmus a lakosság 0,6-1,5 %-t érinti a világon. A fiú: lány arány 3,5-4 az 1-hez [1.] Korai diagnózist és élethosszig tartó, nagyon különböző szintű gondozást kíván, amely multidiszciplináris feladat.

## **Epidemiológia**

A betegség prevalenciája: 0,6 % [2-3] Nemzetközi adatok szerint nincs szignifikáns különbség a demográfiai jellemzőkben a földrajzi területek, a különböző népcsoportok, a szociális helyzet, valamint az iskolai végzettség tekintetében. Korábban ritka kórképnek tartották, azonban az epidemiológiai vizsgálatok és az ellátórendszerek adatai különösen az elmúlt 10-15 évben jelentős emelkedést mutattak.

A prevalencia emelkedés feltehetően a szélesebb diagnosztikus kritériumoknak, a fejlettebb vizsgálati módszereknek, valamint az ASD etiológia szakmai ismertségének köszönhető, amely a gyanújelek gyakoribb és korábbi felismeréséhez vezet.

Az nyitott kérdés továbbra is, hogy a számok emelkedésével párhuzamosan van-e csökkenés olyan más diagnosztikus csoportok létszámában, amelyekhez korábban a fel nem ismert autizmussal élő gyermekek is kerülhettek. A felnőtt populációban nem történtek epidemiológiai vizsgálatok. Az ASD legjobb tudomásunk szerint a mortalitást nem befolyásolja.

## **Etiológia**

Multi-faktoriális kórkép, amelynek háttérében a genetikai és környezeti tényezők komplex interakcióját feltételezik. Genetikailag erősen determinált fejlődési zavar, heritabilitási indexe >90% A genetikai kutatások 3 poligénes öröklődés-menetre utalnak. [4]

Ha a családban már előfordult autizmus, nagyobb a rizikó az ismételt megjelenésre. A megismétlődés esélye például testvérek esetében 10–20% [5] az ilyen esetekben a perinatális diagnosztika és a genetikai tanácsadás kiemelten fontos.

A PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted) gén a 10-es kromoszómán található, amely [6] PI3K/AKT szignáltranszdukciós jelátviteli kaszkád fontos negatív regulátora. Így közvetve a sejtproliferációban illetve az axon-növedekedés szabályozásában vesz részt.

Semmiféle evidencia nincs betegségek (pl. emésztőrendszer betegségei, a felszívódás zavarai, tápanyag- intoleranciák, immunrendszer rendellenességei, szisztémás gombás fertőzések, vitamin-hiányos állapotok, secretin hiány, stb.), környezeti szennyeződések, nehézfémek, élelmiszer-adalék anyagok, illetve a védőoltások autizmust okozó vagy fenntartó hatásaival kapcsolatban. Filipek és mtsai vizsgálatai alapján a gastrointestinális rendszer zavarai nem gyakoribbak az autista populációban, mint a típusosan fejlődő gyermekekben [7]

A Rett-szindróma nem tartozik az autisztikus spektrumba, tisztázottan eltérő genetikai háttere miatt [8] Testvérekben az autizmus 2%-8% valószínűséggel jelenik meg. Evvel kapcsolatos genetikai tanácsadás alapvető fontosságú a családok számára [9]Az elmúlt 2 évben megjelent tanulmányok a perinatális faktorokra hívták fel a figyelmet. Nilsen és mtsai [10] nagy elemszámú populáción írták le császármetszés, perinatális folsavszedés hiánya dohányzás,

alacsony születési súly valamint koraszülést mint fontos rizikótényezőket az autizmus későbbi kifejlődésére. Hasonló következtetésre jutott egy másik kutatócsoport[11] Ők három predisponáló tényezőt azonosítottak (koraszülés, intrauterine növekedési restrikció, császármetszés), mely hajlamosíthat az ASD kialakulására. Hjördis és mtsai 2009-ben[12] összefüggést találtak az 1-es típusú diabetes mellitus valamint az ASD között. Kolevson és mtsai[13] vizsgálataikban a vetélési rizikót is magasabbnak találták azon édesanyák körében, akik gyermekénél később ASD fejlődött ki, összehasonlítva azokkal, akik egészségesen fejlődtek. Egy másik tanulmány[14] a születési súlyt alacsonyabbnak találta, az ASD csoportban összehasonlítva a kontroll csoporttal, de az eltérés nem volt szignifikáns. Ellenben az anyai hipertenzióval összefüggésben szignifikáns különbséget azonosított a két vizsgált csoport között.

### **Komorbiditás:**

Leggyakoribb neuro-pszichiátriai ko-morbiditások közé tartozik a depresszió, epilepszia 15-30 % [1] ADHD, OCD, és a gyógyszer- illetve drog-függőség.

### **Szomatikus betegségek közül a fragilis X szindróma valamint a sclerosis tuberosa**

[4]szövődik gyakran ASD-vel.

### **Diagnózis**

A vizsgálat indikációját képezheti a gyermeket naponta közösségben észlelő pedagógus, egyéb ellátó szakember (pl. védőnő) megfigyelése, véleménye, illetve a gyermekgyógyász rutin- vagy egyéb célú vizsgálata során felmerült gyanú alapján.

## 1.táblázat. A célzott vizsgálat indikációi [15]

<p><b>A célzott vizsgálat indikációjának alapjai</b></p>	<p><b>a) Általános fejlődési elmaradás irányában [7] fejlődés-neurológiai vizsgálat indikációja, ha</b></p> <p><i>12 hónap:</i> nincs gagyogás, gesztus (pl. pápá és mutatás);</p> <p><i>16 hónap:</i> szavakat sem használ;</p> <p><i>24 hónap:</i> kétszavas mondatok hiánya (nem csak echolália);</p> <p><i>bármikor:</i> funkcióvesztés.</p>
	<p><b>b) szociális és kommunikációs készségekben elmaradást, furcsaságot, devianciát és/vagy maladaptív viselkedések megjelenését észleli a gyermekgyógyász.</b></p>
	<p><b>c)</b></p> <p><b>(1) a tekintet megfelelő használatának hiánya;</b></p> <p><b>(2) a szemkontaktussal kísért, meleg, örömteli arckifejezések hiánya;</b></p> <p><b>(3) az érdeklődés vagy öröm megosztásának hiánya;</b></p> <p><b>(4) a névre adott válasz hiánya;</b></p> <p><b>(5) a szemkontaktus, az arckifejezés, gesztusok és hangadás koordinációjának hiánya;</b></p> <p><b>(6) megmutatás hiánya;</b></p> <p><b>(7) szokatlan prozódia;</b></p> <p><b>(8) a test, a karok, a kezek, vagy az ujjak repetitív</b></p>

**mozgásai vagy tartása;**  
**(9) tárgyakkal végzett repetitív mozdulatok.**

**Korai szűrővizsgálatra alkalmas eszközök az alábbiak:**

1. A „CHAT” (CHecklist for Autism in Toddlers – Tipegőkori Autizmus Ellenőrzőlista) [16] amelyet 18 hónapos korra dolgoztak ki.
2. Gyermekkorban (4-5 éves kortól biztosabban) használható rövid strukturált kérdőív az SCQ (Social Communication Questionnaire – Szociális Kommunikációs Kérdőív, Rutter, Bailey és Lord, 2003. (A hivatalos magyar változat Kapocs Könyvkiadó, 2007.[17])



### **Javasolt fizikális vizsgálatok a gyermek fejlődésének követésére:**

-az **általános gyermekgyógyászati vizsgálat**, különös tekintettel a **fejkörfogat mérésére**, mivel adatok állnak rendelkezésünkre arra vonatkozóan) hogy jelentős fejkörfogat eltérés van 1-3 éves gyermekeknél[16]

-Szükség esetén gyermek-neurológiai szűrővizsgálat neurofibromatosis esetén szóba jön.

-Az ASD önmagában nem indikál semmiféle laboratóriumi vizsgálatot

### **Gyermekpszichiátriai kivizsgálás**

Ha az ASD gyanúja felmerül, célzott komplex gyermek-pszichiátriai, kivizsgálás indikált, melynek főbb pillérei:

-részletes célzott heteroanamnézis a szülőtől vagy gondviselőtől, amely a fejlődés-menetet illetve a jelenlegi állapotot segít feltérképezni

-**Anamnesztikus interjú** a gyermekkel, amennyiben lehetséges

-**Adatgyűjtő kérdőív**, melyet segédeszközként a vizsgálat megtervezése kapcsán igénybe lehet venni

-**ADI-R (Autism Diagnostic Interview–Revised):** [18]standardizált, szemi-strukturált, kérdező-alapú diagnosztikus interjú.

Előnye: A szülő válaszaira alapozva, részletes információkat gyűjt a konkrét viselkedésekről, különböző életkorokból, az autizmusban érintett területekre fókuszáltan deríti fel a teljes fejlődésmenetet.

(A szülő lehet elfogult, illetve esetleg érdeke (anyagi, stb.) fűződhet a pozitív diagnózis felállításához)

- ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule): strukturált, modulokra összeállított célzott diagnosztikus megfigyeléses vizsgálat

Hátránya: időigényes, 1.5-2.5 óra

-**Szakemberek:** Információ forrásként szolgálhat még a pedagógus, ellátó személyzet pl. gyermekgyógyász, logopédus, fejlesztő gyógypedagógus beszámolója valamint az összes korábbi orvosi, gyógypedagógiai lelet, zárójelentés, szakvélemény...

-**Videofelvételek,** amennyiben rendelkezésre állnak

Bár az újabb klinikai vizsgálatok szerint az első életévben már kimutathatóak a specifikus, elsősorban a reciprok-szociális tünetek[4] általában a jelen tudásunkkal diagnosztikusan már értékelhető, specifikus, a környezet figyelmét felhívó tünetek kb. 18 hónapos kortól jelentkeznek. Megfelelő képzettséggel és tapasztalattal a klasszikus gyermekkori autizmus esetében a megbízható diagnózis 2 éves kor körül eldönthető, azonban általánosságban a legtipikusabb (diagnosztikus) a klinikai kép a 4-5 éves korban. **Terápia:** A gyermekpszichiáter, illetve a multidiszciplináris team feladata a diagnózis megállapításán túl az intervenció fő irányának, céljainak, fókuszainak és azok hierarchiájának kijelölése; az általános terápiás terv felállítása, a legfontosabb módszerek, körülmények meghatározása; esetleges javaslattétel a megvalósító intézménytípusokra; az intervenció eredményességének ellenőrzése, a fejlődés követése; az esetlegesen indikált orvosi beavatkozás, a felmerülő komplikációk közvetlen kezelése; a család és az érintett gyermek folyamatos gondozása.

A mindennapi gondozásban pedig a gyermekgyógyász, a védőnő, a házi orvos játszhat döntő szerepet.

### **Prognózis**

Az gyermek életminősége és a szociális adaptáció függ a specifikus fejlesztés, oktatás, gondozás megkezdésének idejétől, minőségétől, intenzitásától. Többségük egész életen át egyénileg változó körű, de folyamatos támogatásra, segítségre, ellátásra, védelemre szorul, különösen az alacsonyabb intellektussal rendelkezők.

### **Összefoglalás**

Tekintettel arra, hogy a minél korábbi diagnózis nagymértékben elősegíti a specifikus fejlesztés mihamarabbi kezdetét és magasabb hatásfokát, az elmúlt évek kutatásai a genetikai háttér feltérképezésére irányultak. A mai napig még olyan genetikai markert nem sikerült találni, amely genetikai szűrésre alkalmas lenne, habár ASD-s gyermekek szüleinél preventív célzattal a következő terhességnél a prenatális genetikai vizsgálatok elvégzését szem előtt kell, hogy tartsuk. Mindemellett Hobbs és mtsai 2007-es[19] tanulmányai alapján a BPD második trimeszterbeli mérését fontosnak tartják a későbbi ASD kifejlődésének becslésére. Reményeink szerint a jövőben további tanulmányok is megerősítik ezen hipotézisüket.

## Felhasznált Irodalom

[1]Fombonne E. Modern views of autism.Can J Psychiatry. 2003 Sep;48(8):503-5.

[2]Fombonne E, Chakrabarti S No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. Pediatrics. 2001 Oct;108(4):E58.

[3]Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children.

JAMA. 2001 Jun 27;285(24):3093-9.

[4]Volkmar F, Chawarska K, Klin A. Autism in infancy and early childhood. Annu Rev Psychol. 2005;56:315-36. Review.

[5]Szatmari P, Jones MB, Tuff L, Bartolucci G, Fisman S, Mahoney W.

Lack of cognitive impairment in first-degree relatives of children with pervasive developmental disorders.J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1993 Nov;32(6):1264-73.

[6]Zhou J, Parada LF. PTEN signaling in autism spectrum disorders. Curr Opin Neurobiol. 2012 Oct;22(5):873-9.

[7]Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, Baranek GT, Cook EH Jr, Dawson G és mtsai.Practice parameter: screening and diagnosis of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. Neurology. 2000 Aug 22;55(4):468-79.

[8] Mount RH, Charman T, Hastings RP, Reilly S, Cass H. Features of autism in Rett syndrome and severe mental retardation. *J Autism Dev Disord.* 2003 Aug;33(4):435-42.

[9] Simonoff E. Genetic counseling in autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord.* 1998 Oct;28(5):447-56.

[10]Nilsen RM, Surén P, Gunnes N, Alsaker ER, Bresnahan M, Hirtz D és mtsai. Analysis of self-selection bias in a population-based cohort study of autism spectrum disorders. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2013 Nov; 27(6):553-63.

[11]Schieve LA, Tian LH, Baio J, Rankin K, Rosenberg D, Wiggins L és mtsai. Population attributable fractions for three perinatal risk factors for autism spectrum disorders, 2002 and 2008 autism and developmental disabilities monitoring network. *Ann Epidemiol.* 2014 Apr; 24(4):260-6.

[12]Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007 Apr;161(4):326-33.

[13]Hjördís Ó. Atladóttir, Marianne G. Pedersen, Poul Thorsen, Preben Bo Mortensen, Association of Family History of Autoimmune Diseases and Autism Spectrum Disorders *Pediatrics* 2009;124:687

[14]Langridge AT Glasson EJ, Nassar N, Jacoby P, Pennell C, Hagan R és mtsai. Maternal conditions and perinatal characteristics associated with autism spectrum disorder and intellectual disability. *PLoS One.* 2013; 8(1):e50963. [15]Egészségügyi Minisztérium Szakmai protokollja 2010

[16] Baron-Cohen S, Allen J, Gillberg C. Can autism be detected at 18 months? The needle, the haystack, and the CHAT. *Br J Psychiatry.* 1992 Dec;161:839-43.

[17]Szociális Kommunikációs Kérdőív, Rutter, Bailey és Lord, 2003 alapján -A hivatalos magyar változat Kapocs Könyvkiadó, 2007.

[18]Palmer E, Ketteridge C, Parr JR, Baird G, Le Couteur A. Autism spectrum disorder diagnostic assessments: improvements since publication of the National Autism Plan for Children. Arch Dis Child. 2011 May;96(5):473-5

[19]Hobbs K, Kennedy A, Dubray M, Bigler ED, Petersen PB, McMahon W et mtsai. A retrospective fetal ultrasound study of brain size in autism. Biol Psychiatry. 2007 Nov 1;62(9):1048-55.

#### **Rövidítések jegyzéke:**

**ADHD: attention deficit hyperactivity disorder**

**ADI: Autism Diagnostic Interview-Revised**

**ADOS: Autism Diagnostic Observation Schedule**

**ASD: autism spectrum disorder**

**BPD: biparietal diameter**

CHAT: CHECKlist for Autism in Toddlers

**PPD: Pervasive Developmental Disorder**

**PTEN: phosphatase and tensin homolog deleted**

SCQ: Social Communication Questionnaire

**OCD: obsessiív-compulsive disorder**

**Levelezés:**

**Vanya Melinda dr.**

**Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ**

**Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika**

**6725 Semmelweis u.1.**

**email: [vmelinda74@gmail.com](mailto:vmelinda74@gmail.com), [vanya.melinda@med.u-szeged.hu](mailto:vanya.melinda@med.u-szeged.hu)**

**Telefon: 0662/545-523**