

IMPLICAȚII ALE MELATONINEI ÎN ETIOPATOGENIA ȘI TRATAMENTUL TULBURĂRILOR DE SPECTRU AUTIST

Implications of melatonin in etiopathogenesis and treatment of autistic spectrum disorders

A. Zamfir-Chiru-Anton¹, A.E. Stanciu², D.C. Gheorghe³

¹Departamentul ORL, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“, București

²Institutul Oncologic, București

³Clinica ORL, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „M.S. Curie“,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

REZUMAT

Melatonina este un hormon produs de glanda pineală. Rolul său în organism a fost mult studiat în ultimii ani, ritmul său circadian de secreție fiind asociat cu numeroase funcții biologice normale. Asocierea sa cu tulburările de spectru autist a fost cercetată de mai mulți autori cu scopul de a găsi soluții terapeutice pentru o afecțiune relativ frecventă în practica pediatrică. Lucrarea de față se dorește a fi un review cu reevaluarea datelor acumulate în literatură și consecințele practice ale utilizării melatoninei în tratamentul tulburărilor de tip autist.

Cuvinte cheie: melatonină, tulburări de spectru autist

ABSTRACT

Melatonin is a hormone produced by the epiphyseal gland. Its physiologic functions have been extensively studied during the last years, its cyclic secretion seeming associated with multiple normal biological processes. Its correlation with autism has long been researched by some authors with the purpose to find a better therapeutically approach for a relative common disease of childhood. This paper reviews the accumulated scientific data in order to better understand the possible melatonin use in autistic symptoms treatment.

Keywords: melantonin, autistic spectrum disorders

Notă: Toți autorii au contribuit în mod egal la elaborarea acestui articol.

Autismul este considerat o afectare a comunicării sociale, manifestat prin anormalități în stabilirea și menținerea contactului ocular, în imitație (stereotipii), în detașarea de mediu cu tulburări ale atenției, în afectarea orientării la stimulii verbali și a limbajului trupului (58). În două studii având ca obiect filmulețe cu copii care au fost diagnosticați cu autism Saint-Georges (1) și Cohen (2) au demonstrat că asincronismul motor și emoțional s-au manifestat între copii și părinți înainte de împlinirea primului an de viață, iar părinții nu au manifestat o implicare energetică în interacțiunea cu copiii.

Tulburările de spectru autist sunt caracterizate printr-o comunicare socială dificilă asociată cu comportamente și captări ale atenției repetitive

(stereotipii, utilizarea repetitivă a unor obiecte), constituindu-se într-un model fiziopatologic în care secreția anormală a melatoninei are implicații în dezvoltarea patologică a comportamentului și în tulburările autismului. Studii prin care s-a administrat melatonină la copii cu autism au evidențiat îmbunătățirea comportamentului stereotip (3).

Variațiile endogene fiziologice implicate în ritmurile biologice reflectă adaptarea individului la mediul înconjurător. Astfel, variațiile ritmului circadian pot fi considerate ca o adaptare a ciclului zi-noapte, permițând organizarea temporală a funcțiilor biologice în relație cu schimbările permanente ale mediului înconjurător (4).

Periodicitatea activităților este regăsită la nivelul tuturor funcțiilor (biologice, fiziologice, psiho-

Adresa de corespondență:

A. Zamfir-Chiru-Anton, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“, Bulevardul Iancu de Hunedoara 30-32, București
E-mail: zamfiradina@yahoo.com, gheorghe.dancristian@gmail.com

logice), concretizându-se într-o știință denumită cronobiologie, cu expresii profunde în teorie, știință și educație (5).

Studii recente în domeniul psihologiei cognitive și dezvoltării psihologice au subliniat importanța ritmicității și a sincronizării ritmurilor motorii, emoționale și relaționale în dezvoltarea comunicării sociale.

Melatonina are un rol dovedit în stabilirea ontogenetică a ritmului cicardian (4), fiind implicată totodată în sincronizarea ritmurilor motorii, emoționale și relaționale. Acest aspect are la bază sincronizări ale funcțiilor de la nivel celular.

Alterările ciclului somn-veghe au fost evidențiate în mod frecvent în autism, manifestate prin reducerea perioadei totale de somn, printr-o perioadă de latență a somnului prelungită, prin episoade de trezire repetate și trezire matinală. Aceste aspecte patologice au fost corelate cu secreția anormală a cortizolului, dar și cu a hormonului epifizar (6). Golombek a descris efectele tulburărilor de sincronizare circadiene reflectate în metabolism, sistemul imun, dezvoltare cognitivă și somatică, inclusiv în fiziopatologia neoplasmelor (7).

Studii pe copii orbi din naștere, care au o secreție anormală a melatoninei (deoarece producția hormonului de la nivel epifizar depinde de acțiunea luminii asupra tractului retinohipotalamic), au dezvoltat ulterior o formă de autism (8). Mai precis, nivelul scăzut al hormonului asociat cu absența variațiilor sale circadiene a fost asociat frecvent cu autismul (3,9). Dată fiind strânsa corelație dintre secrețiile melatoninei și cortizolului, au fost evidențiate, de asemenea, dereglări în secreția pulsatilă a cortizolului seric în patologia autismului (6,10).

Copiii cu tulburări de spectru autist au dificultăți în adaptarea la schimbările din mediile extern și intern. De exemplu, un studiu arată că stimuli repetitivi luminoși generați prin lumina stroboscopică pot provoca manifestări de tip epileptic la aproximativ 1/3 dintre copii (11). Studiind modificările pe electroencefalogramă, s-a evidențiat o corelație cu nivelul anormal de melatonină existent în serul pacienților tineri cu autism (12). Mai mult, vorbind despre ritmicitatea secreției hormonale la fetele cu tulburări de spectru autist, s-a constatat, din relatările părinților, manifestări de tip epileptic și în ziua a paisprezecea a ciclului menstrual, fiind asociate astfel cu secreția maximă a hormonului luteinizant (LH). Acest fapt sugerează încă o dată dificultăți în adaptarea la variațiile periodice hormonale din mediul intern. În concluzie, o stimulare puternică dată de modificări de ritm duce la un stres fiziologic la persoanele cu autism, implicând disturbarea activi-

tății ritmice manifestate și la nivelul encefalului, ducând la depolarizări neuronale și apariția crizei epileptice.

Corelații au fost identificate și între nivelul nocturn scăzut al melatoninei și severitatea dificultăților de comunicare socială, în special în comunicarea verbală și interacțiunea prin joc (3,13), dar și în întârzierea dezvoltării limbajului (12,14). În acest sens, studii efectuate pe păsări cântătoare – cintează, la care s-a administrat antagonist de receptor 1B de melatonină la începutul nopții, au constatat scurtarea perioadelor de cântec, dar și afectarea calității trilurilor (lungimii silabelor) din ziua următoare (15).

Modelul pacientului autist descris de Boucher, precum și teoria lui Wimpory (16) cu privire la asocierea nivelului redus al melatoninei cu dificultățile de comunicare au fost asociate și cu deficiența de oxitocină – hormon secretat de glanda pituitară, el fiind, de asemenea, implicat în reglarea ritmului cicardian la mamifere. Administrarea de oxitocină mamei duce la pregătirea fiziologică și comportamentală a copilului pentru interacțiunea socială și, implicit, la creșterea nivelului hormonului și la copil (17).

Alte studii efectuate pe modele animale, dar și pe nou-născuți la care s-a urmărit dezvoltarea perinatală au sugerat că anumite pattern-uri de stimuli care influențează ritmurile fiziopatologice materne (precum ritmul cardiac), și care au impact auditiv, dar și prin vibrații asupra fătului, permit acestuia să integreze informația senzorială, facilitând învățarea perceptuală prenatală și permițând dezvoltarea unei reprezentări fidele și coerente a propriului mediu intern și extern (18-20).

Fluctuații ale ritmurilor fiziologice ale mamei sunt concomitente cu cele ale fătului, imprimând acestuia același ritm și abilitatea de a se adapta la schimbările de mediu (21). De asemenea, comunicarea cu mama, prin sincronizarea emoțiilor, duce la integrarea stimulilor senzoriali (21).

Cortizolul (hormonul stresului) trece bariera placentară, ca și melatonina și își va stabili ritmul pulsatil de secreție de abia prin lunile 2-3 de viață, când copilul începe să aibă un ritm mai regulat de somn de 6-8 ore (22,23). Această perioadă coincide cu apariția zâmbetului la recunoașterea persoanelor apropiate, prin luna a 2-a (23), dar și cu recunoașterea în oglindă a propriei persoane, începând cu a treia lună de viață (24) și cu dezvoltarea limbajului din lunile 3-4 de viață (25).

Problemele de somn din autism presupun întârzierea inducției somnului, rezistență în timpul som-

nului nocturn manifestată prin multiple treziri, oboșală la trezire și somnolență diurnă.

Insomnia reprezintă o preocupare continuă la copiii cu tulburări de spectru autist. Etiologia dereglării ritmului somn-veghe este multifactorială, implicând anormalități ale transmisiei serotoninergice sau ale nivelurilor de melatonină.

Numeroase studii clinice au asociat problemele de somn ale copiilor cu tulburări de spectru autist cu melatonina (26,27), fiind evidențiate niveluri scăzute ale melatoninei serice comparativ cu copiii normali (13). Nivelul scăzut al melatoninei poate fi explicat prin deficiența primară a uneia sau a două enzime responsabile de conversia N-acetilserotoninei în melatonină. Aceste enzime, AA-NAT (aralkylamine N-acetyltransferase) și ASMT (acetilserotonin-metiltransferază) sunt deficitare fie prin posibile mutații la nivelul genelor care codifică ASMT (aspect sesizat frecvent la copiii cu tulburări de spectru autist), fie prin mutații ale genelor care codifică receptorii pentru melatonină (asociate în mare proporție cu autismul) (28-30).

Studii clinice la copiii cu sindromul Asperger (o formă de tulburare de spectru autist) la care s-a administrat melatonină în doza de 3 mg, timp de 14 zile, au evidențiat ameliorări ale somnului și comportamentului (31).

Alte studii clinice au demonstrat că administrarea melatoninei înainte de ora de culcare ameliorează somnul copiilor înrolați în studiu, analiza fiind globală, fără a diferenția tipurile de patologii de neurodezvoltare, precum paralizia cerebrală, epilepsia, afecțiunile vizuale (32).

Studii ample care au înrolat 107 copii diagnosticați cu tulburări de spectru autist cu vârste cuprinse

între 2 și 18 ani și cărora li s-a administrat melatonină în doze cuprinse între 0,75-6 mg au demonstrat în 25% dintre cazuri remisia totală a tulburărilor de somn, iar în 60% dintre cazuri părinții au raportat o ameliorare semnificativă a somnului. Concluzia generală este că melatonina pare să fie o opțiune de tratament eficientă, sigură și bine tolerată de către pacienții cu autism (33). Și în cazul adulților cu ADS, studii retrospective au confirmat că tratamentul cu melatonină (3 mg administrate la culcare) pare să reducă latența apariției somnului și ameliorează numărul trezirilor nocturne precum și perioada totală de somn (34).

Studii mai mari, care au înrolat pacienți orbi, pacienți cu boli neurologice concomitente cu dizabilități intelectuale, dar și pacienți cu autism (35-37), au sugerat că nivelul scăzut de melatonină poate fi corelat cu dificultățile de comunicare, dar și cu problemele de somn. Administrarea melatoninei a dus la îmbunătățirea comunicării (38), diminuarea episoadelor de izolare socială (39,40), scăderea stereotipiilor și rigidității (39,41), reducerea anxietății (32,40).

Wright (38) a comunicat o îmbunătățire semnificativă a relaționării sociale fără a raporta scoruri verbale/nonverbale.

La terapia cu melatonină se asociază terapii de învățare focusate pe ritmuri și sincronisme care vizează domenii variate (social, cognitiv, emoțional, al limbajului) care trebuie să fie implementate în diferite medii (școlar, acasă, cu persoanele care îi îngrijesc). Scopul este de a introduce o interacțiune sincronizată cu terapeutul care vizează schimbări variate ce permit practicarea diferitelor tehnici de învățare.

BIBLIOGRAFIE

- Saint-Georges C., et al.** Do Parents Recognize Autistic Deviant Behavior Long before Diagnosis? Taking into Account Interaction Using Computational Methods. *PLoS ONE*, 2011. 6(7): p. e22393.
- Cohen D., et al.,** Do Parentese Prosody and Fathers' Involvement in Interacting Facilitate Social Interaction in Infants Who Later Develop Autism? *PLoS ONE*, 2013. 8(5): p. e61402.
- Tordjman S., et al.** Day and nighttime excretion of 6-sulphatoxymelatonin in adolescents and young adults with autistic disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 2012. 37(12): p. 1990-7.
- Pevet P., Challet E.** Melatonin: both master clock output and internal time-giver in the circadian clocks network. *J Physiol Paris*, 2011. 105(4-6): p. 170-82.
- Botbol M., et al.** Biological and psychological rhythms: an integrative approach to rhythm disturbances in autistic disorder. *J Physiol Paris*, 2013. 107(4): p. 298-309.
- Tordjman S., et al.** Altered circadian patterns of salivary cortisol in low-functioning children and adolescents with autism. *Psychoneuroendocrinology*, 2014. 50: p. 227-45.
- Golombek D.A., et al.** The times they're a-changing: effects of circadian desynchronization on physiology and disease. *J Physiol Paris*, 2013. 107(4): p. 310-22.
- Brown R., et al.** Are There "Autistic-like" Features in Congenitally Blind Children? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 1997. 38(6): p. 693-703.
- Kulman G., et al.** Evidence of pineal endocrine hypofunction in autistic children. *Neuro Endocrinol Lett*, 2000. 21(1): p. 31-34.
- Tordjman S., et al.** Plasma beta-endorphin, adrenocorticotropin hormone, and cortisol in autism. *J Child Psychol Psychiatry*, 1997. 38(6): p. 705-15.
- Amiet C., et al.** Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 2008. 64(7): p. 577-82.
- Nir I., et al.** Brief report: circadian melatonin, thyroid-stimulating hormone, prolactin, and cortisol levels in serum of young adults with autism. *J Autism Dev Disord*, 1995. 25(6): p. 641-54.
- Tordjman S., et al.** Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. *Biol Psychiatry*, 2005. 57(2): p. 134-8.
- Hu V.W., et al.** Gene expression profiling differentiates autism case-controls and phenotypic variants of autism spectrum disorders: evidence for circadian rhythm dysfunction in severe autism. *Autism Res*, 2009. 2(2): p. 78-97.

15. **Jansen R., et al.** Melatonin affects the temporal organization of the song of the zebra finch. *FASEB J*, 2005. 19(7): p. 848-50.
16. **Wimpory D., Nicholas B., Nash S.** Social timing, clock genes and autism: a new hypothesis. *J Intellect Disabil Res*, 2002. 46(Pt 4): p. 352-8.
17. **Weisman O., Zagoory-Sharon O., Feldman R.** Oxytocin administration to parent enhances infant physiological and behavioral readiness for social engagement. *Biol Psychiatry*, 2012. 72(12): p. 982-9.
18. **Guedeney A., et al.** Infant rhythms versus parental time: promoting parent-infant synchrony. *J Physiol Paris*, 2011. 105(4-6): p. 195-200.
19. **Lickliter R., Bahrick L.E., Honeycutt H.** Intersensory redundancy facilitates prenatal perceptual learning in bobwhite quail (*Colinus virginianus*) embryos. *Dev Psychol*, 2002. 38(1): p. 15-23.
20. **Tordjman S.** At the crossroads between psychoanalysis and neuroscience: the importance of subjectivity. *J Physiol Paris*, 2010. 104(5): p. 232-42.
21. **Tordjman S.** Towards a dialogue between psychoanalysis and neuroscience: at the crossroads between body and mind. *J Physiol Paris*, 2010. 104(5): p. 231.
22. **Price D.A., Close G.C., Fielding B.A.** Age of appearance of circadian rhythm in salivary cortisol values in infancy. *Arch Dis Child*, 1983. 58(6): p. 454-6.
23. **Lavelli M., Fogel A.** Developmental changes in the relationship between the infant's attention and emotion during early face-to-face communication: the 2-month transition. *Dev Psychol*, 2005. 41(1): p. 265-80.
24. **Trevarthen C., Aitken K.J.** Infant intersubjectivity: research, theory, and clinical applications. *J Child Psychol Psychiatry*, 2001. 42(1): p. 3-48.
25. **Shultz S., et al.** Neural specialization for speech in the first months of life. *Dev Sci*, 2014. 17(5): p. 766-74.
26. **Miano S., Ferri R.** Epidemiology and management of insomnia in children with autistic spectrum disorders. *Paediatr Drugs*, 2010. 12(2): p. 75-84.
27. **Cortesi F., et al.** Sleep in children with autistic spectrum disorder. *Sleep Med*, 2010. 11(7): p. 659-64.
28. **Melke J., et al.** Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry*, 2008. 13(1): p. 90-8.
29. **Jonsson L., et al.** Mutation screening of melatonin-related genes in patients with autism spectrum disorders. *BMC Med Genomics*, 2010. 3: p. 10.
30. **Chaste P., et al.** Identification of Pathway-Biased and Deleterious Melatonin Receptor Mutants in Autism Spectrum Disorders and in the General Population. *PLoS ONE*, 2010. 5(7): p. e11495.
31. **Paavonen E.J., et al.** Effectiveness of melatonin in the treatment of sleep disturbances in children with Asperger disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2003. 13(1): p. 83-95.
32. **Wasdell M.B., et al.** A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *J Pineal Res*, 2008. 44(1): p. 57-64.
33. **Andersen I.M., et al.** Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders. *J Child Neurol*, 2008. 23(5): p. 482-5.
34. **Galli-Carminati G., Deriaz N., Bertschy G.** Melatonin in treatment of chronic sleep disorders in adults with autism: a retrospective study. *Swiss Med Wkly*, 2009. 139(19-20): p. 293-6.
35. **Ishizaki A., Sugama M., Takeuchi N.** (Usefulness of melatonin for developmental sleep and emotional/behavior disorders—studies of melatonin trial on 50 patients with developmental disorders). *No To Hattatsu*, 1999. 31(5): p. 428-37.
36. **De Leersnyder H., N. Zisapel, M. Laudon,** Prolonged-release melatonin for children with neurodevelopmental disorders. *Pediatr Neurol*, 2011. 45(1): p. 23-6.
37. **Gringras P., et al.** Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. *BMJ*, 2012. 345: p. e6664.
38. **Wright B., et al.** Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: a randomised controlled crossover trial. *J Autism Dev Disord*, 2011. 41(2): p. 175-84.
39. **Malow B., et al.** Melatonin for Sleep in Children with Autism: A Controlled Trial Examining Dose, Tolerability, and Outcomes. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2011. 42(8): p. 1729-1737.
40. **Giannotti F., et al.** An open-label study of controlled-release melatonin in treatment of sleep disorders in children with autism. *J Autism Dev Disord*, 2006. 36(6): p. 741-52.
41. **Garstang J., Wallis M.** Randomized controlled trial of melatonin for children with autistic spectrum disorders and sleep problems. *Child Care Health Dev*, 2006. 32(5): p. 585-9.