

**Laureando: Luana Gallea**

**Relatore: Prof.ssa Rosaria Nardello**

## **I DISTURBI NEUROPSICHIATRICI NELLA NEUROFIBROMATOSI DI TIPO 1**

### **ANALISI DI UNA CASISTICA IN PAZIENTI IN ETÀ EVOLUTIVA**

La Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) è una malattia neurocutanea multisistemica ereditaria a trasmissione autosomica dominante, con esordio in età pediatrica. È caratterizzata dalla predisposizione allo sviluppo di tumori benigni e maligni e da una vasta gamma di disturbi cognitivi che si presentano in modo variabile. Dal punto di vista epidemiologico presenta una incidenza di 1 caso su 3000 e una prevalenza di 1 caso su 5000.

Lo scopo di questo studio osservazionale analitico, condotto su un campione di 50 pazienti affetti da NF1, è stato quello di evidenziare i danni causati dalla patologia sul sistema nervoso, focalizzando l'attenzione sulle problematiche riguardanti le disabilità intellettive, i disturbi del linguaggio, i disturbi del comportamento, i disturbi della coordinazione motoria, valutandone la frequenza e la gravità. Dal punto di vista genetico, il gene della NF1 è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 17q11.2 e codifica per la neurofibromina, un oncosoppressore avente un ruolo nel mantenimento e nella soppressione della crescita tumorale e nella formazione dei processi dendritici dei neuroni. La assenza o la ridotta espressione della neurofibromina (a causa di mutazioni che portano a perdita di funzione) portano ad un aumento della crescita cellulare e quindi i pazienti con NF1 sono predisposti a sviluppare una varietà di tumori benigni e maligni. La patologia presenta una certa variabilità clinica e le manifestazioni più comuni sono: la presenza di sei o più macchie caffè-latte (lesioni maculari piatte di colorito chiaro e scuro, aventi una larghezza che da cinque millimetri a parecchi centimetri, solitamente di numero superiore a sei); lentiggini nelle pieghe cutanee (soprattutto ascellari e/o inguinali); due o più noduli di Lisch a livello dell'iride; la presenza di neurofibromi, che possono essere nodulari e plessiformi; tumori maligni della guaina dei nervi periferici, che possono derivare da un precedente neurofibroma plessiforme o insorgere ex novo; il glioma delle vie ottiche; difetti scheletrici come assottigliamento della cortecchia delle ossa lunghe e pseudoartrosi tibiale, displasia delle ali dello sfenoidee, scoliosi con curvatura più accentuata. La diagnosi è essenzialmente clinica e richiede la presenza di almeno due su sette criteri clinici per confermare la presenza di NF1, ma si avvale anche dell'utilizzo dell'elettroencefalogramma in pazienti con sintomi suggestivi come crisi epilettiche e spesso presentano elementi patologici (ritmo theta, figure parossistiche); e della risonanza magnetica, in cui frequentemente sono stati rilevati degli spot luminosi non identificati perlopiù in bambini con difficoltà di apprendimento. Il paziente con NF1 viene monitorato spesso e deve eseguire annualmente delle visite (dermatologiche, oculistiche, ortopediche, neuropsichiatriche) che entrano a far parte di un attento follow-up. La chirurgia viene usata nella rimozione di tumori causanti dolore o perdita di funzione o per correggere gravi difetti ossei.

I disturbi neuropsichiatrici correlati alla NF1 sono: la disabilità intellettiva (ID) o ritardo mentale (intesa come una condizione di deficit dello sviluppo, a partire dall'infanzia, che si traduce in una limitazione significativa delle abilità cognitive e in uno scarso adattamento alle esigenze della vita quotidiana); il disturbo del linguaggio, può essere specifico (DSL) in quanto non correlato ad altri disturbi evolutivi del bambino; i disturbi del comportamento, come il disturbo oppositivo provocatorio (ODD) e il deficit di attenzione/iperattività (ADHD); i disturbi della coordinazione motoria che si manifesta quando le prestazioni in compiti di coordinazione motoria, fine o grossolana, sono significativamente al di sotto del livello atteso rispetto all'età e allo sviluppo intellettuale. I deficit cognitivi e le difficoltà di apprendimento scolastico sono la complicità neurologica più comune nella NF1 durante

l'infanzia. Inoltre c'è un aumento della frequenza di ritardo mentale(inteso come Full-Scale inferiore a 70) in bambini con NF1, rispetto alla popolazione generale. Il campione dello studio oggetto comprende cinquanta soggetti (24 maschi, 26 femmine) afferiti al Policlinico negli ultimi sedici anni, attualmente in follow-up presso l'unità operativa di Neuropsichiatria Infantile, di età compresa tra i tre e i ventuno anni. Tra questi cinquanta, trentatré pazienti con analisi genetica positiva alla mutazione del gene NF1 e diciassette con diagnosi clinica di NF1 posta in accordo con i criteri stilati dalla *National Institutes of Health Consensus Development Conference nel 1987* e analisi genetica in corso. Per la valutazione dei disturbi neuropsichiatrici sono state usate delle scale: la Scala Bayley dello sviluppo infantile(normalizzata per l'età 1-49 mesi); la Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Revised (età di utilizzo 2,5-7,25); la Wechsler Intelligence Scale for Children IV(per le età 6-16 anni); la Leiter International Performance Scale- Revised (per la misura dell'abilità cognitiva in bambini e adolescenti dai due ai venti anni, con ritardo cognitivo e disturbi verbali; pone l'accento sulla valutazione dell'intelligenza fluida). La valutazione del disturbo specifico del linguaggio, dell'impaccio motorio e del disturbo del comportamento è stata approfondita durante le visite ambulatoriali attraverso una attenta anamnesi ed esame obiettivo. Le analisi statistiche sono state condotte calcolando gli intervalli di confidenza al 95% adattati alla numerosità del campione, utilizzando il test z per le frequenze, in modo da individuare range esatti per i vari disturbi, successivamente confrontati con le statistiche della popolazione generale, e il test esatto di Fischer che è risultato significativo per le associazioni “disabilità intellettiva lieve-disturbo del comportamento” (ovvero la possibilità di sviluppare un disturbo del comportamento in un paziente con ritardo mentale) e “ritardo nell'acquisizione delle tappe dello sviluppo psicomotorio-disabilità intellettiva lieve”; non significativo nelle associazioni “ritardo nell'acquisizione delle TSPM-impaccio motorio” e “disturbo del linguaggio-impaccio motorio”. Per quanto riguarda la neuroimaging: trentasei pazienti hanno effettuato una RM encefalo (in 15 casi sono stati evidenziati focolai iperintensi in T2, in 5 casi presenza di lesioni amartomatose, in un caso un glioma del chiasma ottico, in un paziente un neurofibroma plessiforme in sede cervicale). Dall'esame obiettivo è stata riscontrata macrocefalia in otto pazienti su cinquanta; neurofibromi cutanei in cinque pazienti e i noduli di Lisch in tre pazienti. Dalle analisi delle valutazioni neuropsichiatriche sono stati riscontrati: disabilità intellettiva lieve in dieci casi su cinquanta, rispetto al 3% nella popolazione generale; ritardo del linguaggio del linguaggio isolato in due casi su cinquanta, rispetto al 3% nella popolazione generale; disturbi del linguaggio in dodici casi su cinquanta, rispetto al 7-8% nella popolazione generale; disturbi del comportamento in quattro casi su cinquanta, rispetto al 3-5% nella popolazione generale; impaccio motorio in tredici casi su cinquanta, rispetto al 6% nella popolazione generale; ritardo nell'acquisizione delle TSPM in sette casi su cinquanta, rispetto al 4% nella popolazione generale; iperattività in sette casi su cinquanta, rispetto al 3% nella popolazione generale; in nessun bambino sono stati riscontrati segni di disturbi dello spettro autistico. La letteratura sul fenotipo cognitivo della NF1 è ogni anno in espansione e ciò porta da un lato ad una maggiore chiarezza e ampliamento delle conoscenze e dall'altro ad una crescente confusione riguardo alla natura dei disturbi neuropsichiatrici associati alla patologia. Ad ogni modo emerge l'evidenza che il campione dello studio oggetto abbia un tasso di prevalenza dei disturbi analizzati superiore rispetto alla popolazione generale, sebbene si tratti soltanto di gradi lievi. Pertanto tutti i bambini con NF1 dovrebbero effettuare un controllo completo e approfondito delle capacità cognitive, quando cominciano la scuola o anche prima. Infatti la NF1 è una malattia genetica con una cospicua variabilità fenotipica e l'eterogeneità cognitiva sembra essere la più grande variabile nelle manifestazioni cliniche del disturbo. I caregiver, quindi, dovrebbero partecipare ai bisogni psicoeducativi dei pazienti con NF1 e favorire la messa in atto di quelle strategie terapeutiche utili al miglioramento di alcuni deficit. Infatti il dato riscontrato nello studio avvalorava l'utilità di questa raccomandazione, dato che i pazienti in trattamento logopedico e/o psicomotorio (16 su 50) hanno mostrato miglioramenti.