

Dipartimento di Medicina
U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica
Direttore: Prof. Franco Franceschini
Centro di Riferimento Regionale
per lo Studio e la Cura delle Malattie del Connettivo
Piazzale Spedali Civili, 1-25123 Brescia
DH TEL. 030/3995862
Tel. 0303995487-488 Fax 0303995085
Email: reumatologia.immunologia@asst-spedalivicivi.it

Facoltà di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali
Cattedra di Reumatologia
Scuola di Specializzazione in Reumatologia
Direttore: Prof. Franco Franceschini

L'outcome neuropsichiatrico dei bambini nati da madri affette da Sclerosi Sistemica: uno studio multidisciplinare.

La presente proposta di progetto rappresenta un'estensione del progetto di ricerca risultato vincitore del Bando GILS 2019, presentato dalla Dr.ssa Maria Grazia Lazzaroni dal titolo "La salute delle donne nelle pazienti affette da SSc e l'outcome a lungo termine dei figli di madri affette da SSc".

Lo studio originale prevede la valutazione della salute delle donne affette da SSc tramite una revisione della letteratura e la preparazione e somministrazione di un questionario ad hoc inerente alle problematiche ginecologiche. Una seconda parte riguarda la salute dei figli nati da madri affette da SSc, da indagare tramite un questionario ed eventualmente una proposta di valutazione Neuropsichiatrica Infantile (NPI).

Per estendere quest'ultima parte dello studio, questo progetto si proporrebbe di sottoporre invece in modo sistematico i figli di madri SSc che accettino di partecipare, ad una valutazione specialistica NPI.

Il razionale si basa su osservazioni presenti in letteratura inerenti l'outcome NPI di figli di madri affette da un'altra connettivite sistemica: il Lupus Eritematoso Sistemico (LES). È stato infatti riportato un possibile aumento dei disturbi specifici dell'apprendimento (DSA) ed un aumentato ricorso a servizi sociali di supporto da parte di questi bambini. I DSA sono caratterizzati da difficoltà in alcune aree specifiche dell'apprendimento come le abilità di lettura, di scrittura, di calcolo. Tali disturbi si manifestano in soggetti con normali livelli intellettivi ed adeguata opportunità di apprendimento, in assenza di disturbi neuromotori o sensoriali o disturbi significativi della sfera emotiva o psicopatologica preesistenti. Diversi fattori sono stati chiamati in causa per spiegare una possibile aumentata frequenza di DSA in questi bambini: il ruolo di auto-anticorpi materni o di farmaci assunti durante la gravidanza, nonché fattori sociali e familiari determinati dall'interazione con una madre affetta da una patologia cronica.

A tal proposito la nostra UO, in collaborazione con la UO di Neuropsichiatria infantile della ASST Spedali Civili di Brescia (diretta dalla Prof.ssa Maria Elisa Fazzi) ha condotto negli ultimi anni uno studio prospettico sui figli nati da madri affette da LES/Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi. Questo ha permesso di evidenziare, tramite test specifici condotti nell'ambito di una valutazione specialistica NPI, un possibile incremento di lievi disturbi del comportamento in questi bambini.

Il presente studio si propone pertanto di raccogliere dati riguardanti i bambini nati da madri affette da SSc attraverso valutazioni specialistiche Neuropsichiatriche infantili, che includano questionari creati ad hoc e valutazioni cliniche ambulatoriali con esame neurologico, osservazione di gioco, test di sviluppo delle funzioni cognitive e neuropsicologiche.

Le valutazioni neuropsichiatriche verranno condotte in tre fasi, di seguito descritte.

Dipartimento di Medicina
U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica
Direttore: Prof. Franco Franceschini
Centro di Riferimento Regionale
per lo Studio e la Cura delle Malattie del Connettivo
Piazzale Spedali Civili, 1-25123 Brescia
DH TEL. 030/3995862
Tel. 0303995487-488 Fax 0303995085
Email: reumatologia.immunologia@asst-spedalivicivi.it

Facoltà di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali
Cattedra di Reumatologia
Scuola di Specializzazione in Reumatologia
Direttore: Prof. Franco Franceschini

FASE 1: viene eseguita per tutti i bambini. Questa comprende diverse valutazioni:

- **questionario creato *ad hoc*** per questo studio da sottoporre alle madri, inerente allo sviluppo neuro-evolutivo del figlio. Questo include: l'andamento della gravidanza e del parto, l'anamnesi familiare e lo sviluppo delle funzioni adattative del bambino nei primi tre anni di vita, con particolare riferimento al ritmo sonno-veglia, lo sviluppo motorio e comunicativo - linguistico. Inoltre, verranno ricercate eventuali disarmonie o ritardi nello sviluppo motorio, patologie neurologiche o psichiatriche dell'età evolutiva e, nei bambini in età scolare, informazioni sulle performance scolastiche e l'apprendimento degli automatismi di lettura, scrittura e calcolo.

- **valutazione neuromotoria**, tramite esame neurologico secondo il **modello Touwen**, ponendo particolare attenzione all'eventuale presenza di disfunzioni neurologiche minori in base all'età del bambino e alle abilità emergenti. I soggetti arruolati verranno classificati nelle seguenti categorie: - esame neurologico normale; - impaccio motorio, valutato attraverso le prove di coordinazione motoria fine e le abilità prussiche, - esame neurologico patologico. In tutti i bambini fino all'età scolare l'esame neurologico sarà integrato con osservazioni di gioco libero mentre gli adolescenti sosterranno un colloquio libero in assenza dei genitori.

- **valutazione di disturbi emotivi o comportamentali**, tramite i **questionari Child Behavior Checklist (CBCL)**, che permettono una descrizione del repertorio comportamentale ed emotivo del bambino attraverso i resoconti forniti da genitori e/o insegnanti, per valutare la presenza di condotte potenzialmente problematiche elencate in scale comportamentali.

- **valutazione cognitiva**, attraverso **test psicometrici standardizzati intellettivi della serie Wechsler**, che sono strumenti clinici per la valutazione dell'abilità intellettiva del soggetto. La performance del soggetto valutato viene sintetizzata in tre punteggi: QI verbale (QIV), QI di performance (QIP) e QI totale (QIT).

FASE 2: eseguita solo nei bambini con un possibile profilo di rischio per disturbi neuro-evolutivi, in cui verranno eseguiti approfondimenti anamnestici e la eventuale conferma diagnostica avverrà in conformità con le classificazioni internazionali attualmente in uso per i più comuni disturbi neurologici dell'età evolutiva.

I soggetti in età scolare con precedente diagnosi di disturbo specifico dell'apprendimento (DSA) o con dati anamnestici evocativi di difficoltà nella lettura, scrittura o nell'area delle abilità matematiche, verranno sottoposti a una valutazione degli apprendimenti.

FASE 3: i soggetti in cui sia stato confermato profilo cognitivo patologico o discrepante oppure uno o più disordini neuro-evolutivi saranno sottoposti a ulteriori **approfondimenti neuropsicologici mediante test NEPSY**, che è stata creata per analizzare lo sviluppo neuropsicologico in età evolutiva, prescolare e scolare. Vengono individuati 6 differenti domini cognitivi, che si rifanno a prove differenti in funzione dell'età: Attenzione e funzioni esecutive, Linguaggio, Memoria, Funzioni senso motorie, Percezione sociale, elaborazione visivo-spaziale.

Dipartimento di Medicina
U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica
Direttore: Prof. Franco Franceschini
Centro di Riferimento Regionale
per lo Studio e la Cura delle Malattie del Connettivo
Piazzale Spedali Civili, 1-25123 Brescia
DH TEL. 030/3995862
Tel. 0303995487-488 Fax 0303995085
Email: reumatologia.immunologia@asst-spedalivicivi.it

Facoltà di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali
Cattedra di Reumatologia
Scuola di Specializzazione in Reumatologia
Direttore: Prof. Franco Franceschini

Il progetto verrà svolto e coordinato dalla Dr.ssa Lazzaroni e procederà anche durante il suo periodo di soggiorno all'estero. Collaboreranno infatti al progetto altri Colleghi della UO di Reumatologia e Immunologia Clinica ed in particolare la Dr.ssa Cecilia Nalli, che negli ultimi anni ha condotto e portato a termine studi su bambini nati da madri affette da LES, sempre in stretta collaborazione con i Colleghi della Neuropsichiatria Infantile.

Bibliografia

Lahita, R. G. (1988). *Systemic lupus erythematosus: learning disability in the male offspring of female patients and relationship to laterality*. *Psychoneuroendocrinology*, 13(5), 385-396.

Ross, G., Sammaritano, L., Nass, R., & Lockshin, M. (2003). *Effects of mothers' autoimmune disease during pregnancy on learning disabilities and hand preference in their children*. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 157(4), 397-402.

Marder, W., Ganser, M. A., Romero, V., Hyzy, M. A., Gordon, C., McCune, W. J., & Somers, E. C. (2013). *In utero azathioprine exposure and increased utilization of special educational services in children born to mothers with systemic lupus erythematosus*. *Arthritis care & research*, 65(5), 759-766.

Lazzaroni, M.G., Crisafulli, F., Nalli, C., Andreoli, L., Galli, J., Fazzi, E., Tincani A., *Neuropsychiatric outcome of children born to Systemic Lupus Erythematosus (SLE) women with in utero exposure to Azathioprine: a single centre experience*. Poster 0177, CORA Congress 2019, Firenze 14-16 March.

Brucato, A., Astori, M. G., Cimaz, R., Villa, P., Destri, M. L., Chimini, L., et al. (2006). *Normal neuropsychological development in children with congenital complete heart block who may or may not be exposed to high-dose dexamethasone in utero*. *Annals of the rheumatic diseases*, 65(11), 1422-1426.

Neri, F., Chimini, L., Bonomi, F., Filippini, E., Motta, M., Faden, D., et al. (2004). *Neuropsychological development of children born to patients with systemic lupus erythematosus*. *Lupus*, 13(10), 805-811.

Nacinovich, R., Galli, J., Bomba, M., Filippini, E., Parrinello, G., Nuzzo, M., et al. (2008). *Neuropsychological development of children born to patients with antiphospholipid syndrome*. *Arthritis Care & Research*, 59(3), 345-351.