

OUTCOME NEUROEVOLUTIVO NEI FIGLI DI DONNE CON PATOLOGIE AUTOIMMUNI SISTEMICHE E POSITIVITÀ PER ANTICORPI ANTI-β2GPI

Neurodevelopmental outcome of children born to mothers with systemic autoimmune diseases and positive for antibodies against β2GPI

A. Iodice¹, C. Nalli², S. Micheletti^{1, 3}, L. Andreoli², A. Tincani², E. Fazzi¹

¹ U.O. di Neuropsichiatria Infantile, Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia;

² U.O. di Reumatologia ed Immunologia Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali Università degli Studi di Brescia; ³ Laboratorio di Psicologia Sperimentale e Neuroscienze Cognitive, Università di Pavia

RIASSUNTO

Le giovani donne affette da sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) o lupus eritematoso sistemico (LES), che si trovano ad affrontare una gravidanza, presentano maggior rischio di nascite premature. Esistono poche informazioni riguardo gli effetti della patologia materna e degli anticorpi anti-fosfolipidi (aPL) sullo sviluppo a breve e lungo termine dei loro figli.

Obiettivi. Il presente studio si propone di valutare il profilo neuroevolutivo di bambini nati da madri con LES o APS per stabilire se vi sia un maggior rischio di eventuali disturbi neurologici o del neurosviluppo e identificare i fattori che potrebbero influire nella loro genesi.

Metodi. Sono stati selezionati bambini nati da madri con LES o APS ed inclusi nello studio sulla base del riscontro di valori materni positivi per anticorpi anti-β2GPI durante la gravidanza. Sono stati valutati 40 soggetti di età media 7 anni e 6 mesi tramite questionari anamnestici, questionari sul comportamento, valutazione clinica, test intellettivi; dove necessario si è proceduto ad approfondimenti diagnostici neuropsicologici e strumentali.

Risultati. Sono stati riscontrati disturbi del sonno nel 30%, disturbi emotivi o comportamentali nel 32%, disturbi specifici dell'apprendimento (DSA) nel 12,5% ed epilessia nel 10%.

SUMMARY

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Antiphospholipid Antibody Syndrome (APS) are systemic autoimmune disease that primarily affect woman of child-bearing-age. Pregnancies in these patients are often complicated by prematurity, related to the presence of antiphospholipid antibodies (aPL). Maternal aPL (IgG isotype) could theoretically reach fetal brain. Whether this can have an effect on brain, influencing neurodevelopment is still debated.

Objectives. To evaluate the long-term neurodevelopmental outcome in children born to mothers with SLE or APS in order to recognize potential risk factors.

Methods. We included children born to mothers with SLE or APS with IgG anti-β2GPI positivity during pregnancy. We investigated 40 children (median age 7,5 years-old). The evaluation was performed as follow: questionnaires regarding neurodevelopmental history and behaviour, clinical and cognitive evaluation; when necessary instrumental and neuropsychological investigations were assessed.

Results. We identified sleep disorders (30%), behavioural or mood problems (32%), specific learning disorders (12,5%) and epilepsy (10%).

INTRODUZIONE

L'avanzamento delle conoscenze in ambito reumatologico, ostetrico e neonatale ha permesso alle giovani donne affette da patologie autoimmuni sistemiche di portare a termine con successo un numero maggiore

di gravidanze rispetto al passato, migliorando significativamente la loro qualità di vita. Di pari passo con questi progressi stanno emergendo aspetti precedentemente poco considerati, riguardanti gli effetti della patologia materna sullo sviluppo a breve e lungo

PAROLE CHIAVE

Patologie autoimmuni sistemiche - Anti-β2GPI - Outcome neuroevolutivo - Disturbi del sonno - Epilessia - Disturbi specifici dell'apprendimento

KEY WORDS

Systemic autoimmune diseases - anti-β2GPI - Neurodevelopmental outcome - Sleep disorders - Epilepsy - Specific learning disabilities

termine dei figli. Il percorso neuroevolutivo di questi bambini potrebbe essere ostacolato da diversi fattori che intervengono durante la gravidanza, nel momento del parto o dopo la nascita. *Numerosi autori suggeriscono di non soffermarsi solo sulla presenza o meno di eventuali complicanze trombotiche alla nascita (e.g. nei rari casi di sindrome da anticorpi antifosfolipidi neonatale) e di seguire questi bambini nel tempo*¹. *Differenti lavori orientano verso un alto rischio di disturbi specifici dell'apprendimento (DSA), disturbi della memoria ed iperattività nei bambini figli di madri con lupus eritematoso sistemico (LES) o con sindrome anticorpi antifosfolipidi (APS)*^{2 3}.

Tali segnalazioni ancora poco numerose e disomogenee richiedono maggiori verifiche con metodiche di valutazione condivise.

Negli ultimi anni l'attenzione dei ricercatori si è focalizzata sui possibili effetti sul neurosviluppo dovuti agli anticorpi antifosfolipidi (aPL). Infatti *gli aPL ed in particolare gli anti- β 2GPI non sarebbero soltanto responsabili di fenomeni trombotici nelle patologie autoimmuni, ma potrebbero essere direttamente coinvolti anche nelle manifestazioni neurologiche non trombotiche*⁴.

*Studi sperimentali in vitro hanno dimostrato un abbassamento della soglia epilettogena operata da alcune categorie di aPL attraverso il legame con la β 2GPI localizzata sulla superficie cellulare dei neuroni, mentre nei roditori immunizzati per la β 2GPI, sono documentate variazioni comportamentali come iperattività ed aumento dei livelli di arousal, oltre che disturbi cognitivi e di memoria*⁵.

Tuttavia, mentre l'azione patogena degli anti- β GPI sul SNC è stata confermata nelle forme conclamate di APS o LES² non ci sono ancora chiare evidenze sugli effetti derivanti dall'esposizione transitoria degli autoanticorpi durante la gravidanza e nei primi mesi di vita.

La genesi di eventuali disordini neuroevolutivi potrebbe dipendere anche da altri fattori sempre riconducibili alla patologia materna tra i quali, l'interazione dei farmaci somministrati alle madri durante la gravidanza, il condizionamento psicologico e ambientale derivante dalla patologia cronica, ma soprattutto l'occorrenza di basso peso alla nascita e prematurità. Numerosi dati in letteratura infatti, confermano il maggior rischio di prematurità nelle donne con quadri spe-

cifici di patologie autoimmuni sistemiche, in particolar modo nel caso abbiano assunto terapia steroidea ad alte dosi durante la gravidanza⁶. Traendo origine dagli studi sperimentali, su un piano teorico gli anti- β 2GPI potrebbero partecipare alla genesi di possibili sequele neuroevolutive attraverso meccanismi diretti ed indiretti. In epoca fetale si verifica un passaggio transplacentare degli anticorpi della classe IgG, sebbene in una quota pari al 30% dei valori materni durante il terzo trimestre di gravidanza. Durante questo periodo, la presenza di una barriera ematoencefalica ancora immatura potrebbe favorire il passaggio degli autoanticorpi ed il conseguente legame diretto sulla superficie dei neuroni. Inoltre gli anti- β 2GPI, che sono verosimilmente in grado di legare il trofoblasto e di impedire una efficace placentazione, potrebbero, attraverso questo meccanismo, causare parto pretermine e prematurità o basso peso alla nascita⁷.

OBIETTIVI

Il presente studio si propone di valutare in modo trasversale lo sviluppo neuroevolutivo di un campione omogeneo di soggetti nati da madri con patologie autoimmuni sistemiche e positive per anticorpi anti- β 2GPI, verificando l'incidenza di disordini neuroevolutivi rispetto alla popolazione generale, analizzandoli in funzione della positività anticorpale nelle madri durante la gravidanza e della prematurità. La sperimentazione clinica è stata condotta in collaborazione con il servizio di Reumatologia e Immunologia Clinica nel rispetto dei codici etici internazionali ed approvata dal comitato etico locale.

SOGGETTI E METODI

Per lo studio sono stati selezionati i figli di donne affette da malattie sistemiche autoimmuni seguite, durante la gravidanza, presso la U.O.C. di Reumatologia ed Immunologia Clinica e la Ostetricia degli Spedali Civili di Brescia. Lo studio dei soggetti individuati sulla base dei criteri d'inclusione è avvenuto attraverso una valutazione trasversale retrospettiva ed ha richiesto un follow-up di almeno 6 mesi per il completamento degli approfondimenti diagnostici necessari.

Criteri di inclusione:

- positività materna per anticorpi di classe IgG anti-β2GPI durante il terzo trimestre di gravidanza determinati tramite metodica ELISA;
- Età maggiore a 3 anni.

Sulla base dei criteri di selezione sono stati arruolati 40 soggetti in età evolutiva, figli di 27 donne: 19 soggetti di genere femminile e 21 di genere maschile. La media età del campione è risultata 7 anni e 6 mesi (range di età tra 3 e 18 anni; deviazione standard 3,93).

a) Il percorso di valutazione del profilo neuroevolutivo per ogni soggetto ha previsto:

- Valutazione clinica ed anamnestica: questionari anamnestici, questionari strutturati sul repertorio emotivo comportamentale Child Behavior Checklist (CBCL)⁸, esame obiettivo neurologico;
- Valutazione del livello intellettivo: test della serie Wechsler in base all'età (WPPSI III, WISC III, WAIS-R);
- Conferma diagnostica: indagini strumentali (Neuroimaging, EEG) e laboratoristici per la conferma diagnostica di patologie o disturbi neurologici; i soggetti in età scolare a partire dal secondo anno della scuola primaria e con storia positiva per disturbi dell'apprendimento sono stati sottoposti test DSA (dislessia, disortografia, discalculia) secondo le modalità proposte dalle linee guida nazionali⁹.

b) Sulla base dei dati forniti in letteratura sono state analizzate le informazioni più significative riguardanti l'outcome neuroevolutivo dei soggetti arruolati e valutate in funzione della presenza o meno di un parto prematuro. È stata condotta una preliminare analisi statistica descrittiva sul campione analizzato, calcolando gli indici di posizione (media) e di variabilità o dispersione (deviazioni standard) di tutte le variabili indagate. I punteggi ai singoli test proposti sono stati trasformati in punti standard e punti T. Per quanto concerne la definizione di quadri clinici diagnosticati senza l'utilizzo di test o questionari le variabili di riferimento sono state dicotomizzate (presenza/assenza di patologia).

RISULTATI

All'interno della popolazione inclusa nello studio nel 30% dei soggetti (12/40) è stata documentata una nascita pretermine (PT): 9 soggetti sono nati tra le 32

e le 36 settimane, 2 soggetti tra le 31 e le 28 settimane, mentre solo uno è nato durante la 27^a settimana. Nel 20% dei casi (8/40) avevano un basso peso per età gestazionale alla nascita.

Il 42,5% del campione esaminato (17/40) durante la raccolta anamnestica presentava informazioni suggestive per una o più problematiche neuroevolutive come difficoltà scolastiche o neuropsicologiche (10%), disordini di tipo neurologico (35%) e/o comportamentali (30%).

Attraverso la valutazione neurologica e le osservazioni di gioco nel 15% dei soggetti (6/40) è stato osservato un lieve impaccio motorio nelle abilità prassiche, mentre in 1 caso (2,5%) sono stati obiettivati segni neurologici compatibili con emiparesi sinistra. Tramite i questionari CBCL il 7,5% dei soggetti (3/40) ha ottenuto un punteggio T oltre la soglia (> 70) per problematiche comportamentali esternalizzanti. Nel 25% dei soggetti, sono stati osservati punteggi positivi per problematiche di tipo internalizzante.

I risultati ottenuti attraverso le valutazioni cognitive, tramite le scale Wechsler, hanno mostrato un livello di abilità intellettive globali adeguate ai parametri di riferimento normativi per età; solo in un caso il quoziente intellettivo totale è risultato inferiore a 70. Analizzando il profilo cognitivo sono state identificate disarmonie significative (calcolate secondo livello di confidenza ,05 con correzione di Bonferroni) tra quoziente intellettivo verbale (QIV) e quoziente intellettivo di performance (QIP) nel 22,5% dei casi (9/40): 7 (17,5%) hanno mostrato abilità significativamente più alte nelle prove verbali (QIV > QIP) mentre in 2 soggetti (5%) sono state riconosciute migliori abilità nelle prove visuomotorie (QIV < QIP). Analizzando il risultato alle singole prove dei soggetti con profilo cognitivo QIV>QIP è possibile riconoscere una caduta specifica in "cifrario" (71%) e "disegno con i cubi" (57%), mentre i punteggi più alti sono stati ottenuti in "somiglianze" (57%) e "vocabolario" (86%).

Dopo opportuno approfondimento diagnostico strumentale è stato possibile confermare la diagnosi di disturbi del sonno (parasonnie 25% o insonnia 5%) nel 30% (12/40) dei soggetti¹⁰, epilessia (4/40) o crisi epilettiche dell'infanzia (1/40) nel 12,5% dei casi¹¹, cefalea primaria nel 7,5% e paralisi cerebrale infantile in un soggetto (2,5%); in quest'ultimo,

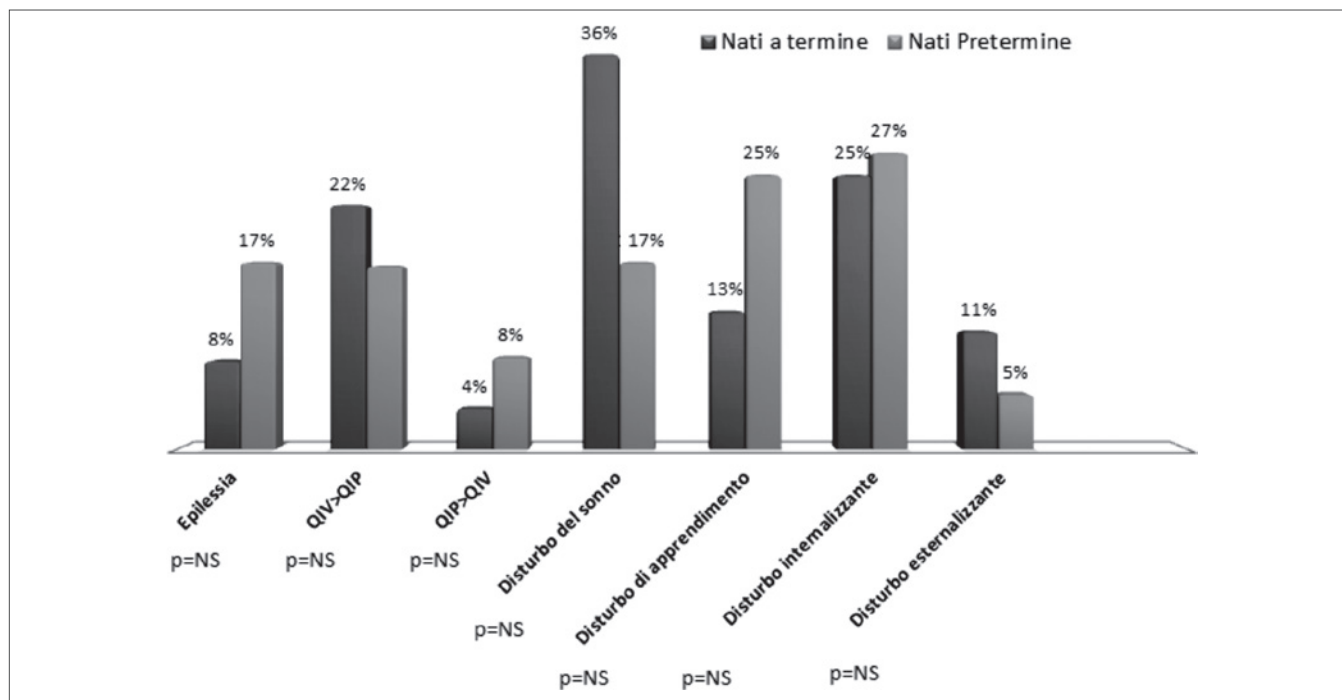


Fig. 1. Confronto dei risultati tra la popolazione dei nati a termine e dei nati prematuri. Nessuna delle variabili prese in esame mostra significatività statistica tra i due gruppi.

il quadro immunologico alla nascita era compatibile con APS neonatale.

Tra i soggetti in età scolare è stato possibile stabilire una diagnosi di DSA, secondo i criteri previsti dalla Consensus Conference, nel 12,5% dei casi (2/16) ed in un caso (7,5%) di disturbo dell'apprendimento non specifico alla luce di un QIT < 70°.

Attraverso uno studio di correlazione non emergono associazioni tra i profili clinici osservati (variabili dicotomizzate: epilessia, disturbo del sonno, DSA; variabili con punteggi standard: test intellettivi e CBCL) e la pregressa prematurità. In particolare non esistono differenze statisticamente significative tra i disturbi emersi nei PT e nei NT (Fig. 1). Attraverso una regressione lineare semplice è stata confermata unicamente la correlazione tra età gestazionale dei soggetti e i punteggi al test intellettivo globale; infatti la variabile "età gestazionale" è in grado di predire circa il 10% della varianza del quoziente intellettivo ($F(1,37) = 4,44$; $p < ,05$).

Procedendo con un'analisi descrittiva a partire da un disturbo del sonno sono state identificate alte percentuali

di soggetti con profilo cognitivo discrepante a favore del verbale (7/12 pari al 58,3%) e di disturbi internalizzanti (5/12 pari al 41,7%). Ad un confronto di medie tramite T di Student, i soggetti con disturbo del sonno mostrano una disarmonia QIV > QIP in misura significativa ($T_{(37)} = -3,612$; $p = ,001$).

Mediante calcolo del coefficiente di Pearson, la variabile "disarmonia QIV > QIP" correla positivamente con la presenza di "disturbi internalizzanti" ($r^2 = 0,329$; $p < ,05$).

È stata quindi operata una regressione lineare multipla con fattore dipendente il "Disturbo internalizzante" e predittori il "disturbo del sonno" o la "disarmonia QIV > QIP". I risultati mostrano che il "disturbo del sonno" è la variabile in grado di predire maggiormente il punteggio al questionario sui disturbi internalizzanti ($\beta = 0,359$; $p < ,05$). Secondo il modello emerso dallo studio statistico la presenza di un disturbo del sonno è associata ad un profilo cognitivo QIV > QIP e predittiva della presenza di un disturbo internalizzante.

DISCUSSIONE

Sebbene sia chiaro che i figli di donne con patologie autoimmuni sistemiche non corrano un rischio maggiore di ammalarsi della stessa patologia materna, sembra opportuno non soffermarsi all'immediato periodo neonatale e monitorare il loro percorso neuroevolutivo nel tempo.

In linea con i precedenti studi viene confermato un maggior rischio di prematurità nelle donne con LES o APS che nel nostro campione è circa 3 volte superiore alla prevalenza calcolata nella popolazione normale (5-9%)⁶.

Un aspetto interessante relativo ai risultati ottenuti dalle scale Wechsler è l'osservazione di un profilo cognitivo disarmonico nel 23% dei soggetti valutati con valori significativamente più alti nell'indice verbale rispetto a quello di performance nel 18% dei casi.

All'interno del campione, nei bambini e adolescenti in età scolare sono state confermate alte percentuali di DSA (12,5%); in linea con studi precedenti sui figli di madri con LES o APS; tale valore risulta sensibilmente più alto se confrontato con i dati di prevalenza della popolazione in età evolutiva per la lingua italiana (percentuali tra il 2,5 e il 3,5%)⁹.

Nei soggetti valutati durante lo studio, è stata osservata un'alta frequenza di epilessia (10%) o crisi epilettiche (2,5%). Nonostante i numerosi contributi scientifici a favore di una relazione tra epilessia ed aPL, tale aspetto non è mai stato descritto in letteratura nei figli di madri con APS, LES o altre patologie autoimmuni¹². Secondo i più aggiornati studi di meta-analisi è possibile riconoscere una prevalenza di circa 4,5-5 su 1000 bambini e adolescenti in Europa o nei paesi sviluppati¹³. Se confrontati con i nostri risultati, il rischio di presentare epilessia nei soggetti del gruppo in esame diventa quasi 20 volte superiore rispetto alla popolazione europea di pari età. L'assente riscontro di epilessia nei precedenti lavori riguardanti i figli di madri con patologie autoimmuni sistemiche probabilmente dipende dai criteri d'inclusione del campione e dalle modalità di valutazione dei soggetti, fino ad ora, concentrate sugli aspetti neuropsicologici.

All'interno della popolazione di studio sono stati osservati disturbi del sonno (30%) e più frequentemente parasonnie nel 25%. In letteratura esistono valori

notevolmente discordanti relativi ai dati di prevalenza dei disturbi del sonno in età pediatrica, che variano secondo le caratteristiche del campione e dei criteri con i quali sono diagnosticati¹⁴. Nei soggetti valutati i disturbi del sonno presentano caratteristiche di persistenza o ricorrenza oltre a chiare correlazioni statistiche con disturbi internalizzanti e disarmonie nel profilo cognitivo. È possibile pertanto escludere che le parasonnie osservate si comportino come un evento parafisiologico e non significativo nella crescita di questi bambini.

In uno studio recente è stato suggerito un modello che a partire da "un disturbo della maturazione del sonno" si esprime con uno spettro fenotipico eterogeneo all'interno del quale è possibile riconoscere disturbi neurobiologici di grado variabile¹⁵.

Concludendo, le percentuali emerse nel nostro campione se messe a confronto con i dati di prevalenza della popolazione generale permettono di delineare una popolazione con maggior vulnerabilità verso disordini neurobiologici, come disturbi del sonno, crisi epilettiche e disturbi specifici dell'apprendimento.

Il profilo neuroevolutivo osservato suggerisce una possibile azione della patologia materna sulla maturazione dei processi di regolazione del sonno e indirettamente sulle funzioni cognitive superiori.

La prematurità, se considerata singolarmente, non è in grado di giustificare i quadri clinici osservati nel nostro studio. L'interpretazione dei risultati non può prescindere dall'attenta analisi di un complesso modello multifattoriale, che oltre alla presenza di una pregressa prematurità tenga conto della partecipazione di titoli elevati di aPL materni (non solo di anti-β2Glicoproteina I), dei farmaci assunti in gravidanza e di fattori ambientali derivanti dagli stress della patologia cronica materna. Prima di attribuire un effetto patogeno agli anticorpi anti-β2Glicoproteina I è necessario uno studio più accurato dei profili immunologici e delle altre variabili agenti sul neurosviluppo.

Ringraziamenti

Si ringraziano i colleghi Andrea Lojacono del servizio di Ostetricia e Mario Motta del servizio di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale degli Spedali Civili di Brescia. Si ringraziano inoltre le famiglie per la collaborazione ed il prezioso contributo alla ricerca.

Bibliografia

- ¹ Mekinian A, Lachassinne E, Nicaise-Roland P, et al. *European registry of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome*. *Ann Rheum Dis* 2013;72:217-22.
- ² Naciovich R, Galli J, Bomba M, et al. *Neuropsychological development of children born to patients with antiphospholipid syndrome*. *Arthritis & Rheumatism* 2008;59:345-51.
- ³ Urowitz MB, Gladman DD, MacKinnon A, et al. *Neurocognitive abnormalities in offspring of mothers with systemic lupus erythematosus*. *Lupus* 2008;17:555-60.
- ⁴ De Groot PG, Urbanus RT. *The significance of autoantibodies against β 2-glycoprotein I*. *Blood* 2012;120:266-747.
- ⁵ Katzav A, Shoenfeld Y, Chapman J. *The pathogenesis of neural injury in animal models of the antiphospholipid syndrome*. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2010;38:196-200.
- ⁶ Andreoli L, Fredi M, Nalli C, et al. *Pregnancy implications for systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome*. *J Autoimmun* 2012;1-12:107.
- ⁷ Nalli C, Iodice A, Andreoli L, et al. *The effects of lupus and antiphospholipid antibody syndrome on foetal outcomes*. *Lupus* 2014;23:507-17.
- ⁸ Achenbach TM, Becker A, Döpfner M, et al. *Multicultural assessment of child and adolescent psychopathology with ASEBA and SDQ instruments: research findings, applications, and future directions*. *J Child Psychol Psychiatry* 2008;49:251-75.
- ⁹ *Disturbi specifici dell'apprendimento*. Documento d'intesa, PARCC, 1 febbraio 2011; consultabile al sito www.linee-guidadsa.it.
- ¹⁰ *International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual II ed. (ICSD-II)*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine 2005.
- ¹¹ Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. *Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE commission on classification and terminology, 2005-2009*. *Epilepsia* 2010;51:676-85.
- ¹² Cimaz R, Meroni PL, Shoenfeld Y. *Epilepsy as part of systemic lupus and systemic antiphospholipid syndrome (Huges syndrome)*. *Lupus* 2006;15:191-7.
- ¹³ Ngugi KA, Bottomley C, Kleinschmidt I, et al. *Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach*. *Epilepsia* 2010;51:883-90.
- ¹⁴ Laberge L, Tremblay RE, Vitaro F, et al. *Development of parasomnias from childhood to early adolescence*. *Pediatrics* 2000;106:67-74.
- ¹⁵ Nevsimalova S, Prihodova I, Kemlink D, et al. *Childhood parasomnias. A disorder of sleep maturation?* *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17:615-9.

CORRISPONDENZA

Alessandro Iodice, U.O. di Neuropsichiatria Infantile, Presidio Ospedale dei Bambini, Spedali Civili, p.le Spedali Civili 1, 25123 Brescia - E-mail: alle.iodice@gmail.com