

## CORRELAZIONE TRA DISTURBO DELLA REGOLAZIONE DELLA PROCESSAZIONE SENSORIALE E ANOMALIE DELLA SOSTANZA BIANCA CEREBRALE

### PREMESSE

Nel campo delle neuroscienze dello sviluppo le acquisizioni più recenti confermano la grande plasticità del sistema nervoso nei primi anni di vita, sia nel caso di sviluppo tipico che in presenza di anomalie genetiche o lesionali. La plasticità è maggiore nei cosiddetti “periodi critici”, in cui è maggiore la capacità da parte dell’ambiente di esercitare un’influenza positiva, ma potenzialmente anche negativa (“*maladaptive plasticity*”), sullo sviluppo del sistema nervoso (Cioni et al., 2011). Queste scoperte rendono sempre più rilevante nell’ambito della ricerca clinica e nell’organizzazione sanitaria il peso da attribuire alla diagnosi precoce ed al trattamento tempestivo delle disabilità dello sviluppo, dai disturbi motori a quelli sensoriali ed anche ai disordini della vita mentale e relazionale.

La ricerca nel campo della salute mentale infantile ha portato ad una importante trasformazione delle conoscenze dei disturbi psicopatologici precoci. Parallelamente grande attenzione è stata ed è rivolta ai cosiddetti disturbi “minori” dello sviluppo percettivo – motorio, tra i quali i disturbi della coordinazione motoria (DCD), il disturbo attentivo-percettivo-motorio (DAMP) ed il disturbo della regolazione della processazione sensoriale (DRPS), riconducibili nella maggior parte, se non nella totalità dei casi, ad una disfunzione nel processamento e/o nell’integrazione delle informazioni senso-percettive; questo aspetto rimanda ai concetti di “connettività” e di “sistema”, nella misura in cui non è necessaria una lesione macroscopicamente evidente per l’instaurarsi dei disturbi, ma è piuttosto ipotizzabile un disfunzionamento dei circuiti e dei fasci di fibre intra- ed interemisferiche che li sostengono.

Nel 2002 il gruppo della Hadders-Algra pubblicava un interessante lavoro sulle *disfunzioni neurologiche minori* ed asseriva l’esistenza certa di una correlazione tra queste e fattori avversi perinatali, la cui descrizione rimaneva tuttavia aspecifica.

L’ipotesi attuale è che da un danno cerebrale minimo origini la disfunzione cerebrale minima che determina la disfunzione neurologica minore. I quesiti che restano ancora irrisolti sono: cosa si intende per danno e/o disfunzione cerebrale minimi? Quanto la vulnerabilità individuale, presumibilmente genetica, è determinante nella presentazione di un quadro clinico piuttosto che un

altro a parità di epoca di insorgenza e topografia della lesione? E quanto l'ambiente incide attraverso meccanismi di tipo epigenetico? Attualmente la maggior parte degli studi neuroradiologici e clinici neuropsichiatrici sono rivolti all'individuazione di caratteristiche intensitometriche e morfologiche che permettano di associare specifici quadri di *neuroimaging* a determinati disordini dello sviluppo, col fine ultimo di incrementare la predittività delle lesioni ed anticipare la diagnosi e l'intervento terapeutico. Allo stesso tempo grande attenzione è rivolta alla ricerca dei cosiddetti "geni di suscettibilità" tipici di determinate patologie.

Nell'ambito dei disordini neuroevolutivi si colloca un quadro clinico la cui diagnosi è in costante aumento, il Disturbo della Regolazione della Processazione Sensoriale (DRPS), codificato nel manuale diagnostico CD:0-3. Esso viene definito come la "difficoltà del bambino di regolare il proprio comportamento, i propri processi fisiologici, sensoriali, attentivi, motori o affettivi e difficoltà ad organizzare uno stato di calma, di vigilanza o uno stato affettivo positivo"; per la diagnosi devono essere presenti difficoltà di processamento sensoriale, difficoltà motorie ed uno specifico pattern comportamentale, caratteristiche queste che consentono la definizione del "tipo" ipersensibile, iposensibile (con i relativi sottotipi) o impulsivo/disorganizzato.

Alla base della definizione del DRPS sono i lavori della D.ssa Anne Jean Ayres, terapeuta occupazionale con un PhD in psicologia dello sviluppo, che aveva sempre lavorato presso il Brain Research Institute alla Università di California in Los Angeles. Nel corso delle sue ricerche presso tale istituto coniò il termine di "disfunzione dell'integrazione sensoriale" per descrivere ciò che considerava alla base dei disturbi di apprendimento di cui si stava occupando. Tali lavori influenzarono proprio la stesura del sistema di classificazione CD:0-3 e della revisione CD:0-3R nella quale i disturbi di regolazione fanno chiaramente riferimento alle anomalie della processazione e integrazione sensoriale. Altro ambito di influenza è relativo alla presenza e natura dei disturbi delle percezioni sensoriali nei disturbi dello spettro autistico così come sullo sviluppo di diversi metodi di trattamento dei bambini "con bisogni speciali".

La pratica clinica ci ha portati ad ipotizzare un'associazione tra lesioni "minori" della sostanza bianca (SB) cerebrale e disturbi neuroevolutivi ad esordio precoce, che è stato l'oggetto della ricerca di seguito esposta.

## OBIETTIVI

Obiettivo principale del nostro lavoro è stato quello di dimostrare una correlazione tra lesioni diffuse non cistiche della sostanza bianca periventricolare (SBPV) ad insorgenza presumibilmente prenatale e determinati quadri patologici neuropsichiatrici ad esordio nella prima infanzia.

L'ipotesi è che tali anomalie della SBPV possano determinare un'alterazione dei sistemi di

connettività cerebrale con un ruolo patogenetico in alcuni disturbi neuroevolutivi ad insorgenza nei primi anni di vita, in particolare nel DRPS. A favore di questa ipotesi sono stati citati recenti lavori di neuroradiologia che, attraverso l'uso di tecniche di neuroimaging quali Risonanza Magnetica (RM) ad alta risoluzione e la trattografia, hanno dimostrato l'esistenza di una fitta rete di fibre di connessione intracerebrali e delle alterazioni di tratti o fasci di fibre corrispondenti ad immagini di RM convenzionale tipo iperintensità diffusa della SB (qui è come sostanza bianca in generale, non periventricolare) nelle sequenze FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery).

Ci pare inoltre interessante ipotizzare che insulti precoci, presumibilmente di carattere ipossico/ischemico, a carico della sottoplastra possano determinare alterazioni non tanto macroscopiche quanto piuttosto funzionali, intaccando una molteplicità di circuiti neurali che trovano nei neuroni della sottoplastra un importante punto di *relais* tra afferenze talamiche, tronco-encefaliche e sottocorticali ed efferenze principalmente indirizzate alla corteccia.

## MATERIALI E METODI

### Participants

Abbiamo condotto uno studio prospettico clinico e neuroradiologico su 20 bambini di età compresa tra 2 e 5 anni afferiti all'ambulatorio di neuropsichiatria infantile per... . Il campione è composto da bambini con diagnosi di DRPS (N = 10) e bambini non affetti (N = 10). Tutti i bambini sono nati tra la 36 e la 40 GW, con un peso alla nascita adeguato all'età gestazionale. Nessuno dei bambini ha storia di sofferenza perinatale documentata, con un indice di Apgar compreso tra 8 e 10 al 1° e 5° minuto.

### Procedure

La diagnosi di DRPS è stata effettuata secondo la classificazione diagnostica DC:0-3R, avendo escluso specifiche patologie visive o uditive in accordo con i criteri di inclusione; la valutazione clinica è stata integrata con l'esecuzione di esami neurofisiologici: i Potenziali Evocati (PE) visivi ed acustici dei bambini del gruppo sperimentale sono risultati alterati per modesto aumento delle latenze nella maggior parte di essi, mentre in 1 solo erano presenti anomalie epilettiformi all'EEG. Nei bambini sani non sono state riscontrate anomalie neurofisiologiche.

Tutte le analisi RM sono state effettuate utilizzando apparecchiatura RM Philips Intera 1,5 T; le immagini sono state acquisite in tecnica SE (*spin-echo*) e FAST-SE con ponderazioni in T1 e T2 multiplanari assiali, sagittali e coronali, senza e con infusione di mezzo di contrasto paramagnetico.

## Risultati

Come è illustrato in tabella 1, in 8 dei 10 bambini con DRPS l'indagine RM ha rivelato la presenza di iperintensità diffusa non cistica della sostanza bianca periventricolare tipicamente evidente nelle sequenze FLAIR non associata ad anomalie morfo-strutturali dei ventricoli laterali (VL); tale valore, è risultato significativamente maggiore di quello riscontrato nel gruppo di controllo di bambini sani ( $p < 0.001$ ). In 5 degli 8 bambini l'iperintensità della SBPV ha mostrato un *grading* postero-anteriore, con coinvolgimento della zona temporo-parietale profonda in 2 di essi; in 6 degli 8 bambini con RM positiva, l'iperintensità diffusa della SBPV era associata ad ipoplasia del corpo calloso. In nessuno dei bambini sani sono state riscontrate tali anomalie.

Nella tabella 1 sono riportate le informazioni riguardanti i bambini del gruppo DRPS e del gruppo di controllo; l'età si riferisce al momento in cui è stato eseguito l'esame.

	DRPS group	Control group	Statistics
Mean Cronological Age (months)	25.5 (6.5)		
Gender (M/F)	7/3		
Reperti RM Normal	N = 2	N = 10	
Reperti RM patologici	N = 8	N = 0	
Tipologia di Reperto patologico RM			
Paziente 1	ISBPV (> post.); ICC		
Paziente 2	ISBPV (> ant.); ICC		
Paziente 3	ISBPV (> temporo-parietale)		
Paziente 4	ISBPV (ant.)		
Paziente 5	ISBPV; ICC		
Paziente 6	ISBPV (> temporo-parietale); ICC		
Paziente 7	ISBPV (> post.); ICC		
Paziente 8	ISBPV (> post.); ICC		

Legenda: DRPS: disturbo della regolazione della processazione sensoriale.

ISBPV: iperintensità della sostanza bianca periventricolare.

ICC: ipoplasia del corpo calloso.

Nelle Figure 1 – 2 – 3 e 4 sono riportati alcuni dei reperti evidenziati in 3 bambini del gruppo DRPS ed in uno (fig. 4) controllo normale.

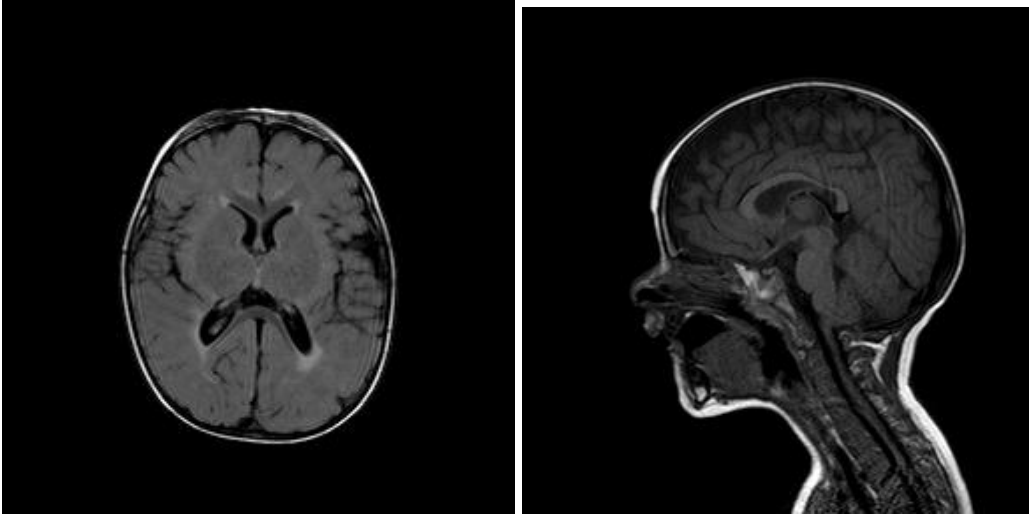


Fig. 1: Paziente 1: aspetto iperintenso della SBPV ed in particolare delle sezioni posteriori. CC ipoplasico.

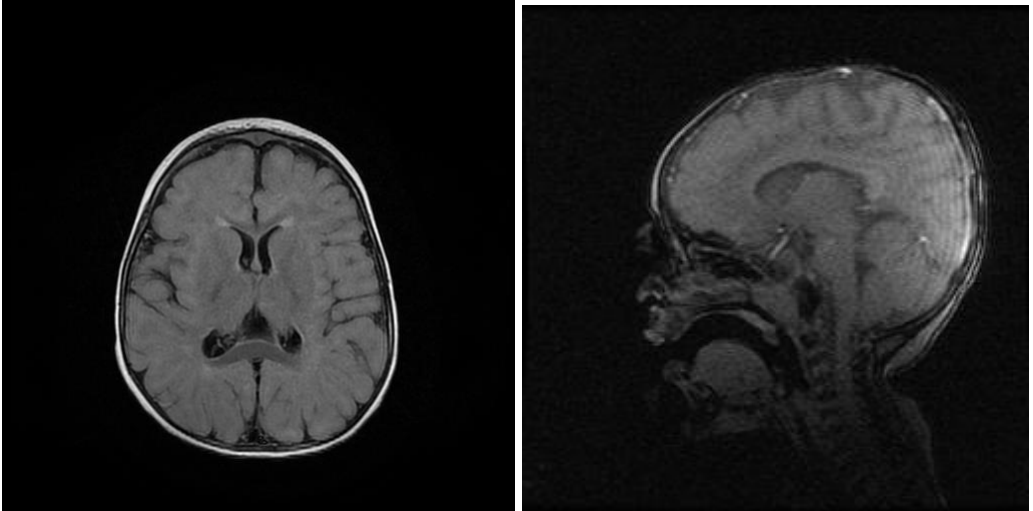
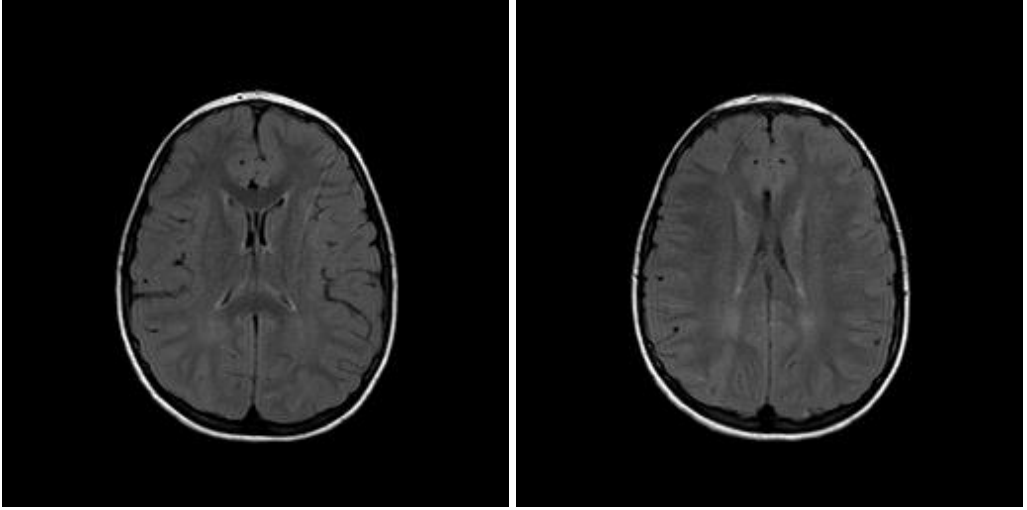


Fig. 2: Paziente 2: sfumata iperintensità della SBPV adiacente i corni frontali dei VL.CC modestamente ipoplasico



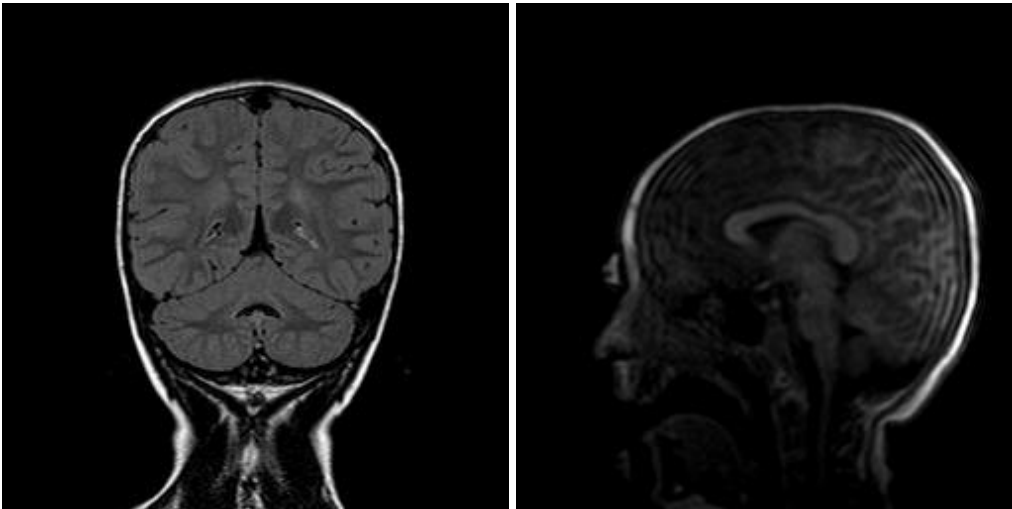


Fig. 3: Paziente 3: iperintensità della SBPV ed in particolare temporo-parietale profonda. Lieve ipoplasia della porzione posteriore del CC.

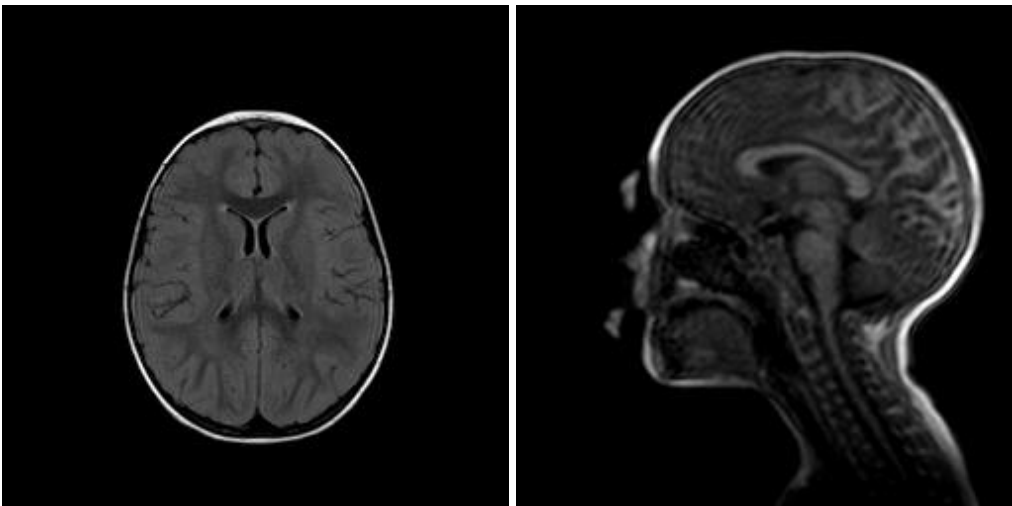


Fig. 4: Paziente 9: aspetto RM normale.

## Discussione

Il DRPS è un disturbo neuroevolutivo ad esordio nella prima infanzia. In letteratura è presente un solo lavoro di Owen et al. del 2013 in cui vengono descritti studi di *neuroimaging* correlati e di conseguenza non sono disponibili dati relativi alle basi neuroanatomiche e neurofunzionali del disturbo.

Studi recenti relativi ad altri disturbi del neurosviluppo, quali Disturbi dello Spettro Autistico e Ritardo Mentale di origine genetica (es. X-fragile), hanno dimostrato la presenza di alterazioni nei sistemi di connettività neurale, così come è avvenuto anche in ambito epilettologico con la nuova definizione di “epilessia di sistema”.

Dai risultati del presente studio è emerso che il DRPS può essere associato, e nella nostra casistica ciò avviene nell’80% dei casi, ad alterazioni di tipo malacico della SBPV. Un’analisi più accurata

della topografia della SB, rispetto ai VL, apre la strada per studi di correlazione anatomico-funzionale a nostro avviso molto interessanti:

- la parte laterale del corno frontale è coperto dal *Fasciculus inferiore occipitofrontale (IOFF)*, che fa parte dei fasci di fibre dirette che mediano l'attività visuo-motoria degli arti superiori;
- la parte superiore è coperta dal *corpo calloso (CC)*, una delle formazioni commissurali interemisferiche;
- il corpo è ricoperto lateralmente dalle fibre di *capsula interna*, formata da fasci di fibre nervose dette "di proiezione" perché partono (fibre cortico-talamiche o cortico-pontine / cortico-nucleari spinali) o arrivano (fibre talamo-corticali) alla corteccia con la funzione di comandare la motricità volontaria e ricevere la sensibilità del corpo, e dal *fascicolo arcuato*, che collega le aree di Broca e Wernicke e trasmette il messaggio uditivo-verbale dopo che questo ha raggiunto l'area associativa parieto-temporo-occipitale;
- la parte inferiore è in rapporto con il corpo del *fornice*, formazione commissurale interemisferica a forma di "C" che mette in comunione l'ippocampo con i corpi mammillari e quindi con i nuclei talamici e il giro del cingolo (fibre posteriori) e con l'amigdala (fibre anteriori);
- il corno temporale è coperto da *radiazioni ottiche* in profondità del giro temporale medio. Le *radiazioni uditive* incrociano le radiazioni ottiche a livello del tetto del corno inferiore.

Appare dunque chiara l'importanza dei fasci di fibre periventricolari, associative e commissurali, nella processazione e nell'integrazione senso-percettiva, che è alla base di molteplici funzioni tra cui apprendimento, visuo-spazialità, programmazione motoria, comportamento sociale e linguaggio. Il secondo dato interessante è che nei soggetti con DRPS da noi analizzati è stato riscontrato un gradiente postero-anteriore nella localizzazione delle aree di sofferenza della SBPV, in due casi con coinvolgimento della SB temporo-parietale profonda, e ciò sembra essere in accordo con il presumibile disfunzionamento delle aree associative posteriore e limbica, con un inevitabile impatto anche sulla sfera emotiva del bambino.

Inoltre, il fatto che l'iperintensità periventricolare diffusa non fosse associata ad anomalie morfologiche strutturali dei VL depone per una origine prenatale del danno, in accordo con l'ipotesi che insulti intrauterini ripetuti in epoche gestazionali precoci possano determinare un danno a carico della SB (essendo colpiti i precursori degli oligodendrociti e potenzialmente la IVZ), della sottopiacca e dei circuiti neurali che da essa dipendono.

In particolare, le caratteristiche intensitometriche (iperintensità diffusa non cistica della SBPV evidente nelle immagini FLAIR) depongono infatti per lesioni di tipo gliotico con perdita di oligodendrociti e danno assonale.

Va inoltre ricordato che i neuroni della sottopiacca mostrano attività sia glutamatergica che

GABAergica e sono coinvolti nella precoce formazione di circuiti funzionali non solo a livello locale della sottoplacca stessa, ma anche a distanza con la corteccia ed il talamo.

Pur essendo la sottoplacca una struttura transitoria, destinata a scomparire gradualmente dopo la nascita (Kostovic´ and Rakic, 1990), il suo ruolo è fondamentale in quanto costituisce un punto di snodo tra afferenze provenienti dal tronco encefalico, dal talamo e dai nuclei sottocorticali ed efferenze rivolte principalmente al talamo, alla corteccia e al midollo spinale; la maggior parte degli assoni talamici non stabiliscono tuttavia sinapsi a livello della sottoplacca, rimanendo “in attesa” di entrare nella placca corticale intorno alla 24° GW. Un dato estremamente interessante è che alcune fibre talamocorticali si trasferiscono a livello della piastra corticale nelle aree visiva, somatosensoriale, uditiva ed associative, costituendo un quadro di connettività “*sensory-driven*”, mentre altri rimangono impegnati nella formazione di circuiti endogeni a livello della sottoplacca. Quest’ultima va incontro ad una graduale scomparsa intorno alla 36° GW; tuttavia essa è presente come una banda al di sotto del VI strato corticale e rappresenta un importante indicatore della crescita dei circuiti corticocorticali e callosali (Kostovic & Judas, 2007).

Ci sembra dunque plausibile supporre che insulti a carico della sottoplacca possano determinare un’alterazione nella formazione dei molteplici circuiti neurali che permangono oltre la sua scomparsa.

Infine anche il riscontro di ipoplasia del corpo calloso, ed in particolare del terzo posteriore, concorda con la presentazione clinica dei nostri pazienti in quanto, secondo la ripartizione di Witelson, esso conterrebbe le fibre di connessione tra regioni temporali superiori, parietali e occipitali strettamente connesse con le funzioni uditivo-verbale e visuo-percettiva.

La nostra ipotesi, che meriterà approfondimenti di *neuroimaging* funzionale e con *fiber-tracking*, è dunque che alterazioni intensitometriche a carico della SB, ed in particolare la leucomalacia periventricolare diffusa non cistica di grado lieve, siano sottese da anomalie a carico delle fibre di connessione intra ed interemisferiche e che ciò determini la formazione di circuiti dis-funzionali che alterano prima di tutto i processi di percezione ed integrazione sensoriale. Da ciò derivano le inevitabili conseguenze a carico della programmazione e del controllo motorio, ma anche e soprattutto del comportamento, della relazione e dell’emotività.

La prospettiva futura è quella di integrare le indagini strumentali con la valutazione di spettroscopia *singol-voxel* e con l’applicazione del tensore di diffusione *fiber-tracking* al fine di individuare alterazioni quantitative e qualitative dei fasci di fibre e delle specifiche aree interessate dal danno.