

## **Fenotipo comportamentale precedentemente non riconosciuto nella Malattia di Gaucher di tipo 3**

[Magy Abdelwahab](#), MD, PhD,<sup>✉</sup> [Michael Potegal](#), PhD, [Elsa G. Shapiro](#), PhD, and [Igor Nestrasil](#), MD, PhD

### Oggetto

Fornire una descrizione completa dei comportamenti anomali nei pazienti con Malattia di Gaucher di tipo 3 (GD3) e mettere in relazione tali comportamenti con le caratteristiche demografiche, neuroevolutive e neurologiche.

### Metodi:

Sono stati arruolati nello studio trentaquattro pazienti egiziani di tipo 3 (età media di 7,9 anni). I pazienti sono stati selezionati in base alla segnalazione dei genitori e/o all'osservazione da parte del medico di uno o più comportamenti anomali documentati in 2 contesti e da 2 persone diverse e/o tramite registrazione video. I comportamenti sono stati raggruppati in 4 categorie: Pianto/ritiro, Impazienza/Sovrattività, Rabbia/Aggressività e Atti ripetitivi. Le valutazioni neurologiche di base e di follow-up, effettuate ogni 6-12 mesi, hanno incluso una valutazione del quoziente d'intelligenza e di un elettroencefalogramma. A tutti i pazienti viene somministrata la terapia enzimatica sostitutiva (30-60 UI/kg ogni 2 settimane) con follow up di 3-10 anni.

### Risultati:

La paralisi sopranucleare dello sguardo orizzontale e dello sguardo sia orizzontale che verticale, i sintomi bulbari, le convulsioni, lo strabismo convergente, l'andatura anomala e la retroflessione del collo erano presenti rispettivamente nel 97,1%, 50%, 55,9%, 29,4%, 29,4%, 20,6% e 4,4% dei pazienti. Le caratteristiche comportamentali più anomale sono risultate la rabbia eccessiva (88,2%) e l'aggressività (64,7%), entrambe significativamente più elevate nei maschi. I punteggi di rabbia/aggressività sono risultati altamente correlati con il quoziente intellettivo, ma non con le convulsioni a livello elettroencefalografico o a sintomi neurologici.

## Conclusioni:

Abbiamo descritto problemi comportamentali con un pattern unico di rabbia e aggressività eccessive nei pazienti di tipo 3. La definizione di tali componenti mediante metodi di punteggio comportamentale quantitativo è promettente al fine di fornire un marker della progressione e della gravità della malattia neurologica.

La Malattia di Gaucher (MdG) deriva da una mutazione della glucocerebrosidasi (GBA) che porta all'accumulo della glucocerebroside in più organi. In base al genotipo e/o alla presenza di un coinvolgimento neurologico, si distinguono 3 sottotipi clinici. Il tipo 1 è non neuronopatico; i tipi 2 e 3 sono neuronopatici. Il tipo 3 (GD3) ha un ampio spettro fenotipico e la MdG di tipo 3 si manifesta in oltre il 50% dei casi nell'infanzia. La presentazione neurologica abituale comprende ritardo nello sviluppo, paralisi sopranucleare dello sguardo, sintomi bulbari, compromissione neurocognitiva e convulsioni. La terapia enzimatica sostitutiva (ERT) è riferita non aver alcun effetto, oppure portare alla stabilizzazione o addirittura al miglioramento della funzione neurologica.

I report sul MdG di tipo 3 descrivono le manifestazioni fisiche e lo spettro neurologico, ma non sono mai stati fatti riferimenti agli aspetti comportamentali della malattia. Tuttavia, più della metà dei genitori dei bambini della nostra coorte di pazienti Gaucher di tipo 3 lamenta una serie di comportamenti anomali, tra cui rabbia e aggressività estreme, pianto persistente, attività motoria eccessiva e atti bizzarri e ripetitivi. I medici curanti notano cambiamenti comportamentali e tendenza al comportamento aggressivo, ma a parte tali segnalazioni preliminari, il fenotipo comportamentale della MdG di tipo 3 non è stato studiato in modo sistematico ed è attualmente sconosciuto.

Il presente studio retrospettivo mira a caratterizzare tali pattern comportamentali e a correlarli alle caratteristiche neurologiche ed evolutive. Una tale conoscenza di base consentirà lo sviluppo di ipotesi di lavoro per un successivo studio prospettico. Sulla base di una singola osservazione clinica dettagliata e della risposta neurologica e al trattamento, descriviamo i comportamenti anomali che si sono verificati nella coorte di 34 pazienti egiziani di tipo 3.

## METODI

---

Approvazione dei protocolli standard, registrazione e consenso dei pazienti.

Il protocollo è stato approvato dal Comitato etico locale. Tutti i pazienti/genitori/tutori legali dei pazienti hanno fornito il consenso informato scritto.

## Pazienti

Sono stati arruolati nello studio 34 pazienti egiziani di tipo 3 i cui genitori hanno riferito e/o il medico curante ha osservato uno o più comportamenti anomali, mentre sono stati esclusi quelli che non hanno mostrato alcuna anomalia comportamentale. Il gruppo di tipo 3 che mostra problemi comportamentali rappresenta il 52% della coorte di tipo 3 dell'Ospedale Pediatrico dell'Università del Cairo, composto da 65 pazienti in totale. La diagnosi definitiva di MdG è stata fatta in genere tra i 9 e i 15 mesi di età in base alla ridotta attività  $\beta$ -GBA dei leucociti ( $<1 \mu\text{mol/g}$  di proteine/h); la diagnosi del tipo 3 è stata determinata dalla genotipizzazione e/o dalla presenza di manifestazioni neurologiche e dalla loro persistenza oltre la prima infanzia. L'analisi genetica di 27 bambini è stata eseguita mediante sequenziamento completo del gene per le mutazioni comuni associate alla MdG di tipo 3. Tutti i bambini erano omozigoti per la mutazione L444P.

Dalla diagnosi, i pazienti sono stati seguiti per periodi di 3-10 anni e sottoposti a rivalutazione neurologica sistematica a intervalli di 6 mesi. I dati qui presentati sono stati ricavati dalla revisione retrospettiva dei registri di una singola valutazione di ciascun bambino tra il 2006 e il 2015. La Tabella 1 riporta i dati demografici e descrittivi dei pazienti.

Tabella 1 Dati demografici e descrittivi dei pazienti di tipo 3

Dati demografici	N. di pazienti	% del totale
Prevalenza di genere		
Maschi	21	61,8
Femmine	13	38,2
Consanguineità	30	88,2
Età media in anni + o – SD		
Attuale	8,7 + o – 5,1	
Alla diagnosi	1,0 + o – 0,4	
Storia familiare di precedenti aborti indotti	6	17,6
Fratelli o altro familiare affetto in modo simile (deceduto o vivo)	19	55,8
Pazienti trattati con imiglucerasi (ERT)	32	94,1
Pazienti trattati con velaglucerasi (ERT)	2	5,9
Durata dell'ERT in anni media +o- SD	6,9 + o – 4,9	
Miglioramento neurologico e/o di altri organi con l'ERT	27	79,4
Peggioramento neurologico e/o degli altri organi con l'ERT	7	20,6

Abbreviazioni:ERT = Terapia enzimatica sostitutiva; MdG3 Malattia di Gaucher di tipo 3. 4 bambini con un grave fenotipo di MdG di tipo 3 avevano una facies anomala caratterizzata da orecchie basse, ipertelorismo e ptosi. Tre bambini di tipo 3 sono stati splenectomizzati.

Consanguineità: cugini materni o paterni di primo grado.

Interruzione della gravidanza quando il feto è risultato omozigote per la mutazione L444P con villocentesi.

Altri organi: polmonare (respiro sibillante ricorrente e infezioni delle vie respiratorie) linfadenopatia mesenterica e mediastinica, complicanze ossee (dolori ossei, fratture e

## Procedure

### Comportamenti anomali

La Tabella 2 contiene l'elenco dei comportamenti anomali, redatto sulla base dell'osservazione dei pazienti in ambulatorio e delle conversazioni con i genitori in merito alla frequenza e alle variazioni di tali comportamenti che si verificano al di fuori dell'ambulatorio. Pertanto, alcuni descrittori e categorie possono essere colloquiali e specifici della cultura. I comportamenti di 18 pazienti sono stati documentati tramite videoregistrazione; 12 di questi video sono stati rivisti con i coautori (E.G.S. e I.N.) per identificare, confermare e classificare gli stessi. Tutti i comportamenti inclusi in questo rapporto sono stati documentati in almeno 2 contesti, tra cui in ospedale (osservazione da parte del medico curante durante una visita clinica), a scuola e/o a casa. Tutti i comportamenti sono stati notati da più di una persona, compresi i genitori, i fratelli, i coetanei, il medico curante e, a volte, anche riferiti da estranei ai genitori.

---

Tabella 2 Comportamenti anomali raggruppati per categoria: descrittori, numero e percentuale di pazienti di tipo 3 che mostrano un comportamento anomalo.

---

Descrittori	Definizioni/esempi	N.	%
Rabbia/aggressività			
Rabbia in eccesso	Rabbia inappropriatamente intensa a fronte di eventi non provocatori o banalmente provocatori	30	88,2
Aggressività fisica	Include prendere altri bambini per i capelli, picchiare, mordere e strangolare	22	64,7
Essere oppositivi	Sfidanti con gli adulti	20	58,8
Aggressività verbale	Insultare gli altri	17	50,00
Bizze non consone all'età	Bizze dopo 4 anni di età, di durata di 10-15 m in ambulatorio e come riferito per ore a casa	15	44,1
Temperamento esplosivo	Improvvisi scoppi di rabbia	13	38,1
Aggressività imprevedibile	Brevi, improvvisi e sorprendenti attacchi fisici (come mordere) nel corso di un'interazione sociale altrimenti amichevole.	12	35,3
Aggressività attiva	Sorriso o risata nel picchiare o commettere altri atti aggressivi	12	35,3
Suscettibilità	Sentirsi facilmente irritato dagli altri	9	26,5
Biasimo	Accusare gli altri di errori e di comportarsi male	8	23,5

Bestemmie	Dire oscenità	8	23,5
Essere vendicativi	Vendicarsi davvero o immaginare provocazioni per ore o giorni	8	23,5
Minacce	Minacce di far del male, uccidere e 'massacrare'	8	23,5
Auto-lesionismo	Schiaffeggiarsi per frustrazione	6	17,5
Impazienza/sovrattività			
Interrompere altri	Parlare quando parlano altri	10	29,4
Essere impazienti	Non può aspettare il proprio turno	8	23,5
Eccesso di attività/iposonnia	Camminare avanti e indietro, arrampicarsi e scendere dalle sedie e da altri oggetti, senza apparentemente stancarsi mai, dormire per ore molto meno a quanto tipico per l'età e ad volte non dormire proprio	5	14,7
Pianto/Ritiro			
Essere richiedente	Lagnarsi, avanzare richieste eccessive agli altri	20	58,8
Ritiro sociale	Ritirarsi dalle interazioni sociali	17	50,0
Essere appiccoso	Stare attaccato in modo non appropriato all'età alla figura di accudimento	8	23,5
Piangere in modo eccessivo	Pianto continuo con o senza lacrime	7	20,6
Atti ripetitivi			
Comportamenti ricorrenti	Stereotipie, strappare carta e buste di plastica, annodarsi e snodarsi i capelli, andare avanti e indietro in una stanza, ripetere gli stessi movimenti tipo di pulizia casa per ore	10	29,4
Ossessione per gli oggetti	Ossessione per un oggetto specifico	6	17,6
Iperfagia	Ossessione per il cibo e mangiare compulsivo	4	8,8

I descrittori sono ordinati per categoria e per prevalenza all'interno della categoria

I comportamenti sono stati raggruppati in 4 categorie in base alla similarità nella forma e/o nella funzione, alla compresenza e/o all'occorrenza in sequenza. Le scale per ogni categoria consistevano in 1 punto per ogni comportamento assegnato a quella categoria: Rabbia/Aggressività (0-14), Impazienza/Overattività (0-3), Pianto/Ritiro (0-4) e Atti ripetitivi (0-3). Il maggior numero di item di Rabbia/Aggressività rappresenta sia la diversità dei comportamenti in questa categoria sia la loro salienza agli occhi degli osservatori.

## Valutazione cognitiva, elettroencefalografica e clinica neurologica

Lo stesso medico ha condotto valutazioni neurologiche di base e di follow-up ogni 6-12 mesi, individualizzate in base alle condizioni del paziente. Altre valutazioni includevano la valutazione del quoziente di intelligenza (QI) e un elettroencefalogramma registrato con il sistema standard International 10-20. Per la valutazione del QI sono state utilizzate le scale Wechsler per soggetti in età prescolare, scolare e adulta. Per i bambini di età inferiore ai 4 anni, è stata utilizzata la Scala di comportamento adattivo di Vineland III (Vineland Adaptive Behaviour Scales II) per stimare il QI.

Gli elettroencefalogrammi sono stati classificati come segue: 0 = normale, 1 = alterazione non epilettiforme e 2 = alterazione epilettiforme. Se presenti crisi cliniche, veniva assegnato un punto aggiuntivo. La continuità di questa scala a 4 punti è stata indicata dall'osservazione che la percentuale di pazienti con punteggi elettroencefalografici di 0, 1 e 2 che erano noti per avere crisi epilettiche era rispettivamente dell'8%, del 20% e del 50%. I sintomi neurologici elencati nella tabella e-1 di Neurology.org/ng sono stati valutati come assenti o presenti (0, 1).

## Analisi statistica

Le statistiche descrittive sono state utilizzate per descrivere i risultati attraverso percentuali, valori medi. Per valutare i cambiamenti nel comportamento con l'età, i profili dei sintomi dei bambini sono stati ordinati in base all'età ed esaminati per verificare i modelli di occorrenza. Per verificare l'associazione tra le variabili è stata utilizzata la correlazione non parametrica del rango di Spearman; per valutare le differenze tra maschi e femmine è stato utilizzato il test U di Mann-Whitney. I sintomi neurologici significativamente associati a una o più categorie di comportamento sono stati identificati con la misura di Pratt nelle regressioni multiple esplorative del comportamento sull'insieme dei sintomi. I valori di significatività sono stati rettificati per i test multipli utilizzando il protocollo del tasso di scoperta del falso.

## RISULTATI

---

Tutti i bambini reclutati hanno presentato inizialmente organomegalia, ritardo motorio e raramente globale. Diciannove bambini presentavano inizialmente sintomi neurologici; gli altri 15 hanno sviluppato sintomi neurologici in seguito. La prevalenza delle manifestazioni neurologiche riscontrate nella nostra coorte dei tipi 3 è riportata nella tabella e-1. A trentadue pazienti è stata somministrata la terapia enzimatica sostitutiva, imiglucerasi (30-60 UI/kg ogni 2 settimane) e 2 pazienti la terapia con velaglucerasi alfa (60 UI/kg ogni 2 settimane). I pazienti hanno seguito regolarmente la terapia enzimatica sostitutiva, tranne durante i due anni di carenza mondiale di enzimi nel 2009-2011.

## Quoziente d'intelligenza

Il quoziente di intelligenza (QI) del gruppo era di  $71,1 \pm 10,5$  (media  $\pm$  SD); per le femmine e i maschi era rispettivamente di  $74,3 \pm 8,9$  e  $68,9 \pm 11,0$ . Questi risultati suggeriscono un funzionamento intellettuale complessivamente borderline per questo gruppo. Rispetto ai valori della popolazione standard, erano 2 SD al di sotto della media. Solo un paziente aveva un QI nella media ( $>85$ ).

## Stato elettroencefalografico/convulsioni cliniche

Cinque pazienti (14,7%) hanno avuto valutazioni elettroencefalografiche pari a 1; 16 pazienti invece (47%) hanno valutazioni elettroencefalografiche pari a 2. La metà dei pazienti con valutazioni pari a 2 soffre di convulsioni cliniche. La registrazione elettroencefalografica preliminare ha mostrato un chiaro focolaio epilettico in 10 bambini, 8 dei quali hanno avuto crisi cliniche che variano da focali o focali con generalizzazione secondaria a generalizzate o miocloniche. La frequenza delle crisi variava da 1 o 2 al mese a diverse al giorno. I pazienti sono stati trattati con acido valproico a dosi fino a 60 mg/kg/d con un controllo variabile delle crisi. I focolai epilettici rilevati all'elettroencefalogramma si sono risolti spontaneamente in 4 bambini successivamente nell'infanzia, nell'arco di 3 anni.

## Osservazioni qualitative sul comportamento

È stata osservata un'ampia gamma di comportamenti anomali. La frequenza è variata da giornaliera a mensile a seconda del tipo e dei fattori precipitanti, come un fratello minore che sorride al paziente o lo tocca, ma in molti bambini questi comportamenti vanno avanti da anni. La Tabella 3 mostra il numero (e la percentuale) di pazienti di tipo 3 con ciascun comportamento anomalo, con esempi, raggruppati per categoria.

Tabella 3 Statistiche descrittive per le osservazioni comportamentali quantificate

	Femmina (n. 13) media + o - SD	Maschio (n. 21) media + o - SD	Totale (n. 34) media + o - SD
Età in anni	9,7 + o - 6,2	8,1 + o - 4,3	8,7 + o - 5,1
Rabbia/aggressività (scala 0-14)	3,3 + o - 2,0	7,0 + o - 3,3	5,5 + o - 3,4
Impazienza/sovratività (scala 0-3)	0,2 + o - 0,4	1,0 + o - 1,1	0,7 + o - 1,0
Pianto/Ritiro (scala 0-4)	1,8 + o - 1,0	1,4 + o - 0,9	1,5 + o - 1,0
Atti ripetitivi	0,4 + o - 0,8	0,7 + o - 0,9	0,6 + o - 0,9

## Rabbia/Aggressività

Tali comportamenti erano rivolti a coetanei, fratelli, genitori e altri adulti/figure di autorità, compreso il medico curante. Gli atti di rabbia e aggressività sono stati i più comuni, evidenti e fastidiosi tra i comportamenti anomali e hanno avuto un effetto negativo sulla qualità di vita dei pazienti e dei genitori. Per 23 (69,7%) pazienti, tali comportamenti costituiscono la principale preoccupazione o l'unico motivo di lamentela dei genitori.

In base all'età media di comparsa dei vari comportamenti aggressivi, gli scatti d'ira oltre l'età prescolare, i comportamenti oppositivi, l'aggressività fisica e l'autolesionismo rabbioso sembrano essersi sviluppati più precocemente; tali comportamenti tendono a essere i più diffusi nel gruppo. L'aggressività imprevedibile e proattiva, l'uso di oscenità e il comportamento vendicativo tendono a comparire successivamente e sono meno diffusi; l'essere permaloso/facilmente infastidito, il temperamento esplosivo, l'incolpare gli altri, l'aggressività verbale e gli insulti e le minacce omicide sono generalmente gli ultimi a comparire e sono tendenzialmente i meno diffusi.

## Impazienza/Sovrattività

I genitori hanno riferito che la sovraattività del bambino negli incontri sociali era dirompente, imbarazzante, stancante e talvolta impossibile da gestire.

## Pianto/Ritiro

I bambini con queste caratteristiche diffidano degli estranei, si ritirano socialmente, si aggrappano ai genitori e sono richiedenti nei loro confronti.

## Atti ripetitivi

Essi variano per tipologia e complessità e spesso non possono essere interrotti.

Risultati quantitativi sul comportamento.

## Rabbia/Aggressività

Tutti i 34 soggetti, tranne uno, hanno ottenuto punteggi  $\geq 3$  nella misura della rabbia/aggressività. I valori medi di tale misura, calcolati per periodi successivi di 3 anni, sono aumentati per le femmine e quasi raddoppiati per i maschi, passando da un valore a 1-3 anni a un picco a 4-6 anni, per poi scendere vicino ai valori osservati a 1-3 anni entro l'adolescenza. I maschi hanno anche mostrato una maggiore rabbia/aggressività rispetto alle femmine ( $U = 162$ ,  $p < 0,02$ , tabella 3). I punteggi di rabbia/aggressività sono altamente correlati negativamente con il quoziente intellettivo, ma non con lo stato elettroencefalografico/convulsioni o con i segni neurologici (tabella 4). I punteggi di rabbia/aggressività sono risultati correlati con i punteggi di impazienza/sovratività ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,01$ ).



## Tendenze di età per tutte e 4 le categorie di comportamento anomalo

(A) Maschi. (B) Femmine

### Impazienza/Sovrattività

Quattro dei sette bambini di età compresa tra i 7 e i 9 anni hanno mostrato uno o più segni di impazienza/sovraattività, che è la fascia di età in cui si registrano i punteggi più alti su questa scala. Secondo il test di Mann-Whitney, i maschi sono risultati più impazienti/sovraattivi delle femmine ( $U = 136,5$ ,  $p < 0,02$ ). In tutti i soggetti è stata riscontrata una correlazione quasi significativa tra i punteggi di Impazienza/Overattività e la paralisi sopranucleare dello sguardo verticale (VSGP) (tabella 4).

### Atti ripetitivi

I punteggi relativi agli atti ripetitivi sono risultati non significativamente più alti nei maschi. Tali punteggi sono risultati correlati con i punteggi di impazienza/iperattività ( $r = 0,47$ ,  $p < 0,005$ ). I punteggi dell'atto ripetitivo sono risultati correlati anche con la ptosi ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,02$ ); le correlazioni con lo stato elettroencefalografico e con lo strabismo tendono ad avvicinarsi alla significatività, come mostrato nella tabella 4.

## DISCUSSIONE

---

Le caratteristiche comportamentali anomale nei pazienti di tipo 3 non sono state descritte in dettaglio. Il più grande studio sulla MdG di tipo 3 che ha analizzato il Neurological Outcomes Subregistry (Sottoregistro degli esiti neurologici) dell'International Collaborative Gaucher Group, che comprende 40/131 pazienti egiziani per lo più omozigoti alla mutazione L444P, non contiene alcun riferimento a comportamenti anomali. La prevalenza della paralisi sopranucleare dello sguardo e dello strabismo convergente nella nostra coorte di studio assomiglia ai dati del registro, ma i sintomi bulbari e le crisi epilettiche sono risultati più frequenti nella nostra coorte, il che suggerisce un coinvolgimento più grave del sistema nervoso centrale.

I comportamenti anomali che si verificano in varie malattie genetiche e in altre condizioni cliniche comprendono alterazioni dell'attenzione e dell'attività, nonché atti ripetitivi semplici e complessi (per esempio, stereotipie motorie, manipolazione di oggetti e atti compulsivi). Tuttavia, il profilo delle anomalie comportamentali varia nelle diverse condizioni cliniche. Alcuni di tali comportamenti compaiono in molte patologie diverse, presumibilmente a causa di una convergenza di disfunzioni genetiche/sviluppate nei sistemi cerebrali comunemente colpiti, assieme al modellamento del comportamento grazie alle risposte dei caregiver e di altri.

La nostra coorte ha mostrato un ampio spettro di anomalie comportamentali. I comportamenti rabbiosi e aggressivi sono stati i più diffusi e i più preoccupanti. Questi includono sia l'aggressività reattiva che quella proattiva. L'aggressività reattiva è una risposta a una provocazione percepita o a una sfida all'autonomia personale o alle norme sociali ed è spesso accompagnata da rabbia. L'aggressività proattiva, come le molestie deliberate e il bullismo, senza provocazione, è commessa per dominare gli altri e/o per ottenere vantaggi materiali, ad esempio attenzione, controllo dei giocattoli, ecc. È stato osservato che i bambini sorridono o ridono mentre commettono aggressioni proattive.

La sequenza in cui i capricci, il comportamento oppositivo e l'aggressività fisica si sviluppano precocemente; l'aggressività proattiva, l'uso di oscenità e il comportamento vendicativo compaiono più tardi, mentre dare colpa agli altri, l'aggressività verbale e gli insulti e le minacce di omicidio sono gli ultimi a comparire; ciò riflette l'aumento delle capacità cognitive e verbali dei bambini. Studi su larga scala condotti su centinaia o migliaia di bambini hanno stabilito che le tendenze all'aggressività fisica aumentano tipicamente fino all'età di 3 anni, per poi diminuire. Sebbene la maggiore aggressività nei maschi fosse prevedibile, l'intensità complessiva della rabbia e la gravità dell'aggressività in questi pazienti di tipo 3, sembrano essere notevolmente superiori alla norma e influiscono in modo significativo sulla qualità della vita di questi pazienti e dei loro genitori. Abbiamo identificato una forte correlazione tra il quoziente intellettivo e la scala di rabbia/aggressività, che replica la relazione riscontrata in altre condizioni di malattia neurodegenerativa. Resta da determinare se altre caratteristiche del tipo 3, come la disabilità fisica/il disagio, esacerbano la rabbia e l'aggressività.

Nei bambini di tipo 3 sono ben noti i tassi elevati di anomalie a livello elettroencefalografico e di crisi convulsive cliniche. In generale, le anomalie elettroencefalografiche e le crisi cliniche sono associate a una serie di problemi comportamentali, il più delle volte ansia e depressione internalizzanti, ma anche disattenzione e comportamenti esternalizzanti. Alcune forme di epilessia giovanile si rimettono spontaneamente durante la pubertà. Almeno 4 pazienti di tipo 3 visitati all'Ospedale del Cairo hanno registrato una normalizzazione apparentemente spontanea dell'elettroencefalogramma e/o una remissione delle crisi in età avanzata. Tali osservazioni sollevano la questione se i cambiamenti nell'elettroencefalogramma possano essere associati a riduzioni del comportamento anomalo.

La rabbia/aggressività e gli atti ripetitivi sono risultati entrambi significativamente associati ai comportamenti di impazienza/sovraattività. Tali associazioni sono comuni in tutte le condizioni cliniche. D'altra parte, queste tre categorie hanno presentato diversi modelli di associazione con altre variabili indipendenti: Mentre i comportamenti impazienti/sovraattivi sono risultati solo marginalmente associati alla paralisi sopranucleare dello sguardo verticale, una maggiore rabbia/aggressività è risultata fortemente associata a un quoziente

intellettivo inferiore, come già osservato, mentre gli atti ripetitivi sono risultati correlati al punteggio elettroencefalografico/convulsioni e a due sintomi neurologici. Una possibile interpretazione di questo schema è che una disfunzione primaria nelle vie dei gangli corticobasali che regolano l'attenzione/attività riduca il controllo prefrontale inibitorio su diversi sottosistemi neurologici, come i circuiti del lobo temporale/ipotalamico che controllano la rabbia e l'aggressività e i circuiti mesolimbici dopaminergici che favoriscono la ripetizione di comportamenti che sono rinforzanti. I comportamenti dei topi affetti da MdG tipo 1 con genotipo D409V/null sembrano simili a quello secondo le persone che li gestiscono. I topi erano iperattivi, nervosi e aggressivi verso gli altri topi e gli esseri umani, mordendo molto più spesso dei topi wild-type o di quelli con altre mutazioni GBA1.

I comportamenti di pianto/ritiro sono comparsi precocemente nello sviluppo e non sono stati associati a nessuno degli altri schemi comportamentali. Il pianto e il ritiro sociale sono comportamenti internalizzanti a cui le femmine sono più suscettibili dei maschi, e il punteggio medio del pianto/ritiro è risultato l'unico più alto per le femmine, anche se in modo non significativo. Questi comportamenti sono stati associati al punteggio elettroencefalografico/convulsioni. Il 62% dei pazienti ha presentato anomalie elettroencefalografiche e/o convulsioni coerenti con il coinvolgimento neurologico del tipo 3. Le anomalie elettroencefalografiche e le crisi epilettiche cliniche sono associate a una serie di problemi comportamentali, il più delle volte ansia e depressione internalizzanti, che possono essere correlate al modello di pianto/ritiro del tipo 3. La guarigione spontanea dalle crisi epilettiche infantili è ben nota. Tale guarigione può contribuire alla riduzione del pattern di pianto/ritiro dopo i 7-9 anni di età.

Che questi comportamenti siano intrinseci alla malattia e non dovuti a ulteriori geni condivisi/tratti ereditati è suggerito dall'osservazione che questi pazienti, pur derivando da accoppiamenti consanguinei, non provengono da una popolazione strettamente consanguinea con un fondatore. Provengono da gruppi piccoli e indipendenti (almeno per molte generazioni).

Per questo studio iniziale, abbiamo valutato i comportamenti con descrittori sviluppati in collaborazione con alcuni genitori e quindi con la massima probabilità di essere riconosciuti e compresi da altri genitori all'interno della cultura egiziana. Tale approccio ha prodotto risultati statisticamente significativi, ma potrebbe limitarne la replicabilità. I comportamenti sono stati registrati come presenti/assenti per semplicità, ma le misure di frequenza potrebbero fornire dati per analisi più sensibili dei profili comportamentali e delle correlazioni con la funzione neurologica. L'uso di analisi a cluster per determinare raggruppamenti di comportamenti basati sui dati è stato precluso dai cambiamenti sistematici dei comportamenti con l'età. Lo sviluppo anomalo della rabbia e dell'aggressività nei bambini di tipo 3 è stato evidenziato dal confronto con i dati pubblicati sulle normali traiettorie di sviluppo di questi comportamenti. Come indicato di seguito, il confronto tra i comportamenti dei bambini affetti e quelli dei loro fratelli sani fornirebbe un utile controllo per le variabili legate alla famiglia in futuro.

Il presente studio retrospettivo ha sollevato domande sui cambiamenti evolutivi con l'età, sulla progressione della malattia e sugli effetti del trattamento nel tipo 3 che possono trovare risposta solo con un follow-up longitudinale. Tale lavoro dovrebbe prevedere l'uso di scale standardizzate di aggressività e di altri comportamenti disponibili in traduzione araba, ad esempio la Child Behavior Checklist, per tenere traccia del comportamento e della funzione neurologica nel tempo. Scale standardizzate faciliterebbero anche

l'applicazione delle categorie diagnostiche del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5a edizione, o dell'International Classification of Diseases, 10a revisione, ad esempio la categoria Impaziente/Overattivo potrebbe corrispondere al disturbo da deficit di attenzione/iperattività. Gli studi futuri dovrebbero includere anche confronti con fratelli sani o neurotipici, nonché con soggetti affetti da MdG di tipo 1 non neuronopatico che presentano problemi medici equivalenti.

I comportamenti anomali sono una caratteristica fenotipica del tipo 3 nella coorte egiziana, la più grande coorte di tipo 3 riportata a livello mondiale. I modelli comportamentali sono chiaramente complessi. La nostra ipotesi di lavoro è che possano coinvolgere una componente di pianto/ritiro che si manifesta precocemente, colpisce sia maschi che femmine e può essere correlata all'attività epilettiforme nel cervello. Una seconda componente apparentemente indipendente dell'Impazienza/Overattività coinvolge principalmente i maschi e può essere associata ad atti bizzarri e ripetitivi e/o a rabbia intensa e grave aggressività altamente saliente. Gli atti ripetitivi possono essere associati a diversi segni neurologici. La componente rabbia/aggressività, che può insorgere più tardi e persistere più a lungo rispetto al pianto/ritiro, è chiaramente associata a una minore capacità cognitiva.

Queste componenti definite da metodi di punteggio comportamentale quantitativo potrebbero servire come marcatori della progressione e della gravità della malattia neurologica. La registrazione elettroencefalografica, insieme a metodi di imaging cerebrale strutturale e funzionale, può fornire indicazioni sulla localizzazione dei processi fisiopatologici sottostanti alla Malattia di Gaucher di tipo 3, che guiderebbero i futuri trattamenti mirati alla malattia del SNC.

---

---