

MEMORIA

Programa de Intervención Neurocognitiva en niños con Neurofibromatosis tipo 1

INDICE

1. RESUMEN	2
2. ANTECEDENTES SOBRE EL TEMA.....	3
3. OBJETIVOS.....	5
4. METODOLOGÍA	6
5. PLAN DE TRABAJO	8
6. VIABILIDAD DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	9
7. BIBLIOGRAFÍA	10

1. RESUMEN

La Neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) es uno de los trastornos genéticos más frecuentes. La preocupación más importante para los pacientes y sus familias es el riesgo incrementado de desarrollar tumores benignos y malignos de los sistemas nerviosos periférico y central. Sin embargo, hasta un 80% de los pacientes tienen dificultades en los procesos de aprendizaje. Los síntomas compatibles con el trastorno por déficit de atención/hiperactividad se presentan hasta en un 60% de los pacientes. Los trastornos del aprendizaje son la principal causa de morbilidad a lo largo de la vida. Los déficits cognitivos son muy variados. Hasta el momento, se ha reportado en la literatura la asociación de la NF-1 con la discapacidad intelectual (estimada en el 4-8% de los pacientes), con el TDAH (en el 40- 60%), con trastornos específicos del aprendizaje (con una frecuencia estimada del 30- 65% de los niños) y déficit en habilidades visoespaciales y en funciones motoras.

La definición del fenotipo cognitivo, así como el entendimiento real de los procesos cognitivos subyacentes, es necesario para el desarrollo de métodos que puedan evaluar potenciales propuestas de intervención neurocognitiva. Estos déficits producen impacto no solo en los procesos de aprendizaje, sino en actividades sociales, interpersonales y, en general, en muchos aspectos de la vida diaria. Los programas de intervención cognitiva y conductual específicos en esta población, a día de hoy, son inexistentes. Es por este motivo que creemos que un programa de neuroreeducación cognitiva, en estos pacientes, a edades tempranas podrá impactar en el rendimiento escolar, social y, en un futuro, laboral.

Así pues, dado que se trata de un trastorno crónico, se plantea la necesidad de un abordaje terapéutico más extenso e interdisciplinar con el objetivo de mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes. La reeducación cognitiva contribuye a alcanzar este objetivo, trabajando de forma integral sobre el rendimiento cognitivo, autonomía, socialización y estabilidad emocional.

Por ello, se propone una evaluación y reeducación neurocognitiva en pacientes diagnosticados de NF1 que se encuentren en edad escolar, con el objetivo de mejorar su rendimiento académico y potenciar al máximo los déficits en procesos cognitivos más básicos (memoria, atención, lenguaje, funciones ejecutivas, funciones visoespaciales y/o motricidad).

2. ANTECEDENTES SOBRE EL TEMA

La Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) tiene una incidencia de 1 de cada 3000 recién nacidos. Es el trastorno neurogenético autosómico dominante más común, el cual presenta una mutación del gen NF1.

En la población infantil existe una elevada incidencia de anomalías en el sistema nervioso central (SNC), incluyendo macrocefalia, gliomas, señales de hiperintensidad en Resonancia Magnética Nuclear (RMN), problemas en motricidad fina y gruesa, déficits neuropsicológicos y dificultades de aprendizaje (2).

Existe asimismo una elevada predisposición a desarrollar tumores, debido a una mayor inactividad de la neurofibromina, proteína que actúa como supresor tumoral codificándose en el cromosoma 17q11.2, lugar donde se localiza la alteración que origina dicha patología. Uno de los tumores más comunes en esta patología es el glioma de vía óptica (3), pero también pueden presentar con una mayor incidencia que la población general gliomas en otras localizaciones como fosa posterior o hemisferio cerebral (4).

A día de hoy, existe un gran número de investigaciones que corroboran una disfunción cognitiva en estos pacientes (1,3,5-6), siendo los déficits más representativos en esta población las funciones visoespaciales, atención, velocidad de procesamiento, percepción visual, coordinación visomotora, lenguaje y lectura. Las alteraciones de las funciones visoespaciales son las más distintivas en esta patología (1,7-11,20,25).

Varios estudios corroboran una mayor disminución en el metabolismo del tálamo, lo cual podría contribuir a los déficits neurocognitivos descritos en la literatura, dado que las alteraciones en el tálamo se asocian con mayor disfunción en tareas perceptivas y velocidad de procesamiento de la información. Por otro lado, el tálamo presenta conexiones con áreas corticales como la corteza frontal y prefrontal, así pues una alteración en los circuitos cortico-subcorticales, se traduciría a alteraciones de las funciones ejecutivas (12-14).

Paralelamente, se ha detectado un tamaño significativamente mayor del cuerpo calloso en dichos pacientes, hallazgo que se asocia con un CI significativamente más bajo, debido a las dificultades en razonamiento abstracto, memoria y lectura (1,15-17). Por otro lado, distintos autores, señalan la relación entre la mayor presencia de lesiones hiperintensas en los ganglios basales y/o el cerebelo con la adquisición de las habilidades motoras, tanto finas como gruesas (13,18-19).

Así pues, este patrón de alteraciones cognitivas, conlleva que una gran parte de los pacientes diagnosticados de NF1 tengan dificultades de aprendizaje. El conjunto de estos déficits cognitivos, repercute negativamente en el rendimiento escolar, requiriendo en la mayoría de los casos una atención educativa especial acorde a sus dificultades (21). Este hecho va a condicionar la posterior adaptación a la vida social, académica o laboral.

Estudios realizados en pacientes adultos que presentan NF1 han demostrado que las alteraciones cognitivas persisten en la edad adulta. Las evaluaciones realizadas en pacientes adultos mostraron un enflejamiento cognitivo, un menor rendimiento en la pruebas de memoria y dificultades en funciones visoconstructivas y visoespaciales (5-6,20). Otros estudios también realizados en

población adulta, han obtenido bajos rendimientos en atención selectiva y en funciones ejecutivas (22-24).

A día de hoy, no está establecido qué tipo de intervención es la más adecuada y eficaz para la rehabilitación neurocognitiva en población pediátrica. Pero diferentes autores ya remarcan la necesidad de realizar una rehabilitación neurocognitiva lo más ecológica y precoz posible.

Hay descritas diferentes técnicas que han demostrado su eficacia en la rehabilitación de pacientes con déficits neurocognitivos secundarios a una lesión cerebral (daño cerebral adquirido) según los programas de rehabilitación cognitiva basada en la evidencia.

Existen diferentes tipos de programas informatizados que permiten trabajar habilidades cognitivas concretas. Entre ellas, se ha desarrollado el *Attention Process Training* (APT) de Sohlberg para trabajar la Atención. Es un programa de intervención individualizada, donde se trabajan los diferentes tipos de atención (selectiva, sostenida, alternante y dividida) y que se ha aplicado en pacientes pediátricos (27-29). También se han reportado otros programas más específicos para la memoria de trabajo como el Cogmed, desarrollado por el profesor Klinberg. A su vez existen programas para trabajar la memoria y habilidades motrices, entre otras. Y no podemos olvidar la intervención cognitiva y conductual para el TDAH.

La literatura infantil, en relación con la rehabilitación cognitiva asociada al daño cerebral adquirido, es muy crítica con la utilización de estos programas. Se ha observado una mejoría en estas funciones cognitivas específicas concretas (por ejemplo, atención, memoria, etc..) pero esta mejoría tiene poca generalización en las adquisiciones escolares como la comprensión lectora, la organización de material, etc.. (Melby- Lervag M, 2013).

Es por este hecho que nos planteamos una intervención de reeducación precoz tanto de procesos cognitivos básicos como en los aprendizajes académicos y el asesoramiento conductual familiar y escolar. El objetivo es realizar una Intervención Multimodal Precoz.

3. OBJETIVOS

Con lo expuesto anteriormente el objetivo de nuestro trabajo es:

- Evaluar y definir el fenotipo cognitivo y conductual de una muestra de pacientes con NF1, con el fin de saber cuáles son los procesos cognitivos primarios que interfieren en el rendimiento académico de estos pacientes.
- Realizar una intervención precoz de las dificultades objetivadas orientada a tres modalidades:
 - o Al propio paciente:
 - Autoinstrucciones, planificación, control atencional, grafismo, lectura, comprensión lectora y cálculo, entre otras.
 - o Asesoramiento a los padres en el manejo conductual
 - o Asesoramiento escolar de los programas individuales a aplicar en el aula

Así pues nuestro objetivo principal es el de reducir los déficits neurocognitivos que impiden el funcionamiento adecuado del paciente en su vida diaria (memoria, atención, lenguaje, funciones ejecutivas, funciones visoespaciales y/o motricidad), con el fin de favorecer la autonomía del menor, socialización e integración del paciente a su entorno.

Paralelamente, nos proponemos establecer un fenotipo cognitivo de la muestra de pacientes de NF1.

4. METODOLOGÍA

La población de estudio está definida por todo paciente con diagnóstico de NF1 entre 6 y 16 años de edad.

Para conseguir un nivel de significación del 0,05, se ha calculado el tamaño de la muestra, donde se prevé una muestra de 70 pacientes y 70 controles. Siendo este tamaño muestral necesario para alcanzar los objetivos de este proyecto.

Los pacientes diagnosticados de NF1 procederán de la Unidad de Enfermedad Neurocutáneas del Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona) y el Hospital de Sant Pau y la Santa Creu, dónde se seleccionarán los pacientes candidatos para entrar en el programa de evaluación y rehabilitación neurocognitiva en base a los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- a. Edad del paciente entre 6-16 años
- b. Diagnóstico Neurofibromatosis 1
- c. Cociente Intelectual (CI) de 70 o superior

Criterios de exclusión:

- a. Diagnóstico previo de trastorno psiquiátrico grave (con tratamiento médico).
- b. Pacientes tratados con psicoestimulantes o medicamentos psicotrópicos destinados a tratar los trastornos del estado de ánimo o pensamiento.
- c. Presentar patología del SNC (hidrocefalia, epilepsia, tumores intracraneales), excepto gliomas asintomáticos o más de 1 año fuera de tratamiento.

Dado que encontrar población sana control resulta difícil y con el objetivo de que el máximo números de niños afectos de NF-1 se puedan beneficiar de una intervención neurocognitiva, se distribuirán los sujetos de la siguiente forma:

- Grupo 1: niños con NF-1 (n=40++) de evaluación y tratamiento
- Grupo 2: niños con NF-1 (n=40++) sólo evaluación y que servirá de grupo control.

Estos sujetos serán seleccionados y distribuidos en los grupos de forma aleatoria o bien, en el grupo sólo de evaluación, aquellos que no puedan asistir por proximidad al tratamiento semanal.

En la evaluación neurocognitiva, exploraremos las diferentes funciones cognitivas a través de pruebas estandarizadas y validadas en esta población, en función de la edad utilizaremos unos test u otros. Nuestro objetivo con esta evaluación es afinar en aquellos procesos cognitivos que están alterados para así poder rehabilitar de manera más específica los déficits cognitivos.

Somos conscientes que es una exploración larga, y con el fin de no sobresaturar y cansar al paciente es importante combinar adecuadamente las pruebas. El protocolo de evaluación neurocognitiva diseñado para este estudio se adjunta en *Anexos (Ver Anexo I)*.

La creación de este protocolo de evaluación tan específico, nos va a permitir aislar los procesos cognitivos para determinar cuál de ellos está alterado y está influyendo negativamente en el rendimiento cognitivo, y poder así diseñar un plan de rehabilitación lo más adaptado y ajustado a las alteraciones cognitivas que muestran nuestros pacientes.

Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizará mediante SPSS versión 22. Para el análisis de los estadísticos descriptivos del grupo que recibe tratamiento se presentaran: las medias, desviación típica, mediana y rango intercuartil. Las variables obtenidas en las evaluaciones neuro-cognitivas, serán convertidas en puntuaciones T (media:50, dt:10), corregidas por edad y género.

Para demostrar la eficacia de la rehabilitación neurocognitiva en la población de estudio, se realizará una evaluación neurocognitiva antes de la rehabilitación (pre-tto) y otra después de recibir rehabilitación (post-tto), y ambas evaluaciones se compararan entre ellas (grupos apareados). Así pues se realizará una comparación de medias con datos apareados (evaluaciones pre y post del grupo que recibe tratamiento). En caso de que la distribución sea normal se utilizará el test paramétrico *T*, en caso de que la distribución no siga la distribución normal se utilizará test *Wilcoxon*.

Se estudiará estadísticamente si las diferencias obtenidas son significativas.

Así pues, para analizar si las muestras (grupo control y grupo experimental) siguen una distribución normal, se utilizará la prueba de normalidad de *Shapiro-Wilk*. Para realizar un análisis bivariante de muestras independientes se utilizara la prueba *U-Mann-Withney*, y la prueba *T* para aquellas que siguen distribución normal.

Los resultados se consideran significativos para valores de p inferiores a 0,05.

5. PLAN DE TRABAJO

La duración del trabajo se realizará en 3 años, con la siguiente distribución cronológica:

Primer año: muestra total de 40 (20 niños en Grupo de tratamiento y 20 niños en Grupo Control)

- 1- Septiembre- Diciembre 2016: selección, evaluación neuropsicológica y distribución a grupos
- 2- Enero- julio 2017: intervención neurocognitiva con la siguiente modalidad
 - a. Directa al niño (cognitivo): 1 vez a la semana
 - b. Familia (manejo conductual): 1 vez al mes
 - c. Escolar (asesoramiento académico): 1 vez al trimestre
- 3- Septiembre- diciembre 2017: revaloración

Segundo año: repetición del primero pero con nuevos sujetos

Tercer año: análisis de datos y presentación de resultados en congresos, asociaciones, etc...

6. VIABILIDAD DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Toda esta situación cobra mayor importancia si tenemos en cuenta que a día de hoy, no se está ofreciendo ninguna intervención cognitiva a estos pacientes. Es por ello que es de vital importancia una evaluación neuropsicológica para así poder crear un perfil cognitivo de cada sujeto, y poder iniciar un programa de rehabilitación cognitiva específico a las alteraciones cognitivas detectadas, con el objetivo de minimizar el impacto que estas puedan tener en el rendimiento académico, consiguiendo un mejor funcionamiento cognitivo.

Así pues, la particularidad de este proyecto radica en la posibilidad de poder detectar las alteraciones neurocognitivas y los resultados obtenidos de una intervención directa. Además, dada la poca literatura al respecto, se pretende ofrecer una propuesta de abordaje para el futuro de estos niños, aspecto que supondrá un avance en el tratamiento de las alteraciones cognitivas en población pediátrica.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Levine, TM., Materek, A., Abel, J., O'Donnell, M. y Cutting, LE.(2006).Cognitive profile of Neurofibromatosis type 1.*Seminars in Pediatric Neurology*, 13, 8-20 .
- 2- National Institutes of Health.(1988). National Institutes of Health Consensus Development Conference : Neurofibromatosis conference statement. *Archives of Neurology*, 45,575-78.
- 3- Ward, BA. y Gutmann, DH.(2005). Neurofibromatosis 1: From lab bench to clinic. *Pediatr Neurol*, 32,221-28.
- 4- Cohen, ME., Duffner, PK., Heffner, RR., Lacey, DJ. y Brechner, M. (1986). Prognostic factors in brain stem gliomas. *Neurology*,36, 602-5.
- 5- Levine, TM., Materek, A., Abel, J., O'Donnell, N. y Cutting, LE.(2006).Cognitive of neurofibromatosis type 1. *Seminars in Pediatric Neurology*,13, 8-20.
- 6- Eliasom, MJ.(1988). Neuropsychological patterns: neurofibromatosis compared to developmental learning disorders. *Neurofibromatosis*,1,17-25.
- 7- Sangster, J., Shores, EA., Watt, S. y North, KN.(2011).The cognitive profile of preschool-aged children with neurofibromatosis type 1. *Child Neuropsychol*,17(1),1-16.
- 8- Hyman, SL., Shores, EA. y North, KN.(2005).The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*, 65, 1-8.
- 9- Kayl, AE. y Moore, BD.(2000). Behavioural Phenotype of Neurofibromatosis Type 1. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*,6, 117-24.
- 10- Levine, TM., Materek, A., Abel, J., O'Donnell, M. y Cutting, LE.(2006).Cognitive profile of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol*, 13(1), 8-20.
- 11- Watt, SE., Shores, A. y North, KN.(2008).An examination of lexical and sublexical reading skills in children with neurofibromatosis type 1. *Child Neuropsychol*, 14 (5),401-18.
- 12- Goh, WH., Khong, PL. y Leung, CS.(2004). T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) in children with neurofibromatosis 1: Their impact on cognitive function. *J Child Neurol*, 19, 853-8.
- 13- Hyman, SL., Gill, DS., Shores, EA., Steingerg, A. y North, KN.(2007).T2 hyperintensities in children with neurofibromatosis type 1 and their relationship to cognitive functioning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78, 1088-91.
- 14- Schrimsher, GW., Billingsley, RL., Slopis, JM. y Moore, BD. (2003). Visual/spatial performance deficits in children with Neurofibromatosis type1. *Am J Med Genet A*, 120A(3),326-30.
- 15- Pride, N., Payne, JM., Webster, R., Shores, EA., Rae, C. y North, KN.(2010). Corpus Callosum Morphology and its relationship to cognitive function in Neurofibromatosis Type1. *J Child Neurol*, 25(7), 834-41.
- 16- Hyman, S., Shores, EA. y North, KN. (2005).The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*,65(7),1037-44.
- 17- Luders, E., Narr, K. y Bilder, R.(2007).Positive correlations between corpus callosum thickness and intelligence. *Neuroimage*,37(4),1457-64.
- 18- Nicita, F., Di Biasi, C., Sollaku, S., Cecchini, S., Salpietro V. y otros.(2014). Evaluation of the basal ganglia in neurofibromatosis type 1. *Childs Nerv Syst*,30(2), 319-25.
- 19- Hachon, C., Iannuzzi, S., Chaix, Y. (2011). Behavioural and cognitive phenotypes in children with neurofibromatosis type 1 (NF1): The link with the neurobiological level. *Brain and Dev*, 33, 52-61.
- 20- Violante, IR., Ribeiro, MJ., Cunha, G., Bernardino, I., Duarte, JV., Ramos, F., Saraiva, J. y otros. (2012). *Abnormal Brain Activation in Neurofibromatosis Type 1: A Link between Visual Processing and the Default Mode Network*. *PLoSOne*,7(6).
- 21- Krab, LC., Aarsen, FK., de Goede-Bolder, A., Catsman-Berrevoets, CE., Arts, WF., Moll, HA. y Elgersma, Y. (2008). Impact of neurofibromatosis type 1 on school performance. *J Child neurol*,23(9), 1002-10.
- 22- Descheemaeker, MJ., Plasschaert, E., Frijns, JP., Legius, E.(2013). Neuropsychological profile in adults with neurofibromatosis type 1 compared to a control group. *J Intellect Disabil Res*, 57(9),874-86.
- 23- Zamboni, SL., Loenneker, T., Boltshauser, M., Il'yasov, KA. (2007). Contribution of diffusion tensor MR imaging in detecting cerebral microstructural changes in adults with neurofibromatosis type 1. *Am J Neuroradiol*,28(4),773-76.
- 24- Uttner, I., Wahlländer-Danek, U., Danek, A. (2003). Cognitive impairment in adults with neurofibromatosis type 1. *Fortschr Neurol Psychiatr*,71(3),157-62.
- 25- Hyman, SL., Shores, EA., North, KN.(2005). *The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1*. *Neurology*,65,1037-44.
- 26- Cicerone, KD., Langenbahn, DM., Braden, C., Malec, JF., Kalmar, K. y otros. (2011). Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008. *Arch Phys Med Rehabil*, 92(4),519- 30.
- 27- Butler, RW., Copeland, DR., Fairclough, DL., Mulhern, RK., Katz, ER. y otros. (2008). A multicenter, randomized clinical trial of a cognitive remediation program for childhood survivors of a pediatric malignancy. *J Consult Clin Psychol*,76(3),367-78.
- 28- Bernabeu, J., López, B., Fournier, C., Cañete, A., Suárez, J. y Castel, V. (2004). Attention process training application within an intervention project on attentional processes in children with cancer. *Rev Neurol*,38(5),482-86.
- 29- Zou, P., Li, Y., Conklin, HM., Mulhern, RK., Butler, RW. y Ogg, RJ. (2012). Evidence of change in brain activity among childhood cancer survivors participating in a cognitive remediation program. *Arch Clin Neuropsychol*,27(8),915-29
- 30- Pauly-Takacs, K., Moulin, CJ. y Estlin, EJ.(2011). SenseCam as a rehabilitation tool in a child with anterograde amnesia. *Memory*,19(7),705-12.

- 31-** Kirchhoff, BA., Anderson, BA., Barch, DM. y Jacoby, LL.(2012). Cognitive and neural effects of semantic encoding strategy training in older adults. *Cereb Cortex*, 22(4),788-99.
- 32-** Baudouin, A., Clarys, D., Vanneste, S. y Isingrini, M.(2009). Executive functioning and processing speed in age-related differences in memory: contribution of a coding task. *Brain Cogn*,71(3),240-45.
- 33-** Noreña, D., Ríos-Lago, M., Bombín-González, I., Sánchez-Cubillo, I. y Tirapu, UJ.(2010).Effectiveness of neuropsychological rehabilitation in acquired brain injury (I): attention, processing speed, memory and language. *Rev Neurol*,51(11),687-98.
- 34-** Ho, J., Epps, A., Parry, L., Poole, M. y Lah, S.(2011). Rehabilitation of everyday memory deficits in paediatric brain injury: self-instruction and diary training. *Neuropsychol Rehabil*, 21(2),183-207.
- 35-** Pauly-Takacs, K., Moulin, CJ. y Estlin, EJ. (2012). Benefits and limitations of errorless learning after surviving pediatric brain tumors: a case study. *J Clin Exp Neuropsychol*,34(6),654-66.
- 36-** O'brien, A., Chiaravalloti, N. y Arango-Lasprilla, JC. (2007). An investigation of the differential effect of self-generation to improve learning and memory in multiple sclerosis and traumatic brain injury. *Neuropsychol Rehabil*,17(3),273-92.
- 37-** Muñoz, JM. y Tirapu, UJ. (2004). Rehabilitation programs for executive functions. *Rev Neurol*, 38(7),656-63.
- 38-** García, A., Enseñat, A., Tirapu, J. y Roig, T.(2009). Maturation of the prefrontal cortex and development of the executive functions during the first five years of life. *Rev Neurol*,48(8),435-40.
- 39-** Blazquez, JL., Paul, N. y Muñoz, JM. (2004). Attention and executive processes in neuropsychological rehabilitation of the visuospatial processes. *Rev Neurol*, 38(5),487-95.
- 40-** Brunsdon, R., Nickels, L. y Coltheart, M. (2007).Topographical disorientation: towards an integrated framework for assessment. *Neuropsychol Rehabil*,17(1),34-52.