

Alcune informazioni sulle Malattie Rare

SCLEROSI TUBEROSA

Codice Esenzione Malattie Rare

RN0750

Sinonimi

Bourneville Malattia di

Definizione

La Sclerosi Tuberosa è una rara malattia genetica caratterizzata da lesioni pseudotumorali chiamate amartomi, presenti nel cervello, cute, occhi, cuore, reni, polmoni, ed è dovuta ad un difetto nella regolazione della proliferazione e della differenziazione cellulare.

Descrizione

La Sclerosi Tuberosa è una malattia multisistemica con manifestazioni piuttosto variabili da soggetto a soggetto, anche nell'ambito della stessa famiglia. Gli organi maggiormente interessati sono il cervello, la cute, gli occhi, il cuore, i reni; è possibile anche il coinvolgimento di polmoni e fegato.

Le lesioni cerebrali caratteristiche della malattia sono rappresentate essenzialmente dai noduli subependimali e dai tuberi corticali (amartomi), variabili per numero e dimensioni, costituiti da diversi tipi di cellule nervose stratificate in modo irregolare rispetto al tessuto circostante. Queste lesioni sono già presenti alla nascita, variano di numero e dimensione da soggetto a soggetto e sono all'origine dei disturbi neurologici della malattia.

L'epilessia, il ritardo mentale e l'autismo costituiscono i sintomi neuropsichiatrici più importanti della Sclerosi Tuberosa. In particolare, le crisi epilettiche si manifestano nel 60% dei pazienti ed esordiscono spesso nei primi mesi di vita sotto forma di crisi parziali subcliniche che possono sfuggire all'osservazione. Circa il 50% dei bambini presenta inoltre un ritardo mentale, con una compromissione cognitiva che sembra essere influenzata dall'età d'esordio e dalla gravità delle crisi epilettiche, nonché dal numero, dalla grandezza e dalla localizzazione dei tuberi corticali. Possono infine essere presenti disturbi del sonno e disturbi comportamentali, quali autismo, iperattività, deficit dell'attenzione.

A livello cutaneo, la manifestazione di più frequente riscontro (90% dei casi) è costituita dalle macchie ipopigmentate, spesso già presenti alla nascita. Variabili per dimensioni e numero, esse tendono a rimanere stazionarie e possono essere localizzate in qualunque parte del corpo. Sul naso, sulle guance, nelle pieghe naso-labiali è possibile osservare invece gli angiofibromi facciali, ovvero lesioni nodulari (amartomi) che si sviluppano perlopiù nella tarda infanzia in circa l'80% dei casi. Placche fibrose si possono sviluppare sulla fronte e sul cuoio capelluto. Fibromi penduli sul collo o sulle spalle e fibromi ungueali sono evidenziabili nell'adolescenza o in età adulta.

I reni possono essere interessati, essenzialmente, da angiomiolipomi e cisti. Gli angiomiolipomi, generalmente multipli e bilaterali, sono amartomi (formazioni nodulari benigne) costituiti da tessuto vascolare, adiposo e muscolare liscio. Si sviluppano durante la tarda infanzia e l'adolescenza, e possono essere asintomatici o associarsi a manifestazioni quali dolore lombare, presenza di sangue nelle urine (ematuria). Le cisti renali sono anch'esse una caratteristica comune e sono generalmente asintomatiche, fatta eccezione per i rari casi di pazienti affetti sia da Sclerosi Tuberosa che da Reni Policistici (a causa della delezione dei geni contigui TSC2 e PKD1) che invece sviluppano insufficienza renale.

A livello cardiaco, la neoformazione che è possibile identificare è il rabdomioma, lesione che può andare incontro ad una regressione spontanea. La sua più alta incidenza è nei bambini d'età inferiore ai 2 anni, con un secondo picco nella pubertà. Nella maggior parte dei casi i rabdomiomi sono asintomatici, tuttavia, talora, soprattutto nei neonati, possono causare un'insufficienza cardiaca od indurre la comparsa di aritmie.

Cause

La Sclerosi Tuberosa è causata dalla presenza di una mutazione (difetto genetico) di un gene oncosoppressore: nel 20% dei casi il gene responsabile è il gene TSC1 (Tuberous Sclerosis Complex 1) localizzato sul cromosoma 9 (locus 9q34), mentre nell'80% dei casi il gene responsabile è il gene TSC2 localizzato sul cromosoma 16 (locus 16p13). Le proteine codificate dai due geni, note

come Amartina (TSC1) e Tuberina (TSC2), sono coinvolte nel controllo della proliferazione e differenziazione cellulare. In alcuni soggetti, in cui il difetto del gene TSC2 si associa ad un difetto del gene contiguo PKD1, importante per il normale sviluppo dei reni, si formano reni policistici; questi soggetti possono andare incontro ad insufficienza renale. La malattia è trasmessa ereditariamente secondo una modalità autosomica dominante. Ciò significa che, ad ogni gravidanza, il soggetto affetto ha il 50% di probabilità di trasmettere al figlio/a la mutazione (del gene TSC1 o TSC2), e quindi la Sclerosi Tuberosa.

Consulenza genetica

La consulenza genetica è indicata sia nelle forme familiari che sporadiche. Nella maggioranza dei casi, i genitori del soggetto affetto risultano essere sani anche dopo aver eseguito tutti gli accertamenti clinici e strumentali consigliati. In questi casi il soggetto affetto rappresenta un caso sporadico di Sclerosi Tuberosa e la malattia è dovuta ad una nuova mutazione (del gene TSC1 o TSC2), insorta o durante la formazione dei gameti (uova o spermatozoi) nelle gonadi dei genitori sani oppure durante le fasi più precoci dello sviluppo embrionale.

La mutazione è identificabile nel 70-80% degli affetti tramite la metodica DHPLC; quando tale indagine risulta negativa è possibile fare un ulteriore tentativo eseguendo l'esame MLPA che, in alcuni casi, può evidenziare mutazioni invisibili alla DHPLC. Nel caso in cui la mutazione sia stata identificata nel soggetto affetto, è possibile eseguire lo screening dei membri consanguinei della famiglia ed eventualmente l'indagine genetica prenatale, attraverso l'analisi molecolare su DNA estratto da cellule di villo coriale (10-12° settimana di gestazione) o di liquido amniotico (15-17° settimana di gestazione).

Popolazione affetta

La Sclerosi Tuberosa ha una prevalenza nella popolazione europea stimata intorno a 9:100.000 ed è descritta in tutte le razze. I due sessi sono interessati alla stessa maniera; la diagnosi viene posta nella maggior parte dei casi tra i 2 ed i 6 anni d'età.

Trattamento

La terapia è essenzialmente sintomatica e di supporto, diversa a seconda delle caratteristiche del singolo caso clinico. E' importante il controllo precoce delle crisi epilettiche attraverso l'uso di farmaci anticonvulsivi. Lesioni di tipo estetico (angiomi facciali e fibromi ungueali) possono essere trattate chirurgicamente o con trattamento laser. Lesioni renali, cardiache e polmonari necessitano in alcuni casi di trattamento chirurgico. Disturbi comportamentali e cognitivi possono necessitare di un approccio multidisciplinare e di un supporto pedagogico. La melatonina può essere utile nei bambini con severi disturbi del sonno.

Autori

Redazione a cura di Elena Bresin

Data di redazione: maggio 2005

Aggiornamento a cura di Elena Bresin
Andrea Breda Klobus

Data di aggiornamento: febbraio 2009
dicembre 2009

Per ulteriori informazioni e/o aggiornamenti è possibile contattare:
E-mail: raredis@marionegri.it - Sito web: <http://malattierare.marionegri.it>
Telefono: 035-4535304 - Fax: 035-4535373