



Dipartimento di  
Scienze della Formazione

**Centro Studi Itard**  
Ente per la formazione accreditato dal MIUR.

# CORSO DI PERFEZIONAMENTO IN *NEURO-PEDAGOGIA CLINICA*

## II Edizione

---

Caltagirone, 5 Novembre 2016

REPORT FINALE

*Tuberous Sclerosis Complex.*

*Progettazione intervento riabilitativo neuro-pedagogico.*

Dott.ssa Elena Cannizzo



## ***Introduzione***

Per TSC (dall'inglese *Tuberous Sclerosis Complex*, in italiano *Sclerosi Tuberosa*) si intende un'affezione genetica autosomica dominante multisistemica, poiché riguarda tessuti ed organi multiformi ed una consistente variabilità di espressioni cliniche.

Recentemente, grazie a complessi studi di ricerca biochimica, neurobiologica e genetica, sono stati definiti nuovi criteri diagnostici preventivi e di cura della patologia, i quali hanno portato alla delineazione dei due geni responsabili delle mutazioni causanti la malattia, TSC1 e TSC2, posizionati rispettivamente sul cromosoma 9 e 16 e codificanti due proteine, il primo l'*amartina*, e il secondo la *tuberina*.

L'incidenza (1 su 5.800) e la prevalenza (1 su 12.900) del TSC illuminano su quanto, in realtà, la patologia sia frequente e sulla necessità di progettare interventi terapeutici rifacentisi a metodologie di carattere “ecologico” (vedi Crispiani P., *Pedagogia clinica. La pedagogia sul campo, tra scienza e professione*, 2001, p. 106.)

## ***Cenni storici***

La denominazione *malattia di Bourneville*, vecchio termine, ormai abbandonato, con cui veniva definita la sclerosi tuberosa, si deve al medico anatomopatologo francese, D.M. Bourneville, dal quale prese il nome; egli ne tracciò la prima e dettagliata descrizione intorno al 1880, durante la visita di una piccola paziente (quindici anni d'età) internata presso La Pitié Salpêtrière di Parigi.

La ragazza presentava un quadro clinico alquanto difforme a carico della cute, dei reni e del sistema nervoso centrale; sul collo si notavano piccole alterazioni rilevate (pendule) tegumentarie, un'eruzione papulo-vescicolare confluyente al naso, alle guance ed alla fronte.

La paziente era soggetta a frequenti episodi epilettici con convulsioni di tipo parziale o generalizzato, associati ad emiplegia spastica destra, ossia contrazioni muscolari che interessavano un solo emilato; il panorama anatomopatologico cerebrale evidenziava “*molteplici aree rilevate di consistenza dura, aspetto biancheggiante (opalescente), e con aumentata densità (similsclerotiche) rispetto alla corteggia cerebrale circostante all'interno delle circonvoluzioni cerebrali*” in concomitanza a “*piccoli tumori nodulari incapsulati all'interno delle pareti del corpo striato ed aggettanti all'interno delle circonvoluzioni cerebrali*”. (vedi Ruggieri M. , Migone N., *Sclerosi Tuberosa*, in *Asseti news*, 2009, p. 11).

In virtù di questo aspetto, Bourneville conì il termine “*sclerosi tuberosa*”, per la consistenza e l'aspetto “sclerotico”, ossia un indurimento tissutale cerebrale a forma di tubero, delle circonvoluzioni cerebrali.

Bourneville notò anche delle micro - lesioni di colore bianco-giallognolo all'interno dei reni di questa paziente (angiomiolipomi renali, che verranno illustrati successivamente) che, all'epoca, non seppe collegare con le lesioni cerebrali e in generale con la malattia.

Si potrebbe paragonare la figura di questo studioso a quella di un “illuminato”, poiché si distinse per bravura professionale ed umanità; fu un attivista sociale, si impegnò fortemente affinché venissero costruiti sul territorio francese dei centri d'assistenza ed ospedali pediatrici; morì il 29 Maggio 1909.

Sebbene il nome “sclerosi tuberosa” sia legato a quello di Bourneville, il patologo tedesco Von Recklinghausen si prodigò in una delle prime descrizioni della malattia, che associò, per certi aspetti, alla *neurofibromatosi di tipo 1*, la forma più comune di *neurofibromatosi* e quella con il più alto tasso di incidenza.

Nel 1862 descrisse così un neonato alla Società Ostetrica di Berlino: “*tumori cardiaci (myomata) protrudenti... nel muscolo cardiaco... all'interno delle camere cardiache... ed incapsulati all'interno della struttura muscolare del cuore*”, continua “*aree sclerotiche... all'interno del cervello*”; questa descrizione, da come si evince, include le principali caratteristiche del futuro TSC (vedi Ruggieri M., Migone N., *Sclerosi Tuberosa*, in *Asseti news* 2009, p. 10).

Al fine del nostro studio, è importante ricordare che la scoperta delle lesioni a carico del SNC furono ad opera di Pellizzi nel 1901, il quale scoprì la tipica caratteristica “displastica” dei tubercoli corticali, dei noduli subependimali e delle alterazioni della sostanza bianca e che, assieme a Perusini, associò le lesioni cerebrali, renali e cardiache con l'angiofibroma facciale (1905).

## ***Aspetti clinici***

I segni clinici del TSC possono manifestarsi nell'arco di tutta la vita.

La complessità dell'affezione sta nel fatto che ogni sfumatura sintomatica non si presenta in egual maniera in ogni persona affetta; è assodato che questa tipologia di comportamento della malattia si manifesta anche all'interno di famiglie aventi più di un soggetto malato. Alcuni soggetti non sviluppano, tutt'al più, la malattia, o presentano segni clinici piuttosto lievi, ma sono comunque portatori di mutazione a carico di uno dei due geni TSC.

## ***Cute***

I segni clinici a carico della cute si presentano con manifestazioni anatomo-patologiche piuttosto variegata; può apparire anche solo una tipologia di lesione in tutto l'arco di vita. Nel caso della cute, essa si presenta con un ordine cronologico ben preciso.

Le manifestazioni cutanee sono, generalmente, tra le lesioni con più alta *penetranza*, ossia “*la frequenza col quale un determinato genotipo si manifesta fenotipicamente in una determinata popolazione*” (vedi Luca G. Perrone, *Principi di Genetica Medica*, 2016, p. 204).

In rari casi, e per di più in adulti portatori certi di mutazione, la cute ed i suoi annessi non risultano coinvolti; ciò non toglie che l'esame dermatologico debba essere eseguito e rimane lo strumento più rapido e di maggior efficacia diagnostica.

Precocemente appaiono le **macchie ipomelanotiche**; all'esame istologico mostrano una riduzione del numero, diametro e pigmentazione dei melanosomi all'interno dei melanociti.

Solo il 30% dei pazienti le presenta alla nascita, ma possono apparire o aumentare di numero durante l'infanzia o in età puberale con forme e dimensioni variabili: *rotondeggianti*, *lanceolate* (ellittiche, simili alle foglie degli alberi), *a coriandolo* (piccolissime di dimensioni - 1, 3 millimetri – e multiple)

In taluni casi può manifestarsi *poliosi*, ossia “*ipopigmentazione cutanea localizzata a livello della fronte, con un interessamento, nel 90% dei casi, delle ciglia e delle sopracciglia*” (vedi A. Tosti, B. M. Piraccini, *Tricologia Ambulatoriale: malattie dei capelli e del cuoio capelluto*, 2014, p. 128).

Bisogna sottolineare, ai fini di una corretta sintesi, che il 5% della popolazione sana (1 o 2 su 1000) può manifestare, nell'arco della propria vita, macchie di tal tipologia. Come, quindi, bisogna agire a fini diagnostici? Certamente è il numero (> 3) a far la differenza ed avere, soprattutto, rilevanza diagnostica.

Segue la **placca fibrosa**, di difficile diagnosi all'esordio poiché spesso confusa con le lesioni tipiche della *dermatite eczematosa*, poiché, come quest'ultima, essa “*va incontro a forme acute, caratterizzate da gettate di vescicole sparse o confluenti le tipiche chiazze eczematose, arrossamento e scomparsa senza postumi*”(vedi *Enciclopedia medica italiana*, Volume 11, 1984, p. 628), per poi assumere le caratteristiche morfologiche di una lesione importante, che presenta consistenza elastica e rilevata, inscurita rispetto alla cute circostante (assume un colore marrone-rossastro o giallo), circoscritta al lobo frontale o appena sotto il cuoio capelluto; l'insorgenza avviene durante l'infanzia, può accrescere di dimensioni durante l'età adolescenziale e fortunatamente regredire in età adulta.

Per **placca (o macchia) zigrinata**, invece, si intende una zona di cute con aspetto a “buccia d'arancia”, rugoso e rilevato e di colore rosa- giallastro.

L'esordio avviene generalmente in tarda infanzia e si manifesta con piccole papule irregolari che, mano a mano, confluiscono in un'area più estesa col tipico aspetto “shagreen patches” (aspetto zigrinato).

Sono abitualmente localizzate nella zona lombare, cervicale o toracica superiore e raramente si estendono oltre la linea mediana o alla regione anteriore del tronco.

La convergenza delle piccole aree si raggiunge durante l'adolescenza. La chiazza zigrinata si osserva in circa il 20% dei portatori di mutazione e solitamente è singola.

Le lesioni tipiche dell'**angiofibroma facciale** all'esame istologico si presentano, invece, sotto forma di amartomi del tessuto connettivo e dei vasi del derma che si manifestano come piccoli rilievi di pelle nodulari tondeggianti, rossastri o rosa, distribuiti in maniera conforme alle gote, alle pieghe nasolabiali, al mento o alla punta del naso. Generalmente molto piccoli, essi compaiono nella prima infanzia, tra i 3 e i 5 anni d'età fino alla pubertà, quando tendono ad aumentare di numero e dimensione.

Nel caso in cui ne comparissero di molte, piuttosto scure e rilevate, possono essere associate ad un fenotipo cutaneo piuttosto grave.

Per quanto concerne i **fibromi cutanei**, essi possono presentarsi in alcuni pazienti sotto forma di piccoli “fibromi penduli cutanei”, localizzati sul collo e sulle spalle; si presentano durante la pubertà ma più spesso si manifestano in età adulta.

Può succedere che questi fibromi si estendano alla metà superiore della schiena e delle zone in prossimità delle ascelle.

I **fibromi ungueali**, invece, non appaiono in tutti i soggetti affetti da TSC, e sono quasi sempre caratteristici dei pazienti adulti.

Vi sono due varietà di fibromi ungueali (colpiscono maggiormente i piedi rispetto alle mani): fibromi periungueali e fibromi subungueali .

I primi sono piccoli noduli fibrosi rotondi, ovali o piatti, sporgenti il bordo superiore dell'unghia.

Questi fibromi presentano il medesimo colore della pelle circostante e si arrossano a causa di traumi da sfregamento; è rilevante come questi varino da soggetto a soggetto in relazione al numero ed alla dimensione; possono deformare la lamina ungueale e determinare così la formazione di “dozze”, ossia infossamenti della cute.

I secondi sono più complessi, poiché vi è una tipologia (la più frequente) che tende ad annidarsi presso la matrice dell'unghia; essendo di dimensioni molto piccole, non sono visibili ad occhio nudo, ma sono in grado di provocare solchi più o meno profondi in direzione della crescita ungueale.

Questa varietà di fibromi, detti “occulti”, sono assai frequenti nelle mani e nelle donne.

Una tipologia meno frequente consiste, invece, nella comparsa di formazioni sinoviali verrucose sotto il margine libero dell'unghia, che può così presentarsi come sollevata dal suo letto (*iponichio*).

## ***Cuore***

Il 50% dei pazienti affetti da TSC presenta all'ecografia **rabdomiomi cardiaci**.

Essi sono tra le lesioni più importanti poiché, se presenti, possono essere rilevati diagnosticamente fin dalla nascita (talvolta anche durante il periodo prenatale, a partire dalla 20<sup>a</sup> – 22<sup>a</sup> settimana di gravidanza).

I rabdomiomi nel TSC sono piuttosto numerosi, contenuti nelle cavità o nelle pareti cardiache. All'analisi istologica risultano costituiti da masse polinucleate, quindi allungate, simili alle fibrocellule muscolari, ma a differenza di queste ultime sono molto più grandi (> 80-200 µ); ben circoscritte, le masse si presentano di colore giallastro o bianco, dovuto all'accumulo di glicogeno nel citoplasma (*glicogenosi*) e circondate da una capsula che varia da pochi millimetri a svariati centimetri.

Il rabdomioma cardiaco, in verità, non è paragonabile ad una neoplasia; in realtà esso è un amartoma, *“il quale richiama più direttamente un'evoluzione iperplastica, in quanto tessuto disontogenetico (sviluppatosi in modo anomalo) dotato di capacità proliferativa”* (vedi *Enciclopedia medica Italiana*, Vol. 5, 1976, p. 369).

I rabdomiomi cardiaci sono di natura asintomatica; solo in una piccola percentuale dei casi (< 1, 5%) possono assumere notevoli dimensioni o localizzarsi in sedi critiche e, di conseguenza, causare:

1. **Disturbi del ritmo cardiaco** (compreso quello tipico della Sindrome di Wolff- Parkinson-White), dovuto ad una interruzione delle vie di conduzione delle cavità cardiache, spostate o compresse dall'effetto della massa tumorale cardiaca.
2. Nel caso in cui la massa tumorale fosse piuttosto grande, possono verificarsi alterazioni del flusso nelle cavità cardiache, disturbi della cinesi valvolare o ostruzione parziale o totale delle cavità, causando insufficienza cardiaca.
3. Interessamento a carico del muscolo cardiaco con conseguente deterioramento delle fibrocellule muscolari cardiache (sostituzione con tessuto non contrattile); il quadro sintomatologico può essere così equiparato a quello di una cardiomiopatia.
4. In epoca fetale può insorgere aritmia cardiaca con **idrope** (*accumulo di edema nel feto durante la vita intrauterina* - vedi V. Kumar, A.K. Abbas, J.C. Aster, *Robbins, Fondamenti di Patologia e fisiopatologia*, 2013, p.250) e morte fetale.

Molto raramente i rabdomiomi possono portare a morte neonatale o durante la prima infanzia; in tal caso essa è dovuta a fenomeni di tamponamento cardiaco causati dalla voluminosità della massa tumorale. Sono forme meno aggressive dei rari rabdomiomi isolati o di altre forme tumorali che si sviluppano durante l'infanzia e la vita adulta, come i *mixomi* (i più comuni tumori primitivi cardiaci), non legati a TSC.

Il follow up di queste lesioni si esegue semplicemente con un esame ecocardiografico e con ECG.

## *Rene*

Le principali lesioni a carico del rene sono gli **angiomiolipomi (AML)**.

Può accadere che a questi si associno delle **cisti renali**, le quali non sono specifiche del TSC, come invece accade nel rene policistico; in questo, infatti, esse sono di gran numero superiore, poiché le manifestazioni sono dovute al difetto combinato del gene TSC2 con quello adiacente PKD1. La causa della formazione delle cisti renali nel TSC è, invece, dovuta al sovvertimento strutturale intraparenchimale, prodotto dall'espansione degli AML.

Questi e le cisti renali sono generalmente asintomatici, bilaterali e multipli e possono essere contemporaneamente presenti nello stesso paziente.

Rara, invece, è la cisti renale **linfangiomatosa**.

Nello specifico, gli **angiomiolipomi renali** sono i veri responsabili delle complicanze acute e croniche della funzione renale, oltre che la prima causa delle complicanze legate al TSC.

Essi sono degli “amartomi”, costituiti da percentuali variabili di tessuto adiposo, muscolare liscio non incapsulato e variegato, localizzato principalmente nella zona corticale del rene; in alcuni casi può anche estendersi al tessuto crasso o alla zona perivascolare renale.

E' considerato un “tumore/malformazione” composto da cellule epitelioidi perivascolari, ed a seconda della tipologia tissutale è chiamato miolipoma o angiomioma; gli angiomiolipomi possono essere presenti nel 50-90% dei casi. L'incidenza e le dimensioni aumentano con l'età .

La sintomatologia dovuta a questo genere di lesioni compare intorno ai 30 anni d'età e può comportare dolori addominali o ad un fianco, nausea, vomito, uremia, febbre o presenza di formazione anomala addominale palpabile. Nei casi più gravi e molto raramente, si giunge alla totale rimozione del parenchima renale per via di insufficienza renale.

Qualora si verificasse emorragia all'interno di un angiomiolipoma o rottura dei vasi ematici, dovuti alla pressione esercitata dalle grosse masse amartomiche, si ha dolore acuto accompagnato da febbre ed ematurie; all'esame diagnostico, eseguito tramite ecografia, si presentano come masse iperecogene, più riflettenti, quindi di colore più chiaro se osservate in bianco e nero rispetto al tessuto circostante.

Nei casi dubbi occorre, invece, eseguire una TAC o una RM; quando gli angiomiolipomi acquisiscono notevoli dimensioni o sono sintomatici è necessario analizzarli con arteriografia ed eventualmente si esegue l'embolizzazione.

Gli angiomiolipomi che ad un monitoraggio sequenziale si mostrano di piccole dimensioni continueranno a mantenersi tali. Quelli che, invece, hanno avuto una crescita maggiore di 4 cm necessitano di esami ecografici più frequenti, poiché il potenziale di accrescimento è più rapido e maggiore.

Il protocollo di follow up prevede un monitoraggio annuale o semestrale per i soggetti che presentano masse importanti e permette, inoltre, di decidere chi, dei pazienti, deve sottoporsi a microchirurgia al fine di rimuovere le congerie con salvataggio del tessuto renale, e chi debba essere sottoposto all'embolizzazione di queste nei casi in cui vi sia un volume maggiore di 4cm.

Le **cisti renali**, come già accennato, sono la seconda lesione renale più frequente, con una incidenza pari al 20-40% circa. Esse sono di due tipi:

1. **cisti piccole (2mm/1cm di diametro)**, che si presentano come cisti isolate o a piccoli gruppi (< 5 cisti). Sono più comuni nell'adulto affetto da TSC che nel bambino e sono generalmente associate ad angiomiolipomi.
2. **cisti grandi (1-5 cm di diametro)**, generalmente numerose e bi-laterali (simili al rene policistico), sono meno frequenti nei soggetti con TSC; di converso, questa varietà è tipica delle cisti che compaiono in età infantile.

Secondo i parametri istologici esse sono caratterizzate da *“iperplasia dell'epitelio tubulare all'interno dei nefroni, con formazione di cavità (cistiche) e cellule iperplastiche che protrudono all'interno del lume cavitario”* (vedi Pavone L., Ruggieri M., *Neurologia pediatrica*, 2006, p. 354).

Sono abitualmente localizzate nella regione superiore del rene, corrispondente alla zona corticale, per poi estendersi alla midollare. Le cisti renali sono asintomatiche, ma succede che i soggetti affetti dalla “sindrome dei geni contigui” (correlazione tra TSC2/PKD1) possano presentare sin dal periodo perinatale un numero elevato di cisti, associate a grave ipertensione ed iperazotemia.

Le grosse cisti associate ad ipertensione possono necessitare di decompressione chirurgica o, nel caso di rene policistico grave, di nefrectomia.

La **cisti renale linfangiomatosa**, alquanto rara, (< 1%) si caratterizza istologicamente per la presenza di tessuto endoteliale e di contenuto solido della cavità cistica. Può comportare ipertensione e/o insufficienza renale.

Argomento a parte sono le **neoplasie renali**; la relazione tra queste e TSC è alquanto controversa. In vari soggetti affetti dalla malattia sono state riscontrate alcune tipologie neoplastiche, quali: leiomiomasarcoma, sarcoma fibroplastico, angiosarcoma, liposarcoma, angiofibroliposarcoma, sarcoma a cellule chiare, carcinoma a cellule chiare ed oncocitoma, tuttavia non esistono dati epidemiologici in grado di dimostrare la reale associazione tra queste e TSC, né una possibile tendenza dei soggetti affetti a svilupparle.

Non è stata neanche dimostrata la possibilità che un angiomiolipoma possa tramutarsi in neoplasia; le difficoltà nascono dal fatto che, istologicamente, queste sono indistinguibili dalle stesse varietà presenti nella popolazione generale.

Il quadro sintomatologico è caratterizzato, inoltre, dalla triade dolore costo-vertebrale, presenza di massa palpabile ed ematuria.

## ***Sistema nervoso centrale***

Le lesioni a carico del sistema nervoso centrale nel TSC sono delle malformazioni dello sviluppo corticale; essenzialmente sono un difetto della migrazione, crescita e differenziazione cellulare.

Nei soggetti affetti da TSC si formano due differenti popolazioni di neuroblasti (cellule embrionali destinate a diventare cellule del SNC); uno migra normalmente raggiungendo le giuste regioni corticali e formando tessuto normale; l'altra, invece, è una popolazione anomala di neuroastrociti, e forma cellule neuronali e cellule gliali (cellule aventi funzione nutritiva e di sostegno per le cellule neuronali) corticali anomale (tuberi corticali).

Alcuni di questi neuroastrociti non migrano in modo regolare ma permangono allo stadio germinale, formando noduli subependimali, i quali possono eventualmente evolvere in astrocitomi a cellule giganti (ASCG); infine, accade che altri migrino solo parzialmente formando aree di eterotopia corticale (malformazioni) nella sostanza bianca sub-corticale (lesioni radiali della sostanza bianca).

Da quanto appena esposto, si evince come nel TSC la caratteristica saliente e comune a tutti questi neuroastrociti sia quella di non palesare una chiara maturazione neuronale e/o gliale, le cui chiare conseguenze, come prima accennato, sono le lesioni a carico del SNC, quindi:

1. tuber corticali.
2. noduli subependimali che possono evolversi in astrocitomi a cellule giganti (ASCG).
3. lesioni striali della sostanza bianca.
4. cisti cerebrali.

I **tuber corticali** si presentano come lesioni rotondeggianti o di forma ovoidale, che aumentano il volume delle circonvoluzioni cerebrali nelle zone colpite e alterano l'intensità del segnale alla RM e TAC.

Si localizzano, di norma, nella sostanza grigia corticale o sottocorticale; istologicamente si verifica un sconvolgimento della normale citoarchitettura della corteccia cerebrale per via della presenza di cellule neuronali e gliali anomale giganti.

Il numero è variabile e non è conseguenziale alla gravità del quadro clinico neurologico; è importante, invece, la sede per quanto concerne la sfera comportamentale e l'epilettogenesi: i tuber corticali siti nel lobo temporale sono spesso collegati a patologie neurologiche gravi quali ritardo mentale e/o autismo; quelli siti nel lobo frontale ad epilessia farmaco-resistente e gravi disturbi del comportamento; nel lobo occipitale i tuber causano problemi legati alla sfera comportamentale e problemi visivi.

E' importante sottolineare che questo genere di lesioni non sono rilevabili tramite RM nei primi mesi di vita, poiché il processo di mielinizzazione della sostanza bianca non è giunto a compimento e quindi le alterazioni del segnale non sono presenti; in questa fase, i tuberi corticali ed i noduli subependimali appaiono come lesioni iper-intense (bianche) nella sequenza T1 e ipo-intense (nere) nella sequenza T2.

I **noduli subependimali**, invece, sono piccoli noduli rilevati presenti nelle pareti dei ventricoli cerebrali e presentano una struttura più densa rispetto ai tuberi corticali; alcuni possono protendere all'interno delle cavità ventricolari.

Dal punto di vista istologico sono formati da cellule irregolari giganti, sono multipli e di dimensioni variabili (2-10 mm); possono essere totalmente o solo parzialmente calcificati e asintomatici; generalmente si sviluppano durante la vita intrauterina e sono ben visibili tramite RM o TAC.

Succede che alcuni noduli subependimali aumentino di volume (>1 cm); in tal caso vengono chiamati **astrocitomi a cellule giganti (ASCG)** e sono istologicamente simili ai noduli subependimali, sintomatici e capaci di captare all'imaging il mezzo di contrasto.

Localizzato in prossimità dei forami di Monro (nel terzo ventricolo), **l'ASCG** agisce similmente ai classici tumori cerebrali benigni, la cui massa può ostruire il normale deflusso del liquor cerebrale.

Gli ASCG sintomatici si manifestano generalmente nel periodo che va dall'infanzia alla pubertà nel 5-7% dei pazienti affetti da TSC (il periodo critico va dai 4 ai 10 anni d'età).

Sono rari, invece, gli ASCG congeniti, il cui esordio avviene in epoca neonatale.

La comparsa della sintomatologia, dovuta all'ostruzione della circolazione del liquor cerebrospinale, avviene in una fase precoce della crescita del tumore o in fase tardiva, quando il volume della massa tumorale ha raggiunto livelli tali da comportare la formazione di cisti all'interno o intorno a questa.

Nello specifico, i segni distintivi sintomatologici sono cefalea di grado lieve o intermittente, deficit del campo visivo con alterazione del fondo oculare (tortuosità vascolare retinica) sino all'edema papillare, sbalzi d'umore improvvisi o progressivi, aumento della frequenza delle convulsioni.

Generalmente non si consigliano RM seriali al fine di monitorare i noduli subependimali, poiché la crescita di alcuni di questi e la conseguenziale trasformazione in ASCG può avvenire anche dopo pochi mesi che sia stato svolto un esame neurologico ordinario.

Valutare se intervenire o meno pre-chirurgicamente su un ASCG è piuttosto complesso; i criteri consigliati sono il progressivo aumento delle dimensioni tumorali, la presenza di idrocefalo, sintomi e/o segni indicativi dell'aumento della pressione intracranica (ICP) e la comparsa di eventuali segni o deficit neurologici.

Certamente si decide in base ad una serie di parametri clinici e strumentali, in collaborazione col medico specialista che ha in carico il paziente, il radiologo e soprattutto il neurochirurgo.

Nell'esperienza clinica gli ASCG non sono mai comparsi o progrediti dopo il periodo puberale. Il protocollo di follow up, in caso di esordio durante l'età infantile, ha previsto il monitoraggio con RM sino a questa fascia d'età; dopo questa, qualsiasi nodulo subependimale maggiore di 1 cm seguito clinicamente, attraverso esame del fondo oculare e neurologico, si è mantenuto stabile nel tempo.

Per quanto riguarda le **displasie della sostanza bianca**, esse sono, generalmente, a forma di bande, localizzate in sede sottocorticale a decorso radiale, di solito dirette dalla corteccia celebrale verso le pareti dei ventricoli laterali o da questa verso i peduncoli cerebellari, correlate, in queste sedi, a tubercoli corticali.

Sono lesioni di tipo eterotopico (si manifestano in una sede diversa da quella naturale) ad alterata istogenesi o da difetti (interruzione) di migrazione delle cellule neuronali.

Le **cisti cerebrali**, invece, sono rare e di due tipi:

1. *parenchimali*, cisti isolate presenti nella corteccia celebrale.
2. *amartomatose*, cisti site all'interno di un tubercolo corticale o di un nodulo subependimale o, con maggiore frequenza, di un ASCG.

### ***Manifestazioni cliniche (neurologiche e psichiatriche)***

L'**epilessia** è un disturbo neurologico cronico che si caratterizza per la ricorrenza di crisi convulsive, ossia eventi neurologici acuti che possono essere di natura motoria, neurodegenerativa o psichica.

Nel caso specifico di TSC, le crisi epilettiche si manifestano entro il primo anno di vita (<1 anno) con un'incidenza del 70%, mentre solo 25% di queste si scatenano nell'età adulta.

Clinicamente l'epilessia in TSC è di tipo parziale, localizzata in una parte dell'emisfero celebrale, le convulsioni associate sono di tipo parziale ed hanno origine focale (solo nel 4% dei pazienti si manifestano in età adulta), e possono essere seguite da cluster di spasmi o da sincronia bilaterale secondaria.

Possono sopraggiungere anche convulsioni miocloniche (accompagnate da involontarie e brevi contrazioni dei muscoli) e convulsioni febbrili; queste ultime costituiscono un quadro sindromico complesso all'interno del quale sono presenti diversi tipi di forme critiche.

Le convulsioni febbrili possono essere semplici (o benigne) e complesse; si stima che le prime abbiano una durata inferiore a 10-15 minuti, ma generalmente non durano più di alcuni secondi e non ricorrono durante lo stesso episodio febbrile.

La sintomatologia nelle forme benigne, in un'alta percentuale dei casi, è secondaria ad infezioni di naturale virale delle prime vie aeree (l'herpes virus 6-7 è la prima causa) e raramente è di natura batterica.

Eziologicamente esse dipendono da fattori probabilmente genetici, ma la tipologia trasmissiva non è nota; ad oggi, non sono state individuate mutazioni genetiche determinanti ma soltanto 10 loci genetici, appartenenti alcuni ai canali di sodio ed ai recettori del neurotrasmettitore GABA.

Le forme complesse, al contrario delle forme semplici, hanno una durata superiore ai 15 minuti, sono focali e ricorrono durante lo stesso episodio febbrile.

La terapia preventiva delle convulsioni febbrili semplici e complesse non è consigliata, in caso contrario può richiedere esclusivamente il valproato di sodio o il fenobarbital.

In generale, l'epilettogenesi in TSC è correlata, in primis, al tubero corticale (tuberi di grandi dimensioni) o ad altre sedi in cui sono presenti lesioni all'interno della sostanza bianca, ai tuberi occipitali e meno ai tuberi localizzati in sede frontale.

Istologicamente la correlazione tra epilettogenicità e tuberi corticali determina alterazioni organiche, come neuroni e cellule gliali ectopiche e dismorfiche, neuroni e cellule gliali giganti, disorganizzazione della laminazione corticale, connessioni anomale tra neuroni e tra neuroni ed altre cellule, ed alterazione neurochimiche, come la diminuzione dell'attività inibitoria sinaptica GABAergica, diminuzione del numero dei recettori GABA-A, con liberazione di enzimi rilascianti neurotrasmettitori epilettogeni, l'alterazione dei recettori dei neurotrasmettitori e liberazione di neuromodulatori del tessuto adiacente il tubero corticale.

L'età d'esordio del disturbo epilettico, inoltre, è strettamente legato allo sviluppo funzionale della corteccia cerebellare, che inizialmente è maggiore in sede temporo-occipitale e minore in sede frontale.

La criticità delle manifestazioni cliniche è dovuta all'esordio degli spasmi infantili nel primo anno di vita e, più raramente, da crisi toniche, miocloniche e atoniche.

Le crisi parziali che si manifestano nei primi mesi di vita sono difficilmente riconoscibili, poiché poco evidenti; sono caratterizzate da crisi tonico-cloniche unilaterali, circoscritte al volto ed agli arti, con paralisi tonica-parossistica dello sguardo, torsione del capo, contrazioni muscolari facciali unilaterali.

Le crisi parziali vengono solitamente ignorate fino al 3° 4° mese quando insorgono, invece, gli spasmi infantili, la cui semiologia clinica risulta essere più evidente.

Nel 50% dei casi gli spasmi infantili correlano con il TSC nei soggetti che ne sono affetti e ne costituiscono una peculiarità; anche in questo quadro sindromico, come nei casi di epilessia associata, nei primi mesi di vita, a spasmi epilettici, essi tendono a raccogliersi a “grappoli”, essere di lunga durata e sono generalmente preceduti da crisi parziali molto simili a quelle comparse durante i primi mesi.

I bambini affetti da TSC, al quale si collegano gli spasmi epilettici, vanno incontro, in fase evolutiva, a tipologie di epilessia grave, generalmente farmaco-resistenti, costituite da anomalie epilettogeniche multifocali rilevabili all'EEG e sincronia bi-laterale, correlate a complessi punte-onde lenti e ad un quadro elettroclinico per molti aspetti simile a quello della Sindrome di Lennox – Gastaut, la quale si caratterizza, anch'essa, per la presenza di crisi epilettiche per lo più toniche, ma possono presentarsi anche forme atoniche, miocloniche, assenze atipiche e deficit cognitivo.

In generale, gli spasmi infantili transitori e l'epilessia ad esordio tardivo, al contrario, hanno una prognosi migliore; ne sono indicativi anche i pochi e piccoli tubercoli corticali siti nel lobo parietale, in sede rolandica e nel lobo frontale.

A fini prognostici, i primi mesi di vita (< 2 anni d'età) risultano essere fondamentali poiché, nel caso di comparsa o presenza di epilessia, durante questo periodo si manifestano e consolidano le complicanze legate al successivo sviluppo cognitivo e psicomotorio; se quest'ultimo dovesse rivelarsi normale, prima della comparsa e durante le manifestazioni di crisi epilettiche acute, probabilmente la prognosi sarà sufficientemente buona, sia a livello cognitivo che comportamentale; raramente infatti, soggetti affetti da TSC correlato a disturbo epilettico, ma che presentano un buon sviluppo psicomotorio, possono andare incontro ad un peggioramento delle crisi e, di conseguenza, ad una regressione di tipo cognitivo.

Piuttosto frequenti e rilevanti sono, in TSC, i **disturbi cognitivi**.

Essi presentano un alto grado di variabilità (da lieve a grave) e di frequenza (dal 30% all'80% dei pazienti affetti da TSC li manifestano); a questi possono essere associati o meno disturbi d'apprendimento e del comportamento.

L'85% dei soggetti con TSC che presentano disturbi d'apprendimento necessitano di supervisione giornaliera e un buon 60% non sono autosufficienti; per tal motivo gli interventi riabilitativi devono essere condotti il più precocemente possibile. Nei casi gravi, in cui vi è assenza di linguaggio (circa nel 60% dei casi), il trattamento dovrà essere di tipo intensivo, sottoposto a verifiche periodiche da parte di specialisti, quali: logopedisti, nel caso di disturbi del linguaggio, pedagogisti e psicologi.

E' stato dimostrato scientificamente che i pazienti con disabilità cognitiva abbiano avuto almeno un episodio epilettico o che abbiano manifestazioni croniche del disturbo; a tal proposito, risulta fondamentale ottenere clinicamente un controllo delle crisi. La prognosi appare peggiore nei

casi con esordio precoce di convulsioni ed è direttamente correlata al tipo di epilessia, generalmente a quella farmaco-resistente.

Va specificato che il quadro clinico sopra esposto è più frequente nei soggetti con mutazione del gene TSC2 rispetto a quelli che presentano mutazione del gene TSC1: la storia dell'epilessia, e la presenza e/o grado di disabilità cognitiva sono, oltre che legati al numero, sede, forma e dimensioni dei tubercoli corticali, ad un difetto genetico prestabilito, che causa malformazioni dovute ad una anomalia dello sviluppo corticale e in minor grado essere influenzate da trattamenti terapeutici o da altre variabili.

**I disturbi del comportamento**, invece, sono variabilmente presenti nei pazienti affetti da TSC.

Frequente è il deficit d'attenzione/ iperattività (ADHD), ossia un *“livello inadeguato di attenzione e/o iperattività – impulsività rispetto allo stadio di sviluppo a esordio prima dei 7 anni d'età”* (vedi Ruggieri M, Franzoni E, *Neurologia e psichiatria dello sviluppo*, 2012, p. 348).

La disattenzione, in primis, è intesa come la fatica ad applicarsi.

Il soggetto ha difficoltà a prestare attenzione ai compiti scolastici o alle attività ludico-ricreative; si ha la tendenza a farsi distrarre da stimoli esterni e, di conseguenza, ad avere serie difficoltà a focalizzarsi sui particolari, soprattutto in quelle attività che richiedono una concentrazione prolungata.

L'iperattività, invece, è la necessità del bambino di essere sempre in movimento e di passare continuamente da un'attività all'altra. Spesso ha difficoltà a rimanere seduto ed a svolgere qualsiasi tipo di esercizio.

Generalmente, il comportamento iperattivo è collegato all'impulsività, che si manifesta nella difficoltà a rispettare il proprio turno ed a rispettare le regole, rispondere impulsivamente alle domande, spesso prima che queste vengano completate, e all'essere invadente nei confronti dei suoi coetanei ed adulti in genere.

I primi sintomi di iperattività si manifestano intorno ai 3 anni.

Le difficoltà tendono ad aumentare con l'ingresso a scuola poiché aumentano le richieste cognitive e comportamentali.

Durante il periodo della scuola media, invece, alcuni riescono a compensare il problema, ma persiste il deficit d'attenzione. In età adolescenziale e adulta si acquiscono i problemi legati alla sfera sociale e alle abilità organizzative.

Per ritenersi tale, la sintomatologia del disturbo deve provocare una compromissione clinicamente significativa del funzionamento scolastico e sociale; è necessario che si manifesti in almeno due contesti significativi, la scuola e la famiglia ad esempio.

Oltre al disturbo ADHD sono presenti **comportamenti di tipo aggressivo**, che sono accompagnati principalmente da fenomeni di auto-mutilazione.

I disturbi del comportamento rappresentano le manifestazioni patologiche che, in un'alta percentuale dei casi assieme all'epilessia, interferiscono con la gestione familiare quotidiana e scolastica del bambino affetto da TSC, ma anche del paziente più adulto, e che questi possano essere causati da un sovradosaggio o da più farmaci antiepilettici.

Un'ampia digressione merita l'associazione tra TSC e i **disturbi pervasivi dello sviluppo**, nello specifico, il **disturbo dello spettro autistico**.

Il DSM - IV inserisce tra i criteri diagnostici del DA un esordio prima dei 3 anni di vita, che si esprime con ritardi ed anomalie nelle aree dell'interazione sociale, della comunicazione e del gioco simbolico (far finta di).

La comparsa dei primi sintomi è spesso ambigua. Nei bambini di 6-12 mesi si può già avere un deficit nella risposta sociale, nella comunicazione e nel gioco ma, nella maggior parte dei casi, è nel periodo compreso tra i 10 e i 20 mesi che iniziano a rendersi evidenti la sintomatologia e la semiotica, riferibili a un disturbo dell'interazione e della comunicazione sociale.

Nel secondo e nel terzo anno di vita il quadro clinico sopra esposto si intensifica e si espande a diverse aree di funzionamento, con un evidente mancato sviluppo o di una mancata progressione di alcune competenze, la comparsa di comportamenti anomali e la perdita di abilità acquisite.

In una minor percentuale di bambini, l'esordio e la sintomatologia si caratterizzano per la perdita di abilità linguistiche e riduzione dell'interesse sociale tra i 18 e i 24 mesi (autismo con regressione).

La diagnosi assume maggiore forza e peculiarità in bambini di età superiore ai 24 mesi.

La fenomenologia relativa al quadro comportamentale del DA è riconducibile alle compromissioni di tre aree principali, costituenti la triade sintomatologica del disturbo:

1. interazione sociale
2. comunicazione verbale e non verbale
3. registro di attività ed interessi.

Riguardo il TSC, vi sono molteplici studi epidemiologici che giustificano l'elevata frequenza di correlazione tra autismo e la malattia (si stimano variabili dal 15% al 70%), relativa alla localizzazione, tipo, forma e dimensioni dei tubercoli corticali: è importante tener conto del fatto che, in linea di massima, la maggior parte di questi studi sono stati eseguiti su pazienti afferenti a centri specialistici terziari e quindi potrebbero essere falsati da questo tipo di raccolta dati.

Gli studi eseguiti sulla popolazione generale hanno rilevato una incidenza dei disordini dello spettro autistico compresa tra il 3-5%.

Questo dato è importante poiché permette di discriminare l'incidenza del disturbo nei pazienti affetti da TSC da quella che si manifesta nella popolazione generale. Studi dimostrano, inoltre, che il DA sembrerebbe legato alla mutazione del gene TSC2, anche se in tal caso andrebbe incluso in un fenotipo neurocutaneo generico, e che, di conseguenza, faccia parte di un quadro sindromico molto più grave.

Nel TSC, ai disturbi comportamentali si associano anche i **disturbi del sonno**.

Questi si manifestano con elevata frequenza in pazienti affetti da disturbi epilettici e/ o disturbi cognitivi

I disturbi del sonno sono in prevalenza dissonnie, tra i quali la difficoltà di addormentamento, che può essere legata alla paura del buio o dell'abbandono o della solitudine, e i risvegli notturni frequenti.

Sono presenti anche eccesso di sonnolenza diurna, probabilmente legata alla Sindrome da ipersonnia e sonnambulismo; quest'ultimo fa parte di un gruppo di disturbi comportamentali chiamati “eventi parossistici non epilettici” (EPNE), ossia episodi critici ad insorgenza improvvisa che si manifestano ripetutamente.

Nello specifico, il sonnambulismo è caratterizzato da un incompleto risveglio: il paziente si alza dal letto come se fosse sveglio, cammina ad occhi aperti o chiusi, ed è spesso confuso.

Generalmente gli episodi durano poco e si manifestano nello stato profondo di sonno lento; si consiglia, inoltre, ai caregivers di non svegliare il soggetto ma semplicemente di riaccompagnarlo a letto, poiché accade che possa essere preso da scatti di rabbia.

# Genetica e consiglio genetico

## Geni responsabili

Il *Tuberous Sclerosis Complex*, come precedentemente accennato, è una malattia autosomica dominante prodotta da difetti genici quali delezioni, mutazioni, arrangiamenti a carico di due geni:

1. **TSC1 (Tuberous Sclerosis Complex gene 1)**, localizzato sul cromosoma 9 (regione q34), è costituito da 23 esoni che circoscrivono 55kb di DNA. I primi due esoni non codificano; la regione codificante inizia a metà del 3° esone e il prodotto di trascrizione è l'*amartina*, una proteina sintetizzata ubiqua, localizzata nel citoplasma. L' mRNA (RNA messaggero) ha una lunga coda non codificante (composto da 8600 nucleotidi) e tre siti d'aggancio per la coda *poli(A)* (sequenza adeninica di duecento nucleotidi); in sintesi, la maggior parte dell'mRNA è composto da regioni non codificanti, all'estremità della testa e in coda al gene. Ad oggi, purtroppo, non è chiarito, per i geni TSC, il meccanismo inerente all'implicazione delle sequenze delle regioni trascritte e non tradotte, coinvolte nella regolazione dell'espressione genica.
2. **TSC2 (Tuberous Sclerosis Complex gene 2)**, localizzato sul cromosoma 16 (regione p13.3), è composto da 41 esoni codificanti ed uno non codificante, ma trascritto; quest'ultimo è posizionato davanti al 1° esone. Il prodotto di trascrizione è la *tuberina*, una proteina sintetizzata citoplasmatica, localizzata nel reticolo endoplasmatico (RE) ed espressa in molteplici strutture tissutali. Globalmente, i quarantadue esoni circoscrivono 40 kb di DNA; la coda di TSC2 sfiora la coda di PKD1 (Polycystic Kidney Disease type 1), la cui delezione provoca la patologia più comune di rene policistico dell'adulto a trasmissione autosomica dominante.

Ad oggi, nessuno soggetto affetto da TSC è risultato portatore di mutazione a carico sia di TSC1 che di TSC2; ciò significa che è sufficiente che uno solo dei due geni muti per provocare la malattia. In base alle attuali conoscenze in campo sperimentale, non sono stati scoperti altri geni TSC che causano mutazione, nel senso che non esistono famiglie in cui la patologia non segregasse né con TSC1 né TSC2. Nella storia scientifica dell'affezione, solo in una famiglia (rara), che si credeva non segregasse né con TSC1 né TSC2, si è poi riconosciuto che presentava, invece, pazienti con mutazioni a carico di entrambi i geni.

## ***Funzionalità proteica***

L'*amartina*, sintetizzata dal gene TSC1, è composta da 1164 aminoacidi; la *tuberina*, sintetizzata da TSC2, è, invece, composta da 1807 aminoacidi. Le due proteine non presentano tra loro alcun tipo di omologia; ciò che le accomuna è, invece, una via metabolica finale necessaria a tutti i tessuti e in cui esse sono contemporaneamente implicate, attraverso una reciproca interazione ed elevata affinità formando l'eterodimero *amartina/tuberina* (l'*amartina* lega la *tuberina* stabilizzandola, impedendone la degradazione) e regolando mTOR (Mammalian Target of Rapamicin), una protein-chinasi del complesso TORC1 (TOR Complex 1) che “*rileva lo stato nutrizionale della cellula e regola il metabolismo cellulare*” (vedi Kumar V., Abbas A. K., Aster J. C., *Robbins, Fondamenti di Patologia e di Fisiopatologia*, 2013, p.823); la *tuberina* assume un ruolo determinante poiché esercita funzioni di modulazione di molteplici segnali mediati da TORC1, e correlati alla crescita cellulare, come la sintesi proteica, la risposta all'ipossia, la rilevazione dei bassi livelli di energia (ATP) e la disponibilità degli aminoacidi. Le due proteine regolano, inoltre, l'endocitosi cellulare tramite una piccola GTPase simile all'oncogene Ras.

Ciò spiega perché i soggetti con mutazioni del gene TSC1 o TSC2 presentino segni clinici simili; non è, inoltre, esclusa l'ipotesi che entrambe, o una delle proteine, possano svolgere attività autonome. Tra le funzioni legate all'*amartina* vi è quella di sintetizzare proteine regolatrici del citoscheletro e di influire sul ciclo cellulare in quanto fosforilata da kinasi-ciclina dipendenti.

In base alle attuali conoscenze, l'eterodimero *amartina/tuberina* interviene sulla regolazione di alcuni vie di segnali quali:

1. Crescita cellulare e sintesi proteica.
2. Adesione, migrazione, trasporto e traffico proteico cellulare.
3. Crescita e proliferazione cellulare.

E' importante specificare che il ruolo del complesso *amartina/tuberina*, TORC1 e TORC2, nella regolazione della crescita e della proliferazione cellulare si ricollega direttamente ai principali segni clinici della patologia: la formazione di amartomi.

## ***Modalità di trasmissione***

Le persone affette da TSC presentano in tutte le loro cellule un difetto a carico di un allele (paterno o materno) in uno dei due geni TSC, e quindi potranno trasmettere alla prole o l'allele difettoso o quello sano, con una probabilità del 50%.

TSC1 e TSC2 non sono localizzati su cromosomi sessuali, di conseguenza la patologia si trasmette con ugual probabilità sia ai maschi che alle femmine. Questo tipo di trasmissione è detta *autosomica dominante*, autosomica perché non è dovuta ad un gene posto sul cromosoma X o Y (eterocromosomi); dominante in quanto è sufficiente un solo allele difettoso perché la malattia si manifesti. È stato, infatti, dimostrato che soggetti eterozigoti che hanno ereditato un allele mutato da un genitore, e un allele sano dall'altro genitore, abbiano una probabilità vicina al 100% di manifestare, nell'arco della vita, qualche segno legato alla patologia (*penetranza* quasi completa).

In virtù di tal presupposto, la visita clinica e gli esami strumentali (RM e TAC cerebrale, ecografia renale e cardiaca, ed eventualmente TAC polmonare ed RM addominale), rivestono un ruolo determinante, poiché questa tipologia di follow up presenta un'alta sensibilità diagnostica; sono in grado di porre il sospetto di qualche segno tipico TSC e di ricorrere, se necessario, ad un test genetico.

I soggetti che sono portatori di mutazione hanno un'altissima probabilità di manifestare qualche segno della patologia; questi ultimi possono presentare un aspetto assai variegato, causando forme molto lievi o forme molto gravi di malattia, a seconda del numero di lesioni e degli organi coinvolti.

Nel TSC quindi, l'alta penetranza si associa ad un'alta variabilità di espressione clinica, e può verificarsi sia tra famiglie diverse che all'interno della stessa famiglia..

Solo un terzo delle coppie con un figlio affetto da TSC presenta segni della patologia in uno dei genitori; la maggioranza dei soggetti affetti da TSC (> 60%) infatti, è frutto di una nuova mutazione, ossia una mutazione non ereditata da uno dei genitori, ma nata dall'incontro dei due gameti (*postzigotica*). Questa situazione, tipica in genetica, ha due possibili spiegazioni:

1. Il nuovo caso di mutazione può avere un'origine *germinale*: è trasmessa da un genitore; la prima mutazione può essere trasmessa da uno spermatozoo paterno all'uovo materno. Il genitore che ha trasmesso il gene mutato può mostrare segni della malattia se questa non è confinata alle gonadi; poiché le cellule dell'embrione originato da questo tipo di mutazione hanno un solo allele TSC1 e TSC2 funzionante, è facile che mutazioni somatiche insorte durante la rapida proliferazione cellulare della vita embrionale possano spegnere l'allele residuo sano in più cellule producendo amartomi multipli.
2. Il nuovo caso di mutazione può avere un'origine *somatica*: è insorta durante lo sviluppo embrionale. I geni TSC materni e paterni trasmessi alla cellula zigote sono normali; accade che durante lo sviluppo embrionale, questa può essere colpita dalla prima mutazione (somatica) che spegne un gene TSC. La cellula eterozigote, a causa della mutazione, non smette di proliferare e le sue cellule figlie partecipano alla formazione di organi e tessuti che si legano così alle cellule che non hanno subito mutazioni (*mosaicismo somatico della prima mutazione*). A questo punto, seconde mutazioni somatiche possono inattivare l'allele TSC

residuo sano in alcune cellule eterozigoti, creando così amartomi multipli, similmente a quanto succede nei portatori di una prima mutazione germinale.

Quante siano le persone affette da TSC sporadica, dovuta a mutazione germinale o a mosaicismo, è una questione ancora poco chiara. Questo dipende da tre ordini di fattori:

1. La mutazione viene ricercata di solito in un solo elemento tissutale: i leucociti presenti nel sangue.
2. Il rapporto tra cellule sane e cellule con mutazione può variare da un organo all'altro.
3. Può esservi un basso livello di mosaicismo (< 5%), che può così sfuggire anche alle più sofisticate tecniche di analisi.

La conseguenza di qualsiasi tipo di mutazione a carico di TSC1 e TSC2 è la perdita di funzione, parziale o totale, del gene e quindi del loro prodotto sintetizzato, l'amartina e la tuberina.

Dal momento che i soggetti affetti dalla patologia mostrano la mutazione in una sola delle due copie di ciascun gene, la quantità di amartina e di tuberina normale presente nelle cellule di questi soggetti è ridotta, poiché è prodotta dall'unico allele ancora attivo. Tale riduzione non sembra tuttavia interferire con il normale sviluppo embrionale e postnatale.

Le lesioni amartomatose, i difetti di migrazione e le displasie cellulari non riguardano tutte le cellule di un organo; se ben si ricorda, l'amartoma origina da una singola cellula che forma focolai microscopici, ben circoscritti rispetto al tessuto normale circostante e che può causare la formazione di noduli o masse anomale evidenti dovute all'accrescimento delle dimensioni. Se si sottopongono all'analisi dei geni di TSC gli angiomiolipomi renali, i rabdomiomi cardiaci o gli ASCG si osserva come nelle cellule di queste strutture tissutali anomale i geni TSC1 e TSC2 risultano inattivati; ciò è dovuto ad una nuova mutazione che ha colpito l'unica copia del gene ancora attivo. Di conseguenza, affinché si originino amartomi è necessario che una cellula, coinvolta in una prima mutazione, venga colpita da una seconda mutazione sull'allele residuo ancora attivo, così da diminuire drasticamente la produzione normale di amartina e tuberina.

Studi scientifici hanno, inoltre, dimostrato che amartomi differenti presenti in una stessa persona affetta dalla patologia possano presentare seconde mutazioni diverse tra loro; la seconda mutazione, quindi, non è un evento unico ma può dare origine a quella che viene definita *origine multifocale degli amartomi* (l'amartoma colpisce molteplici cellule in maniera indipendente).

In presenza di mutazione germinale in tutte le cellule, è ragionevole prevedere che quanto più numerose saranno le cellule colpite dalla seconda mutazione somatica, tanto più numerosi saranno gli amartomi che da esse derivano. Questo meccanismo somatico è probabilmente alla base della grande variabilità clinica del TSC, non solo tra famiglie diverse ma anche all'interno della stessa famiglia, dove i membri affetti condividono la stessa mutazione germinale. Certamente differenze genetiche

intra-familiari nella capacità di correggere gli errori di duplicazione del DNA potrebbero alleviare o peggiorare il quadro clinico.

In sintesi, le correlazioni tra genotipo e fenotipo, dimostrano che:

1. Nei casi di familiarità di TSC sono più frequenti le mutazioni a carico del gene TSC1 e nei casi sporadici quelli del gene TSC2; tale fenomeno è dovuto al fatto che le mutazioni del gene TSC2 conferiscono una capacità riproduttiva più bassa rispetto ai difetti a carico di TSC1, per via di un fenotipo neurocutaneo più grave nei soggetti con TSC2 piuttosto che TSC1.
2. Nei soggetti che presentano mutazione del gene TSC2 il fenotipo neurocutaneo è più grave, poiché vi è una maggiore incidenza di amartomi cutanei (gli angiofibromi facciali sono più grandi, hanno un colorito più scuro e sono associati a fibromi del tronco), amartomi retinici e presenza di forme gravi di epilessia, accompagnate da spasmi infantili, disabilità intellettive e disturbi comportamentali importanti quali il disturbo dello spettro autistico.

### *Approcci terapeutici*

L'uso della chirurgia per il trattamento dell'epilessia prevede diverse procedure, quali la radiocirurgia selettiva dei tubercoli corticali responsabili delle crisi; transezione multipla subpiale o stimolazione del nervo vago. Nei casi di farmacoresistenza, la chirurgia ha riportato ottimi risultati nel quasi 80% dei casi e notevole riduzione dell'epilessia nel 20% dei pazienti che hanno subito operazione. Le principali indicazioni chirurgiche per intervenire sul TSC sono:

1. Soggetti con un solo tipo di convulsioni o un solo tubero.
2. Soggetti con tubercoli multipli ed un grande tubero corticale calcificato; evidenza EEG di punte focali che coincidano anatomicamente con la lesione.
3. soggetti con dati clinici (semiotica delle crisi), neurofisiologici (EEG ictale) e radiologici (RM, PECT, SPECT) simili.

Allo stesso tempo non sembra che la presenza visibile alla RM di focolai multipli potenzialmente epilettogeni, associati a molteplici forme di crisi e/o anomalie multifocali o generalizzate all'EEG, siano associate ad una cattiva prognosi chirurgica.

Attraverso l'utilizzo di tecniche potenti come la video-elettroencefalografia o la magnetoencefalografia o la tomografia con l'immissione di positroni (PECT e SPECT), utile per studiare l'eventuale deficit a carico delle vie metaboliche di base nella specifica zona epilettogena, permettono di individuare il/i focolaio/i da cui hanno origine le crisi ed intervenire così chirurgicamente.

L'**ASCG** è una lesione ad elevato volume trattabile con tecniche chirurgiche, con complicanze post-operatorie minime e bassa percentuale di recrudescenze. I criteri per l'applicazione della chirurgia sono i seguenti:

1. Presenza di idrocefalo.
2. Aumento della dimensione ad esami radiologici (RM o TAC) sequenziali nel tempo.
3. Nuove importanti manifestazioni neurologiche direttamente attribuibili al tumore.
4. Segni di aumento della pressione endocranica.

Recentemente è stata verificata regressione della massa tumorale quasi completa grazie all'uso della *rapamicina (sirolimus)*, un immunosoppressore che inibisce le successive cascate di segnali del complesso mTOR.

Si consiglia, per il trattamento chirurgico degli **angiomolipomi renali**, l'asportazione parziale della lesione con conservazione del parenchima renale, ed evitare la nefrectomia, in virtù della possibilità di lesioni bilaterali, possibilmente anche successive.

Tuttavia, quando si presentano situazioni di rischio emorragico incontrollabile, o le dimensioni dell'angiomolipoma sono tali da rendere pressochè impossibile la probabilità del ripristino della funzione parenchimale residua dopo parziale nefrectomia, bisogna agire immediatamente con totale rimozione.

La prevalenza dell'insufficienza renale cronica terminale in TSC è valutata intorno all'1%.

Nei tempi odierni, la diffusione della dialisi, l'incremento delle aspettative di vita post-trapianto, e soprattutto l'adozione di strategie chirurgiche più conservative, prognosticano una significativa riduzione di gravi complicanze per insufficienza renale.

Altra soluzione è l'embolizzazione dei vasi afferenti la lesione; nel caso di lesioni multiple e bilaterali è da prendere in considerazione il trapianto renale. Anche per angiomolipomi è stata dimostrata una notevole regressione della massa tumorale grazie alla *rapamicina*, il cui uso iniziale è stato proprio nel trattamento di questa tipologia di lesione.

Solo nei casi di estrema gravità e sintomatologia grave è da valutare, invece, l'intervento di exeresi, ossia dell'asportazione completa dei **rabdomiomi cardiaci**.

Progettazione  
intervento riabilitativo  
neuro-pedagogico

*Panoramica*  
***Protocollo diagnostico***

1. Scheda-dati.
2. Anamnesi familiare.
3. Osservazione comportamentale e colloquio col soggetto.
4. Somministrazione di questionari ed interviste diagnostiche.
5. Misurazione quoziente intellettuale.
6. Valutazione neuropsicologica.

## Scheda dati

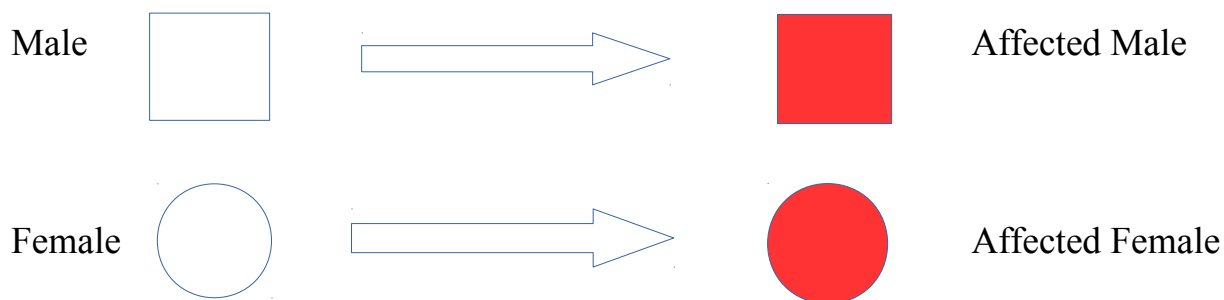
- Annotazione dati anagrafici.
- Quadro clinico.
- Composizione del nucleo familiare.
- Livello socio-economico.
- Livello di scolarizzazione parentale e dei fratelli.

## Anamnesi familiare

- Anamnesi genetica familiare compiuta attraverso la costruzione dell'albero genealogico.



*simbologia*



- Anamnesi della gravidanza
  - Eventuali patologie durante la gravidanza.
  - Modalità di parto e possibili complicanze.
- Anamnesi perinatale
  1. Adattamento.
- Anamnesi prima infanzia
  1. Sviluppo psicomotorio e intellettuale.

2. Caratteristiche comportamentali.

### **Osservazione comportamentale e colloquio con il soggetto**

- Intervista col paziente.
- Osservazione ambulatoriale.

### **Misurazione QI**

1. Valutazione dell'intelligenza.
2. Valutazione profilo cognitivo.

### **Valutazione neuro-psicologica**

1. Utilizzo di test neuropsicologici.

### **Individuazione dell'obiettivo terapeutico e modalità di trattamento**

# *Caso Clinico*

## **Scheda dati**

### ➤ Annotazione dati anagrafici

1. Nome e Cognome: L. M.
2. Et : 8 anni.
3. Data di nascita: 08/11/2008.
4. Nato a: Catania.
5. Residente a: Catania.
6. Livello di scolarizzazione: terzo anno della scuola primaria.

### ➤ Quadro clinico

Affetto da TSC (mutazione a carico del gene TSC2), con presenza di:

1. Macchie ipomelanotiche.
2. Angiofibroma facciale localizzato sulle guance e pieghe nasolabiali.
3. Rabdomiomi cardiaci multipli, disturbo del ritmo cardiaco in epoca neonatale.
4. Angiomiolipomi renali bilaterali.
5. Tuberi corticali diffusi (molti localizzati in sede frontale).
6. Noduli subependimali ventricolari.
7. Manifestazioni cliniche e psichiatriche: epilessia farmaco-resistente (dovuta alla presenza dei tuber corticali) correlata a deficit cognitivo e disturbi comportamentali: ADHD ed episodi di aggressivit .

### ➤ Composizione del nucleo familiare

1. Padre.
2. Madre.
3. Fratello.
4. Paziente.

### ➤ Livello socio-economico

1. medio-basso.
- Livello di scolarizzazione parentale e dei fratelli
1. Padre: diploma scuola secondaria inferiore.
  2. Madre: diploma scuola secondaria inferiore.
  3. Fratello: frequentante la prima classe della scuola secondaria inferiore.

## Anamnesi familiare

- Anamnesi genetica familiare compiuta attraverso la costruzione dell'albero genealogico.



*Tuberous Sclerosis Complex*

Albero genealogico caratteristico delle patologie genetiche a *trasmissione autosomica dominante*.



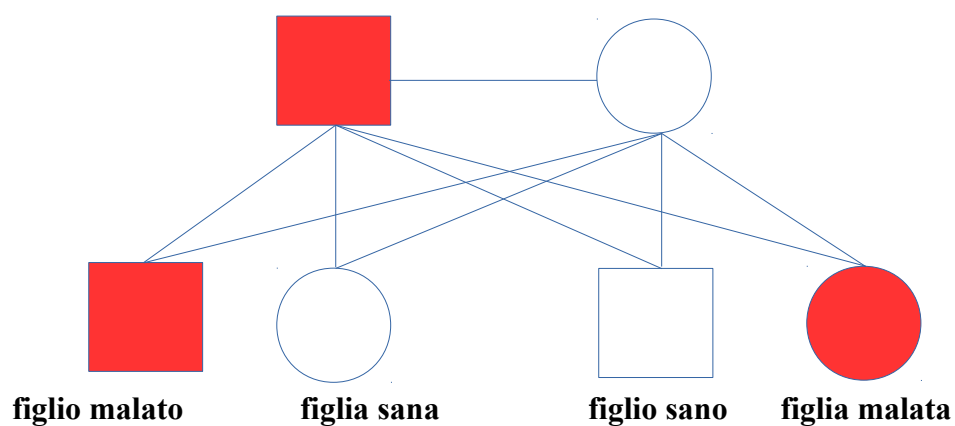
Nel caso clinico studiato, il padre è risultato portatore dell'allele difettoso e la madre portatrice dell'allele sano.



**Padre portatore dell'allele difettoso**



**Madre portatrice dell'allele sano**



- Anamnesi della gravidanza
1. Eventuali patologie durante la gravidanza: alto livello di ansia della madre.

2. Modalità di parto e possibili complicanze: Naturale/non presenti.
- Anamnesi perinatale
    - 1) Adattamento: scarso e basso peso alla nascita (< 2,5 kg)
  - Anamnesi prima infanzia
    1. Sviluppo psicomotorio e intellettuale: ritardo nello sviluppo psicomotorio, linguistico e nello sviluppo delle abilità della coordinazione motoria.
    2. Caratteristiche comportamentali: elevato livello di attività motoria ed episodi di aggressività.
  - Osservazione comportamentale e colloquio con il soggetto
    1. Intervista col paziente: focalizzazione delle risorse e qualità del soggetto; analisi del grado di consapevolezza e di percezione delle difficoltà di questo.
    2. Osservazione ambulatoriale.
  - Somministrazione di questionari e ad interviste diagnostiche
    1. The Child Behavior Checklist 2001 (CBCL) di Achenbach e Rescorla, questionario -report per i genitori, che valuta problematiche di natura comportamentale ed emozionale nei bambini.
  - Misurazione QI
    1. Valutazione dell'intelligenza e profilo cognitivo: la Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC III).
  - Valutazione neuro-psicologica
    1. Utilizzo di test neuropsicologici: scala standardizzata SDAI (descrizione delle caratteristiche dell'impulsività e disattenzione nelle varie forme).

### ***Obiettivo terapeutico***

- Costruzione sinergica di interventi e/o approcci personalizzati e multifunzionali, volti a rimodulare l'ambiente fisico e sociale del bambino al fine di correggerne il comportamento.

### ***Modalità di trattamento***

- Interventi diretti: interventi psicoeducativi fondati su tecniche cognitive - comportamentali e metacognitive, quali:

#### *Problem solving*

1. Indagine situazionale → raccolta dei dati essenziali - ripartizione dell'analisi.
2. Definizione del problema → specificazione chiara di comportamenti fuorvianti
3. Ipotizzare possibili cause attraverso:
  - la ricerca di particolarità presenti nell'ambiente circostante.
  - cambiamenti della realtà rispetto alla norma.
4. Verifica delle ipotesi.
5. Valutazione delle soluzioni.
6. Scelta della soluzione più adeguata.

La principale peculiarità delle procedure di *problem solving* è la dinamicità; qualora una soluzione non fosse risolutiva, è necessario rivalutare la procedura ed optare un'altra alternativa.

#### *Stress inoculation training*

Metodologia basata sullo sviluppo di capacità resilienti ed abilità di *coping* che consta di alcuni momenti:

1. Aiutare il bambino a far luce sulle proprie esperienze e le proprie emozioni in coincidenza di eventi stressanti.
  2. Indurre il bambino ad esprimere delle risposte alternative consone all'ambiente.
  3. L'acquisizione di queste risposte dovrà sostituire gli atteggiamenti aggressivi ed impulsivi.
- Interventi indiretti: interventi cognitivo - comportamentali sui genitori:

#### *Parent training*

Metodologia che fornisce ai genitori di bambini con ADHD informazioni sul disturbo e competenze legate ad alcune strategie di training, come ad esempio, il *rinforzo positivo*, del

costo della risposta e del *time out* per forme di disobbedienza gravi; strumenti utili per la gestione cognitiva e comportamentale del figlio nelle diverse situazioni. Gli obiettivi sono:

- Ridurre i problemi comportamentali ed emotivi a casa.
- Migliorare il rapporto genitori/figlio.
- Stabilire regole e routine familiari con le quali essere coerente.

## ***Bibliografia***

- Accardo P. J., Whitman B. Y., *Dizionario terminologico delle disabilità dello sviluppo*, Roma, Armando editore, 2007, p. 492.
- Autori vari, *Enciclopedia medica italiana*, Vol. 11, Firenze, USES Edizioni Scientifiche, 1984, p. 628.
- Autori Vari, *Enciclopedia medica Italiana*, Vol. 5, Firenze, USES Edizioni Scientifiche, 1976, p. 369.
- Borgato M., *Tecniche di gestione della rabbia patologica – stress inoculation training*, in “Psicoterapeuti in-formazione”, [www.psicoterapeutiinformazione.it](http://www.psicoterapeutiinformazione.it), Roma, 2009, p. 9.
- Crispiani P., *Pedagogia clinica. La pedagogia sul campo, tra scienza e professione*, Spaggiari (PR), edizioni Junior, 2001, p. 106.
- Fischetti A., *La creatività e il problem solving*, Milano, edizioni Alpha Test, 2009, da p.55 a p.64.
- Frick P. J., Barry C. T., Kamphaus R. W., *Clinical Assessment of CHILD and ADOLESCENT PERSONALITY and BEHAVIOR*, New York, Springer Science + Business Media, 2010, p. 156.
- Kumar V., Abbas A. K., Aster J. C., *Robbins. Fondamenti di patologia e fisiopatologia*, Milano, Edra Masson, 2013, p. 250.
- Pavone L., Ruggieri M., *Neurologia pediatrica*, Milano, Masson, 2006.
- Perrone L. G., *Principi di Genetica medica*, Tricase (LE), Youcanprint Self-Publishing, 2016, p. 204.
- Ruggieri M., Franzoni E., *Neurologia e psichiatria dello sviluppo*, Vaprio D'adda (MI), Elsevier s.r.l, 2012.
- Ruggieri M., Migone N., *Sclerosi Tuberosa*, in “ASSETi NEWS”, 2, Roma, 2009.
- Scheriani C., *Bambini sopra le righe. Bambini affetti da Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività. Ricerca e trattamento nella scuola dell'obbligo*, Roma, Armando editore, 2007, p.110.
- Tosti A., Piraccini B. M., *Tricologia ambulatoriale. Malattie dei capelli e del cuoio capelluto*, Milano, Springer Verlag Italia, 2014, p.128.