

## Info Authors :

<sup>1</sup> Direttore Centro Malattie Rare I.D.I./IRCCS Roma  
già Direttore U.O.C. Dermatologia

## Parole chiave:

dermatologia, malattie rare

## Keywords:

dermatology, rare disease

# LE MALATTIE RARE IN DERMATOLOGIA

Biagio Didona <sup>1</sup>

## INTRODUZIONE

**L**e Malattie Rare (MR) sono quelle patologie che nella popolazione generale hanno una prevalenza al di sotto di una certa soglia, che viene stabilita da ogni nazione.

In Europa e anche in Italia si intende per MR una forma morbosa che ha una prevalenza uguale o inferiore a 5 casi su 10.000 persone.

Il numero delle MR è stimato tra le 6.000-8.000 entità ed è in continua crescita a causa di nuove patologie che vengono identificate, soprattutto di tipo genetico.

In Europa sono affette da MR 25-36 milioni di persone, mentre in i malati di MR sono circa 2 milioni e ogni anno vengono segnalati circa 19.000 nuovi casi.

Oltre che per la rarità, le MR sono accomunate da altre particolarità: la difficoltà ad avere un trattamento valido, spesso sono croniche e invalidanti e determinano una riduzione in grado variabile della qualità della vita.

Fino a qualche anno fa l'attenzione dei governi e delle comunità scientifiche nei confronti di queste patologie e dei soggetti che ne soffrono è stata insufficiente.

Da circa 4-5 anni però le istituzioni governative hanno organizzato task force che hanno coinvolto medici, industrie farmaceutiche e associazioni di pazienti affetti da MR, nell'intento di affrontare e cercare di risolvere le varie problematiche connesse alla gestione e cura delle persone affette da queste

disabilità: sono stati elaborati Piani Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) per ogni gruppo di MR, i quali servono da linee guida nella gestione dei malati.

Anche a livello europeo nel 2017 sono state istituite delle reti interattive (ERN: European Reference Networks) che coinvolgono i maggiori centri di ricerca europei.

Essi hanno il compito di studiare le MR, divulgare le conoscenze su queste patologie anche attraverso l'aiuto delle associazioni di pazienti, cercare rimedi terapeutici coinvolgendo le industrie farmaceutiche e sensibilizzare le istituzioni governative a prendere provvedimenti idonei per aiutare i malati e le loro famiglie a sopportare "il peso" che queste malattie comportano.

Le MR costituiscono in pratica un folto ed eterogeneo gruppo di patologie che coinvolgono ogni organo e apparato: molte sono geneticamente determinate, le altre sono acquisite. Nell'ambito di questa rassegna, verranno affrontate le MR che coinvolgono la cute.

Le MR che coinvolgono la cute sono circa 3.000. Essendo la cute un organo "visibile", con una particolare e complessa embriologia e con una importante attività immunitaria, le malattie si presentano clinicamente con aspetti estremamente polimorfi e a volte difficili da valutare anche per i clinici più esperti.

Essendo impossibile prenderle in esame tutte, tra queste si privilegeranno le più importanti determinate da difetti genetici e da coinvolgimento della risposta immunitaria.

# MALATTIE RARE DELLA CUTI SU BASE GENETICA

## LE ITTIOSI

Le ittiosi (termine derivato dal greco ἰχθύς, «pesce», e dal suffisso -ωσις, «stato, condizione»), sono un gruppo di patologie che hanno come caratteristica clinica la presenza su tutto l'ambito cutaneo di squame simili a quelle che ricoprono la pelle dei pesci. Sono patologie causate da un disturbo della cheratinizzazione (il processo attraverso il quale l'epidermide si forma e si rinnova) e si manifestano quasi sempre alla nascita; la loro prevalenza varia da 1:6.000 a 1: 200.000 persone.

Le ittiosi vengono suddivise in forme non sindromiche (interessamento solo cutaneo) e forme sindromiche (interessamento di altri organi oltre la cute).

La loro trasmissione genetica può essere autosomica dominante, autosomica recessiva, X-linked e raramente presentano aspetto di mosaicismo.

L'aspetto clinico è molto variabile nelle varie forme: questo è dovuto alla grandezza delle squame, alla presenza di eritema cutaneo, di bolle, di ipercheratosi palmo-plantare (ispessimento dell'epidermide di queste regioni), di fotosensibilità, di sordità, di disturbi neurologici e altri sintomi.

La presenza delle squame riduce la sudorazione, per cui in questi malati la termoregolazione è alterata e possono verificarsi colpi di calore.

La diagnosi si basa sull'aspetto cutaneo, sulla sintomatologia clinica associata, sugli aspetti istologici e sui dati genetici.

La terapia si basa sull'uso di retinoidi per os (che non sono indicati in tutti i casi) e sull'applicazione di creme a base di prodotti idratanti, emollienti e cheratolitici (fig. 1, 2, 3, 4).



FIGURA 1- ITTIOSI ISTRICE: SPESSE SQUAME ADERENTI RICOPRONO LA SUPERFICIE CORPOREA



FIGURA 2- ITTIOSI ISTRICE: PARTICOLARE DELLE MANI



FIGURA 3- ITTIOSI ISTRICE: PARTICOLARE DEGLI ARTI INFERIORI



FIGURA 4- ITTIOSI LAMELLARE: LARGHE SQUAME BRUNASTRE RICOPRONO LA SUPERFICIE CUTANEA

## LE EPIDERMOLISI BOLLOSE EREDITARIE

Le Epidermolisi Bollose (EB) ereditarie costituiscono un folto gruppo di patologie caratterizzate dalla comparsa di lesioni bollose su cute e mucose in seguito a leggeri traumi.

La patogenesi di queste malattie è legata alle alterazioni geneticamente determinate di particolari proteine, che contribuiscono al mantenimento della coesione fra i quattro strati della cute (strato basale, spinoso, granuloso e corneo), alla sua elasticità e resilienza.

La classificazione delle EB è molto complessa, perché sono molte le molecole implicate, alcune delle quali sono state individuate in tempi relativamente recenti.

L'ultima classificazione messa a punto da un board internazionale le ha suddivise in quattro gruppi, in base alla sede di formazione della bolla:

GRUPPO	SOTTOTIPI
EB semplice o epidermolitica (EBS)	EBS soprabasale (EBS acantolitica letale; da deficit di placofilina-1, EBS superficialis) EBS basale (EBS localizzata, EBS generalizzata grave, EBS generalizzata intermedia, EBS con distrofia muscolare e altre varianti rare)
EB giunzionale (EBG)	EBG generalizzata grave  EBG generalizzata intermedia, EBG localizzata, EBG con atresia pilorica, ed altre varianti rare: EBG inversa, EBG ad esordio tardivo.
EB distrofica o dermolitica (EBD)	EBD dominante (EBDD generalizzata, Varianti rare di EBDR e EBDD)  EBD recessiva (EBDR generalizzata grave, EBDR generalizzata, altre forme)
Sindrome di T. Kindler	Sottotipo unico

Le manifestazioni bollose iniziano già alla nascita e, oltre alla cute, possono interessare il cavo orale e le unghie.

Le forme semplici, benché comprendano alcuni sottotipi gravi come la forma acantolitica che è letale e la forma con associata distrofia muscolare, hanno un andamento benigno, non mostrano lesioni ungueali e non lasciano cicatrici o cute

atrofica; migliorano con l'avanzare dell'età e possono guarire nell'età adulta.

Le forme giunzionali presentano aspetti di gravità molto variabili: dalla forma generalizzata grave, che è letale, alle forme localizzate, inversa e tardiva ad andamento benigno, passando a sottotipi a gravità intermedia, come la forma di EB giunzionale intermedia e quella con atresia pilorica.

In queste forme c'è interessamento ungueale e le bolle guariscono lasciando cute atrofica con caratteristiche lesioni papulose biancastre (cisti cheratiniche chiamate milii).

Le forme distrofiche presentano anch'esse impegno clinico molto vario: si va da sottotipi che hanno solo lesioni ungueali limitate alla forma distrofica recessiva, che porta all'exitus in età giovanile.

In questa forma le bolle, che sono diffuse a tutto l'ambito cutaneo, guariscono molto lentamente

e si riformano continuamente, determinando esiti cicatriziali retraenti e deturpanti soprattutto a livello di mani e piedi.

Si può determinare grave coinvolgimento del cavo orale e stenosi delle alte vie digestive.

In questi casi le condizioni generali diventano compromesse, comportando anemia, deficit nutrizionali, infezioni, alterazioni elettrolitiche e della

funzionalità renale (anche amiloidosi).

In molti pazienti si sviluppano carcinomi spinocellulari della cute ad andamento molto aggressivo, che, associati alle già precarie condizioni generali, accelerano la sopraggiunta dell'exitus.

La diagnosi si basa sull'anamnesi e sul quadro

clinico delle manifestazioni.

E' necessario sempre eseguire una biopsia cutanea per l'esame istologico con microscopio ottico e/o elettronico e per indagini di immunoistochimica e/o immunofluorescenza diretta, per valutare le alterazioni qualitative e quantitative delle varie componenti l'epidermide e il derma.

Lo studio genetico sul sangue del paziente ed eventualmente dei familiari porta alla formulazione del tipo di EB. Per quanto riguarda il trattamento, attualmente non ci sono cure risolutive, anche se in pochissimi casi la terapia genica ha portato a guarigione completa.

Le lesioni cutanee vanno trattate con agenti disinfettanti e riepitelizzanti: spesso vengono utilizzate "medicazioni avanzate". Molte volte è necessario un approccio multidisciplinare per affrontare le complicanze che si possono presentare.

Inoltre i pazienti e le loro famiglie devono essere seguiti in centri specializzati, dove c'è possibilità di erogare una "assistenza globale", che accompagni anche da un punto di vista psicologico i malati e le loro famiglie durante il percorso curativo (fig. 5, 6, 7, 8, 9).

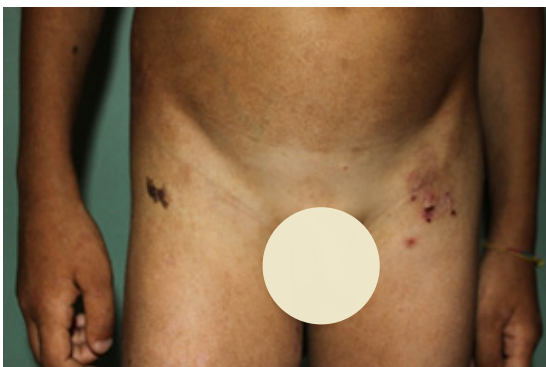


FIGURA 5- EPIDERMOLISI BOLLOSA SEMPLICE: QUESTA FORMA CAUSA ANCHE PIGMENTAZIONI CUTANEE, MA NON ESITI CICATRIZIALI



FIGURA 6- EPIDERMOLISI BOLLOSA DISTROFICA: DISTROFIE UNGUEALI ED ESITI CICATRIZIALI CON FUSIONE DELLE DITA



FIGURA 7- EPIDERMOLISI BOLLOSA GIUNZIONALE GENERALIZZATA INTERMEDIA



FIGURA 8- EPIDERMOLISI BOLLOSA GIUNZIONALE GENERALIZZATA INTERMEDIA: LE LESIONI BOLLOSE, QUANDO SI ROMPONO, LASCIANO AMPIE EROSIONI



FIGURA 9- EPIDERMOLISI BOLLOSA DISTROFICA FORMA PRETIBIALE: OLTRE ALLE BOLLE, IN QUESTA FORMA COMPAGNONO LESIONI MOLTO PRURIGINOSE ALLE GAMBE

# LE SINDROMI NEURO-CUTANEE

**L**e Sindromi Neurocutanee (SN) sono un gruppo di patologie che coinvolgono la cute e il sistema nervoso.

La maggior parte di esse hanno una base genetica e si ritiene che derivino da un difetto nella differenziazione dell'ectoderma primitivo, da cui hanno origine la cute e il sistema nervoso.

La pelle può essere una "finestra" sul sistema nervoso: i segni cutanei possono essere sottili, ma particolari, e sono praticamente diagnostici di queste malattie.

Le SN cutanee comprendono le neurofibromatosi, la sclerosi tuberosa, la sindrome di Sturge-Weber, la incontinenza pigmenti e la ipopigmentazione di Ito.

## LE NEUROFIBROMATOSI

Le neurofibromatosi, attualmente sono suddivise in tre forme: **Neurofibromatosi tipo 1 (NF1)** o malattia di von Recklinghausen, **Neurofibromatosi tipo 2 (NF2)** e **Schwannomatosi (NF3)**.

Questa suddivisione è scaturita dal fatto che esse sono dovute a mutazioni di geni diversi, che codificano per molecole di tipo oncosoppressivo.

Gli aspetti clinici sono costituiti soprattutto da lesioni nodulari tumorali, derivanti dalle cellule di supporto per le cellule nervose (cellule della glia, cellule di Schwann, mastociti e fibroblasti), che interessano la cute, i nervi periferici e il sistema nervoso centrale, e, solo per la NF1, da caratteristiche macule cutanee di color "caffelatte".

### NEUROFIBROMATOSI 1

La NF1 La neurofibromatosi di tipo 1 (fig 10, 11,12,13) è la più diffusa, colpendo 1 persona su 2.500-3.000.

Essa causa manifestazioni neurologiche, cutanee e talvolta ortopediche o dei tessuti molli.

Le mutazioni genetiche che la causano si trovano a livello del cromosoma 17q11.2, banda che codifica la sintesi di neurofibromina.

Anche se è una malattia ad ereditarietà autosomica dominante, il 20-50% dei casi è provocato da una mutazione de novo delle cellule germinali.

La maggior parte dei pazienti con neurofibromatosi di tipo 1 è asintomatica. Alcuni presentano sintomi neurologici o alterazioni ossee.

### LESIONI CUTANEE.

Nel 90% dei casi le caratteristiche lesioni cutanee sono evidenti già alla nascita o si sviluppano durante il primo anno di vita.

Esse sono costituite dalle macchie caffelatte e da lentiginosi, distribuite sul tronco e sugli arti; caratteristica è la lentiginosi delle pieghe ascellari o inguino-crurali.



FIGURA 10-NEUROFIBROMATOSI 1: MACCHIE CAFFELLATTE E NEUROFIBROMI

Come criterio diagnostico, il numero delle macchie caffelatte deve essere 6 o maggiore di 6, poiché 2-3 macchie caffelatte sono abbastanza comuni nei bambini.

I neurofibromi cutanei, che sorgono lungo i piccoli nervi periferici, sono comuni.

Compaiono nella tarda infanzia e sono di dimensioni, forma e numerosità variabili (da alcuni a migliaia). Sono solitamente asintomatici.

I neurofibromi plessiformi possono svilupparsi e avere la tendenza a diventare di grandi dimensioni, causando strutture deformate irregolarmente ispessite, a volte con deformità grottesche che possono interferire con i nervi e altre strutture.

I neurofibromi plessiformi possono anche coinvolgere i nervi cranici, in genere il V, il IX e il X.

I sintomi neurologici variano in funzione della localizzazione e del numero di neurofibromi.



FIGURA 11-NEUROFIBROMATOSI 1: LENTIGGINOSI ASCELLARE

I neurofibromi più grandi possono premere sul loro nervo di origine e causare parestesia distale, dolore e perdita o debolezza sensoriale, a seconda della funzione di quel nervo.

I neurofibromi che si formano lungo le radici del nervo spinale, specialmente dove le radici nervose sono contenute dalle ossa, possono comprimere le radici nervose e causare dolore radicolare, debolezza o perdita sensoriale diffusa in quella distribuzione del nervo.

I neurofibromi plessiformi che comprimono i nervi cranici causano deficit tipici di questi nervi.

#### SISTEMA NERVOSO CENTRALE.

Difficoltà di apprendimento si verificano nella maggior parte dei pazienti affetti da NF1, anche se una grave compromissione cognitiva è rara.

I gliomi possono verificarsi in tutte le parti del sistema nervoso, ma hanno una preferenza per i nervi ottici, tronco cerebrale e cervelletto.

I pazienti possono anche sviluppare stenosi dell'acquedotto, epilessia e vasculopatia del sistema nervoso centrale (sindrome di moyamoya, emorragie e aneurismi).

#### OCCHIO.

I noduli di Lisch (fig.12) sono piccoli amartomi sull'iride che non compromettono la vista e sono osservati in quasi tutti i pazienti dall'età di 21 anni. I gliomi ottici sono tumori benigni che si verificano nel 15% -20% dei pazienti.

I pazienti con gliomi ottici possono anche avere una pubertà precoce in caso di invasione dell'ipotalamo.



FIGURA 12-NEUROFIBROMATOSI 1: NODULI DI LISCH DELL'IRIDE

#### RENI.

Il feocromocitoma e la stenosi dell'arteria renale sono rari, ma devono essere considerati nei pazienti con ipertensione.

#### SCHELETRO.

Le comprendono: displasia fibrosa, cisti ossee sotto periostali, aspetto vertebrale dentellato, scoliosi, assottigliamento della corticale delle ossa lunghe, pseudoartrosi e assenza della grande ala dello sfenoide (parete orbitaria posteriore), con conseguente esoftalmo pulsante.



FIGURA 13-NEUROFIBROMATOSI SEGMENTARIA: MACCHIE CAFFELATTE E LENTIGGINOSI LOCALIZZATE

La diagnosi di neurofibromatosis di tipo 1 si pone sulla base della presenza di due o più delle seguenti alterazioni:

- macchie della pelle di colore marrone chiaro (in numero minimo di 6)
- lesioni del sistema nervoso definite neurofibromi (in numero minimo di 2) o un singolo neurofibroma che coinvolge vari nervi
- lentigini alle ascelle o all'inguine
- lesioni denominate amartomi, dette anche noduli di Lisch, a carico della parte colorata dell'occhio, l'iride, in numero superiore o uguale a 2

- un tumore del nervo ottico (glioma)
- sviluppo anomalo delle colonna vertebrale o di un osso della testa chiamato sfenoide o della tibia (osso della gamba)
- un genitore, un fratello o un figlio affetti da neurofibromatosi 1.

Fra gli altri segni e sintomi ci possono essere: una circonferenza della testa superiore alla norma, alterazioni congenite del cuore, aumentata pressione del sangue, danni ai vasi sanguigni e vari problemi mentali.

Una percentuale variabile fra il 3 e il 5% dei tumori caratteristici della neurofibromatosi 1 diventa maligna. Alcuni segni della malattia sono presenti alla nascita e altri si sviluppano entro i 10 anni.

Per questo motivo la conferma della presenza della malattia può essere ritardata. E' da ricordare che la NF1 può presentarsi sulla cute con disposizione segmentale, che rappresenta un aspetto di mosaicismo cutaneo.

La diagnosi della NF 1 è essenzialmente clinica. Tuttavia bisogna valutare la diagnosi differenziale con la sindrome di Legius, che presenta macchie caffelatte multiple e anche lentiginosi delle pieghe, ma non noduli di Lisch, gliomi dei nervi ottici, anomalie ossee e neurofibromi ed è determinata da mutazioni del gene SPRED1 (15q14). La gestione dei pazienti con NF1 deve essere fatta da un team multidisciplinare.

Se non ci sono segni di coinvolgimento neurologico non è necessario eseguire TC o RM per screening; va eseguita una visita oculistica di base e poi una all'anno dopo i dieci anni di vita; le anomalie ossee possono essere trattate in ambiente ortopedico; i neurofibromi cutanei e il neurofibroma plessiforme possono essere curati chirurgicamente: sono in corso trial clinici per il trattamento medico di quest'ultimo.

### NEUROFIBROMATOSI 2

Questo tipo di neurofibromatosi è molto più raro e colpisce una persona su 25.000.

Anche la NF2 è una malattia ad ereditarietà autosomica dominante ed è causata da mutazioni nel gene NF2, che si trova sul cromosoma 22 ed è

responsabile della codifica della merlina.

L'aspetto più caratteristico è la presenza bilaterale di tumori che si sviluppano lentamente a carico dell'ottavo nervo cranico.

Lo sviluppo di schwannomi danneggia progressivamente le strutture coinvolte nella funzione dell'udito e dell'equilibrio, con vertigini, nausea e vomito.

Tali tumori possono colpire qualsiasi altro nervo cranico o periferico. In almeno la metà dei casi, tali lesioni possono comparire sotto la pelle, nel caso coinvolgono nervi molto superficiali.

Nei soggetti con NF2 possono essere diagnosticati anche altri tumori del sistema nervoso, come meningiomi e gliomi. I sintomi possono essere inizialmente lievi e tendono a essere clinicamente evidenti intorno ai 20 anni.

L'andamento della malattia è estremamente variabile; la prognosi peggiora in caso di sviluppo di meningiomi.

La diagnosi viene effettuata tramite una approfondita anamnesi e con l'ausilio della risonanza magnetica cerebrale.

I test genetici possono essere eseguiti per confermare la diagnosi di NF2. La gestione di NF2 comporta la rimozione chirurgica dei tumori.

Nei pazienti asintomatici senza tumori, la risonanza magnetica cerebrale deve essere condotta ogni anno per i soggetti in età pediatrica e ogni 3-5 anni per quelli di età adulta. In presenza di tumori, la risonanza magnetica deve essere eseguita annualmente.

La risonanza magnetica della colonna vertebrale deve essere eseguita ogni 3 anni o in presenza di nuovi sintomi.

### NEUROFIBROMATOSI 3

E'la forma più rara di neurofibromatosi.

E' stata individuata una mutazione specifica del gene SMARCB1, un oncosoppressore situato in posizione 22q11.23 rilevabile nei casi di NF3 che

si verificano nell'ambito di una stessa famiglia; tuttavia solo il 15% dei casi è ereditario.

La maggioranza dei pazienti presenta schwannomi in diverse regioni corporee, mentre solo il 30% presenta tumori localizzati in una singola regione.

Il sintomo dominante della malattia è il dolore.

Non ci sono farmaci utilizzati nella pratica clinica per curare questa patologia.

La rimozione chirurgica degli schwannomi e la terapia del dolore costituiscono le modalità di trattamento di questa patologia.

### ■ SCLEROSI TUBEROSA

La Sclerosi Tuberosa (SC) è una sindrome neurocutanea che colpisce 1 su 6.000 nati vivi all'anno.

Nell'85% sono identificate mutazioni nel gene TSC1 (9q34), che controlla la produzione di amartina, o del gene TSC2 (16p13.3), che controlla la produzione di tuberina.

Queste proteine agiscono come soppressori di crescita. Due terzi dei casi sono dovuti a nuove mutazioni sporadiche.

I pazienti con SC presentano tumori o anomalie, che si presentano a diverse età e in diversi organi.

Le lesioni tuberose del sistema nervoso centrale causano ritardo dello sviluppo, deficit cognitivo e convulsioni.

A volte queste lesioni tumorali crescono fino a ostruire il flusso di liquido cerebrospinale, causando idrocefalo unilaterale.

A volte le lesioni tuberose possono evolvere in gliomi. I miomi cardiaci possono svilupparsi nel periodo prenatale, causando a volte insufficienza cardiaca nei neonati.

Questi miomi tendono a scomparire nel tempo e di solito non causano sintomi durante l'infanzia o in età adulta.

I tumori renali (solitamente angioliipomi) possono svilupparsi negli adulti, mentre lo sviluppo di rene policistico può essere evidenziata a qualsiasi età. Si possono sviluppare inoltre lesioni polmonari, come la linfangioleiomiomatosi.

I facomi oculari generalmente non causano perdita della vista o altri problemi visivi, ma possono essere utilizzati per aiutare a diagnosticare la malattia.

A livello cutaneo, macule ipomelanotiche "a foglia di frassino" sono osservate nel 90% dei pazienti.

La "chiazza a pelle di zigrino", caratteristica della ST è presente nel 50 % dei casi

Gli angiofibromi facciali (adenoma sebaceo) sono comunemente presenti e sono caratterizzati da macchie rossastre o noduli sul viso con una distribuzione a farfalla.

Fibromi ungueali possono anche essere presenti (fig 14,15,16).



FIGURA 14-SCLEROSI TUBEROSA: ANGIOFIBROMI DEL VISO

L'International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference del 2012 ha definito i criteri maggiori e minori per la diagnosi di ST (vedi tabella).

Una diagnosi definitiva di sclerosi tuberosa complessa in base a questi criteri richiede entrambe le seguenti condizioni: identificazione di una mutazione patogena TSC1 o TSC2 e la presenza di due criteri maggiori o 1 criterio maggiore e almeno due criteri minori.  $\geq 2$  caratteristiche secondarie.

La ST può essere sospettata quando l'ecografia fetale rileva miomi cardiaci o quando si verificano spasmi infantili.



La terapia si basa sul trattamento sintomatico e sull'uso di sirolimus o everolimus in caso di tumori responsivi a questi farmaci.

La prognosi dipende dalla gravità dei sintomi.



FIGURA 15-SCLEROSI TUBEROSA: FIBROMI PERIUNGUEALI



FIGURA 16-SCLEROSI TUBEROSA: CHIAZZA A PELLE DI ZIGRINO

Sebbene finora siano approvati solo per il trattamento di astrocitomi a cellule giganti subependimali, prove crescenti suggeriscono che il sirolimus e il suo derivato, everolimus, possano essere usati per prevenire e curare la maggior parte delle complicanze della sclerosi tuberosa.

Questi farmaci hanno dimostrato di ridurre i tubercoli cerebrali in alcuni pazienti, i rabdomiomi cardiaci, le lesioni facciali e di ridurre la frequenza degli attacchi convulsivi.

Tutti i pazienti devono essere monitorati regolarmente per rilevare precocemente le complicazioni.

In genere, si effettua una RM cerebrale ogni 3 anni e una ecografia renale o RM dell'addome ogni 3 anni in età pediatrica e ogni 1 o 2 anni negli adulti.

#### Criteri diagnostici clinici

SEGNI MAGGIORI	SEGNI MINORI
1. Macchie ipomelanotiche ( $\geq 3$ , diametro minimo di 5mm)	
2. Angiofibromi ( $\geq 3$ ) o placche cefaliche fibrose	1. Lesioni della pelle "confetti"
3. Fibromi ungueali ( $\geq 2$ )	2. Fossette multipli dello smalto nei denti (<3)
4. Placca zigrignata	3. Fibromi intraorali ( $\geq 2$ )
5. Amartomi multipli renali	4. Chiazza acromica della retina
6. Displasia corticale	5. Cisti multiple renali
7. Noduli subependiamali	6. Amartomi non renali
8. Subependimale astrocitoma a cellule giganti	
9. Rabdomiomi cardiaci	
10. Linfangioleiomiomatosi (LAM)	
11. Angiomiolipomi ( $\geq 2$ )	

Diagnosi definitiva: 2 segni maggiori o un segno maggiore e due segni minori.

Diagnosi possibile: 1 segno maggiore o 2 segni minori..5

## SINDROME DI STURGE-WEBER

La sindrome di Sturge-Weber (fig.17, 18) è una sindrome neurocutanea che colpisce 1 su 50 000 persone.

È causata da una mutazione somatica nel gene GNAQ sul cromosoma 9q21.

È caratterizzata da una malformazione capillare chiamata macchia rosso porto tipicamente localizzata a livello della fronte e della palpebra superiore nella distribuzione della 1a e/o della 2a branca del nervo trigemino.

Una lesione vascolare simile, l'angioma leptomeningeo, è presente nel 90% dei pazienti in cui la macchia rosso porto coinvolge sia la palpebra superiore che inferiore di un lato.

Di solito le lesioni cutanee e leptomeningee sono unilaterali.

Le complicanze neurologiche della sindrome di Sturge-Weber comprendono convulsioni, deficit neurologici focali (p. es., emiparesi) e disabilità intellettiva.

La sindrome di Sturge-Weber può anche causare glaucoma e restringimenti vascolari, che possono aumentare il rischio di ictus dovuto a trombosi, occlusione venosa o infarto.



FIGURA 17-SINDROME DI STURGE-WEBER: ANGIOMA DEL VISO

Spesso, l'emisfero cerebrale coinvolto si atrofizza progressivamente.

Le crisi epilettiche si verificano nel 75-90% dei pazienti e generalmente si presentano entro l'anno di età. Nel 25-50% dei pazienti si verifica emiparesi controlateralmente alla macchia rosso porto.

Circa il 50% dei pazienti presenta deficit intellettivo e in una percentuale ancora maggiore di casi sono presenti difficoltà di apprendimento.

Lo sviluppo psicomotorio può essere ritardato. Il glaucoma può essere presente già alla nascita o svilupparsi in fasi successive.



FIGURA 18-SINDROME DI STURGE-WEBER: ANGIOMA PIANO CON ANGIOMI NODULARI

Si può avere aumento di dimensioni del bulbo oculare o rigonfiamento (biftalmo).

La diagnosi di sindrome di Sturge-Weber è suggerita dalle caratteristiche lesioni rosso porto.

La RM viene effettuata per verificare la presenza di un angioma leptomeningeo.

Il trattamento della sindrome di Sturge-Weber è focalizzato sui sintomi. Trovano largo impiego di farmaci antiepilettici e per il trattamento del glaucoma.

Sono di solito prescritte basse dosi di aspirina per prevenire eventi tromboembolici.

Il laser dye-pulsato può aiutare a ridurre le dimensioni delle lesioni rosso porto.

## BIBLIOGRAFIA

1. Vega Almendra N, Aranibar Duran L. [Hereditary ichthyosis: A diagnostic and therapeutic challenge]. *Rev Chil Pediatr.* 2016 May-Jun;87(3):213-23
2. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, Heagerty A, Hintner H, Hovnanian A, Jonkman MF, Leigh I, Marinkovich MP, Martinez AE, McGrath JA, Mellerio JE, Moss C, Murrell DF, Shimizu H, Uitto J, Woodley D, Zambruno G. *Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification.* *J Am Acad Dermatol.* 2014 Jun;70(6):1103-26
3. Plotkin SR, Wick A. *Neurofibromatosis and Schwannomatosis.* *Semin Neurol.* 2018 Feb;38(1):73-85
4. Randle SC. *Tuberous Sclerosis Complex: A Review.* *Pediatr Ann.* 2017 Apr 1;46(4):e166-e171
5. Higueros E, Roe E, Granell E, Baselga E. *Sturge-Weber Syndrome: A Review.* *Actas Dermosifiliogr.* 2017 Jun;108(5):407-417