

LE FACOMATOSI O SINDROMI NEUROCUTANEE

Sono malattie ereditarie caratterizzate da mal formazioni e tumori a partenza da vari organi, ma soprattutto della cute e del sistema nervoso centrale.

Sclerosi tuberosa di Bourneville

E' una malattia (1:30000; colpisce più i maschi) caratterizzata da lesioni cutanee (adenoma sebaceo) , epilessia, ritardo mentale e tumori (tuberi) che interessano vari organi; tali aspetti variano da soggetto a soggetto.

Vi sono noduli gliali, visibili macroscopicamente (tuberi, da cui il nome della malattia), in sede sub-ependimale paraventricolare o in sede corticale e che formano caratteristiche sporgenze visibili sia alla pneumoencefalografia che alla T.C.(disposti a colata di candela) e che più tardi, calcificandosi, diventano visibili anche ad una radiografia del cranio. Da queste si possono formare veri e propri tumori (è possibile, anche se raro, la formazione di astrocitomi) sempre nelle regioni ependimali che determinano una sintomatologia propria o ostruzione della circolazione liquorale (ciò è meno frequente nella neurofibromatosi). Crescendo, essi possono dare una sintomatologia caratterizzata da cefalea, nausea e vomito, diminuzione della vista, edema papillare ed emiparesi. Tumori possono svilupparsi anche ai visceri addominali ed in particolare al rene; occasionalmente si hanno anche rabdomiomi al cuore. Tumori si hanno pure alla retina, a partenza dal nervo.

L'adenoma sebaceo (angiofibroma) è raro a trovarsi nel primo anno di vita; esso fa la sua comparsa nel secondo anno o più tardi; esso ha per lo più la grandezza di un seme, rosso, situato sopra il naso alle guance e al mento. Vi Sono anche macchie depigmentate che assomigliano alla vitiligo (qui però manca solo la melanina e non i melanociti): sono aree ovali con margini irregolari sparsi sul tronco e alle estremità; esse solitamente compaiono prima degli adenomi sebacei. Così pure si hanno fibromi piatti al tronco, alle gengive, alle regioni periungueali. Si possono avere anche in regione lombosacrale macchie zigrinate con cute ispessita che assomiglia alla pelle di squalo o buccia d'arancia. Meno comuni sono, invece, le macchie color caffè-latte.

L'intelligenza può anche essere normale (in circa un terzo dei casi) , ma nella maggioranza dei soggetti essa è deficitaria più precisamente dopo uno sviluppo normale nei primi anni di vita, essa diventa poco a poco deficitaria.

Sin dall'infanzia questi soggetti presentano una epilessia mioclonica che nei primi anni di vita si manifesta con spasmi infantili ed un EEG di tipo ipsaritmico; una epilessia per di più non facile da controllare coi farmaci anticonvulsivanti.

Nel liquido cefalorachidiano vi è solitamente un aumento delle proteine. In questi soggetti poi si può trovare una intolleranza al glucosio, un ipotiroidismo ed una diminuita secrezione dei 17 corticosteroidi.

L'unica terapia possibile è il controllo delle crisi epilettiche. Può essere necessario a volte anche 1' intervento chirurgico per l'asportazione di tumori.

E' una malattia autosomica dominante, ma nell'80% si tratta di casi sporadici. Il 75% dei malati muore prima dei 12 anni, buona parte degli altri entro la seconda decade.

Neurofibromatosi di Reklinghausen

E' una malattia caratterizzata da tumori multipli a carico sia del sistema nervoso centrale che periferico, alterazioni cutanee e lesioni del sistema vascolare e degli organi viscerali. Ha una frequenza di 1:2.000 ed è trasmessa in modo dominante; colpisce i maschi più che le femmine.

A carico della cute si possono avere 2 tipi di alterazioni:

a) Macchie color caffè-latte, ovali, con margini irregolari; si distribuiscono in modo asimmetrico sul tronco e sugli arti, risparmiando solitamente il palmo delle mani e dei piedi, la mucosa orale e la faccia. Sono presenti già nella prima infanzia e si moltiplicano poi col passare degli anni, specie alla pubertà. Nel lattante vi possono essere già delle lentiggini, come primo segno della malattia che si svilupperà in un secondo momento. Secondo Crowe per parlare di neurofibromatosi è necessaria, però, la presenza di almeno sei macchie color caffè-latte, con un diametro superiore a 1,5 cm.

b) In un tempo successivo compaiono noduli fibrosi, peduncolati o sessili, di dimensioni varie ed inoltre neurofibromi sottocutanei, disposti lungo i tronchi nervosi e con cute sovrastante rossa o marrone. Neurinomi plessiformi possono colpire vari organi e portare ad una conseguente elefantiasi o ipertrofia delle estremità o di altre parti del corpo.

Non è chiaro se i neurofibromi nascono dal neuroectoderma o dal mesoderma o da ambedue; essi si ritrovano a carico dei nervi periferici e dei nervi cranici, specie del nervo ottico e dell'acustico.

A carico dei nervi spinali, oltre a quanto già detto, va aggiunto che di possono avere tumori extradurali che si estendono nei forami intervertebrali.

Per quanto riguarda il nervo acustico e ottico diremo che verso la pubertà compaiono neurinomi che portano a sordità, ronzii e vertigini e, d'altro canto, disturbi visivi di varia entità.

A carico del sistema nervoso centrale (emisferi cerebrali e cerebellari) si hanno spesso meningiomi multipli, gliomi ed emangiomi che possono causare crisi epilettiche. Ependimomi intramidollari possono dare quadri interpretabili come siringomielia.

Tumori si possono trovare anche in sede intercostale, a partenza da un nervo intercostale, nel tratto gastroenterico; possono interessare anche le ossa, dando l'aspetto di una pseudoartrosi o fratture spontanee; spesso determinano anche scoliosi.

In alcuni casi si osserva l'associazione con un feocromocitoma. In circa il 10% di questi casi vi è un difetto intellettivo.

E' una malattia autosomica dominante; non vi è alcun trattamento, se non quello antiepilettico e chirurgico per asportare, quando necessario, i tumori.

Malattia di Sturge-Weber (angiomatosi encefalotrigeminale)

E' una malattia caratterizzata da nevi vascolari colore vino (emangioma prevalentemente venoso) alla faccia, solitamente unilaterali, localizzati per territorio di innervazione del trigemino, specie del suo ramo

oftalmico e mascellare (raramente mandibolare), con demarcazione spesso sulla linea mediana.

L'emangioma può interessare anche l'occhio, le palpebre e la sclera e si può avere un glaucoma, una emianopsia e atrofia ottica.

Vi possono essere anche angiomi cavernosi alle labbra e alla mucosa nasale e orale; se sono presenti, danno un aspetto grottesco alle labbra e al naso.

Una analoga angiomatosi interessa solitamente anche le leptomeningi, specie in regione occipitale e parietale, ove si possono avere anche calcificazioni negli strati superficiali della corteccia al di sotto delle malformazioni vascolari.

Spesso (30-80%) in questi soggetti si instaura una emiplegia, con ipotrofia conseguente e contratture; essa è controlaterale all'angiomatosi meningeale; nel 90% si hanno crisi epilettiche focali o generalizzate, crisi ben poco sensibili ai farmaci. Nel 30% dei casi vi è poi un deficit intellettivo.

La radiografia del cranio documenta le calcificazioni, mentre la T.C. e soprattutto l'angiografia cerebrale rivelano l'angiomatosi. L'EEG documenta punte sull'emisfero colpito.

La **prognosi** è piuttosto sfavorevole sia per la difficoltà a controllare le crisi epilettiche, sia per il deficit intellettivo che per l'emiplegia, quando questa si instaura.

E' una malattia ereditaria a trasmissione dominante con penetranza variabile.

Atassia teleangiectasia (Sindrome di Louis-Bar)

Si tratta di una malattia caratterizzata essenzialmente da una progressiva atassia, coreo-atetosi, telangectasie oculo-cutanee e frequenti

infezioni polmonari.

L'atassia si sviluppa nel 2° anno di vita (quando il bambino comincia a camminare) ed è lentamente progressiva; i movimenti coreo-atetosici sono pure precoci, ma non sono mai molto evidenti; il linguaggio a poco a poco diventa pressoché incomprensibile. Gli occhi presentano, nei movimenti orizzontali, il fenomeno della ruota dentata. Spesso vi è iporeflexia tendinea e nelle fasi avanzate ipotonia muscolare, paresi e deficit pallestasico e del senso di posizione dei segmenti. I capelli diventano precocemente grigi.

Le teleangectasie che consistono in venule dilatate possono essere già presenti a 3 anni, ma diventano più evidenti verso i 4-6; inizialmente esse compaiono alla congiuntiva, ma possono poi osservarsi anche alle guance, al naso, alle orecchie, al collo e alle estremità. In questi malati si possono osservare anche macchie color caffè-latte, vitiligo e alterazioni cutanee come nella sclerodermia.

Dal punto di vista anatomopatologico vi è una certa atrofia del verme cerebellare, una perdita di cellule del Purkinje e dei granuli interni; così pure una demielinizzazione delle colonne posteriori del midollo con una parziale demielinizzazione anche dei tratti spinocerebellari dorsali. Alterazioni degenerative sono state viste anche nel nucleo dentato, olivare, nella sostanza nigra. Sono visibili anche consistenti malformazioni vascolari a carico del sistema nervoso e delle meningi.

A carico dei nervi periferici si osserva una certa degenerazione assonale ed inclusioni lipidiche nelle cellule di Schwann.

Le ovaie sono di dimensioni ridotte e mancano di cellule germinali; i testicoli presentano una incompleta spermatogenesi ed un numero ridotto di cellule di Leydig; il fegato si presenta grosso e con cellule di infiltrazione nelle aree portalì. La ghiandola pituitaria ha nuclei

ipercromatici abnormi; il timo può essere assente oppure presentare una scarsa differenziazione nel tessuto corticale e midollare, assenza di corpuscoli di Hassall ed una diminuzione del numero dei timociti; uno scarso numero di leucociti si osserva anche nei noduli linfatici o nella milza. Vi è linfopenia anche se il midollo osseo risulta normale.

Il dato peculiare della malattia sta nel deficit delle IgA e IgE e spesso anche dei linfociti timo-dipendenti con una particolare sensibilità alle infezioni polmonari e cutanee.

Quale rapporto esista tra la malattia neurologica progressiva, lesioni oculocutanee e la deficienza immunologica non è chiaro.

Con gli anni l'atassia e le paresi tendono ad accentuarsi, così pure il difetto intellettuale; il malato viene a morte nella seconda – terza decade di vita, a volte ciò succede per l'insorgenza di un linfosarcoma. La metà di questi soggetti presenta una forma particolare di diabete.