



Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale

Dipartimento di Neuroscienze

Struttura Complessa di Neurologia

Direttore: Dott. Salvatore Buono

Via M. Fiore 6 – Napoli

Tel. 0812205762- 5638 – 5823



SANTOBONO PAUSILIPON
AZIENDA OSPEDALIERA PEDIATRICA

Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare ai sensi del d.m. 18 maggio 2001, n. 279

Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

SCLEROSI TUBEROSA

Codice esenzione RN0075.95

La sclerosi tuberosa (ST) è una condizione genetica a trasmissione autosomica dominante che interessa svariati organi e tessuti. Il vecchio termine di malattia di Bourneville, ormai abbandonato, rendeva merito alla prima descrizione completa (avvenuta nel 1880) del medico francese Désirè Magloire Bourneville (Bourneville DM. et al., 1880), anche se la prima osservazione è stata di Von Recklinghausen nel 1862 (Von Recklinghausen et al., 1862). Oggi si preferisce usare il termine "complesso sclerosi tuberosa" (dall'inglese *Tuberous Sclerosis Complex*, TSC), coniato per la prima volta dal patologo Molten nel 1942, per porre l'accento sul coinvolgimento multisistemico e sull'estrema variabilità delle manifestazioni cliniche (Roach ES et al., 1998). In questi ultimi anni i progressi clinici, genetici e neurobiologici hanno evidenziato l'estrema variabilità fenotipica del quadro clinico. Dopo la scoperta della natura genetica della sclerosi tuberosa (Kirpicznik J et al., 1910), dei due geni responsabili, TSC1 e TSC2, localizzati rispettivamente sul cromosoma 9 e 16, e delle funzioni principali delle proteine codificate da questi geni, amartina (gene TSC1) e tuberina (gene TSC2), sono stati introdotti nuovi criteri diagnostici ed è mutata profondamente la conoscenza della storia naturale e della biologia di questa malattia rara.

ASPETTI EPIDEMIOLOGICI: INCIDENZA E PREVALENZA

L'incidenza della ST è stimata nella popolazione generale tra 1:6000 e 1:10000; è difficile da valutare la reale incidenza a causa dell'elevato numero di persone affette con segni clinici molto lievi o quasi del tutto asintomatiche che sfuggono facilmente alla diagnosi (Northrup H et al., 2005). La prevalenza è di circa 1 su 20000 individui nella popolazione generale e di 1 su 6.800 nella popolazione di bambini d'età compresa tra 11 e 15 anni (Wataya-Kaneda M et al., 2013).

CRITERI DIAGNOSTICI

La sclerosi tuberosa è stata inizialmente descritta nel 1862 da von Recklinghausen. E' una patologia a fenotipo estremamente variabile con coinvolgimento sistemico. Tale patologia è stata sottodiagnosticata sino al 1980, quando pazienti con forme paucisintomatiche cominciarono a ricevere la diagnosi.

Nel giugno 2012 è stato organizzato a Washington il secondo *International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference* (Northrup H et al., 2013) con 14 esperti provenienti da tutto il mondo che hanno definito i criteri diagnostici e le linee guida per la gestione e la sorveglianza dei pazienti affetti da ST.

Uno dei principali obiettivi è stato la rivalutazione dei criteri diagnostici clinici stabiliti nel primo *International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference* del 1998 (Roach E et al., 1998).

Uno dei cambiamenti rispetto al 1998 è stato l'inserimento nei criteri diagnostici dell'analisi genetico-molecolare. Anche se i geni TSC1 e TSC2 sono stati scoperti prima del 1998, il test genetico non era diffusamente disponibile.

Criteri diagnostici genetici

L'identificazione della mutazione patogena a carico di uno dei due geni (TSC1 o TSC2) è sufficiente per la diagnosi definitiva di "complesso sclerosi tuberosa". Una mutazione patogena è definita una mutazione che inattiva la funzione della proteina TSC1 o TSC2 (*out-of-frame indel o nonsense mutation*) impedendone la sintesi proteica, ad esempio una grande delezione; oppure una mutazione *missense* con effetto sulla funzionalità della proteina (Hoogeveen-Westerveld M et al., 2013; www.lovd.nl/TSC1, www.lovd.nl/TSC2). Altre varianti di TSC1 TSC2 il cui effetto sulla funzione proteica non è ancora certo, non soddisfano questi criteri e non possono condurre ad una diagnosi definitiva di sclerosi tuberosa. Inoltre va considerato che in una percentuale che va dal 10 al 25% dei pazienti non si riscontra nessuna mutazione a carico dei geni TSC1 o TSC2, pertanto un risultato negativo al test genetico-molecolare non esclude la diagnosi di sclerosi tuberosa.

Criteri diagnostici clinici

Caratteristiche maggiori:

- Macule ipomelanotiche (≥ 3 del diametro di 5mm)
- Angiofibromi (≥ 3) o fibrous cephalic plaque
- Fibromi ungueali (≥ 2)
- Shagreen patch
- Amartomi retinici multipli
- Displasia corticale
- Noduli subependimali
- Astrocitoma a grandi cellule subependimali
- Rbdomioma cardiaco
- Linfoangiomiomatosi (LAM)
- Angiomiolipomi (≥ 2)

Caratteristiche minori:

- "Confetti" lesioni cutanee
- Dental enamel pits (>3)
- Fibromi del cavo orale (>2)
- Retinal achromic patch
- Cisti renali multiple
- Amartoma non renale

Diagnosi definita: due caratteristiche maggiori o una caratteristica maggiore con due o più caratteristiche minori.

Diagnosi possibile: una caratteristica maggiore con due o più caratteristiche minori.

LE DIMENSIONI DEL PROBLEMA

La Sclerosi Tuberosa è una malattia rara e poco conosciuta a tal fine si rende necessario concentrare ed indirizzare i malati verso centri di riferimento che abbiano strumenti diagnostici e competenza nella assistenza clinica tracciando un percorso standardizzato per la prevenzione, diagnosi, trattamento e riabilitazione. Occorre quindi creare un modello di intervento clinico-organizzativo standardizzato con il supporto di un network di competenze plurispecialistiche garantendo una assistenza basata sulla:

- diagnosi precoce
- disponibilità di trattamenti risolutivi o comunque efficaci
- miglioramento della prognosi mediante la prevenzione delle complicanze
- trattamento riabilitativo

DIAGNOSI PRECOCE

CRITERI CLINICI

- Neonati con rabdomiomi cardiaci.
- Neonati o infanti con episodi ricorrenti di spasmi. Il 50% dei bambini con crisi epilettiche tipo spasmi è affetto da sclerosi tuberosa
- Tutti i pazienti che rispondono ai criteri su esposti per la diagnosi certa o possibile di ST.

CRITERI STRUMENTALI

- EEG con tracciato compatibile con spasmi o altre manifestazioni epilettiche
- TC CRANIO E RNM con lesioni tipiche: noduli subependimali, tuber corticali, astrocitoma gigantocellulare, cisti, strie radiate della sostanza bianca.
- ECO CARDIACA
- ECO RENALE
- VISITA DERMATOLOGICA CON LAMPADA DI WOOD
- ESAME DEL FONDO OCULARE

In caso di crisi epilettiche ricorrenti o segni clinici di ipertensione endocranica da idrocefalo ostruttivo secondario a amartoma gigantocellulare è necessario l'immediato invio del paziente al Centro di riferimento.

DATI LABORATORISTICI: test genetici per mutazione TSC1 – TSC2

CRITERI TERAPEUTICI

TERAPIE FARMACOLOGICHE

Il trattamento farmacologico della sclerosi tuberosa deve prendere in considerazione due aspetti: *l'epilessia* con la possibilità di crisi epilettiche anche gravi con crisi recidivanti e stato di male e quindi ricovero presso struttura adeguata sia per il trattamento delle crisi e sia per la gestione dello stato di male; *i disturbi comportamentali e cognitivi* caratterizzati da deficit mentale, autismo ed aggressività con comportamenti etero ed autolesionistici. Anche in questo caso c'è necessità di ricovero presso strutture attrezzate.

L'ospedale Santobono di Napoli è attrezzato per la gestione di tutti gli aspetti della patologia in età pediatrica essendo provvisto delle strutture di neurologia, neuropsichiatria infantile, neurochirurgia e rianimazione, quindi è in grado di provvedere sia alla gestione in fase acuta e critica del paziente sia alla gestione ordinaria curandone gli aspetti diagnostici e terapeutici.

Il Santobono Pausilipon è attrezzato col reparto di Nefrologia anche ad eventuali trattamenti dialitici da insufficienza renali secondari ad angiomiolipomi, rari in età pediatrica, ma possibili.

Il trattamento dialitico ad adulti affetti da TSC attualmente vengono effettuati presso il Nefrocare di Napoli in via Pietro Castellino (dott.ssa Roberta d'Amato).

TERAPIE CHIRURGICHE

Intevento con indicazione assoluta nei pazienti con idrocefalo secondario ad ostruzione del forame di Monro da parte di astrocitomi gigantocellulari.

L'intervento prevede il trattamento dell'idrocefalo con applicazione di shunt V-P e successiva asportazione dell'astrocitoma.

Il trattamento dell'astrocitoma gigantocellulare e dell'angiomiolipoma può essere anche farmacologico mediante la somministrazione di inibitori del complesso mTOR (everolimus, sirolimus). Il Santobono è uno dei Centri di sperimentazione per il trattamento dei SEGA con everolimus.

RIABILITAZIONE

La riabilitazione del paziente con TSC prevede, quando necessario:

riabilitazione neuromotoria

riabilitazione cognitiva

riabilitazione comportamentale

trattamento psicoterapeutico individuale e familiare

sostegno alle famiglie.

In età pediatrica è possibile effettuare tutti gli interventi descritti presso il dipartimento di neuroscienze ove è presente oltre alle strutture già citate anche la Riabilitazione multi specialistica. Presso il Dipartimento di neuroscienze esiste uno sportello d'ascolto per la TSC.

Gli esami genetici per la TSC vengono effettuati tramite prelievo ematiche che viene inviato a laboratorio di genetica specializzato (laboratorio di biochimica e genetica ospedale San Giovanni Battista di Torino). Da pochi mesi è attivo anche laboratorio di genetica per l'indagine molecolare TSC presso laboratorio SUN (dott. Piluso).

Per la presa in carico del paziente in età adulta si è creato collegamento con l'ospedale Cardarelli di Napoli con la creazione di un team coordinato dal dott. Andreone.

Altro centro di transizione dall'età pediatrica a quella adulta si sta attivando presso la Neurologia SUN (prof. Di Iorio)

FOLLOW UP

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

Il monitoraggio andrà diversificato in base al quadro clinico della malattia che può presentarsi con fenotipo completamente diverso.

Il follow up viene effettuato in regime ambulatoriale o di day hospital

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

eeg in veglia o sonno o veglia e sonno

EEG in poligrafia

eco renale

eco cardiaca

RNM encefalo

Dosaggio farmaci antiepilettici

Visita dermatologica

Visita Odontoiatrica

Visita Ortopedica

Visita Neuropsichiatrica

Visita fisiatrica

Visita neurochirurgica

Visita nefrologica

Consulenza genetica

In caso di necessità di approfondimento diagnostico o rivalutazione terapeutica il paziente potrà essere ricoverato in regime di day-hospital o di ricovero ordinario.

OBBIETTIVI PDTA

- facilitare l'approccio diagnostico all'interno dell'Azienda individuando gli specialisti che prenderanno in carico il paziente a seconda di ogni singola competenza.
- Facilitare l'accesso al paziente stabilendo dei giorni di assistenza in regime ambulatoriale ed approfondimenti diagnostico strumentali mediante day hospital
- Stabilire rapporti con specialisti di strutture territoriali per la gestione del pz al di fuori della struttura ospedaliera (fisiatri, riabilitatori, psicoterapeuti)

Approfondire, infine, la conoscenza della malattia attraverso la ricerca clinica, strumentale e genetico-molecolare.

RISORSE UMANE NECESSARIE

Neurologo, neuropsichiatra infantile, psichiatra, psicologo, genetista, fisiatra, nefrologo, cardiologo, anestesista/rianimatore, pneumologo, odontoiatra, dermatologo, oculista, ecografista, neuroradiologo, neurochirurgo, assistente sociale, logopedista, psicomotricista, fisioterapista, infermieri pediatrici e infermieri per l'età adulta.

OBBIETTIVI SPECIFICI DEL MODELLO OPERATIVO

- 1) **Attivazione di un sistema di cure incentrato sul paziente**
- 2) **Presa in carico:** programma di follow up integrato in modo da ridurre la necessità di visite ambulatoriali, piani terapeutici.
- 3) **Scheda paziente informatizzata.**
- 4) **Registrazione dei dati clinici ed epidemiologici** che andrà ad integrare il Registro Regionale delle Malattie Rare, che dovrà garantire il flusso attivo dei dati epidemiologici al Registro Nazionale delle Malattie Rare, ed anche i singoli registri di malattia, il tutto attraverso un percorso informatizzato.
- 5) **Programma d'informazione e diffusione dell'iniziativa su tutto il territorio** che verrà attuato attraverso la distribuzione di apposite brochure in particolare nelle scuole e negli ospedali; e attraverso la creazione di pagine web specifiche nel sito dell'ospedale.
- 6) **Corsie preferenziali:** sarà predisposto un preciso protocollo operativo che descriva gli interventi clinico-strumentali

- 7) **Altre iniziative:** riunioni di equipe a cadenza mensile per il continuo confronto tra i diversi operatori; programmi di aggiornamento per l'approfondimento di tematiche meno esplorate, come le implicazioni cognitive e comportamentali; incontri medici e pazienti, creazione di gruppi di auto-aiuto ; raccordo sanità-assistenza; collaborazione tra associazioni.

Al fine di raggiungere un'ampia diffusione dell'informazione ai fini diagnostico-preventivi, l'uso di strumenti informatici può dimostrarsi particolarmente utile per la realizzazione di una cartella clinica di ricovero informatizzata, che consentirà l'accessibilità e la disponibilità in tempo reale agli operatori autorizzati di tutte le informazioni cliniche del paziente, con possibilità di risalire alla sua storia clinica (referti immagini, gestione informatizzata degli archivi).

I *Centri di Riferimento per la diagnosi e la cura della Sclerosi Tuberosa dell'età pediatrica(ospedale Santobono Pausilipon) e dell'età adulta Cardarelli-SUN* avranno il compito di certificare lo stato di malattia rara (sclerosi tuberosa) dei soggetti riconosciuti affetti, condizione essenziale per ottenere l'attestato di esenzione alla spesa rilasciato dal distretto di assistenza del paziente. Il certificato di diagnosi andrà redatto attraverso un sistema informatizzato.

Oltre alla definizione diagnostica e la certificazione il Centro provvederà alla stesura di un piano assistenziale, comprendente la definizione dei trattamenti e degli interventi utili al miglioramento delle condizioni cliniche, della qualità di vita e dell'evoluzione del quadro sintomatologico della Sclerosi Tuberosa. Anche la stesura del piano sarà effettuata direttamente attraverso il sistema informatizzato. Il piano andrà inoltre modificato a seconda dell'evoluzione del quadro clinico del paziente. Grazie all'ausilio del sistema informativo, il Centro sarà coinvolto anche nella definizione dei percorsi assistenziali, vale a dire protocolli diagnostico-terapeutici condivisi su base regionale ed interregionale, volti a definire tutti i benefici a cui i pazienti hanno diritto, al fine di contenere il fenomeno del ricovero fuori regione alla ricerca di diagnosi e cure all'avanguardia.

Bibliografia

- Bourneville DM. Sclerose tubereuse des circonvolutions cerebrales: idiotie et epilepsie hemiplegique. Arch Neurol (Paris) 1880;1:81-91.
- Kirpicznik J. Ein Fall von Tuberoser Sklerose and gleichzeitigen multiplem Nierengeschwülstein. Virchows Arch Pathol Anat. 1910; 202:358.
- Northrup H, Krueger D. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 243-254
- Northrup H, Au KS. Tuberous sclerosis complex. In: GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource [database online <http://www.genetests.org>]. Seattle, WA: University of Washington; 2005.
- Roach E, Gomez M, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol*. 1998; 13:624-628.
- Von Recklinghausen F. Die Lymphelfasse und ihre Beziehung zum Bindegewebe Berlin: A. Hirschwald; 1862
- Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T, Katayama I Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients. *PLoS One*. 2013 May 17;8(5)