

Caso clinico

Variabilità delle lesioni renali nella Sclerosi Tuberosa

S. Mancuso¹, L. Lo Sciuto¹, F. Floccari², A. Granata³¹Centro Emodialisi Mazarese, Mazara del Vallo (TP)²UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Paolo, Civitavecchia (Roma)³UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale Vittorio Emanuele, Catania

Salvatore Mancuso

Introduzione

La Sclerosi Tuberosa (ST), nota anche come sindrome di Bourneville-Pringle, è una facomatosi trasmessa come carattere autosomico dominante. I geni coinvolti nella malattia sono due: il TSC1 – la cui localizzazione è il braccio lungo del cromosoma 9 – e il TSC2, localizza-

to sul braccio corto del cromosoma 16. Il 50-80% dei casi è dovuto a una nuova mutazione (1, 2).

La malattia è caratterizzata da una iperplasia delle cellule ectodermiche e mesodermiche, che conduce alla formazione di lesioni amartomatose. Questo, che è il segno patognomonico della malattia, è un tumore benigno che si presenta sotto forma di focolai multipli di cellule lentamente proliferanti, appartenenti a tipi istologici diversi, a seconda dell'organo interessato (1, 2). Benché possa essere colpito qualunque organo, le sedi più frequentemente coinvolte sono rappresentate dal sistema nervoso centrale, dal cuore, dai reni, dalla cute, dagli occhi e dai polmoni. Quando ad essere colpito è il sistema nervoso centrale, la patologia può causare ritardo mentale, ritardo del linguaggio e dello sviluppo motorio, crisi epilettiche e, talvolta, disturbi comportamentali e autismo.

La manifestazione cutanea più caratteristica della patologia è l'adenoma sebaceo, che compare fra i tre e i cinque anni e si accresce durante la pubertà. L'accumulo sottocutaneo di collagene, localizzato sul fondo della schiena e sul retro del collo, si manifesta con macchie leggermente rilevate, di colore bruno-giallastro, con aspetto di buccia d'arancia (2).

La diagnosi di certezza di ST è basata sulla presenza di 2 criteri maggiori o di un criterio maggiore associato a due criteri minori, tra quelli riportati in Tabella I (1). La

diagnosi è invece probabile in presenza di un criterio maggiore associato a un criterio minore. La diagnosi è infine solamente possibile nel caso siano presenti un solo criterio maggiore o due o più criteri minori.

Le manifestazioni cliniche della patologia sono però estremamente variabili perfino tra i membri affetti della stessa famiglia: alcuni soggetti possono addirittura essere asintomatici e trascorrere tutta la vita senza sapere di essere malati o venirne a conoscenza solo quando la diagnosi viene posta ai loro figli. L'incidenza è di 1 su 6000 nati, ma la frequenza potrebbe essere maggiore, considerata l'alta variabilità di sintomi che impedisce una diagnosi precisa e tempestiva: al mondo si calcolano oggi circa un milione di individui affetti.

L'ecografia renale nella diagnosi di Sclerosi Tuberosa

Una percentuale di pazienti compresa tra il 50 e l'80% presenta lesioni renali, che comprendono angiomiolipomi, cisti renali e oncocitomi. Questi pazienti, hanno un rischio maggiore di sviluppare carcinoma a cellule renali rispetto a individui con angiomiolipomi non affetti da ST. Il riscontro ecografico di una qualsiasi neoformazione tra quelle appena elencate può correttamente condurre alla diagnosi di sospetto di ST, solo se "incrociata" col dato clinico, obiettivo. Da ciò il ruolo, potenzialmente cruciale, del nefrologo ecografista nella prima diagnosi di ST.

Il polimorfismo ecografico della ST: tre casi clinici dalla nostra esperienza

Presso il nostro Ambulatorio di Terapia Conservativa abbiamo seguito per oltre cinque anni tre pazienti affetti da Sclerosi Tuberosa (ST).

TABELLA I - CRITERI DIAGNOSTICI DI SCLEROSI TUBEROSA

	Criteri maggiori
<i>Frequenti</i>	Angiofibromi facciali Tuberi corticali Macchie cutanee ipopigmentate Noduli subependimali Amartomi nodulari retinici
<i>Comuni</i>	Angiomiolipomi renali Amartomi renali Rabdomiomi cardiaci
<i>Rari</i>	Astrocitoma subependimale a cellule giganti Fibromi ungueali e periungueali Shagreen patch (area cutanea ruvida, rilevata)
	Criteri minori
<i>Frequenti</i>	Cisti ossee Aree di rarefazione dello smalto dentale Polipi rettali amartomatosi Linee di migrazione radiale della sostanza bianca cerebrale Fibromi gengivali Cisti renali multiple
<i>Rari</i>	Chiazze acromiche retiniche Lesioni cutanee "a confetto"

I nostri tre pazienti rientrano tutti in una diagnosi di certezza di Sclerosi Tuberosa:

M.M. 49 anni di sesso femminile

O.V. 27 anni di sesso maschile

G.M. 23 anni di sesso femminile.

Caso 1 - Un caso di ST con funzione renale conservata

MM, sesso femminile, ad oggi di anni 49.

La paziente presenta una diagnosi clinica di certezza, per la presenza di ben cinque criteri maggiori:

- angiomiolipomi renali;
- angiofibromi al volto;
- fibromi ungueali e periungueali;
- tuberi corticali;
- almeno tre macchie cutanee ipopigmentate.

A ciò si associa, come criterio minore, la presenza di fibromi gengivali, oltre a un lieve ritardo mentale, con un QI moderatamente ridotto.

All'anamnesi nefrologica si evidenzia inoltre la pregressa nefrectomia sinistra per ascesso renale conseguente a pielonefrite acuta nel 2005. Il rene destro presenta an-

giomiolipomi multipli (Figg. 1 e 2). La funzione renale in atto è conservata. La paziente mostra un eGFR di 95 ml/min, non è ipertesa e non mostra microalbuminuria.

Caso 2 - Un caso di ST simulante un ADPKD

O.V. sesso maschile, ad oggi di anni 27.

Il paziente presenta una diagnosi clinica di certezza, per la presenza di quattro criteri maggiori:

- angiofibromi facciali;
- astrocitomi subependimali;
- fibromi ungueali e periungueali;
- tuberi corticali.

A ciò si associa un QI lievemente ridotto.

Il paziente presenta inoltre due criteri minori di diagnosi di ST:

- aree di rarefazione dello smalto dentario;
- un quadro ecografico renale caratterizzato da numerosi espansi cistici non complessi.

I reni di questo paziente appaiono di volume notevolmente aumentato, con diametri longitudinali in proiezione obliqua posteriore superiori ai 160 mm. Tale quadro



Fig. 1 - Caso clinico 1. Plurimi angiomiolipomi a carico del rene destro.

simula pertanto ecograficamente un quadro di ADPKD, mentre l'anamnesi familiare del paziente non mostra alcun caso di insufficienza renale cronica o ADPKD (i genitori e i nonni materni e paterni sono tutti viventi e caratterizzati da quadro ecografico normale per età) (Fig. 3). Il paziente ha manifestato insufficienza renale cronica ingravescente sin dall'età di 14 anni esitata in ERSD, per la quale ha iniziato trattamento emodialitico all'età di 23 anni.

Caso 3 - Un caso di ST con disfunzione renale progressiva
G.M. sesso femminile di anni 23.

La paziente presenta una diagnosi clinica di certezza di ST, in quanto mostra due criteri diagnostici maggiori:

- amartomi nodulari retinici bilaterali;
- noduli sub-ependimali.

A ciò si associa uno sviluppo psico-fisico normale, con un QI nella norma. La ragazza frequenta infatti con profitto l'università.

L'anamnesi nefrologica evidenzia Insufficienza Renale Cronica nota dall'età di 16 anni, esitata in ERSD e che ha richiesto l'inizio di trattamento emodialitico dall'età di 21 anni.

All'anamnesi la paziente non riferiva sintomi potenzialmente ascrivibili a infezioni delle vie urinarie o febbri ricorrenti. Non erano riferiti traumi, né l'utilizzo di farmaci nefrotossici. A scopo diagnostico erano state eseguite due TC encefalo con l'infusione di mezzo di contrasto, a tre e dodici anni di età.

Il primo studio ecografico dei reni risale all'età di sedici anni, in concomitanza col riscontro occasionale di IRC in stadio III NKF. I reni apparivano di dimen-

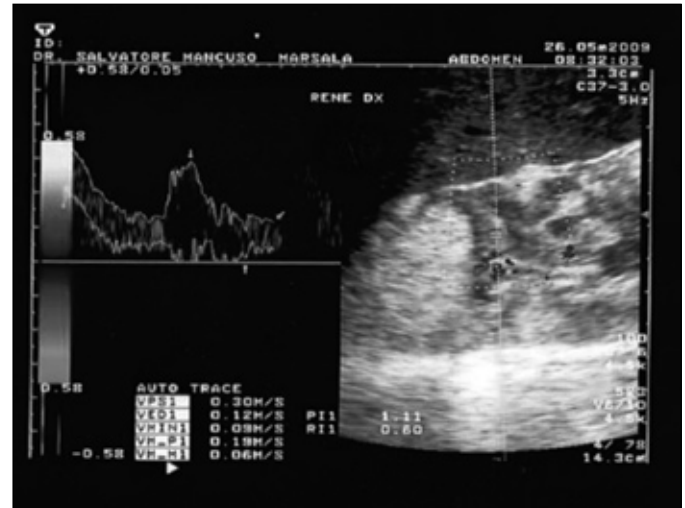


Fig. 2 - Caso clinico 1. Plurimi angiomiolipomi a carico del rene destro. Studio PW del peduncolo vascolare.



Fig. 3 - Caso clinico 2. Rene destro megalico, caratterizzato dalla presenza di plurimi, voluminosi, espansi cistici.

sioni lievemente ridotte, con irregolarità dei profili secondarie ad alcune armoniche "depressioni" del parenchima come per la persistenza di lobature fetali. Il mantello parenchimale appariva modicamente assottigliato e normoecogeno. La differenziazione cortico midollare era scarsa. Il seno pelivico appariva normoconformato, privo di calcoli o altre formazioni occupanti spazio (Fig. 4)

Nel sospetto che le "incisure parenchimali" potessero rappresentare delle retrazioni cicatriziali da pregresse pielonefriti, venne eseguita una uretrocistografia, che esclude la presenza di reflussi patologici vescico-ureterali.

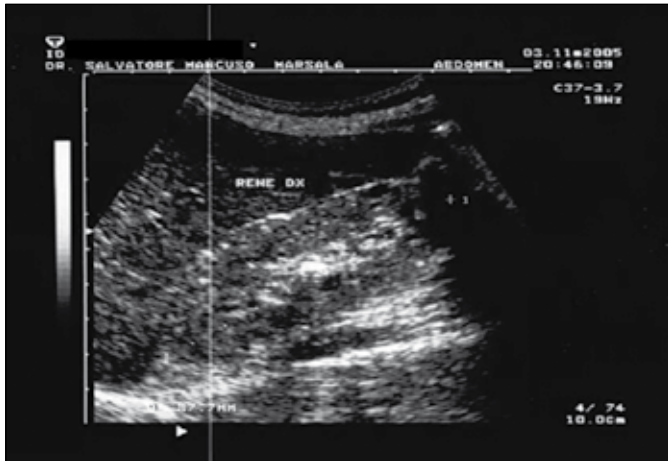


Fig. 4 - Caso clinico 3. Primo studio ecografico. Rene destro piccolo, caratterizzato da mantello parenchimale assottigliato e iperecogeno.

Circa due anni più tardi, il quadro ecografico mostrava i segni del deterioramento della funzione renale, con l'ulteriore assottigliamento del parenchima renale, che appariva ancor più ecogeno, e l'ulteriore riduzione della differenziazione cortico-midollare. Si osservava inoltre il progressivo aumento del numero delle cisti renali corticali, con caratteristiche di cisti semplici. (Fig. 5).

A distanza di ulteriori due anni si osservava l'ulteriore, progressiva evoluzione verso una trasformazione micro cistica in fase uremica terminale (Fig. 6).

Conclusioni

Questo report, nella nostra opinione, rappresenta un esempio di come reperti ecografici di comune riscontro, apparentemente banali, se inquadrati correttamente nel contesto clinico, possano invece essere lo spunto per una diagnosi infrequente di ST.

Riassunto

La sclerosi tuberosa è una facomatosi trasmessa come carattere autosomico dominante, tramite i geni TSC1 e TSC2. La malattia è caratterizzata da una iperplasia delle cellule ectodermiche e mesodermiche, che conduce alla formazione di lesioni amartomatose. Le sedi più frequentemente coinvolte sono rappresentate dal sistema nervoso centrale, dal cuore, dai reni, dalla cute, dagli occhi e dai polmoni.

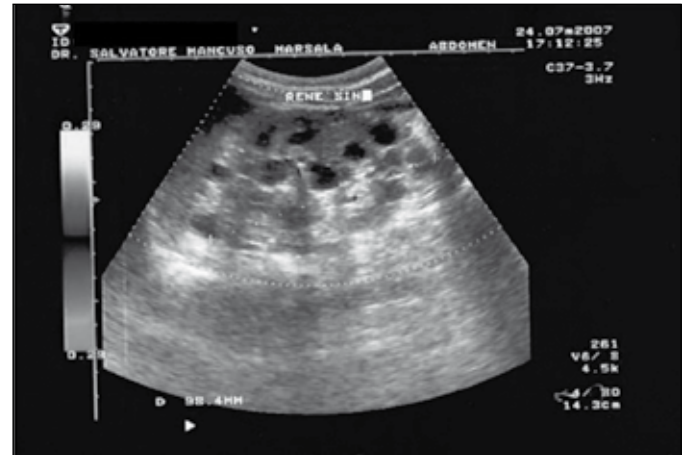


Fig. 5 - Caso clinico 3. Secondo studio ecografico. Rene destro piccolo, con ulteriore assottigliamento del mantello parenchimale, che appare iperecogeno e costellato da millimetrici espansi cistici endofitici.

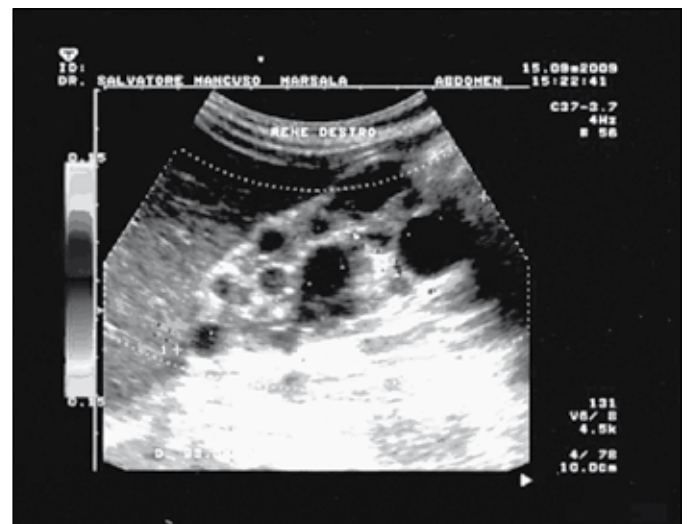


Fig. 6 - Caso clinico 3. Terzo studio ecografico. Ulteriore assottigliamento del mantello parenchimale, con scarsa differenziazione parenchimo-pielica e presenza di numerosi, centimetrici espansi cistici endofitici.

Una percentuale di pazienti compresa tra il 50 e l'80% presenta lesioni renali, che comprendono angiomiolipomi, cisti renali ed oncocitomi. Questi pazienti, hanno un rischio maggiore di sviluppare carcinoma a cellule renali rispetto ad individui con angiomiolipomi non affetti da ST. Il riscontro ecografico di una qualsiasi neoformazione tra quelle appena elencate può correttamente condurre alla diagnosi di sospetto di ST, solo se "incrociata" col dato clinico, obiettivo. Da ciò il ruolo, potenzialmente cruciale, del nefrologo ecografista nella prima diagnosi di ST.

Presentiamo di seguito tre casi di ST, con diagnosi clinica di certezza, con lesioni ecografiche renali molto differenti tra loro.

In un primo caso la paziente mostra voluminosi angiomiolipomi renali. Un secondo paziente mostra un quadro ecografico renale sovrapponibile ad un ADPKD. Il terzo caso mostra invece una paziente con un quadro ecografico evolutivo che, da un iniziale "scarring", evolve verso una trasformazione micro cistica.

Questo report, nella nostra opinione, rappresenta un esempio di come reperti ecografici di comune riscontro, se inquadrati correttamente nel contesto clinico, possano invece essere lo spunto per una diagnosi infrequente di ST.

Parole chiave: Sclerosi Tuberosa, Ecografia, Insufficienza Renale Cronica

Indirizzo degli Autori:

Salvatore Mancuso, MD
Centro Emodialisi Mazarese
Via Ponte Serroni, snc
91026 Mazara del Vallo (TP)
dottore.mancuso@libero.it

Bibliografia

1. Umeoka S, Koyama T, Miki Y, Akai M, Tsutsui K, Togashi K. Pictorial Review of Tuberous Sclerosis in Various Organs. *RadioGraphics* 2008; 28(7): e32.
2. Orlova KA, Crino PB. The tuberous sclerosis complex. *Ann NY Acad Sci* 2010 ; 1184: 87-105.

TEST di VERIFICA - 4

1) In che percentuale i pazienti affetti da sclerosi tuberosa presentano lesioni renali visualizzabili all'ecografia?

- a) 50-80%
- b) 20-40%
- c) In una percentuale non quantificabile
- d) Mai

2) Cosa fa sospettare la presenza di un ADPKD all'ecografia renale?

- a) Reni aumentati di volume
- b) Cisti renali bilaterali
- c) Cisti renali in numero superiore a 5
- d) Reni aumentati di volume in presenza di cisti renali bilaterali

3) La presenza di incisure parenchimali o "scarring" all'ecografia renale deve far sospettare la presenza di:

- a) ADPKD
- b) Pielonefrite cronica
- c) Sindrome del giunto ureterale
- d) Insufficienza renale cronica

Le risposte corrette alle domande sono a pag. 25