

Lezione 9 Malattie dello sviluppo del SN e facomatosi – Melone (aiutarsi con le slide 2010 su questo argomento)

Allora che cosa si intende per malattie di sviluppo del SN e nella seconda parte parleremo delle facomatosi? Prima di tutto di quelle malattie che sono il risultato di difetti che si vanno a instaurare in periodici critici dello sviluppo. Vedrete che una noxa patogena può intervenire in differenti fasi dello sviluppo in utero: nella fase dell'embriogenesi o nella fase della fetogenesi. E naturalmente può provare dei danni che possono arrivare fino all'aborto o alla comparsa di malformazioni complesse del SN cui consegue naturalmente un'alterazione funzionale. Per esempio i difetti che si sviluppano in fase di zigote sono abortiti. I difetti che si sviluppano nel rimanente periodo prenatale sono irreversibili e su questa prima slide direi che il concetto principale è quello del cosiddetto periodo critico cioè ci sono dei periodi dello sviluppo in utero che sono critici per esempio una fase di rapida trasformazione nello sviluppo dell'organismo come il coinvolgimento di un sistema o di una struttura durante sviluppo, se viene interrotto questo sviluppo risulterà in anomalie congenite permanenti. Questa slide serve per ricordarvi quelli che sono i differenti periodi dello sviluppo: Il periodo germinale che dura una settimana; il periodo embrionale che arriva fino all' 8 settimana; Il periodo fetale fino al prodotto di concepimento che arriva a termina che si situa tra la 38 e la 40 settimana. Vedete che le differenti strutture, i differenti sistemi che vengono coinvolti prendono una posizione particolare in rapporto alla fase in particolare dello sviluppo e vedete che il periodo embrionale vede coinvolto fino alla sesta settimana lo sviluppo del SNC quindi veramente siamo nella fase iniziale. Questo concetto è un concetto che va riguardato soprattutto quando noi parliamo di uso dei farmaci della donna gestante perchè ci sono dei farmaci che possono essere fortemente teratogeni in certe fasi naturalmente per ogni organo e tessuto, in questo caso noi parliamo del SNC ma vale per il cuore, per lo sviluppo degli arti, il cavo orale, i genitali esterni ecc... vedete che quindi un eventuale meccanismo tossico oppure geneticamente determinato come un'alterazione cromosomica [sega mentale della prof non si capisce che vuole dire]..... L'embrione ha una struttura trilaminare costituita da endoderma, mesoderma ed ectoderma e quindi noi possiamo dire che la morfogenesi del SN deve tener conto di queste divisione trilaminare ed infatti si parla di neuroectoderma quando parliamo di SN. 1mm circa è la lunghezza dell'embrione quando incomincia la cosiddetta neurulazione primaria. La placca neurale diviene depressa lungo il suo asse, in modo da formare la doccia neurale longitudinale, poco profonda. (Inutile la trascrizione perchè la prof legge più o meno le slide; legge fino a pagina 5)..... (arriva alla slide a pagine 6): le otto fasi dello sviluppo fetale al di là delle prime fasi cioè la mitosi e la proliferazione poi c'è la migrazione. Le cellule migrano e differenziano andando esattamente in una regione ad esempio nella substantia nigra formando le cellule delle vie dopaminergiche e questa migrazione è sotto un preciso controllo. Quindi migrazione verso un particolare obiettivo rispetto ad un altro obiettivo in un tessuto sano è orchestrato esclusivamente da geni. Poi nel terzo trimestre c'è la sinaptogenesi cioè si formano i contatti sinaptici e a questo punto interviene l'apoptosi perchè sopravviveranno esclusivamente quelle strutture neuronali che possono fare perchè rispondono ad un target che è rappresentato dai fattori di crescita e che è rappresentato dalla possibilità di avere in quella regione un certo numero di neuroni, non uno di più non uno di meno. Poi c'è la riorganizzazione sinaptica che è la conseguenza di questo equilibrio ottenuto per apoptosi e poi c'è la mielinizzazione. Sappiate che la mielinizzazione non si completa con la chiusura della gravidanza tanto è vero che noi non ci mettiamo in piedi come i puledri appena nati ma abbiamo bisogno di 1 anno circa così come non vediamo bene nei primi mesi, non abbiamo una capacità cognitiva assolutamente uguale a quella che abbiamo quando completiamo la mielinizzazione che per i lobi frontali per esempio è descritta a 18 anni ma per altre strutture dopo i 20 anni quindi abbiamo sicuramente un processo di mielinizzazione che compare e che va avanti nel corso della gravidanza.

Ora come possono i teratogeni o i difetti genetici alterare per esempio la migrazione cellulare, la proliferazione cellulare, il pattern dei geni embrionali, l'apoptosi, le influenze ormonali (per esempio la quantità di acido retinoico che noi possiamo fornire eventualmente a questi soggetti)? Vedete che l'eziologia delle malformazioni è dovuta a (la prof legge lo schema in inglese):

Agenti teratogeni come: Agenti fisici in utero (traumi, radiazione, ipertermia); agenti infettivi (rosolia, CMV, varicella, *Treponema pallidum*); Alterazioni metaboliche materne (Fenilchetonuria, diabete mellito, malnutrizione, condizioni ipossiche per esempio per un'alterazione del circolo placentare); Alterazioni tossiche (Alcol, farmaci).

Condizioni genetiche: modificazione di un gene singolo con meccanismi di trasmissione X-linked, autosomiche recessive o autosomiche dominanti; anomalie cromosomiche; eredità multifattoriale

Per esempio la sindrome alcolica fetale è dovuta alla cronica assunzione di alcool da parte della madre. È una sindrome con delle caratteristiche peculiari. (la prof legge la slide sulla sindrome e finito di leggere la slide mostra la successiva e dice): L'apoptosi può intervenire in qualunque fase dello stadio dello sviluppo quindi nella fase di proliferazione, di migrazione, nei processi iniziali sinaptici ma nella sinaptogenesi e nei processi di eliminazione delle sinapsi ridondanti certamente ha un ruolo particolare. Il suo ruolo è dimostrato dal fatto che l'assenza di apoptosi in topi che hanno mutazione per le proteine che entrano nell'apoptosi porta ad alterazione di formazione del SN. Quindi noi possiamo dire che l'anomalie della proliferazione cellulare, le anomalie della migrazione neuronale, le anomalie dell'organizzazione corticale porteranno rispettivamente ai quadri riconosciuti da un punto di vista nosografico. Quindi per il primo parleremo della microcefalia, megalencefalia, emimegalencefalia; per il secondo parleremo di Lissencefalia; per il terzo di Polimicrogiria e schizencefalia.

Possiamo dividere i difetti del tubo neurale grossolanamente in difetti cosiddetti aperti e in difetti chiusi. Quindi questo si riferisce proprio meccanicamente al fatto che il tubo neurale non si chiude e quindi rimane aperta e in questo caso abbiamo dei difetti che determineranno delle alterazioni come la spina bifida, l'idromielia, lo split cord oppure con difetti assiali mesodermici con erniazione del tessuto neurale per cui abbiamo la fuoriuscita di encefalo (encefaloceli, meningoceli) oppure per difetti veri e propri di chiusura del tubo neurale, che sono condizioni per fortuna incompatibili con la vita, come l'anencefalia, la craniorachischisi, il mielomeningocele. Abbiamo dei difetti quindi che sono dovuti a mancata chiusura del tubo neurale che avviene durante la neurulazione primaria quindi tra il 18 e il 27 giorno di concepimento e i difetti o disrafia cerebrale, spinale o cerebrospinale in cui vi è un'incompleta chiusura come per esempio nella spina bifida.

Un altro concetto estremamente interessante è il concetto epidemiologico. Dai dati ISTAT del 2007 in Italia in genere si hanno in termini di prevalenza per i difetti del tubo neurale 1/1000 nascite mentre in America 2/1000. Per esempio l'anencefalia che è considerata il più drammatico dei difetti del tubo neurale in genere è una condizione che colpisce più frequentemente i feti femminili con un'incidenza di 1/1000 nascite e quindi è il più comune di tutti i difetti del tubo neurale. 75% dei feti con anencefalia nasce morto e in genere quando non nascono morti sopravvivono poche ore, qualcuno nella prima settimana di vita. (la prof legge la slide sull'anencefalia). La schizencefalia è uno sviluppo anomalo del cervello durante lo sviluppo fetale (la prof legge la slide sulla schizencefalia). (Passa alla slide successiva a pag 12) Se noi per esempio parliamo della craniorachischisi interviene al 17-23 giorno per mancata neurulazione, qui abbiamo l'acrania e l'anencefalia cioè cosiddetto difetto cranico aperto oppure abbiamo la disrafia spinale con una colonna vertebrale completamente aperta. Oppure se abbiamo una persistenza della retroflessione cervicale embrionale che porta a una mancata chiusura del solco neurale nell'aria cervicale oppure toracica

della colonna vertebrale (la noxa patogena interviene intorno al 24 giorno) abbiamo un arresto dello sviluppo embrionale e in questo caso abbiamo una malformazione letale e complessa che prende il nome di iniencefalia e che si associa all'exencefalia o all'anencefalia. (la prof mette la slide sulla spina bifida e la legge – pag 12 e dopo aver letto l'ultima frase "nell'80% dei casi sono rivestiti da cute non integra" aggiunge:"oppure nelle cosiddette spine bifide occulte c'è un accumulo di peli cioè una peluria che è una peluria molto sintomatica, molto caratteristica e in questo caso parliamo di spina bifida occulta). (la prof mette la slide sul cefalocele a pag 13 e la legge). (la prof mette la slide sull'oloprosencefalia a pag 15 e la legge). (la prof mette la slide sull'ipsicefalia a pag 16 e la legge. Quando legge:"si associa a cranio-sinostosi" dice:" la cranio-sinostosi è una fusione quasi completa delle suture frontali e sagittali per cui il cranio si deforma per cui abbiamo questa forma turriforme perchè è stretto e lungo come può essere una torre ed è un eccessivo sviluppo in altezza della regione occipitale con appiattimento laterale). (la prof mette la slide sull'idrocefalo congenito pag 18 e la legge). La prof finisce di leggere la slide sull'idrocefalo e dice : "che cosa sono le malformazioni di Arnold-Chiari e di Dandy-Walker? La malformazione di Chiari I, in particolare, è una cronica protrusione delle tonsille cerebellari che ridiscendono al di sotto di 1,5 cm al di sotto del forame magno. In genere possono in molti casi essere asintomatici mentre in alcuni casi si sviluppa un idrocefalo. La sindrome o malformazione di Dandy-Walker è caratterizzata in particolare da una triade (la prof legge la slide a pag 19). Quindi vedete queste ultime sindrome sono meno gravi rispetto ai gravissimi quadri clinici che abbiamo visto prima cioè man mano che si va avanti nello sviluppo i difetti sono meno gravi.

Un concetto che vi vorrei dire è che i difetti del tubo neurale possono presentarsi anche non isolatamente cioè possono fare parte di un quadro malformativo complesso in questo caso possono essere ricondotte a mutazioni genetiche (la prof sta leggendo la slide a pagina 20.....la pronuncia dell'ultima malattia è Patau). E vedete qui vi ho messo alcune di queste condizioni come la trisomia 21, la trisomia 18, la sindrome di Williams con delezione parziale del cromosoma 7, la sindrome di Patau o trisomia 13. E per esempio nella sindrome di Williams che è veramente peculiare come sindrome. Il profilo cognitivo in questi soggetti con sindrome di Williams è molto peculiare, hanno delle discrete abilità linguistiche e verbali però hanno un deficit severo delle abilità visu-spaziali e quello che è straordinario in questi soggetti è la musicalità. E un'altra caratteristica molto peculiare di questi soggetti è l'ipersocialità per cui ognuno nel mondo è mio amico, questo è il loro motto. La sindrome del Cri-Du-Chat dovuta a una delezione del braccio corto del cromosoma 5 presenta: (la prof legge la slide a pagina 22). Poi abbiamo la sindrome di Smith Lemli Opitz (si pronuncia come si scrive) che è una sindrome molto peculiare e tra l'altro di una notevole drammaticità nell'ambito delle sindromi complesse (Le patologie di cui ha parlato all'inizio erano malformazioni del tubo neurale mentre ora sta parlando di sindromi complesse associate a difetti del tubo neurale). (la prof legge la slide a pag 23 sulla sindrome di Smith Lemli Opitz). Quando parliamo di possibilità di prevenire le eventuali alterazioni del tubo neurale parliamo soprattutto del ruolo dei folati nello sviluppo del tubo neurale. Una buona assistenza alla donna incinta deve tener conto di eventuali carenze di folato. (la prof legge la slide a pag 23 sull'acido folico). Altro concetto importante è lo screening che deve identificare la dove è possibile le alterazioni. Che cosa si fa da un punto di vista di screening diagnostico prenatale? Il Tritest che è la valutazione computerizzata della probabilità ecc.. (la prof finisce di leggere la slide a pagina 24). (La prof legge anche la slide sull'alfetoproteina a pagina 24 e continua a leggere a pagina 25). Quindi punti chiave alla fine di questo excursus molto importante sono che la noxa patogena ...(la prof legge la slide a pagina 25 e continua a pagina 26).

Adesso parliamo di quest'altro grosso argomento che è rappresentato dalle facomatosi. Le facomatosi si chiamano anche sindromi neuroectodermiche oppure neurofacomatosi oppure sindromi neurocutanee. Questi nomi significano che al coinvolgimento del SN si associa anche un coinvolgimento della cute. Per cui

sono patologie che si vedono, si riconoscono perchè hanno delle stimate cutanee per esempio le macchie caffè-latte nella neurofibromatosi. Le facomatosi sono delle condizioni geneticamente determinate che sono caratterizzate da compromissione di organi di origine ectodermica (altrimenti non si chiamerebbero ectodermosi), trasmissione ereditaria (nell'ambito di queste patologie ci sta un alto tasso di mutazione spontanea), lento sviluppo delle lesioni durante l'infanzia e l'adolescenza e in genere sono malattie a penetranza completa, amartomi che sono degli isolotti di cellule eterotopiche che si ritrovano all'interno del SNC, predisposizione a sviluppare neoplasie maligne ad evoluzione fatale (tanto è vero che molte di queste sono anche le sindromi neuroncologiche familiari cioè sono quelle sindromi in cui lo sviluppo del SNC caratterizza queste malattie). La neurofibromatosi, la sclerosi tuberosa, l'angiomasosi cutanea con anomalie del SNC, la sindrome di Von Hippel Lindau e l'ataxia-teleangectasia sono quelle che io vi ho portato come esempio e che rappresentano i quadri sindromici più caratteristici e tra l'altro sappiate che la neurofibromatosi è la malattia neurogenetica più diffusa avendo un'incidenza di 1/3000 nati. La NF ha una trasmissione autosomica dominante e nel 50% dei casi è dovuta a nuove mutazioni. La neurofibromina è stata mappata sul braccio lungo del cromosoma 17 ed è una proteina citoplasmatica associata ai microtubuli. È una proteina espressa soprattutto al livello neuronale nelle cellule di Schwann e negli oligodendrociti ed è un'espressione dipendente dallo stato di differenziazione cellulare. Che cosa fa la neurofibromina? Essa regola l'interazione del GTP con la proteina p21-ras e quindi in questa regolazione blocca la proliferazione cellulare nel passaggio da GTP a GDP (se ras lega GTP è attivo, se lega GDP è inattivo, quindi nel primo caso c'è proliferazione cellulare e nel secondo caso no. La neurofibromina promuove il passaggio da GTP a GDP e quindi blocca la proliferazione cellulare). La malattia essendo autosomica dominante si manifesta in condizione di eterozigosi ma sappiate che in questa malattia ci può essere un secondo evento mutazionale al livello del tumore. Per cui al livello del tumore una mutazione somatica, non più germinale come la prima, distrugge la neurofibromina sull'altro allele quindi va in omozigosi e in questo caso l'evoluzione di questo tumore è drammatico mentre in genere sono tumori assolutamente indolenti ma in certe condizioni si possono mettere in certe posizioni e quindi determinare un danno. Il tipico time course di comparsa dei segni clinici maggiori della NF è rappresentato prima di tutto dalle macchie caffè-latte che sono presenti in numero uguale o superiore a 6 alla nascita. Quindi insieme alla familiarità (cioè avere il padre o la madre affetti) la diagnosi clinica è soddisfatta per due criteri cioè familiarità e macchie caffè-latte in numero uguale o superiore a 6. Là dove invece nelle nuove mutazioni il numero delle macchie caffè-latte non sono sufficienti alla nascita e manca la familiarità bisogna aspettare altri criteri quindi la comparsa ad esempio dei noduli iridei di Lisch (pronuncia Lish) che compaiono in genere tra i 7-8 anni fino ai 15 anni di vita. Poi il cosiddetto Frekling ascellare o inguinale che è una lentiginosi ascellare ma può essere anche inguinale. E poi più tardivamente intorno ai 20 anni i neurofibromi che sono la parte esteticamente più drammatica che questi soggetti hanno. Quindi possiamo dire che è una la NF è una malattia a penetranza completa cioè l'allele si esprime nel 100% degli individui affetti ma è anche età dipendente. Quindi la penetranza di questa malattia cresce nei primi anni di vita fino a raggiungere la totalità (cioè tutti gli eterozigosi manifestano la malattia) in genere intorno ai 3 anni di età. Ci sono secondo la NIH (pronuncia En-ai-eich) dei criteri clinici che consentono di porre la diagnosi clinica di neurofibromatosi (la diagnosi genetica si riserva a pochissimi casi perchè il gene è grosso, perchè il livello di mutazione che si può trovare in qualche caso può fallire, perchè il sequenziamento completo del gene richiede un tempo lungo e anche perchè non consente di prevedere l'evoluzione del fenotipo). (La prof legge i criteri): Quindi presenza di due o più neurofibromi di qualsiasi tipo o di un neurofibroma plessiforme; presenza di glioma delle vie ottiche; le malformazioni scheletriche per esempio la displasia dell'ala dello sfenoide o assottigliamento della corticale di un osso lungo, con o senza pseudoartrosi. Ricordatevi che è cambiato proprio il concetto della gestione del glioma delle vie ottiche nell'ambito della NF. Ora si osserva e si aspetta rispetto a terapie demolitive o a radioterapia che veniva fatto in età

pediatrica su questi soggetti determinando dei danni incommensurabili sulla crescita. Naturalmente in qualche caso in cui lo sviluppo di questo glioma dovesse invece essere drammatico bisognerà intervenire ma mai con radioterapia sotto i 3 anni ma si tenterà una terapia citostatica o addirittura biologica sfruttando l'interazione della neurofibromina con p21-ras. L'evoluzione di questi gliomi è indolente anzi addirittura questi gliomi quando il soggetto diventa adulto tendono addirittura a ridursi di dimensioni quindi importante il glioma delle vie ottiche nella NF e nella NF2 vedremo invece lo schwannoma dell'acustico. Quindi ricordatevi quando avrete la domanda "qual è il nervo cranico che è coinvolto nella NF1?" Il nervo ottico. Le alterazioni peculiari sono al livello del nervo ottico come il glioma bilaterale del nervo ottico. Ci possono essere anche altri tumori come l'astrocitoma pilocitico e l'ependimoma. I criteri clinici secondari sono: la scoliosi che nella NF può essere estremamente importante; La macrocefalia con circonferenza cranica intorno al novantesimo percentile; la bassa statura con un'altezza che si situa tra il 10-25 percentile; ipertelorismo (aumento della distanza fra due parti del corpo); malformazioni del torace con il petto excavatum o carenatum. In genere la prognosi e le complicazioni nell'ambito di questa patologia sono legate a una serie di complicanze che aumentano morbilità e mortalità nel 30-40% dei casi: malattie cerebrovascolari perchè ci sono delle alterazioni assai caratteristiche come stenosi, aneurismi cerebrovascolari che quindi possono portare ad emorragie o ischemia; altri tumori del SNP e del SNC (leggere slide pagina 32); disabilità cognitive e disturbi del comportamento; epilessia; scoliosi; cifosi; tumori non neurali; (la prof finisce di leggere i nomi).

Sul cromosoma 22 è invece situato il gene NF2 e predispone ai meningiomi e i gliomi del nervo acustico. Ci possono essere schwannomi del nervo acustico che possono anche essere bilaterali. Al contrario dei gliomi del nervo ottico che hanno un atteggiamento indolente nella NF1, spesso questi schwannomi del nervo acustico danno una sindrome dell'angolo ponto-cerebellare e quindi in questi casi si interviene chirurgicamente. Il prodotto genico del gene NF2 è la merlina/schwannomina ed ha una funzione di oncosoppressore. In questo caso le macchie caffè-latte sono ridotte a pochissime mentre invece ciò che caratterizza certamente questa sindrome è la presenza di tumori multipli del SNC tanto è vero che la NF1 è definita come forma periferica mentre la NF2 come forma centrale. La diagnosi clinica si basa sulla presenza di 1 di questi criteri: 1) Schwannoma bilaterale dell'acustico dimostrato con TAC o RMN; 2) Parente di I grado con NF2 e un neurinoma monolaterale dell'acustico; Parentela di I grado con NF2 e due delle seguenti lesioni: neurofibroma, meningioma, glioma, schwannoma, opacità lenticolare subcapsulare posteriore

La sclerosi tuberosa o malattia di Bourneville (pronuncia burneville) è una patologia che è caratterizzata da macchie che non sono caffè-latte ma macchie di depigmentazione cioè macchie bianche tanto è vero che in alcuni casi non si riescono neanche ad identificare e c'è bisogno di un'esplorazione con lampade particolari al livello cutaneo e non è escluso tuttavia che anche nella NF ci possono essere accanto alle tipiche macchie caffè-latte anche delle macchie ipopigmentate bianche. L'eredità è di tipo autosomico dominante, c'è un'alterazione della differenziazione e della proliferazione cellulare e la triade sintomatologica patognomonica della sclerosi tuberosa è: l'adenoma sebaceo di Pringle (pronuncia pringl); epilessia; insufficienza mentale. Da un punto di vista di fenotipo l'eterogeneità è notevole. Che cosa spinge a immaginare una possibile diagnosi di sclerosi tuberosa? Attacchi convulsivi focali o generalizzati, un ritardo dello sviluppo psico-motorio che può poi anche associarsi nel completamento dello sviluppo a una insufficienza. L'adenoma sebaceo si manifesta nella tarda infanzia, con decorso progressivo. La sclerosi tuberosa ha un'epidemiologia più bassa rispetto alla NF, infatti è di 1/6000 - 1/9000 nati. Considerate che la distrofia muscolare di Duchenne si piazza tra 1/8000 siamo quindi un pò più o un pò meno della distrofia muscolare di Duchenne. Nessuna variabilità geografica. Una peculiarità genetica: 2 geni con lo stesso fenotipo tanto che si chiamano "complesso della sclerosi tuberosa uno" e "complesso della sclerosi

tuberosa due". Il primo sul braccio lungo del cromosoma 9 e il secondo sul braccio del cromosoma 16. Le mutazioni si trovano in loci di geni oncosoppressori. (la prof legge la seconda slide a pagina 38) e aggiunge: Di fatto il fenotipo è assolutamente sovrapponibile, non c'è alcuna modifica che sia una mutazione dell'uno o rispetto alla mutazione dell'altro e questo da una peculiarità assai caratteristica alla sclerosi tuberosa e quali sono? Lesioni neurologiche, lesioni dermatologiche, alterazioni sistemiche (insomma la prof sta dicendo che anche se sono due geni diversi, una mutazione a carico di uno o dell'altro gene danno le stesse lesioni). Le lesioni neurologiche sono i noduli sub-ependimali e i tubercoli della corteccia cerebrale: (la prof legge la slide a pagina 39 e 40. Nella slide 40 dice solamente che i tubercoli si accompagnano a uno scompaginamento dell'architettura normale della corteccia). Le lesioni cutanee sono: (la prof legge la slide a pagina 40). Poi abbiamo anche l'interessamento dei visceri per esempio (la prof legge la slide a pagina 41). Anche qui vedete ci sono dei criteri clinici per la diagnosi che vi lascio alla lettura.

Passiamo ora all'angiomatosi cutanee. La prof legge la slide a pagina 42 e aggiunge: La sindrome di Sturge Weber (pronuncia Sturge Weber) è un'angiomatosi encefalo-facciale o encefalo-trigeminali perché il nevo si distribuisce nei territori di distribuzione del trigemino e si associa a calcificazioni cerebrali; Al punto 4 la pronuncia è Osler Rendu Weber; al punto 6 dice che l'atassia-teleangiectasia o sindrome di Louis Bar (pronuncia Luis Bar) molto drammatica;

la prof legge la seconda slide a pagina 42.

La malattia di Von Hippel-Lindau: (la prof legge la slide a pagina 44 e aggiunge: con una prevalenza ancora più bassa $1/40000 - 1/100000$ quindi estremamente rara). La prof legge la seconda slide a pagina 44 e quando legge il secondo rettangolo aggiunge: Nella NF la prima mutazione è al livello germinale e la seconda somatica ma la seconda mutazione può essere un evento stocastico mentre nella malattia di Von Hippel-Lindau l'aberrazione cromosomica (cioè la seconda mutazione) sarebbe strettamente connessa con questo tipo di alterazione (evidentemente si riferisce alla prima mutazione descritta nel rettangolo). Il quadro è estremamente variabile, in genere vengono coinvolti sei organi: occhi; SNC; reni; pancreas; ghiandole surrenaliche e strutture pregangliari. Le neoplasie più frequenti sono: la prof legge la seconda slide a pagina 45. la prof legge la prima slide a pagina 46 e aggiunge: possono diventare maligni perché sono piazzati in regioni che ne aumentano la malignità ma intrinsecamente, da un punto di vista istologico non sono tumori maligni. E quindi abbiamo gli emangioblastomi retinici e la prof finisce di leggere la slide. Le cisti renali rappresentano tra le manifestazioni sistemiche nella Von Hippel-Lindau la componente più importante e ci possono essere anche tumori come il carcinoma a cellule renali e la prof finisce di leggere la seconda slide a pagina 47.

L'atassia teleangiectasica è: la prof legge la slide a pagina 48 e aggiunge: non ci dobbiamo dimenticare che come le altre malattie è una condizione multisistemica. Quando legge che sono soggetti radiosensibili dice che quindi non bisogna utilizzare in questi soggetti mezzi diagnostici quali TC e le radiografie mentre si dovrebbe ricorrere alla RM. la prof legge la seconda slide a pagina 48. Il gene ATM svolge un ruolo nel riparo del DNA e poiché in questi soggetti tale gene è alterato risulteranno alterati anche i meccanismi di riparo del DNA ed è per questo che questi pazienti sono fortemente radiosensibili. la prof legge la seconda slide a pagina 49 e finito di leggere passa alla seconda slide a pagina 50 e dice che ci possono essere anche altre manifestazioni cutanee che sono di vario tipo e possono essere di supporto nella diagnosi qualora ci fossero dei dubbi diagnostici (non si capisce bene che vuole dire ma continua dicendo: l'insieme sindromico, il quadro è talmente drammatico in termini di evoluzione in particolare neurologica con questa atassia progressiva, con deficit dell'oculomotricità, con una insufficienza perché questi soggetti possono avere sia un ritardo dell'acquisizione delle tappe psico-motorie e possono anche eventualmente arrivare ad averle

corrette per poi cominciare anche a perdere di funzioni. La granulomatosi cutanea che è un'altro dei segni
assai caratteristici di questa patologia.