



Regione Lombardia
Sanità

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:

NEUROFIBROMATOSI TIPO I
(malattia afferente al gruppo delle neurofibromatosi)
Codice esenzione RBG010

Definizione

La neurofibromatosi tipo 1 (NF1) è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante con prevalente interessamento neurocutaneo e possibili complicanze oculistiche, ortopediche, neurologiche, oncologiche e internistiche. L'incidenza alla nascita è pari a 1 su 2.500-3.000. In circa il 50% dei casi la condizione è ereditata da un genitore, anch'esso affetto. Nella restante porzione i soggetti affetti sono gli unici del loro nucleo familiare (casi sporadici).

I segni clinici cutanei più frequenti sono le macchie caffè-latte (CAL), la lentiginosi ascellare e inguinale e i neurofibromi cutanei, sottocutanei o plessiformi.

La condizione si caratterizza per la comparsa età specifica dei segni/sintomi e delle complicanze e per l'estrema variabilità, sia in ambito intra che interfamiliare.

L'Associazione di riferimento sul territorio nazionale per i pazienti è l' A.N.F. (Associazione Neurofibromatosi Onlus) (vedi Appendice I).

Popolazione a cui rivolgersi (criteri d'ingresso)

Pazienti in età pediatrica o adulta che presentino:

- uno o più criteri tra quelli stabiliti dalla National Institutes of Health (NIH) Consensus Conference (1988), anche in forma parziale;
- segni specifici per la condizione, non compresi tra i criteri diagnostici.

In particolare ci si riferisce alla presenza di:

- chiazze cutanee color caffè-latte (CAL);
- lentiginosi ascellare o inguinale;
- noduli iridei di Lisch;
- neurofibromi cutanei, sottocutanei o neurofibromi plessiformi;
- glioma del nervo ottico;
- displasia dello sfenoide o displasia tibiale;
- familiarità per NF1 (fino al secondo grado di parentela);
- lesioni iperintense nelle immagini pesate in T2 alla Risonanza Magnetica (UBOs: unidentified bright objects);
- tumori glomici sottoungueali multipli.

Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

- Presenza di almeno due dei criteri maggiori stabiliti dall'NIH Consensus Conference (1988) per la diagnosi di NF1:
 - a. sei o più macchie caffè-latte (CAL) di dimensioni > 5 mm nell'età infantile e >15 mm nei soggetti in età postpuberale;
 - b. lentiginosi ascellare e/o inguinali;
 - c. due o più noduli iridei di Lisch;
 - d. due o più neurofibromi cutanei/sottocutanei o almeno un neurofibroma plessiforme;
 - e. glioma del nervo ottico;
 - f. lesioni ossee distintive (displasia della tibia con o senza pseudoartrosi e/o displasia dello sfenoide);
 - g. parente di primo grado affetto da NF1.
- Presenza di mutazione a carico del gene della neurofibromina

L'insorgenza dei criteri diagnostici è età dipendente e si ritiene che la penetranza della patologia sia completa solo verso gli 8 anni di età (vedi Appendice II).

La patologia presenta un'ampia variabilità di manifestazioni cliniche sia in ambito intra che inter familiare, con la possibilità di forme sfumate. I segni riconosciuti come criteri diagnostici riconoscono, oltre alla presenza di un familiare di primo grado affetto dalla condizione, caratteristiche a livello cutaneo, oculare, del sistema nervoso centrale e scheletrico.

A livello cutaneo:

- macchie caffè-latte (CAL): lesioni maculari, piatte grandi da pochi mm a più di 10 cm, si hanno nel 95%-99% dei pazienti. Per porre diagnosi le macchie devono essere di dimensioni > 5 mm nell'età infantile e >15 mm nei soggetti in età postpuberale;
- lentiginosi (freckling): lesioni simili alle macchie CAL ma di dimensioni di molto inferiori e interessa circa l'85% dei pazienti. L'esordio e lo sviluppo di queste caratteristiche è compreso tra la nascita e l'adolescenza;
- neurofibromi cutanei: tumori benigni policlonali, interessano fino al 99% dei pazienti; si caratterizzano per essere noduli leggermente rilevati o francamente peduncolati, molli, in genere di piccole dimensioni e interessanti solo il piano cutaneo. I neurofibromi nodulari (sottocutanei) sono decisamente più rari di quelli cutanei, manifestandosi con una frequenza di circa il 5%; si caratterizzano per essere mobili rispetto alla cute e ai piani profondi. I neurofibromi cutanei e sottocutanei insorgono solitamente nel periodo adolescenziale e nell'età adulta e aumentano di dimensioni durante la gravidanza;
- neurofibromi plessiformi: lesioni di consistenza molle, a margini mal definiti e dimensioni variabili da pochi centimetri a un'intera area del corpo. Si tratta di tumori che crescono lungo il decorso dei nervi e in taluni casi possono includere molteplici branche e plessi nervosi; si rilevano clinicamente in circa il 30% dei soggetti affetti da NF1, ma con l'ausilio delle tecniche di immagine si rilevano nel 50% ca dei casi; in rari casi (2-5%) si può verificare una trasformazione in tumori maligni delle guaine nervose periferiche (Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors = MPNST). I neurofibromi plessiformi possono essere congeniti o svilupparsi subito dopo la nascita o nella prima infanzia; la crescita delle dimensioni può verificarsi in tutto l'arco della vita.

A livello oculare:

- noduli di Lisch: amartomi iridei asintomatici visibili mediante l'esame del segmento anteriore con lampada a fessura e descritti nel 90-95% dei soggetti affetti di età superiore ai tre anni;

A livello del sistema nervoso centrale (SNC):

- glioma delle vie ottiche; si tratta di una neoplasia gliale di basso grado (astrocitoma pilocitico) che interessa

fino al 15% dei bambini con NF1, insorgendo usualmente entro la prima decade con un picco tra i 4 e i 5 anni; interessa solitamente uno o, più raramente, entrambi i nervi ottici e/o il chiasma; il decorso è benigno con crescita lenta o nulla e con possibilità di regressioni spontanee; nella maggior parte dei casi rimane asintomatico; solo una proporzione variabile da un terzo alla metà dei casi sviluppa sintomi rappresentati da proptosi, difetti dell'acuità visiva, difetti campimetrici, disfunzione pupillare, ridotta visione dei colori, pallore od edema della papilla del nervo ottico. In caso di coinvolgimento dell'ipotalamo e/o del III ventricolo da parte della lesione neoplastica, possono insorgere rispettivamente pubertà precoce e/o segni di ipertensione endocranica da idrocefalo. Alla risonanza magnetica (RM) dell'encefalo il glioma delle vie ottiche si presenta come una lesione con netta presa di contrasto.

A livello scheletrico:

- incurvamento o pseudoartrosi delle ossa lunghe; si verifica in circa il 2% dei pazienti in particolare a carico della tibia, in genere entro il primo anno di vita.
- displasia dello sfenoide; interessa meno dell'1% dei pazienti; la lesione è di solito congenita, ma i sintomi che la caratterizzano possono manifestarsi anche in seguito, fino ai 3 anni di età.

Nell'ambito della NF1 devono essere riconosciute due condizioni peculiari, causate da mutazioni del gene NF1, ma che si differenziano dalla forma classica per avere una minor variabilità di sintomatologia:

- la NF1 segmentale (o a mosaico) è caratterizzata dalle stesse manifestazioni cliniche e dalle medesime alterazioni genetiche, che tuttavia sono circoscritte a una determinata regione corporea. La patogenesi di questa forma è infatti il mosaicismo somatico, cioè la presenza di una mutazione del gene NF1 solo nelle cellule del distretto colpito. La prevalenza stimata è inferiore a quella della NF1 ed è circa 1/36.000-40.000, anche se esistono forme limitate a segmenti corporei così ristretti da poter sfuggire all'osservazione clinica;
- la neurofibromatosi spinale è caratterizzata dalla presenza di macchie CAL in assenza di altre caratteristiche cutanee della condizione, a cui si associa la presenza di neurofibromi che si sviluppano lungo le radici dei nervi spinali.

Recentemente è stata delineata una nuova condizione clinica, le cui caratteristiche sono sovrapponibili alle caratteristiche cutanee pigmentarie di NF1. Si tratta della sindrome di Legius o sindrome NF1-like, ed è caratterizzata dalla presenza di macchie CAL cutanee e freckling inguinale e ascellare. Allo stato attuale delle conoscenze, i soggetti con sindrome di Legius non presentano neurofibromi e predisposizione aumentata allo sviluppo tumorale. La condizione è genetica e si trasmette con modalità autosomica dominante. E' causata da una mutazione a carico del gene SPRED1, localizzato sul cromosoma 15 in regione q13.2. Viene stimato che circa l'1-2% dei soggetti che presentano una diagnosi clinica di NF1, sono in realtà affetti da sindrome di Legius. Tale percentuale aumenta drasticamente (fino al 50%) se si considerano i soggetti con diagnosi di NF1 basata sulla sola presenza di lesioni pigmentarie, soprattutto se di età superiore ai 10 anni. Poiché la sindrome di Legius è una condizione di recente descrizione, sono necessari ulteriori studi di popolazione per definire precisamente lo spettro clinico che ad essa può essere associato.

ELEMENTI CLINICI

Presenza di almeno due dei criteri maggiori stabiliti dal NIH Consensus Conference (1988).

DATI LABORATORISTICI

Non applicabile

ELEMENTI STRUMENTALI

Sulla base del quadro clinico e dell'età del soggetto, deve essere presa in considerazione l'esecuzione di una o più delle seguenti valutazioni:

- valutazione dermatologica;
- valutazione oculistica con esame con lampada a fessura;
- ecografia addome superiore e inferiore;
- RM encefalo;
- RM rachide;
- Rx arti inferiori;
- ecografia tessuti molli.

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

Analisi genetica per NF1 (vedi Appendice III).

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare di origine genetica consulta il documento: **"L'attività di genetica medica e la diagnosi di malattia rara"**.

ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

Fanno parte della condizione altre caratteristiche cliniche comuni e complicanze che devono essere considerate nella valutazione diagnostica. Così come le problematiche cliniche che costituiscono i criteri clinici della condizione hanno un esordio età dipendente, anche l'insorgenza delle complicanze ha un'incidenza diversa nelle diverse età.

In Appendice IV sono riportate le età di insorgenza e le frequenze relative delle principali caratteristiche cliniche e complicanze in NF1.

Coinvolgimento Sistema Nervoso

- Problemi della sfera cognitiva: nel 30-60% dei casi sono descritte specifiche difficoltà di apprendimento, mentre è rara l'incidenza di deficit intellettivo importante (Quoziente Intellettivo - QI 70).
- UBOs (unidentified bright objects): segno comune e specifico sono le lesioni iperintense nelle immagini pesate in T2 alla RMN. Sono presenti dal 43% al 93% dei bambini affetti da NF1 e sono tipicamente assenti nei primi 2 anni di vita; aumentano di numero e dimensioni fino all'età di 12 anni e sono raramente osservati nei pazienti con età superiore a 20 anni. Presenti in più del 60% degli individui affetti.
- Tumori cerebrali: è descritto un rischio aumentato per tumori del sistema nervoso centrale, con una frequenza 5 volte superiore a quella della popolazione generale. Nell'età infantile si possono sviluppare gliomi del tronco cerebrale, localizzati prevalentemente nel midollo allungato. L'istotipo più frequente è l'astrocitoma pilocitico e il decorso è per lo più benigno con crescita lenta e possibilità di regressioni spontanee. Inoltre sono descritti gliomi cerebellari e cerebrali che tendono a presentare una maggiore aggressività rispetto a quelli del tratto ottico-chiasmatico e del tronco encefalico e, più raramente, ependimomi e medulloblastomi.

Nei pazienti di età superiore a 10 anni la prevalenza di gliomi di alto grado è aumentata di 50-100 volte rispetto alla popolazione generale. A differenza dell'età infantile, questi tumori tipicamente insorgono in regioni diverse dal chiasma ottico e dal tronco encefalico.

- Epilessia: nel 6-7% dei casi, spesso sintomatica di lesioni endocraniche, raramente lesioni disembioplastiche (DNET).
- Idrocefalo: nell'1,5% dei pazienti, da stenosi dell'acquedotto di Silvio su base malformativa o a causa di una neoformazione.

- Neuropatia da neurofibromatosi: interessa l'1,3% dei pazienti con NF1; si tratta di una lieve neuropatia distale e simmetrica, assonale, prevalentemente sensitiva.
- L'incidenza di sclerosi multipla nella popolazione adulta NF1 è superiore a quella della popolazione generale, anche se non è noto l'esatto valore.

Coinvolgimento apparato scheletrico

- Circa il 10-20% dei pazienti con NF1 sviluppa un quadro di scoliosi, prevalentemente a localizzazione toracica-cervicale, idiopatica o distrofica. In circa il 20% dei pazienti è presente pectus excavatum o carenatum. Nel 40-50% dei soggetti con NF1 si osserva macrocefalia e nel 30% degli affetti è presente bassa statura.

Tumori sistemici

- Il rischio di sviluppare leucemie, in particolare la leucemia mieloide cronica e altre sindromi mielodisplasiche, è molto basso, ma sicuramente superiore a quello degli individui non affetti da NF1.
- Le donne con NF1 hanno un rischio aumentato di cinque volte di sviluppare un tumore della mammella prima dell'età di cinquant'anni e in generale un rischio di sviluppare il tumore della mammella aumentato di 3,5 volte.
- La prevalenza del rhabdomyosarcoma è di circa 20 volte aumentato nei pazienti con NF1 rispetto alla popolazione generale (0,5%).
- In alcuni rari casi si possono avere manifestazioni gastroenteriche da GIST (gastrointestinal stromal tumor), carcinoidi, neurofibromi, paragangliomi o ganglioneuromi intestinali.
- Nel 2% dei casi in età adulta può svilupparsi un feocromocitoma.
- Tumori maligni delle guaine dei nervi periferici (MPNST): il rischio di sviluppare un MPNST è pari all'8-13% per tutto l'arco della vita, il picco di incidenza è tra i 20 e i 35 anni. Nei pazienti con NF1 si manifestano ad un'età più precoce e hanno una prognosi più infausta rispetto alla popolazione generale. Generalmente originano da neurofibromi plessiformi pre-esistenti; talvolta originano da neurofibromi che non sono rilevabili all'esame clinico, perché profondi o interni.

Coinvolgimento apparato cardiovascolare

- Problemi cardiovascolari si osservano nel 2% dei soggetti con NF1, in particolare stenosi dell'arteria polmonare. Nel 4-6% dei casi si sviluppa ipertensione arteriosa che nella maggior parte dei casi è di tipo essenziale, ma deve essere considerato che può essere associata a stenosi dell'arteria renale, soprattutto quando insorge nell'età infantile, o a feocromocitoma.
- Problemi cerebro-vascolari sono riportati nel 2,5% dei bambini con NF1 e includono stenosi dell'arteria carotide interna od altre arterie cerebrali, aneurisma, malattia di Moya-Moya.

Disordini della sfera endocrina

- Pubertà precoce: presente fino al 40% dei casi di bambini con neoplasia del tratto chiasmatico e coinvolgimento dell'ipotalamo e nel 3% dei bambini con NF1 senza glioma delle vie ottiche.

CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO DA NON CERTIFICARE

Presenza in un soggetto di età superiore a 8 anni di uno solo dei criteri clinici o dei segni associati.

Criteri terapeutici

TERAPIE MEDICHE

Attualmente non esiste una terapia specifica per la NF1, ma esistono terapie per le possibili complicanze. Per tutte le complicanze l'approccio terapeutico non si differenzia da quello impostato per la stessa problematica quando riscontrata in soggetti non affetti da NF1; l'unica eccezione è rappresentata dal trattamento del glioma del nervo ottico, per il cui dettaglio si rimanda all'Appendice V.

Di seguito sono descritti gli interventi chirurgici relativi ai neurofibromi, ai tumori glomici sub-ungueali, alla scoliosi, alla tibia curva ed alla pseudoartrosi della tibia.

INTERVENTI CHIRURGICI

<i>Tipo di intervento</i>	<i>Indicazioni</i>
Laser CO2/DTC di neurofibromi	Neurofibromi cutanei diametro < 0,3 cm Indicazione di carattere estetico
Asportazione chirurgica di neurofibromi	Neurofibromi cutanei di qualsiasi dimensione Indicazione di carattere estetico o funzionale
Asportazione chirurgica di neurofibromi con esame istologico	Neurofibromi sottocutanei e neurofibromi plessiformi Indicazione di carattere estetico o funzionale
Asportazione chirurgica di tumori glomici con esame istologico	Tumori glomici sub ungueali Indicazione di carattere funzionale
Fusione vertebrale posteriore con barre di fissazione per scoliosi	Scoliosi distrofica con curve comprese tra 20 e 40 gradi
Fusione vertebrale posteriore e anteriore con barre di fissazione per cifoscoliosi	Cifoscoliosi con curve maggiori di 50 gradi
Chirurgia ortopedica arti inferiori	Pseudoartrosi congenita della gamba (vedi Appendice VI)

PIANO RIABILITATIVO

<i>Tipo intervento</i>	<i>Indicazioni</i>
Logopedico e fisioterapico	Presenza di specifiche necessità in età pediatrica o adulta
Psicologico	Sulla base del bisogno del singolo individuo

Aspetti assistenziali

Prevista invalidità civile (età adulta)

Prevista indennità integrativa (età pediatrica)

Provvedimenti Legge 104/1992 in rapporto alle complicanze legate alla sindrome.

Tenuto conto dell'ampia variabilità del quadro clinico, la presenza di invalidità civile viene valutata nei singoli casi, in relazione alla presenza di una o più complicanze.

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare consulta il documento: **"Tutele sociali per i pazienti affetti da malattia rara"**.

Monitoraggio

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

Esame/Procedura	Indicazioni
Ecografia addome e retroperitoneo	ETA' INFANTILE - Alla diagnosi - Ogni due anni ETA' ADULTA - Alla diagnosi - Ogni 5 anni
Monitoraggio pressione arteriosa nelle 24 ore	ETA' INFANTILE* - Annuale/Sospetto ipertensione arteriosa ETA' ADULTA - Sospetto ipertensione arteriosa
RX rachide, arti	- In presenza di sintomi o segni
RM encefalo con contrasto	ETA' INFANTILE - Alla diagnosi secondo il parere dello specialista** - In presenza di sintomi o segni ETA' ADULTA - Alla diagnosi - In presenza di sintomi o segni
RM rachide con contrasto	ETA' INFANTILE - A 15-18 anni - In presenza di sintomi o segni ETA' ADULTA - Alla diagnosi - In presenza di sintomi o segni
Ecografia tessuti molli	ETA' INFANTILE - Per caratterizzazione neurofibromi sottocutanei o plessiformi ETA' ADULTA - Per caratterizzazione neurofibromi sottocutanei o plessiformi - In sospetto di tumori dei glomi
RM tessuti molli	ETA' INFANTILE / ETA' ADULTA - Per caratterizzazione neurofibromi sottocutanei o plessiformi
Esame PET	ETA' INFANTILE / ETA' ADULTA In presenza di sintomi o segni Sospetto MPNST
RM total body	ETA' INFANTILE / ETA' ADULTA - In presenza di sintomi o segni
Ecocardiografia ECG	ETA' INFANTILE / ETA' ADULTA - In presenza di sintomi o segni
Dosaggio catecolamine plasmatiche/urinarie Dosaggio metanefrine urinarie N.B. il dosaggio delle metanefrine urinarie presenta una sensibilità e una specificità diagnostica superiore nella diagnosi del feocromocitoma	ETA' INFANTILE - In presenza di sintomi o segni ETA' ADULTA - In presenza di sintomi o segni - Sospetto feocromocitoma
Valutazioni strumentali per diagnosi di stenosi dell'arteria renale (Dosaggio dell'attività reninica plasmatica, eco-color-doppler arterie renali, scintigrafia renale...)	ETA' INFANTILE / ETA' ADULTA In presenza di ipertensione
AngioRM/AngioTAC	ETA' INFANTILE / ETA' ADULTA - Per approfondimento di segni alla RM

Esame/Procedura**Indicazioni**

Esami neurofisiologici
(Potenziali evocati visivi - PEV; Elettroencefalogramma -EEG; Elettromiografia -EMG)

ETA' INFANTILE / ETA' ADULTA
- In presenza di sintomi o segni

Mammografia

ETA' ADULTA
- Annuale a partire dai 40 anni

* In età pediatrica il monitoraggio della pressione nelle 24 ore è procedura più affidabile rispetto alle singole rilevazioni pressorie, anche in assenza di sospetto di ipertensione (Pediatr. Nephrol. 2004 Apr;19(4):413-8 Blood pressure and cardiovascular involvement in children with neurofibromatosis type1. Lama G, Graziano L, Calabrese E, Grassia C, Rambaldi PF, Cioce F, Tedesco MA, Di Salvo G, Esposito-Salsano M.)

** La necessità di eseguire, alla diagnosi, una RM dell'encefalo con contrasto viene stabilita dal curante sulla base della presenza di sintomi/segni.

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE**Visita specialistica****Indicazioni**

Valutazione cardiologica
Valutazione ortopedica
Valutazione neurochirurgica
Valutazione oncologica
Valutazione endocrinologica
Valutazione psicologica

In presenza di sintomi o segni

Consulenza genetica

ETA' INFANTILE
Ai genitori, alla diagnosi

ETA' ADULTA
Ai soggetti affetti, alla diagnosi

Visita dermatologica

Alla diagnosi
In presenza di sintomi o segni

Valutazione oculistica (acuità visiva, fundus, tonometria, senso cromatico, ricerca noduli di Lisch mediante esame con lampada a fessura, visita ortottica, valutazione campo visivo)

ETA' INFANTILE
Alla diagnosi
Per età < 10 anni: annuale
Per età compresa tra 10 e 18 anni: ogni due anni

Se riscontro di glioma ottico:
- ogni 3 mesi per il primo anno
- ogni 6 mesi il 2° e il 3° anno
- ogni anno dal 4° anno

N.B. La scelta della modalità di valutazione oculistica più appropriata è dipendente dall'età e dal grado di collaborazione del paziente

ETA' ADULTA
- Alla diagnosi
- Solo in presenza di sintomi o segni

Valutazione neurologica

ETA' ADULTA
Alla diagnosi
Annuale e in presenza di sintomi o segni

Valutazione Neuropsicologica per la diagnosi di deficit cognitivo e psichico (vedi Appendice VII)

ETA' INFANTILE
In presenza di sintomi e comunque a 8 anni
ETA' ADULTA
In presenza di sintomi e segni

Valutazione Neuropsichiatrica (NPI)

ETA' INFANTILE
Alla diagnosi
Annuale fino ai 18 anni

Visita specialistica**Indicazioni**

Valutazione clinica comprensiva di:
- Anamnesi accurata
- Esame obiettivo con particolare attenzione allo sviluppo staturo-ponderale e neuromotorio (età infantile), agli aspetti cutanei, scheletrici, neurologici, auxologici
- Valutazione della pressione arteriosa

Annuale

SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI***Dati anamnestici e di base***

Mutazione gene Neurofibromina caratterizzata (SI/NO)

Parente di primo grado affetto da NF1 (SI/NO)

Lesioni ossee distintive (displasia della tibia con o senza pseudoartrosi e/o displasia dello sfenoide) (SI/NO)

Glioma del nervo ottico (SI/NO)

Due o più neurofibromi cutanei/sottocutanei o almeno un neuro fibroma plessiforme (SI/NO)

Due o più noduli di Lisch (SI/NO)

Lentiginosi ascellare e/o inguinale (SI/NO)

Sei o più macchie CAL di dimensioni > 5 mm nell'età infantile e > 15 mm nei soggetti in età post-puberale (SI/NO)

I

PRESENTAZIONE DELL'ASSOCIAZIONE NEUROFIBROMATOSI - A.N.F. ONLUS (a cura del Presidente A.N.F. - Sig. Corrado Melegari)

L'A.N.F. Associazione Neurofibromatosi ONLUS è una associazione di volontariato, senza fini di lucro, fondata il 30 aprile 1981 dal compianto Prof. Balestrazzi, da alcuni genitori e giovani con l'affezione genetica. Nel corso degli anni è diventata una realtà in continua espansione, che conta attualmente 1347 soci, mantenendo sempre fermi i suoi scopi:

- diffondere la conoscenza delle Neurofibromatosi;
- contribuire a uniformare le procedure diagnostiche assistenziali;
- promuovere la collaborazione in ambito medico e scientifico;
- sostenere studi e ricerche;
- favorire i contatti internazionali e gli scambi con analoghe Associazioni.

Per attuare questi intenti, grazie alla collaborazione coi suoi iscritti l'A.N.F.

- ha organizzato quattro Congressi Nazionali sulle Neurofibromatosi (Parma 1993-1996, Ancona 2000, Napoli 2004) a cui hanno potuto partecipare pazienti, familiari, studenti, specializzandi, insegnanti e operatori sanitari e sociali;
- sta organizzando il V° Congresso a Genova per il 18/19 Aprile 2010;
- organizza due assemblee annuali per i Soci, in primavera a Parma e in autunno a Roma;
- ha chiesto ed ottenuto, nel 2001 dal Ministero della Sanità, l'esenzione dal ticket sanitario;
- ha istituito diverse Sezioni al fine di calarsi nelle diverse realtà Regionali;
- è componente di NF Europa, federazione Europea delle diverse Associazioni e collegata con The Children's Tumor Foundation di New York;
- organizza nel mese di maggio la Giornata Europea di sensibilizzazione e raccolta fondi in concerto con le altre associazioni Europee;
- è associata al coordinamento per le malattie rare e farmaci orfani;
- partecipa attivamente alla Maratona Telethon scendendo nelle piazze;
- stampa e diffonde un Giornale Periodico "Amici per la Pelle";
- realizza un biglietto augurale personalizzato per il Natale;
- ha all'attivo diverse pubblicazioni: "Le Neurofibromatosi", Proff. Tenconi e Ruggeri; "I disturbi di apprendimento", Dott.ssa Gullotta; "Neurofibromatosi di tipo 1" Proff. Bonioli e Morcaldi; "Diario di un Congresso" relativo al congresso di Ancona;
- ha attualmente in stampa "Neurofibromatosi di tipo 2", Proff. Bonioli e Morcaldi;
- pubblicherà gli atti del congresso di Genova;

Per gli anni a venire, si propone di:

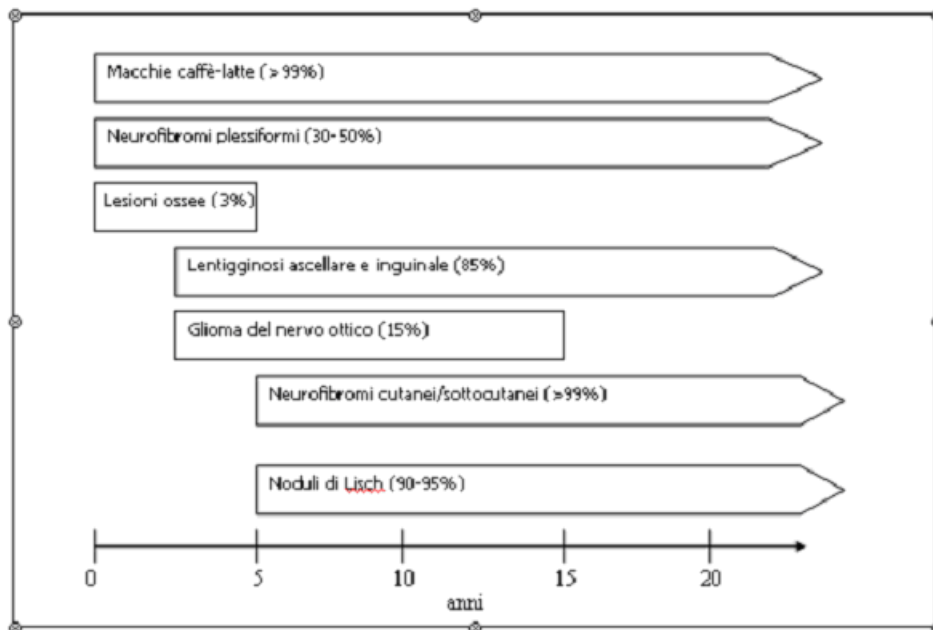
- realizzare nuovi centri di assistenza e promuovere l'apertura di nuove Sezioni Regionali;
- migliorare la collaborazione con la parte scientifica al fine di ottenere un'assistenza sanitaria sempre più adeguata;
- istituire un registro nazionale on-line per le Neurofibromatosi;
- pubblicare un libretto informativo per le famiglie.

E-mail: anf@neurofibromatosi.org

Sito Internet: www.neurofibromatosi.org

Appendice II

Età di insorgenza e frequenze relative dei criteri diagnostici in NF1.



IL TEST GENETICO

Non esiste un singolo test che permetta di caratterizzare la mutazione che causa la patologia nel 100% dei soggetti affetti; la combinazione di più test permette di raggiungere la caratterizzazione della mutazione nel 90-95% dei soggetti. La conferma molecolare della diagnosi clinica è resa difficile da problemi biologici e tecnici (dimensione del gene, differenti tipi di mutazioni), dall'assenza di un hot spot mutazionale e di solito non è necessaria perché non vi è una correlazione tra tipo di mutazione e decorso clinico. Fa eccezione la ricerca di un particolare tipo di mutazione, la microdelezione cioè la perdita dell'intero gene e di geni che gli sono vicini, perché questa mutazione sembra essere caratterizzata da un quadro clinico in genere più grave e comporta un maggior rischio (2 volte) di MPNST (malignant peripheral nerve sheath tumor).

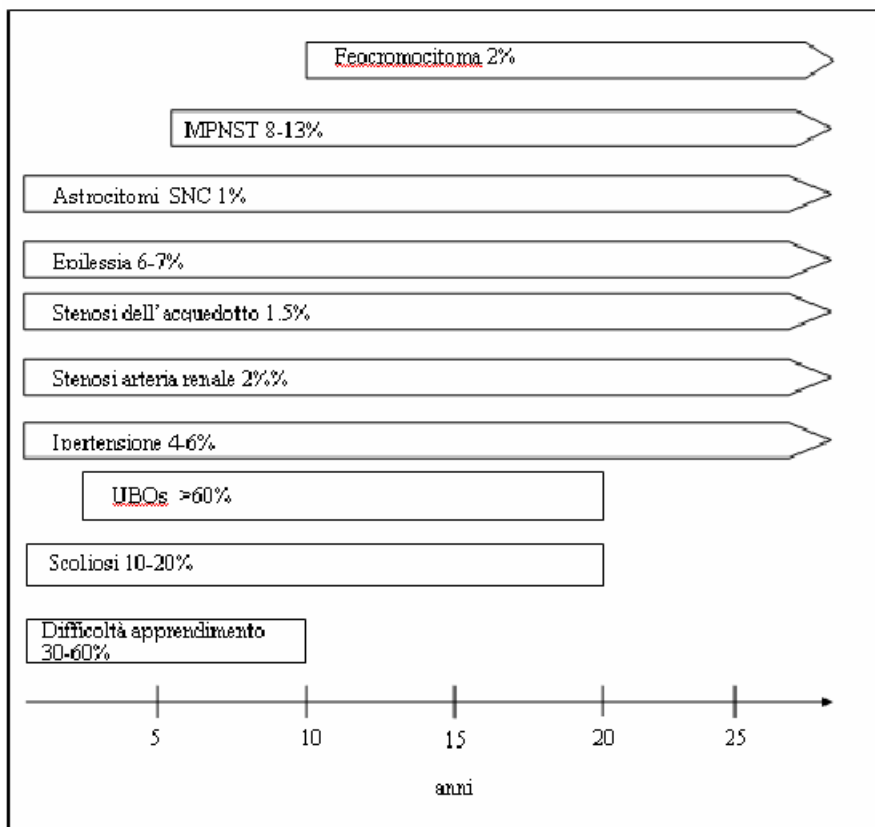
L'indagine genetica trova indicazione nelle seguenti situazioni:

- in fase prenatale, su richiesta della coppia o della madre, quando il difetto sia stato identificato nel/la probando/a futuro genitore;
- in età pediatrica come conferma/esclusione preclinica in soggetti con familiarità per NF1, quando il difetto è stato identificato nel familiare di primo grado affetto;
- in età adulta quando il probando intenda poi avvalersi della possibilità di diagnosi prenatale;
- in età adulta quando il test genetico consenta di estendere l'analisi a familiari a rischio di sviluppare la condizione;
- in età infantile in presenza di uno solo dei segni clinici, al fine di giungere ad un inquadramento diagnostico preciso.

In presenza di 6 o più macchie CAL o lentiginosi ascellare e/o inguinale è indicata, in prima battuta, la ricerca di mutazioni del gene SPRED1e, solo in seconda battuta, la ricerca di mutazioni nel gene NF1.

Appendice IV

Età di insorgenza e frequenze relative delle principali caratteristiche cliniche e complicanze in NF1.



V

TRATTAMENTO DEL GLIOMA DEL NERVO OTTICO

Il trattamento è indicato solo in caso di chiara evidenza di progressione clinico-radiologica della malattia, di solito più evidente nei casi di interessamento post-chiasmatico delle vie ottiche e nei pazienti con esordio della neoplasia dopo i 10 anni. Il trattamento di prima scelta è la chemioterapia con la quale è possibile ottenere una stabilizzazione della malattia nella maggior parte dei casi. Il ruolo della chirurgia è limitato trovando indicazione solo nei casi con importante esoftalmo e perdita del visus, o nei casi associati ad idrocefalo. La biopsia può avere qualche utilità solo nei casi di glioma delle vie ottiche con localizzazione o presentazione atipica. La radioterapia è da evitare anche per il rischio, stimato del 50%, di sviluppare tumori secondari maligni.

Gliomi ad insorgenza in altre aree del sistema nervoso centrale non presentano un comportamento biologico peculiare e vanno pertanto trattati e monitorati con i medesimi protocolli adottati per la popolazione generale.

Appendice VI

PSEUDOARTROSI CONGENITA DELLA GAMBA (a cura del Dott. A. Lovisetti, A.O. Ospedale di Lecco)

La pseudoartrosi congenita della gamba è una patologia frequentemente associata alla NF1 (nel 40% - 80% dei casi) ed è presente nel 2% dei soggetti affetti da NF1.

Questa alterazione congenita si manifesta nei primi anni di vita con una deviazione dell'asse della gamba con angolo a convessità antero esterna e prende il nome di tibia curva congenita antero laterale. La tibia curva andrà poi incontro a frattura (spontaneamente o in conseguenza di modesti traumatismi) nel 50% dei casi entro il primo anno di età, nel 25% dei casi entro il secondo anno e nel 25% entro gli 8 anni. Generalmente queste fratture non vanno incontro a consolidazione instaurandosi quindi il quadro di una franca pseudoartrosi. In rari casi la frattura avviene durante la vita intrauterina (pseudoartrosi prenatali).

Caratteristiche cliniche della tibia curva congenita: deformità della gamba a convessità tipicamente antero mediale associata a deformità del piede in equinismo e valgismo (esiste una retrazione marcata della muscolatura surale ed una ipoplasia del perone); iposviluppo di tutto l'arto interessato dalla patologia; la lesione non è mai dolorosa.

Caratteristiche radiologiche:

le caratteristiche radiologiche della tibia curva congenita vengono riassunte nella classificazione di Crawford che prevede:

- tipo 1: tibia curva con normale canale midollare;
- tipo 2: canale midollare stretto e sclerotico;
- tipo 3: curvatura con lesione cistica;
- tipo 4: curvatura con frattura o franca pseudoartrosi.

Trattamento:

la tibia curva di tipo 1 ha la prognosi migliore e non richiede trattamento in quanto tende alla guarigione spontanea. Le altre forme dimostrano una tendenza al progressivo peggioramento.

Innanzitutto è necessario cercare di prevenire la frattura spontanea con tutori (meglio sopra il ginocchio). I tutori devono essere mantenuti sino al termine della crescita e comunque non prevengono lo sviluppo di deformità.

Le deformità della tibia curva, se significative, devono essere corrette chirurgicamente in quanto:

1. la curvatura è di per se stessa una condizione che predispone alla frattura;
2. si sviluppano deformità compensatorie a livello del piede e della caviglia (iperdorsiflessione del piede, limitazione della flessione plantare, ipotrofia e retrazione della muscolatura surale);
3. si instaura un iposviluppo da non uso di tutto l'arto inferiore.

L'età a cui sottoporre il paziente alla correzione dipende dalla gravità della curvatura: nei casi più gravi è preferibile intervenire il più precocemente possibile. Nei casi meno gravi è possibile attendere il termine della crescita quando le condizioni dell'osso affetto migliorano spontaneamente e rendono più sicura la correzione.

La correzione viene eseguita con fissatori esterni circolari in maniera progressiva. Le osteotomie vengono eseguite dove la tibia appare non compromessa dalla malattia in quanto esiste il rischio di non consolidazione dell'osso patologico. Possono essere associati interventi di correzione del piede valgo pronato (è frequente, causato dall'iposviluppo del malleolo peroneale) quali il "calcaneo stop", la "Grice" od ulteriori interventi di allungamento o correzione. Al termine della crescita sono comunque spesso presenti deformità residue (ipo o ipermetria, piede valgo pronato, varo procurvazione) che possono richiedere la correzione chirurgica.

Il trattamento della pseudoartrosi franca di tipo 4 di Crawford è tra i più difficili di tutta la chirurgia ortopedica.

Alta è la percentuale di insuccessi. Rare sono le pseudoartrosi con carattere di normo o ipertrofia dell'osso. In questi casi può essere eseguita una correzione in compressione con apparato esterno circolare. Molto più comuni sono le pseudoartrosi con atrofia ossea ed obliterazione del canale midollare (l'atrofia ossea è spesso anche conseguente a ripetuti interventi chirurgici ed al non uso dell'arto). In questi casi è necessario associare il trattamento chirurgico locale della lesione alla fissazione esterna. Il trattamento chirurgico locale consiste nell'asportazione del manicotto periostale che avvolge e costringe la lesione, nell'apportare innesti ossei (prelevati dalla cresta iliaca) o concentrato midollare su substrato collagene in corrispondenza della stessa. La stabile fissazione con apparato circolare viene mantenuta sino alla consolidazione radiografica e, dopo la rimozione dell'apparato, sostituita da tutori di gamba (spesso con estensione dell'immobilizzazione sopra il ginocchio) sino al termine della crescita.

Nel medesimo trattamento e con lo stesso apparato esterno è possibile associare l'allungamento della gamba, in genere a livello prossimale di tibia, in una sede il più distante possibile dall'osso patologico. In caso di allungamento, il rischio, sempre presente in questa patologia, è il ritardo o la non consolidazione del rigenerato osseo. Una tale evenienza viene trattata sempre con la fissazione esterna e la compressione della sede di non consolidazione. Si associano anche innesti ossei. Quando il trofismo dell'osso della tibia in sede prossimale è scadente è preferibile eseguire l'allungamento distraendo la cartilagine di crescita (distrazione epifisaria). Questa metodica viene utilizzata solo nei bimbi di età inferiore ai 9 anni in quanto ad età maggiori può portare alla precoce consolidazione della cartilagine stessa. La percentuale di consolidazione della pseudoartrosi è comunque non superiore al 50% dopo ogni singola procedura. Frequenti, sino al termine della crescita, sono le rifratture, spesso spontanee. Si associa sempre anche il trattamento delle deformità associate. L'iposviluppo dell'arto porta ad ipometria del femore, iposviluppo e deformità del piede (tipici sono il valgismo, il cavismo compensatorio del talismo calcaneare causato dall'atrofia della muscolatura surale). Si eseguiranno quindi allungamenti di femore (o meglio iperallungamenti per compensare l'ipometria di gamba) e correzioni delle deformità del piede ("calcaneo stop", "Grice").

Nei casi con grave atrofia ossea, ripetuti fallimenti chirurgici, grave deficit funzionale di piede e caviglia, può essere indicata l'amputazione chirurgica (evenienza comunque molto rara).

Appendice VII

Il Protocollo di Diagnosi suggerito prevede la sua applicazione a tutti i pazienti affetti da NF1 durante la frequenza della terza elementare (possibilmente a metà percorso) e necessita di 3-4 ore totali per la somministrazione/interpretazione da parte di personale specializzato (Neuropsichiatra Infantile/NeuroPsicologo).

Per le abilità intellettive è utile l'esecuzione della WISC-III (in alternativa WISC-R) completata dalla somministrazione delle Matrici Progressive di Raven, test di rapida esecuzione relativo agli aspetti prettamente logici.

Memoria/Abilità visuo-spaziali: sebbene il test Giudizio di Orientamento di Linee di Benton evidenzi, nei risultati riferiti dalla letteratura, prestazioni carenti in pazienti NF1, a nostro parere il Test della Figura Complessa di Rey, di più frequente utilizzo, è comunque in grado di evidenziare la presenza di deficit a livello di integrazione e memorizzazione della percezione dello stimolo visuo-spaziale.

La diagnosi di disturbo dell'apprendimento può essere sospettata in presenza di risultati al di sotto dei cut-off nelle prove elaborate dal Gruppo MT, frequentemente utilizzate a questo scopo e standardizzate su casistiche italiane.

Franchi deficit in tali prove, in quanto indici importanti di disturbo dell'apprendimento, giustificano una presa in carico da parte dei Servizi preposti per ulteriori approfondimenti diagnostici e terapeutici.

Per quanto riguarda lo studio di personalità è utile, dopo una valutazione clinica neuropsichiatrica, far riferimento al questionario CBCL (Child Behavior CheckList) che, oltre ad essere indiretto, eseguito cioè dai genitori in sede anche differente da quella di somministrazione degli altri test, risulta, secondo la letteratura specifica, ben correlato ai dati clinici raccolti tramite l'utilizzo di test diagnostici diretti.

In caso di diagnosi di disturbo dell'apprendimento e/o di disturbo psico-relazionale, il trattamento successivo (farmacologico e non) non differisce da quello della popolazione non-NF1 con il medesimo disturbo.

Nella tabella di seguito è riportata la nostra proposta per la diagnosi di deficit cognitivo e psichico nei pazienti affetti da NF1.

PROTOCOLLO PER LA DIAGNOSI DI DEFICIT COGNITIVO E PSICHICO IN NF1

FINALITA'	TEST
Studio della Personalità	CBCL (Child Behavior CheckList)
Apprendimento	Prove di Lettura MT Prove di Dettato MT AC-MT
Abilità Visuo-Spaziali	Figura complessa di Rey: Copia
Memoria	Figura complessa di Rey: Richiamo
Abilità intellettive	WISC-III (WISC-R) Matrici progressive di Raven

Bibliografia essenziale

Ferner RE. Neurofibromatosis 1. *Europ J Hum Genet* 2007; 15:131-138.

Ferner RE, Huson SM, Thomas N. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007; 44: 81-8.

Listernick R, Ferner R, Liu GY, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis 1: controversies and recommendations. *Ann Neurol* 2007 Mar; 61(3):189-98.

Tonsgard JH. Clinical manifestations and management of Neurofibromatosis type 1. *Semin Ped Neurol* 2006; 13: 2-7.

Ruggieri M, Pascual Castroviejo I, Di Rocco C. *Neurocutaneous disorders*. Springer-Verlag Wien 2008.

Il presente documento è stato prodotto nell'ambito del progetto: Sviluppi della rete regionale per le malattie rare in Lombardia - d.g.r. n. VII-9459 del 20/05/2009

**Redazione a cura degli specialisti dei Presidi di Rete
Contenuti aggiornati a Dicembre 2010**

*Per l'elenco completo dei partecipanti al progetto consulta il documento
"Composizione del gruppo di lavoro"*

Per ulteriori informazioni:

*Web: <http://malattierare.marionegri.it> - E-mail: raredis@marionegri.it
Telefono: 035-4535304 - Fax: 035-4535373*

Riferimenti bibliografici

*I contenuti del presente documento possono essere utilizzati citando la fonte originale:
Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:
NEUROFIBROMATOSI TIPO I - codice esenzione RBG010
A cura degli specialisti della Rete Regionale per le Malattie Rare - Lombardia
Contenuti aggiornati a Dicembre 2010
<http://malattierare.marionegri.it/content/view/111/107>*

Stampato il: 23/06/2015



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