



UMBERTO I
POLICLINICO DI ROMA

Policlinico "Umberto I"

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Neurofibromatosi

Medico responsabile: Dott.ssa Sandra Giustini - tel. 06/49976968 - sandra.giustini@uniroma1.it

Viale del Policlinico, 155 - Roma (Clinica Dermatologica, piano terra)



Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Neurofibromatosi

Medico responsabile: Dott. Andrea Bartuli - tel. 06/68592227 - andrea.bartuli@opbg.net

Piazza S. Onofrio, 4 - Roma (Padiglione S. Giovanni Paolo II, piano -1)



Gemelli
IMPEGNO PER L'ECCELLENZA.

Policlinico "Agostino Gemelli"

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Neurofibromatosi

Medico responsabile: Dott. Riccardo Riccardi - tel. 06/3058203 - riccardi@rm.unicatt.it

Largo A. Gemelli, 8 - Roma

NEUROFIBROMATOSI PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

(elaborato nel mese di novembre 2012)

1. Inquadramento della malattia	2
2. Diagnosi	3
2.1 Criteri diagnostici	3
2.2 Quadro clinico	4
2.3 Dati di laboratorio	8
2.4 Indagini strumentali	8
2.5 Analisi genetica	10
2.6 Follow up	10
3. Terapia	12
4. Implementazione del PDTA	13
5. Aspetti socio-assistenziali	14
6. Le associazioni	14
Allegati	16
Bibliografia	19

1. Inquadramento della malattia

Le Neurofibromatosi inizialmente sono state classificate in varie forme esclusivamente sulla base dell'osservazione clinica.

Attualmente, in seguito all'identificazione delle mutazioni geniche su differenti cromosomi, sono state individuate almeno due entità: la neurofibromatosi tipo 1 (NF1), anche definita con il termine Malattia di Von Recklinghausen (VRNF) o neurofibromatosi periferica e la neurofibromatosi tipo 2 (NF2) o neurofibromatosi centrale o BANF (*bilateral acoustic neurofibroma*). Il gene responsabile della NF1 è stato identificato sul braccio lungo del cromosoma 17 nella regione q11.2 e quello che determina la NF2 sul cromosoma 22q12.

In aggiunta alla NF1 ed alla NF2 sono state aggiunte altre 6 forme differenti sia nella clinica che nella prognosi, classificate da Riccardi nel 1982 (Tabella 1) utilizzando la sigla NF accompagnata da un numero progressivo. Nel 1992 altre tre forme sono state riconosciute: la forma gastrointestinale, la schwannomatosi multipla e i tumori cerebrali familiari (Tabella 1).

Tabella 1. Classificazione delle neurofibromatosi

Classificazione delle neurofibromatosi	
Riccardi – Eichner, 1982	Neurofibromatosi tipo 1 (NF1 o malattia di Von Recklinghausen)
	Neurofibromatosi tipo 2 (NF2 o BANF: bilateral acoustic neurofibroma)
	Neurofibromatosi tipo 3 (NF3 o neurofibromatosi mista)
	Neurofibromatosi tipo 4 (NF4 o neurofibromatosi variante)
	Neurofibromatosi tipo 5 (NF5 o neurofibromatosi segmentale)
	Neurofibromatosi tipo 6 (NF6) solo macchie
	Neurofibromatosi tipo 7 (NF7 ad esordio tardivo)
	Altre Neurofibromatosi (NOS: non altrimenti specificate)
Riccardi – 1992	Neurofibromatosi gastro-intestinale
	Schwannomatosi multipla
	Tumori cerebrali multipli

Tale classificazione al momento risulta essere particolarmente complessa poiché con uno stesso termine vengono indicate patologie apparentemente tutte caratterizzate dalla presenza di neurofibromi o neurinomi ma in realtà tutte queste entità sono molto distanti tra loro per patogenesi, per severità dei quadri clinici e per prognosi.

D'altro canto però tale classificazione ha permesso fino ad oggi di raccogliere informazioni utili alla comprensione dei differenti meccanismi patogenetici (alterazioni cellulari, mutazioni geniche), alla base di tutte queste patologie rare.

La NF1 è la forma più frequentemente osservata raggiungendo circa l'85% di tutti i casi diagnosticati.

La NF1 o malattia di Von Recklinghausen risulta essere la più frequente genodermatosi tra tutte le Sindromi Neurocutanee.

L'incidenza è stimata intorno a 1:3000 nati e sembra non avere predilezione di sesso, di etnia o di aree geografiche.

La patologia viene trasmessa con modalità autosomica dominante (forme familiari) ma nel 50% dei casi si osservano mutazioni spontanee (forme sporadiche) dovute presumibilmente alla notevole ampiezza del gene NF1, identificato e mappato sul cromosoma 17 nella regione q11.2 solo nel 1987.

Il gene responsabile (costituito da 350 Kb) è molto ampio, ed il suo prodotto genico, la neurofibromina, è una proteina di 2.818 aminoacidi con peso molecolare di 327 kD, ad azione oncosoppressiva.

L'ampiezza del gene potrebbe spiegare la notevole incidenza di mutazioni spontanee mentre il ruolo della neurofibromina potrebbe chiarire l'alta percentuale di insorgenza di tumori in giovane età in soggetti affetti da NF1.

La patologia è multisistemica e si caratterizza per la comparsa età-correlata di vari segni e sintomi, molti dei quali cutanei; per la notevole variabilità sia intra che interfamiliare e per l'evoluitività che nel corso degli anni si può manifestare con molte complicanze, alcune molto severe, a volte invalidanti.

2. Diagnosi

In considerazione della eterogeneità dei segni e dei sintomi clinici presentati sia dal bambino che dall'adulto, la diagnosi di NF1 può riguardare la popolazione dalla nascita (solo macchie e lentiggini nelle forme sporadiche// macchie e parente I grado affetto nelle forme familiari) per una diagnosi precoce fino alla tarda età (corredo dei criteri diagnostici tutti o manifestati per la maggior parte) per la diagnosi dell'adulto. I criteri diagnostici utilizzati sono definiti dal National Institute of Health (NIH) Consensus Conference (1988) e riportati nel paragrafo seguente.

La NF1, come accade per altre Malattie Rare, causa un'alta percentuale di insorgenza di complicanze pertanto principali cause di decesso sono rappresentate da tumori maligni primitivi e/o metastatici e vasculopatie.

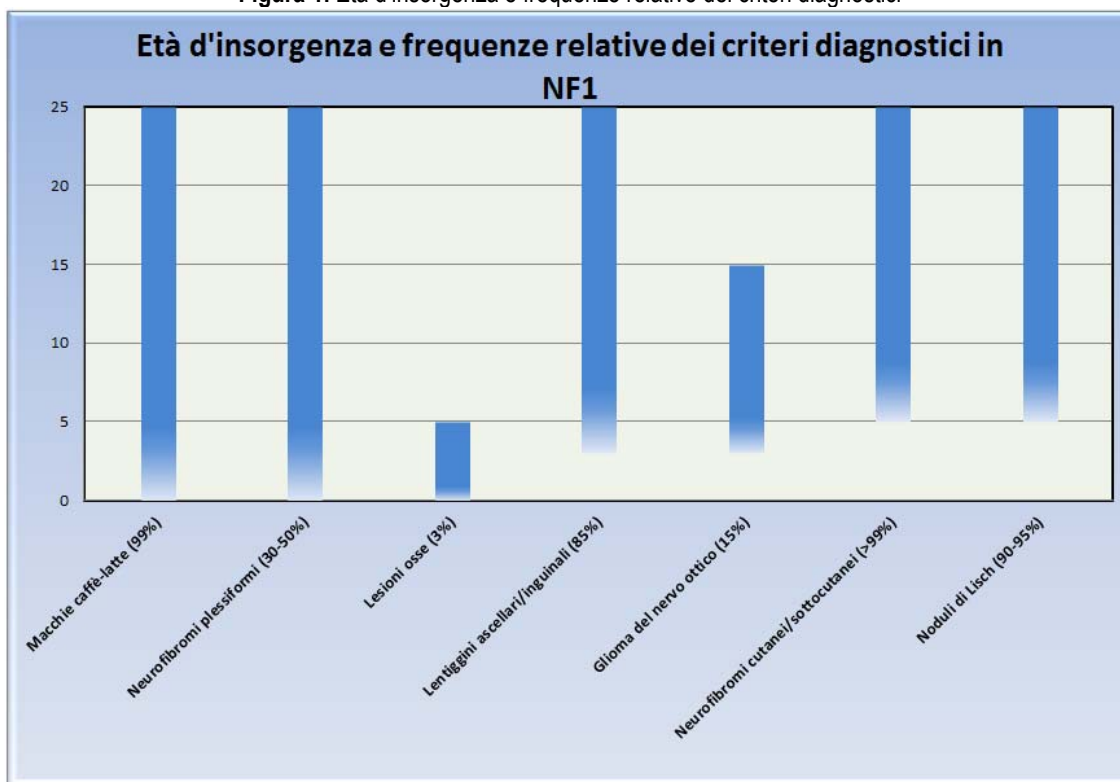
2.1 Criteri diagnostici

La diagnosi di NF1 è esclusivamente clinica pertanto richiede la conoscenza dei criteri diagnostici definiti, per una certezza diagnostica è necessaria la presenza di almeno due segni clinici tra quelli stabiliti dal NIH (1988):

- sei o più macchie caffè-latte (CAL) di dimensioni > 5 mm nell'età infantile e >15 mm nei soggetti in età postpubere;
- lentiginosi ascellare e/o inguinale;
- due o più noduli iridei di Lisch;
- due o più neurofibromi cutanei/sottocutanei o almeno un neurofibroma plessiforme;
- glioma del nervo ottico e/o del chiasma ottico;
- lesioni ossee tipiche (displasia dello sfenoide o assottigliamento della corticale delle ossa lunghe con o senza pseudoartrosi);
- parente di primo grado affetto da NF1 (secondo i criteri sopra riportati).

La comparsa dei segni clinici è correlata all'età dei pazienti e la penetranza completa si osserva intorno ai 7-8 anni (Figura 1).

Figura 1. Età d'insorgenza e frequenze relative dei criteri diagnostici



La NF1 è una malattia rara particolarmente variabile e sul piano clinico è caratterizzata da manifestazioni cutanee ed extracutanee che si possono osservare in maniera isolata o associate variamente tra loro.

La Neurofibromatosis Foundation (1999) ha proposto alcune raccomandazioni da seguire durante la prima visita al paziente con sospetto di NF1:

- accurata anamnesi personale
- accurata anamnesi familiare
- esame clinico con particolare attenzione ai segni neurologici ed osteoarticolari
- valutazione oftalmologica con esame con lampada a fessura
- valutazione dello sviluppo psico-fisico nei bambini
- ulteriori approfondimenti sulla base di altri segni o sintomi evidenziati o riferiti dal paziente.

Una volta posta la diagnosi è necessario indagare con accuratezza tra i familiari del paziente per individuare le forme familiari e le sporadiche.

La diagnosi certa si basa comunque sulla presenza di almeno due delle manifestazioni cliniche a carico della cute, dell'apparato visivo, del sistema nervoso centrale e del sistema osteoarticolare.

2.2 Quadro clinico

Cute

Macchie caffè-latte

Le macchie caffè-latte (*café au lait spots*) (CAL), primo criterio diagnostico per comparsa, per frequenza (97-99% dei casi) e per semplicità di osservazione, possono essere presenti alla nascita o comparire nei primi mesi di vita e variano rapidamente in numero ed in dimensioni con l'età. Durante il primo anno di vita si possono osservare sei o più macchie caffè latte di dimensioni variabili da 15 a 150 mm di diametro.

Sono lesioni iperpigmentate, non rilevate, di varie dimensioni (da pochi mm a 10 cm ed oltre), ben delimitate, rotondeggianti od ovalari, di colorito marrone-brunastro correlato al fototipo cutaneo ma omogeneo; sono ubiquitarie e non mostrano differenza di sesso.

La prevalenza delle macchie caffè latte isolate nella popolazione generale varia dal 3% al 36%, il riscontro di macchie caffè-latte multiple nella popolazione sana è <1%.

Diagnosi differenziale

Recentemente è stata identificata una nuova entità clinica, denominata Sindrome di Legius, autosomica dominante, determinata da una mutazione a carico del gene *SPRED 1* (cromosoma 15), coinvolto nella regolazione della via mitogenica ras, simile alla neurofibromina. Tale sindrome si caratterizza per la presenza di macchie, lentiggini e macrocefalia. La sindrome di Legius deve essere sospettata in casi familiari di macchie multiple in assenza di noduli iridei né neurofibromi, né mutazioni del gene NF1. Poiché la sindrome di Legius è stata descritta solo recentemente, saranno necessari ulteriori studi di popolazione per definire precisamente l'intero spettro clinico della patologia.

Lentiggini

Le lentiggini (frecklings), altro criterio diagnostico, sono localizzate frequentemente in corrispondenza delle pieghe ascellari ed inguinali ma anche laterocervicali e sottomammarie.

Le lentiggini sono sovrapponibili alle macchie da cui si distinguono solo per le minute dimensioni (1-3 mm), possono essere presenti alla nascita ma più frequentemente compaiono nei primi mesi/anni di vita.

Neurofibromi

I neurofibromi sono lesioni caratteristiche della NF, possono essere osservati in ogni distretto cutaneo, compaiono solitamente durante l'adolescenza e possono aumentare nel numero e nelle dimensioni durante la gravidanza. La regione areolare, sia nei pazienti di sesso femminile che maschile, è una localizzazione caratteristica: nelle donne in età fertile si osservano neurofibromi areolari nell'85% dei casi.

Le popolazioni cellulari del neurofibroma sono la cellula di Schwann, la cellula perineurale, la cellula "fibroblast-like" ed il mastocita.

La componente stromale è rappresentata da fibre collagene debolmente eosinofile riunite in fasci a decorso ora parallelo, ora intrecciate tra loro, immerse in una più o meno abbondante sostanza mucoide costituita da mucopolisaccaridi acidi, fibre elastiche ed un numero variabile, solitamente non elevato, di neuroni, la cui presenza viene dimostrata dalla colorazione immunoistochimica per i neurofilamenti.

Nel neurofibroma classico la lesione è ben circoscritta ma priva di capsula, localizzata a livello del derma medio e/o profondo, talvolta fino al tessuto sottocutaneo; costituita principalmente da elementi cellulari piuttosto uniformi, con nucleo di aspetto ovalare o allungato e citoplasma eosinofilo, talvolta orientati in modo disordinato, altre volte disposti in file parallele.

Nel Neurofibroma plessiforme si osserva la presenza di noduli multipli, dermici ed ipodermici, non capsulati, diversi per forma e dimensioni, dispersi in una matrice lassa. L'elemento caratteristico è rappresentato da numerose fibre nervose, a decorso irregolare e tortuoso. Si nota una proliferazione di elementi cellulari di aspetto diverso frammenti a fasci di fibre collagene compatte ed ondulate. Le colorazioni immunostochimiche con neurofilamenti rilevano la presenza di assoni all'interno dei noduli.

Essenzialmente sul piano clinico sono classificati in tre tipi differenti:

- 1) Neurofibromi cutanei: anche definiti molluschi fibrosi, lesioni nodulari di dimensioni variabili ma solitamente al di sotto dei 3 cm, sebbene in alcuni casi raggiungano grandi dimensioni, rilevati sul piano cutaneo, sessili o peduncolati, di colorito bruno-roseo e soffici al tatto. Non provocano sintomatologia ad eccezione di rari casi che segnalano prurito.
- 2) Neurofibromi sottocutanei: appaiono come noduli compatti, ovalari o rotondeggianti, di consistenza elastica, mobili rispetto ai piani sottostanti ed ai soprastanti, sebbene possano manifestare dolorabilità alla palpazione profonda. In alcuni casi possono essere poco evidenti perché più profondi. In uno studio ecografico (si rimanda alla bibliografia) è stato dimostrato un aspetto caratteristico di tali neoformazioni, definito aspetto "target", costituito da area ipoecogena centrale ed iperecogena periferica.
- 3) Neurofibromi plessiformi: neoformazioni rilevate sul piano cutaneo, con cute sovrastante iperpigmentata, a volte "ruvida" e/o ricoperta di peli, con aspetti variabili e bizzarri a forma di placca, di cordoni, di noduli multipli che seguono il decorso dei nervi. Hanno una consistenza molle con sensazione a "sacchetto di vermi" per la presenza di piccoli cordoncini corti o lunghi immersi in una matrice più lassa. Molto raramente sono presenti alla nascita e compaiono dopo i primi anni di vita, ad ogni età. Tendono ad invadere i tessuti e le strutture circostanti e rappresentano un vero pericolo per i pazienti in relazione alla grandezza ed alla sede: in caso di localizzazioni al volto ed in particolare al cavo orale, al faringe, alla regione paraspinale si possono infatti manifestare severe complicanze.

Al fine di monitorare il comportamento biologico dei neurofibromi in corso di NF1 è fondamentale condurre indagini periodiche.

Apparato vestibolare

I neurofibromi possono interessare molti distretti tra cui il nervo VIII. Sebbene sia più frequente la localizzazione sulla porzione vestibolare tali lesioni possono interessare anche la parte cocleare del nervo, per poi aumentare di dimensioni entro e fuori il Condotto Uditivo Interno. Dal punto di vista sintomatologico si manifesta clinicamente con una sindrome vertiginosa o ipoacusia e può determinare una paresi del nervo facciale. I pazienti devono essere sottoposti a controlli periodici clinico-strumentali al fine di poter diagnosticare un neurinoma in fase iniziale ed intervenire chirurgicamente per via translabyrinthica o attraverso la fossa media o posteriore.

Apparato oculare

Noduli iridei di Lisch

I noduli iridei di Lisch sono amartomi pigmentati asintomatici in corrispondenza dell'iride, si evidenziano mediante esame con lampada a fessura. La comparsa ed il numero dei noduli iridei sono età dipendenti: infatti dall'età di 6 anni sono già presenti nel 90-95% dei casi.

Recenti indagini ultrastrutturali (si rimanda alla bibliografia) hanno dimostrato che le cellule che costituiscono i noduli iridei sono le stesse del neurofibroma (fibroblasti e cellule di Schwann) pertanto viene ipotizzato che i noduli siano neurofibromi a livello irideo.

Il reperimento dei noduli iridei ha valore diagnostico e prognostico quindi si raccomanda di effettuare tale ricerca su tutti i bambini dai 6-7 anni di età e sugli adulti con diagnosi sospetta.

Glioma del nervo ottico

si rimanda al paragrafo Tumori maligni-astrocitomi.

Sistema nervoso centrale

Epilessia

si manifesta nel 6-7% dei pazienti affetti, spesso sintomo di lesioni endocraniche. Si tratta frequentemente di convulsioni cloniche parziali complesse o generalizzate. Le manifestazioni cliniche di queste crisi sono estremamente variabili e non sembra esistere un pattern caratteristico. La prognosi dell'epilessia appare benigna. Tutti gli studi non rilevano alcuna

correlazione tra epilessia e UBOs (*Unidentified bright objects*), caratteristiche alterazioni di segnale rilevate alla RMN dell'encefalo nel 34-62% dei pazienti affetti.

Neuropatia

È importante distinguere i deficit senso-motori, che insorgono come conseguenza di una neurofibromatosi spinale dalla neuropatia neurofibromatosa che colpisce l'1,3% dei pazienti con neurofibromatosi. Questa neuropatia è una rara manifestazione della neurofibromatosi: si presenta come una forma distale, simmetrica, caratterizzata clinicamente dallo sviluppo precoce di un gran numero di neurofibromi sottocutanei. In contrasto con la neuropatia associata alla neurofibromatosi tipo 2 (che comprende il 10% delle neurofibromatosi ed è caratterizzata da neurinomi bilaterali dell'acustico), la neuropatia della neurofibromatosi tipo 1 è accompagnata da un deficit sensoriale senza ulteriori alterazioni neurofisiologiche.

Idrocefalo

È presente in circa 1,5% dei pazienti, dovuto nella maggior parte dei casi alla stenosi dell'acquedotto del Silvio su base malformativa o neoplastica. Cefalea, disturbi dell'equilibrio, disartria, epilessia, disturbi visivi con edema della papilla all'esame del fondo oculare, deficit a carico dei nervi cranici sono tutti sintomi caratteristici.

Arnold Chiari

Si tratta di una malformazione caratterizzata da erniazione delle tonsille cerebellari all'interno del forame magno. Sono stati descritti diversi casi di associazione tra NF1 e Arnold-Chiari, ritenute non casuali. Tale associazione confermerebbe anomalie di sviluppo neurale e osseo (disgenesia neuroassiale congenita).

Sclerosi multipla

In passato sono stati descritti alcuni casi di pazienti affetti sia da NF1 che da Sclerosi Multipla. Tale associazione non è casuale, in quanto studi genetici dimostrano che la presenza contemporanea di queste due patologie sia il risultato di una mutazione coinvolgente l'introne del gene per NF1 su cui è localizzato l'Omgp (oligodendrocyte myelin glycoprotein), proteina implicata nella mielinizzazione del sistema nervoso centrale.

Cefalea

I pazienti presentano cefalea, in particolare emicranie ricorrenti che devono essere distinte in primitive e secondarie a stenosi dell'acquedotto e idrocefalo. In molti soggetti affetti si riscontrano ulteriori sintomi associati ad una compromissione parossistica del sistema autonomo come: dolori ricorrenti addominali, vertigini parossistiche, vertigini, cinetosi, dolori ricorrenti agli arti inferiori.

UBOs (*unidentified bright objects*)

Aree focali di aumentata intensità di segnale sulle immagini pesate in T2 (T2H) e FLAIR alla RMI. Sono state osservate nel 60% dei bambini e dei giovani adulti con NF1, generalmente assenti nei primi 2 anni di vita, aumentano di numero e dimensione fino a 12 anni, raramente si osservano nei pazienti affetti di età superiore a 20 anni. Probabilmente le T2H rappresentano un incremento di fluido nella mielina associato ad una proliferazione gliale iperplastica o displastica. Sono presenti nel 43%-79% dei soggetti con NF1 con prevalente localizzazione nei gangli della base, nel cervelletto, nel talamo e in altre strutture sottocorticali. È stato ipotizzato che vi sia una significativa correlazione tra una bassa performance cognitiva e un elevato numero di UBO's.

Apparato osteoarticolare

Le alterazioni scheletriche caratteristiche e diagnostiche sono rappresentate da:

- displasia dello sfenoide che interessa meno dell'1% dei pazienti, di solito congenita, sebbene i sintomi che la caratterizzano (esoftalmo pulsante, sincrono con il battito cardiaco, unilaterale e non progressivo oppure microftalmo con enoftalmo) possano manifestarsi anche in seguito, fino ai 3 anni di età;
- incurvamento o pseudoartrosi delle ossa lunghe in particolare a carico della tibia, presente nel 2% dei soggetti.

Pseudoartrosi congenita della tibia

La pseudoartrosi congenita della tibia è determinata da un restringimento a clessidra del cilindro osseo diafisario, generalmente in corrispondenza del III medio inferiore e si caratterizza clinicamente con deformità della gamba a convessità tipicamente antero-mediale associata a deformità del piede in equinismo e valgismo ed iposviluppo di tutto l'arto interessato. I soggetti affetti presentano una spiccata predisposizione a fratture sia spontanee che per traumi lievi;

generalmente non vanno incontro a consolidazione con conseguente quadro di una "pseudoartrosi". Tali fratture possono verificarsi 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; raramente avvengono durante la vita intrauterina (pseudoartrosi prenatali).

Si distinguono 4 tipi di tibia curva congenita in base alle caratteristiche radiologiche (classificazione di Crawford):

- 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.

Per quanto riguarda il trattamento, la tibia curva di tipo 1 presenta una prognosi migliore e non richiede trattamento chirurgico in quanto tende alla guarigione spontanea. Le altre forme mostrano invece una tendenza al progressivo peggioramento e, se significative, devono essere corrette chirurgicamente in quanto la curvatura è una condizione che predispone di per sé a complicanze come fratture, sviluppo di deformità compensatorie a livello del piede e della caviglia ed iposviluppo dovuto al mancato utilizzo dell'arto inferiore.

Altre anomalie ossee non incluse nei criteri diagnostici si osservano con una maggiore frequenza rispetto alla popolazione generale infatti il 10-20% circa dei pazienti presenta una scoliosi, prevalentemente a localizzazione toracico-cervicale, idiopatica o distrofica che può dar luogo a complicanze cardio-respiratorie e neurologiche.

Di frequente osservazione sono anche pectus excavatum o carenatum (caratteristicamente colpita la metà inferiore dello sterno), genu varo e valgum, cisti ossee benigne, assottigliamenti corticali e periostali, erosioni ossee da pressione per neurofibromi adiacenti, meningoceli ed ectasie durali. Nel 16% dei casi si osserva macrocefalia e nel 30% degli affetti è presente bassa statura.

Tumori maligni

La patologia neoplastica rappresenta un capitolo molto importante nella NF1, infatti i soggetti affetti da tale sindrome hanno un rischio da tre a quattro volte maggiore di un individuo sano di sviluppare diverse tipologie tumorali. Tra i tumori riscontrati più frequentemente si annoverano:

Tumore maligno della guaina dei nervi periferici (MPNST)

Il rischio di sviluppare questo tipo di tumore è del 10-13%. Tali sarcomi a cellule fusiformi hanno un comportamento aggressivo e derivano da neurofibromi plessiformi, sebbene nel 36% dei casi non siano correlati ad un precedente neurofibroma. I pazienti con MPNST presentano una sintomatologia dolorosa associata a deficit neurologici. La tomografia a emissione di positroni con fluorodesossiglucosio (PET) è un'indagine sensibile e specifica per differenziare i neurofibromi plessiformi benigni dai MPNST. Tali tumori sono spesso resistenti alla terapia e spesso metastatizzano, per cui hanno una cattiva prognosi. Il trattamento consiste nell'escissione chirurgica seguita dalla radioterapia. L'uso della chemioterapia rimane controverso.

Feocromocitoma

Questa neoplasia si riscontra con una frequenza altamente variabile (0,1-5,7%). La maggior parte (90%) sono benigni, sebbene vi sia rischio di malignità, frequentemente interessano la popolazione adulta. In ogni paziente affetto da ipertensione, specialmente se di tipo parossistico, o sintomi da eccesso di catecolamine (cefalea, sudorazione, palpitazioni o ansietà), si consiglia il dosaggio urinario delle catecolamine totali e frazionate e dei loro metaboliti. Soltanto dopo che la presenza di un feocromocitoma sia stata confermata biologicamente, va eseguita la RM per localizzare il tumore. È descritta un'associazione fra feocromocitoma e tumori carcinoidi, usualmente nel duodeno, per cui la presenza di uno deve indurre il clinico a ricercare l'altro.

Astrocitomi

Vengono riconosciute diverse categorie di tumori di origine astrocitaria, tra cui l'astrocitoma fibrillare, il glioblastoma multiforme e l'astrocitoma pilocitico.

Astrocitomi fibrillari e glioblastomi multiformi rappresentano circa l'80% dei tumori cerebrali dell'adulto solitamente a localizzazione emisferica, ma anche nel cervelletto, nel bulbo o nel midollo spinale. I sintomi di esordio sono generalmente cefalee, convulsioni e deficit neurologici.

Gli Astrocitomi pilocitici si distinguono dagli altri per le caratteristiche morfologiche e per il comportamento generalmente benigno. Si verificano tipicamente in giovane età con localizzazione cerebellare, nei nervi ottici e, raramente, negli emisferi cerebrali. Sono generalmente cistici e ben circoscritti, l'accrescimento è molto lento e si può avere una sopravvivenza di oltre 40 anni.

Il glioma delle vie ottiche, molto frequente (il 50-70% dei pazienti con glioma del nervo ottico sono affetti da NF1), può causare rigonfiamento o tortuosità a carico del nervo ottico, può estendersi al chiasma o coinvolgere il nervo controlaterale. L'età di insorgenza in pazienti affetti da NF1 è tra i 5 e i 10 anni e circa il 20% dei soggetti con NF1 che esegue risonanza magnetica (RM) cerebrale può presentare tale tipo di lesione; il 75% dei gliomi del solo nervo ottico tende ad essere diagnosticato nella prima decade di vita. La crescita di questi tumori è lenta, e può in alcuni casi andare incontro a regressione spontanea infatti, nella maggioranza dei casi la prognosi dei bambini con NF1 affetti da glioma è ottima e non si ha perdita della vista o altri gravi problemi neurologici. Nei rari casi più aggressivi questi gliomi si accompagnano a deficit visivo o alterata percezione dei colori, strabismo o anomalie della pupilla, perdita della vista e, se a localizzazione ipotalamo-chiasmatica, a pubertà precoce. Il glioma delle vie ottiche in un soggetto affetto da NF1 si comporta quindi in modo molto diverso dal glioma isolato: in soggetti non NF1, infatti, il glioma è più aggressivo e progredisce più frequentemente estendendosi verso il chiasma.

Altre neoplasie sono rappresentate da:

- leucemia mieloide cronica e altre sindromi mielodisplasiche
- cancro della mammella (rischio aumentato di cinque volte prima dei cinquant'anni).
- GIST (gastrointestinal stromal tumor)

Manifestazioni cliniche meno frequenti

- Alterazioni vascolari: riportate nel 2,5% dei pazienti, includono stenosi dell'arteria carotide interna od altre arterie cerebrali, aneurismi, malattia di Moya-Moya
- Problemi cardiovascolari: si osservano nel 2% dei soggetti con NF1, in particolare stenosi dell'arteria polmonare. Nel 4-6% riscontro di ipertensione arteriosa riconducibile in alcuni casi a stenosi dell'arteria renale, soprattutto quando insorge nell'età infantile o a feocromocitoma.
- Prurito: presente in circa il 10-20% dei pazienti, può precedere la comparsa di lesioni cutanee e/o la crescita di neurofibromi preesistenti.
- Angiomi: possono essere presenti fin dalla nascita o comparire in seguito.
- Xantogranulomi cutanei: di riscontro nei bambini, presenti alla nascita o nei primi mesi di vita, clinicamente si presentano come lesioni rilevate papulose o nodulari, solitarie o multiple, di colore giallo-brunastro, localizzate per lo più al capo, collo e tronco. In caso di presenza di queste lesioni è opportuno effettuare una attenta valutazione del sistema emopoietico perché è stata riportata, anche se molto raramente, un'associazione tra NF1, Xantogranulomi cutanei e leucemia mielomonocitica giovanile (JMML).

N.B.: per i disturbi dell'apprendimento si rimanda all'Allegato 1

2.3 Dati di laboratorio

Nella Neurofibromatosi non sono attualmente noti parametri ematochimici utili per la diagnosi né per la prognosi, sebbene sia di fondamentale importanza valutare periodicamente invece alcuni dati di laboratorio per monitorare le severe complicanze; in particolare occorre controllare la funzionalità surrenalica, effettuando catecolamine urinarie e acido vanilmandelico al fine di diagnosticare precocemente la presenza di un feocromocitoma.

2.4 Indagini strumentali

L'importanza della diagnostica per immagini emerge sia nella diagnosi che nel monitoraggio delle lesioni, sia in fase preoperatoria per fornire indicazioni precise sull'estensione locale, utili nella pianificazione di un eventuale intervento chirurgico e nel periodo post-operatorio.

- Ecografia tessuti molli: la non invasività e la facile ripetibilità dell'esame alla luce della necessità di un monitoraggio continuo della patologia rendono l'ecografia la metodica di prima istanza nella valutazione dei tessuti molli. Tale metodica fornisce informazioni sul numero, la localizzazione, la morfologia, le dimensioni e l'estensione delle lesioni. Le sonde ritenute più idonee nello studio dei tessuti molli sono quelle lineari a multifrequenza (7,5-10 MHz), che garantiscono facilità di approccio e consentono un'ottima visualizzazione sia dei tessuti superficiali, che delle strutture muscolari più profonde. L'aspetto ecografico più frequente dei neurofibromi è quello di una formazione ad ecostruttura ipoecogena omogenea a contorni regolari, limiti netti, localizzata nel derma; di rado l'ecostruttura è lievemente ecogena o finemente disomogenea e i limiti sono sfumati. I neurofibromi sottocutanei sono lesioni nodulari con ipoecogenicità omogenea e margini regolari senza evidenza di delimitazione capsulare. A volte può essere presente il "rinforzo di parete posteriore" che

simula una lesione cistica. Un pattern alternativo è rappresentato dall'aspetto "a bersaglio" (target), tipico dei neurofibromi voluminosi e caratterizzato dalla presenza di una banda ipoecogena periferica e da una componente centrale a maggiore ecogenicità.

- Ecografia addome e retro peritoneo: A livello della cavità addominale la valutazione ecografica si focalizza sulla presenza dei neurofibromi e sull'eventuale coinvolgimento patologico di fegato, intestino, mesentere e retroperitoneo, oltre all'eventuale leiomiomatosi mesenterica e gastrica e all'ostruzione delle vie biliari e urinarie causata dagli stessi neurofibromi. L'esame ecografico tradizionale viene integrato con metodiche ecocolor Doppler, per definire anche la componente vascolare.
- Radiografia:
 1. Le anomalie del cranio possono includere: macrocefalia, agenesia o ipoplasia delle ali maggiori e minori dello sfenoide, assenza del pavimento orbitario, allargamento dei forami cranici, allargamento dei margini orbitali, sclerosi in prossimità del forame ottico (meningioma della guaina del nervo ottico), asimmetria facciale, ipoplasia dei seni paranasali, anomalie della mandibola, ipoplasia mandibolare con appiattimento del contorno esterno e assottigliamento del ramo mandibolare, ampliamento degli spazi coroidei mediale e laterale e difetti della volta cranica adiacente alla sutura lambdoidea.
 2. Nel torace possono essere evidenziati meningoceli e masse polmonari e mediastiniche dovute a neurofibromi. Il parenchima polmonare può essere interessato da progressiva fibrosi interstiziale, con formazione di bolle e struttura polmonare "a nido d'ape". Significativo l'aumento di incidenza di pneumotorace spontaneo ed emotorace.
 3. A livello della colonna vertebrale possono rilevarsi: una cifoscoliosi fortemente pronunciata, soprattutto alla giunzione toraco-lombare, l'allargamento dei forami intervertebrali, ipoplasia dei peduncoli vertebrali, deformazione a cuneo delle vertebre e spondilolistesi, osteolisi dei processi trasversi. A carico dello scheletro appendicolare, le anomalie articolari riportate includono la "protrusione acetabuli", la lussazione dell'anca, del radio e dell'ulna, l'assenza di una rotula e l'artropatia neuropatica del ginocchio.
 4. Il coinvolgimento addominale (neurofibromi del tubo digerente, invaginazione dell'intestino, pseudoostruzione) può essere dimostrato con somministrazione di pasto baritato, anche se non consente la differenziazione da altre possibili cause (per esempio lesioni polipoidi). Le stenosi delle vie biliari ad opera di neurofibromi intraluminali, peraltro di raro riscontro, possono essere evidenziate mediante colangiografia percutanea o colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP). L'urografia è indicata in caso di fenomeni compressivi o da trazione determinati dai neurofibromi sulle vie escrettrici urinarie.
- TC: tramite questa indagine i neurofibromi si presentano come masse solide fusiformi evidenziabili lungo il decorso dei nervi, con tipiche aree centrali di bassa attenuazione. Queste masse possono presentarsi più frequentemente a livello paravertebrale, laringeo, mediastinico, addominale, pelvico e ischio rettale. I neurofibromi paraspinali possono essere evidenziati a vari livelli e possono variare nelle dimensioni e assumere morfologie differenti: fusiformi, sferici o "a manubrio". A livello endocranico la TC consente la visualizzazione di calcificazioni del parenchima cerebrale e cerebellare e di idrocefalo, causato per lo più da stenosi benigna dell'acquedotto di Silvio o da gliomi del tetto mesencefalico. A livello intestinale, però, stanti i valori di bassa attenuazione, può risultare difficile distinguere, in TC, tra i neurofibromi localizzati nel mesentere o nel retroperitoneo ed un'adenopatia linfomatosa, lesioni tubercolari o metastatiche, o malattia di Whipple.
- Rmn encefalo e rachide con contrasto: I vantaggi della Risonanza Magnetica consistono nell'elevata risoluzione contrastografica (superiore alla TC), con possibilità di valutare contemporaneamente i tessuti molli e le strutture scheletriche. La somministrazione di mdc paramagnetico, gadolinio DPTA, consente un miglior dettaglio nella valutazione delle immagini e fornisce informazioni anche sulla vascolarizzazione della lesione. Tumori intracranici della guaina neurale sono isointensi al tessuto cerebrale in sequenze T1-pesate e iperintensi in quelle T2-pesate. Le anomalie cerebrali riscontrabili sono costituite da focolai intraparenchimali isointensi o iperintensi in T2, localizzati nella materia bianca del cervelletto, nel nucleo dentato, nei gangli della base, nella sostanza bianca periventricolare e nelle vie ottiche; tali lesioni spesso non hanno alcun effetto massa e sono probabilmente da considerarsi di natura demielinizzante.
 La RMN permette la visualizzazione di lesioni intracraniche, frequenti nel corso di NF1 come: la gliomatosi cerebrale, le calcificazioni durali, soprattutto al vertice e l'idrocefalo. I tumori della guaina dei nervi sono le neoplasie più comuni a livello intramurale. La RM consente l'identificazione non invasiva dei neurofibromi periferici, con tipica iperintensità in T2 cui si contrappone una zona centrale ipointensa. Altre anomalie del SNC associate a NF1 e visualizzabili con RM includono: cisti aracnoidee, meningoceli frontobasali, neurofibromi cranio-facciali plessiformi e lipomi intracranici.

La RMN è il migliore esame per porre la diagnosi dei gliomi delle vie ottiche, che rappresenta la maggiore complicanza oftalmologica della NF1 soprattutto in età infantile, ma non si deve abusare di tale indagine poiché vanno trattati solo i gliomi evolutivi sintomatici che necessitano anche di controlli oculistici, neurologici ed endocrinologici.

Con la RM midollare il neurofibroma appare come una lesione ovoidale che si può sviluppare completamente all'interno del canale spinale, causandone a volte l'ampliamento attraverso i forami di coniugazione e la compressione. Nelle sequenze T1 pesate si apprezza iso-ipointensità rispetto al tessuto muscolare, mentre nelle immagini T2 pesate ipointensità centrale con iperintensità periferica.

Le localizzazioni più frequenti sono a carico delle catene del simpatico, mentre i neurofibromi del vago e del frenico sono molto rari.

Nel torace, inoltre, sono reperibili meningoceli laterali, visualizzabili come una raccolta liquida che si estende attraverso un forame neurale allargato.

- AngioRM: permette la visualizzazione di eventuali anomalie cardiovascolari, come aneurismi della vena cava superiore, della parete atriale sinistra, delle arterie coronarie o di altri vasi, o stenosi dell'asse celiaco e dell'arteria mesenterica superiore.
- Rm tessuti molli: tale indagine strumentale appare utile per la caratterizzazione di neurofibromi sottocutanei e plessiformi: A livello addominale e retroperitoneale il sospetto diagnostico nasce dalla rilevazione di masse alle indagini TC o ecografiche. L'agobiopsia con esame istologico ecoguidato o TC guidata permette di differenziare i vari tipi di neoplasie.
- Esame PET: la FDG-PET è un metodo molto sensibile e non invasivo per la rilevazione di trasformazione maligna dei tumori della guaina dei nervi periferici nei pazienti con NF1. Tale indagine strumentale fornisce informazioni metaboliche e può migliorare la stadiazione pre e post-operatoria del tumore rilevando metastasi o secondi tumori primari, spesso presenti nei pazienti con NF1. La PET è anche in grado di guidare la biopsia e dirigere una terapia chirurgica.
- Potenziati evocati visivi (PEV): utilissimi nello studio dei danni, anche minimi, a carico delle vie ottiche, richiedono una buona collaborazione da parte del paziente. Tale esame si accompagna a:
 1. esame del fundus: fondamentale per rilevare un papilledema o una (sub)atrofia ottica;
 2. esame del visus: utile, di semplice esecuzione, non necessita di attrezzature costose, richiede, però, per essere attendibile, un buon grado di collaborazione;
 3. esame del campo visivo: molto più attendibile rispetto al visus, ma richiede maggiore collaborazione per la sua attendibilità.
- Elettroencefalogramma (EEG): svolge un ruolo marginale nella diagnosi dei tumori cerebrali e può essere necessaria per i pazienti che hanno convulsioni.

2.5 Analisi genetica

Non esiste alcuna correlazione genotipo fenotipo e purtroppo non vi è neanche una omogeneità clinica nell'ambito dello stesso nucleo familiare potendosi osservare forme precocemente severe accanto a forme più lievi anche in tarda età nei vari membri della stessa famiglia. Pertanto l'individuazione di una mutazione in una famiglia non può essere predittiva dell'espressività clinica. In allegato è riportato il percorso diagnostico riferito alla Neurofibromatosi tipo 1 (Allegato 2).

2.6 Follow-up

I criteri diagnostici sono altamente indicativi per la diagnosi certa di NF1, soprattutto in soggetti adulti e bambini nella seconda infanzia. Alcuni piccoli pazienti infatti possono presentare, nelle forme non familiari, solo uno dei criteri clinici. In questi casi sarà indispensabile effettuare controlli clinici periodici più frequenti al fine di evidenziare precocemente ulteriori segni e sintomi indicativi della patologia. È noto che la NF1 è evolutiva e la comparsa di alcune manifestazioni cliniche è età dipendente, così come alcune complicanze, anche severe, si manifestano nel corso della vita del paziente. L'impostazione del follow up è variabile da paziente a paziente poiché i controlli saranno scadenziati secondo l'età, l'entità clinica e la severità del coinvolgimento di altri organi ed apparati oltre a quelli classicamente interessati (tabella 2).

Tabella 2. Follow-up specialistico

VALUTAZIONE	SEGNI/SINTOMI	CONTROLLO
Videat dermatologico Videat pediatrico	Solo cutanei	Annuale in età infantile <1 anno
Videat Pediatrico, Dermatologico, oculistico (ricerca noduli iridei con lampada a fessura)	cutanei/oculari/dati auxologici	Annuale Età infantile<10 anni
Videat Oculistico (fundus, ricerca noduli iridei con lampada a fessura, campo visivo, ortottica)	Glioma	Età infantile Ogni 3 mesi—1° anno Ogni 6 mesi—2° anno Ogni anno dal 4° anno
Videat ortopedico	In presenza di segni e sintomi	Annuale/semestrale in età infantile-adolescenza
Videat neuropsichiatrico (NPI)	In presenza di segni e sintomi	Età infantile
Videat neuropsicologico	(deficit cognitivo-psichico)	Età infantile /età adulta se segni o sintomi
Counseling genetico	Anche genitori se forma familiare	Età infantile/età adulta
Videat neurologico	Alla diagnosi, poi in presenza di segni o sintomi	Età adulta, annuale
Videat ortopedico, oncologico, endocrinologico, cardiologico, psicologico	In presenza di segni o sintomi presentati o riferiti dal paziente, (neoplasie, tiroidopatie...)	Età infantile/Età adulta
Videat ginecologico, senologico		Donne in età adulta /annuale
Videat neurochirurgico, chirurgia plastica	Se necessità interventi chirurgici (meningiomi, astrocitomi, neurofibromi plessiformi)	Al bisogno o in presenza di lesioni neoformate da monitorare

Durante il follow up clinico è quindi necessario sottoporre il paziente alle indagini indicate in tabella 3.

Tabella 3. Follow-up strumentale

VALUTAZIONE	SEGNI/SINTOMI	CONTROLLO
Ecografia addome		Diagnosi/ogni due anni Età infantile/adulta
RM encefalo con contrasto	In presenza di sintomi o segni	Eta' Infantile * Eta' Adulta (Alla diagnosi)
RM rachide con contrasto	In presenza di sintomi o segni	Eta' Infantile * 15-18 anni Eta' Adulta (Alla diagnosi)
Angio-RM/Angio-Tc	Migliore valutazione segni RM	Età infantile/adulta
Rx Rachide, arti	In presenza di sintomi o segni	Età infantile/adulta
Misurazione Pressione arteriosa	Sospetta ipertensione arteriosa, sospetto feocromocitoma	Età adulta Annuale
Ecocolodoppler arterie renali, scintigrafia	Ipertensione In presenza segni o sintomi	Età infantile/Età adulta
Dosaggio catecolamine plasmatiche/urinarie e metanefrine urinarie	In presenza di segni o sintomi In presenza di segni o sintomi Sospetto feocromocitoma	Età infantile Età adolescenziale Età adulta
Ecografia tessuti molli	caratterizzazione e valutazione Neurofibromi	Età infantile/adolescenziale/Adulta
PET	MPNST, Tumori	Età infantile/ Adulta
Ecocardiografia ECG	In presenza di sintomi o segni	Eta' Infantile / Eta' Adulta
Indagini neurofisiologiche	Se necessari	Eta' Infantile / Eta' Adulta
PEV, EEG, ENG, EMG	In presenza di sintomi o segni	Eta' Infantile / Eta' Adulta
Mammografia/eco mammaria	Dai 30 anni	Annuale / Età adulta

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

3. Terapia

Attualmente non si dispone di trattamenti specifici per la NF1. Fondamentale è la tempestività dell’approccio clinico (diagnosi precoce) per limitare le eventuali complicanze che possono insorgere nel corso del tempo.

Una gestione corretta delle complicanze in corso di NF1 prevede un approccio terapeutico multidisciplinare, unica modalità in grado di garantire la qualità del risultato.

Terapia medica

La terapia medica sarà utilizzata in tutti quei casi in cui siano presenti patologie associate (neoplasie) oppure segni e sintomi che necessitino di essere trattati, tra questi l’ipertensione arteriosa, epilessia, pubertà precoce, cefalea, parestesie ed algie secondarie a fenomeni compressivi, stipsi, sindrome ansioso-depressiva, prurito severo e vertigini.

Un cenno a parte merita il trattamento del glioma dei nervi ottici. Tale neoplasia dovrà essere monitorata strettamente poiché si potrebbe verificare una progressione di malattia con gravi complicanze secondarie. Soprattutto nei casi con interessamento post-chiasmatico ed in quelli in cui siano presenti sintomi invalidanti (dalla ipovisione fino alla cecità) la terapia di scelta è la chemioterapia con cui si ottiene frequentemente un buon risultato con la stabilizzazione della malattia ed in alcuni casi anche la riduzione fino alla scomparsa della neoplasia. Il trattamento chirurgico viene limitato ai casi in cui vi sia un’assenza di risposta alla chemioterapia, in caso di rapida e progressiva perdita del visus e in presenza di idrocefalo. La radioterapia è assolutamente sconsigliata per l’alto rischio di sviluppo di neoplasie maligne secondarie.

Altre neoplasie del sistema nervoso centrale saranno trattate utilizzando gli stessi protocolli per la popolazione generale poiché non mostrano comportamenti biologici particolari.

Terapia chirurgica

La terapia chirurgica viene riservata alle lesioni che caratterizzano la NF1, in particolare i neurofibromi, sia il tipo cutaneo, sottocutaneo e/o plessiforme, sia isolati, multipli di esclusivo disagio estetico, sia quelli caratterizzati da grandi dimensioni, con alterazioni funzionali ed invasivi.

Il ruolo della chirurgia è fondamentale nel tentare di ridurre i disagi sia funzionali che morfologici limitando il più possibile le recidive e gli esiti cicatriziali.

Il trattamento chirurgico ha però sempre evidenziato alcune difficoltà per :

- impossibilità di asportare molti neurofibromi, anche se di piccole dimensioni, nella stessa seduta operatoria;
- intervenire su estese masse per il rischio di sanguinamento intraoperatorio a causa della ricca vascolarizzazione delle lesioni;
- complicanze postoperatorie legate alla difficoltà di eseguire corretta emostasi (emorragie, ematomi, sieromi..)
- deficit residui di tipo sensitivo o motorio in seguito ad asportazione di neurofibromi di grandi dimensioni o nodulari, dovuti a danneggiamento od interruzione delle fibre nervose durante intervento.

Interventi neurochirurgici sono effettuati per asportare neurofibromi spinali, paraspinali, neoplasie cerebrali (ependimomi, gliomi, astrocitomi, ...), *malignant peripheral nerve sheath tumors* (MPNST) e per correggere patologie malformative come le anomalie cerebrovascolari (Moya Moya, stenosi dell’acquedotto di Silvio).

Il trattamento chirurgico ortopedico viene riservato ai casi in cui si debba correggere la scoliosi in alcuni casi molto severi e le deformità della tibia curva congenita poiché vi è un alto rischio di frattura, poiché si possono sviluppare altre deformità compensatorie a carico del piede e della caviglia, poiché tutto l’arto interessato può iposvilupparsi per il non uso.

Da sottolineare comunque che il trattamento chirurgico della pseudoartrosi della tibia risulta essere di grande difficoltà. In tabella 4 viene riportato lo schema riassuntivo con le varie specialità chirurgiche.

Tabella 4. Terapia chirurgica

DTC/Laser CO2	N. cutanei <0,3-0,5 cm, anestesia locale <i>Indicazione estetica</i>
Chirurgia tradizionale /es. istologico	N. cutanei di ogni dimensione, max 3-4 per volta, <i>Indicazione estetico-funzionale</i>
Megasession	N. cutanei-sottocutanei, fino a 1000 per volta, anestesia generale <i>indicazione estetico-funzionale, ulcerazioni e traumi</i>
Chirurgia tradizionale /es. istologico/eco/RMN	N. sottocutanei/plessiformi di medie/grandi dimensioni
Chirurgia tradizionale con asportazioni seriate	Neurofibromi plessiformi giganti
Neurochirurgia	Neurofibromi spinali, MPNST, gliomi, neoplasie cerebrali
Chirurgia ortopedica	Scoliosi grave, pseudoartrosi tibia

Chirurgia addominale	Neurofibromi viscerali, feocromocitoma
Chirurgia vascolare	Malformazioni, stenosi arterie renali, Moya Moya
Chirurgia toracica	Neurofibromi toracici, neoplasie, MPNST

Terapie di supporto

Devono essere inoltre previsti interventi di tipo psicologico, logopedico e fisioterapico riabilitativo nei casi in cui vi siano necessità specifiche sia in età pediatrica che adulta.

La Neurofibromatosi, classico esempio di Malattia Rara, necessita di una forma di assistenza complessa, garantita da un approccio multidisciplinare, da parte di figure professionali esperte, in grado di individuare precocemente la forma clinica, l'entità della patologia e le anomalie associate per poter prevedere, insieme, ove possibile, anche un percorso terapeutico (Allegato 3).

Elenco specialisti da coinvolgere

- Pediatra
- Dermatologo
- Oculista
- Neurologo
- Neuropsichiatra infantile
- Ortopedico
- Genetista
- Otorino
- Radiologo

Elenco specialisti da coinvolgere per eventuali complicanze

- Endocrinologo
- Oncologo
- Ginecologo
- Cardiologo
- Psicologo
- Logopedista
- Chirurgo plastico
- Neurochirurgo
- Chirurgo addominale
- Chirurgo vascolare

Approccio interdisciplinare

- I visita (diagnosi clinica)
- Valutazione forma clinica
- Individuazione segni e sintomi
- Visite specialistiche
- Indagini strumentali e di laboratorio
- Controlli periodici
- Valutazione dati clinico strumentali per impostare eventuali terapie mediche e/o chirurgiche

4. Implementazione del PDTA

Nella Regione Lazio i centri di riferimento per la diagnosi e la presa in carico dei pazienti affetti da NF1 sono:

- la UOS di Malattie Rare di pertinenza Dermatologica, UOC Clinica Dermatologica (direttore Prof. Stefano Calvieri: stefano.calvieri@uniroma1.it) dell'Azienda Policlinico Umberto I di Roma (responsabile Dott. Sandra Giustini: sandra.giustini@uniroma1.it)
- Istituto di Clinica Pediatrica Divisione di Oncologia pediatrica Azienda Policlinico universitario A. Gemelli. Prof Riccardo Riccardi: riccardi@rm.unicatt.it
- UOC e Genetica Medica e Malattie Rare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù: Dr.ssa Cristina Digilio (mcristina.digilio@opbg.net) - Dr.ssa Rossella Capolino (rossella.capolino@opbg.net) - Dr.ssa Marina Macchiaiolo (marina.macchiaiolo@opbg.net). Piazza Sant'Onofrio, 4 - 00165 Roma Tel. 06 68592227 Fax 06 68592013. Segreteria 06 68592744
- Azienda Ospedaliera "S. Filippo Neri" Dipartimento Malattie nervose e osteoarticolari

L'accesso ai suddetti centri avviene per iniziativa personale del paziente tramite informazione su internet, su consiglio dell'ANANAS, ANF, LINFA ed altre associazioni dei pazienti, su indicazione dei pediatri e medici di famiglia o degli specialisti sul territorio sempre con specifica richiesta.

Le tappe del percorso che il paziente segue all'interno delle strutture sono illustrate in allegato 3.

5. Aspetti socio-assistenziali

L'esenzione è prevista dopo l'accertamento della diagnosi: codice RBG010. Tale codice serve al paziente per usufruire dell'esenzione al costo della spesa sanitaria per tutti gli accertamenti, le indagini, le visite specialistiche utili alla stadiazione ed al follow up clinico, biochimico e strumentale poiché la NF1 è evolutiva e multiorgano. Inoltre tale esenzione non ha scadenza poiché la NF1 è geneticamente determinata.

Sulla base della patologia, potrà essere altresì richiesta l'invalidità civile (età adulta) e la possibilità di usufruire dei diritti previsti dalla legge 104/1992 per il paziente e/o per suoi i genitori (se il paziente è minorenne). È prevista indennità integrativa (età pediatrica). Tali diritti saranno deliberati in seguito ad accertamento con una visita di medicina legale ed una certificazione medico-specialistica prodotta dal Presidio e/o dal Centro della Rete.

La legge 279/2001 prevede un'esenzione che il soggetto per il quale si abbia sospetto di Neurofibromatosi possa utilizzare nel processo diagnostico per lui e per i familiari: R99.

L'invalidità civile è prevista non per la patologia in sé, ma per le complicanze legate ai diversi coinvolgimenti di organi/tessuti e sarà valutata individualmente.

Nel caso il paziente fosse affetto da complicanze particolari a carico di alcuni organi, è prevista la possibilità di redigere il Piano Terapeutico individuale annuale.

Per i pazienti con grave interessamento neurologico sono dispensate apparecchiature/presidi/ausili (tutori o grucce per la deambulazione, presidi antidecubito, carrozzine, etc).

6. Le associazioni

Il piano diagnostico terapeutico per una patologia rara deve prevedere l'integrazione e il confronto periodico con le varie associazioni di pazienti. Ogni centro clinico di riferimento, oltre alle informazioni, deve costituire un ponte per fornire al paziente la possibilità di mettersi in contatto con le varie associazioni.

In Italia sono attualmente attive:

ANANAS Onlus (Associazione Nazionale Aiuto per la Neurofibromatosi, amicizia e solidarietà)

Associazione non lucrativa di utilità sociale, nata a Roma nel 2003, promuove iniziative volte alla tutela e alla salvaguardia dei diritti dei malati di NF per i quali ha altresì attivato da tempo una serie di servizi a sostegno di chiunque ne abbia bisogno al fine di ridurre i disagi e lenire le sofferenze fisiche e psicologiche che una patologia rara e complessa come la NF comporta.

Contattando la sede operativa è possibile ricevere una pronta e puntuale risposta alle esigenze di informazione con particolare riferimento alla patologia ed ai Centri di Riferimento per la NF presenti su tutto il territorio nazionale.

Inoltre, è disponibile un qualificato servizio di sostegno psicologico ai pazienti ed alle loro famiglie per affrontare al meglio la convivenza con una malattia rara come la NF. Infine, è disponibile un servizio di assistenza legale per il riconoscimento dei diritti dei malati (invalidità civile, stato di handicap).

Sede Operativa Nazionale: Via Adriano I, 160 - 00167 Roma tel/fax 06.89527429.

Per informazioni: 347.7937541 - segreteria@ananasonline.it

Sito web: www.ananasonline.it

LINFA (Lottiamo Insieme per la NeuroFibromatosi) è nata nel 1993 a Padova ed è formata da persone con NF, dai loro parenti, da medici e da tutti coloro che desiderano contribuire allo sviluppo delle conoscenze e della ricerca sulle NF. Gli obiettivi di LINFA sono:

- Promuovere la ricerca, finanziando borse di studio e progetti di ricerca di ricercatori dell'Università di Padova per migliorare le capacità di diagnosi e per trovare cure alle varie forme con cui la NF si manifesta.
- Sostenere i malati di NF e i loro familiari per migliorare la qualità della loro vita;

- Diffondere la conoscenza sulla NF per sensibilizzare l'opinione pubblica, attraverso eventi sul territorio, pubblicazioni e materiale informativo.
- forniamo loro informazioni dettagliate sulla nostra pagina facebook (LinfaNeurofibromatosi), sul sito internet (www.associazionelinfa.it), dal quale si possono scaricare gratuitamente varie pubblicazioni sulla malattia; con il servizio Linfaline (049/8213513) un medico del centro di Genetica di Padova fornisce informazioni sulla NF; con il servizio Prontolinfa (329/0348424) diamo informazioni sugli aspetti non medici legati alla NF.

ANF (NeuroFibromatosi), di cui è Presidente il Dott. Melegari Corrado, sede a Parma, in via Milano 21/B. È un'associazione di volontariato, senza fini di lucro, fondata il 30 aprile 1991 che conta attualmente 1347 soci con l'intento di diffondere la conoscenza delle neurofibromatosi, uniformare e migliorare le procedure diagnostiche – assistenziali, promuovere la collaborazione in ambito medico, biologico, sociale, sostenere studi e ricerche, favorire i contatti internazionali e confronti con altre Associazioni di pazienti (<http://www.neurofibromatosi.org/>).

Allegato 1

I DISTURBI DELL'APPRENDIMENTO NEI BAMBINI CON NEUROFIBROMATOSI TIPO 1

Nel 30-60 % dei casi sono state descritte specifiche difficoltà di apprendimento. Si parla di Disturbo dell'Apprendimento quando il livello di apprendimento (lettura, scrittura o calcolo) si discosta significativamente da quanto previsto in base a: età cronologica, QI, scolarità. L'incidenza di deficit intellettuale importante (Q.I. < 70) in pazienti affetti da NF1 è rara.

Vengono classificati come:

- **Disturbo della lettura:** incapacità di acquisire i livelli prevedibili per quel che riguarda l'accuratezza, la velocità o la comprensione. Distorsioni, sostituzioni o omissioni nella lettura ad alta voce; lentezza ed errori di comprensione sia nella lettura ad alta voce sia nella lettura silenziosa.
- **Disgrafia:** combinazione di difficoltà a comporre testi scritti evidenziata da errori di grammatica o punteggiatura, scarsa organizzazione dei paragrafi, errori di spelling, problemi di calligrafia. Esclusione di soli errori di spelling e di calligrafia.
- **Discalculia:** compromissione a livello del sistema dei numeri, componenti lessicali e componenti sintattiche transcodificazione numerica, compromissione a livello del sistema del calcolo, sottosistema dei segni delle operazioni, nelle procedure di calcolo e nei fatti aritmetici. Non include altri apprendimenti matematici, quali ragionamento logico, soluzione di problemi, ragionamento spaziale.

I Disturbi del linguaggio e Iperattività sono presenti nel 25-30% dei bambini con neurofibromatosi tipo 1.

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) è caratterizzato da:

- iperattività, impulsività e/o inattenzione (non riferibili ad altri disturbi)
- precoce (prima dei 7 anni, di solito 3-4 anni)
- persistente (almeno 6 mesi, in genere anni)
- pervasivo (diversi ambienti di vita)
- con interferenza funzionale significativa (scuola, tempo libero, famiglia, relazioni sociali, ecc.)

Questi risultati suggeriscono che i bambini e gli adolescenti con NF1 hanno sia problemi di internalizzazione come ansia/depressione e problemi somatici associati con una maggiore difficoltà di interagire con i pari; così come problemi di esternalizzazione, inclusa iperattività, problemi di concentrazione e altre caratteristiche comportamentali legate all'ADHD. Per lo studio della personalità si ricorre ad un questionario CBLC (child behaviour check list), che viene anche eseguito dai genitori e risulta ben correlato ai dati clinici raccolti tramite l'utilizzo di test diagnostici diretti.

Nella Neurofibromatosi tipo 1 i disturbi dell'apprendimento non sembrano essere correlati ad alcuna anomalia evidente alla RMN.

E' probabile una correlazione di tipo biochimico molecolare, legata ad un'alterazione della trasduzione del segnale durante il processo d'apprendimento e di memoria. Per valutare le abilità intellettive si utilizzeranno le scale WIPPSI, WISC- o WAIS in funzione dell'età del paziente. Le funzioni adattive verranno monitorate con il test VINELAND. Eventuali deficit di apprendimento richiederanno protocolli specifici in funzione del tipo di deficit e dell'età del paziente.

Deficit di memoria e di abilità visuo – spaziale sono stati evidenziati ricorrendo sia a prove di tipo visuo – percettivo che visuo-costruttivo. I deficit visuospaziali sono considerati quindi una caratteristica del profilo cognitivo delle NF1, vengono spesso diagnosticati con test specifici, quali il Test del giudizio di orientamento di linee di Benton e il Test della Figura Complessa di Rey).

Se le indagini sopra indicate segnalano un deficit neuropsicologico il paziente verrà ulteriormente studiato ed eventualmente trattato presso l'Istituto di NPI del Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile.

Allegato 2

DIAGNOSI MOLECOLARE DI NEUROFIBROMATOSI TIPO 1

La diagnosi di neurofibromatosi tipo 1 viene confermata a livello molecolare presso l'Istituto C.S.S. Mendel di Roma (a.deluca@css-mendel.it) mediante l'identificazione della mutazione responsabile nel gene *NF1*. Sono sottoposti al test sia pazienti che soddisfano i criteri diagnostici, sia pazienti con forte sospetto di neurofibromatosi tipo 1 (ad esempio individui giovani che presentano un solo criterio diagnostico). L'analisi mutazionale viene eseguita su un campione di DNA genomico estratto da un prelievo di sangue periferico. Il protocollo diagnostico prevede in una prima fase il sequenziamento diretto dell'intera sequenza codificante del gene *NF1*, delle giunzioni esone-introne e delle sequenze introniche fiancheggianti, attraverso cui è possibile identificare mutazioni puntiformi, piccole delezioni e piccole inserzioni, responsabili di circa l'85% dei casi di neurofibromatosi tipo 1 (De Luca et al. 2003, 2004, 2005, Messiaen et al. 2000). Nel caso l'analisi di sequenza abbia esito negativo, l'indagine è estesa alla ricerca di delezioni e duplicazioni parziali del gene *NF1*, e alle delezioni dell'intero gene che rappresentano circa il 5% dello spettro mutazionale. In questo caso l'analisi è eseguita con la tecnica MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) (De Luca et al. 2007). In pazienti con neurofibromatosi tipo 1 grave e ritardo mentale si procede direttamente alla ricerca delle delezioni dell'intero gene *NF1* tramite indagine MLPA. Nei casi familiari, una volta identificata la mutazione responsabile nel caso indice, è possibile confermare la presenza della mutazione negli altri familiari affetti ed eseguire la diagnosi prenatale. Inoltre, per caratterizzare l'aplotipo a rischio malattia segregante nella famiglia, è possibile eseguire l'analisi di linkage che utilizza una batteria di marcatori polimorfici strettamente concatenati al locus *NF1*. Una volta identificato l'aplotipo è possibile eseguire la diagnosi prenatale (diagnosi indiretta).

E' stata recentemente definita una nuova condizione clinicamente sovrapponibile alla neurofibromatosi tipo 1, la sindrome di Legius, causata da mutazioni nel gene *SPRED1*. Analogamente al gene *NF1*, *SPRED1* funziona come regolatore negativo della cascata di trasduzione del segnale mediato dalle MAP-chinasi. Gli individui affetti presentano manifestazioni cutanee sovrapponibili alla neurofibromatosi tipo 1 come le macchie caffelatte e la lentiginosi, mentre sono completamente assenti i vari tipi di neurofibromi, i gliomi e le altre lesioni caratteristiche della malattia, come i noduli di Lisch e le lesioni ossee tipiche. E' stato riportato in letteratura che il 50% circa dei pazienti con sindrome di Legius soddisfa i criteri diagnostici della neurofibromatosi tipo 1 per quanto riguarda la presenza di macchie caffelatte e/o lentiginosi e/o familiarità per la malattia (Messiaen et al. 2009).

In pazienti adulti in cui è stata diagnosticata la neurofibromatosi tipo 1 sulla base della sola presenza di macchie caffelatte e lentiginosi, o in forme familiari di macchie caffelatte, una volta escluso il coinvolgimento del gene *NF1*, viene offerta la possibilità di procedere con il sequenziamento del gene *SPRED1* e, in caso di ulteriore negatività, con l'analisi MLPA dello stesso gene per la ricerca di delezioni e duplicazioni.

Allegato 3

FLOW CHART

PRIMO ACCESSO

CONFERMA DIAGNOSI

NO

USCITA DAL PDTA

SI

- CERTIFICAZIONE ED ESENZIONE
- VALUTAZIONE CLINICA CON PROGRAMMAZIONE VISITE MULTISPECIALISTICHE CON ESPERTI (OCULISTI, DERMATOLOGI, NEUROLOGI, ORTOPEDICA, CONSULENZA GENETICA ED INDAGINI MOLECOLARI)
- INDAGINI STRUMENTALI (ECOGRAFIA, RMN, TC)

ASSENZA DI COMPLICANZE

FOLLOW-UP ANNUALE CON VALUTAZIONE A DISTANZA DELLO STATO DI SALUTE

PRESENZA DI COMPLICANZE

PROGRAMMAZIONE ULTERIORI VISITE ED ACCERTAMENTI SE NECESSARI CON VALUTAZIONE TRIMESTRALE/SEMESTRALE SECONDO LE ESIGENZE DEL SINGOLO PAZIENTE (VISITE ED ESAMI STRUMENTALI AMBULATORIALI O IN DH SE CONDIZIONI DI FRAGILITA')

TERAPIA CHIRURGICA SECONDO LE ESIGENZE DEL PAZIENTE (CHIR. PLASTICA) O SECONDO LE NECESSITA' DEL QUADRO CLINICO (NEUROCHIRURGIA, CHIRURGIA PLASTICA, ORTOPEDICA, TORACICA, ADDOMINALE)

Bibliografia

1. Riccardi VM. Neurofibromatosis: clinical heterogeneity. *Curr Probl Cancer*. 1982 Aug; 7(2):1-34. Review.
2. Neurofibromatosi di tipo 1: malattia di von Recklinghausen - S. Calvieri, S. Giustini Ed. PICCIN 2004
3. NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE 1988. NEUROFIBROMATOSIS: Conference Statement. *Arch. Neurol*. 45: 575-8 1987.
4. Stumpf DA, Alksne JF, Annegers JF, Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988; 45:575-578
5. Zinnamosca L, Petramala L, Cotesta D, Marinelli C, Schina M, Cianci R, Giustini S, Sciomer S, Anastasi E, Calvieri S, De Toma G, Letizia C.: Neurofibromatosis type 1 (NF1) and pheochromocytoma: prevalence, clinical and cardiovascular aspects. *Arch Dermatol Res*. 2011 Jul;303(5):317-25.
6. Bredella MA, Torriani M, Hornicek F, Ouellette HA, Plamer WE, Williams Z, Fischman AJ, Plotkin SR. Value of PET in the assessment of patients with neurofibromatosis type 1. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Oct;189(4):928-35.
7. Iannicelli E, Rossi G, Almberger M, Drudi FM, Giustini S, Calvieri S, David V.: Integrated imaging in peripheral nerve lesions in type 1 neurofibromatosis. *Radiol Med*. 2002 Apr;103(4):332-43).
8. Denayer E, Chmara M, Brems H, Kievit AM, van Bever Y, Van den Ouweland AM, Van Minkelen R, de Goede-Bolder A, Oostenbrink R, Lakeman P, Beert E, Ishizaki T, Mori T, Keymolen K, Van den Ende J, Mangold E, Peltonen S, Brice G, Rankin J, Van Spaendonck-Zwarts KY, Yoshimura A, Legius E. Legius syndrome in fourteen families. *Hum Mutat*. 2011 Jan;32(1):E1985-98.
9. Richetta A, Giustini S, Recupero SM, Pezza M, Carlomagno V, Amoroso G, Calvieri S. Lisch nodules of the iris in neurofibromatosis type 1. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004 May;18(3):342-4
10. Crawford A.H: Pitfalls of spinal deformities associated with Neurofibromatosis in children. *Clin. Orthop*. 245:Aug 1989.
11. Salyer WR, Salyer DC. The vascular lesions of neurofibromatosis. *Angiology*. 1974 Sep;25(8):510-9.
12. Moore BD, Slopis JM, Jackson EF, De Winter AE, Leeds NE Brain volume in children with neurofibromatosis type 1: relation to neuropsychological status. *Neurology* 2000 Feb 22;54(4):914-20.
13. North K. Neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet*. 2000 Summer;97(2):119-27. Review.
14. Duffner PK, Cohen ME, Seidel FG, Shucard DW. The significance of MRI abnormalities in children with neurofibromatosis. *Neurology*. 1989 Mar;39(3):373-8
15. Denckla MB, Hofman K, Mazzocco MM, Melhem E, Reiss AL, Bryan RN, Harris EL, Lee J, Cox CS, Schuerholz LJ. Relationship between T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) and lower IQs in children with neurofibromatosis-1. *Am J Med Genet*. 1996 Feb 16;67(1):98-102.
16. Riccardi V. M.: Cutaneous manifestation of Neurofibromatosis: Cellular interaction, pigmentaction and mastcells. *Birth Defect: original article series*, vol. 17, n. XX, New York: Liss PP 29-45, 1981.
17. Riccardi V. M.: Potential role of trauma and mastcells in the pathogenesis of Neurofibromas. In: Ishabashi Y and Hori Y ed. *Tuberous Sclerosis and Neurofibromatosis: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management*. Amsterdam Elsevier, pp. 167-90,1990.
18. Zoller M. E. T., Rembek B., Odèn A., Samuelsson M., Angervall L. Malignant and benign tumours in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer* 1997; 79: 2125-31.
19. Rasmussen S. A., Yang Q., Friedman J.:M morality in NF1: an analysis using U S death certificates, *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1110-1118.
20. Matsui I., Tanimura M., Kobayashi N. et al. Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer. 1993; 72: 2746-54.
21. Cohen R, Shuper A. Developmental manifestation in children with neurofibromatosis type 1. *Harefuah*. 2010 Jan;149(1):49-52,61.
22. Raygada M, Arthur DC, Wayne AS, Rennert OM, Toretzky JA, Stratakis CA. Juvenile xanthogranuloma in a child with previously unsuspected neurofibromatosis type 1 and juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Jan;54(1):173-5.
23. Reilly KM. Neurofibromatosis and lessons for the war on cancer. *EMBO Mol Med*. 2009 Jul;1(4):198-200.
24. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, Upadhyaya M, Towers R, Gleeson M, Steiger C, Kirby A.
25. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2007 Feb;44(2):81-8. Epub 2006 Nov 14. Review.
26. Riccardi VM. The prenatal diagnosis of NF-1 and NF-2. *J Dermatol*. 1992 Nov;19(11):885-91. No abstract available.
27. Riccardi VM. Type 1 neurofibromatosis and the pediatric patient. *Curr Probl Pediatr*. 1992 Feb;22(2):66-106; discussion 107. Review.
28. Bawden H, Dooley J, Buckley D, Camfield P, Gordon K, Riding M, Llewellyn G. MRI and nonverbal cognitive deficits in children with neurofibromatosis 1. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1996 Dec;18(6):784-92.