



Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta
per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare

RACCOMANDAZIONI
PER LA NEUROFIBROMATOSI TIPO I
(codice esenzione RBG010)

Sommario

1. INTRODUZIONE.....	3
Definizione	3
Patogenesi.....	3
Segni clinici	3
Segni clinici principali.....	3
Segni clinici minori	3
Complicanze nell'infanzia	4
Forme atipiche di neurofibromatosi di tipo 1	5
CENNI EPIDEMIOLOGICI	5
2. Raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche.....	6
CRITERI DI ACCESSO E INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO	6
Criteri di diagnosi di NF1.....	6
ESENZIONE PER MALATTIA RARA.....	7
FOLLOW-UP.....	8
Follow up dei pazienti pediatrici con NF1 senza complicanze	9
Follow up dei pazienti pediatrici con NF1 con complicanze	10
Transizione.....	12
Follow-up nell'adulto	13
3 BIBLIOGRAFIA	14
4 REDAZIONE DEL DOCUMENTO	14
Coordinatori:.....	14
Partecipanti al gruppo tecnico:.....	14
5 AGGIORNAMENTI	15
6 ALLEGATI.....	17
Allegato1: Valutazione Neuropsichiatrica Infantile	17
Allegato 2: terapia tibia curva e pseudoartrosi.....	19

1. INTRODUZIONE

Definizione

Con il termine *neurofibromatosi* si definisce un gruppo di diverse malattie che hanno in comune alcuni segni clinici. Negli ultimi 20 anni sono state caratterizzate dal punto di vista clinico e molecolare due principali patologie che si differenziano per decorso, complicanze e geni coinvolti. Queste affezioni sono la Neurofibromatosi tipo 1 (NF1) e la Neurofibromatosi tipo 2 (NF2). Quest'ultima patologia non verrà trattata in questo documento.

La **Neurofibromatosi tipo 1 (NF1)** è una malattia genetica, autosomica dominante, con espressività variabile. La malattia è dovuta ad una alterazione della differenziazione delle cellule della cresta neurale durante gli stadi precoci dell'embriogenesi. È caratterizzata prevalentemente da manifestazioni cutanee (macchie caffè latte e lentiginosi) che sono presenti nella quasi totalità dei casi. Gli individui affetti sono predisposti a sviluppare tumori benigni (neurofibromi, gliomi) e più raramente maligni (neurofibrosarcomi). I neurofibromi si formano lungo il decorso delle fibre nervose e possono colpire qualunque organo.

Patogenesi

- Mutazione del gene NF1 localizzato sul cromosoma 17
- alterazione della neurofibromina localizzata nei microtubuli citoplasmatici
- l'assenza o l'alterazione della neurofibromina provoca un aumento dell'attività del proto-oncogene p21ras
- conseguente disregolazione della crescita cellulare

Segni clinici

Segni clinici principali

- **Macchie caffèlatte:** n° > 6 con diametro > 0.5 cm nell'infanzia, diametro >1.5 cm nell'adulto. Compaiono nel primo mese di vita, massimo numero entro i 6 anni, tendono a depigmentarsi dopo i 20-30 anni.
- **Lentiginosi atipica:** piccole macchie caffè latte (pochi mm) che compaiono verso i 6-7 anni alle grandi pieghe (collo, ascelle, inguine).
- **Noduli di Lisch:** piccoli amartomi iridei che compaiono intorno alla pubertà. Sono presenti nell' 85-90% degli adulti affetti.
- **Neurofibromi: cutanei** (noduli rilevati di consistenza molle, mobili, di piccole dimensioni) e **nodulari o sottocutanei** (di consistenza duro-elastica, anche di grosse dimensioni, dolenti); derivano dalla guaina dei nervi, compaiono intorno alla pubertà (prima nelle forme più espresse), tipici dell'età adulta. Istologia: cellule di Schwann, fibroblasti, cellule perineurali, mastociti.
- **Lesioni amartomatose o UBO** (>60% degli affetti): compaiono dopo i 2-3 anni e regrediscono in età adulta. Si evidenziano alla RMN come lesioni iperintense in T2, sono mono o bilaterali, rotondeggianti, a margini sfumati, di pochi cm, non captano il mdc e non hanno effetto massa. Sono localizzate a livello del talamo, nuclei della base, cervelletto e tronco. Istologicamente sono aree displastiche intramieliniche di tipo vacuolare o spongiotico, ripiene di liquido inerte. La patogenesi è sconosciuta e quando sono presenti orientano verso la diagnosi di NF1.
- **Neurofibromi coroidi:** recentemente descritti, presenti nel 100% degli affetti anche di età pediatrica, si evidenziano in oftalmoscopia con laser scanning.

Segni clinici minori

- Macrocefalia: 40-50% dei soggetti
- Bassa statura: statura definitiva <25° centile nel 30% dei casi
- Malformazioni toraciche: pectus excavatum o carenatum (20% dei casi)

Complicanze nell'infanzia

- **Disturbi di apprendimento:** QI <70 (3-5%); deficit visuo-spaziali, dell'attenzione, della memoria, della motricità fine (40-60%). I disturbi di apprendimento sono sia di tipo verbale che non verbale, il rendimento scolastico è inferiore alla media e sono maggiormente compromesse le performance di lettura e di computazione; spesso presenti disturbi del linguaggio.
- **Neurofibroma plessiforme:** lesioni di consistenza molle, a margini mal definiti e dimensioni variabili da pochi cm 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% circa dei casi; in rari casi (2-5%) si può verificare una trasformazione maligna (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.
- **Scoliosi:** (10-30%) varietà distrofica che colpisce la prima infanzia, coinvolge poche vertebre, è rapidamente progressiva con gravi deformità del rachide, richiede corsetto e/o intervento chirurgico. Varietà idiopatica o non distrofica colpisce seconda infanzia, stesso comportamento della popolazione normale.
- **Displasia congenita della tibia:** (1-2%) si manifesta nel primo anno di vita con incurvamento di alcuni segmenti delle ossa lunghe (soprattutto tibia e perone), va incontro a frattura spontanea sotto carico, guarisce con difficoltà e quasi sempre esita in pseudoartrosi con conseguente dismetria e atrofia dell'arto colpito.
- **Glioma delle vie ottiche:** si tratta di un astrocitoma pilocitico che colpisce fino al 15% dei bambini con NF1 entro la prima decade, con un picco tra 4 e 5 anni. Interessa solitamente il tratto anteriore delle vie ottiche (uno o entrambi i nervi ottici) e/o il chiasma e/o i tratti retrochiasmatici; di solito presenta un decorso benigno con crescita lenta o nulla e con possibilità di regressione spontanea. Nella maggior parte dei casi rimane asintomatico e solo da 1/3 alla metà dei casi provoca sintomi quali proptosi, difetti dell'acuità visiva, difetti campimetrici, disfunzione pupillare, ridotta visione dei colori, pallore od edema della papilla; se coinvolge l'ipotalamo e/o il III ventricolo provoca pubertà precoce e/o ipertensione endocranica da idrocefalo. L'1-5% dei casi richiede un trattamento chemioterapico.
- **Tumori cerebrali** (1%): 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 encefalo, e più raramente, ependimomi e medulloblastomi. Tumori del midollo spinale o paravertebrali sono rari nel bambino.
- **Idrocefalo:** da stenosi dell'acquedotto su base malformativa o da lesione che provoca la stenosi.
- **Disordini della sfera endocrina:** pubertà precoce presente fino al 40% dei casi di bambini con neoplasia della regione ipotalamo-chiasmatica e nel 3% dei bambini con NF1 senza glioma delle vie ottiche, difetto di ormone della crescita sempre associato a lesioni che coinvolgono l'ipotalamo. Possibile, ma raro, il coinvolgimento degli altri assi endocrini: deficit di ACTH, deficit di TSH, eccesso di ADH che comporta iposodiemia di grado variabile.
- **Epilessia:** nel 6-7% dei casi, spesso sintomatica di lesioni endocraniche, raramente di lesioni disembrionoplastiche (DNET).
- **Leucemia:** il rischio di sviluppare leucemie, in particolare la leucemia mieloide cronica, è molto basso, ma sicuramente superiore a quello degli individui non affetti da neurofibromatosi tipo 1.
- **Malformazioni 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.

Forme atipiche di neurofibromatosi di tipo 1

Nell'ambito della Neurofibromatosi tipo 1 devono essere riconosciute tre condizioni peculiari, causate da mutazioni del gene NF1, ma che si differenziano dalla forma classica per avere una minor variabilità di sintomatologia.

- La **Neurofibromatosi 1 segmentale (o regionale)** è caratterizzata dalle stesse manifestazioni cliniche della NF1 classica che tuttavia sono circoscritte a una determinata regione corporea. In una parte di questi casi è dimostrabile un 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 Neurofibromatosi 1 ed è circa del 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 caffè latte, 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.
- La **Neurofibromatosi-Noonan** è caratterizzata dall'associazione del fenotipo NF1 con segni clinici tipici della sindrome di Noonan (ipertelorismo, rime palpebrali rivolte verso il basso, orecchie a basso impianto, collo corto e tozzo, stenosi polmonare). Nella maggioranza dei casi è dimostrabile una mutazione di NF1.

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 caffè latte cutanee e lentiginosi inguinale e ascellare. Allo stato attuale delle conoscenze, i soggetti con sindrome di Legius non presentano neurofibromi nè predisposizione aumentata allo sviluppo tumorale. La condizione è genetica e si trasmette con modalità autosomica dominante. È 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.

CENNI EPIDEMIOLOGICI

Colpisce 1/2000-3000 nati: il 50% sono forme familiari e il restante 50% sono nuove mutazioni. In Piemonte sono stimati circa 500 pazienti di età 0-18 anni su una popolazione di circa 700.000 soggetti. La maggior parte dei casi sono seguiti presso l'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino.

2. Raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche

CRITERI DI ACCESSO E INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

Criteri di diagnosi di NF1

La diagnosi di NF1 viene confermata dalla presenza di **almeno due dei seguenti criteri**:

- 6 o più macchie caffelatte con diametro >0.5 cm nell'infanzia e >1.5 cm nell'adulto
- 2 o più neurofibromi o un neurofibroma plessiforme
- lentiginosi atipica
- 2 o più noduli di Lisch
- glioma delle vie ottiche
- alterazioni scheletriche (tibia curva, scoliosi, displasia sfenoide)
- parente di primo grado affetto

Inquadramento diagnostico

Nel momento in cui si sospetti la presenza di una neurofibromatosi di tipo 1 occorre procedere con gli accertamenti sottoindicati:

- **Visita auxologica /pediatrica:** presso il centro di Auxologia OIRM o presso altri servizi regionali di pediatria che si occupano di NF1.
 - Esame obiettivo
 - Valutazione antropometrica (statura, peso, circonferenza cranica, stadi puberali)
 - Valutazione neurologica
 - Valutazione della pressione arteriosa
 - Valutazione dello scheletro (scoliosi, tibia curva...)
- **Visita oculistica e valutazione ortottica:** presso OIRM o presso un servizio di oculistica con esperienza pediatrica.
 - Acuità visiva
 - Fundus
 - Senso cromatico
 - Ricerca noduli di Lisch con lampada a fessura
 - Valutazione ortottica
 - Campo visivo (nel bambino collaborante)
- **Visita dermatologica:** presso OIRM o presso un servizio dermatologico con esperienza pediatrica.
 - Conta delle macchie e diagnosi differenziale con altre macchie ipercromiche (nevi congeniti, mastocitosi, forme atipiche, altre genodermatosi, ipercromie postinfiammatorie)
 - Ricerca lentiginosi atipica
 - Valutazione e conta neurofibromi cutanei e plessiformi, individuazione delle forme con rischio di trasformazione sarcomatosa
- **RMN encefalo:** presso OIRM o presso strutture con esperienza pediatrica e assistenza anestesiológica per una eventuale narcosi.
 - L'uso del mezzo di contrasto viene deciso dal radiologo in base alle immagini di base o del sospetto diagnostico
 - Permette di escludere con certezza il glioma delle vie ottiche o altre complicanze neurologiche.
 - Conferma la diagnosi di NF1 quando si evidenziano gli UBOs.
- **Ecografia addome totale e/parti molli:** presso OIRM o servizi di radiologia con esperienza pediatrica.

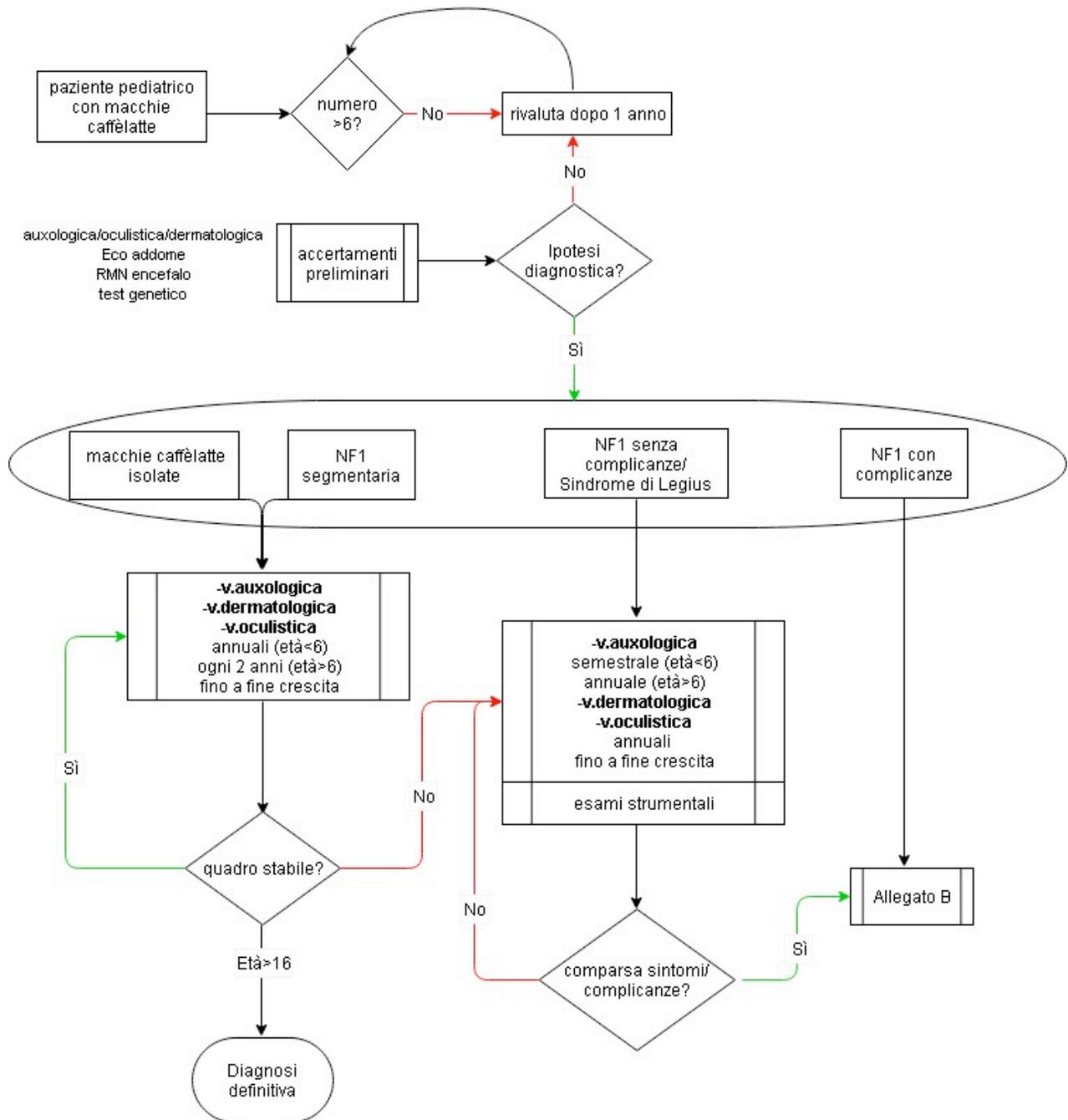
- Ecografia dell'addome: permette di escludere malformazioni e la presenza di neurofibromi profondi.
- Ecografia parti molli per la diagnosi differenziale con cisti, lipomi, adeniti ecc.
- **Consulenza genetica:** presso una Struttura di Genetica Medica o a cura dello Specialista che pone la diagnosi.
 - Permette di discutere con il paziente e i familiari la certezza della diagnosi o il sospetto diagnostico, la prognosi, il rischio di ricorrenza per altri componenti della famiglia e l'indicazione alla loro valutazione clinica e genetica.
 - Permette di valutare l'esecuzione del test **genetico per NF1 e/o SPRED1**, che viene effettuata solo in laboratori extraregionali.
 - L'analisi genetica del soggetto affetto può essere indicata per chiarire il sospetto diagnostico e/o per consentire la programmazione di nuove gravidanze e permettere l'esecuzione di una diagnosi prenatale.
 - Nei pazienti di età superiore a 5 anni che presentano solo il quadro cutaneo di macchie caffè latte e lentiginosi e storia familiare positiva per analoghe manifestazioni cliniche è generalmente indicata in prima battuta l'analisi di SPRED1.

ESENZIONE PER MALATTIA RARA

I soggetti in cui si sospetti la presenza di una neurofibromatosi di tipo 1 possono essere censiti nel registro delle malattie rare ed effettuare tutti gli accertamenti necessari in regime di esenzione. La scheda di registrazione è in questo caso temporanea e decade dopo un massimo di un anno.

Nel caso venga confermata la diagnosi di neurofibromatosi di tipo 1 (cfr. criteri di diagnosi) è possibile inserire una scheda di diagnosi definitiva. L'esenzione definitiva ha durata illimitata e copre tutte le prestazioni sanitarie incluse nei LEA, ed indicate in questo documento, necessarie per il follow-up e la cura della malattia e delle sue complicanze. Sono altresì coperte le spese per le terapie farmacologiche necessarie per la cura della malattia e delle sue complicanze.

FOLLOW-UP



- I pazienti che presentano **solo macchie caffèlatte** attualmente vengono sottoposti a visita auxologica, visita oculistica e visita dermatologica ogni anno fino ai 6 anni e ogni 2 anni fino alla pubertà. Se il quadro rimane invariato il paziente viene etichettato come **macchie caffèlatte isolate** (situazione che può essere ereditaria e trasmessa in modo AD).
- I pazienti che presentano una **NF1 segmentaria** vengono sottoposti a visita auxologica, visita oculistica e visita dermatologica ogni 2 anni fino a completamento dello sviluppo puberale.

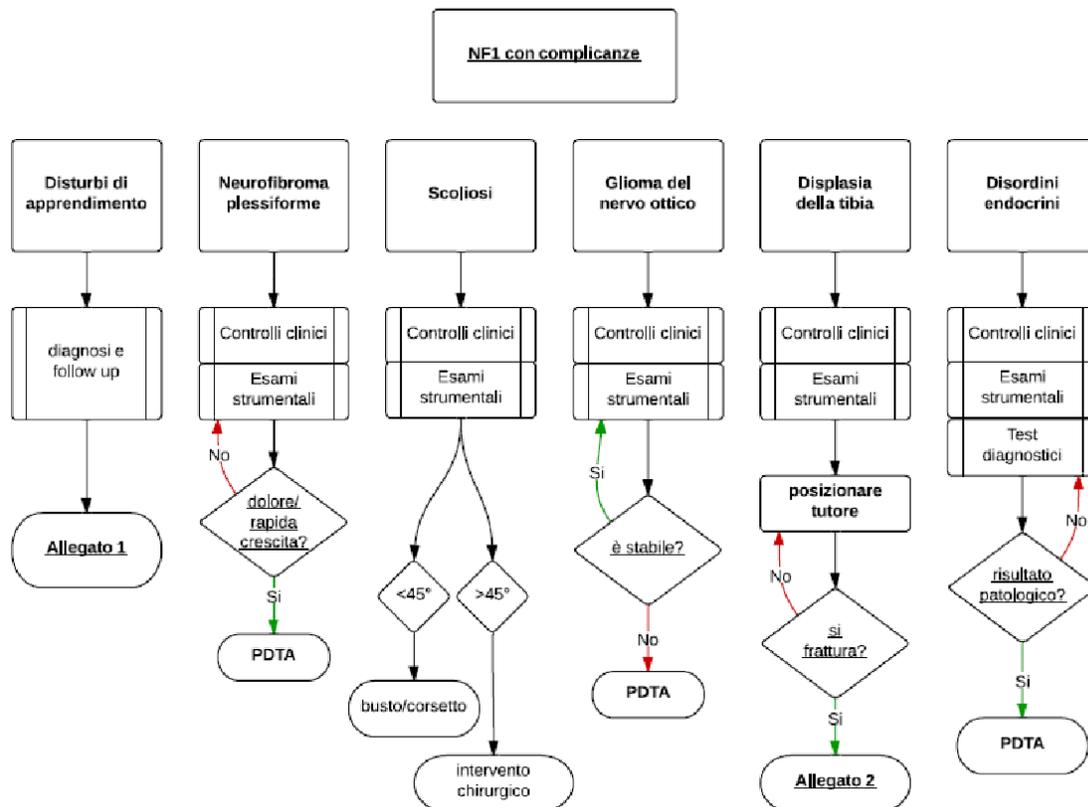
Follow up dei pazienti pediatrici con NF1 senza complicanze

Viene di seguito presentato un possibile schema di follow-up per i pazienti con **NF 1 senza complicanze**:

- **Valutazioni cliniche**
 - **Visita auxologica /pediatrica:** ogni 6 mesi fino ai 3 anni e poi annuale
 - Attenzione a acquisizioni psicomotorie, disturbi del linguaggio e di apprendimento, cefalea, vomito, prurito, dolore.
 - Valutazione antropometrica (statura, peso, circonferenza cranica, stadi puberali)
 - Esame della cute
 - Valutazione neurologica
 - Valutazione della pressione arteriosa
 - Valutazione dello scheletro (scoliosi, tibia curva).
 - **Visita oculistica e valutazione ortottica:** annuale
 - valutazione ortottica
 - visus
 - esame del fundus
 - campimetria (se collaborante)
 - ricerca dei noduli si Lisch
 - **Visita dermatologica:** annuale, al bisogno in caso di rapido accrescimento, dolorabilità, prurito persistente e localizzato.
 - **Visita NPI:** se ritardo psicomotorio o disturbi di apprendimento (vedi allegato 1).
 - **In presenza di specifiche manifestazioni cliniche:**
 - visita ortopedica
 - visita Neurochirurgica
 - visita endocrinologica
 - visita oncoematologica
 - visita ORL
 - visita cardiologica
 - visita chirurgica plastica o generale
 - visita urologica
- **Esami strumentali**
 - **PEV flash:** tra i 18 e i 24 mesi di età (per escludere glioma vie ottiche).
 - **RMN encefalo:** in presenza di sintomi o PEV alterati e comunque nel 3 anno di vita (per escludere glioma vie ottiche o altre complicanze neurologiche), da ripetere a 6 anni e a 10 anni.
 - **RMN spinale:** dopo i 10 anni o se dubbio clinico.

- **Se necessari** per complicanze o in seguito a valutazione specialistica
 - Rx arti se tibia curva
 - TeleRx colonna in ortostatismo se scoliosi
 - Ecografia addome totale
 - Ecografia parti molli (controllo crescita neurofibromi)
 - ECG + ecocardiogramma
 - Monitoraggio pressione delle 24 ore
 - RMN parti molli (controllo crescita neurofibromi e ricerca segni di degenerazione maligna)
 - RM total body (se presenti neurofibromi plessiformi)
 - Ecodoppler vasi renali (se ipertensione)
 - EEG se convulsioni
 - Potenziali del tronco o somatosensoriali (lesioni del tronco o spinali)
 - PET (ricerca metastasi ossee, indice di attività metabolica delle lesioni individuate dalla RM)
- **Esami di laboratorio**
 - In presenza di endocrinopatia (scarsa crescita o pubertà precoce) → tropine ipofisarie, ormoni tiroidei, ormoni sessuali
 - In presenza di ipertensione → catecolamine urinarie, acido idrossiindolacetico urinario, cromogranina A, aldosterone, angiotensina

Follow up dei pazienti pediatrici con NF1 con complicanze



In presenza di complicanze il follow-up clinico varia a seconda della complicanza presente.

Disturbi dell'apprendimento

Vedi allegato 1

Neurofibromi plessiformi

- visita dermatologica annuale
- ecografia parti molli annuale se lesione superficiale
- RMN ogni 1-2 anni se lesione profonda
- ecografia parti molli con mezzo di contrasto se dubbio diagnostico di degenerazione
- PET se crescita rapida o dolore spontaneo (dubbio diagnostico di degenerazione)
- asportazione chirurgica e istologico se dubbio diagnostico di degenerazione
- se degenerazione sarcomatosa (MPNST) chemioterapia e/o radioterapia secondo le linee guida nazionali e internazionali

Scoliosi distrofica

- Visita ortopedica ogni 6-12 mesi presso centri specializzati
- Teleradiografia colonna in ortostatismo in 2 proiezioni a giudizio dello specialista
- Terapia conservativa con gesso e/o corsetto se scoliosi compresa tra 25° e 45°
- RMN colonna pre-intervento correttivo
- Terapia chirurgica per scoliosi >45° (fusione vertebrale posteriore con barre di fissazione allungabili in titanio nei soggetti prepuberi, fisse in titanio a fine crescita; eventuale tempo anteriore per le curve rigide o cifoscoliotiche)

Glioma delle vie ottiche

- visita oculistica ogni 3 mesi nel 1°-2° anno, ogni 6 mesi 3°-4° anno, poi annuale
- PEV flash o pattern (nel bambino collaborante) alla diagnosi e ogni 6-12 mesi
- Campo visivo manuale e/o computerizzato (se collaborante) alla diagnosi e ogni 6 mesi nel 1°-2° anno poi annuale
- RMN encefalo + vie ottiche con contrasto ogni 3-6 mesi nel 1°-2° anno, poi annuale
- Chemioterapia secondo le linee guida del trattamento del glioma
- Bevacizumab in casi selezionati
- Durante la chemioterapia: RMN ogni 3 mesi nei primi 2 anni, ogni 4 mesi nel 3° anno, ogni 6 mesi nel 3° e 4° anno
- Trattamento chirurgico in caso di necessità di biopsia (sospetto di alto grado), in caso di grave esoftalmo o idrocefalo

Complicanze oncologiche

Tutti i pazienti con glioma delle vie ottiche o altre complicanze neurologiche o oncologiche vengono seguiti da una équipe multidisciplinare composta da: medico referente del centro specializzato, oncologo, neurochirurgo, radiologo, radioterapista, oculista, neuropsichiatra, anatomopatologo. Per ogni caso viene presa una decisione collegiale sul follow-up e la terapia secondo le linee guida nazionali e internazionali.

Disordini endocrinologici (pubertà precoce, deficit di GH)

- Visita auxologia/endocrinologica ogni 6 mesi
- Valutazione della produzione di GH con test farmacologici
- Valutazione delle gonadotropine dopo LHRH test
- Radiografia mano e polso sinistro per età ossea
- Ecografia pelvica
- Terapia con ormone della crescita (se non vi sono controindicazioni oncologiche)
- Terapia con analoghi dell'LHRH (pubertà precoce)

- Se glioma ipotalamico e/o sintomi specifici studio allargato della funzionalità ipotalamo-ipofisaria e relativa terapia

Transizione

Tutti i pazienti con NF1 confermata che raggiungono la maggiore età possono proseguire i controlli presso l'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino (SCDU Dermatologia Molinette, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino).

Follow-up nell'adulto

La presa in carico del paziente adulto consegue a:

- transizione (vedi sopra);
- sospetto diagnostico da parte del medico di base o di uno specialista: è una nuova diagnosi, talora (nel 40% dei casi) ha un familiare affetto;
- diagnosi da parte del genetista o del ginecologo in quanto paziente donna che intende procreare;
- diagnosi a posteriori in quanto ha un figlio affetto da NF1.

Complicanze nell'età adulta

- deficit cognitivi
- neurofibromi cutanei e sottocutanei (incremento, dolore)
- degenerazione di neurofibromi (15-40 anni, anche con mts polmonari), carcinoidi, tumori cerebrali, LMC
- feocromocitoma
- neurofibromi plessiformi paraspinali con evoluzione invalidante
- causa di morte più frequente: vasculopatie cardiovascolare e cerebrovascolare

I giovani adulti spesso incontrano difficoltà notevoli nello studio o nella vita sociale o lavorativa; alcuni tendono a rinviare i controlli e hanno deficit di motilità.

Da non dimenticare inoltre il considerevole rischio (20-30%) che vi siano nel corso della vita problematiche oncologiche (mediche o chirurgiche).

Per monitorare l'evoluzione della malattia occorre effettuare dei controlli:

- **Follow-up clinico in relazione alle complicanze**
- **Controlli ematochimici annuali:** emocromo con formula, ormoni tiroidei.
- **Controlli pressori mensili**
- **Controlli strumentali**
 - ETG addome completo + tiroide: ogni 2 anni.
 - RMN encefalo + midollo: ogni 2 anni.

3 BIBLIOGRAFIA

- Tonsgard JH: "Clinical manifestations and management of Neurofibromatosis type 1". Semin Ped Neurol 13:2-7, 2006.
- Ferner RE: "Neurofibromatosis1". Europ J Hum Genet 15:131-138, 2007
- Ferner RE, Huson SM, Thomas N: "Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1". J Med Genet. 44:81-8, 2007
- Listernick R, Ferner R, Liu GY, Gutmann DH: "Optic pathway gliomas in neurofibromatosis 1: controversies and recommendations".
- Ruggieri M, PascualCastroviejo I, Di Rocco C: "Neurocutaneous disorders". 2008 Springer-Verlag Wien.

4 REDAZIONE DEL DOCUMENTO

Coordinatori:

- Silvia Vannelli – SS Auxologia - OIRM – AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Ambra Bonvicino, Sandra Ubertalli Ape - SCU Dermatologia - Molinette - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Partecipanti al gruppo tecnico:

- Gabriella D'Alonzo, Enrico Onnis - Servizio di Oculistica – OIRM – AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Paola Coppo – Servizio di Dermatologia – OIRM – AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Paola Peretta, Paola Ragazzi, Pierpaolo Gaglini, Christian Carlino – SC Neurochirurgia - OIRM – AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Maria Eleonora Basso, Fabio Timeus – SC Oncoematologia e Centro Trapianti – OIRM – AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Loredana Farinasso – SC Pediatria I Ematologia – OIRM – AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Isabella Morra, Alessandra Linari – SC Anatomia Patologica – OIRM – AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Bianca Bassi, Giorgio Capizzi, Roberta Vittorini – SCU Neuropsichiatria – OIRM – AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Gianpaolo Di Rosa, Guido Masi, Bianca Santoro – SC Radiologia – OIRM – AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- JurgenSchleef, Elisabetta Teruzzi, Ernesto Pepe - SC – Chirurgia – OIRM – AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Emilio Merlini - SC Urologia – OIRM – AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Giovanni Battista Ferrero – SS Genetica – OIRM – AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Antonio Andreacchio – SC Ortopedia – OIRM – AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Roberto Lala, Andrea Corrias, Silvia Einaudi, Patrizia Matarazzo – SS Endocrinologia – OIRM – AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Giulia Ferro - Direzione sanitaria Assistenti Sociali – OIRM – AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Paolo Tavormina, Annalisa Enrico, Daniele Di Iorio – SS Dipartimentale ORL – OIRM – AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Roberto Bonaudo, Licia Peruzzi, Maria Gabriella Porcellini, Rosanna Coppo – SC Nefrologia – OIRM – AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Enrica Amasio – SC Otorinolaringoiatria - AO Maria Vittoria Torino
- Fabrizio Trucchi – SC Ortopedia – Ospedale Mauriziano Torino

- Patrizia Defabianis – SCU Riabilitazione orale, protesi maxillo-facciali e implantologia dentale - Molinette - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Elena Gaidolfi - Servizio Neuroradiologia - CDC Torino
- Francesco Papalia – Servizio Neuroradiologia – LARC Torino
- Sergio Duca – Servizio Neuroradiologia – Ospedale Koelliker Torino
- Bruno Oldani – SC Oculistica – Ospedale Mauriziano Torino
- Chanda Cavallini – Centro di Ortottica - Clinica Oculistica Ospedale Oftalmico Torino
- Barbara Pasini, Enrico Grosso, Carlo Arduino, Guido CasalisCavalchini, Valeria Giorgia Naretto,
- Andrea Zonta - SCU Genetica Medica – Molinette - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Stefano Bruschi, Paolo Bogetti, Giacomo Datta, Marco Fraccalvieri, Roberto Pedrale, Maria Alessandra Bocchiotti, Elisabetta Baglioni, Rodolfo Gunetti - SC Chirurgia Plastica e Ricostruttiva Universitaria, Molinette, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Ezio Ghigo, Roberta Giordano, Andrea Benso - SC Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo DU - Molinette AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Giuliano Faccani, Carola Juneman Neurologa, Antonio Melcarne Neurochirurgo, Mario Cacciacarne Neurochirurgo, Barbara Massa Micon Neurochirurgo, Andrea Limberti Neuropsicologo - SC Neurochirurgica, CTO-M.Adelaide - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Maria Consuelo Valentini, Maurizio Cogoni, Laura Lequio - SC Neuroradiologia - CTO-M.Adelaide, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Maurizio Stella - SC Chirurgia Plastica – CTO-M.Adelaide - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Mario De Marchi, Daniela Giachino, Maria Teresa Ricci, Giorgia Mandrile - SSD Genetica Medica - AOU San Luigi Gonzaga Orbassano
- Federico Maria Grignolo, Federica Machetta – UOADU Clinica Oculistica – Ospedale Oftalmico – Torino
- Gianni Bona, Simonetta Bellone, Antonella Petri – SC Pediatria – AOU Ospedale Maggiore della Carità Novara
- Maurizio Norat, Stefano Veglio, Francesco Gualco - SC Dermatologia - AUSL Valle d'Aosta - Ospedale Umberto Parini Aosta
- Stefano Calzolari - SC di Neuropsichiatria - Ospedale Santa Croce e Carle Cuneo
- Antonella Peduto - SC Pediatria - Ospedale Santa Croce e Carle Cuneo
- Marco Rolando, Paolo Negro - SC Neuropsichiatria – ASL Pinerolo
- Livio Vivalda - SC di Pediatria - Ospedale di Mondovì
- Gabriella Gattero, Alessandro Ciuti - SC Neuropsichiatria - ASL TO5 Moncalieri
- Marina Patrini – SC Neuropsichiatria - ASL CN2 Ospedali San Lazzaro di Alba- Santo Spirito Brà
- Carlo Alberto Zambrino – SC Neuropsichiatria - ASL Novara
- Lorenza Bondonio, Irene Barbicinti – SC Neuropsichiatria – ASL TO2 Nord
- Roberto Manzoni, C. Barbera - SC Dermatologia – Ospedale di Biella
- Cinzia Peruzzi – SC Neuropsichiatria – AOU Ospedale Maggiore della Carità di Novara

5 AGGIORNAMENTI

Gli aggiornamenti periodici della raccomandazione saranno resi disponibili sul portale della rete interregionale per le malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta – <http://www.malattierarepiemonte.it>

6 ALLEGATI

Allegato1: Valutazione Neuropsichiatrica Infantile

Si ritiene fondamentale monitorare il benessere psicofisico del paziente nel corso di tutta l'età evolutiva e, qualora il pediatra o il medico di famiglia o altri specialisti che effettuano controlli periodici dei pazienti con NF 1 ne ravvisino il motivo, è da raccomandare l'invio allo specialista Neuropsichiatra Infantile (NPI) della Struttura di competenza territoriale, finalizzato a valutare e decodificare i disturbi specifici e le problematiche correlate ai diversi periodi della vita di questi pazienti.

La diagnosi dei disturbi nelle aree linguistica, della motricità visuo spaziale e cognitiva in età pre-scolare è fondamentale per individuare precocemente i segni precursori di disturbi dell'apprendimento nelle età successive. Inoltre in questi pazienti la cronicità della malattia, l'impatto estetico, l'incerta evoluzione clinica, i possibili disturbi della sfera emotivo/ comportamentale, quali ADHD o aspetti di ritiro correlati alla scarsa fiducia in sé, costituiscono il substrato su cui potrebbe svilupparsi un disturbo psicopatologico.

Infatti la malattia genetica cronica, soprattutto in età adolescenziale, può influenzare talora anche in modo pervasivo la qualità di vita dell'adolescente che spesso si percepisce diverso dai coetanei.

La presa in carico NPI prevede a sua volta una multidisciplinarietà che può coinvolgere altre figure di specialisti quali terapisti della neuropsicomotricità dell'età evolutiva, logopedisti psicologi, fisiatristi coinvolti su diversi fronti, fin dall'età pre-scolare, per prevenire e contenere le complicanze della patologia.

Qualora si ravvisi una necessità correlata a disturbi prassici o del linguaggio durante la frequenza della scuola dell'infanzia, ma anche nei primi anni della scuola primaria, è necessario intervenire il più precocemente possibile per l'impostazione di un programma di abilitazione personalizzato, da riadattare periodicamente, al fine di attenuare le componenti disprassiche, che possono interferire sull'apprendimento di lettura, scrittura e calcolo, per migliorare le abilità di motricità fine, la coordinazione oculo-motoria, la fluidità del tratto grafico, l'organizzazione spazio-temporale. È opportuno supportare il bambino con un programma di arricchimento strumentale e considerare in ambito scolastico la presenza di Bisogni Educativi Speciali, come previsto dalla legislazione nazionale e regionale per i soggetti affetti da Disturbi specifici di apprendimento e disturbi del comportamento (ADHD, condotta, ecc.).

È importante fornire man mano al paziente strumenti di maggior consapevolezza e di possibilità di elaborazione relativamente ai vissuti di malattia, per consentirgli di condividerli con le figure adulte di riferimento, sia in famiglia sia in ambito scolastico. Oltre i 14 anni di età è opportuno che vengano intrapresi contatti anche con il medico di medicina generale affinché anch'egli possa mantenere una visione complessiva sullo stato clinico del paziente.

La visita Neuropsichiatrica Infantile è indicata qualora si evidenzino i seguenti disturbi evolutivi in varie aree dello sviluppo qui schematizzate.

La visita Neuropsichiatrica infantile è indicata nei seguenti casi:

- A 4 mesi non vi è controllo anti-gravitario del capo
- A 9 mesi non vi è la stazione seduta autonoma, se non fa il gesto del "ciao" su sollecitazione dei genitori, non cerca l'oggetto nascosto
- A 10 mesi non sorride, non vocalizza, non riconosce la voce, non emette suoni sillabici (lallazione), non assume comportamenti che richiamino l'attenzione su di se e non gattona
- A 16 mesi non vi è la deambulazione autonoma
- A 18 mesi non produce le prime parole, e non emette suoni onomatopeica

- A 20 mesi non nomina ed indica, ripete parole udite, parola-frase
- A 24 mesi non compone frasi semplici, vocabolario di oltre 20 parole
- Dopo i 3 anni non ha il controllo degli sfinteri, non struttura una frase completa, non utilizza un vocabolario sufficientemente ricco, non sale e scende le scale da solo
- Nel corso del 5° anno di vita non ha eloquio fluido, non riesce a soffermare l'attenzione su giochi sedentari o a tavolino. Se presenta difficoltà nella manualità e disturbi prassici
- Nel corso della scuola primaria presenta difficoltà scolastiche a livello di rendimento o di integrazione con i pari
- Presenta sintomi di impulsività, irritabilità, disattenzione per 6 mesi continuativi o più e manifestatisi sia in ambito familiare sia scolastico sia nelle relazioni con i pari, con interferenza funzionale significativa (scuola, tempo libero, famiglia, relazioni sociali, ecc.)
- Nei periodi di passaggio alla scuola media e alla scuola superiore presenta modificazione del comportamento, dell'umore, disturbi del sonno e se vi è un calo del rendimento scolastico.

In situazioni particolari in cui il paziente presenti delle urgenze o necessiti di ricovero è possibile contattare il Neuropsichiatria Infantile Ospedaliero, Negli altri casi il bambino può essere seguito dalle neuropsichiatriche infantili territoriali.

Protocollo diagnostico con test standardizzati per la diagnosi di disturbi dello sviluppo, prassici, linguistici, cognitivi e psicopatologici in NF1

Sviluppo dai primi mesi al 3 anno	Scala Bayley-III
Abilità intellettive	Matrici progressive di Raven (CPM,SPM) Scale WPPSI-III, WISC-IV
Linguaggio	TVL (3-6 a.) TROG-2 (dai 4 anni)
Valutazione neuropsicologica	BVN 5-11 e 12-18
Abilità motorie	ABC movement (4-12)
Abilità visuo-spaziali	TPV
Memoria visuo-spaziale	Figura di Rey B e A
Letto-scrittura	Prove di Lettura MT per scuola primaria, secondaria, avanzate Prove di scrittura MT
Abilità aritmetiche	AC-MT (6/11- 11/14) MT avanzate 2
Comportamento e ADHD	CBCL (Child Behavior Check List) Scale di Conners
Disturbi psicopatologici	K- SADS- PL

La conferma di disturbi dello sviluppo o di possibili o accertati disturbi dell'apprendimento o psicopatologici comporta, a seconda delle necessità e dell'età del paziente, la presa in carico neuropsichiatrica, psicologica, riabilitativa- fisioterapia, logopedica da parte delle strutture specialistiche dell'ASL di riferimento territoriale.

Ciascuno degli specialisti effettuerà in corso di valutazione e trattamento ulteriori verifiche atte alla comprensione e alla cura delle problematiche del paziente.

Riferimentibibliografici:

- Hancon C., Iannuzzi S., Chaix Y.: Behavioural and cognitive phenotypes in children with neurofibromatosis type 1 (NF1): Thelink with the neurobiological level. Brain & Development 33 (2011) 52-61.
- Krab L, De Goede-Bolder A, Femke K, Aarsen et al.:Effect of simvastatin on cognitive functioning in children withneurofibromatosis 1 : a randomized controlled trial Jama 2008;300(3):287-294.

- Hyman SL, Shores A, North KN.: Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder. *DevMed Child Neurol* 2006;48:973-7.
- Descheemaeker MJ, Ghesquiere P, Symons H, Fryns JP, Legius E.: Behavioural, academic and neuropsychological profile of normally gifted neurofibromatosis type 1 children. *J Intellect Disabil Res* 2005;49:33-46
- Test: Giunti O.S. ed. Firenze, Erikson ed. Trento

Allegato 2: terapia tibia curva e pseudoartrosi

Una volta formulata la diagnosi di tibia curva (è presente di solito anche l'interessamento del perone) 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 prevenendo lo sviluppo di deformità.

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

1. la curvatura è di per sé 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 comunque il rischio di non consolidazione dell'osso patologico (vedi trattamento della pseudoartrosi congenita).

Al termine della crescita sono comunque spesso presenti deformità residue (ipo o ipermetria, piede valgo pronato, varo procurvazione) che possono richiedere la correzione chirurgica.

Trattamento in caso di pseudoartrosi

Ci sono almeno 3 differenti classificazioni per la pseudoartrosi. La più utilizzata è quella di Boyd e Anderson.

Il tipo radiografico è solo moderatamente correlato alla risposta al trattamento. Lasciata al suo destino non vi è possibilità di guarigione. Il trattamento di questa forma è tra i più difficili di tutta la chirurgia ortopedica. Alta è la percentuale di insuccessi.

Il trattamento ha lo scopo di asportare l'area amartomatosa, favorire la consolidazione, evitare le rifratture, correggere l'angolazione, equalizzare la lunghezza. Si è osservato un certo miglioramento a ridosso della pubertà. Raramente vi è il ricorso all'amputazione.

Il trattamento chirurgico locale consiste nell'asportazione del manicotto periostale che avvolge e costringe la lesione, nell'apporre 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.

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.

Nel corso degli anni numerose tecniche sono state messe a punto: l'utilizzo di perone vascolarizzato, la sintesi con chiodi endomidollari, fissatore esterno circolare.

Recentemente Paley ha introdotto una nuova tecnica che combina un trattamento farmacologico con BMP (Bone Morphogenetic Protein) e infusione di bifosfonati alla tecnica chirurgica. Questa metodica ha diminuito l'incidenza di rifratture ed accelerato la guarigione dell'osso.

Paley riporta una guarigione della pseudoartrosi in 3-4 mesi e nessun caso di rifrattura in una casistica di oltre 15 casi con follow up medio superiore ai 2 anni. Questi ha introdotto 4 significative innovazioni nella tecnica chirurgica:

- A) Crea un'unione tra perone e tibia a rinforzare la tibia
- B) L'utilizzo di BMP tra gli innesti ossei a circondare il sito di unione tra perone e tibia
- C) L'utilizzo di bifosfonati per infusione endovenosa 1 settimana prima dell'intervento e al momento della rimozione del fissatore esterno
- D) L'accoppiamento di un mezzo di sintesi endomidollare al fissatore esterno circolare

L'utilizzo del BMP presenta un rischio potenziale per l'innescare di processi cancerogeni a carico dell'osso. Tale evenienza seppur mai verificatasi deve essere considerata e discussa in sede di trattamento e Paley riporta questa situazione come una di quelle su cui un consenso quanto mai informato si rende necessario al momento dell'intervento chirurgico.

Al momento attuale dai dati che emergono dalla Letteratura, la metodica di Paley (che ripetiamo consiste in: resezione dell'amartoma, inserzione di periostio prelevato dall'ala iliaca, inserzione di osso autologo, inchiodamento endomidollare, fissatore esterno, sintesi tibio-peroneale, BMP e bifosfonati) sembra essere quella che offre le maggiori possibilità di successo per la cura della pseudoartrosi congenita di tibia.