

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

*Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:*

**NEUROFIBROMATOSI TIPO I**  
**(malattia afferente al gruppo Neurofibromatosi)**  
**Codice di esenzione RBG010**

### **Definizione**

La neurofibromatosi tipo 1 (NF1) è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante con prevalente interessamento neurocutaneo e possibili complicanze multisistemiche, in particolare oculistiche, ortopediche, neurologiche, oncologiche e internistiche.

L'incidenza alla nascita è pari a 1 su 2.500-3.000 e la prevalenza è stimata intorno a 1 su 2.000-4.000; è una condizione panetnica e colpisce in egual misura maschi e femmine.

Sulla base dei dati di prevalenza, la popolazione NF1 stimata in Lombardia ad oggi è pari a circa 3.300 soggetti affetti.

In circa il 50% dei casi la condizione è ereditata da un genitore, anch'esso affetto; nella restante porzione i soggetti affetti sono gli unici del loro nucleo familiare (casi sporadici o de novo).

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

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

### **Popolazione a cui rivolgersi (criteri d' ingresso)**

*Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi.*

*Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99*

Pazienti in età pediatrica o adulta che presentino:

A) uno o più criteri tra quelli stabiliti dalla National Institutes of Health (NIH) Consensus Conference (1988) anche in forma parziale (vedi paragrafo "Criteri diagnostici");

B) segni suggestivi per la condizione, non compresi tra i criteri diagnostici. In particolare, ci si riferisce alla presenza di:

- familiarità per NF1 (fino al secondo grado di parentela),
- lesioni iperintense nelle immagini pesate in T2 alla Risonanza Magnetica Nucleare - RMN (UBOs: unidentified bright objects),
- tumori glomici sottoungueali multipli.

## **Criteria diagnostici**

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

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

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

La condizione presenta un'ampia variabilità di manifestazioni cliniche sia in ambito intra- che interfamiliare, con la possibilità di forme sfumate.

### A livello cutaneo:

- CAL: lesioni maculari, non rilevate, generalmente a margini netti, grandi da pochi mm a più di 10 cm, si hanno nel 95%-99% dei pazienti. Per porre diagnosi le macchie devono essere di dimensioni > 5 mm nell'età infantile e > 15 mm nei soggetti in età postpuberale;
- lentiginosi (freckling): lesioni simili alle macchie caffè-latte ma di dimensioni di molto inferiori; interessa circa l'85% dei pazienti. L'aspetto è simile a quello della lentiginosi solare, tuttavia le lesioni si localizzano in maniera caratteristica in zone non foto-esposte, in particolare prevalentemente a livello delle ascelle e all'inguine (di solito bilateralmente) o alla base del collo. L'esordio e lo sviluppo di queste caratteristiche sono compresi tra la nascita e l'adolescenza;
- neurofibromi cutanei: tumori benigni policlonali, interessano fino al 99% dei pazienti; si caratterizzano per essere noduli leggermente rilevati o francamente peduncolati, molli, in genere di piccole dimensioni e interessanti solo il piano cutaneo. I neurofibromi nodulari (sottocutanei) sono decisamente più rari di quelli cutanei, manifestandosi con una frequenza di circa il 5%; si caratterizzano per essere mobili rispetto alla cute e ai piani profondi. I neurofibromi cutanei e sottocutanei insorgono solitamente nel periodo adolescenziale e nell'età adulta e aumentano di dimensioni nelle donne durante la gravidanza;
- neurofibromi plessiformi: lesioni di consistenza molle, a margini mal definiti e dimensioni variabili da pochi centimetri a un'intera area del corpo. Si tratta di tumori che crescono lungo il decorso dei nervi e in taluni casi possono includere molteplici branche e plessi nervosi; si rilevano clinicamente in circa il 30% dei soggetti affetti da NF1, ma con l'ausilio delle tecniche di immagine si rilevano nel 50% circa dei casi; in rari casi (2-5%) si può

verificare una trasformazione in tumori maligni delle guaine nervose periferiche (Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors = MPNST). I neurofibromi plessiformi sono ritenuti lesioni congenite e possono rendersi manifeste subito dopo la nascita o nella prima infanzia; la crescita delle dimensioni può verificarsi in tutto l'arco della vita.

#### A livello oculare:

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

#### A livello del sistema nervoso centrale (SNC):

- glioma delle vie ottiche: si tratta di una neoplasia gliale di basso grado (astrocitomapilocitico) che interessa fino al 15-20% dei bambini con NF1, insorgendo usualmente entro la prima decade con un picco tra i 4 e i 5 anni; interessa solitamente uno o, più raramente, entrambi i nervi ottici e/o il chiasma; il decorso è generalmente benigno con crescita lenta o nulla e con possibilità di regressioni spontanee; nella maggior parte dei casi rimane asintomatico. Solo una proporzione variabile da un terzo alla metà dei casi sviluppa sintomi, rappresentati da proptosi, difetti dell'acuità visiva, difetti campimetrici, disfunzione pupillare, ridotta visione dei colori, pallore od edema della papilla del nervo ottico; in caso di coinvolgimento dell'ipotalamo e/o del III ventricolo da parte della lesione neoplastica, possono insorgere rispettivamente pubertà precoce e/o segni di ipertensione endocranica da idrocefalo. Alla RMN dell'encefalo il glioma delle vie ottiche si presenta come una lesione con netta presa di contrasto.

#### A livello scheletrico:

- incurvamento o pseudoartrosi delle ossa lunghe: si verifica in circa il 2% dei pazienti in particolare a carico della tibia, in genere entro il primo anno di vita;

- displasia dello sfenoide: interessa meno dell'1% dei pazienti; la lesione è di solito congenita, ma i sintomi che la caratterizzano possono manifestarsi anche in seguito, fino ai 3 anni di età.

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

- la NF1 segmentale (o a mosaico): è caratterizzata dalle stesse manifestazioni cliniche e dalle medesime alterazioni genetiche, che tuttavia sono circoscritte a una determinata regione corporea. La patogenesi di questa forma è infatti il mosaicismo somatico, cioè la presenza di una mutazione del gene NF1 solo nelle cellule del distretto colpito. La prevalenza stimata è inferiore a quella della NF1 ed è circa 1/36.000-40.000, anche se esistono forme limitate a segmenti corporei così ristretti da poter sfuggire all'osservazione clinica;

- la NF1 spinale: è caratterizzata dalla presenza di macchie CAL in assenza di altre caratteristiche cutanee della condizione, a cui si associa la presenza di neurofibromi che si sviluppano lungo le radici dei nervi spinali.

#### Diagnosi differenziale

Le principali manifestazioni della neurofibromatosi, seppur fortemente caratteristiche, possono presentarsi anche nell'ambito di altri contesti sindromici, e specialmente quando i criteri diagnostici non sono

completamente soddisfatti, è necessario considerare una possibile diagnosi differenziale.

Nel corso dell'infanzia una condizione clinica che può essere facilmente confusa con la NF1 è la Sindrome di Legius o Sindrome NF1-like; si tratta di una entità nosologica recentemente identificata le cui manifestazioni cutanee, macchie CAL e freckling inguinale e ascellare sono sovrapponibili a quelle della NF1. Allo stato attuale delle conoscenze, i soggetti con sindrome di Legius non manifestano neurofibromi né predisposizione allo sviluppo tumorale, più comunemente sono presenti disturbi specifici dell'apprendimento, disturbo dell'attenzione/iperattività, ritardo del linguaggio.

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.

Altre condizioni che, nell'età pediatrica, entrano in diagnosi differenziale per la presenza di macchie cutanee color caffè-latte sono: la sindrome di McCune Albright (codice di esenzione RNG060), l'anemia pancitopenia di Fanconi, le sindromi da deficit costituzionale di riparazione del mismatch (CMMRD), le altre condizioni correlate a mutazioni nei geni del pathway di RAS (ad es. Sindrome di Noonan - codice di esenzione RN1010).

Nell'adulto è più comune che la diagnosi differenziale si ponga con la Neurofibromatosi tipo 2 (NF2) e la Schwannomatosi caratterizzate dallo sviluppo di multipli schwannomi, non raramente confusi con i neurofibromi.

La Neurofibromatosi tipo 2 (NF2) è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante causata da mutazioni del gene NF2, con incidenza alla nascita di 1 su 40.000-60.000. Gli schwannomi vestibolari, spesso bilaterali, costituiscono la manifestazione clinica peculiare della NF2 ed insieme ai meningiomi (spesso multipli) ed alla cataratta precoce definiscono i principali criteri diagnostici; i pazienti spesso sviluppano schwannomi degli altri nervi cranici o dei nervi periferici, a livello cutaneo possono manifestarsi schwannomi o neurofibromi.

L'esordio è raro nell'infanzia, e si verifica abitualmente tra i 20 ed i 30 anni con sintomi legati all'interessamento dell'VIII nervo cranico: vertigini, disturbi dell'equilibrio, acufeni e perdita dell'udito.

La Schwannomatosi ha un'incidenza sovrapponibile a quella della NF2, ed è caratterizzata dalla comparsa di schwannomi multipli dei nervi periferici e spinali, più raramente sono interessati i nervi cranici, il coinvolgimento del nervo vestibolare è raro, mai bilaterale. Il dolore o la presenza di una massa palpabile asintomatica costituiscono la modalità di esordio più comune, che si verifica nell'età adulta tra i 20 ed i 40 anni. Anche la Schwannomatosi è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante, due sono i geni associati alla malattia: SMARCB1 ed LZTR1.

## ELEMENTI CLINICI

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

## DATI LABORATORISTICI

Non applicabile.

## ELEMENTI STRUMENTALI

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

- valutazione dermatologica,
- valutazione oculistica con esame con lampada a fessura e/o fotografia fundus (autofluorescenza - AF + infrarosso - IR),
- ecografia addome superiore e inferiore,
- RMN encefalo,
- RMN rachide,
- Rx arti inferiori,
- ecografia tessuti molli.

## ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

Analisi molecolare del gene NF1 mediante NGS, retrotrascrizione RNA e successivo sequenziamento e/o MLPA (vedi Appendice III).

## NOTA

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

## ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

Fanno parte della condizione altre caratteristiche cliniche comuni e complicanze che devono essere considerate nella valutazione diagnostica. Così come le problematiche cliniche che costituiscono i criteri clinici della condizione hanno un esordio età dipendente, anche l'insorgenza delle complicanze ha un'incidenza diversa nelle differenti età. In Appendice IV sono riportate le età di insorgenza e le frequenze relative delle principali caratteristiche cliniche e complicanze in NF1.

### Coinvolgimento sistema nervoso:

- problemi della sfera cognitiva. Nel 30-60% dei casi sono descritte specifiche difficoltà di apprendimento, mentre è rara l'incidenza di deficit intellettivo importante (inteso come Quoziente Intellettivo - QI < 70);
- UBOs (Unidentified Bright Objects). Segno comune e specifico sono le lesioni iperintense nelle immagini pesate in T2 alla RMN encefalo. Sono presenti dal 43% al 93% dei bambini affetti da NF1 e sono tipicamente assenti nei primi 2 anni di vita; aumentano di numero e dimensioni fino all'età di 12 anni e sono raramente osservati nei pazienti con età superiore a 20 anni. Presenti in più del 60% degli individui affetti. Si presentano come formazioni ovali o tondeggianti, clinicamente asintomatiche e prive di effetto-massa, di dimensioni variabili da alcuni millimetri ad alcuni centimetri, uni- o bilaterali con disposizione asimmetrica e generalmente localizzate nel talamo, nei gangli della base, nella capsula interna, nel cervelletto o nel tronco cerebrale;
- tumori cerebrali. E' 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'astrocitomapilocitico e il

decorso è per lo più benigno con crescita lenta e possibilità di regressioni spontanee. Inoltre sono descritti gliomi cerebellari e cerebrali che tendono a presentare una maggiore aggressività rispetto a quelli del tratto ottico-chiasmatico e del tronco encefalico. Nei pazienti di età superiore ai 10 anni la prevalenza di gliomi di alto grado è aumentata di 50-100 volte rispetto alla popolazione generale. A differenza dell'età infantile, questi tumori tipicamente insorgono in regioni diverse dal chiasma ottico e hanno caratteristiche molecolari differenti rispetto a quelli insorti in soggetti senza la neurofibromatosi 1;

- epilessia nel 6-7% dei casi, spesso sintomatica di lesioni endocraniche, raramente lesioni neuroepiteliali disembrionoplastiche (DNET);
- Idrocefalo: nell'1,5% dei pazienti, da stenosi dell'acquedotto di Silvio su base malformativa o a causa di una neoformazione.
- neuropatia da neurofibromatosi. Interessa l'1,3% dei pazienti con NF1; si tratta di una lieve neuropatia distale e simmetrica, assonale, prevalentemente sensitiva;
- incidenza di Sclerosi Multipla nella popolazione adulta NF1 superiore a quella della popolazione generale, anche se non è noto l'esatto valore;
- problemi cerebro-vascolari sono riportati nel 2,5%-6% dei soggetti con NF1 e includono stenosi dell'arteria carotide interna od altre arterie cerebrali, aneurisma, Malattia Moyamoya.

#### Coinvolgimento apparato scheletrico:

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

#### Tumori maligni:

- il rischio di sviluppare leucemie, in particolare la leucemia mieloide cronica e altre sindromi mielodisplastiche è molto basso, ma sicuramente superiore a quello degli individui non affetti da NF1;
- le donne con NF1 hanno un rischio aumentato di cinque volte di sviluppare un tumore della mammella prima dell'età di cinquant'anni e in generale un rischio di sviluppare il tumore della mammella aumentato di 3,5 volte;
- la prevalenza del rhabdomyosarcoma è di circa 20 volte aumentato nei pazienti con NF1 rispetto alla popolazione generale (0,5%);
- in alcuni rari casi si possono avere manifestazioni gastroenteriche da GIST (Gastro Intestinal Stromal Tumor), carcinoidi, neurofibromi, paragangliomi o ganglioneuromi intestinali;
- nel 2% dei casi, in età adulta può svilupparsi un feocromocitoma;
- tumori maligni delle guaine dei nervi periferici (Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors - MPNST): il rischio di sviluppare un MPNST è pari all'8-13% per tutto l'arco della vita, il picco di incidenza è tra i 20 e i 35 anni. Nei pazienti con NF1 si manifestano ad un'età più precoce e hanno una prognosi più infausta rispetto alla popolazione generale.

Generalmente originano da neurofibromi plessiformi pre-esistenti; talvolta originano da neurofibromi che non sono rilevabili all'esame clinico, perché profondi o interni.

#### Coinvolgimento apparato cardiovascolare:

- problemi cardiovascolari si osservano nel 2% dei soggetti con NF1, in particolare stenosi dell'arteria polmonare;
- nel 4-6% dei casi si sviluppa ipertensione arteriosa che nella maggior parte dei casi è di tipo essenziale, ma deve essere considerato che può essere associata a stenosi dell'arteria renale, soprattutto quando insorge nell'età infantile, o a feocromocitoma.

#### Disordini della sfera endocrina:

- pubertà precoce: presente fino al 40% dei casi di bambini con neoplasia del tratto chiasmatico e coinvolgimento dell'ipotalamo e nel 3% dei bambini con NF1 senza glioma delle vie ottiche;
- ipovitaminosi D: più frequente rispetto alla popolazione generale è il rilievo di insufficienti o carenti livelli sierologici di 25-idrossi-Vitamina D;
- osteoporosi: più frequente rispetto alla popolazione generale, insorge in età più precoce e può avere un decorso evolutivo.

#### Coinvolgimento apparato respiratorio:

- malattia polmonare diffusa (DLD) presente nel 10-20% nei pazienti adulti affetti da NF1, con rapporto maschi/femmine = 2:1 e un range di età alla diagnosi tra i 30 e i 50 anni (più precoce nei fumatori). L'eziologia non è ancora definita, ma sembrano concorrere processi infiammatori.

### CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO DA NON CERTIFICARE

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

#### **Criteri Terapeutici**

*Per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici, consultare le specifiche disposizioni regionali in materia: " [Percorso condiviso per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici](#) ".*

*Si ricorda inoltre che l'utilizzo di farmaci off-label, oltre che nel rispetto delle disposizioni specifiche, potrà avvenire solo nei casi in cui siano soddisfatte tutte le seguenti condizioni:*

- 1) il paziente non può essere trattato utilmente con medicinali già approvati;*
- 2) assunzione di responsabilità da parte del medico prescrittore;*
- 3) acquisizione del consenso informato da parte del paziente o del legale rappresentante.*

#### TERAPIE MEDICHE

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

#### Nuovi approcci terapeutici

I più recenti approcci farmacologici alla Neurofibromatosi 1 sono volti a cercare di intervenire sul meccanismo

fisiopatologico della condizione stessa e delle sue complicanze. Poiché la neurofibromina è un inibitore negativo della via di trasduzione del segnale Ras, numerosi studi preclinici hanno identificato in “MEK” (un componente della cascata di segnalazione Ras-Raf-MEK-ERK) un potenziale bersaglio terapeutico per i tumori NF1-correlati, in particolare per i neurofibromi plessiformi. Tra i diversi farmaci testati che agiscono con questo meccanismo (MEK-inibitori), ad oggi il selumetinib (AZD6244) è quello che, dopo gli studi di fase 1 e 2, sembra aver dato i risultati più incoraggianti nel determinare una inibizione della crescita e una riduzione del volume di neurofibromi plessiformi in pazienti pediatrici. Selumetinib ha ad oggi ottenuto la designazione di farmaco orfano dalla Food and Drug Administration (FDA) e dall'Agenzia europea del farmaco (EMA) per i pazienti pediatrici con neurofibromi plessiformi inoperabili.

## TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

*In casi selezionati lo specialista del Presidio RMR può prescrivere l'impiego di trattamenti non farmacologici (dispositivi medici, integratori, prodotti destinati ad una alimentazione particolare) qualora gli stessi siano inclusi nei LEA o, se extra-LEA, nel PDTA condiviso a livello regionale.*

## INTERVENTI CHIRURGICI

Per quanto riguarda i trattamenti chirurgici, di seguito vengono indicate le diverse tipologie di intervento volte alla correzione/rimozione delle diverse complicanze che possono associarsi a NF1 (neurofibromi cutanei/sottocutanei/plessiformi; tumori glomici; operazioni ortopediche per la scoliosi e per le complicanze a carico degli arti inferiori).

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

## PIANO RIABILITATIVO

*Per consentire l'erogazione delle cure, secondo Progetti Riabilitativi ad hoc, ai cittadini affetti da malattie rare esenti contenute nell'apposito elenco ministeriale, il medico specialista del Presidio di Rete può redigere l'apposita Scheda per la stesura del Progetto Riabilitativo Individuale (anche in deroga alle limitazioni previste sul numero dei trattamenti).*

Fondamentali, in special modo in ambito pediatrico, sono l'assistenza riabilitativa di tipo logopedico, psicologico e fisioterapico.

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

## **Aspetti assistenziali**

L'Associazione di riferimento sul territorio regionale per i pazienti è l'Associazione Neurofibromatosi - ANF Onlus (vedi Appendice I).

NOTA

*Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare consulta:*

- Sito web Regione Lombardia - sezione dedicata alle **Disabilità**
- Guida " **Invalità civile e Legge 104: tutti i diritti dei malati rari** " - Sportello Legale OMAR, Novembre 2020
- Sito web Agenzia delle Entrate - **Agevolazioni per le persone con disabilità**

## **Monitoraggio**

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

*L'assistito riconosciuto esente ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli essenziali di assistenza (LEA), efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale è affetto e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.*

A causa dell'estrema variabilità clinica della condizione in oggetto, il gruppo di lavoro sottolinea che il protocollo proposto non corrisponde a linee guida d'obbligo, bensì a raccomandazioni che non necessariamente devono essere applicate ad ogni singolo paziente. Il responsabile nella scelta di "care and cure" è il case manager NF1 del Presidio, che sulla base dei dati anamnestici e clinici può decidere di indicare o meno un determinato accertamento.

<b>Esame/Procedura</b>	<b>Indicazioni</b>
Esame emocromocitometrico.	ETA' INFANTILE - alla diagnosi, - annuale.
Esami ematochimici per la valutazione di ipovitaminosi D (25oh-VitD, Ca, P, PTH, albumina).	ETA' INFANTILE/ADULTA - alla diagnosi, - in occasione del controllo clinico presso il centro di riferimento o su altra indicazione dello specialista endocrinologo.
Ecografia addome e retroperitoneo.	ETA' INFANTILE - alla diagnosi, - ogni due anni. ETA' ADULTA - alla diagnosi, - ogni 5 anni.
Monitoraggio pressione arteriosa nelle 24 ore.	ETA' INFANTILE - sospetto ipertensione arteriosa*.
RX rachide, arti.	ETA' INFANTILE/ETA' ADULTA - in presenza di sintomi o segni.

<b>Esame/Procedura</b>	<b>Indicazioni</b>
MOC vertebro femorale.	ETA' INFANTILE/ETA' ADULTA - in presenza di sintomi o segni.
RM encefalo senza o con mezzo di contrasto (mdc).	ETA' INFANTILE - secondo il parere dello specialista **, - in presenza di sintomi o segni. ETA' ADULTA - alla diagnosi, - in presenza di sintomi o segni.
Angio-RM vasi intracranici.	ETA' INFANTILE - alla diagnosi secondo il parere dello specialista**, - in presenza di sintomi o segni. ETA' ADULTA - alla diagnosi, - in presenza di sintomi o segni.
RM rachide senza o con mdc.	ETA' INFANTILE - a 15-18 anni, - in presenza di sintomi o segni. ETA' ADULTA - alla diagnosi, - in presenza di sintomi o segni.
Ecografia tessuti molli.	ETA' INFANTILE - per caratterizzazione neurofibromi sottocutanei o plessiformi. ETA' ADULTA - per caratterizzazione neurofibromi sottocutanei o plessiformi, - in sospetto di tumori dei glomi.
RM tessuti molli.	ETA' INFANTILE/ETA' ADULTA - per caratterizzazione neurofibromi sottocutanei o plessiformi.
Tomografia a emissione di positroni - PET (con fluoro desossi glucosio - FDG).	ETA' INFANTILE/ETA' ADULTA - sospetta lesione tumorale/monitoraggio di nota lesione, - Sospetto MPNST.
RM total body senza o con mdc.	ETA' INFANTILE/ETA' ADULTA - Sospetto/monitoraggio di multipli neurofibromi interni diffusi.
Elettrocardiogramma (ECG).	ETA' INFANTILE/ETA' ADULTA - in presenza di sintomi o segni.
Ecocardiografia.	ETA' INFANTILE/ETA' ADULTA - in presenza di sintomi o segni.
Dosaggio catecolamine urinarie. Dosaggio metanefrine urinarie***.	ETA' INFANTILE/ETA' ADULTA - in presenza di sintomi o segni.
Valutazioni strumentali per diagnosi di stenosi dell'arteria renale (dosaggio dell'attività reninica plasmatica, eco-color-doppler arterie renali, scintigrafia renale, ecc.).	ETA' INFANTILE / ETA' ADULTA - in presenza di ipertensione.
Esami neurofisiologici (potenziali evocati multimodali; elettroencefalogramma - EEG; elettromiografia - EMG).	ETA' INFANTILE / ETA' ADULTA - in presenza di sintomi o segni.

<b>Esame/Procedura</b>	<b>Indicazioni</b>
Ecografia mammaria.	ETA' ADULTA - annuale a partire dai 25 anni, - in presenza di sintomi o segni.
Mammografia.	ETA' ADULTA - annuale a partire dai 40 anni, - in presenza di sintomi o segni.
RM mammella.	ETA' ADULTA - in presenza di sintomi o segni, - in presenza di ulteriori fattori di rischio per carcinoma mammario.

\* *In età pediatrica il monitoraggio della pressione nelle 24 ore è procedura più affidabile rispetto alle singole rilevazioni pressorie, anche in assenza di sospetto di ipertensione (Lama G, et al. *Pediatr. Nephrol.* 2004).*

\*\* La necessità di eseguire, alla diagnosi, una RMN dell'encefalo (e l'eventuale utilizzo del mezzo di contrasto) viene stabilita dallo specialista curante del Presidio di riferimento sulla base della presenza di sintomi/segni.

\*\*\* Il dosaggio delle metanefrine urinarie presenta una sensibilità e una specificità diagnostica superiore nella diagnosi del feocromocitoma.

#### ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

<b>Visita specialistica</b>	<b>Indicazioni</b>
Valutazione clinica presso un Presidio della Rete regionale per le malattie rare *, comprensiva di: - anamnesi accurata, - esame obiettivo con particolare attenzione allo sviluppo staturale-ponderale e neuromotorio (età infantile), agli aspetti cutanei, scheletrici, neurologici, auxologici (età adulta), - valutazione della pressione arteriosa**.	ETA' INFANTILE - alla diagnosi, - annuale. ETA' ADULTA - alla diagnosi, - cadenza da valutare sulla base delle caratteristiche del singolo individuo.
Visita di genetica medica.	ETA' INFANTILE - alla diagnosi, per l'esecuzione del test genetico e per la definizione del rischio riproduttivo dei genitori. ETA' ADULTA - alla diagnosi, per l'esecuzione del test genetico e per la definizione del rischio riproduttivo, - in gravidanza.
Visita dermatologica.	ETA' INFANTILE/ETA'ADULTA - alla diagnosi e/o in presenza di sintomi o segni.
Valutazione cardiologica.	ETA' INFANTILE/ETA'ADULTA - in presenza di sintomi o segni.

<b>Visita specialistica</b>	<b>Indicazioni</b>
<p>Valutazione oculistica (acuità visiva, esame del segmento anteriore con ricerca dei noduli di Lisch, esame del fundus, foto fundus AF+IR) e visita ortottica.</p> <p>Se riscontro di glioma delle vie ottiche aggiungere (compatibilmente con età e capacità di collaborazione del paziente):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- senso cromatico,</li> <li>- tomografia ottica computerizzata (OCT) per retinal nerve fiber layer (RNFL) e ganglion cell layer (GCL),</li> <li>- perimetria computerizzata.</li> </ul>	<p>ETA' INFANTILE</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alla diagnosi,</li> <li>- per età &lt;10 anni: annuale,</li> <li>- per età compresa tra 10 e 18 anni: ogni due anni.</li> </ul> <p>Se riscontro di glioma ottico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ogni 4 mesi per il primo anno,</li> <li>- ogni 6-9 mesi il 2° e il 3° anno,</li> <li>- ogni anno dal 4° anno.</li> </ul> <p>ETA' ADULTA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alla diagnosi,</li> <li>- solo in presenza di sintomi o segni.</li> </ul>
Valutazione neurologica.	<p>ETA' ADULTA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- in presenza di sintomi o segni.</li> </ul>
Valutazione neuropsicologica per la diagnosi di deficit cognitivo e psichico.	<p>ETA' INFANTILE</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vedi Appendice VII.</li> </ul> <p>ETA' ADULTA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- in presenza di sintomi o segni.</li> </ul>
Valutazione neuropsichiatrica (NPI).	<p>ETA' INFANTILE</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vedi Appendice VII.</li> </ul>
Valutazione neurofisiologica.	<p>ETA' INFANTILE/ETA' ADULTA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- in presenza di segni e/o sintomi correlati a neurofibromi plessiformi e/o tumori guaina periferica.</li> </ul>
Valutazione ortopedica.	<p>ETA' INFANTILE/ETA' ADULTA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- in presenza di sintomi o segni.</li> </ul>
Valutazione neuroncologica.	<p>ETA' INFANTILE/ETA' ADULTA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- in presenza di alterazioni nervo ottico e/o glioma astrocitoma e tumori cerebrali.</li> </ul>
Valutazione neurochirurgica.	<p>ETA' INFANTILE/ETA' ADULTA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- in presenza di malformazioni neurochirurgiche, displasia vascolari, malattia Moyamoya, neurofibromi paravertebrali.</li> </ul>
Valutazione oncologica.	<p>ETA' INFANTILE/ETA' ADULTA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- in caso di sospetta patologia tumorale maligna,</li> <li>- valutazione neurofibromi plessiformi non operabili in previsione di eventuale terapia molecolare.</li> </ul>
Valutazione endocrinologica.	<p>ETA' INFANTILE/ETA' ADULTA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- in presenza di sintomi o segni.</li> </ul>
Valutazione senologica.	<p>ETA' ADULTA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- in presenza di sintomi o segni.</li> </ul>

### **Visita specialistica**

Valutazione di chirurgia plastica.

### **Indicazioni**

ETA' INFANTILE/ETA' ADULTA  
- in presenza di sintomi o segni.

\* Il Presidio deve garantire la presa in carico multidisciplinare delle problematiche correlate alla patologia.

\*\* La regolare misurazione della pressione arteriosa anche al domicilio deve essere raccomandata a tutti i pazienti sia in età infantile che adulta.

### **Note sulla transizione di cure dall'età pediatrica a quella adulta**

*Definiscono i criteri e le modalità per strutturare e migliorare progressivamente il processo di transizione dal Presidio di Cura pediatrico al Presidio di Cura per adulti.*

Di grande importanza è il tema della transizione, ossia il passaggio dall'assistenza in età pediatrica alla presa in carico in età adulta, garantendo una adeguata continuità assistenziale. Si tratta di un passaggio delicato e spesso complesso e, se non adeguatamente strutturato, può determinare numerose problematiche per i pazienti e le loro famiglie. La difficoltà della presa in carico non riguarda solo i bisogni più strettamente medici, ma anche quelli psicologici e sociali del soggetto affetto (inserimento sociale, nell'ascolto/nel lavoro; la sua salute riproduttiva, il sostegno psicologico) ed eventualmente della sua famiglia.

È fondamentale che all'interno dei Presidi di Rete si instauri un dialogo e un'interazione tra le diverse équipe di specialisti dell'ambito pediatrico e dell'adulto, con coinvolgimento consapevole del paziente che attraversa l'adolescenza, promuovendo una progressiva maggiore autonomia personale. Nel periodo della transizione il ragazzo deve essere accompagnato a prepararsi ad assumere un ruolo attivo nella gestione del monitoraggio delle complicanze. L'educazione del paziente, ossia la sensibilizzazione da parte dei curanti su quelli che sono i segni/sintomi di allarme delle maggiori complicanze correlate alla Neurofibromatosi tipo 1 (ad es. MPNST), costituisce il cardine della gestione di questa condizione in età adulta.

### **Profilo assistenziale in corso di gravidanza**

Particolare attenzione e supporto devono essere riservati alle esigenze dei pazienti relative alla pianificazione familiare e alla gestione della gravidanza.

È quindi indicata, per le coppie a rischio di trasmettere la Neurofibromatosi tipo 1, l'esecuzione di una visita di genetica medica per discutere il rischio riproduttivo e fornire alle coppie le informazioni necessarie in merito alle opzioni procreative e diagnostiche esistenti, con particolare riferimento alla diagnosi prenatale e alla diagnosi pre impianto.

L'interazione multidisciplinare (genetista medico, ginecologo specialista in procreazione medicalmente assistita - PMA o in Diagnosi Prenatale) assicura la valutazione della fertilità, l'organizzazione, la restituzione degli esiti e l'assistenza alle scelte nel percorso scelto dalla coppia.

L'approccio alla paziente, in ogni caso, tiene conto non solo del rischio di ricorrenza della patologia ma anche delle possibili complicanze associate allo stato gravidico in pazienti affette da Neurofibromatosi tipo 1. La presenza di un ginecologo ostetrico esperto all'interno dell'équipe multidisciplinare permette di garantire la presa in carico, in caso di gravidanza delle donne affette da NF1 presso l'ambulatorio specifico di Patologia della Gravidanza, al fine di monitorare l'insorgenza di possibili complicanze legate alla condizione di base (ad es. ipertensione arteriosa/preeclampsia, aumento del numero e/o delle dimensioni dei neurofibromi) e valutare

la modalità di parto più indicata.

### **Sviluppo di dataset minimo di dati**

*Vengono indicati i parametri essenziali da raccogliere nella fase di certificazione dell'esenzione (dati anamnestici o comunque collegabili alla diagnosi della malattia) e durante il follow-up*

#### **Dati anamnestici e di base**

Mutazione gene Neurofibromina caratterizzata (SI/NO).

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

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

Glioma del nervo ottico (SI/NO).

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

Due o più noduli di Lisch (SI/NO).

Lentiginosi ascellare e/o inguinale (SI/NO).

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

#### **Dati legati al singolo controllo clinico**

- Raccordo anamnestico,
- esame obiettivo con misurazione PA,
- valutazione parametri auxologici,
- valutazione aspetti cutanei,
- valutazione aspetti scheletrici,
- valutazione sviluppo psicomotorio (età infantile),
- valutazione aspetti neurologici (età adulta),
- valutazione segni/sintomi di MPNST, feocromocitoma, tumori glomici (età adulta),
- programmazione follow up personalizzato (età adulta).

### **Caratteristiche della Rete Regionale**

*Il Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001 "Regolamento di istituzione della Rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie" ha dato l'avvio in Italia alle azioni programmatiche orientate alla tutela delle persone con malattie rare.*

*Il Decreto del 2001 ha individuato inizialmente 284 singole malattie e 47 gruppi comprendenti più malattie rare afferenti, a cui applicare la normativa. Nel gennaio 2017 l'elenco è stato ampliato a 339 malattie e 114 gruppi, per un totale di 453 codici di esenzione.*

*Sin dall'inizio delle attività della Rete nazionale delle malattie rare, l'individuazione dei Centri di riferimento per le diverse malattie rare - denominati Presidi - è stata affidata alle Regioni e Province Autonome. I Presidi devono essere in possesso di documentata esperienza specifica per le malattie o per i gruppi di malattie rare, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ivi inclusi, per le malattie che lo richiedano, servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico - molecolare.*

*Successivamente, in attuazione dell'art. 9 della [Legge 175/2021](#), il documento di [Riordino della Rete Nazionale delle Malattie Rare](#) ha disciplinato i compiti e le funzioni dei Centri di Coordinamento, dei Centri di Riferimento (Presidi) e dei Centri di Eccellenza che partecipano allo sviluppo delle [Reti di Riferimento](#)*

[Europee](#) 

*Le informazioni relative alle caratteristiche dei diversi Presidi sono a disposizione in un Database*

costantemente aggiornato sul sito della [Rete regionale malattie rare](#).

Le Disposizioni Nazionali e Regionali per l'organizzazione, il monitoraggio e l'aggiornamento della Rete per le malattie rare, sono consultabili attraverso l'area dedicata alle [Norme di Riferimento](#).

## Appendice I

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

L'Associazione Neurofibromatosi (A.N.F. ODV) è una associazione di volontariato, senza fini di lucro, fondata il 30 aprile 1981 dal compianto Prof. Balestrazzi, da alcuni genitori e giovani con l'affezione genetica.

Nel corso degli anni è diventata una realtà in continua espansione, che conta più di 800 soci, mantenendo sempre fermi i suoi scopi:

- diffondere la conoscenza delle Neurofibromatosi,
- contribuire a uniformare le procedure diagnostiche assistenziali,
- promuovere la collaborazione in ambito medico e scientifico,
- sostenere studi e ricerche,
- favorire i contatti e gli scambi con analoghe Associazioni anche estere,
- organizzare periodici incontri dei pazienti e delle loro famiglie coi medici per una maggiore informazione ed individuare i reali bisogni dei pazienti.

Per attuare questi intenti, grazie alla collaborazione coi suoi iscritti, A.N.F. ODV:

- ha organizzato Congressi Nazionali sulle Neurofibromatosi (Parma 1993 - 1996, Ancona 2000, Napoli 2004, Genova 2010, Bergamo 2012, Abano Terme 2016, Catania 2017, ecc.) a cui hanno potuto partecipare pazienti, familiari, studenti, specializzandi, insegnanti e operatori sanitari e sociali;
- organizza annualmente due Convegni scientifici con relativa assemblea per i Soci, uno in primavera per il nord Italia e uno in autunno per il sud Italia a rotazione nelle varie Regioni (2010 Aprile Genova-Ottobre Roma, 2011 Aprile Parma - Ottobre Roma, 2012 Aprile Bergamo - Ottobre Terni, 2013 Aprile Parma - Ottobre Terni - Novembre Milano, 2014 Aprile Genova - Ottobre Terni, 2015 Aprile Bergamo - Ottobre Terni, 2016 Aprile Parma - Ottobre Terni, 2017 Aprile Parma - Maggio Ancona - Ottobre Catania, 2018 Aprile Parma - Novembre San Giovanni Rotondo, 2019 Aprile Parma - Maggio Bressanone - Dicembre Roma);
- nel 2001, grazie anche all'attività promossa da A.N.F. ODV, alle neurofibromatosi è stato attribuito dal Ministero della Salute il codice di esenzione RBG010 (Decreto Ministeriale N° 279 del 18 maggio 2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b) del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124");
- ha istituito le Sezioni Regionali al fine di calarsi nelle differenti realtà territoriali (Campania - Emilia Romagna - Lombardia - Lazio - Marche - Piemonte - Puglia - Sardegna - Sicilia - Toscana - Trentino e Alto Adige - Umbria);
- è socio fondatore e componente di "NFPU - NF Patient United", Federazione delle varie Associazioni Europee di Neurofibromatosi, in collaborazione con l'americana "The Children's Tumor Foundation";
- è associata alla Federazione Italiana Malattie Rare (UNIAMO FIMR);
- è membro della Federazione Associazioni Malattie Rare Emilia Romagna;
- partecipa attivamente e collabora con diversi Centri di Coordinamento Regionale Malattie Rare (Piemonte - Lombardia - Trentino Alto Adige - Emilia Romagna - Marche - Toscana - Lazio - Umbria - Campania - Puglia - Sicilia - Sardegna);
- è membro del comitato Associazioni dell'Istituto Neurologico Besta di Milano;

- è membro del comitato Associazioni del Policlinico di Milano;
- partecipa alle iniziative del Tribunale del Malato;
- partecipa attivamente alla celebrazione della Giornata Malattie Rare istituita ogni 28 Febbraio;
- organizza a maggio di ogni anno il “Mese delle Neurofibromatosi “ in collaborazione con altre Associazioni (NFPU, Children’s Tumor Foundation).

In particolare organizza in Italia contemporaneamente a quanto viene fatto nel mondo, una manifestazione denominata “Accendi una luce sulle NF – Shine a Light”. Questa consiste nell’illuminare di verde o di blu un monumento ed ha scopo di sensibilizzare l’opinione pubblica sulle NF, organizza inoltre banchetti con materiale informativo, gadget e giornate a tema;

- partecipa attivamente alla Maratona Telethon scendendo nelle piazze;
- stampa e diffonde un giornale periodico “Amici per la Pelle” ;
- ha all’attivo diverse pubblicazioni: “Le Neurofibromatosi” a cura del Prof. Romano Tenconi e del Prof. Martino Ruggieri; “I disturbi di apprendimento – Informazioni per pazienti e famiglie” a cura della Dott.ssa Maria Gullotta; “Neurofibromatosi di tipo 1 – Informazioni per i medici” a cura del Prof. Eugenio Bonioli e del Dott. Guido Morcaldi; “Neurofibromatosi di tipo 2 – Informazioni per i medici” a cura del Prof. Eugenio Bonioli, del Dott. Guido Morcaldi e della Dott.ssa Regina Barbò; “ Macchie colorate e parole che ballano”, persone con Neurofibromatosi 1 e disturbi dell’apprendimento sfidano il mondo intorno a loro, realizzato da A.N.F. ODV, AID, Ospedale S.Orsola Malpighi BO, Cnis; “Caffelatte sulla Pelle” ideato e voluto fermamente da Gaia Zappia, alcuni ragazzi con NF raccontano la loro quotidianità.

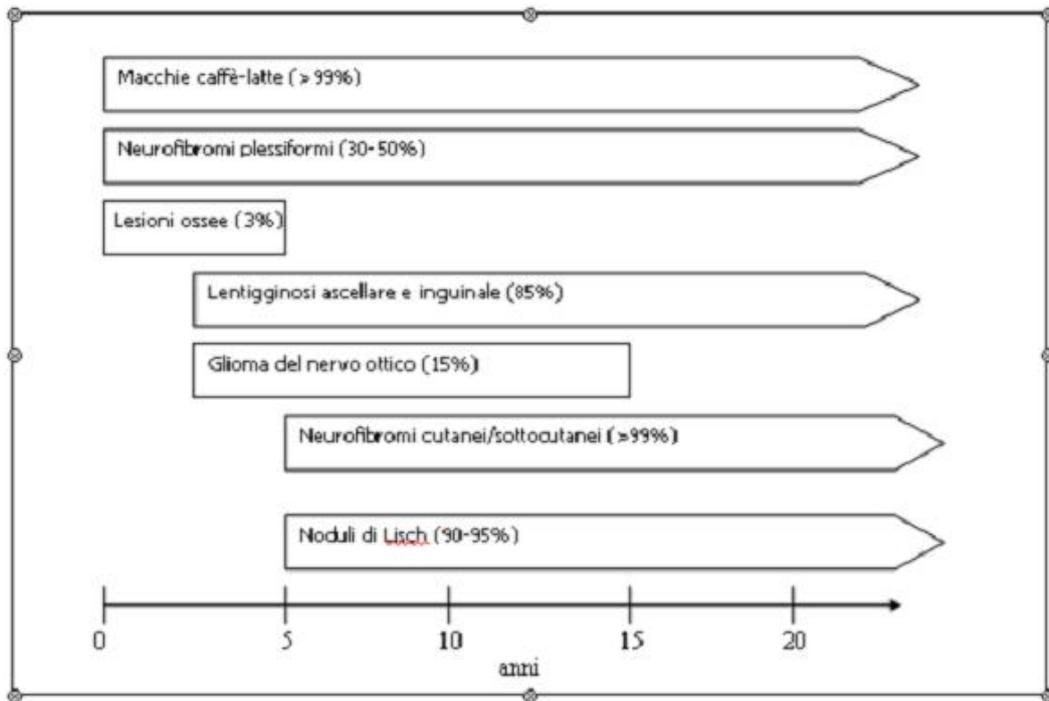
Per gli anni a venire, A.N.F. ODV si propone di:

- realizzare nuovi centri di assistenza e promuovere l’apertura di altre Sezioni Regionali;
- migliorare la collaborazione con la parte scientifica per individuare meglio i reali bisogni dei pazienti;
- promuovere una rete fra i vari centri al fine di arricchire e uniformare le competenze per ottenere un’assistenza sanitaria che permetta all’individuo di curarsi adeguatamente sul territorio;
- promuovere la Medicina Digitale e la Tele Medicina per migliorare l’assistenza e il recupero del paziente;
- istituire un registro nazionale on-line per le Neurofibromatosi in collaborazione con Istituto Superiore di Sanità;
- incrementare la ricerca di base coordinata dal Comitato Scientifico per non disperdere le risorse;
- creare biobanche di supporto ed aiuto per la ricerca;
- pubblicare un libretto informativo per le famiglie.

Contatti per maggiori informazioni: E-mail: [anf@neurofibromatosi.org](mailto:anf@neurofibromatosi.org); Sito Internet: [www.neurofibromatosi.org](http://www.neurofibromatosi.org)

## Appendice II

### ETÀ DI INSORGENZA E FREQUENZE RELATIVE DEI CRITERI DIAGNOSTICI IN NF1



### IL TEST GENETICO

Il gene NF1, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 17 (17q11.2), è un gene oncosoppressore e alterazioni a suo carico sono responsabili della Neurofibromatosi di tipo 1. Ad oggi non esiste un singolo test genetico che permetta di caratterizzare l'alterazione che causa la patologia nel 100% dei soggetti affetti.

La complessità delle analisi genetiche è dovuta al fatto che il gene NF1 è di grandi dimensioni (circa 60 esoni) e non presenta specifici hotspot mutazionali; inoltre le alterazioni del gene NF1 responsabili dell'insorgenza della Neurofibromatosi 1 sono numerose ed eterogenee (ad es. anomalie cromosomiche coinvolgenti il gene NF1, microdelezioni o inserzioni, grosse delezioni o duplicazioni intrageniche, alterazioni dello splicing, mutazioni missenso, frameshift e nonsenso). Ad oggi non è possibile stabilire una correlazione tra l'alterazione genetica e le eventuali manifestazioni cliniche della neurofibromatosi (correlazione genotipo-fenotipo), eccetto che per alcuni casi specifici (microdelezione gene NF1 e sequenze fiancheggianti con fenotipo complesso, delezione in-frame di 3bp c.2970\_2972dele mutazione missenso c.5425C>T (p.Arg1809Cys) con fenotipo lieve, mutazioni coinvolgenti i codoni 844-848 con un fenotipo severo).

La ricerca delle mutazioni puntiformi del gene NF1 ad oggi avviene generalmente con tecnica NGS (Next Generation Sequencing), che consente il sequenziamento massivo di tutti i frammenti che compongono il gene NF1, contemporaneamente e in tempi ridotti. Le varianti identificate mediante NGS vengono poi validate mediante sequenziamento Sanger. In pazienti che risultano negativi a tale analisi, e in presenza di indicazioni cliniche suggestive per microdelezione, viene effettuata anche l'analisi di MLPA (Multiple Ligation-dependent Probe Amplification), al fine di evidenziare delezioni dell'intero gene o di alcuni esoni, sebbene queste siano meno frequenti rispetto alle mutazioni puntiformi.

In ultimo, in casi selezionati, è possibile eseguire l'analisi su cDNA mediante retrotrascrizione RNA e successivo sequenziamento. La combinazione di più analisi permette di raggiungere la caratterizzazione della mutazione in circa il 88-96% dei soggetti, ma bisogna tenere presente che tale detection rate può essere anche di molto inferiore nelle persone con NF1 segmentale; in questi casi può rendersi necessaria l'analisi dei tessuti interessati, poiché la mutazione NF1 non viene solitamente rilevata nel sangue.

La diagnosi di Neurofibromatosi 1 è tuttora clinica e l'identificazione del difetto genetico non rientra ancora nei criteri diagnostici; tuttavia attualmente l'analisi molecolare viene eseguita di routine e trova particolare indicazione nelle seguenti situazioni:

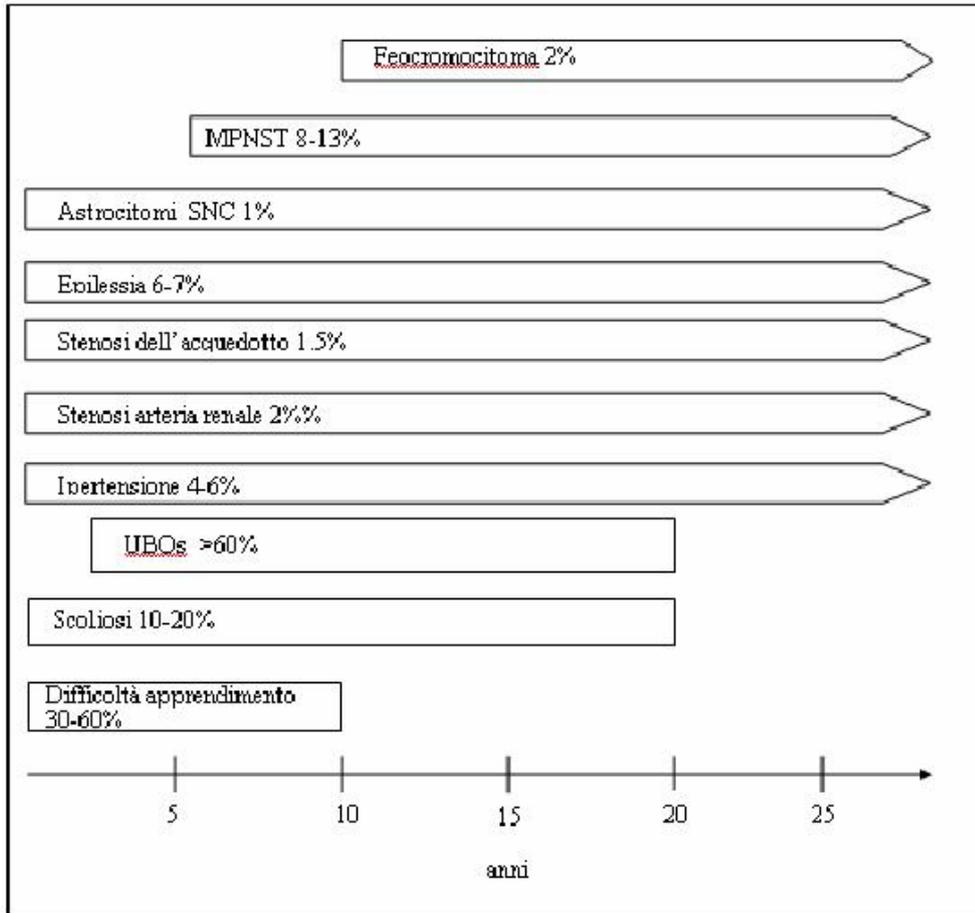
- in fase prenatale, su richiesta della coppia o della madre, quando il difetto sia stato identificato nel/la probando/a futuro genitore,
- in età pediatrica, come conferma/esclusione preclinica in soggetti con familiarità per NF1, quando il difetto è stato identificato nel familiare di primo grado affetto,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

Va tuttavia segnalato che, in presenza di 6 o più macchie caffè latte o lentiginosi ascellare e/o inguinale, deve

essere presa in considerazione una diagnosi di sindrome di Legius, eseguendo anche il test genetico per la ricerca di mutazioni del gene SPRED1.

## Appendice IV

ETÀ DI INSORGENZA E FREQUENZE RELATIVE DELLE PRINCIPALI CARATTERISTICHE CLINICHE E COMPLICANZE IN NF1



### TRATTAMENTO DEL GLIOMA DEL NERVO OTTICO

Il trattamento è indicato solo in caso di chiara evidenza di progressione clinico-radiologica della malattia, di solito più evidente nei casi di interessamento post-chiasmatico delle vie ottiche e nei pazienti con esordio della neoplasia dopo i 10 anni.

Il trattamento di prima scelta è la chemioterapia con la quale è possibile ottenere una stabilizzazione della malattia nella maggior parte dei casi.

Il ruolo della chirurgia è limitato trovando indicazione solo nei casi con importante esoftalmo e perdita del visus, o nei casi associati ad idrocefalo.

La biopsia può avere qualche utilità solo nei casi di glioma delle vie ottiche con localizzazione o presentazione atipica.

La radioterapia è da evitare anche per il rischio, stimato del 50%, di sviluppare tumori secondari maligni.

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

## Appendice VI

### PSEUDOARTROSI CONGENITA DELLA GAMBA (a cura del Dott. A. Loviseti)

La pseudoartrosi congenita della gamba è una patologia frequentemente associata alla NF1; il 40-80 per cento delle pseudoartrosi della tibia sono in realtà associate a questa condizione. Nella popolazione NF1 l'incidenza della pseudoartrosi tibiale è del 2%.

Questa alterazione congenita si manifesta solitamente nei primi anni di vita con una deviazione dell'asse della gamba con angolo a convessità antero-esterna e prende il nome di tibia curva congenita antero-laterale. La tibia curva andrà poi incontro a frattura (spontaneamente o in conseguenza di modesti traumatismi) nel 50% dei casi entro il primo anno di età, nel 25% dei casi entro il secondo anno e nel 25% entro gli 8 anni.

Generalmente queste fratture non vanno incontro a consolidazione, pertanto si instaura il quadro di una franca pseudoartrosi. In rari casi la frattura avviene durante la vita intrauterina (pseudoartrosi prenatali).

Caratteristiche cliniche della tibia curva congenita:

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

#### Caratteristiche radiologiche

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

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

#### Trattamento

La tibia curva di tipo 1 ha la prognosi migliore e non richiede trattamento, in quanto tende alla guarigione spontanea. Le altre forme dimostrano una tendenza al progressivo peggioramento. Innanzitutto è necessario cercare di prevenire la frattura spontanea con tutori (meglio sopra il ginocchio).

I tutori devono essere mantenuti sino al termine della crescita e comunque non prevengono lo sviluppo di deformità.

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

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

L'età a cui sottoporre il paziente alla correzione dipende dalla gravità della curvatura: nei casi più gravi è preferibile intervenire il più precocemente possibile. Nei casi meno gravi è possibile attendere il termine della

crescita quando le condizioni dell'osso affetto migliorano spontaneamente e rendono più sicura la correzione. La correzione viene eseguita con fissatori esterni circolari in maniera progressiva. Le osteotomie vengono eseguite dove la tibia appare non compromessa dalla malattia in quanto esiste il rischio di non consolidazione dell'osso patologico.

Possono essere associati interventi di correzione del piede valgo pronato (è frequente, causato dall'iposviluppo del malleolo peroneale) quali il "calcaneo stop", la "Grice" od ulteriori interventi di allungamento o correzione. Al termine della crescita sono comunque spesso presenti deformità residue (ipo o ipermetria, piede valgo pronato, varo procurvazione) che possono richiedere la correzione chirurgica.

Il trattamento della pseudoartrosi franca di tipo 4 di Crawford è tra i più difficili di tutta la chirurgia ortopedica. Alta è la percentuale di insuccessi. Rare sono le pseudoartrosi con carattere di normo o ipertrofia dell'osso. In questi casi può essere eseguita una correzione in compressione con apparato esterno circolare.

Molto più comuni sono le pseudoartrosi con atrofia ossea ed obliterazione del canale midollare (l'atrofia ossea è spesso anche conseguente a ripetuti interventi chirurgici ed al non uso dell'arto). In questi casi è necessario associare il trattamento chirurgico locale della lesione alla fissazione esterna.

Il trattamento chirurgico locale consiste nell'asportazione del manicotto periostale che avvolge e costringe la lesione, nell'apportare innesti ossei (prelevati dalla cresta iliaca) o concentrato midollare su substrato collagene in corrispondenza della stessa. La stabile fissazione con apparato circolare viene mantenuta sino alla consolidazione radiografica e, dopo la rimozione dell'apparato, sostituita da tutori di gamba (spesso con estensione dell'immobilizzazione sopra il ginocchio) sino al termine della crescita.

Nel medesimo trattamento e con lo stesso apparato esterno è possibile associare l'allungamento della gamba, in genere a livello prossimale di tibia, in una sede il più distante possibile dall'osso patologico. In caso di allungamento, il rischio, sempre presente in questa patologia, è il ritardo o la non consolidazione del rigenerato osseo.

Una tale evenienza viene trattata sempre con la fissazione esterna e la compressione della sede di non consolidazione. Si associano anche innesti ossei. Quando il trofismo dell'osso della tibia in sede prossimale è scadente è preferibile eseguire l'allungamento distraendo la cartilagine di crescita (distrazione epifisaria). Questa metodica viene utilizzata solo nei bimbi di età inferiore ai 9 anni in quanto ad età maggiori può portare alla precoce consolidazione della cartilagine stessa.

La percentuale di consolidazione della pseudoartrosi è comunque non superiore al 50% dopo ogni singola procedura. Frequenti, sino al termine della crescita, sono le rifratture, spesso spontanee. Si associa sempre anche il trattamento delle deformità associate. L'iposviluppo dell'arto porta ad ipometria del femore, iposviluppo e deformità del piede (tipici sono il valgismo, il cavismo compensatorio del talismo calcaneare causato dall'atrofia della muscolatura surale). Si eseguiranno quindi allungamenti di femore (o meglio iperallungamenti per compensare l'ipometria di gamba) e correzioni delle deformità del piede ("calcaneo stop", "Grice").

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

## Appendice VII

VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA/NEUROPSICHIATRICA (a cura del Dott. R. Micheli e Dott.ssa S. Micheletti)

Il Protocollo di Diagnosi suggerito prevede la sua applicazione a tutti i pazienti in età evolutiva, affetti da NF1, con tempistiche diverse sulla base delle possibili fatiche riportate dal bambino.

- Se è presente un ritardo di linguaggio, fatiche comunicative, è utile procedere ad una definizione del profilo psicomotorio già in prima infanzia (2-4 anni, compatibilmente con le fatiche riportate dai genitori/ identificate in sede di visita neuropsichiatrica).

- Se sono presenti sintomi compatibili con impaccio motorio è utile valutare il bambino durante l'ultimo anno di scuola dell'infanzia o a seguito dell'accesso alla scuola primaria, per valutare le migliori strategie di accesso alla letto-scrittura e all'organizzazione del materiale scolastico.

- Se sono presenti sintomi riferibili ad un possibile disturbo di attenzione/iperattività è utile attivare il percorso valutativo neuropsicologico durante gli anni di scuola dell'infanzia, se i sintomi di iperattività/impulsività o disattenzione sono abbastanza invalidanti nella gestione della quotidianità scolastica/domestica. È possibile una valutazione più tardiva nel caso tali sintomi compaiano durante gli anni di scuola primaria.

- Se sono presenti sintomi compatibili con un possibile disturbo degli apprendimenti scolastici, la valutazione neuropsicologica può essere già attivata durante la classe seconda primaria, per favorire l'attivazione dei percorsi di potenziamento agli automatismi di letto-scrittura e calcolo.

- È comunque auspicabile una valutazione neuropsicologica a tutti i soggetti durante la classe quarta della scuola primaria, per una definizione del loro profilo neuro cognitivo.

Solitamente la valutazione neuropsicologica necessita di 3-4 ore totali, modulabili sulla base del sospetto diagnostico, cui segue l'interpretazione da parte di personale specializzato (Neuropsichiatra Infantile/NeuroPsicologo).

La valutazione dello sviluppo psicomotorio, proponibile fino a circa i 3-4 anni d'età, può essere svolta con le scale Bayley II o le scale Griffiths R/3.

Per le abilità intellettive è utile l'esecuzione delle scale Wechsler disponibili per soggetti in età prescolare (WPPSI 3/ WPPSI 4) o per l'età scolare (WISC IV) in soggetti parlanti la lingua italiana, si consiglia il test Leiter r/3 per soggetti che non possono accedere ad un funzionale utilizzo della lingua italiana (ipoacusici/stranieri).

Per quanto concerne la valutazione di sospetto disturbo di linguaggio, disturbo di attenzione o iperattività, disturbo della coordinazione motoria, disturbo degli apprendimenti scolastici, si consiglia di seguire le procedure in uso presso i propri centri NPI di riferimento, che solitamente soddisfano quanto indicato dalle linee guida o protocolli di consenso per la diagnosi dei suddetti disturbi.

Nel caso si riveli utile una valutazione neuropsicologica di screening, pur senza la presenza di sintomi

compatibili con specifici disturbi del neurosviluppo, si consiglia un protocollo di screening che indaghi le funzioni cognitive di base e di ordine superiore, quali le competenze intellettive (come specificato sopra), attentive, mnestiche, visuo-percettive e visuo-costruttive, di coordinazione motoria, di accesso alle funzioni di controllo, relative agli apprendimenti scolastici.

Di seguito un protocollo esemplificativo.

## PROTOCOLLO ESEMPLIFICATIVO VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA DI SCREENING

1) Valutazione psicomotoria/ intellettiva: Scale Bayley II/ Griffiths 3 – WPPSI III-IV / WISC-IV

2) Apprendimenti per età scolare:

- valutazione prerequisiti scolastici in età prescolare

I LIVELLO -> CMF / BIN / PRCR2

II LIVELLO -> Solo se il I livello è borderline/deficitario

- età scolare:

lettura I LIVELLO -> Classe prima: Liste Martini/MT-3

lettura II LIVELLO -> Classe prima: Liste Martini/Prove 2-3 DDE

scrittura I LIVELLO -> BVSCO-2 dettato brano/BVSCO-2 scrittura spontanea

scrittura II LIVELLO -> Prove 6-7-8 DDE (dalla fine della quarta: DDO)/BVSCO-2 scrittura spontanea

comprensione I LIVELLO -> Se > 1 sill/sec: MT-3, se < 1 sill/sec: TOR/MT-3 letto dall'esaminatore o TOR

comprensione II LIVELLO -> Se > 1 sill/sec: MT-3, se < 1 sill/sec: TOR/MT-3 letto dall'esaminatore o TOR

matematica I LIVELLO -> Fino alla terza: ACMT, dalla quarta: BDE-2 protocollo 4 primaria- 3 secondaria

matematica II LIVELLO -> BDE-2, protocollo 3° primaria

3) Funzioni neurocognitive:

- funzioni di controllo

attenzione -> Test modificato delle campanelle /Attenzione uditiva VauMelf (fino alla II classe primaria)

sistema esecutivo centrale -> Listening Recall/Ripetizione di non parole

- memoria

PROMEA /TEMA

Eventuale approfondimento con raccontino PROMEA /TEMA

Corsi test

- motorio e abilità visuo-percettive (se riferito in anamnesi un sospetto disturbo della coordinazione motoria e/o disgrafia)

ABCM

BHK

Batteria Bertelli bilancia oppure BVSCO

Per quanto riguarda l'approfondimento del repertorio comportamentale e degli stati emotivi del bambino è utile, a seguito di una valutazione clinica neuropsichiatrica, proporre alla famiglia il questionario CBCL (Child Behavior Check List) che, oltre ad essere indiretto, eseguito cioè dai genitori in sede anche differente da quella di somministrazione degli altri test, risulta, secondo la letteratura specifica, ben correlato ai dati clinici raccolti tramite l'utilizzo di test diagnostici diretti.

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

## ***Bibliografia essenziale***

---

- Cassina M, Frizziero L, Opocher E, Parrozzani R, Sorrentino U, Viscardi E, et al.  
Optic Pathway Glioma in Type 1 Neurofibromatosis: Review of Its Pathogenesis, Diagnostic Assessment, and Treatment Recommendations.  
Cancers (Basel). 2019 Nov 14;11(11).
- Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR  
Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1.  
Pediatrics. 2019 May;143(5).
- Stewart DR<sup>1</sup>, Korf BR<sup>2</sup>, Nathanson KL<sup>3,4</sup>, Stevenson DA<sup>5</sup>, Yohay K<sup>6</sup>.  
Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).  
Genet Med. 2018 Jul;20(7):671-682.
- Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ.  
Neurofibromatosis Type 1.  
Nat Rev Dis Primers; 2017 Feb 23;3:17004.
- Ruggieri M, Pascual Castroviejo I, Di Rocco C.  
Neurocutaneous disorders.  
Springer-Verlag Wien 2008.
- Listernick R, Ferner R, Liu GY, Gutmann DH.  
Optic pathway gliomas in neurofibromatosis 1: controversies and recommendations.  
Ann Neurol 2007 Mar; 61(3):189-98.
- Ferner RE, Huson SM, Thomas N.  
Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1.  
J Med Genet 2007; 44: 81-8.
- Ferner RE.  
Neurofibromatosis 1.  
Europ J Hum Genet 2007; 15:131-138.
- Tonsgard JH.  
Clinical manifestations and management of Neurofibromatosis type 1.  
Semin Ped Neurol 2006; 13: 2-7.

**Redazione a cura degli specialisti dei Presidi della Rete Regionale Malattie Rare - Lombardia**  
**Data prima edizione Dicembre 2010**

**Ulteriori revisioni:**

**03-2018**

**03-2021**

*Per l'elenco completo dei partecipanti al progetto consulta il documento*

**" [Composizione Gruppo di lavoro](#) "**

*Per ulteriori informazioni:*

*Web: <http://malattierare.marionegri.it> - E-mail: [raredis@marionegri.it](mailto:raredis@marionegri.it)*

*Telefono: 035-4535304*

*Riferimenti bibliografici*

***I contenuti del presente documento possono essere utilizzati citando la fonte originale:***

***Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:***

***NEUROFIBROMATOSI TIPO I - RBG010***

***A cura degli specialisti della Rete Regionale per le Malattie Rare - Lombardia***

***Data prima edizione Dicembre 2010***

***Ulteriori revisioni:***

***03-2018***

***03-2021***

***<https://malattierare.marionegri.it/index.php/pdta-schede>***

Stampato il: 18/11/2024



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