



UMBERTO I  
POLICLINICO DI ROMA

## POLICLINICO UMBERTO I

### Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Neurofibromatosi

Medico responsabile: Dott.ssa Sandra Giustini - tel. 06 49976968

[malattierare.dermo@policlinicoumberto1.it](mailto:malattierare.dermo@policlinicoumberto1.it)

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



Bambino Gesù  
OSPEDALE PEDIATRICO

## OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ

### Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Neurofibromatosi

Medico responsabile: Dott.ssa Maria Cristina Digilio - tel. 06 68592743

[mcristina.digilio@opbg.net](mailto:mcristina.digilio@opbg.net)

Viale S. Paolo, 15 - Roma (piano 1, settore L)



Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli  
Università Cattolica del Sacro Cuore

## FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO A. GEMELLI

### Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Neurofibromatosi

Medico responsabile: Dott. Giuseppe Zampino - tel. 06/3381344

[difetti.congeniti@rm.unicatt.it](mailto:difetti.congeniti@rm.unicatt.it)

Largo A. Gemelli, 8 - Roma (Day Hospital Pediatria, piano 5, ala L)

## NEUROFIBROMATOSI TIPO I [MALATTIA DI VON RECKLINGHAUSEN]

### PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

*(elaborato nel mese di Marzo 2016 dai Centri di: Policlinico Umberto I, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù,  
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli)*

1. Inquadramento della malattia .....	2
2. Strumenti per la diagnosi .....	3
3. Terapia .....	7
4. Controlli di salute .....	8
5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti .....	9
6. Collaborazioni del Centro con altri Centri nazionali e internazionali.....	11
7. Rapporti con le Associazioni.....	11

## 1. Inquadramento della malattia

Il termine “Neurofibromatosi” si riferisce ad un gruppo di affezioni aventi in comune alcune caratteristiche ma sebbene alcune siano delle entità cliniche del tutto distinte. Sino agli anni '70 termini quali “Malattia di von Recklinghausen” o “Neurofibromatosi Multipla” o “Facomatosi” venivano usati indifferentemente per descrivere qualsiasi paziente con svariate associazioni di macchie caffè-latte e tumori del sistema nervoso centrale e/o periferico.

Il primo a proporre una classificazione clinica fu Riccardi nel 1982, che distingueva sette tipi di NF ed un’ottava categoria per i casi “non altrimenti specificati”. Successivamente, altre tre nuove condizioni sono state aggiunte: la Neurofibromatosi gastrointestinale, la Schwannomatosi multipla e i tumori cerebrali familiari (Tabella 1). Attualmente, in seguito all’identificazione delle mutazioni geniche su differenti cromosomi, sono state individuate almeno due entità: la neurofibromatosi tipo 1 (NF1), anche definita con il termine Malattia di Von Recklinghausen (VRNF) o neurofibromatosi periferica e la neurofibromatosi tipo 2 (NF2) o neurofibromatosi centrale o BANF (bilateral acoustic neurofibroma). Il gene responsabile della NF1 è stato identificato sul braccio lungo del cromosoma 17 nella regione q11.2 e quello che determina la NF2 sul cromosoma 22q12.

**Tabella 1.** Classificazione delle neurofibromatosi.

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

La NF1 o malattia di Von Recklinghausen è la forma più frequentemente osservata raggiungendo circa l’85% di tutti i casi diagnosticati. È una malattia rara, a trasmissione autosomica dominante, ad alta penetranza ed espressività variabile. L’incidenza è stimata intorno a 1:3000 nati vivi e sembra non avere predilezione di sesso, etnia o aree geografiche.

Nel 50% dei casi si osservano mutazioni spontanee (forme sporadiche) dovute presumibilmente alla notevole ampiezza del gene NF1, identificato e mappato sul cromosoma 17. Tale gene (costituito da 350 Kb) codifica per la neurofibromina, una proteina di 2.818 aminoacidi con peso molecolare di 327 kD, ad azione oncosoppressiva.

Ad oggi, sono state riportate più di 1.500 mutazioni differenti, la maggior parte delle quali rappresentate dalla perdita di funzione allelica.

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

1. Riccardi VM. Neurofibromatosis: clinical heterogeneity. *Curr Probl Cancer*. 1982 Aug; 7(2):1-34.
2. Neurofibromatosi di tipo 1: malattia di von Recklinghausen - S. Calvieri, S. Giustini Ed. PICCIN 2004.
3. Pinna V, Lanari V, Daniele P, Consoli F, Agolini E, Margiotti K, Bottillo I, Torrente I, Bruselles A, Fusilli C, Ficcadenti A, Bargiacchi S, Trevisson E, Forzan M, Giustini S, Leoni C, Zampino G, Digilio MC, Dallapiccola B, Clementi M, Tartaglia M, De Luca A. p.Arg1809Cys substitution in neurofibromin is associated with a distinctive NF1 phenotype without neurofibromas. *Eur J Hum Genet*. 2015;23:1068-71.
4. <http://www.orpha.net/>

## 2. Strumenti per la diagnosi

La Neurofibromatosi di tipo 1 si caratterizza per notevole eterogeneità clinica con quadri sintomatologici particolarmente complessi.

### 2.1 Diagnosi

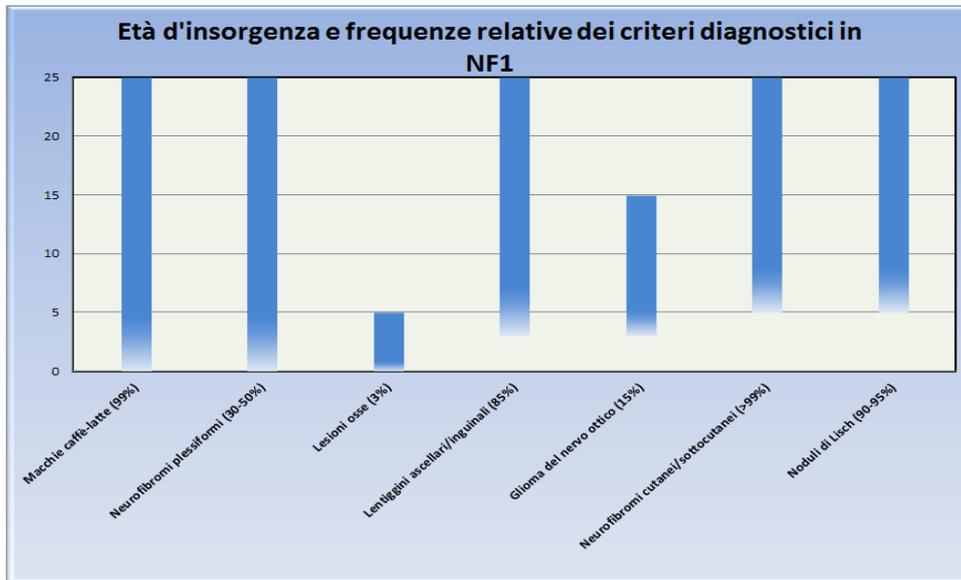
La diagnosi di NF1 è esclusivamente clinica e si avvale del riscontro di almeno due dei criteri diagnostici definiti dal National Institute of Health Consensus Conference (NIH-1988) (Tab. 2).

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

**Tabella 2.** Criteri Diagnostici del National Institute of Health Consensus Conference.

<b>CRITERI DIAGNOSTICI DI NF1</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>6 o più macchie caffè-latte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Diametro &gt; 5 mm in età prepuberale.</li> <li>✓ Diametro &gt; 15 mm in adolescenti ed adulti.</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>2 o più neurofibromi di qualsiasi tipo.</b></li> <li>• <b>1 o più neurofibromi plessiformi.</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Lentiggini ascellari e/o inguinali (segno di Crowe).</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Glioma delle vie ottiche.</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>2 o più noduli di Lisch (amartomi iridei).</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Lesioni ossee (displasia sfenoide e pseudoartrosi tibia).</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Un parente di primo grado affetto da NF1</b></li> </ul>

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



### 2.2 Manifestazioni Cliniche

#### Cute

##### Macchie caffè-latte

Sono lesioni maculari iperpigmentate, a margini netti, di forma variabile, rotondeggiante od ovalare, e di colore marrone chiaro. Possono interessare tutto l'ambito cutaneo, prediligendo il tronco e gli arti, ad eccezione delle aree palmo-plantari e del capillizio. Le macchie caffè-latte possono essere presenti fin dalla nascita ma usualmente compaiono nei

primi mesi di vita, per aumentare di numero e dimensioni fino ai 5-6 anni e divenire meno evidenti dopo i 20-30 anni di età. Nell'adulto sono meglio apprezzabili a livello gluteo o su cute non fotoesposta; appaiono sfumate, con margini irregolari e tendono a schiarirsi con il passare del tempo. Sebbene costituiscano il segno più precoce ed il più frequentemente osservato in corso di NF1 ( $\approx 99\%$ ), possono essere presenti singolarmente anche nella popolazione generale (3-36%), mentre il riscontro di macchie caffè-latte multiple è  $<1\%$ .

#### Lentiggini o efelidi

Sono ipercromie cutanee simili alle macchie caffè-latte, dalle quali si distinguono per le ridotte dimensioni (da 1 a 3 mm) e per la localizzazione a "spruzzo" a livello della regione ascellare (segno di Crowe), inguinale o laterocervicale generalmente da ambedue i lati. Raramente possono essere diffuse anche al tronco e alla regione periorale e perioculare. Un'altra localizzazione, di frequente riscontro, è la sede sottomammaria.

#### Neurofibromi

Insieme alle macchie caffè-latte costituiscono la manifestazione cutanea più frequente della NF1. Possono localizzarsi in qualunque distretto corporeo in quanto originano dal Sistema Nervoso Sensitivo, dai gangli del Sistema Nervoso Autonomo, dalle radici dei nervi dorsali, dai plessi radicolari primari e secondari e dalle componenti terminali dei nervi.

Solitamente insorgono durante la pubertà, sebbene in alcuni casi possano presentarsi nei primi anni di vita, e tendono ad aumentare di numero e di dimensioni con il trascorrere degli anni. La comparsa dei neurofibromi in età puberale ed il loro aumento numerico e volumetrico nel corso della gravidanza sono elementi a favore di un probabile effetto degli ormoni sessuali nello sviluppo e nella crescita dei neurofibromi stessi.

La classificazione clinica suddivide i neurofibromi in:

- cutanei. Sono noduli di consistenza molle, più frequentemente sessili, a volte pedunculati, di aspetto cupoliforme, di colorito brunastro-violaceo e generalmente di diametro variabile, da pochi millimetri a qualche centimetro, ma in alcuni casi di notevoli dimensioni (tumore regale). Possono localizzarsi in qualsiasi distretto e causare problemi estetici quando sono di notevoli dimensioni, di numero elevato o se compaiono in sedi particolari, quali ad esempio il volto. In alcuni casi si possono associare ad una sintomatologia pruriginosa.
- sottocutanei o nodulari. Sono meno frequenti rispetto ai neurofibromi cutanei ed interessano i tronchi nervosi periferici principali o le radici dei nervi. Si presentano come noduli mobili (anche di grandi dimensioni) di consistenza duro-elastica, palpabili nel tessuto sottocutaneo. Contrariamente ai precedenti, causano spesso deficit sensitivi o motori nel tratto di nervo interessato o dolore alla palpazione.
- Plessiformi. Si possono apprezzare come vaste placche rilevate o cordoni disposti lungo il decorso dei nervi. Tali lesioni offrono alla palpazione una consistenza caratteristica, definita a "sacchetto di vermi", e tendono ad estendersi in senso centripeto rispetto al nervo da cui originano, fino ad interessare ampie aree, determinando la compressione degli organi circostanti, talvolta con gravi effetti destruenti ed invalidanti.

### **Apparato oculare**

#### Noduli iridei di Lisch

Sono dei piccoli amartomi melanocitari che, attraverso la biomicroscopia con lampada a fessura, appaiono rilevati sulla superficie anteriore dell'iride. Sono ben delimitati, avascolari, di aspetto gelatinoso e non comportano alterazione del visus. La comparsa ed il numero dei noduli iridei sono età dipendenti: infatti dall'età di 6 anni sono già presenti nel 90-95% dei casi. Recenti indagini ultrastrutturali hanno dimostrato che le cellule che costituiscono i noduli iridei sono le stesse dei neurofibromi (fibroblasti e cellule di Schwann) pertanto viene ipotizzato che i noduli siano neurofibromi a livello irideo.

#### Anomalie Coroideali

Rappresentano un segno oftalmologico tipico della NF1 di recente osservazione. I primi lavori scientifici riguardanti tali anomalie risalgono alla prima metà del 1900 che le definiscono come "ovoid bodies", o corpi ovoidali, ma di raro riscontro. Le caratteristiche istologiche di tali alterazioni sono state oggetto di dibattito in letteratura fino al 1982 quando, grazie ad uno studio di microscopia elettronica, venivano identificate cellule di Schwann iperplastiche disposte a formare degli anelli concentrici attorno ad un assone.

#### Glioma

Il glioma delle vie ottiche, può causare rigonfiamento o tortuosità a carico del nervo ottico, può estendersi al chiasma o coinvolgere il nervo controlaterale. L'età di insorgenza in pazienti affetti è tra i 5 e i 10 anni e circa il 20% di tali soggetti che eseguono la risonanza magnetica (RMN) cerebrale può presentare tale lesione. La crescita di questi tumori è lenta, e può in alcuni casi andare incontro a regressione spontanea. Infatti, nella maggioranza dei casi la prognosi dei bambini affetti da glioma è ottima, non essendo caratterizzata da riduzione del visus o altri gravi problemi neurologici. Nei rari casi più aggressivi questi gliomi si accompagnano a deficit visivo o alterata percezione dei colori, strabismo o anomalie della pupilla, perdita della vista e, se a localizzazione ipotalamo-chiasmatica, a pubertà precoce.

## **Sistema nervoso centrale**

### UBOs (unidentified bright objects)

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

### Cefalea

È rappresentata in modo particolare da emicranie ricorrenti che devono essere distinte in primitive e secondarie a stenosi dell'acquedotto e idrocefalo. In alcuni casi si associano a una compromissione parossistica del sistema autonomo: dolori ricorrenti addominali, vertigini parossistiche, cinetosi e dolori agli arti inferiori.

### Epilessia

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

## **Apparato osteoarticolare**

### Displasia dello sfenoide

Interessa meno dell'1% dei pazienti, di solito congenita, sebbene i sintomi che la caratterizzano (esoftalmo pulsante, sincrono con il battito cardiaco, unilaterale e non progressivo oppure microftalmo con enoftalmo) possano manifestarsi anche in seguito, fino ai 3 anni di età.

### Pseudoartrosi delle ossa lunghe

Si manifesta entro il primo anno di vita con incurvamento e/o ipertrofia di alcuni segmenti delle ossa lunghe degli arti, in modo particolare della tibia.

### Scoliosi

È presente in circa il 30% dei pazienti e si localizza prevalentemente a livello del tratto toraco-cervicale. Può essere idiopatica o distrofica e può dar luogo a grave complicità cardio-respiratorie e neurologiche.

## **Disturbi cognitivi e dell'apprendimento**

In circa il 50% dei pazienti si ha un QI lievemente inferiore al 50° percentile ed inferiore in genere a quello degli altri membri del nucleo familiare e disturbi dell'apprendimento con deficit visuo-spaziali, dell'attenzione (non associati generalmente ad iperattività) e della memoria a breve termine.

## **Tumori maligni**

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

- Tumore maligno della guaina dei nervi periferici (MPNST);
- Feocromocitoma;
- Astrocitoma;
- Malattie Linfoproliferative;
- Carcinoma della mammella (rischio aumentato di cinque volte prima dei cinquant'anni);
- Melanoma;
- GIST (gastrointestinal stromal tumor).

## **Associazioni e manifestazioni cliniche meno frequenti:**

Sclerosi multipla (la presenza contemporanea di queste due patologie è il risultato di una mutazione coinvolgente l'introne del gene per NF1 su cui è localizzato l'Omgp, proteina implicata nella mielinizzazione del sistema nervoso centrale).

Problemi cardiovascolari (stenosi dell'arteria carotide interna od di altre arterie cerebrali, aneurismi, malattia di Moya-Moya, valvulopatia, extrasistoli, ipertensione arteriosa).

Idrocefalo (presente in circa 1,5% dei pazienti, è dovuto nella maggior parte dei casi alla stenosi dell'acquedotto del Silvio su base malformativa o neoplastica).

Arnold Chiari (tale associazione confermerebbe anomalie di sviluppo neurale e osseo-disgenesia neuroassiale congenita).

Xantogranulomi cutanei (frequente associazione con leucemia mielomonocitica giovanile).

Angiomi (macchie di Campbell de Morgan).

Prurito (10-20% dei pazienti).

Ipoacusia.

### 2.3 Indagini strumentali

L'importanza della diagnostica per immagini emerge sia nella diagnosi che nel monitoraggio delle lesioni, sia in fase preoperatoria, per fornire indicazioni precise sull'estensione locale, utili nella pianificazione di un eventuale intervento chirurgico, sia nel periodo post-operatorio. Per tale fine ci si avvale di diverse indagini strumentali in base alle condizioni del paziente quali:

- Ecografia tessuti molli;
- Ecografia addome e retro peritoneo;
- RMN encefalo midollo con m.d.c.;
- RMN tessuti molli;
- Angio TC e Angio RMN;
- TC;
- RX;
- Elettroencefalogramma (EEG);
- Esame PET;
- Potenziali evocati visivi (PEV).

### 2.4 Analisi genetica

Non esiste alcuna correlazione genotipo fenotipo e purtroppo non vi è neanche una omogeneità clinica nell'ambito dello stesso nucleo familiare potendosi osservare forme precocemente severe accanto a forme più lievi anche in tarda età nei vari membri della stessa famiglia. L'analisi mutazionale viene eseguita su DNA genomico estratto da un prelievo di sangue periferico. Il protocollo diagnostico prevede in una prima fase il sequenziamento diretto dell'intera sequenza codificante del gene *NF1*, delle giunzioni esone-introne e delle sequenze introniche fiancheggianti, attraverso cui è possibile identificare mutazioni puntiformi, piccole delezioni e piccole inserzioni, responsabili di circa l'85% dei casi di neurofibromatosi tipo 1. Nel caso l'analisi di sequenza abbia esito negativo, l'indagine è estesa alla ricerca di delezioni e duplicazioni parziali del gene *NF1*, e alle delezioni dell'intero gene che rappresentano circa il 5% dello spettro mutazionale. In questo caso l'analisi è eseguita con la tecnica MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). In pazienti con neurofibromatosi tipo 1 grave e ritardo mentale si procede direttamente alla ricerca delle delezioni dell'intero gene *NF1* tramite indagine MLPA. Nei casi familiari, una volta identificata la mutazione responsabile nel caso indice, è possibile confermare la presenza della mutazione negli altri familiari affetti ed eseguire la diagnosi prenatale. Inoltre, per caratterizzare l'aplotipo a rischio malattia segregante nella famiglia, è possibile eseguire l'analisi di linkage che utilizza una batteria di marcatori polimorfici strettamente concatenati al locus *NF1*. Una volta identificato l'aplotipo è possibile eseguire la diagnosi prenatale (diagnosi indiretta).

1. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol.* 2014 Aug;13(8):834-43.
2. Kurosawa A, Kurosawa H. Ovoid bodies in choroidal neurofibromatosis. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1939-41.
3. Miraglia E, Iacovino C, Cantisani C, Calvieri S, Giustini S. An unusual manifestation in a patient with Neurofibromatosis type 1. *G Ital Dermatol Venereol* 2016;151(1):129-30.
4. Hernández-Martín A, Duat-Rodríguez A. An Update on Neurofibromatosis Type 1: Not Just Café-au-Lait Spots, Freckling, and Neurofibromas. An Update. Part I. Dermatological Clinical Criteria Diagnostic of the Disease. *Actas Dermosifiliogr.* 2016 Mar 12. pii: S0001-7310(16)00063-6.

## 3. Terapia

Attualmente non si dispone di trattamenti specifici per la NF1. Fondamentale è la tempestività dell'approccio clinico (diagnosi precoce) per limitare le eventuali complicanze che possono insorgere nel corso del tempo. Una gestione corretta delle complicanze in corso di NF1 prevede un approccio terapeutico multidisciplinare, unica modalità in grado di garantire la qualità del risultato.

### 3.1 Terapia medica

La terapia medica sarà utilizzata in tutti quei casi in cui siano presenti patologie associate (neoplasie) oppure segni e sintomi che necessitino di essere trattati, tra questi l'ipertensione arteriosa, epilessia, pubertà precoce, cefalea, parestesie ed algie secondarie a fenomeni compressivi, stipsi, sindrome ansioso-depressiva, prurito severo e vertigini. Un cenno a parte merita il trattamento del glioma dei nervi ottici. Tale neoplasia dovrà essere monitorata strettamente poiché si potrebbe verificare una progressione di malattia con gravi complicanze secondarie. Soprattutto nei casi con interessamento post-chiasmatico ed in quelli in cui siano presenti sintomi invalidanti (dalla ipovisione fino alla cecità) la terapia di scelta è la chemioterapia con cui si ottiene frequentemente un buon risultato con la stabilizzazione della malattia ed in alcuni casi anche la riduzione fino alla scomparsa della neoplasia. La radioterapia è assolutamente sconsigliata per l'alto rischio di sviluppo di neoplasie maligne secondarie. Altre neoplasie del sistema nervoso centrale saranno trattate utilizzando gli stessi protocolli per la popolazione generale poiché non mostrano comportamenti biologici particolari.

### 3.2 Terapia chirurgica

La terapia chirurgica viene riservata alle lesioni che caratterizzano la NF1, in particolare i neurofibromi, sia il tipo cutaneo, sottocutaneo e/o plessiforme, sia isolati, multipli di esclusivo disagio estetico, sia quelli caratterizzati da grandi dimensioni, con alterazioni funzionali ed invasivi. Il ruolo della chirurgia è fondamentale nel tentare di ridurre i disagi sia funzionali che morfologici limitando il più possibile le recidive e gli esiti cicatriziali. In tabella 3 viene riportato lo schema riassuntivo con le varie specialità chirurgiche.

**Tabella 3.** Terapia chirurgica

DTC/Laser CO2	N. cutanei <0,3-0,5 cm, anestesia locale
Chirurgia tradizionale /es. istologico	N. cutanei di ogni dimensione, max 3-4 per volta
Megasession	N. cutanei-sottocutanei, fino a 1000 per volta, anestesia generale
Chirurgia tradizionale /es istologico/eco/RMN	N sottocutanei/plessiformi di medie/grandi dimensioni
Chirurgia tradizionale con asportazioni seriate	Neurofibromi plessiformi giganti
Neurochirurgia	Neurofibromi spinali, MPNST, gliomi, neoplasie cerebrali
Chirurgia ortopedica	Scoliosi grave, pseudoartrosi tibia
Chirurgia addominale	Neurofibromi viscerali, feocromocitoma
Chirurgia vascolare	Malformazioni, stenosi arterie renali, Moya Moya
Chirurgia toracica	Neurofibromi toracici, neoplasie, MPNST

### 3.3 Terapie di supporto

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

## 4. Controlli di salute

I criteri diagnostici sono altamente indicativi per la diagnosi certa di NF1, soprattutto in soggetti adulti e bambini nella seconda infanzia. Nella prima infanzia alcuni pazienti possono presentare, nelle forme sporadiche, solo uno dei criteri. In questi casi sarà indispensabile effettuare controlli clinici periodici più frequenti al fine di evidenziare precocemente ulteriori segni e sintomi indicativi di patologia. Poichè la NF1 è una patologia evolutiva, nel corso della vita del paziente possono manifestarsi delle complicanze, alcune anche severe. L'impostazione del follow up varia da paziente a paziente; i controlli vengono scadenziati in base all'età, all'entità clinica e alla severità del coinvolgimento di altri organi ed apparati oltre a quelli classicamente interessati (Tab. 4). Durante il follow up clinico è quindi necessario sottoporre il paziente a diverse indagini strumentali (Tab. 5).

**Tabella 4.** Follow-up specialistico

VALUTAZIONE	MOTIVO	CONTROLLO
Valutazione clinica con misurazione dei parametri auxologici, pressione arteriosa, sviluppo psicomotorio	Sorveglianza clinica	Ogni 3 mesi – fino a 1° anno di vita Ogni 6 mesi – 2°-3° anno Ogni anno – dal 4° anno
Dermatologica	Sorveglianza elementi cutanei e loro progressione	Annuale o in relazione alle problematiche presenti
Oculistica : fundus, valutazione iridea con lampada a fessura, campo visivo (quando bambino collaborante), ortottica	Sorveglianza: noduli di Lisch, glioma nervo ottico, displasia sfenoide, anomalie coroideali	Annuale fino a 13 anni; quindi ogni due o in relazione alla comparsa di problematiche cliniche
Audiologica	Sorveglianza ipoacusia	Alla diagnosi, in presenza di sospetto clinico
Neuropsicologica con test di sviluppo	Valutazione sviluppo psicointellettivo	Alla diagnosi e nel tempo in relazione alla comparsa di ritardo di apprendimento
Neuropsichiatrica infantile	In presenza di: cefalea, epilessia, ritardo psicomotorio, deficit di attenzione/iperattività o altri segni neurologici	In relazione alle problematiche presenti
Neurologica	In presenza di cefalea, dolore neuropatico, epilessia	Età adulta, annuale o in relazione alle problematiche presenti
Ortopedica	In presenza di: scoliosi, displasia tibiale, emipertrofia o ulteriori segni e sintomi ortopedici	In relazione alle problematiche presenti
Oncologica	Nel sospetto o in presenza di tumore	In relazione alle problematiche presenti
Cardiologica	Esclusione di stenosi polmonare, cardiomiopatia ipertrofica o neurofibromi intracardiaci	Alla diagnosi o in presenza di sospetto clinico con cadenza in relazione alle problematiche presenti
Endocrinologica	In presenza di pubertà precoce o ritardata, ritardo di crescita, tiroidopatia	In relazione alle problematiche presenti
Senologica	In presenza di carcinoma mammario	In relazione alle problematiche presenti
Ginecologica		Età adulta/annuale
Neurochirurgica	In presenza di glioma, idrocefalo, epilessia farmaco-resistente, tumori cerebrali, neurofibromi spinali	In relazione alle problematiche presenti
Chirurgia maxillo-facciale	In presenza di displasia sfenoide e neurofibromi plessiformi volto	In relazione alle problematiche presenti
Chirurgo plastico	In presenza di neurofibromi plessiformi	In relazione alle problematiche presenti
Consulenza genetica e analisi mutazionale	Definizione rischio di ricorrenza probando e famiglia	Alla diagnosi e al raggiungimento dell'età riproduttiva nel probando

**Tabella 5.** Follow-up strumentale

VALUTAZIONE	SEGNI	CONTROLLO
Ecografia addome	Esclusione neoformazioni addominali	Diagnosi e ogni due anni
RM encefalo/midollo con mdc	Esclusione patologie del Sistema Nervoso	Età infantile/Adulta o in relazione alla presenza di segni clinici
Angio-RM	A completamento RMN per esclusione di vasculopatie cerebrali	Età infantile/adulta
TAC facciale 3D	In presenza di displasia sfenoidale	Età infantile/adulta
Rx rachide, rx arti	In presenza di scoliosi o incurvamento tibiale	Età infantile/adulta
Determinazione vitamina D/PTH	Esclusione deficit vitamina D	Età infantile/adulta
Ecocolordoppler arterie renali	In presenza di ipertensione per escludere cause renovascolari	Età infantile/adulta
Dosaggio catecolamine S e U e metanefrine U	In presenza di ipertensione per escludere feocromocitoma	Età infantile/adulta
Scintigrafia surrenale	In presenza di ipertensione per escludere feocromocitoma	Età infantile/adulta
Ecografia tessuti molli	Caratterizzazione e valutazione Neurofibromi	Età infantile/Adulta
PET	Se sospetto di MPNST o tumori	Età infantile/ Adulta
Ecocardiografia ECG	Esclusione cardiopatia	Età' Infantile /Adulta
EEG	Se sospetta epilessia	Età' Infantile /Adulta
ENG,EMG	Per definire danno neurologico periferico	Età infantile/Adulta
PEV	In presenza di glioma per definire danno nervo ottico	Età Infantile/Adulta
Mammografia/eco mammaria	Screening carcinoma mammario	Annuale dai 30 anni

## 5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti

### 5.1 AO Policlinico Umberto I

Il paziente, dopo il primo sospetto formulato nel territorio o da altro specialista coinvolto o meno nella rete, viene generalmente indirizzato presso lo Sportello delle Malattie Rare situato al piano terra della Clinica Dermatologica (tel. 0649976914 dal lunedì al giovedì 9:00-14:00 e 15:00- 17:00 e il venerdì dalle 9:00 alle 14:00) per la definizione della diagnosi. La richiesta di visita può avvenire anche per iniziativa personale del paziente tramite informazione su internet (Orphanet) o su consiglio dell'Associazione dei Pazienti. Per la visita ambulatoriale occorre munirsi di un'impegnativa del pediatra o del medico di medicina generale o di un altro specialista con su scritto "visita dermatologica per sospetta malattia rara", eventuali certificazioni di esenzioni per malattia e tutta la documentazione clinica precedente.

Durante la prima visita vengono effettuate:

- accurata raccolta anamnestica;
- studio della documentazione clinica precedente;
- esame clinico con particolare attenzione ai segni cutanei, neurologici ed osteoarticolari;
- valutazione dello sviluppo psico-fisico nei bambini;

Durante il processo diagnostico i pazienti con sospetto di patologia rara usufruiscono del codice di esenzione per sospetta Malattia Rara (R99), per le prestazioni volte alla conferma/esclusione della diagnosi.

Una volta accertata la diagnosi viene rilasciata apposita certificazione, con cui il paziente può recarsi alla ASL di riferimento e richiedere il codice di esenzione specifico per malattia rara (RBG010). Tale codice dà diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo (ticket) di tutte le prestazioni di assistenza sanitaria. Sulla base della gravità della patologia, potrà altresì essere richiesta la possibilità di usufruire dell'invalidità civile e dei diritti previsti dalla legge 104/1992 per il paziente o per suoi i genitori (se paziente minorenne).

Posta la diagnosi, si procederà inoltre alla valutazione clinica con la programmazione di visite multispecialistiche, consulenza genetica e indagini strumentali con esperti facenti parte della rete delle Malattie Rare del Policlinico Umberto I, sia in regime ambulatoriale che di DH (in condizioni di fragilità). Tali specialisti ruotano presso lo Sportello Malattie Rare in modo da assicurare al paziente la loro presenza costante. In alcuni casi è possibile organizzare un percorso clinico-strumentale nell'arco della stessa giornata (in regime ambulatoriale), al fine da agevolare i pazienti fuori Regione.

Inoltre, sia il personale infermieristico che i volontari dell'associazione lavoroRARE onlus presenti costantemente presso lo Sportello delle Malattie Rare, provvedono alla prenotazione degli esami clinico-strumetali e/o degli interventi chirurgici che avvengono sempre all'interno dell'Azienda Policlinico Umberto I. I volontari dell'associazione lavoroRARE onlus sono anche impegnati nell'attività di accoglienza, di accompagnamento e di informazione dei pazienti che afferiscono al Centro.

Presso questo Centro, inoltre vengono:

- rilasciate relazioni Medico Specialistiche;
- effettuati prelievi genetici per la ricerca della mutazione del gene NF1 e inviati presso Istituto Mendel;
- organizzati incontri con Psicologi specializzati sulla patologia;
- organizzati convegni scientifici sulla Nf1 dedicato a medici e pazienti;

### **Ospedale Pediatrico Bambino Gesù**

Afferiscono all'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù pazienti in età pediatrica (0-18 anni) con sospetto o diagnosi di NF1. La richiesta di prima visita può essere effettuata tramite CUP dell'Ospedale (tel. 06 68181) oppure telefonando alla segreteria del reparto (tel. 06 68593642).

Per la visita ambulatoriale occorre munirsi di una impegnativa del pediatra o di altro specialista con su scritto "visita genetica".

Durante la prima visita vengono effettuati: raccolta anamnestica, esame clinico del paziente, studio della documentazione clinica precedente.

Durante il processo diagnostico i pazienti con sospetto di patologia rara usufruiscono del codice di esenzione per sospetta Malattia Rara (R99), per le prestazioni volte alla conferma/esclusione della diagnosi.

Una volta accertata la diagnosi viene rilasciata apposita certificazione, con cui il paziente può recarsi alla ASL di riferimento e richiedere il codice di esenzione specifico per malattia rara (RBG010).

Dopo aver posto diagnosi di NF1, inoltre, si procederà alla organizzazione di Day Hospital multispecialistici, generalmente annuali, con controlli impostati secondo il protocollo di monitoraggio della patologia e le necessità assistenziali specifiche del paziente.

Gli specialisti coinvolti includono genetista, neurologo, neurochirurgo, neuropsichiatria, oculista, otorino, dermatologo, ortopedico, oncologo, ematologo, cardiologo, chirurgo plastico, chirurgo generale, chirurgo digestivo, odontoiatra, radiologo / ecografista, neuroradiologo.

Nel centro sono effettuati anche prelievi genetici per la ricerca della mutazione del gene NF1 (esame effettuato presso il Laboratorio di Genetica Medica interno allo stesso ospedale).

### **Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli**

Afferiscono al Policlinico Gemelli sia pazienti in età pediatrica (0-18 anni) che adulti con sospetto o diagnosi di NF1, garantendo una presa in carico per tutto l'arco della vita.

La richiesta di prima visita può essere effettuata tramite telefono dedicato (tel. 06/3381344) o tramite email [difetti.congeniti@rm.unicatt.it](mailto:difetti.congeniti@rm.unicatt.it). Per la visita ambulatoriale occorre munirsi di una impegnativa del pediatra/medico curante o di altro specialista con su scritto "visita dismorfologica".

Durante la prima visita vengono effettuati: raccolta anamnestica, con studio della documentazione clinica precedente ed esame clinico del paziente.

Durante il processo diagnostico i pazienti con sospetto di patologia rara usufruiscono del codice di esenzione per sospetta Malattia Rara (R99), per le prestazioni volte alla conferma/esclusione della diagnosi. Una volta accertata la diagnosi viene rilasciata apposita certificazione, con cui il paziente può recarsi alla ASL di riferimento e richiedere il codice di esenzione specifico per malattia rara (RBG010).

Dopo la prima valutazione vengono programmati controlli sia per la conferma della diagnosi sia per la gestione del paziente con diagnosi NF1 confermata. Tali valutazioni clinico strumentali, normalmente, vengono effettuati mediante organizzazione di Day Hospital multispecialistici, con cadenze definite dal protocollo di monitoraggio della patologia e dalle specifiche necessità assistenziali del paziente.

Tutti gli specialisti coinvolti hanno esperienza nella gestione della NF1 ed in particolare includono pediatra, medico internista, genetista, dermatologo, oculista, neuropsichiatria infantile, neurochirurgo, neurologo, otorino, ortopedico, oncologo, ematologo, cardiologo, chirurgo maxillo-facciale, chirurgo plastico, chirurgo generale, chirurgo digestivo, odontoiatra, radiologo / ecografista, neuroradiologo. Inoltre sono garantite tutte le indagini strumentali necessaria ad una efficace sorveglianza delle differenti complicanze della NF1.

Nel centro sono effettuati anche prelievi genetici per la ricerca della mutazione del gene NF1 (esame effettuato presso il Laboratorio di Genetica Medica interno al Policlinico Gemelli).

## 6. Collaborazioni del Centro con altri centri nazionali ed internazionali

- Istituto C.S.S. Mendel (Dott. Alessandro De Luca; [a.deluca@css-mendel.it](mailto:a.deluca@css-mendel.it)), Roma, Italia
- IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG), Italia
- Dott.ssa Federica Chiara. Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari della Facoltà di Medicina e Chirurgia di Padova.
- David Viskochill. Utah Department of Health Children with Special Health Care Needs. Salt Lake City – Utah USA.

## 7. Rapporti con le Associazioni

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

In Italia sono attualmente attive:

- ANANAS Onlus (Associazione Nazionale Aiuto per la Neurofibromatosi, amicizia e solidarietà) Associazione non lucrativa di utilità sociale, nata a Roma nel 2003, promuove iniziative volte alla tutela e alla salvaguardia dei diritti dei malati di NF per i quali ha altresì attivato da tempo una serie di servizi a sostegno di chiunque ne abbia bisogno al fine di ridurre i disagi e lenire le sofferenze fisiche e psicologiche che una patologia rara e complessa come la NF comporta. Contattando la sede operativa è possibile ricevere una pronta e puntuale risposta alle esigenze di informazione con particolare riferimento alla patologia ed ai Centri di Riferimento per la NF presenti su tutto il territorio nazionale. Inoltre, è disponibile un qualificato servizio di sostegno psicologico ai pazienti ed alle loro famiglie per affrontare al meglio la convivenza con una malattia rara come la NF. Infine, è disponibile un servizio di assistenza legale per il riconoscimento dei diritti dei malati (invalidità civile, stato di handicap).  
Sede Operativa Nazionale: Via Adriano I, 160 - 00167 Roma tel/fax 06.89527429.  
Per informazioni: 347.7937541 - [segreteria@ananasonline.it](mailto:segreteria@ananasonline.it).  
Sito web: [www.ananasonline.it](http://www.ananasonline.it).
- LINFA (Lottiamo Insieme per la NeuroFibromatosi) è nata nel 1993 a Padova ed è formata da persone con NF, dai loro parenti, da medici e da tutti coloro che desiderano contribuire allo sviluppo delle conoscenze e della ricerca sulle NF. Informazioni dettagliate sulla pagina facebook (LinfaNeurofibromatosi), sul sito internet ([www.associazionelinfa.it](http://www.associazionelinfa.it)), dal quale si possono scaricare gratuitamente varie pubblicazioni sulla malattia; con il servizio Linfaline (049/8213513) un medico del centro di Genetica di Padova fornisce informazioni sulla NF; con il servizio Prontolinfia (329/0348424) diamo informazioni sugli aspetti non medici legati alla NF.
- ANF (Associazione NeuroFibromatosi), ha sede a Parma, in via Milano 21/B. È un'associazione di volontariato, senza fini di lucro, fondata il 30 aprile 1991 che conta attualmente 1347 soci con l'intento di diffondere la conoscenza delle neurofibromatosi, uniformare e migliorare le procedure diagnostico – assistenziali, promuovere la collaborazione in ambito medico, biologico, sociale, sostenere studi e ricerche, favorire i contatti internazionali e confronti con altre Associazioni di pazienti (<http://www.neurofibromatosi.org/>).