



Neurofibromatosi

Cos'è la neurofibromatosi?

La Neurofibromatosi è una rara malattia genetica che causa in genere tumori benigni dei nervi ed in altre parti del corpo. Alcune persone con questo disturbo non mostrano problemi neurologici evidenti, mentre altri sono profondamente colpiti dalla malattia.

Esistono due tipi principali: la Neurofibromatosi di tipo I (NF1) e la Neurofibromatosi di tipo II (NF2)

NF1

La NF1 si manifesta alla nascita o durante la prima infanzia ed è caratterizzata da macchie multiple, di colore marrone chiaro (macchie caffè-latte), concentrate a livello dell'inguine e delle ascelle, oltre che tumori benigni a livello cutaneo. Possono anche essere presenti ingrandimento e deformità delle ossa e scoliosi vertebrale. A volte, le persone con NF1, possono sviluppare tumori a livello cerebrale, coinvolgenti i nervi cranici, o tumori spinali.

NF2

La NF2 può comparire durante l'infanzia, l'adolescenza, o la prima età adulta. Essa è principalmente caratterizzata dalla presenza di tumori benigni, coinvolgenti i nervi del pacchetto stato acustico (neurinomi del nervo acustico o schwannomi vestibolari). Questi possono manifestarsi in maniera uni o bilaterale.

Schwannomatosi

È stato riconosciuto un terzo disturbo correlato, chiamato "schwannomatosi". Mentre la schwannomatosi può condividere molte caratteristiche con NF1 e NF2, le prove attuali suggeriscono che si tratti di una malattia genetica distinta. Questo disturbo viene diagnosticato più frequentemente negli adulti oltre i 30 anni di età.

Cause

La NF1 è causata da mutazioni nel gene che controlla la produzione di una proteina chiamata Neurofibromina (Neurofibromina 1). Si ritiene che questo gene funzioni come oncosoppressore. In circa il 50% delle persone con NF1, il disturbo deriva da mutazioni genetiche che si verificano per ragioni sconosciute ("mutazione spontanea"), quindi non è ereditato. In altri è ereditato ("modello di ereditarietà autosomica dominante", vedi sotto).

La NF2 deriva da mutazioni in un diverso gene soppressore del tumore (Neurofibromina 2, Merlin). Alcune persone con NF2 hanno una mutazione del gene che si manifesta per ragioni sconosciute ("mutazione spontanea"), mentre altri la ereditano dal o dai genitori ("modello ereditario autosomico dominante", vedi sotto).

La comparsa di schwannomatosi non è ancora ben compresa, si stima che l'85% dei casi non abbia una causa nota ("spontanea") e il 15% sia ereditato.

Incidenza e Prevalenza

La NF1 si verifica in circa una su ogni 3.500 nascite, mentre la NF2 si verifica in circa una su ogni 40.000 nascite. La Schwannomatosi si verifica in circa una su 40.000 nascite.

C'è una probabilità del 50% che ogni figlio di un genitore con NF1 o NF2 erediterà il gene e svilupperà la NF1 o NF2 (rispettivamente): questo è noto come modello di trasmissione autosomica dominante.

I tumori che insorgono sono, solitamente, benigni; possono diventare maligni nel 3-5% di tutti i casi. In circa un terzo delle persone con NF non si hanno sintomi.

Altri nomi

- Neurofibromatosi tipo I (NF1)
- Malattia di von Recklinghausen
- Von Recklinghausen's facomatosi
- Neurofibromatosi di von Recklinghausen
- Neurofibromi multipli
- Neurofibromatosi-feocromocitoma-sindrome carcinoidale duodenale
- Neurofibromatosi periferica

Criteri Diagnostici/Segni

NF1

- Storia familiare di NF1
- Sei o più macchie caffè-latte sulla pelle
- Lentiggini sotto le braccia o nella zona inguinale
- Presenza di tumefazioni (neurofibromi) visibili sotto la pelle che possono raggiungere dimensioni più grandi (neurofibromi plessiformi).
- Tumefazioni pigmentate a livello dell'iride (noduli di Lisch)
- Anomalie scheletriche, come la displasia tibiale, assottigliamento dell'osso sternale, scoliosi
- Tumore del nervo ottico

Le macchie caffè latte sono più comuni a livello del petto, della schiena, del bacino, dei gomiti e delle ginocchia. Queste possono esistere alla nascita o apparire durante l'infanzia, tra i 10 e i 15 anni e raggiungere diverse dimensioni e forme: possono essere in numero inferiore a 10 oppure migliaia.

Altre caratteristiche possono includere un aumento dimensionale del cranio (macrocefalia) ed una statura relativamente bassa. Possono verificarsi, inoltre, convulsioni, difficoltà di apprendimento, problemi nel linguaggio o iperattività.

NF2

- Gli schwannomi vestibolari bilaterali (SV), chiamati anche neurinomi acustici, sono tipicamente presenti e rappresentano segni distintivi.
- Segni probabili includono, invece, una storia familiare di NF2, la presenza di SV unilaterali, o due dei seguenti: meningioma, glioma, schwannoma, opacità lenticolare subcapsulare giovanile posteriore, cataratta giovanile corticale.

A seconda della posizione esatta e delle dimensioni dello SV, può verificarsi una o più delle seguenti situazioni:

- Problemi di equilibrio
- Problemi di deambulazione
- Vertigini
- Cefalea
- Perdita dell'udito
- Astenia facciale
- Intorpidimento o dolore
- Tinnito

Schwannomatosi

- I segni tipici sono l'età (pari o superiore a 30 anni), l'assenza di tumori vestibolari alla risonanza magnetica, l'assenza di mutazioni tipiche della NF2, la presenza di due o più schwannomi cutanei o sottocutanei (con almeno uno confermato dall'istologia). Nel 15% dei casi la schwannomatosi è familiare e correlata ad una mutazione nella linea germinale del gene SMARCB1, un gene soppressore del tumore situato in posizione 22q11.23, molto vicino al gene NF2.
- Uno schwannoma patologicamente confermato ed un parente di primo grado, che soddisfa i criteri di cui sopra, è considerato un segno definitivo di schwannomatosi.
- Circa un terzo delle persone con schwannomatosi presentano tumori limitati ad una parte del corpo, (braccio, gamba, o una regione della colonna vertebrale), configurando un quadro di schwannomatosi segmentale.

Trattamento e gestione

Nei bambini con NF1 è importante valutare altezza, peso, circonferenza cranica, sviluppo sessuale, presenza di eventuali segni di difficoltà nell'apprendimento e problemi comportamentali. Bisognerebbe, inoltre, sottoporre il paziente ad un esame accurato della cute per escludere tumefazioni, macchie, scoliosi. Anche la pressione arteriosa, l'acuità visiva ed uditiva devono essere indagate. Nel caso di bambini con pattern di crescita anomalo si devono prendere in considerazione indagini diagnostiche aggiuntive. Allo stesso modo anche l'inizio precoce o tardivo della pubertà può indicare la necessità di ulteriori accertamenti. Valutazioni diagnostiche, come esami del sangue e radiografie, possono essere consigliati se vi sono problematiche aggiuntive. I bambini affetti da NF1, in buona salute, vengono generalmente seguiti ad intervalli di sei o 12 mesi.

Negli adulti con NF1, generalmente, bisogna eseguire un esame della cute, che può essere positivo per escrescenze, macchie ed indagare l'eventuale presenza di scoliosi, alterazione dei valori pressori e deficit del visus. È importante sottoporre i pazienti anche ad uno screening per la valutazione della funzione uditiva e prestare attenzione alla eventuale insorgenza di un qualsiasi nuovo sintomo. Gli adulti con NF1, che sono altrimenti sani, vengono solitamente sottoposti ad un controllo follow-up annuale.

Non esiste alcun trattamento noto per la Neurofibromatosi, né per la Schwannomatosi. In alcuni casi, i neurofibromi possono essere rimossi chirurgicamente o trattati con la radioterapia. Bisogna, però, tenere in considerazione che la chirurgia, in queste aree, può causare ulteriori lesioni ai nervi ed ulteriori problemi neurologici. I benefici della chirurgia dovrebbero, quindi, essere sempre valutati rispetto ai rischi. Anche quando l'opzione terapeutica è la radioterapia è opportuno, comunque, sempre confrontare i rischi ed i benefici del trattamento.

La SINch e AANS non sponsorizzano trattamenti, procedure, prodotti o professionisti citati in questa scheda. Queste informazioni hanno solo fine illustrativo e non hanno valore di linee guida, non sono vincolanti per il medico, né possono sostituire in alcun caso il parere di un medico. Sono intese unicamente come informazione per i pazienti. Chiunque desideri consigli o assistenza neurochirurgica specifica si deve rivolgere ad uno specialista del settore.

Tradotto per la **Società Italiana di Neurochirurgia** in accordo con l'**American Association of Neurological Surgeons** dal sito <https://www.aans.org/en/Patients/Neurosurgical-Conditions-and-Treatments> a cura della dr.sa **Elena Roca**