

M. Ruggieri

Neurofibromatosi

Con il termine “*neurofibromatosi*” si definisce un gruppo di affezioni con alcune caratteristiche comuni, ma che rappresentano entità cliniche distinte. Le ultime due decenni sono state fondamentali per la caratterizzazione clinica e molecolare di queste affezioni la cui differenziazione è molto importante in quanto la storia naturale, il follow-up ed il consiglio genetico variano a seconda delle diverse forme. Oggi solo la *neurofibromatosi tipo 1* (NF1) e la *neurofibromatosi tipo 2* (NF2) appaiono ben caratterizzate dal punto di vista clinico e distinte dal punto di vista molecolare. Una terza forma la *schwannomatosi* è ben caratterizzata (e ben distinta dalle altre due forme) dal punto di vista clinico, ma non ancora dal punto di vista genetico (forma allelica della NF2 o forma il cui

Parole chiave Neurofibromatosi • Schwannomatosi • Mosaicismo

gene è localizzato sul cromosoma 22 in regioni diverse da quello della NF2?).

La NF1 è una tra le più comuni malattie autosomiche dominanti con una incidenza di 1 su 2500–3000 nati ed una prevalenza di circa 1 su 4000–5000 individui nella popolazione generale. È una condizione estremamente variabile anche all'interno di uno stesso nucleo familiare. Clinicamente, è caratterizzata da tre tipi di manifestazioni: (1) segni clinici principali (che si manifestano nella grande maggioranza degli individui affetti e fanno parte dei criteri diagnostici): macchie caffelatte (>6), efelidi (lentiginosi) ascellare, inguinale e/o della base del collo o del tronco, noduli iridei di Lisch e neurofibromi; (2) segni clinici accessori (presenti in una discreta percentuale di individui affetti, ma non tali da entrare a far parte dei criteri diagnostici): macrocefalia, statura al 10°–25° percentile, anomalie toraciche (*pectus excavatum* o *carenum*), ipertelorismo e xantogranulomi giovanili; (3) complicanze (variabili e poco frequenti, ma spesso gravi ed invalidanti): disturbi cognitivi e dell'apprendimento, neurofibroma plessiforme, scoliosi, displasia delle ossa lunghe, complicanze neurologiche, ipertensione arteriosa, malformazioni cardiovascolari.

Attualmente alla diagnosi si consiglia un esame clinico completo (con esame del *fundus* e misurazione della pressione arteriosa) con ricerca dei noduli di Lisch nel probando (a seconda dell'età) e nei familiari e raccolta di informazioni sulla eventuale presenza di lesioni pigmentate e/o tumori (cutanei) nella famiglia. Al *follow-up* (semestrale o annuale) si consiglia di orientare l'esame clinico (da completare con esame del *fundus* e misurazione della pressione arteriosa) verso la ricerca delle possibili complicanze della NF1 correlate all'età. Non è consigliabile l'impiego di esami strumentali alla diagnosi o per il monitoraggio di complicanze che non siano evidenti all'esame clinico o per cui non esista un minimo sospetto diagnostico.

Il gene della NF1 (335 kilobasi, 60 esoni) è localizzato sul cromosoma 17 e codifica per una proteina (neurofibromina) regolatrice della crescita e differenziazione cellula-

M. Ruggieri (✉)

Istituto di Scienze Neurologiche (ISN)

Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR)

Catania e Dipartimento di Pediatria

Università di Catania, ISN, CNR

Viale R. Margherita 6, I-95125 Catania, Italia

e-mail: m.ruggieri@isn.cnr.it

re. L'unica correlazione genotipo-fenotipo sinora stabilita è tra fenotipo NF1 grave con dismorfismi facciali, gravi disturbi dell'apprendimento o ritardo mentale e comparsa precoce di neurofibromi ed ampie delezioni del gene *NF1* (sindrome da microdelezione).

Vi sono soggetti nei quali i segni tipici della NF1 (macchie caffelatte e/o efelidi isolate o accompagnate da neurofibromi oppure solo neurofibromi) sono presenti in sedi circoscritte o in segmenti corporei ben delimitati. Questi soggetti sono affetti da *NF1 segmentale* (a mosaico) che non rappresenta una forma diversa di neurofibromatosi, ma è una NF1 con manifestazioni localizzate. La storia naturale della NF1 segmentale comporta la presenza di complicanze tipiche della NF1 in una percentuale assai bassa di soggetti affetti (<7%), i noduli di Lisch vengono rilevati assai di rado ed esistono soggetti solo con neurofibromi plessiformi. Il meccanismo genetico (sinora dimostrato) è quello del mosaicismo somatico per il gene della NF1: vi sono alcune famiglie nelle quali un genitore con NF1 segmentale ha figli con NF1 oppure con NF1 segmentale.

Esistono altre forme (probabili varianti alleliche della NF1) nelle quali clinicamente non si hanno tutte le manifestazioni della NF1 e geneticamente, all'interno dei gruppi familiari sinora studiati, sono state riscontrate mutazioni del gene *NF1* in percentuali molto variabili.

Le forme "alleliche" della NF1 sono:

- *sindrome di Watson*: macchie caffelatte, bassa statura, deficit cognitivo e stenosi dell'arteria polmonare;
- *neurofibromatosi spinale familiare*: neurofibromi paravertebrali e sottocutanei multipli;
- *neurofibromatosi intestinale familiare*: neurofibromi gastrointestinali multipli;
- *forma con "macchie caffelatte a trasmissione autosomica dominante"*: presenza di sole macchie caffelatte a trasmissione familiare;
- *forma con "neurofibromi a trasmissione autosomica dominante"*: presenza di soli neurofibromi a trasmissione familiare;
- *sindrome neurofibromatosi/Noonan*: manifestazioni sovrapposte di sindrome di Noonan e NF1.

La NF2 è una malattia autosomica dominante con una incidenza di 1 su 33 000 nati ed una prevalenza di 1 su 210 000 individui nella popolazione generale. La variabilità all'interno delle famiglie è minore di quella della NF1. Le principali manifestazioni cliniche sono rappresentate dagli schwannomi vestibolari (85%) uni- o bilaterali, meningiomi cerebrali (45%) e meningiomi e/o schwannomi spinali (26%). Altri tumori sono gli astrocitomi (4%) e gli ependimomi (2,5%). Il 68% circa dei pazienti presenta schwannomi periferici, cutanei (cosiddetta placca NF2) (27%) o nodulari (43%). Le macchie caffelatte sono presenti in una minoranza di casi (43%) ed in numero <6. La frequenza di cataratta è elevata (81%) e si possono avere anche amartomi retinici (8,6%). Esistono due forme di NF2, una più lieve (detta di *Gardner*), spesso con soli

schwannomi vestibolari che si manifestano in età adulta; ed una più grave (detta di *Wishart*), ad esordio giovanile con schwannomi vestibolari e periferici accompagnati da altri tumori del SNC che spesso ne precedono la comparsa.

I criteri diagnostici della NF2 sono stati recentemente modificati e includono due categorie (diagnosi definita o probabile) che comprendono la presenza di schwannomi vestibolari unilaterali accompagnati da altri tumori del SNC e/o cataratta o anche solo tumori multipli del SNC (meningiomi, ependimomi o astrocitomi) e/o cataratta in varie associazioni. Il protocollo assistenziale prevede l'esecuzione di un esame clinico e di controlli strumentali (visita oculistica, audiometria, potenziali evocati, RM cerebrale e spinale) alla diagnosi in tutti i casi sospetti e nei loro familiari ed al *follow-up* a seconda della localizzazione delle lesioni e dei sintomi.

Il gene della NF2, localizzato sul cromosoma 22 (110 kilobasi, 16 esoni) codifica una proteina (schwannomina) implicata nella regolazione della crescita cellulare. Gli studi genotipo-fenotipo hanno correlato la forma grave-Wishart con mutazioni tronche del gene *NF2* e la forma lieve-Gardner con mutazioni strutturali.

Vi sono soggetti nei quali i segni tipici della NF2 si manifestano in sedi circoscritte o in segmenti corporei ben delimitati. Questi soggetti sono affetti da *NF2 segmentale* (a mosaico), e quest'ultima (come per la NF1 segmentale) non rappresenta una forma diversa di neurofibromatosi ma è la NF2 con manifestazioni localizzate: il meccanismo genetico (ampiamente dimostrato) è quello del mosaicismo somatico.

Vi è una terza forma di neurofibromatosi la *schwannomatosi* che clinicamente è caratterizzata da presenza di schwannomi multipli in assenza di altre manifestazioni cliniche della NF2: può essere sia sporadica che familiare. Sino ad oggi ritenuta una forma allelica di NF2 (all'interno di gruppi familiari studiati erano state riscontrate mutazioni del gene *NF2* in percentuali molto variabili) da studi più recenti (su popolazione) è emerso che il gene potrebbe essere localizzato sul cromosoma 22, ma in regioni differenti da quelle della NF2.

Esiste anche una forma di *schwannomatosi segmentale* con schwannomi multipli localizzati in aree corporee circoscritte in assenza di altre manifestazioni cliniche di NF2.

Lettere consigliate

- (1988) Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch Neurol 45:575-578
- Arum D, Gutmann DH (2004) Recent advances in neurofibromatosis Type 1. Curr Opin Neurol 17:101-105
- Baser ME, Evans DGR, Gutmann DH (2003) Neurofibromatosis 2. Curr Opin Neurol 16:27-33

- Evans DGR, Birch JM, Ramsden RT (1999) Paediatric presentation of type 2 neurofibromatosis. *Arch Dis Child* 81:496–499
- Evans DGR, Huson SM, Donnai D et al (1992) A clinical study of type 2 neurofibromatosis. *Q J Med* J304:603–618
- Friedman J, Gutman DH, McCollin M, Riccardi VM (eds) Neurofibromatosis. Phenotype, Natural History and Pathogenesis. Johns Hopkins University Press, Baltimore
- Gutman DH, Aylsworth A, Carey JC et al (1997) The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 278:51–53
- Huson SM, Hughes RAC (eds) The Neurofibromatoses. A pathogenetic and clinical overview. Chapman & Hall, London
- MacCollin M, Mautner VF (1998) The diagnosis and management of neurofibromatosis type 2 in childhood. *Semin Pediatr Neurol* 5:243–252
- Reed N, Gutmann DH (2001) Tumorigenesis in neurofibromatosis: new insights and potential therapies. *Trends Mol Med* 7:157–162
- Ruggieri M (1999) The different forms of neurofibromatosis. *Childs Nerv Syst* 15:295–308
- Ruggieri M, Huson SM (2001) The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. *Neurology* 56:1433–1443
- Ruggieri M, Pascual-Astroviejo I, Hison SN, Di Rocco C (2005) Neurocutaneous Disorders. Springer-Verlag, Wien, New York (*in stampa*)
- Ruggieri M, Polizzi A, Pavone P et al (2004) Neurofibromatosis type 2 (NF2) in childhood. *Neuropediatrics*, in stampa
- Upadhyaya M, Cooper DN (eds) Neurofibromatosis type 1 from genotype to phenotype. Bios Scientific Publishers, Oxford