

Neurofibromatosi tipo I (parte seconda)

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

GLIOMI DELLE VIE OTTICHE

I **gliomi delle vie ottiche**, tipicamente astrocitomi pilocitici di basso grado, sono i più comuni tipi di tumori maligni endocranici nei pazienti con neurofibromatosi tipo I. I gliomi, associati alla neurofibromatosi tipo I (NF1), sono localizzati più spesso lungo il nervo ottico (vedi D nella figura 2), mentre i gliomi sporadici si ritrovano più spesso al chiasma o dopo il chiasma.

I gliomi del nervo ottico si ritrovano in circa il 15% dei bambini con NF1 e usualmente compaiono nella prima decade di vita. Essi hanno un decorso benigno e solo da un terzo alla metà dei pazienti con gliomi del nervo ottico, associati alla NF1, manifesta dei sintomi. I soggetti con sintomi presentano proptosi, perdita della vista e pubertà precoce per sofferenza ipotalamica. Confrontando i sintomi dei gliomi sporadici con quelli legati alla NF1, risulta che questi ultimi presentano più spesso pubertà precoce, mentre i segni di aumentata pressione intracranica sono meno comuni.

La **pubertà precoce** si vede nel 12-40% dei bambini con tumori del chiasma: il suo segno più precoce è l'aumento improvviso della velocità di crescita staturale. Poiché i bambini non si lamentano di disturbi della visione, è necessario prevedere una **visita oftalmologica ogni anno** nei bambini al di sotto dei 6 anni, anche perché questi bambini sono quelli che più spesso sviluppano un glioma del nervo ottico. Una risonanza magnetica per diagnosticare i gliomi dell'ottico asintomatici non è giustificata: una visita annuale da un neurooftalmologo è il protocollo usato per lesioni che si presentano senza sintomi.

La progressione della lesione è meno comune di quello che si osserva nei gliomi sporadici: il trattamento va preso in considerazione soltanto nei pazienti che hanno sintomi e segni oculari ed endocrinologici. In caso di gliomi dell'ottico aggressivi, associati alla NF1, è necessario fare una risonanza magnetica di base, per valutare la velocità di crescita, e la **chemioterapia** con carboplatino e vincristina. La terapia radiante, sebbene sia efficace, è scoraggiante nei bambini con NF1 per l'aumentato rischio di un secondo tumore e di stenosi vascolari.

I gliomi possono avvenire anche a carico del tronco cerebrale, del diencefalo e del cervelletto in più del 3,5% dei pazienti con NF1. Confrontando i gliomi del tronco della popolazione in generale con quelli legati alla NF1, si riscontra un decorso più spesso senza dolore e una regressione spontanea. Essi si possono manifestare talvolta come astrocitomi di alto grado, per cui viene consigliata una risonanza magnetica per riconoscere la velocità di crescita per i tumori gliali non-ottici, aggressivi e per masse tumore-simili nei pazienti con NF1. Il trattamento chirurgico non è raccomandato a meno che la lesione non presenti una crescita rapida o si assista a un deterioramento dello stato dei pazienti. Come per i gliomi dell'ottico, è la localizzazione del tumore che indica la necessità di un trattamento chirurgico individualizzato.

ALTERAZIONI CARDIO-VASCOLARI

Le manifestazioni cardio-vascolari della NF1 includono le malattie congenite di cuore, le vasculopatie e l'ipertensione.

Le coronaropatie avvengono nella NF1 più spesso di quanto non si ritrovi nella popolazione generale. La stenosi dell'arteria polmonare rappresenta il 25% delle malformazioni cardiache. Tutti i bambini debbono essere sottoposti all'ascoltazione del cuore e alla misurazione della pressione arteriosa. Ogni soffio deve essere valutato da un cardiologo ed esaminato con l'ecocardiografo.

Le vasculopatie nella NF1 sono rappresentate da stenosi, aneurismi e malformazioni artero-venose, che rappresentano la seconda causa di morte in questi soggetti. Le vasculopatie di regola interessano il sistema arterioso e la stenosi dell'arteria renale è la manifestazione più comune, presente nell'1% dei pazienti con NF1. L'arteriografia renale è indicata in ogni paziente con ipertensione e NF1. Malattie cerebrovascolari, specialmente nei pazienti più giovani, sono il risultato di stenosi e occlusioni e sono diagnosticate in bambini con un quesito clinico di stanchezza, movimenti involontari, cefalea o convulsioni secondarie a ischemia. Fisiologicamente le lesioni vascolari mostrano displasia fibromuscolare con ispessimento dell'intima e proliferazione delle cellule di Schwann, senza arteriosclerosi.

L'ipertensione è significativamente associata alla NF1: la pressione arteriosa va controllata annualmente con un limite < 140/90 mm Hg. La stenosi dell'arteria renale è la situazione più frequente. Tuttavia possano essere riscontrati la coartazione dell'aorta e il feocromocitoma. Il feocromocitoma si ritrova con una frequenza dallo 0,1 al 5,7%. La maggior parte (90%) sono benigni e tipicamente avvengono nella popolazione adulta. Tuttavia per il rischio di malignità, in ogni paziente con ipertensione, specialmente se di tipo parossistico, o con sintomi di eccesso di catecolamine, come la cefalea, la sudorazione, le palpitazioni o l'ansietà, debbono essere misurate nelle 24 ore la concentrazione urinaria di catecolamine totali

e frazionate e i loro metabolici. Soltanto dopo che la presenza di un feocromocitoma sia stata confermata biologicamente, va eseguita la RM per localizzare il tumore. C'è un'associazione fra feocromocitoma e tumori carcinoidi, usualmente nel duodeno, per cui la presenza di uno deve indurre il clinico a ricercare l'altro.

DEFICIT NEURO-COGNITIVI

I deficit neurocognitivi sono le complicazioni più spesso riportate nella NF1. I deficit dell'apprendimento nei bambini con NF1 possono includere deficit viso-spaziali e visomotori e disordini del linguaggio. In aggiunta ai deficit specifici, non verbali e verbali, visti nel 30-60% dei bambini con NF1, sono comuni i deficit della coordinazione motoria, fini e grossolani.

Nel fenotipo cognitivo della NF1, hanno la maggiore incidenza il deficit di attenzione/iperattività (ADHD), disordini dello spettro autistico, comportamenti anormali e comportamenti psico-sociali. I bambini con tipico ADHD rispondono bene al metilfenidato (Ritalin). Anche la terapia cognitiva comportamentale può essere utile. I pazienti con NF1 usualmente dimostrano livelli di QI nel gruppo medio-basso; anche la frequenza del ritardo mentale è aumentata. E' necessaria una valutazione ogni anno.

Alla risonanza magnetica i bambini con NF1 hanno regioni iperintense alle sequenze T2, qualche volta chiamate "oggetti brillanti non identificati" (UBO). Questi UBO a volte sono difficilmente distinguibili da gliomi di bassa crescita.

GENETICA E PROVE GENETICHE

Tutti i soggetti con NF1 sono nati con una copia funzionante e una non funzionante del gene NF1 in ogni cellula del loro corpo. Circa la metà di tutti i casi non presenta una storia familiare e va quindi considerata come una nuova mutazione. Circa l'80% nelle mutazioni non mendeliane del gene NF1, insorte come nuove, sono di origine genitoriale. Un aspetto essenziale delle manifestazioni cliniche è la loro espressione variabile, che rende difficile esprimere dei pareri nei confronti dei consigli e della prognosi. La condizione deriva da una mutazione della linea germinale del gene NF1 localizzato sul cromosoma 17q11.2.

Il mosaico NF1, una variante della NF1, inizialmente chiamata "neurofibromatosi segmentale" da Riccardi ed Eichner, risulta da una precoce mutazione somatica e può presentarsi con un'ampia varietà di aspetti clinici. A seconda del grado di mosaicismo, si riconoscono 3 forme:

- Malattia generalizzata lieve
 - Malattia localizzata
 - Mosaicismo unicamente gonadale
- Malattia generalizzata lieve

I soggetti con mosaicismo sono a minor rischio di presentare gravi complicazioni mediche.

Recentemente mutazioni nel gene SPRED1 sono state trovate in molte famiglie, segreganti macchie autosomico dominanti caffè e latte.

Circa il 5% dei pazienti con NF1 ha una delezione intera o quasi intera del gene NF1.

Questi pazienti mostrano un fenotipo più grave, incluso l'inizio più precoce, un maggior numero di neurofibromi, aspetti dismorfici del volto, aumentato rischio di malignità e interessamento del tessuto connettivo, come lassità articolare, cute iperestensibile e prollasso della valvola mitrale. L'ecocardiografia va eseguita per identificare il prollasso della mitrale in soggetti con microdelezioni del gene NF1.

Le prove genetiche nella NF1 sono complesse per il gran numero di possibili mutazioni in un grande gene. L'analisi dell'ereditarietà può essere eseguita, ma non è utile per il numero elevato di soggetti sporadicamente colpiti

NEUROFIBROMINA (PROTEINA PRODOTTA DAL GENE NF1)

La proteina formata dal gene NF1 (neurofibromina) è una proteina citoplasmatica, lunga 2.818 aminoacidi. Poiché i pazienti con NF1 sono soggetti a sviluppare tumori benigni e maligni, si pensa che la neurofibromina abbia una funzione di soppressione dei tumori e sia un regolatore di crescita negativo. La neurofibromina limita la crescita cellulare e la sua assenza o la sua ridotta espressione portano a un aumento della crescita cellulare. E' probabile che essa funzioni come un regolatore negativo del Ras, una proteina intracellulare di segnalazione, importante per la regolazione della crescita e della sopravvivenza delle cellule. La neurofibromina inibisce l'attività delle proteine GTPasi del Ras, catalizzando l'idrolisi del Ras attivo, legato al guanosin-trifosfato, fino al passaggio a Ras inattivo legato al guanosin-difosfato (vedi Figura 4). La perdita della neurofibromina porta a un'attività non controllata del Ras e costituisce un segnale di arresto e quindi di aumento della crescita cellulare. La deregolazione dell'attività del Ras porta all'attivazione di molti importanti intermediari a valle, inclusa la proteina rapamicina dei mammiferi (mTor). Oltre alla regolazione del Ras la neurofibromina funziona anche nei confronti della regolazione positiva dei livelli di adenosin monofosfato ciclico (AMP). L'aumento dei livelli di AMP ciclico si associa a ridotta crescita cellulare, attraverso l'interferenza di molte vie mitogeniche di segnalazione.

NUOVE TERAPIE

Le nuove terapie per i tumori, associati alla NF1 possono essere raggruppate in:

- Quelle che mirano a deregolare le vie di segnalazione all'interno delle cellule tumorali e
- Quelle che mirano a modificare la componente stromale nel microambiente del tumore.

Inoltre sono state proposte strategie basate sulla correzione dei segnali del Ras per il trattamento dei deficit cognitivi dei bambini con NF1.

NEI CONFRONTI DELLE CELLULE TUMORALI

Poiché la neurofibromina funziona come un inibitore del Ras, i primi studi si sono concentrati sugli inibitori del Ras. Il tipifarnib è un inibitore della protein transferasi farnesyl, che inibisce la farnesilazione e la geranilgeranilazione del Ras, richieste per il suo trasferimento alla membrana cellulare e alla successiva attivazione. Sono state di recente completate prove in fase I con il tipifarnib, eseguite nei bambini con tumori solidi refrattari o con neurofibromi plessiformi in corso di NF1; il farmaco è stato ben tollerato nei bambini e negli adulti. E' in corso una prova in fase II con il tipifarnib in pazienti con neurofibroma plessiforme associato alla NF1.

Figura 4. La NF1 dipende dall'aberrante funzione della neurofibromina e dalla disregolazione di molte vie di segnalazione di numerosi tipi di cellule.

GF = fattore di crescita; GPCR = recettore della proteina G; GFR = recettore del fattore di crescita; tutti gli altri acronimi dei componenti della cascata di segnalazione sono usati secondo le solite indicazioni.

Poiché la neurofibromina regola le segnalazioni di mTor, l'uso della rapamicina e dei suoi analoghi va considerato nel trattamento dei tumori in soggetti con NF1. La rapamicina fu inizialmente descritta come un farmaco immunosoppressivo che si lega al suo obiettivo FKBP12, un inibitore delle segnalazioni di mTor. Interesse per l'uso della rapamicina è stato sollevato recentemente dalla descrizione che la rapamicina per bocca determina una regressione degli astrocitomi giganto-cellulari subependimali, in un piccolo numero di pazienti con sclerosi tuberosa.

NEI CONFRONTI DELLA COMPONENTE STROMALE

Agenti antistaminici, come il **chetotifene**, pur non essendo dotati di alcun effetto favorevole per il trattamento dei neurofibromi plessiformi, sono usati perché porterebbero a un'attenuazione dei sintomi soggettivi.

I neurofibromi plessiformi mantengono un'abbondante vascolarizzazione, suggerendo che agenti terapeutici, che agiscono sulla vascolarizzazione del tumore, possono essere efficaci.

Venne usato per primo l'interferon α , ma l'applicazione pratica fu deludente. L'**AZD2171**, che inibisce il recettore della tirosin-chinasi è conosciuto come inibitore dell'angiogenesi; questa sostanza e un altro inibitore dell'angiogenesi (la **talidomide**) sono probabilmente efficaci nel trattamento dei tumori della guaina dei nervi periferici. L'**AZD2171** è usato in fase I in pazienti con neurofibromi plessiformi e neurofibromi spinali.

Il **pirfenidone**, una sostanza antifibrotica che aiuta a ridurre le attività delle citochine, liberate dai fibroblasti in vicinanza dei neurofibromi, rende incapace di agire la rete cellulare di supporto (fibroblasti, mast cellule e altri). E' stata completata di recente una prova in fase II con pirfenidone per bocca in 24 pazienti con NF1: 4 mostrarono una regressione del tumore,

3 una progressione e in 17 la malattia si stabilizzò. Questo farmaco è in ulteriore valutazione in pazienti pediatrici.

NUOVI TRATTAMENTI PER I DISTURBI DELL'APPRENDIMENTO

Recenti studi nel topo con $nf+1$ sono in corso con la lovastatina. Gli studi hanno mostrato un comportamento spaziale e di apprendimento normale nei topi trattati, mentre nei topi trattati con placebo o non trattati erano presenti alterazioni del comportamento.

FUTURE DIREZIONI

Grazie alla destinazione di più di 200 milioni di \$, da parte Programma per la Neurofibromatosi, sono stati ottenuti molti progressi. Sono previste in un prossimo futuro prove in fase II per l'uso della rapamicina e del sorafenib nei tumori plessiformi e della lovastatina nei disturbi dell'apprendimento.

CONCLUSIONI

L'attuale trattamento della NF1 si basa sui consigli genetici e sul trattamento sintomatico di specifiche complicazioni. Accanto alle prove cliniche si sono dimostrate molto utili le ricerche nei piccoli animali di laboratorio, come i topi, con situazioni patologiche simili a quelle umane.

CONSIDERAZIONI PERSONALI

La rivista sulla neurofibromatosi tipo 1, sopra riportata, dopo quella famosa di Riccardi, comparsa sul *N Engl J Med* (Riccardi VM, Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1981;305:1617-27), rappresenta un punto fermo, molto aggiornato, al quale far riferimento quando si parli di questa malattia. Essa è completa sotto ogni riguardo, dagli aspetti clinici agli aspetti genetici, biochimici, patogenetici e ai tentativi terapeutici.

Non si interessa tuttavia delle difficoltà diagnostiche e dei comportamenti pratici che il pediatra deve affrontare quando si trovi davanti a un bambino di pochi anni, con qualche macchia caffè e latte, senza nessun altro sintomo di neurofibromatosi e con una storia familiare assolutamente negativa: al curante, di fronte alle macchie caffè e latte viene un dubbio, al quale non è in grado di rispondere durante l'esame obiettivo e che dovrebbe assolutamente tenere dentro di sé, senza esternarlo ai genitori. In assenza di esami di laboratorio semplici, essendo ancora troppo presto per cercare, presso un oculista pediatra, preparato ad affrontare problemi del genere, i noduli di Lisch che si presentano fra i 5 e i 10 anni, avendo a che fare con una malattia non trattabile, anche quando riconosciuta precocemente, il pediatra dovrebbe solo scrivere sulla cartellina del bambino la presenza delle macchie caffè e latte, senza commento, per ricordare, a ogni visita successiva, la necessità d'impostare ogni volta un'accurata diagnosi.

Risparmiare ai genitori anni di apprensioni e di ansie deve essere un obiettivo da perseguire. Mi è capitato più volte di

dover visitare un piccolo bambino, giunto a visita per confermare o negare una diagnosi o un sospetto diagnostico di neurofibromatosi, incautamente offerto ai genitori. La sensazione d'impotenza e d'incapacità di dare una risposta definitiva, ancora mi attanaglia. Oggi, attraverso internet, i genitori si rendono immediatamente conto della gravità della diagnosi, della mancanza di cure e della incertezza della prognosi, legata anche all'ampiezza del ventaglio del quadro clinico e dell'evoluzione della malattia. La convivenza con una diagnosi incerta di una malattia non curabile rappresenta per i genitori e anche per il pediatra di famiglia, una situazione ai limiti della sostenibilità.

Raggiunta un'età adeguata, oltre gli 8-10 anni, la negatività del quadro clinico, al di là delle macchie caffè e latte, farà rientrare il sospetto o, come purtroppo può accadere in qualche raro caso, la comparsa di un neurofibroma o l'evidenza, anche alla semplice ispezione, di un possibile nodulo di Lisch, deve far scattare la necessità di sottoporre il bambino a esami specialistici, per i quali è ovviamente richiesta la partecipazione "cosciente" dei genitori. Anche in questo caso deve sempre prevalere da parte del curante un atteggiamento di sostegno psicologico ai genitori, per accompagnarli nel difficile iter diagnostico e nei burrascosi anni a seguire.

Avere a che fare con una situazione del genere rappresenta una prova decisiva per il pediatra, nella quale, una volta di più, egli deve usare tutte le sue doti di umanità e di preparazione.