



AWARENESS IN NEUROFIBROMATOSI

**Panoramica sulle complicanze oncologiche
e del metabolismo dell'osso**



quick talk



Dott. Gianluca Piccolo

*Pediatra
UOSD Neuro-Oncologia
IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova*

—● NF1 E RISCHIO ONCOLOGICO



NF1 e rischio oncologico

La **NF1** è una **cancer predisposition syndrome** → maggior rischio di tumori nel corso della vita

✓ I tumori sono la prima causa di morte nei soggetti con NF1, riducendo l'aspettativa di vita di 10-15 anni



**PROGRAMMA DI SORVEGLIANZA MIRATO FIN DALL'ETÀ PEDIATRICA
PER IDENTIFICARE PRECOCEMENTE LE PROBLEMATICHE ONCOLOGICHE**

✓ Nella maggior parte dei casi le patologie oncologiche in NF1 sono benigne



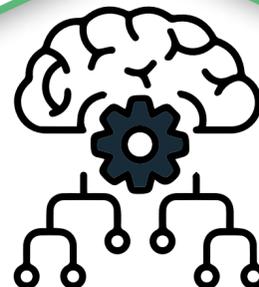
Sono necessari controlli per tutta la vita

Patologie oncologiche

**NERVI
PERIFERICI**



**SISTEMA NERVOSO
CENTRALE**



**ALTRI
DISTRETTI**



Patologie oncologiche: NERVI PERIFERICI



NEUROFIBROMI

• Cutanei

Tumori benigni che **insorgono, generalmente, in età pediatrica** e tendono ad aumentare di numero in età adulta.

Criterio diagnostico: se ≥ 2



Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med* 2021;23:1506-1513.

Ortonne N, Wolkenstein P, Blakeley JO, et al. Cutaneous neurofibromas: Current clinical and pathologic issues. *Neurology* 2018;91:S5-S13.

Zhu B, Wei C, Wang W, et al. Treatment and progress of cutaneous neurofibroma. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2022;36:1064-1071.

Problematiche associate:

- ✓ discomfort
- ✓ problemi estetici
- ✓ infiammazione nei punti di frizione
- ✓ prurito (per presenza di mastociti)

Opzioni terapeutiche:

- ✓ exeresi chirurgica (megasesion)
- ✓ laser
- ✓ radiofrequenze

Possibili esiti:

- ✓ cicatrici antiestetiche

Patologie oncologiche:

NERVI PERIFERICI



NEUROFIBROMI

- **Sottocutanei**

Tumori nodulari che **insorgono nella prima età pediatrica** e si presentano con delle piccole macule di colore bluastro-rosastro; minore resistenza dei tessuti alla digitopressione. Nel corso del tempo possono aumentare di dimensione.

Criterio diagnostico: se ≥ 2



Ozarslan B, Russo T, Argenziano G, et al. Cutaneous Findings in Neurofibromatosis Type 1. *Cancers (Basel)* 2021;13:463.

Blue-red macules (Hernández-Martín A, Duat-Rodríguez A. An Update on Neurofibromatosis Type 1: Not Just Café-au-Lait Spots, Freckling, and Neurofibromas. Part I. *Dermatological Clinical Criteria Diagnostic of the Disease. Actas Dermosifiliogr* 2016;107:454-464.)

Possono essere:

- ✓ asintomatici
- ✓ sintomatici: dolore e/o parestesie (compressione delle fibre nervose periferiche)

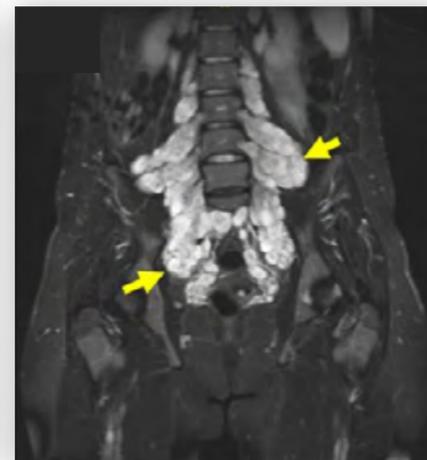
Patologie oncologiche: NERVI PERIFERICI



NEUROFIBROMI

• Plessiformi

Si manifestano nel **50% dei pazienti con NF1**; possono raggiungere volumi molto elevati e causare numerose problematiche: dolore, compressione degli organi vicini, sfiguramento a seconda dell'area coinvolta del viso o del collo, impatto negativo sulla qualità di vita quotidiana; potenziale di trasformazione maligna in MPNST: circa il 10%.

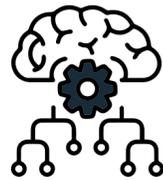


Terapia:

- ✓ exeresi chirurgica (spesso non radicale), inibitori del pathway delle MAP-chinasi (per os)

La risonanza magnetica è il GOLD STANDARD per la DIAGNOSI e la SORVEGLIANZA dei neurofibromi plessiformi

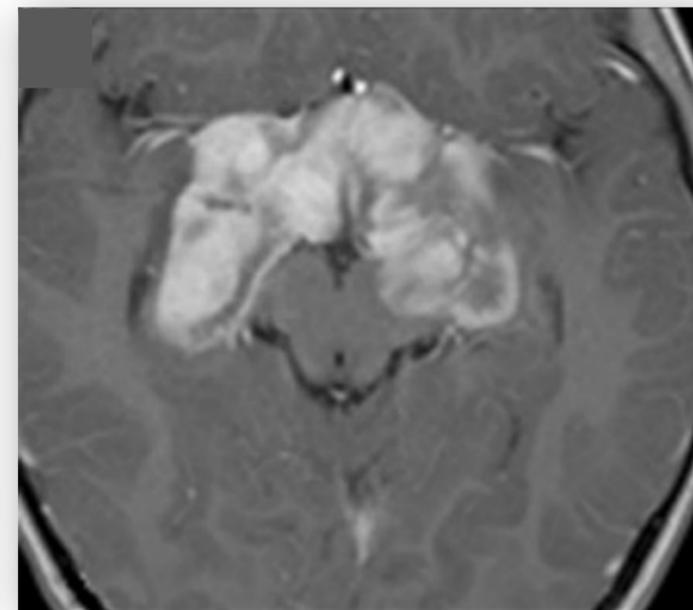
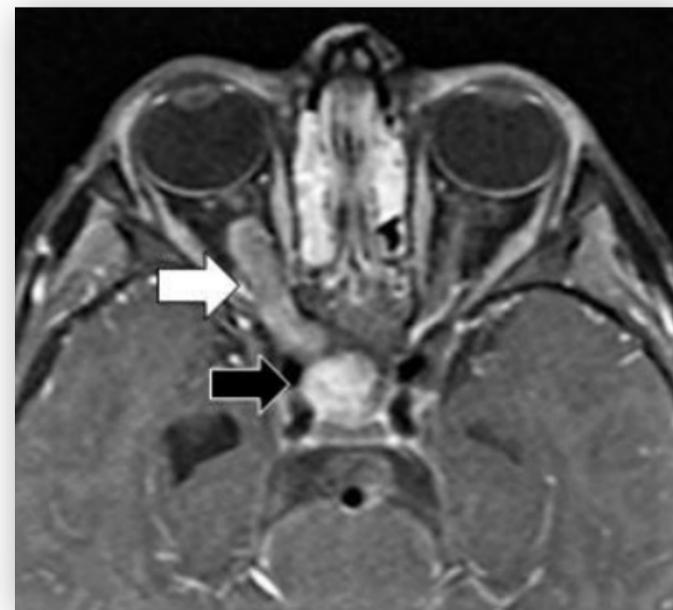
Patologie oncologiche: SISTEMA NERVOSO CENTRALE



GLIOMA DELLE VIE OTTICHE

Circa il **20% dei bambini con NF1** svilupperà almeno un glioma delle vie ottiche nel corso della vita, talvolta bilaterale, più frequentemente lungo le vie ottiche anteriori.

Età media alla diagnosi: 4 anni e mezzo



Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med* 2021;23:1506-1513.

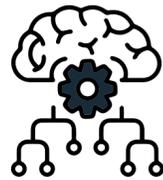
Walker JA, Upadhyaya M. Emerging therapeutic targets for neurofibromatosis type 1. *Expert Opin Ther Targets* 2018;22:419-437.

Sintomi (N.B. 50% asintomatico!):



- ✓ ridotta acuità visiva
- ✓ strabismo
- ✓ esoftalmo
- ✓ proptosi
- ✓ nistagmo
- ✓ papilledema
- ✓ pubertà precoce (specie se coinvolge il chiasma ottico)
- ✓ aumento della pressione intracranica

Patologie oncologiche: SISTEMA NERVOSO CENTRALE



GLIOMA DELLE VIE OTTICHE

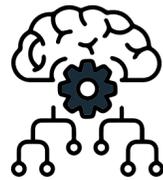
- **Decorso per lo più benigno**, con fluttuazioni delle dimensioni e della captazione di mezzo di contrasto alla risonanza
- **Approccio *wait-and-see*** (più diffuso)
- **Chemioterapia** se calo del visus e/o marcato incremento dimensionale



In tutti i pazienti con **diagnosi o sospetto di NF1**, effettuare una visita oculistica **annuale**, almeno fino al compimento degli 8 anni, comprensiva di:

- visus (con metodica adeguata all'età)
- fundus oculi
- test pupillari e valutazione della motilità oculare estrinseca
- campo visivo (in base a collaborazione) \pm OCT

Patologie oncologiche: SISTEMA NERVOSO CENTRALE



ASTROCITOMI AL DI FUORI DELLE VIE OTTICHE

TUMORI A LIVELLO SPINALE

GLIOBLASTOMI

Patologie oncologiche: ALTRI DISTRETTI



LEUCEMIA MIELOMONOCITICA GIOVANILE (JMML)

Insorge in età pediatrica; l'unica terapia efficace è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche

FEOCROMOCITOMA (nel giovane adulto)

Monitorare fin dall'età adolescenziale la PA, sia a domicilio sia durante i controlli medici

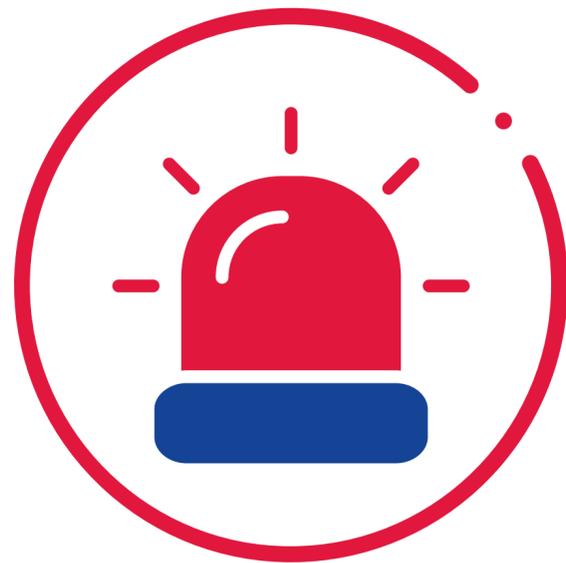
TUMORE STROMALE GASTROINTESTINALE (GIST)

Cellule CD117 positive (immunoistochimica), ma senza mutazioni in *KIT* o *PDGFRA*; spesso multipli e localizzati nel duodeno

CARCINOMA DELLA MAMMELLA (per lo più doppio negativo e Her2+)

Nelle giovani donne, dai **30 anni in su**, si consiglia uno **screening con RMN annuale**

Segni di allarme per patologia tumorale



✓ Calo repentino dell'acuità visiva

✓ Comparsa improvvisa di strabismo

✓ Nistagmo

✓ Insorgenza di pubertà precoce

✓ Prima crisi epilettica

✓ Ipertensione arteriosa



**INVIARE CON
PRIORITÀ
AL CENTRO DI
RIFERIMENTO
PER NF1**

—● PROBLEMATICHE DEL METABOLISMO OSSEO



NF1 e alterazioni del metabolismo osseo



Pectus excavatum severo
in paziente di 7 anni



Scoliosi distrofica

Si manifestano con:

- ✓ displasia dello sfenoide
- ✓ scoliosi, distrofica (più grave) o non distrofica
- ✓ displasia delle ossa lunghe (tibia e perone soprattutto)
- ✓ pseudoartrosi della tibia
- ✓ alterazioni toraciche anteriori (es. *pectus excavatum*)
- ✓ maggior rischio di frattura delle ossa lunghe

Displasia dello sfenoide

- ✓ Solitamente monolaterale e congenito
- ✓ Patogenesi: difetto dell'ossificazione primaria della grande ala
- ✓ Può associarsi a neurofibroma plessiforme retroorbitario omolaterale
- ✓ Perlopiù asintomatico, può determinare:
 - asimmetria facciale
 - sfiguramento
 - esoftalmo pulsante

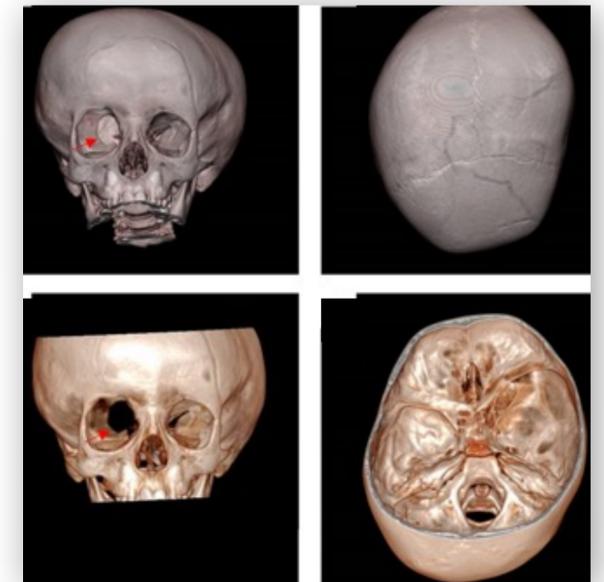
N.B. La displasia dello sfenoide è criterio diagnostico;
il neurofibroma plessiforme è criterio diagnostico

MA

displasia sfenoide + nf plessiforme **omolaterale** = un solo criterio diagnostico



Displasia dello sfenoide + neurofibroma plessiforme dell'orbita (Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med* 2021;23:1506-1513)



Displasia della grande ala destra dello sfenoide (ricostruzione 3D) (Piccolo G, Chelleri C, Tortora D, et al. Neurofibromatosis type 1, non solo macchie. *Area Ped* 2022;23:136-137)

Displasia delle ossa lunghe

- ✓ Incidenza 5%
- ✓ Sito più frequente: **tibia**, con curvatura anterolaterale (incidenza 3-4%)
- ✓ Altri siti coinvolti: perone, radio, ulna, clavicola
- ✓ Solitamente **unilaterale**, evidente fin dal primo anno di vita con incurvamento dell'arto ed **eterometria**
- ✓ Può esitare in frattura diafisaria, il cui processo di riparazione porta alla pseudoartrosi
- ✓ Non si associa a neurofibromi plessiformi (a differenza della displasia dello sfenoide)

N.B. La pseudoartrosi congenita della tibia è associata a NF1 nell'85% dei casi



Incurvamento (a sx) e pseudoartrosi della tibia (a dx)
(Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. Genet Med 2021;23:1506-1513.)



Frattura clavicolare dovuta a displasia (sopra), il risultato dopo intervento ortopedico (sotto)

Cause delle alterazioni del metabolismo osseo

VARIABILI ESTERNE

I bambini con NF1 praticano in media **meno attività fisica**

→ minor stimolo alla apposizione ossea

I bambini con NF1 sono **meno esposti al sole** (spesso l'esposizione è del tutto sconsigliata, talvolta vi è una ritrosia a esporre la cute in pubblico)

→ frequente **insufficienza di vitamina D** (incidenza > 60%)



riduzione della densità minerale ossea
osteopenia → osteoporosi → fratture patologiche

GENETICA

Loss of heterozigosity (LOH) per inattivazione del secondo allele del gene *NF1* → alterato metabolismo osseo

Aumentata escrezione di FGF23 → perdite urinarie di fosfati → **osteomalacia ipofosfatemica**

Incremento dei valori ematici TGF β1 → iperstimolazione dell'attività osteoclastica (aumentato riassorbimento osseo)

Come gestire queste problematiche ossee?

CONTROLLO DENSITÀ
MINERALE OSSEA



SUPPLEMENTAZIONE
VITAMINA D



ESPOSIZIONE SOLARE



ATTIVITÀ MOTORIA

Non esistono indicazioni specifiche di gestione delle problematiche ossee

MA:

- ✓ Sugerire di dosare la vitamina D e, al passaggio dall'età prepubere-pubere, fare un **controllo di densità minerale ossea con DEXA**
- ✓ **Supplementare** la vitamina D in caso di franca insufficienza
- ✓ **Garantire** anche ai bambini con NF1 una **esposizione solare** con alto fattore di protezione, evitando le ore centrali della giornata
- ✓ **Promuovere** una **attività motoria** a cadenza plurisettimanale

RACCOMANDAZIONI

Garantire sempre una **presa in carico presso un centro multispecialistico con esperienza nella patologia**

Prescrivere una visita oculistica annuale (almeno fino agli 8 anni) con visus, fundus, campo visivo (se collabora) e OCT (se disponibile) in tutti i pazienti con NF1 certa o sospetta

A partire dall'età adolescenziale, **raccomandare un monitoraggio costante dei valori di pressione arteriosa**

In occasione dei bilanci di salute, spogliare integralmente il bambino e **valutare tutto l'ambito cutaneo** (richiedendo una visita dermatologica se si riscontrano segni suggestivi di NF1); **monitorare inoltre lo sviluppo puberale** (rischio di pubertà precoce), riferendo il paziente a un centro di endocrinologia pediatrica in caso di sospetto (es. incremento del volume testicolare, comparsa di leucorrea, velocità di crescita eccessiva)

In età di transizione, **eseguire una RM a corpo intero con sequenze STIR per quantificare il carico tumorale**

Per problematiche oncologiche della NF1:

- Carton C, Evans DG, Blanco I, et al. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine* 2023;56:101818. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101818>
- Copley-Merriman C, Yang X, Juniper M, et al. Natural History and Disease Burden of Neurofibromatosis Type 1 with Plexiform Neurofibromas: A Systematic Literature Review. *Adolesc Health Med Ther* 2021;12:55-66. <https://doi.org/10.2147/AHMT.S303456>
- Evans DGR, Salvador H, Chang VY, et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1. *Clin Cancer Res* 2017;23:e46-e53. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0589>
- Hernández-Martín A, Duat-Rodríguez A. An Update on Neurofibromatosis Type 1: Not Just Café-au-Lait Spots, Freckling, and Neurofibromas. Part I. Dermatological Clinical Criteria Diagnostic of the Disease. *Actas Dermosifiliogr* 2016;107:454-464. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.01.004>
- Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol* 2014;13:834-843. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70063-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70063-8)
- Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med* 2021;23:1506-1513. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01170-5>
- Ly KI, Blakeley JO. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Med Clin North Am* 2019;103:1035-1054. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.07.004>
- Ortonne N, Wolkenstein P, Blakeley JO, et al. Cutaneous neurofibromas: Current clinical and pathologic issues. *Neurology* 2018;91:S5-S13. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005792>
- Ozarslan B, Russo T, Argenziano G, et al. Cutaneous Findings in Neurofibromatosis Type 1. *Cancers (Basel)* 2021;13:463. <https://doi.org/10.3390/cancers13030463>
- Patil P, Pencheva BB, Patil VM, et al. Nervous system (NS) Tumors in Cancer Predisposition Syndromes. *Neurotherapeutics* 2022;19:1752-1771. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01277-w>
- Solares I, Viñal D, Morales-Conejo M, et al. Novel molecular targeted therapies for patients with neurofibromatosis type 1 with inoperable plexiform neurofibromas: a comprehensive review. *ESMO Open* 2021;6:100223. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100223>
- Williams VC, Lucas J, Babcock MA, et al. Neurofibromatosis Type 1 Revisited. *Pediatrics* 2009;123:124-133. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3204>
- Walker JA, Upadhyaya M. Emerging therapeutic targets for neurofibromatosis type 1. *Expert Opin Ther Targets* 2018;22:419-437. <https://doi.org/10.1080/14728222.2018.1465931>
- Zhu B, Wei C, Wang W, et al. Treatment and progress of cutaneous neurofibroma. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2022;36:1064-1071. <https://doi.org/10.7507/1002-1892.202205072>

Per metabolismo osseo in NF1:

Alwan S, Tredwell SJ, Friedman JM. Is osseous dysplasia a primary feature of neurofibromatosis 1 (NF1)? Clin Genet 2005;67:378-390. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2005.00410.x>

Chauvel-Picard J, Lion-Francois L, Beuriat PA, et al. Craniofacial bone alterations in patients with neurofibromatosis type 1. Childs Nerv Syst 2020;36:2391-2399. <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04749-6>

Ferrara UP, Tortora C, Rosano C, et al. Bone metabolism in patients with type 1 neurofibromatosis: key role of sun exposure and physical activity. Sci Rep 2022;12:4368. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07855-4>

Kaspiris A, Savvidou OD, Vasiliadis ES, et al. Current Aspects on the Pathophysiology of Bone Metabolic Defects during Progression of Scoliosis in Neurofibromatosis Type 1. J Clin Med 2022;11:444. <https://doi.org/10.3390/jcm11020444>

Piccolo G, Chelleri C, Tortora D, et al. Neurofibromatosi tipo 1, non solo macchie. Area Ped 2022;23:136-137.

Stevenson DA, Viscogliosi G, Leoni C. Bone health in RASopathies. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2022;190:459-470. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.32020>



AWARENESS IN NEUROFIBROMATOSI

Leggi gli articoli



bit.ly/articoli_neurofibromatosi

Guarda i video



bit.ly/video_neurofibromatosi

Con il supporto non condizionante di

ALEXION[®]
AstraZeneca Rare Disease

Realizzazione a cura di
PACINI EDITORE MEDICINA

Publicato nel mese di luglio 2023

© Copyright by Pacini Editore Srl

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza
CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non
commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale).

L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità
adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in
originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>