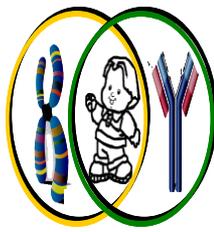




UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MESSINA
D.A.I. Materno-Infantile
U.O.C. di Genetica ed Immunologia Pediatrica
Direttore Prof. Carmelo Salpietro



Sala Conferenze Ospedale R. Guzzardi - Vittoria (Rg)

*Percorsi
Pediatrici
del
Val di Noto
2015*

Caso Clinico

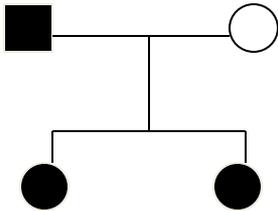
31 Gennaio - 14 Febbraio - 28 Febbraio - 14 Marzo

Dott.ssa M. R. Pizzino

Macchie caffè-latte

G. M. femmina anni 10

G. A. femmina anni 5



Genitori non consanguinei.

Macchie caffè-latte (padre). Diabete (nonno paterno, zia paterna)

Nate a termine da parto spontaneo.

Peso alla nascita Kg 3.200; kg 3 rispettivamente

Non riferita sofferenza perinatale

Età esordio: primi mesi, aumento graduale nel tempo di numero e dimensioni

Sviluppo psicomotorio: Lieve ritardo nell'acquisizione delle tappe psicomotorie e lieve ritardo del linguaggio

G. M. femmina anni 10



Ricovero: Ritardo mentale lieve. Età mentale di 6-7 anni

RMN encefalo : Idrocefalo triventricolare di grado marcato ed una sofferenza della corteccia ippocampale dal lato dx. Un focolaio probabilmente di natura amartomatosa a carico della regione ipotalamica dal lato sn

EEG: onde lente theta, talora a morfologia aguzza, localizzate sulle regioni occipitali dei due emisferi >a sn

Visita Neurologica: ipotonia agli arti superiori e ROT ipoevocabili

Visita oculistica: lieve astigmatismo ipermetropico semplice

ECG: emiblocco anteriore sinistro

Eco addome e Potenziali evocati visivi: nella norma



Peso Kg 40 (P.75°),
altezza cm 132 (P.10°)
CC cm 58,6 (P.>>97°)
Telecanto
Occhi prominenti
Ptosi
Radice nasale piatta



G. A. femmina anni 5



Ricovero : Disturbo dell'espressione del linguaggio

RMN encefalo : Piccolo processo espansivo (glioma?) in corrispondenza del bulbo a sede mediana e paramediana dx, che si estende verso l'alto interessando anche il peduncolo cerebellare inferiore dx. Piccoli focolai di alterato segnale a livello della sostanza bianca cerebellare profonda bilateralmente, del nucleo lenticolare dx, della regione temporale profonda bilaterale>>sn e della capsula esterna sn.che sembrerebbe essere in relazione a piccoli amartomi

EEG in veglia: ritmi lenti della banda theta localizzati sulle regioni occipitali dei due emisferi

Eco addome: nella norma

Potenziali evocati somatoencefalici: nella norma



Peso Kg 16,100 (P.3°)
altezza cm 102(P.3°)
CC cm 48,3 (P.3°)
Telecaneto
Occhi prominenti
Ptosi
Radice nasale appiattita





GF (padre)
Macchie caffè-latte
Neurofibromi
Noduli sottocutanei

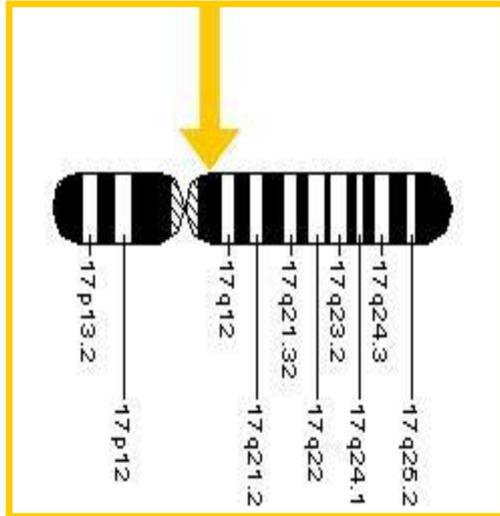


Diagnosi:
Neurofibromatosi tipo 1



GENETICA
Locus genico: 17q11.2 Gene
NF1

NEUROFIBROMATOSI-1

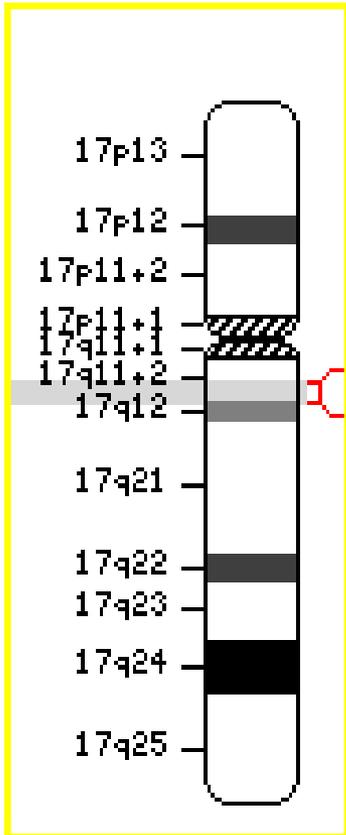


- La NF1 è la forma più nota
- Frequenza di 1:2,500-3,000 nati
- Trasmissione Autosomica dominante, espressività molto variabile (soprattutto interfamiliare), penetranza quasi completa, età dipendente (è completa oltre i 5-6 anni), casi sporadici 50%

GENE NF1: - localizzato sul braccio lungo del cromosoma 17 (17q11.2)
- gene oncosoppressore (380 kb, 60 esoni) che codifica per una proteina citoplasmatica, la *Neurofibromina*, espressa soprattutto nei tessuti di derivazione neuroepiteliale, che esercita un ruolo importante nel controllo della proliferazione e della differenziazione delle cellule del SN, impedendo l'insorgere di tumori nel tessuto nervoso.

NEUROFIBROMATOSI-1

- **MUTAZIONI** identificabili in pochi casi (10-15%)
- Non individuata una correlazione genotipo-fenotipo, se non nelle ampie delezioni (associate ad un fenotipo severo con ritardo mentale e dismorfismi facciali tipici)
- Buona parte (70%) delle mutazioni sono non-sense o di sfasamento del registro di lettura, causando una proteina più corta
- Origine preferenziale parentale delle mutazioni in base al tipo di mutazione: puntiformi o piccole delezioni 80% paterne, ampie delezioni distalmente al gene >80% materne.



SEGNI CLINICI PRINCIPALI

Macchie Caffè-latte (> 6 Diffuse Al Tronco E Agli Arti)



MACCHIE CAFFÈ'LATTE

- di forma variabile, di diametro fra 10 e 30 mm, a margini netti e di colore uniforme e dipendente dalla pigmentazione della cute del sogg.
- compaiono alla nascita o entro il 1° anno d'età e aumentano di n° e/o dimensioni fino al 5°-6° anno
- diffuse a tutta la superficie corporea, con predilezione per tronco e arti, e risparmio di volto e regioni palmo-plantari.

NEUROFIBROMI



- **Tumori benigni dei nervi periferici**, costituiti soprattutto da cellule di Schwann e fibroblasti, mastcellule, cellule perineurali ed endoteliali
- compaiono alla pubertà o durante la gravidanza, il che suggerisce un'influenza ormonale



Possono essere:

- Cutanei
- Sottocutanei
- Plessiformi Nodulari
- Plessiformi Diffusi

LENTIGO (Freckling) ascellari o inguinali



-Aree iperpigmentate del tutto simili alle macchie caffè latte ma di dimensioni $<$, 2-3mm di diametro, presenti alla nascita o che compaiono nei primi 6-7 anni di vita
- possono localizzarsi anche alla base del collo, sul tronco, a livello delle zone periorale e perioculare

GLIOMI OTTICI



Insorgono nei primi 4-6 anni di vita nel 15% dei pz, ma solo in un terzo di essi sono sintomatici con perdita progressiva della vista, deficit dei colori, disturbi del campo visivo, presenza di strabismo, anomalie della pupilla, tortuosità dei vasi retinici o atrofia ottica.

NODULI IRIDEI DI LISCH



**Amartomi
asintomatici,
evidenziabili nell'iride
con lampada a
fessura, come masse
tridimensionali
traslucide,
punteggiate da cellule
contenenti melanina.**

LESIONI OSSEE SPECIFICHE



Deviazione scoliotica della colonna con iperlordosi dorso-lombare



- Cifoscoliosi displastica
- Displasia sfenoidale
- Displasia tibiale
- Pseudartrosi



Lieve deviazione scoliotica del rachide con iperlordosi lombo-sacrale



Criteria di diagnosi: (National Institutes of Health Consensus Development Conference, 1988)

2 o più di queste caratteristiche:

- **6 o più macchie caffèlatte sopra i 5 mm di diametro maggiore in individui prepuberali e sopra i 15 mm in individui postpuberali**
- **2 o più neurofibromi di un tipo o un neurofibroma plessiforme**
- **Lentiggini nelle pieghe inguinali ed ascellari**
- **Glioma ottico**
- **2 o più noduli Lisch**
- **Una lesione ossea distintiva come una displasia sfenoidea o l'assottigliamento della corteccia delle ossa lunghe con o senza pseudoartrosi**
- **Un parente di primo grado con NF-1**

Incidenza: 1:3000 ($\sigma=\text{♀}$) (è la forma più comune di neurofibromatosi: 85% dei casi)

Grande variabilità clinica

Penetranza correlata all'età

Nel 20% dei casi si associano alcune gravi manifestazioni (tumori cerebrali ed extracerebrali), mentre il 30-40% dei soggetti presenta disturbi di apprendimento che necessitano di un supporto adeguato sin dalla prima infanzia

COMPLICANZE NEUROLOGICHE

1) Ritardo mentale vero (QI <70)

→ 3-8%

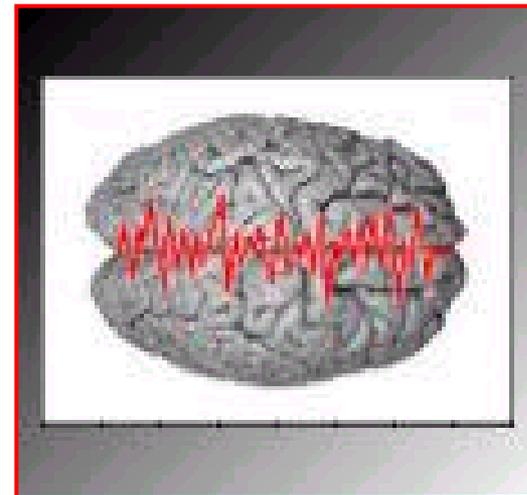
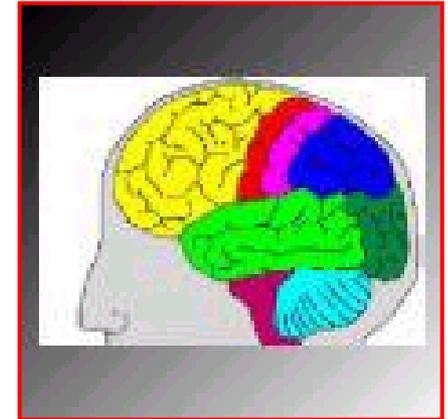
2) Disturbi cognitivi (dell'apprendimento, deficit visuspaziali, dell'attenzione, della memoria...)

→ 30-65%

3) Unidentified Bright Objects, UBO

- Piccole aree asimmetriche di forma rotondeggiante od ovale, a margini sfumati, che non causano effetto massa, localizzate in sede talamica, capsula interna, cervelletto e tronco encefalico e visibili alla RMN come lesioni iperintense in T2.
- Tendono a scomparire con l'età
- sono asintomatiche

4) Segni di Danno Ipotalamico



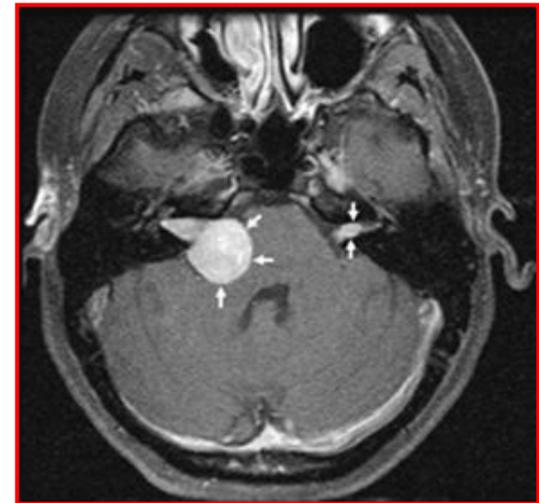
ALTRE COMPLICANZE

-IPERTENSIONE ARTERIOSA:

sia di natura nefrovascolare per compressione sull' arteria renale di un neurofibroma addominale, sia per comparsa di un feocromocitoma

- PREDISPOSIZIONE allo Sviluppo di TUMORI:

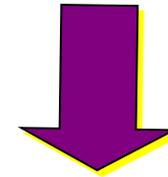
gliomi, tumori maligni delle guaine dei nervi periferici, feocromocitoma, leucemia mielocitica giovanile e sindrome mielodisplastica



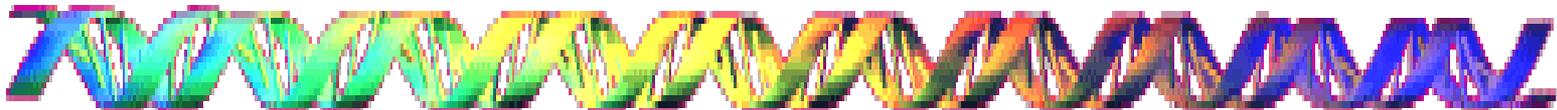
Livelli di GRAVITA' DELLA NF-1 secondo il Baylor Program

- 
-  **Grado I (minima):**
(60-80%) Solo alcuni segni, senza alcuna compromissione dello stato di benessere
 -  **Grado II (lieve):** Segni tali da rendere manifesta la malattia, senza significativa compromissione dello stato di benessere
 -  **Grado III (moderata):** Lesioni specifiche, cmq trattabili, con compromissione della salute ma non della sopravvivenza
 -  **Grado IV (severa):** Complicanze severe, intrattabili o difficili da trattare con compromissione della sopravvivenza o ritardo mentale grave

Per la DIAGNOSI PRENATALE, il ricorso, non solo in Italia ma in tutto il mondo, è limitato dalla imprevedibilità del fenotipo



DIAGNOSI CLINICA



La varietà dell' espressione clinica, il rischio di tumori e l' imprevedibilità dell'evoluzione impone un monitoraggio regolare dei pazienti con NF1

- ***Antropometria***
- ***Pressione Arteriosa***
- ***Valutazione Dermatologica***
- ***Valutazione Ortopedica***
- ***Esame Neurologico***
- ***Visita Oculistica***
- ***Valutazione Audiologica***
- ***Maturità Sessuale***
- ***Valutazione Comportamentale e di Sviluppo***
- ***Imaging***
- ***Interazioni psicosociali e familiari***
- ***Consulenza Genetica***
- ***Analisi DNA***



Neurofibromatosi I



APPROCCIO:

Anamnesi completa



Valutazioni specialistiche multidisciplinari: pediatra, internista, oftalmologo, neurologo, dermatologo, ortopedico, audiologo, psichiatra, chirurgo, neurochirurgo ed oncologo



Controlli ai parenti di primo grado



Grazie per l'attenzione!!