

Modello clinico-organizzativo per la diagnosi e la presa in carico dei pazienti con Neurofibromatosi tipo1

La Neurofibromatosi 1 (NF1) è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante con prevalente interessamento neurocutaneo e possibili complicanze oculistiche, ortopediche, neurologiche, oncologiche ed internistiche. L'incidenza della NF1 è pari a 1/2500-3000 nati vivi. In circa il 50% dei casi la condizione è ereditata da un genitore, nei restanti casi è dovuta ad una mutazione de novo.

I segni clinici cutanei più frequenti sono le macchie caffè latte, la lentiginosi ascellare e/o inguinale e i neurofibromi cutanei, sottocutanei o plessiformi.

La condizione si caratterizza per la comparsa in età specifica dei segni/sintomi e delle complicanze e per l'estrema variabilità, sia in ambito intra che interfamiliare.

Da quanto premesso emerge l'importanza di una diagnosi precoce nei soggetti con aspetti fenotipici orientativi o sospetti, in presenza o meno di familiarità positiva. La diagnosi di NF1 richiede competenze specifiche multidisciplinari atte a riconoscere, seguire e trattare i vari aspetti clinici e ad effettuare un accurato screening familiare. Infine, per i soggetti con NF1, è rilevante il counselling genetico e l'ausilio psicologico.

Caratteristiche genetiche

La NF1 è una malattia ereditaria autosomica dominante fra le più comuni. Tutti gli individui con NF1 presentano una copia del gene NF1 mutata. Il gene NF1 è localizzato sul cromosoma 17q11.2 e codifica per una proteina chiamata Neurofibromina che agisce come un fattore di crescita negativo. Il gene NF1 è un gene oncosoppressore la cui la perdita di funzione predispone ad una crescita e ad una proliferazione cellulari incontrollate.

E' indicato che i pazienti con NF1 e i familiari di I grado si sottopongano a consulenza genetica, per conoscere:

- modalità di trasmissione della patologia
- opportunità e limiti del test genetico che può permettere di identificare l'alterazione molecolare causativa della patologia.

La sensibilità del test genetico per la ricerca di mutazioni di NF1 non è assoluta, per cui il mancato riscontro di una mutazione non può escludere la diagnosi, che viene comunque posta in presenza dei criteri clinici caratteristici.

Criteri di ingresso

Pazienti in età evolutiva (0 - 18 anni) e in età adulta che presentino:

- uno o più criteri diagnostici tra quelli stabiliti dalla NIH consensus conference (1988), anche in forma parziale;
- ulteriori segni per la condizione, non compresi tra i criteri diagnostici.

Criteri diagnostici

- Presenza di almeno due dei criteri maggiori stabiliti a livello internazionale ed elencati in tabella 1.
- Presenza di mutazione a carico del gene della Neurofibromina.

Tabella 1

criteri clinici stabiliti dall'NIH Consensus Conference (1988) per la diagnosi di NF1

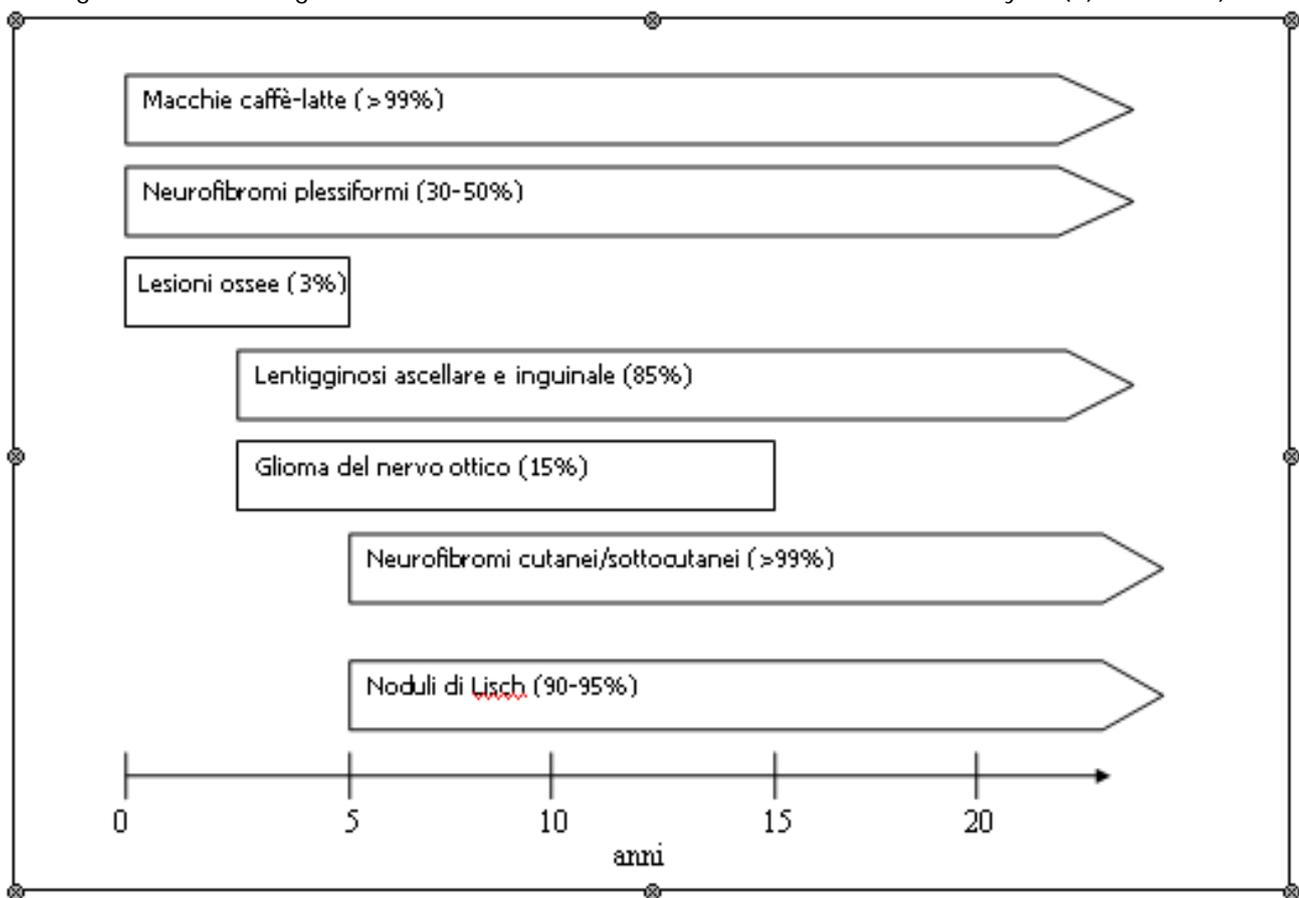
Sei o più macchie caffè latte di dimensioni >5 mm nell'età infantile e >15 mm nei soggetti in età postpuberale
Lentiginosi ascellare e/o inguinale

Due o più noduli di Lisch
Due o più neurofibromi cutanei/sottocutanei o almeno un neurofibroma plessiforme
Glioma del nervo ottico
Lesioni ossee distintive (displasia della tibia con o senza pseudoartrosi e/o displasia dello sfenoide)
Parente di primo grado con NF1

L'insorgenza dei criteri diagnostici è età dipendente e si ritiene che la penetranza della patologia sia completa solo verso gli 8 anni di età (Fig.1)

Figura 1

Età di insorgenza e frequenze relative dei criteri diagnostici in NF1 (Huson SM. Recent developments in the diagnosis and management of neurofibromatosis. Arch Dis Child. 1989 May;64(5):745-749)



I segni specifici suddivisi per apparato sono:

A livello cutaneo:

- o Macchie caffè latte
- o Lentiginosi (freckling ascellare e/o inguinale)
- o Neurofibromi cutanei o sottocutanei
- o Neurofibromi plessiformi

A livello oculare:

- o Noduli di Lisch

A livello del Sistema Nervoso Centrale:

- o Glioma delle vie ottiche

A livello scheletrico:

- o Incurvamento o pseudoartrosi delle ossa lunghe
- o Displasia dell'ala dello sfenoide

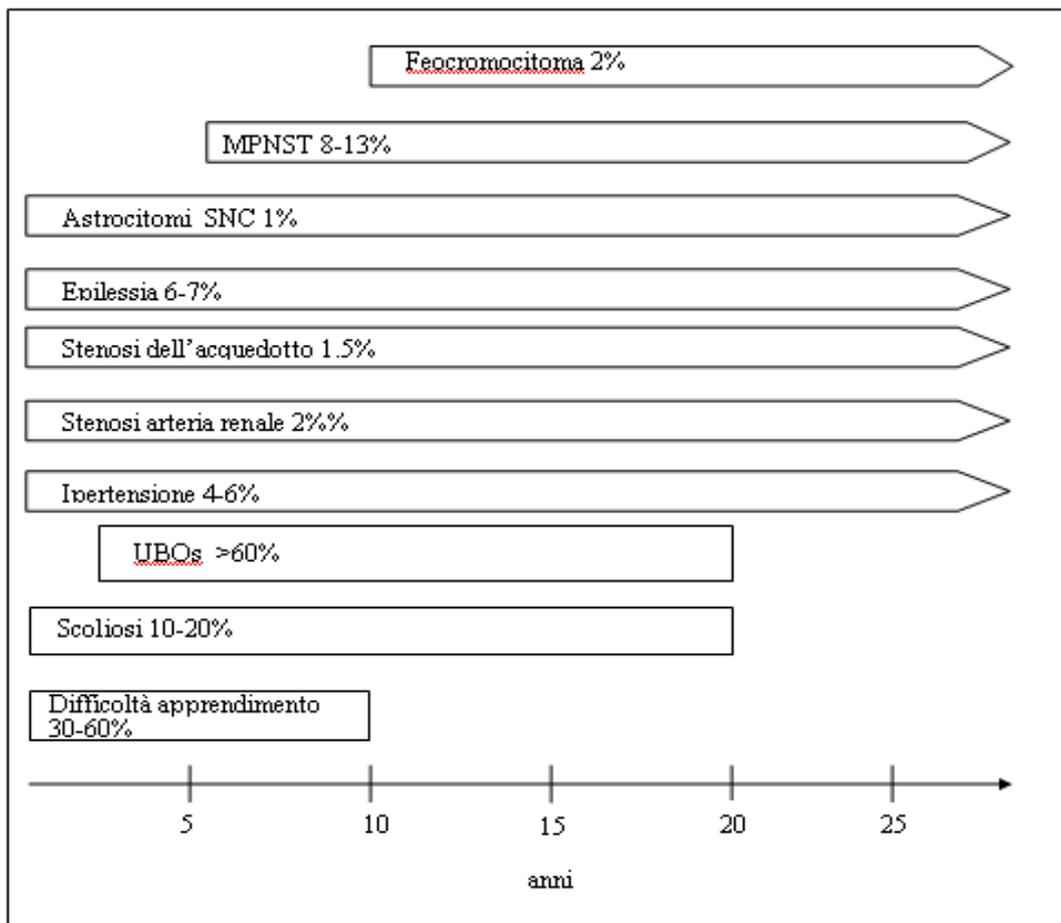
Ulteriori segni per la condizione, non compresi tra i criteri diagnostici

Fanno parte della condizione altre manifestazioni cliniche comuni e svariate complicanze, che devono essere considerate nella valutazione diagnostica. Così come le problematiche cliniche che costituiscono i criteri diagnostici della malattia hanno un esordio età dipendente, anche l'insorgenza delle complicanze ha un'incidenza differente nelle diverse fasce di età.

Nella Figura 2 sono riportate le età di insorgenza e le frequenze relative delle principali caratteristiche cliniche e complicanze nella NF1.

Figura 2

Età di insorgenza e frequenze relative delle principali caratteristiche cliniche e complicanze in NF1 (Huson SM. Recent developments in the diagnosis and management of neurofibromatosis. Arch Dis Child. 1989 May;64(5):745-749)



Legenda:

MPNST: tumori maligni delle guaine dei nervi periferici

Gli ulteriori segni per la condizione suddivisi per apparato sono:

Coinvolgimento sistema nervoso:

- o Problemi della sfera cognitiva e difficoltà di apprendimento
- o UBOs (unidentified bright objects) visibili con la RM encefalo

- o Tumori del sistema nervoso centrale (gliomi cerebellari e cerebrali, ependimomi e medulloblastomi)
- o Epilessia
- o Idrocefalo
- o Neuropatia da Neurofibromatosi

Coinvolgimento apparato scheletrico:

- o Scoliosi idiopatica o distrofica
- o Pectus excavatum o carenatum
- o Macrocefalia
- o Bassa statura

Coinvolgimento apparato cardiovascolare:

- o Problemi cardiovascolari (stenosi valvolare polmonare, ipertensione arteriosa essenziale o secondaria a stenosi dell'arteria renale o a feocromocitoma)
- o Problemi cerebro-vascolari (stenosi dell'arteria carotide interna o di altre arterie cerebrali, aneurismi cerebrali e malattia di Moya-Moya)

Coinvolgimento della sfera endocrina:

- o Pubertà precoce

Tumori sistemici:

- o Leucemie e sindromi mielodisplasiche
- o Manifestazioni gastroenteriche da GIST (gastrointestinal stromal tumor), carcinoidi, neurofibromi, paragangliomi o ganglioneuromi intestinali
- o Feocromocitoma
- o Tumori maligni delle guaine dei nervi periferici (MPNST)

Obiettivo

Tale modello si pone l'obiettivo di realizzare la rete Hub & Spoke la diagnosi e la presa in carico dei pazienti con NF1, al fine di migliorare e coordinare l'assistenza che già oggi viene assicurata ai pazienti con questa patologia.

Centro Hub

Il Centro Hub viene identificato nelle Aziende Sanitarie di Bologna, all'interno delle quali è istituito un team multidisciplinare di alta specializzazione; è costituito da Unità Operative dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria, dell'Azienda USL e dell'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna.

Tutte le Unità operative coinvolte sono riassunte nella Tabella 2 e nella Tabella 3.

In particolare l'Unità Operativa di Neuropsichiatria infantile dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria ha il ruolo di coordinamento del percorso assistenziale del paziente pediatrico e l'Unità Operativa di Dermatologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria ha ruolo di coordinamento del percorso assistenziale del paziente adulto.

Funzioni del Centro Hub

Il centro Hub, costituito da un team stabile di specialisti dedicati alla diagnosi e alla gestione delle complesse problematiche del paziente con NF1 in età evolutiva ed adulta, ha i seguenti compiti:

- assicurare la diagnosi, la presa in carico continuativa ed un percorso definito per il follow up;

- assicurare la valutazione periodica e multidisciplinare dei casi di maggiore complessità dell'intera rete;
- individuare le modalità organizzativo-gestionali del percorso diagnostico-terapeutico.
- in collaborazione con i centri Spoke, identificare e mantenere aggiornate le procedure diagnostico-terapeutiche necessarie alla presa in carico complessiva del paziente; predisporre, validare e diffondere protocolli diagnostico-terapeutici;
- assicurare audit clinici ed organizzativi almeno annuali;
- mantenere aggiornato il Registro regionale delle Malattie Rare;
- fornire il counselling ai pazienti e alle famiglie;
- mantenere la rete di relazione con i centri Spoke, con i centri ospedalieri che prendono in carico i pazienti a livello territoriale e con i MMG/PLS, anche mediante l'eventuale utilizzo della teleconsulenza secondo le modalità che verranno individuate a livello regionale ed aziendale;
- mantenere informato il competente Servizio della Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali sulle attività del centro Hub e della rete anche attraverso la partecipazione al tavolo tecnico regionale;
- mantenere la rete di relazione con le Associazioni dei pazienti e dei famigliari e assicurare loro ogni opportuna forma di collaborazione.

La gestione a livello ambulatoriale deve prevedere una facilitazione dell'accesso del paziente attraverso la presa in carico da parte della struttura minimizzando il numero degli accessi; compatibilmente con l'organizzazione aziendale può essere prevista una funzione di coordinamento amministrativo che garantisca una disponibilità nell'offerta riservata ai pazienti con NF1, la prenotazione di visite ed esami e il rispetto dei tempi di erogazione delle prestazioni previste dal percorso.

Centro Spoke

I Centri Spoke individuati sono:

- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma; Clinica Pediatrica
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia; Unità Operativa di Genetica Clinica; Unità Operativa di Dermatologia
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena – Unità Operativa di Pediatria, Unità Operativa di dermatologia

Funzioni dei Centri Spoke:

- costituire il team di specialisti coinvolti nel percorso diagnostico-assistenziale sul modello di quanto definito per il centro Hub;
- prevedere incontri periodici del team al fine di attuare il percorso definito in stretta collaborazione con il centro Hub;
- fornire il counselling ai pazienti e alle famiglie;
- garantire l'assistenza ai pazienti in tutte le fasi della malattia (diagnosi, cura, follow-up) sia utilizzando competenze interne, sia attraverso la teleconsulenza (secondo le modalità che verranno individuate a livello regionale e aziendale) sia attraverso l'invio dei pazienti al Centro Hub in caso di dubbio diagnostico o di particolare complessità;
- partecipare agli eventi formativi/informativi e agli audit clinici organizzati dal centro Hub;
- mantenere la rete di relazione con le Associazioni dei pazienti e dei famigliari e assicurare loro ogni opportuna forma di collaborazione.

Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale

Al momento della prima osservazione i pazienti vengono sottoposti ad una serie di indagini cliniche e strumentali che sono schematizzate di seguito, ampiamente diversificate in relazione alle caratteristiche cliniche del paziente. Successivamente i pazienti sono sottoposti ad un monitoraggio periodico la cui periodicità è determinata dalle condizioni cliniche del paziente.

Nuovo caso che arriva al Centro Hub

- Anamnesi e valutazione clinica (esame obiettivo generale e neurologico)
- Consulenza genetica ed eventuale indagine genetica (il test molecolare è indicato soprattutto in età infantile, nei bimbi che non soddisfano appieno i criteri clinici, e nei pazienti che desiderano una gravidanza e vorrebbero richiedere la diagnosi prenatale, che non è possibile se la mutazione causativa non è già stata identificata)
- Valutazione auxo-antropometrica ed eventuale Rx carpo per età ossea
- Valutazione oculistica completa (a seconda delle indicazioni cliniche può comprendere: visita ortottica, fundus oculi, esame con lampada a fessura, tonometria oculare ed eventuale campo visivo ed esame del senso cromatico se > 8 anni)
- Visita dermatologica
- Visita cardiologica + ECG ed eventuale ecocardiogramma
- Eventuale valutazione psicometrica e/o psicodiagnostica
- Monitoraggio della pressione arteriosa
- Ecografia dell'addome/retroperitoneo
- RM encefalo (secondo indicazione clinica)
- Conclusioni con valutazione finale del medico coordinatore e pianificazione del follow up.

Il follow-up annuale prevede

- Anamnesi e valutazione clinica (esame obiettivo generale e neurologico)
- Valutazione auxo-antropometrica ed eventuale Rx carpo per età ossea
- Valutazione oculistica completa (a seconda delle indicazioni cliniche può comprendere: visita ortottica, fundus oculi, esame con lampada a fessura, tonometria oculare ed eventuale campo visivo ed esame del senso cromatico se > 8 anni)
- Visita dermatologica
- ECG
- Visita cardiologica ed eventuale ecocardiogramma (secondo indicazione clinica)
- Valutazione psicometrica e/o psicodiagnostica (secondo indicazione clinica e, almeno una volta, in età scolare)
- Monitoraggio della pressione arteriosa
- EEG (secondo indicazione clinica)
- Ecografia dell'addome/retro peritoneo
- Visita ortopedica ed eventuali esami radiografici (secondo indicazione clinica)
- RM encefalo (secondo indicazione clinica)

La periodicità del follow-up clinico-strumentale viene stabilita in base all'età dei pazienti, con controlli più ravvicinati nei primi anni di vita (almeno annuali) ed in base al tipo e alla severità delle manifestazioni cliniche presentate dai singoli pazienti.

Nuovo caso inviato al centro Hub da altra sede (centri Spoke della RER o centri di altre Regioni)

- Valutazione indagini diagnostiche eseguite in altra sede
- Eventuale rivalutazione specialistica e/o conclusioni con valutazione finale del medico del centro e, se confermata la diagnosi, pianificazione del follow up

- Il follow-up è effettuato nella sede di provenienza del paziente, salvo necessità di visite specialistiche o esami strumentali non effettuabili dai Centri Spoke. Ogni specialista del centro Hub o Spoke deciderà i tempi del follow-up relativi al contesto clinico.
- Il centro Hub è disponibile a rivalutazioni specialistiche in caso di richieste specifiche da parte dei Centri Spoke.

Elenco degli esami strumentali da proporre al paziente durante il follow up

Esame/procedura	Frequenza di esecuzione
Ecografia addome e retroperitoneo	ETA' INFANTILE Alla diagnosi Annuale ETA' ADULTA Alla diagnosi Ogni 5 anni o secondo indicazione clinica
Monitoraggio pressione arteriosa nelle 24 ore	ETA' INFANTILE Sospetta ipertensione arteriosa ETA' ADULTA Sospetta ipertensione arteriosa
RX rachide, arti	ETA' INFANTILE In presenza di sintomi o segni ETA' ADULTA In presenza di sintomi o segni
RM encefalo e orbite con contrasto	ETA' INFANTILE - alla diagnosi secondo il parere dello specialista - in presenza di sintomi o segni ETA' ADULTA - alla diagnosi - in presenza di sintomi o segni
RM rachide con contrasto	ETA' INFANTILE - a 15-18 anni - in presenza di sintomi o segni ETA' ADULTA - alla diagnosi - in presenza di sintomi o segni
Ecografia tessuti molli	ETA' INFANTILE Per caratterizzazione neurofibromi sottocutanei o plessiformi ETA' ADULTA Per caratterizzazione neurofibromi sottocutanei o plessiformi In sospetto tumori dei glomi
RM tessuti molli	ETA' INFANTILE Per caratterizzazione neurofibromi sottocutanei o plessiformi ETA' ADULTA Per caratterizzazione neurofibromi sottocutanei o plessiformi
PET	ETA' INFANTILE In presenza di sintomi o segni Sospetto MPNST ETA' ADULTA In presenza di sintomi o segni Sospetto MPNST
RM total body	ETA' INFANTILE

	In presenza di sintomi o segni ETA' ADULTA In presenza di sintomi o segni
Ecocardiografia	ETA' INFANTILE - alla diagnosi - in presenza di sintomi o segni ETA' ADULTA In presenza di sintomi o segni
ECCG	ETA' INFANTILE - alla diagnosi - annuale ETA' ADULTA - alla diagnosi - in presenza di sintomi e segni
Dosaggio -catecolamine plasmatiche/urinarie -metanefrine urinarie	ETA' INFANTILE In presenza di sintomi o segni ETA' ADULTA - in presenza di sintomi o segni - sospetto feocromocitoma
Valutazioni strumentali per diagnosi di stenosi arteria renale (Dosaggio dell'attività reninica plasmatica, Eco color Doppler arterie renali, Scintigrafia renale ...)	ETA' INFANTILE In presenza di ipertensione arteriosa ETA' ADULTA In presenza di ipertensione arteriosa
AngioRM/AngioTAC	ETA' INFANTILE Per approfondimento di segni alla RM ETA' ADULTA Per approfondimento di segni alla RM
Esami neurofisiologici (PEV-EEG-EMG)	ETA' INFANTILE In presenza di sintomi o segni ETA' ADULTA In presenza di sintomi o segni
Visita odontostomatologica	ETA' INFANTILE Ogni 6 mesi dopo i 4 anni d'età
Esami radiografici (Ortopantomografia ed Rx endorali)	ETA' INFANTILE Ogni 12 mesi dopo i 6 anni d'età
Mammografia	ETA' ADULTA Annuale a partire dai 40 anni

Tabella 2: Organizzazione del team del centro Hub: Strutture coinvolte – Età evolutiva

Funzione	Unità Operativa
Auxo-Dismorfologia Endocrinologia Pediatrica	Programma di Endocrinologia, Amb. Malattie Rare, U.O. Pediatria-Pession – AOSP Bologna
Cardiologia	U.O. Cardiologia Pediatrica – AOSP Bologna
Ortodonzia	UOS Chirurgia polispecialistica per la grave disabilità Ospedale Bellaria - AUSL Bologna
Dermatologia	U.O. Dermatologia Patrizi – AOSP Bologna
Otorinolaringoiatria	U.O. Otorinolaringoiatria – AOSP Bologna
Oncologia	U.O. Pediatria Pession – AOSP Bologna
Ortopedia Chirurgia del rachide Ambulatorio malattie rare	SC di Ortopedia e Traumatologia pediatrica – IOR SSD Chirurgia e Deformità del Rachide – IOR SC Clinica Ortopedica e Traumatologica III a prevalente indirizzo Oncologico – IOR
Ortottica	U.O. Oftalmologia – AOSP Bologna
Oculistica	U.O. Oculistica – AOSP Bologna
Neuropsichiatria infantile	U.O. Neuropsichiatria infantile Franzoni – AOSP Bologna
Neurochirurgia	U.O. Neurochirurgia – IRCCS Scienze neurologiche - AUSL Bologna
Chirurgia Maxillo-Facciale	Struttura Dipartimentale di Chirurgia Orale e Maxillo-Facciale/Prof. Marchetti - AUSL Bologna
Ginecologia	U.O. Ginecologia e Fisiopatologia della Riproduzione Umana – Venturoli – AOSP Bologna
Ostetricia	U.O. Ostetricia e Medicina dell' Eta' Prenatale - Rizzo – AOSP Bologna
Chirurgia plastica	U.O. Chirurgia plastica Cipriani – AOSP Bologna
Genetica	U.O. Genetica medica – AOSP Bologna
Psicologia	U.O. Neuropsichiatria infantile Franzoni – AOSP Bologna
Pediatria d'urgenza	U.O. Pediatria d'Urgenza-PS pediatrico-OBI/Bernardi – AOSP Bologna
Radiologia e Neuroradiologia	U.O. Neuradiologia – AOSP Bologna

Tabella 3: Organizzazione del team del centro Hub: Strutture coinvolte – Età adulta

Funzione	Unità Operativa
Cardiologia	U.O. Cardiologia - AOSP Bologna
Dermatologia	U.O. Dermatologia Patrizi – AOSP Bologna
Otorinolaringoiatria	U.O. Otorinolaringoiatria – AOSP Bologna
Ortopedia Chirurgia del rachide Ambulatorio malattie rare	SC di Ortopedia – AUSL Bologna (Bentivoglio) IOR SSD Chirurgia e Deformità del Rachide – IOR SC Clinica Ortopedica e Traumatologica III a prevalente indirizzo Oncologico – IOR
Oculistica	U.O. Oculistica AOSP Bologna
Neurologia	U.O. Neurologia Cirignotta - AOSP Bologna IRCCS Scienze neurologiche – AUSL Bologna
Neurochirurgia	IRCCS Scienze neurologiche – AUSL Bologna
Chirurgia Maxillo-Facciale	Struttura Dipartimentale di Chirurgia Orale e Maxillo-Facciale/Prof. Marchetti – AUSL Bologna
Ginecologia	U.O. Ginecologia e Fisiopatologia della Riproduzione Umana – Venturoli – AOSP Bologna
Ostetricia	U.O. Ostetricia e Medicina dell' Età Prenatale - Rizzo – AOSP Bologna
Chirurgia plastica	U.O. Chirurgia Vascolare Stella – AOSP Bologna
Endocrinologia	U.O. Endocrinologia Pasquali – AOSP Bologna
Genetica	U.O. Genetica medica – AOSP Bologna
Radiologia e Neuroradiologia	U.O. Neuroradiologia – AOSP Bologna U.O. Neuroradiologia - IRCCS Scienze neurologiche – AUSL Bologna

BIBLIOGRAFIA

1. Tongsgard JH: "Clinical manifestations and management of Neurofibromatosis type 1". Semin Ped Neurol 13:2-7, 2006
2. Ferner RE: "Neurofibromatosis1". Europ J Hum Genet 15:131–138, 2007
3. Ferner RE, Huson SM, Thomas N: "Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1". J Med Genet. 44:81-8, 2007
4. Listernick R, Ferner R, Liu GY, Gutmann DH: "Optic pathway gliomas in neurofibromatosis 1: controversies and recommendations"
5. Ruggieri M, Pascual Castroviejo I., Di Rocco C: "Neurocutaneous disorders". 2008 Springer-Verlag Wien
6. Huson SM. Recent developments in the diagnosis and management of neurofibromatosis. Arch Dis Child. 1989 May;64(5):745–749