

ilmedicopediatra 2021;30(3):44-47;
<https://doi.org/10.36179/2611-5212-2021-51>

Malattie rare: focus sulla neurofibromatosi di tipo 1 (NF-1)

Giuseppina Annicchiarico

*Responsabile nazionale del Gruppo di Studio Malattie Rare FIMP;
 Coordinatore Regionale Malattie Rare dell'Agenzia Regionale per il Sanitario e il Sociale, Puglia*

La neurofibromatosi (NF) è una malattia rara con ereditarietà autosomica dominante distinta in tre varianti: la NF-1, più comune, a esordio infantile e nota anche come malattia di von Recklinghausen, la NF-2 e la schwannomatosi, queste ultime due estremamente rare e a esordio nell'età adulta.

La NF-1, in particolare, con la sua incidenza di circa un caso su 3.000-4.000, è globalmente più diffusa di altre malattie genetiche, quali la fibrosi cistica, la distrofia muscolare ereditaria e la malattia di Huntington, non è influenzata dal sesso e dall'etnia ed è associata alla mutazione del gene NF1.

Negli ultimi tempi le malattie rare sono diventate sempre più oggetto di interesse generale. L'attività sommersa condotta dagli esperti del settore degli scorsi trent'anni ha determinato nuovi assetti e apre finalmente nuovi scenari sia in termini di management dell'assistenza pubblica, sia in termini di innovazione della gestione clinica (dalla diagnosi al follow-up) e della terapia. Le malattie rare sono causa dei 2/3 della mortalità infantile, ma è nella gravissima e lunga disabilità correlata che esprimono il massimo del danno per le ricadute sul malato e sulla sua famiglia e per le ripercussioni socio-sanitarie che conseguono. La complessità di gestione è legata alla "specificità" della cronicità, motivo per cui è stato necessario l'allestimento di percorsi di cura sostanzianti sull'interdisciplinarietà e multidimensionalità dell'assistenza. Sono reti di professionisti supportati da reti informative a sostegno del dialogo tra gli attori della cura coinvolti in tutta la filiera dell'assistenza: dall'ospedale di riferimento, che dista da poche centinaia a migliaia di chilometri da casa, agli altri specialisti di riferimento che possono trovarsi anche in ospedali diversi, fino alla rete di prossimità, l'ospedale più vicino al domicilio per la gestione del follow-up e delle emergenze, i centri di riabilitazione, il Pediatra di libera scelta che, dal punto di vista della famiglia è in realtà

Corrispondenza:

Giuseppina Annicchiarico
annicchiarico.giuseppina@gmail.com

How to cite this article: Annicchiarico G. Malattie rare: focus sulla neurofibromatosi di tipo 1 (NF-1). *Il Medico Pediatra* 2021;30(3):44-47. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2021-51>

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



OPEN ACCESS

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>

non l'ultimo, ma il primo e continuo interlocutore di mamma e papà. È quello che può accadere quando i genitori rilevano sulla pelle del bambino la presenza di macchie caffelatte. "Che significa, quando dargli peso, che cosa può succedere negli anni?", sono le domande che più frequentemente i genitori rivolgono ai medici. Sei o più macchie cutanee di dimensioni uguali o superiori a 0,5 cm, di due o più neurofibromi sottocutanei o di un neurofibroma plessiforme, e anche lentiggini nell'area ascellare e/o inguinale, familiarità e noduli di Lisch (amartomi brunastri riscontrabili a livello oculare) figurano tra i criteri diagnostici della NF-1. Esistono diverse forme cliniche: ognuna è una malattia differente con destino assolutamente diverso. Il Pediatra deve orientare la famiglia verso il Centro di riferimento più appropriato attivando un sistema di relazione prioritario grazie al quale potrà approfondire e studiare la specifica sottoforma che appartiene al proprio assistito e, parallelamente, deve raccordarsi nel proprio territorio con specialisti affidabili che possano garantire il follow-up per detenere in maniera definitiva il ruolo di collettore delle cure. Solleverà la famiglia da pericolose ricerche autonome e dai rischi cui il web espone.

Il Pediatra di famiglia dalla diagnosi alla cura

Al Pediatra di famiglia non viene affidato il ruolo e il compito della diagnosi definitiva, bensì la responsabilità del sospetto precoce e dell'invio in uno dei nodi della rete di assistenza delle malattie rare. Il Pediatra di famiglia è la persona di fiducia che interloquisce e fa da tramite tra la famiglia e la complessità del sistema di assistenza sanitaria pubblica italiana che ha consentito, grazie alle sue caratteristiche di universalità, l'evoluzione della rete di assistenza ai malati rari. Negli ultimi decenni si è sviluppato un sistema di intesa tra i livelli centrali, quali il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e le regioni italiane. La nascita dei Coordinamenti Regionali delle malattie rare ha consentito di censire i bisogni delle persone, le caratteristiche dell'offerta sanitaria dei vari territori italiani e ha prodotto un'organizzazione che ha consentito

l'individuazione degli ospedali in cui vengono curate le diverse malattie, la nascita di registri di popolazione che, sempre nel rispetto della normativa sulla privacy, rilevano in maniera omogenea i pazienti e le malattie di cui sono affetti e, a cascata, ha reso possibile anche la candidatura e, quindi, l'ingresso degli ospedali italiani nella rete di assistenza Europea, *European Reference Network* (ERN). I sistemi sanitari dell'Unione Europea (UE) intendono fornire un'assistenza di elevata qualità ed efficacia. Le Reti di Riferimento Europee (ERN) sono reti virtuali che coinvolgono prestatori di assistenza sanitaria in tutta Europa. Il loro compito è favorire la discussione sulle condizioni e malattie rare o complesse che richiedono cure altamente specializzate e conoscenze e risorse concentrate. Per riesaminare la diagnosi e le cure di un paziente, i coordinatori delle ERN convocano dei gruppi consultivi "virtuali" di medici specialisti in diverse discipline, utilizzando un'apposita piattaforma informatica.

La procedura e i criteri per istituire una rete di riferimento europea e per la selezione dei suoi membri sono definiti dalla legislazione dell'UE. Le prime reti sono state create nel marzo 2017 con la partecipazione di oltre 900 unità di assistenza sanitaria altamente specializzate provenienti da oltre 300 ospedali di 26 paesi dell'UE. 24 reti di riferimento europee stanno lavorando su una serie di questioni tematiche, tra cui disturbi ossei, tumori infantili e immunodeficienza.

Che significa in termini pratici per il Pediatra di famiglia? Il Pediatra deve conoscere lo scenario internazionale e nazionale, deve saper interloquire con i riferimenti della rispettiva rete regionale malattie rare di cui lui stesso è attore e interprete. Ogni regione ha un proprio "coordinamento malattie rare" che ha consentito l'allestimento di help line regionali, e talora anche provinciali, a cui è possibile rivolgersi per avere la mappa degli ospedali di riferimento di quella specifica malattia/gruppo di malattie cui, per specialità, possono essere inviati i pazienti con determinati sospetti (<https://uniamao.org/cosa-facciamo/regioni/helpline-regionali>).

Ma il compito del Pediatra di famiglia non finisce con l'invio al centro di riferimento. Rappresenta anche il sistema di allerta che la Sanità pubblica italiana possiede nei confronti della prevenzione delle complicanze della malattia rara. Nello specifico, la neurofibromatosi racchiude al suo interno una grande varietà di malattie e il Pediatra diventa il vero strumento di sanità pubblica capace di sostenere la famiglia nel difficile percorso di cura. Il Pediatra è anche la figura che rassicura la famiglia e valuta insieme a essa gli aspetti che via via si delineano sia quando la malattia si presenta in modo più severo e richiede numerosi trattamenti e assistenza specifica, sia quando si presenta, come può accadere, in forma più lieve e con poche complicanze e di scarso impatto sulle condizioni generali di salute del paziente.

La NF-1 ha fenotipi con score di gravità molto differenti. Anche all'interno della stessa famiglia i soggetti possono avere manifestazioni cliniche diverse, da forme con manifestazioni cliniche lievi e che richiedono saltuari controlli clinici, a forme più severe che impattano violentemente sulla qualità della vita. In generale, elemento comune è la presenza di macchie caffelatte che possono essere presenti sin dalla nascita oppure si sviluppano entro l'anno di vita. Così come le lentiggini si sviluppano soprattutto a partire dai 5 anni. In generale i neurofibromi sottocutanei si sviluppano con l'aumentare dell'età e continuano ad aumentare sia di numero che di dimensioni ma non si trasformano in formazioni maligne. I neurofibromi plessiformi, che generano dalle cellule di Schwann che rivestono i nervi, sono in genere presenti sin dalla nascita e possono diventare maligni, inducono limitazioni funzionali, dolore e gravi inestetismi. Possono essere presenti osteopenia, osteoporosi, iperaccrescimento scheletrico, bassa statura, macrocefalia, scoliosi, displasia scheletrica (a livello delle vertebre, dell'ala dello sfenoide) e pseudoartrosi. Altre comorbidità comprendono ipertensione, vasculopatie, tumori intracranici (gliomi a basso grado e glioblastomi), e, raramente, convulsioni o idrocefalo. Il Pediatra di famiglia può, attraverso la conoscenza

della specifica malattia e del proprio assistito, diventare il catalizzatore delle cure guidando la famiglia a un *empowerment* competente.

Epidemiologia: dai dati ipotizzati ai dati reali

Nell'ultimo decennio le regioni italiane hanno sviluppato i Registri Regionali Malattie Rare. Questo ha consentito di valutare la reale capacità di diagnosi dei propri territori e ha consentito anche, attraverso l'invio dei dati all'Istituto Superiore di Sanità, la nascita del Registro Nazionale Malattie Rare. È stata un'operazione molto complessa legata al fatto che le malattie rare sono assolutamente diverse tra loro (Orphanet conta circa 7.000 entità nosologiche) e colpiscono un numero elevato di popolazione; le "reti malattie rare" sono pertanto costituite dalla interconnessione tra le reti verticali degli ospedali (e le loro diverse diramazioni specialistiche) con le reti orizzontali del territorio. Le infrastrutture logiche connettono i nodi principali della filiera dell'assistenza e oggi dati omogenei provenienti da tutti i territori consentono l'allestimento di modelli organizzativi di allerta incentrati sul bisogno specifico del malato per la sua malattia. In buona sostanza si ipotizza la presenza di circa 20.000 pazienti con NF-1 in Italia. Il Sistema Informativo Malattie Rare della Regione Puglia, in una rilevazione effettuata a luglio 2021, ha calcolato un numero totale di assistiti affetti da neurofibromatosi pari a 604 persone e in particolare 226 di loro sotto i 16 anni e 378 oltre i 16 anni di età.

Ricerca: storia dell'innovazione

L'approccio al tema dell'innovazione nella cura delle malattie rare non può che partire dalle riflessioni di ordine storico e anche di ordine geografico, intercontinentale. Gli investimenti nell'ambito della ricerca scientifica da parte dei vari paesi nel mondo, la migrazione degli scienziati, la difficoltà di trovare il numero sufficiente di pazienti coinvolti e quindi il coinvolgimento di più paesi o più continenti all'interno di trial clinici sono elementi fondamentali di discussione nell'ambito dell'innovazione nella diagnosi e nella cura delle malattie rare.

È grazie alla genetica che è stato possibile identificare le varie forme di neurofibromatosi che verranno descritte nei prossimi numeri di questa serie di articoli di approfondimento. Pari valore ha assunto l'evoluzione della radio diagnostica che ha facilitato la diagnosi dei neurofibromi plessiformi che caratterizzano alcuni di questi malati (30-50%). Particolare rilievo ha assunto la volontà spontanea di alcuni ricercatori del *National Cancer Institute di Bethesda, Maryland*, di utilizzare e, anzi, di riusare nei neurofibromi plessiformi una molecola, selumetinib, già in fase di sperimentazione per altri tumori solidi, ad esempio del polmone, della tiroide e il melanoma uveale.

La risposta dei neurofibromi plessiformi al farmaco è stata valutata in base all'endpoint primario ORR, *Overall Response Rate* (tasso di risposta globale). La popolazione studiata ha incluso un range di età tra i 3 e i 18 anni e la risposta è stata valutata pari al 68%, cioè su 100 persone 68 hanno avuto una riduzione superiore al 20% della massa. Risultano evidenti le assonanze con il valore economico e circolare del riuso che ha consentito alle autorità americane prima ed europee successivamente di considerare sufficienti trial di fase 1 e 2 per l'approvazione del farmaco. Altrettanto eviden-

te ancora una volta la necessità di investire idee e risorse economiche sul tema della ricerca per il trattamento delle malattie rare che, a causa della dispersione dei pazienti tra i vari continenti, necessita in modo impellente di accordi internazionali che facilitino l'accesso sicuro alle terapie da parte delle persone con malattie rare e in particolare dei bambini, che rappresentano la proiezione futura della società attuale.

Etica dell'innovazione: la formazione del Pediatra di famiglia

Il lessico della cura è sempre più presente nel dibattito contemporaneo e la velocità con cui le informazioni, corrette e meno corrette, corrono sul web possono avere ricadute aberranti sui percorsi reali delle persone. Percorsi autorizzativi chiari e condivisi tra i vari paesi nel mondo sono dunque alla base di un accesso sicuro alle terapie innovative da parte di questi ammalati. Il coinvolgimento competente del Pediatra di famiglia formato in generale sulle organizzazioni di sanità pubblica in tema di malattie rare e, nello specifico, sulla malattia del proprio bambino assistito, può fare la differenza per evitare di ingenerare nelle famiglie inutili speranze e piuttosto favorire percorsi di cura appropriati e quindi efficaci.