

ilmedicopediatra 2022;31(3):27-34;
doi: 10.36179/2611-5212-2022-14

Patologie neoplastiche benigne e maligne nella neurofibromatosi 1

Irene Bruno

Responsabile Malattie Metaboliche e Rare, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

Corrispondenza

Irene Bruno
irene.bruno@burlo.trieste.it

Conflitto di interessi

L'Autrice dichiara di aver collaborato per numerosi Advisory Board con ditte private, quali Roche, Biogen e Alexion.

How to cite this article: Bruno I. Patologie neoplastiche benigne e maligne nella neurofibromatosi 1. Il Medico Pediatra 2022;31(3):27-34. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2022-14>

© 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>

Cos'è la neurofibromatosi 1?

La neurofibromatosi (NF1) è un disordine genetico che predispone gli individui affetti allo sviluppo di varie problematiche, tra cui anche lo sviluppo di tumori. Il gene NF1 codifica per la neurofibromina, una proteina attivante la RAS GTPasi che entra a far parte della catena di geni responsabile della cascata RAS-MAPK correlata a malattie predisponenti il cancro¹. In questo senso, modernamente, la malattia è inserita in un gruppo di patologie chiamate RASopatie.

I tumori associati alla NF1 più frequentemente presentano un andamento benigno e richiedono prevalentemente un trattamento conservativo. Quando invece le neoplasie sono maligne rappresentano la causa di morte più comune negli individui affetti da NF1 e provocano una riduzione dell'aspettativa di vita che può arrivare a 10-15 anni in meno rispetto alla popolazione generale.

Quali sono i tumori più frequenti nei pazienti NF1?

I tumori più frequenti in NF1 sono prevalentemente benigni, tra questi i neurofibromi cutanei, i neurofibromi plessiformi e il glioma delle vie ottiche.

Neurofibromi cutanei

Quasi tutti i pazienti NF1 sviluppano neurofibromi cutanei (Fig. 1), tumori benigni dei nervi periferici che cominciano a manifestarsi quasi sempre dopo la pubertà e possono aumentare progressivamente negli anni. Possono essere cutanei o sottocutanei, di dimensioni tra 0,5 e 30 mm e, anche se benigni, quando presenti nelle pieghe o in zone di appoggio possono causare dolore; se presenti in zone visibili quali il volto, possono risultare deturpanti.

Il trattamento principale dei neurofibromi cutanei è la rimozione chirurgica, che è efficace in molti casi. Tra gli svantaggi della rimozione chirurgica

FIGURA 1.

Neurofibromi cutanei, aumentati di numero e dimensione dopo la gravidanza.



troviamo il rischio di cicatrici più o meno grandi, di crescita di tumori e comparsa di nuovi tumori nel tempo.

Neurofibromi plessiformi

I neurofibromi plessiformi sono presenti in circa il 30% dei pazienti (50% se viene eseguita una *RM total body*) e, nonostante la loro istologia benigna, possono presentare una crescita rapida e causare morbidità importante ².

Il neurofibroma plessiforme è caratterizzato dal coinvolgimento di fasci nervosi e vascolari adiacenti intrecciati che vanno a costituire una massa multinodulare ricca di spesse fibre collagene circondate da tessuto mixoide spesso edematoso.

Da un punto di vista macroscopico, questi tumori si presentano solitamente durante l'infanzia o l'adolescenza, come lesioni nodulari confinate al nervo o come tumori diffusi che interferiscono con i circostanti tessuti molli e potrebbero associarsi a ipertrofia ossea, cambiamenti vascolari, sovrastante pigmentazione o eccessiva crescita pilifera. La localizzazione preferenziale è il tronco (44%), seguita da arti (38%) e testa/collo (18%) (Fig. 2A,B).

Oltre alla possibile evoluzione in malignità (MPNST), che si verifica nel 10% della popolazione, soprattutto in presenza di PN di grandi dimensioni, i neurofibromi

FIGURA 2A.

Neurofibroma plessiforme del tronco con tipica chiazza scura sovrastante.



FIGURA 2B.

Neurofibroma plessiforme del braccio con tipica chiazza scura sovrastante.



potrebbero causare effetto massa con compressione degli organi vitali ³ (come esofago, trachea o vasi), compressioni dei nervi periferici, delle radici dei nervi spinali e delle corde nervose e determinare dismorfismo, dolore e deficit neurologici, ma anche potenziali emorragie e infezioni conseguenti alla chirurgia ³.

È importante sottolineare, a scopi sia prognostici che terapeutici, la possibilità che i PN siano per anni asintomatici e non visibili macroscopicamente. In merito a questo, assume particolare rilevanza lo studio di Mautner et al.,

2008⁴, di 39 pazienti sottoposti a una *MRI total body*, che ha rivelato la presenza di PN interni in 22 pazienti, ovvero il 56%, andando perciò a sottolineare la rilevanza che potrebbe assumere questo genere di esame strumentale nella stratificazione dei pazienti con NF1.

La terapia dei neurofibromi plessiformi è, in prima battuta, chirurgica, quando il tumore è piccolo e superficiale. A causa dell'ampia varietà di queste lesioni e della loro localizzazione anatomica è noto, però, che la completa resezione chirurgica è tecnicamente complicata e frequentemente infattibile.

Questo ha portato, negli anni, alla ricerca di un'alternativa nella terapia medica, soprattutto per i PN definiti inoperabili.

Nonostante i neurofibromi plessiformi siano tumori benigni essi possono rappresentare un grave problema di morbilità e associarsi anche a una mortalità aumentata. Il *pathway* RAS è coinvolto nella loro genesi⁵; quindi, un approccio di trattamento logico è stata la valutazione di farmaci che andassero ad agire con un'inibizione targettizzata del *pathway*: i MEK inibitori.

I MEK inibitori, infatti, hanno mostrato la maggiore attività tra i vari agenti testati nel modello animale di neoplasie NF1 correlate e, nello specifico, si sono mostrati efficaci nel trattamento di neurofibromi plessiformi e MPNST⁶.

All'interno di questa classe di farmaci, selumetinib, un inibitore orale selettivo di MEK 1 e 2, è stata la prima molecola a dimostrare l'abilità di inficiare la crescita dei PN.

Tumore maligno delle guaine nervose periferiche, MPNST

Il neurofibroma plessiforme per sua natura è benigno, ma vi è un rischio di degenerazione maligna che arriva, nell'arco della vita di un paziente, al 10% di probabilità. Il tumore che ne deriva per seconda mutazione è il *Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor* (MPNST) e rappresenta un'importante causa di mortalità nei pazienti NF1⁷.

Il tumore maligno delle guaine nervose periferiche (MPNST) è il tumore maligno più frequentemente diagnosticato nelle persone con NF1. Si tratta di un sarcoma a cellule fusate scarsamente differenziato del nervo

periferico che appare come un rigonfiamento fusiforme e non capsulato. Può insorgere de novo o dalla trasformazione maligna di un neurofibroma plessiforme.

Il MPNST è più comune nella popolazione adolescente-adulta affetta da NF1 rispetto a quella pediatrica e insorge tipicamente nei nervi più grandi del tronco o della porzione prossimale degli arti. Circa la metà di questi sarcomi si riscontra nei pazienti con neurofibromatosi; infatti, un individuo affetto da NF1 ha il 10% di probabilità di sviluppare un MPNST nel corso della sua vita. Rispetto alla popolazione generale, i tumori MPNST tendono a manifestarsi più precocemente nelle persone con NF1, spesso nell'adolescenza o nella prima età adulta.

La presenza di un neurofibroma plessiforme o sottocutaneo aumenta il rischio di insorgenza di un MPNST, inoltre la probabilità d'insorgenza del MPNST aumenta nelle sedi sottoposte a pregresse terapie radianti. Questi sarcomi esordiscono con *dolore persistente*, tipicamente notturno, e non responsivo alla terapia antidolorifica; possono inoltre dar luogo a modificazioni nelle dimensioni e nella consistenza della lesione preesistente, con la comparsa di deficit neurologici inspiegati. Il trattamento prevede la resezione completa, qualora possibile, a seconda della localizzazione anatomica, con radioterapia adiuvante per tutte le neoplasie di grado intermedio/alto; la chemioterapia viene riservata ai pazienti che presentano metastasi o tumori non asportabili chirurgicamente anche se purtroppo spesso sono tumori resistenti a chemio- e radioterapia.

Perché i neurofibromi tendono ad aumentare in pubertà o durante le gravidanze?

È esperienza del clinico vedere che la crescita nei neurofibromi cutanei e spesso anche dei neurofibromi plessiformi accelera in alcune fasi di crescita del bambino, durante la pubertà e durante la gravidanza. Questo dato comincia a trovare alcune recenti spiegazioni in letteratura: è stato recentemente segnalato come la neurofibromina sia un corepressore del recettore alfa degli estrogeni. La mancanza quindi di neurofibromina fa esprimere più recettore per gli estrogeni ai tessuti. Gli

estrogeni a loro volta favoriscono la produzione di fattori di crescita come il *Fibroblast Growth Factor 2* (FGF2) ⁸.

I tumori del Sistema Nervoso Centrale

I tumori del Sistema Nervoso Centrale (SNC) si manifestano in circa il 20% dei soggetti affetti da NF1 e sono circa cinque volte più frequenti rispetto alla popolazione generale.

Un tumore caratteristico e comune è il glioma delle vie ottiche (OPG), talmente caratteristico che anche esso, come il neurofibroma plessiforme, rappresenta un criterio diagnostico di NF1 ⁵. È un glioma tipico dell'età pediatrica che può manifestarsi soprattutto fino ai 12 anni di vita (Fig. 5).

Si tratta solitamente di astrocitomi pilocitici di I grado (classificazione WHO) che possono coinvolgere qualsiasi tratto delle vie ottiche. Sebbene il loro decorso sia più indolente degli OPG sporadici, e spesso vada incontro a regressione spontanea, il 10-20% dei pazienti sviluppa sintomi o segni clinici (deficit dell'acuità visiva, pallore pupillare, strabismo, deficit campimetrico, proptosi) che rendono necessaria una terapia medica per arrestarne l'accrescimento.

La presenza di atrofia ottica e di ridotta acuità visiva all'esordio sono correlati a una peggiore prognosi visiva. Le indicazioni all'avvio della chemioterapia sono molto strette e protocollate e dipendono fondamentalmente da tre criteri: il calo rapido e progressivo dell'acuità visiva; l'aumento rapido e progressivo delle dimensioni del glioma, la presenza di sindrome ipotalamica (pubertà precoce (39%), l'eccesso/deficit di GH e la sindrome diencefalica).

La presenza di segni di compressione/idrocefalo trova invece indicazione soltanto al drenaggio liquorale.

Anche i gliomi delle vie ottiche sembrano rispondere bene ai MEK inibitori, in tal senso è in procinto di partire un RCT che confronterà i risultati della chemioterapia tradizionale vs selumetinib nel trattamento di prima linea dei gliomi del nervo ottico.

Sono descritti anche gliomi cerebellari e cerebrali (che tendono a presentare una maggiore aggressività rispetto a quelli del tratto ottico-chiasmatico e del tronco

encefalico) e, più raramente, tumori di basso grado extra-ottici, quali ependimomi e medulloblastomi, che spesso sono diagnosticati accidentalmente durante risonanze di controllo, anche se nel tempo possono manifestarsi clinicamente. La prognosi associata a tali tumori è generalmente buona, con sopravvivenza a 5 anni maggiore del 90%, anche se nei pazienti con più lesioni extra ottiche purtroppo la prognosi è peggiore e la progressione di malattia può essere rapida ⁹.

Altri tumori

I pazienti con NF1 presentano un rischio aumentato di tumorigenesi che è circa il doppio rispetto alla popolazione generale ¹⁰. Per esempio, in uno studio del 2013, il rischio relativo di presentare tumore è risultato di 3,3 volte superiore per il tumore dell'esofago, di 2,8 volte per lo stomaco, di 2 volte per il colon, di 3,8 volte per il fegato, di ben 19,6 volte per l'osso, di 4,9 volte per la tiroide, di 3 volte per il polmone, di 3,6 volte per il melanoma, di 3,3 volte per il linfoma non Hodgkin, di 6,7 volte per la leucemia mieloide cronica, di 2,7 volte per il tumore al seno e di 3,7 volte per il tumore ovarico. Più raramente si osservano anche altri tipi di tumori, quali la leucemia mielomonocitica giovanile (JMML) ¹¹, il feocromocitoma ¹², i tumori stromali del tratto gastrointestinale (GIST), i tumori del glomo, lo xantogranuloma giovanile, il rhabdomyosarcoma e i lipomi.

Tumori stromali del tratto gastrointestinale (GIST) e feocromocitoma

Il feocromocitoma è un tumore neuroendocrino che si manifesta nello 0,1-5,7% dei pazienti affetti da NF1. Molto spesso la diagnosi è incidentale durante il normale follow-up clinico-laboratoristico, altre volte, invece, la sua presenza si manifesta con i classici sintomi quali ipertensione arteriosa sia essa a picchi o elevata stabilmente, *flushing* al viso, sudorazione, tachicardia o cefalea. La terapia è sempre chirurgica.

La terapia è chirurgica

Circa il 4-25% dei pazienti affetti da NF1 possono presentare tumori gastrointestinali stromali (GIST) di ori-

gine mesenchimale, detti carcinoidi. Nella popolazione sana, questo tipo di tumore ha un'incidenza molto rara intorno allo 0,1-3% della popolazione e di solito si localizza nello stomaco. Nei pazienti con NF1, invece, è più tipica la localizzazione nell'ileo.

Si stima che il rischio per una persona affetta da NF1 di sviluppare tale complicanza sia superiore di circa 45 volte rispetto a quello della popolazione generale. Solitamente sono asintomatici; solo il 5% dei casi esordisce con una sintomatologia aspecifica data da dolore addominale, segni di sanguinamento gastroenterico e raramente ostruzione intestinale. La prognosi è solitamente migliore rispetto ai casi sporadici e il trattamento di scelta prevede la resezione chirurgica.

Il tumore della mammella

Che il tumore al seno sia di incidenza aumentata nelle donne NF1 è molto dibattuto.

Recenti studi avrebbero definito la situazione identificando un aumento di rischio relativo di avere il tumore al seno per le donne NF1 e molto maggiore per le donne più giovani (30-50 anni), quando le donne sane hanno un rischio molto basso.

Il rischio relativo di tumore al seno nelle coorti di donne NF1/vs sane divise per età è RR (rischio relativo) 6,5 per le donne in età 30-39 anni, 4,4 nelle donne 40-49 anni, 2,9 50-59 anni, 1,9 60-69 anni.

Il RR evidenziato nelle donne NF1 sotto i 50 anni porrebbe l'indicazione a eseguire regolarmente la mammografia in questa categoria di donne.

Per tale motivo è indicato che le donne affette da NF1 eseguano controlli senologici/mammografici annuali a partire dai 40 anni. Il trattamento non differisce da quello utilizzato nei casi sporadici.

La mortalità per cancro in generale nelle femmine NF1 è in generale più alta rispetto ai controlli e anche per tumore al seno [SMR 5,20 (2,38-9,88; $p < 0,001$)].

Tumori dei glomi subungueali

I tumori dei glomi subungueali sono neoformazioni benigne rare nella popolazione generale più frequenti nei soggetti affetti da NF1. Normalmente ci si pensa

quando, in un paziente con NF1, compare un dolore acuto a un polpastrello o a un'unghia che insorge spontaneamente o in seguito a un trauma.

Tipicamente il dolore recede con il calore e si esacerba con il freddo.

La diagnosi è clinica, anche se deve essere accompagnata dalla diagnostica per immagini (radiografia, ecografia e risonanza magnetica nucleare in alcuni casi) per la precisa localizzazione delle lesioni. La terapia è chirurgica e generalmente risolutiva sui sintomi.

Il rischio di tumori secondari

Oltre ai tumori primariamente legati alla NF1, i pazienti affetti sono a rischio anche di sviluppare secondi tumori dovuti alla radioterapia: in questo senso è importante valutare la reale opportunità e indicazione di quest'ultima prima di irradiare un paziente NF1.

I neurofibromi plessiformi (PN) e la speranza terapeutica

Nonostante i neurofibromi cutanei e sottocutanei siano tumori benigni associati alla NF1, il *pathway* RAS/RAF è coinvolto nella loro genesi; quindi, basandosi sui meccanismi molecolari precedentemente descritti, un approccio di trattamento logico è stata la valutazione di farmaci che andassero ad agire con un'inibizione targettizzata del *pathway* RAS-MAP chinasi attraverso MEK inibitori, dimostratosi di successo in modelli preclinici di NF1^{6,12}. I MEK inibitori, infatti, hanno mostrato la maggiore attività tra i vari agenti testati nel modello animale di neoplasie NF1 correlate e, nello specifico, si sono mostrati efficaci nel trattamento di neurofibromi plessiformi e MPNST⁶.

A supporto di questo pensiero, in uno studio del 2017 sulla trascrittoma in cui è stato comparato il tessuto PN al normale tessuto, è stato dimostrato che l'up-regolazione della proliferazione cellulare supporta l'ipotesi del coinvolgimento di un *pathway* RAS/RAF/MEK/ERK compromesso nella NF1.

Tra i farmaci MEK inibitori, il selumetinib (AZD6244 o ARRY-142886), un inibitore orale selettivo di MEK 1 e 2 ha dimostrato una promettente attività contro diversi

tumori avanzati nell'adulto: è stata la prima molecola a dimostrare l'abilità di inficiare la crescita dei PN¹³.

Selumetinib

Selumetinib appartiene alla classe di farmaci inibitori di MEK, oggetto di trial clinici a partire dal 1995, quando in letteratura apparve la descrizione del PD098059, primo agente appartenente a questa categoria.

Per comprendere meglio il meccanismo d'azione di questi farmaci è necessario, in primo luogo, andare ad analizzare i *pathways* di *signaling* con cui queste molecole vanno a interagire: i *pathway* protein kinasi mitogeno attivati (MAPK).

I MEK inibitori attualmente utilizzati o investigati nella pratica clinica sono diversi, tra questi i più noti sono sicuramente selumetinib, trametinib e colimetinib. Altri agenti attualmente investigati nella pratica clinica, sia in monoterapia che in associazione, sono ad esempio pimasetib, iPD-0325901, binimetinib e refametinib.

Il loro meccanismo di azione si basa sul fatto che, a partire da una moltitudine di stimoli di diversa natura (fattori di crescita, ormoni, citochine e stress ambientali) una famiglia di protein kinasi andrà a trasdurre il proprio segnale attraverso azioni di fosforilazione selettive sui residui serina/treonina o tirosina, determinando risposte intracellulari distinte che giocano ruoli cruciali in varie funzioni cellulari, tra cui la differenziazione, la motilità, l'angiogenesi, la proliferazione e la sopravvivenza.

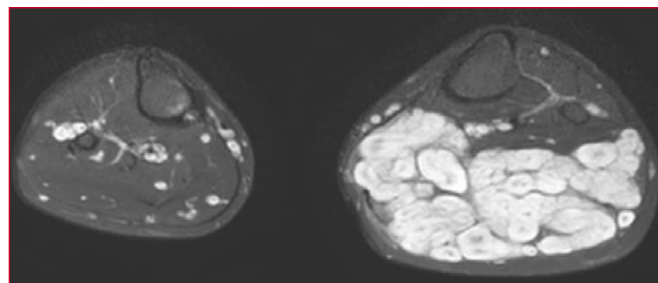
Nell'aprile 2020, sulla base dei risultati del trial di fase II SPRINT, l'FDA ha approvato l'utilizzo del selumetinib nei pazienti pediatrici, di età maggiore ai 2 anni, per il trattamento di neurofibromi plessiformi sintomatici e inoperabili; l'Unione Europea, invece, nel 2021 ha stabilito l'approvazione condizionata del selumetinib in pazienti di età maggiore uguale ai 3 anni (Fig. 3).

Correlazioni tra genotipo e rischio oncologico: a qualcuno possiamo dire se avrà un alto o basso rischio di avere problemi?

La grande maggioranza (90-95%) delle mutazioni del gene *NF1* sono intrageniche e meno del 10% sono

FIGURA 3.

Neurofibroma plessiforme all'arto inferiore in risonanza magnetica nucleare, esame fondamentale per valutazione caratteristiche e dimensioni delle lesioni



rappresentate da delezioni che coinvolgono l'intero gene e le regioni genomiche fiancheggianti¹⁴.

In letteratura si segnala che i pazienti con microdelezione 17q11.2 presentano in genere un numero elevato di neurofibromi cutanei e sottocutanei a esordio precoce e più neurofibromi spinali (principalmente di tipo plessiforme). Questi pazienti presentano anche una maggiore incidenza di MPNST.

Sono associate a una maggiore prevalenza di neurofibromi spinali sintomatici e plessiformi superficiali mutazioni missenso nei codoni 844-848 (Leu844, Cys845, Ala846, Leu847, Gly848) (Cys845 e Ala846), con un rischio aumentato di sviluppare MPNST e tumori maligni (rabbdomiosarcomi, leucemia mielomonocitica giovanile e neuroblastomi).

Vi sono anche delezioni che si associano a un fenotipo più lieve, come quella *in-frame* di tre nucleotidi nell'esone 17 di *NF1* (c.2970_2972delAAT), che si associa all'assenza di neurofibromi plessiformi cutanei, sottocutanei o superficiali, oltre che alla presenza di OPG asintomatici¹⁵. In questo senso esistono anche alcune altre segnalazioni di fenotipi *mild* legati a mutazioni specifiche. Qualche correlazione genetica vi è anche tra la predisposizione a sviluppare OPG e mutazioni nel 5'terzile di *NF1* (esone 1-21) e nel dominio CSRD (*Cysteine-Serine Rich Domain*) (residui 543-909) rispetto a quelli con mutazioni nel dominio HLR (*HEAT-like repeat regions*).

Diagnosi differenziale

Obiettivo di questo paragrafo non è elencare le numerose patologie che entrano in diagnosi differenziale con la NF1, né tutte le patologie predisponenti i tumori in età pediatrica, ma di citare una condizione molto rara e poco conosciuta che può essere confusa con una NF1 e che si può giovare, invece, di una diagnosi precoce e corretta.

Parliamo di *Constitutional Mismatch Repair Deficiency Syndrome* o CMMR-D22, una sindrome caratterizzata da un ampio spettro di tumori maligni che compaiono già in età infantile, tra questi neoplasie ematologiche, tumori cerebrali e intestinali.

I pazienti fenotipicamente presentano chiazze caffelatte in più di 2/3 dei casi, alcuni hanno anche efelidi ascellari e noduli di Lisch e tipicamente vengono diagnosticati come NF1.

La CMMR-D invece non è dovuta a una mutazione nel gene della neurofibromina ma a una mutazione in MLH1, MSH2 e MSH6 o PMS2; esistono dei criteri di letteratura per sospettarla. La diagnosi corretta e tempestiva permette in questi bambini di avviare uno screening oncologico precoce costituito da esami specifici (CEA), risonanza encefalo e valutazioni endoscopiche regolari. Anche l'utilizzo della chemioterapia è diverso e ragionato e ci sono anche nuove terapie specifiche in studio^{16,17}.

Qualche storia di NF1 pediatrica

Gioia

Diagnosi di NF1 alla nascita.

Normale sviluppo psicomotorio, presenza di chiazze ed efelidi.

All'età di 7 anni, diagnosi di neurofibroma plessiforme a livello del tripode celiaco trovato a una eco addome di follow-up in paziente asintomatica.

Il neurofibroma plessiforme è stato monitorato annualmente con risonanze di controllo che mostravano una lenta ma progressiva crescita: la lesione presentava numerosi noduli di diversa natura, alcuni anche calcifici al loro interno. Vista la progressiva crescita di alcuni dei noduli con aumento dell'*enhancement* sia

periferico che centrale, abbiamo eseguito una PET-Tac che ha evidenziato la presenza di un SUV pari a 4, un valore di attenzione ma non di assoluto allarme in NF1. Valutata però la crescita e le caratteristiche della lesione e la diagnosi di base è stata eseguita una biopsia chirurgica con escissione della lesione retro pancreatica che ha evidenziato la presenza di alcune cellule di ganglioneuroblastoma (Fig. 4).

La bambina è stata quindi sottoposta a intervento chirurgico e a chemioterapia.

Al secondo anno di chemioterapia è stato necessario sottoporre Gioia anche ad artrodesi vertebrale visto l'aggravarsi della scoliosi.

A 14 anni asportazione di parte di un neurofibroma plessiforme sacrale che le causava dolore quando seduta e che, vista la localizzazione molto superficiale è stato facilmente asportabile con successo.

A 15 anni asportazione di un altro neurofibroma plessiforme della coscia che causava parestesie e iniziava a causare impotenza funzionale, ancora ben capsulato e facilmente asportabile.

A 16 anni avviata terapia con selumetinib vista l'evi-

FIGURA 4.

Neurofibroma plessiforme: voluminosa massa paravertebrale-pararenale sinistra estesa all'incirca da T12 a L2, composta dalla confluenza di multiple lesioni ovalari e rotondeggianti. Tale massa polilobata presenta sempre segnale sempre molto disomogeneo, è dotata di spiccato e diffuso *enhancement* e prende stretto contatto con l'aorta e la vena cava che impronta.



denza di ricrescita del plessiforme addominale e gluteo e della presenza di numerosi neurofibromi sottocutanei dolenti per i quali si spera di avere un beneficio secondario dalla terapia.

Ettore

Diagnosi di glioma delle vie ottiche in seguito alla comparsa di nistagmo e deficit visivo con contestuale diagnosi di NF1.

Nei mesi precedenti storia di frequenti cadute e risvegli notturni con mal di testa. Successivamente riscontro di papilledema.

Il glioma si è mostrato refrattario alla prima e seconda linea di chemioterapia previste.

Attualmente il bambino è in terapia per "uso compassionevole" con selumetinib con regressione della lesione anche se persistente danno del visus (Fig. 5).

Bibliografia

- 1 Harrisingh MC, Lloyd AC. Ras/Raf/ERK signalling and NF1. *Cell Cycle* 2004;3:1255-1258.
- 2 Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *Am J Med Genet* 1997;70:138-143.
- 3 Tucker T, Friedman JM, Friedrich RE, et al. Longitudinal study of neurofibromatosis 1 associated plexiform neurofibromas. *J Med Genet* 2009;46:81-85.
- 4 Mautner VF, Asuagbor FA, Dombi E, et al. Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol* 2008;10:593-598.
- 5 Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V. 2013, vol. 115, pp. 939-955.
- 6 Jessen WJ, Miller SJ, Jousma E, et al. MEK inhibition exhibits efficacy in human and mouse neurofibromatosis tumors. *J Clin Investig* 2013;123:340-347.
- 7 Evans DG, O'Hara C, Wilding A, et al. Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989. *Eur J Hum Genet* 2011;19:1187-1191.
- 8 Atallah I, Rivera A, Lezcano O et al. Increased serum concentrations of estrogen-induced growth factors Midkine and FGF2 in NF1 patients with plexiform neurofibroma *Am J Transl Res* 2022;14:3180-3188.
- 9 Guillamo JS, Creange A, Kalifa C, et al. Prognostic factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1): a retrospective study of 104 patients. *Brain* 2003;126:152-160.
- 10 Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. *Br J Cancer* 2013;108:193-198.
- 11 Stiller CA, Chessells JM, Fitchett M. Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study. *Br J Cancer* 1994;70:969-972.
- 12 Gross AM, Walters PL, Dombi E, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med* 2020;382:1430-1442.
- 13 Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med* 2016;375:2550-2560.
- 14 Kehrer-Sawatzki H, Mautner VF, Cooper DN. Emerging genotype-phenotype relationships in patients with large NF1 deletions. *Hum Genet* 2017;136:349-376.
- 15 Koczkowska M, Callens T, Gomes A, et al., Expanding the clinical phenotype of individuals with a 3-bp in-frame deletion of the NF1 gene (c.2970_2972del): an update of genotype-phenotype correlation. *Genet Med* 2019;21:867-876.
- 16 Wimmer K, Kratz CP. Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome. *Haematologica* 2010;95:699-701.
- 17 Wimmer K, Kratz CP, Vasen HFA. Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium 'care for CMMRD' (C4CMMRD). *J Med Genet* 2014;51:355-465.

FIGURA 5.

Glioma dei nervi ottici, trattato con due linee di chemioterapia e in terza linea di terapia, con successo, con selumetinib.

