

XVII Convegno Nazionale

# Dermatologia per il Pediatra

**19 - 20 Maggio 2017**

Palazzo dei Congressi di Riccione

Diagnosi precoce di neurofibromatosi (NF1)

*\*Diagnosi di esclusione a prima vista*

*\*Ricerca dei criteri diagnostici precoci*

*\*Nuovi criteri diagnostici cutanei*



Ernesto Bonifazi

[ejpd@dermatologiapediatrica.com](mailto:ejpd@dermatologiapediatrica.com)



Questo bambino di 11 mesi è un esempio di quello che vedo

\*ha soltanto macchie caffè latte

\*5 macchie più larghe di mezzo cm

\*distribuite a caso su tutto l'ambito cutaneo

\*con margini regolari

\*non si orticano allo sfregamento

Potrebbe trattarsi di neurofibromatosi periferica





Che fare in caso di  
macchie  
compatibili con la  
diagnosi di NF1?

In alcuni casi è  
possibile escludere  
fin dalla prima  
visita che si tratti  
di NF1





Questo bambino ha una macchia marrone più grande di  $\frac{1}{2}$  cm

Ma la macchia è unica

Inoltre ha margini irregolari indentati

Non può essere una neurofibromatosi

Allora è meglio non chiamarla macchia caffè

latte; dr: Google potrebbe allarmare la mamma

Preferisco chiamarla nevo ipermelanico

## Hyperpigmented nevus.

Bonifazi E., Milano A., Caprio F., Garofalo L.  
Pediatric Dermatology Unit, University of Bari, Bari, Italy

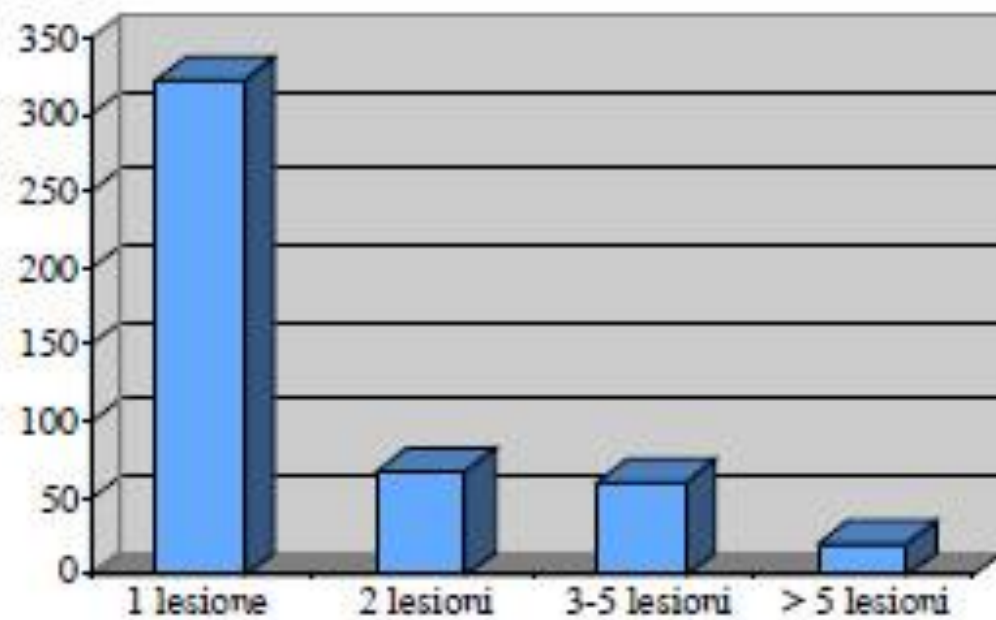


Fig. 4: Numero di lesioni in 473 casi.





Questo bambino di 1 anno ha 6 macchie color caffè latte di diametro superiore a mezzo cm

Potrebbe essere una neurofibromatosi?

No perché le macchie sono concentrate su un solo segmento corporeo

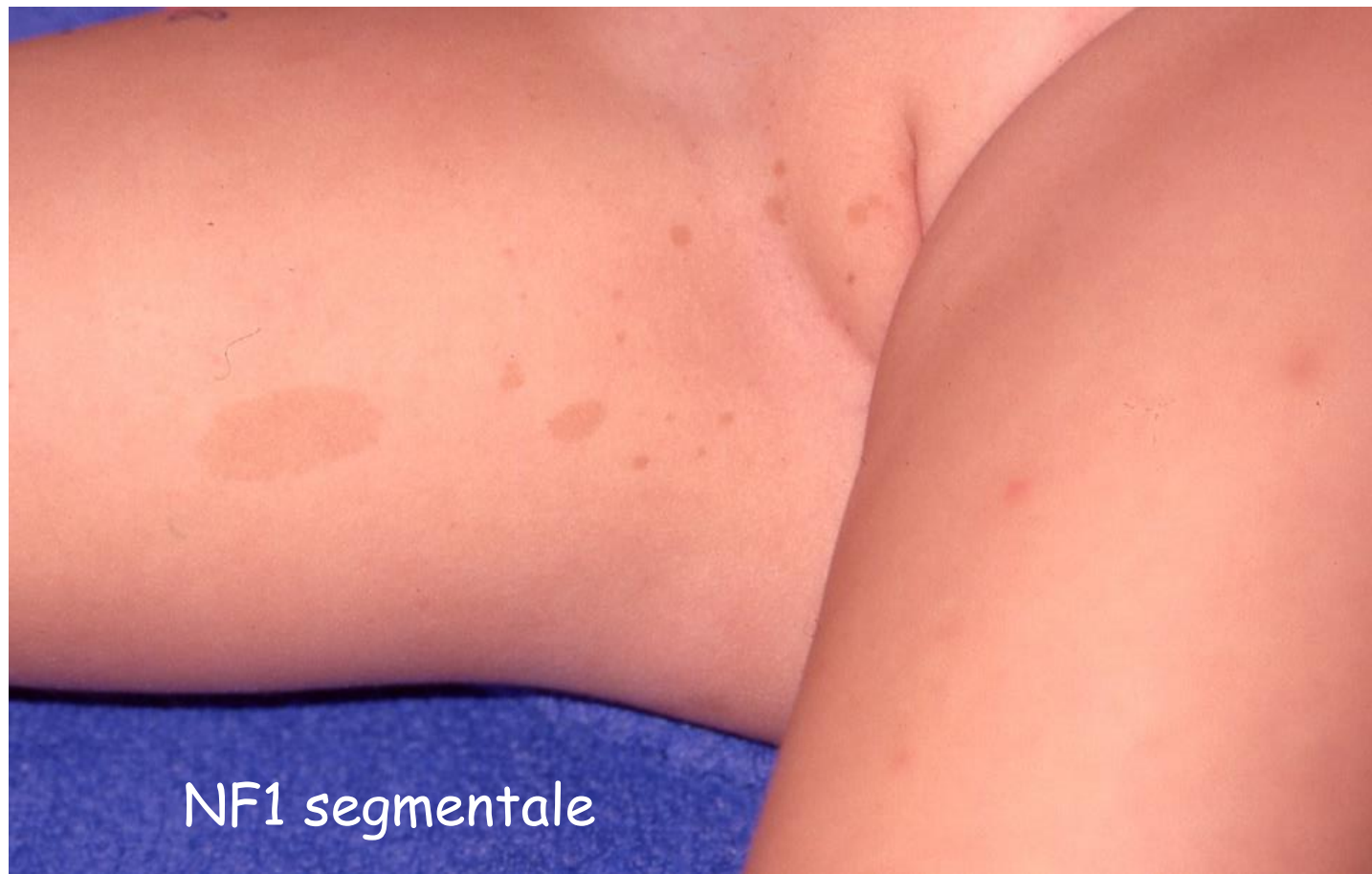


Se non è una neurofibromatosi periferica di tipo 1, potrebbe trattarsi di una NF1 segmentale, legata cioè a una mutazione post-zigotica?



NF1 segmentale





NF1 segmentale

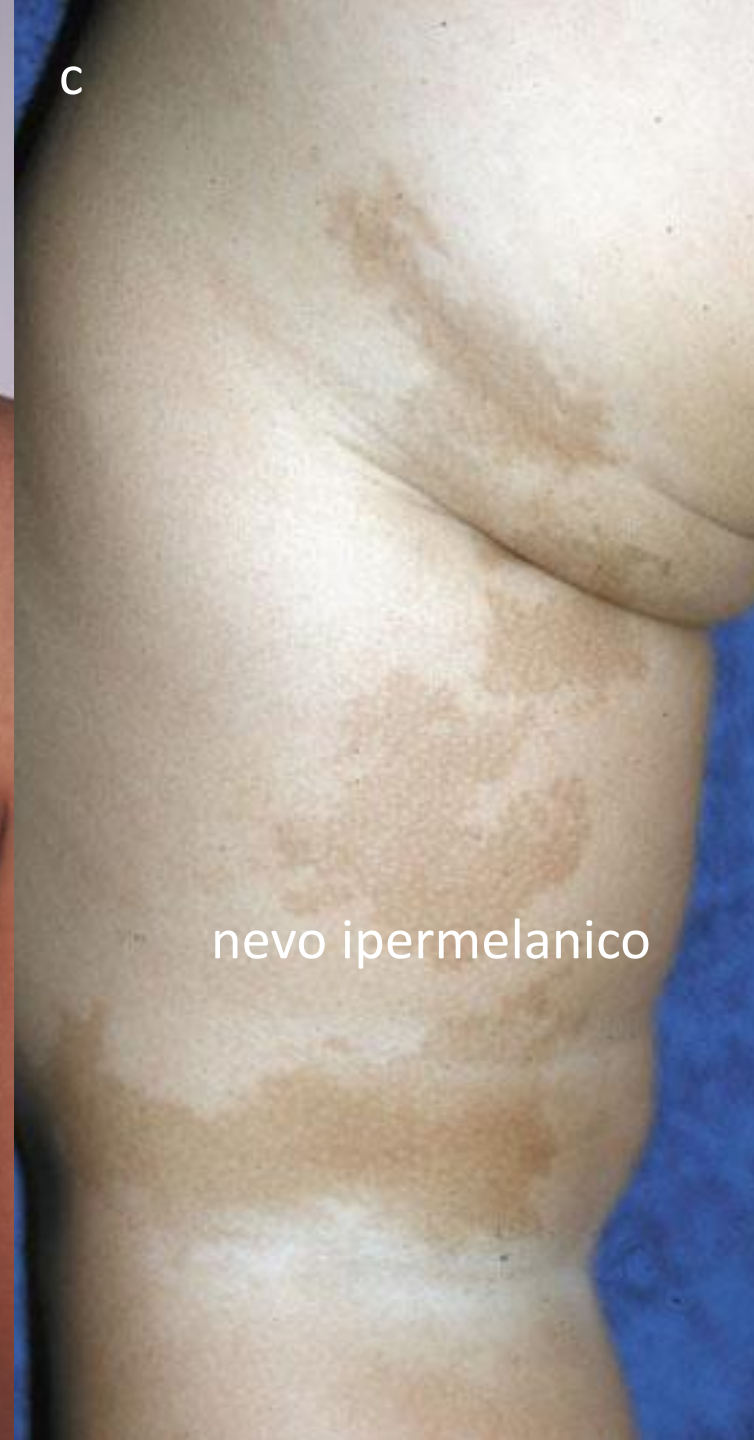
Non può essere neanche una NF1 segmentale perché nella NF1, generalizzata o segmentale, le macchie sono tondeggianti e soprattutto hanno margini regolari.

Invece questa lesione ha margini molto irregolari, indentati; è quindi un nevo ipermelanico





Mastocitosi,  
due volte più frequente  
della neurofibromatosi







In questa bambina le macchie sono distribuite a caso e hanno margini regolari. Potrebbe essere una neurofibromatosi periferica ma la diagnosi non è certa in assenza di altri criteri diagnostici.

Potrebbe anche essere

\*sindrome Legius (macchie, macrocefalia, facies simil-Noonan da mutazione di *SPRED1*)

\*Noonan, McCune Albright, piebaldismo, LEOPARD, Costello, Cowden, sindrome del cromosoma ad anello

Tutte queste sindromi sono molto più rare della neurofibromatosi hanno altri sintomi e sono caratterizzate da mutazioni specifiche: quindi possono essere escluse facilmente

\*malattia delle macchie multiple familiari (solo macchie caffè latte)

La genetica della malattia con macchie multiple familiari a trasmissione autosomica dominante non è ancora nota; secondo alcuni si tratta di un gene associato a quello della NF1; questa ipotesi è negata da altri Autori

Che fare per precisare la diagnosi?

Innanzitutto cercare attentamente  
altri criteri diagnostici



XVII Convegno Nazionale

# Dermatologia per il Pediatra

**19 - 20 Maggio 2017**

Palazzo dei Congressi di Riccione

Diagnosi precoce di neurofibromatosi (NF1)  
Diagnosi di probabile NF1

\*Diagnosi di esclusione a prima vista

\*Ricerca dei criteri diagnostici precoci

\*Nuovi criteri diagnostici cutanei



Ernesto Bonifazi

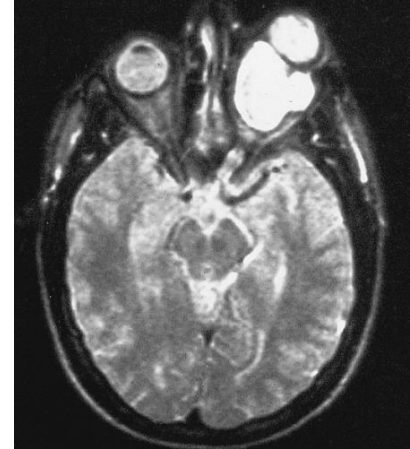
[ejpd@dermatologiapediatrica.com](mailto:ejpd@dermatologiapediatrica.com)



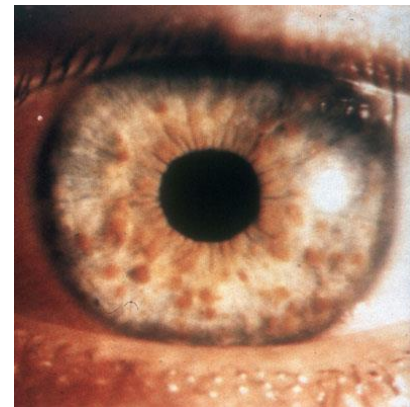


Secondo la Consensus Conference del National Institute of Health i criteri diagnostici della NF1 sono:

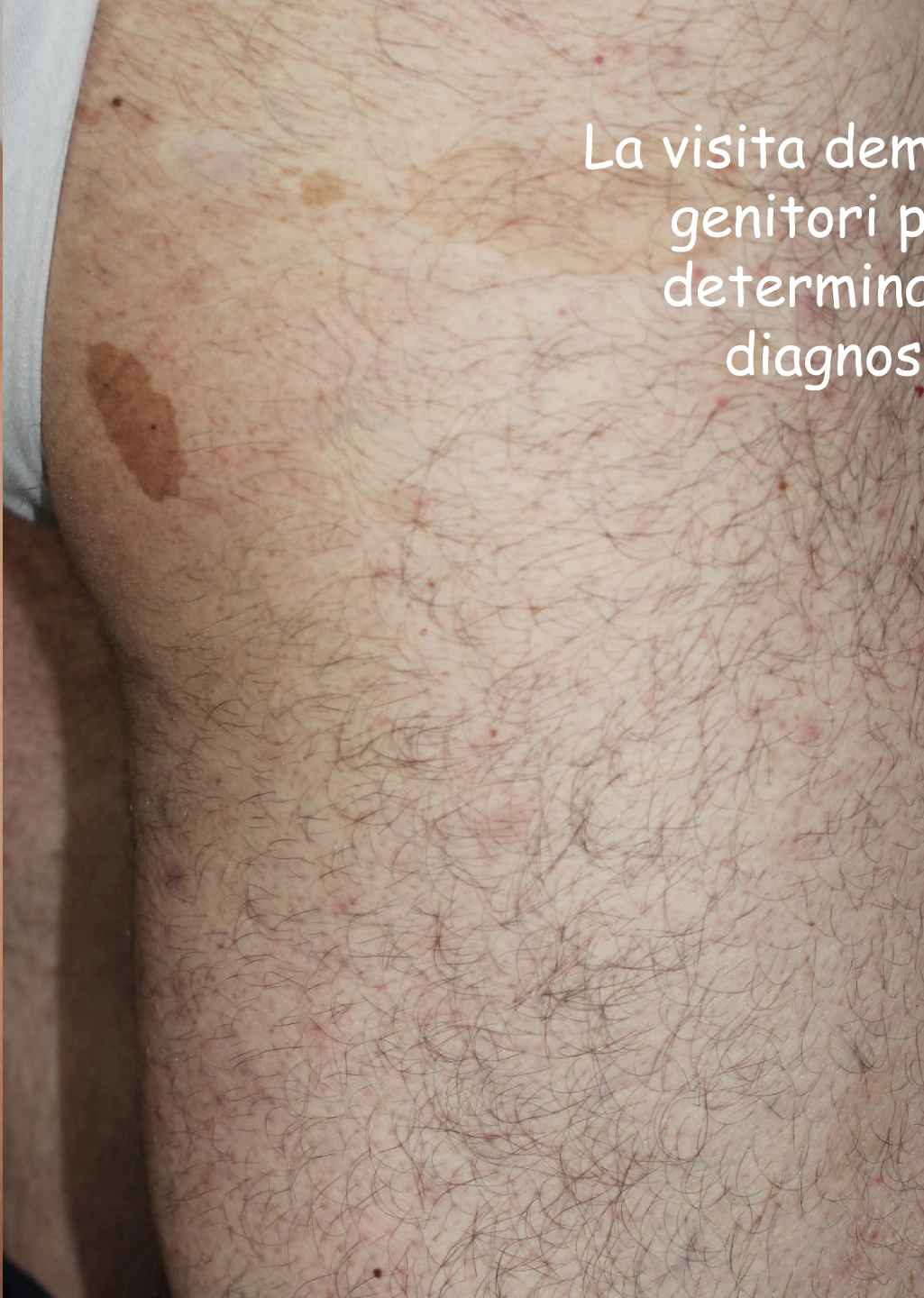
- sei o più macchie caffè latte con diametro maggiore > 5 mm prima della pubertà o > 15 mm dopo tale epoca;
- due o più neurofibromi di qualsiasi tipo oppure 1 neurofibroma plessiforme;
- lentiggini ascellare e/o inguinale;
- glioma ottico;
- due o più noduli di Lisch;
- lesione ossea specifica -displasia dello sfenoide, assotigl. corticale di un osso lungo con o senza pseudoartrosi-;
- un parente di primo grado con NF1



In presenza di 2 criteri diagnosi certa di NF1







La visita dermatologica dei genitori può essere determinante per la diagnosi di NF1







In letteratura il 50% dei soggetti con NF1 non presenta familiarità per NF1.

*Clementi M., Barbujani G., Turolla L., Tenconi R. Neurofibromatosis-1: A maximum likelihood estimation of mutation rate. Hum. Genet. 1990;84:116-118*

Nella nostra attuale casistica in cui la NF1 è stata sospettata nei primi anni di vita per la presenza di macchie caffè latte, soltanto 4/94 bambini hanno un genitore affetto da NF1 e in 2 di questi casi siamo stati noi a scoprire la NF1 in un genitore.

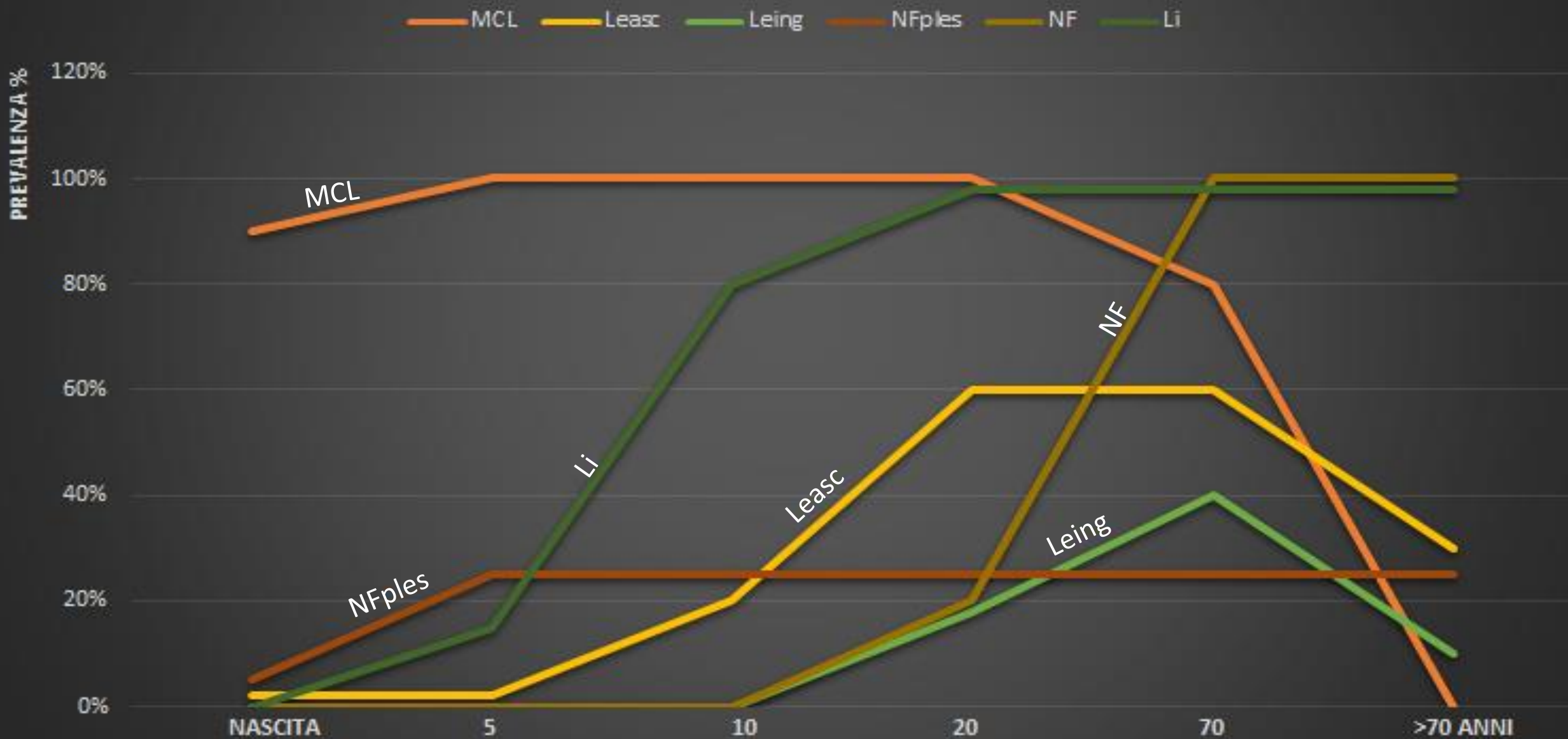


Neurofibroma  
plessiforme  
8/94

Precoce, di grandi  
dimensioni, alla  
palpazione  
sacco di noci



# Variazioni nel tempo della prevalenza % dei segni di NF1





Abbiamo escluso che si tratti di nevo ipermelanico, mastocitosi, non abbiamo trovato un familiare affetto, non abbiamo evidenziato un neurofibroma plessiforme o un difetto osseo caratteristico.

Che altro fare?



Monitoraggio del bambino con macchie caffè latte  
(MCL) compatibili con la diagnosi di  
neurofibromatosi

Che cosa fare, che cosa non fare

- \*il pediatra deve essere consapevole dei vari problemi della possibile NF1 e valutare attentamente tutti i sintomi (per es. problemi della vista, segni di ipertensione endocranica)
- \*Non è utile fare RM e TAC a tutti i bambini con MCL NF1 compatibili; farle soltanto nei bambini con sintomi che facciano sospettare complicanze
- \*visita oculistica periodica per ricerca noduli di Lisch o segni di gliomi ottici
- \*Indagine genetica molecolare, pur con molti limiti, può essere utile nei casi dubbi nei primi anni di vita





Nella nostra attuale casistica in cui la NF1 è stata sospettata nei primi anni di vita per la presenza di macchie caffè latte, soltanto 4/94 bambini hanno un genitore affetto da NF1 e in 2 di questi casi siamo stati noi a scoprire la NF1 in un genitore.

In letteratura il 50% dei soggetti con NF1 non presenta familiarità per NF1.  
*Clementi M., Barbujani G., Turolla L., Tenconi R. Neurofibromatosis-1: A maximum likelihood estimation of mutation rate. Hum. Genet. 1990;84:116-118*

- \*la NF1 è causata da mutazioni del gene NF1, un gene oncosoppressore
- \*il gene NF1 è uno dei più grandi dei geni umani
- \*il gene NF1 presenta un'incidenza di mutazioni spontanee tra le più alte nel genoma umano
- \*a novembre 2016 sono state registrate più di 2.600 mutazioni
- \*non ci sono hot spot cioè sedi preferenziali delle mutazioni
- \*ci sono sparsi nel genoma numerosissimi pseudogeni, cioè geni non funzionanti che somigliano strutturalmente al gene NF1
- \*numerosi sono le tecniche per ricercare le mutazioni; una delle più recenti è la NGS (next generation sequencing)
- \*i tempi per ottenere una risposta non sono inferiori a 6 mesi
- \*la sensibilità delle varie metodiche non è mai del 100% (i falsi negativi nei soggetti con diagnosi clinica di NF1 oscillano tra il 5 e il 20% secondo le metodiche)
- \*una volta identificata la mutazione, spesso si tratta di una mutazione non registrata nei database per cui non si è sicuri che si tratta di una mutazione patogena e bisogna estendere le indagini nei genitori e sul trascritto
- \*una volta stabilito che si tratta di una mutazione patogena non esiste una correlazione fenotipo-genotipo in grado di predire la gravità della malattia e il tipo di problemi a cui il bambino andrà incontro

**Non a caso la genetica non è ancora un criterio diagnostico**



Monitoraggio del bambino con macchie caffè latte (MCL) compatibili con la diagnosi di neurofibromatosi ma senza una diagnosi di certezza  
Cose da fare e cose da non fare

- \*il pediatra deve essere consapevole dei vari problemi della possibile NF1 e valutare attentamente tutti i sintomi (per es. problemi della vista, segni di ipertensione endocranica)
- \*Non è utile fare RM e TAC a tutti i bambini con MCL NF1 compatibili; farle soltanto nei bambini con sintomi che facciano sospettare complicanze
- \*visita oculistica periodica per ricerca noduli di Lisch o segni di gliomi ottici
- \*Indagine genetica molecolare, pur con molti limiti, può essere utile nei casi dubbi nei primi anni di vita
- \*Visita dermatologica periodica volta a evidenziare la comparsa di criteri maggiori (lentiginosi delle pieghe soprattutto ascellari) e di altri criteri espressione di difettoso controllo della crescita cellulare (xantogranuloma giovanile, dismetria arti, nevo anemico, nevo melanocitario congenito, ecc.)





Fino a 5 anni  
è difficile  
riscontrare  
lentiginosi  
ascellare



La lentiginosi ascellare è caratterizzata da lesioni identiche alle macchie caffè latte, ma più piccole e ravvicinate



Anche altre pieghe (inguinali del collo) possono presentare lentigginosi







XVII Convegno Nazionale

# Dermatologia per il Pediatra

**19 - 20 Maggio 2017**

Palazzo dei Congressi di Riccione

Diagnosi precoce di neurofibromatosi (NF1)  
Diagnosi di probabile NF1

- \*Diagnosi di esclusione a prima vista
- \*Ricerca dei criteri diagnostici precoci
- \*Nuovi criteri diagnostici cutanei



Ernesto Bonifazi

[ejpd@dermatologiapediatrica.com](mailto:ejpd@dermatologiapediatrica.com)





Xantogranuloma a elementi  
multipli intorno a una macchia  
caffé latte

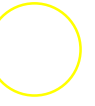
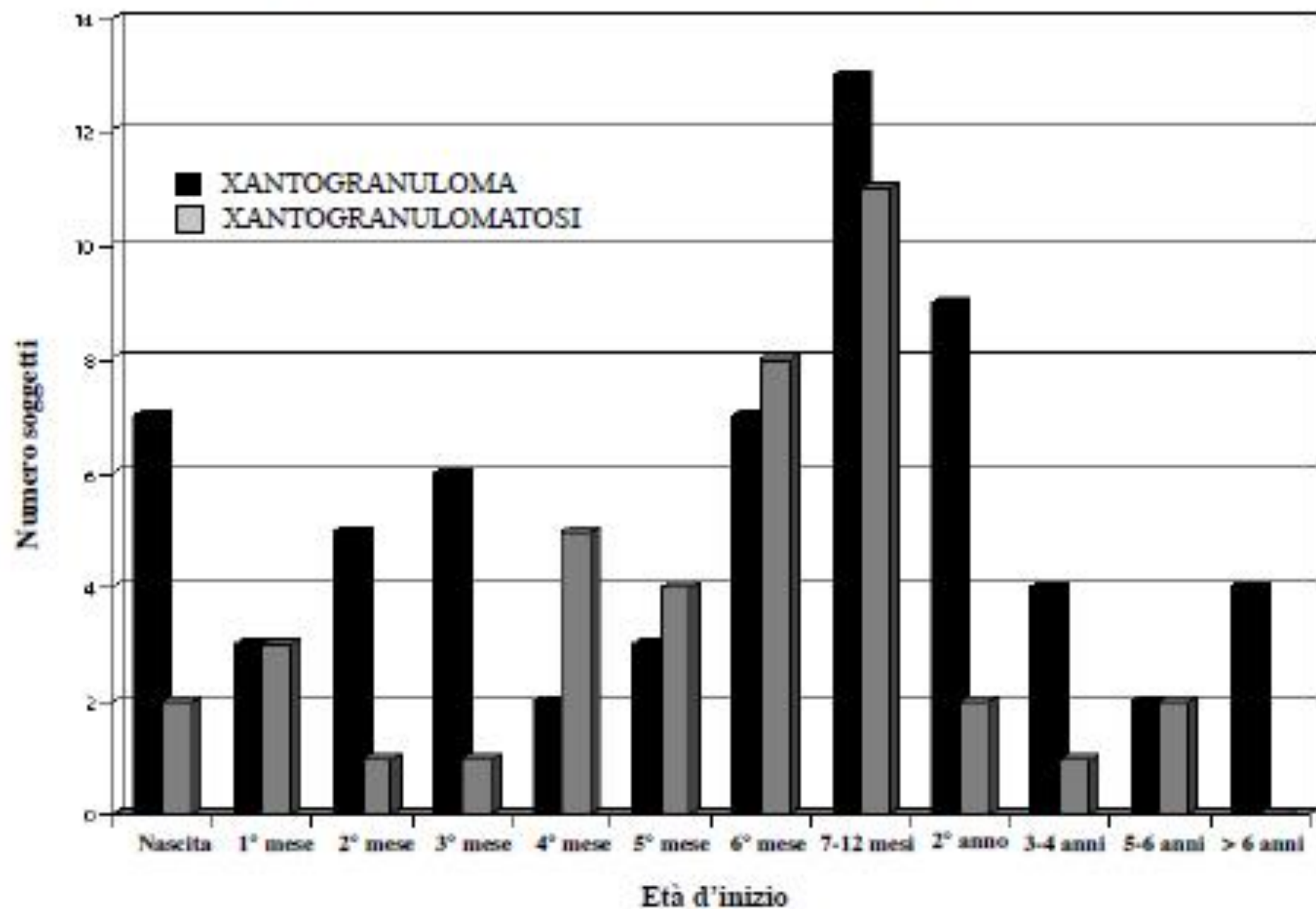




Tabella 1: Epoca d'inizio dello xantogranuloma e della xantogranulomatosi in 105 casi.





Una bambina di 5 anni presenta una decina di chiazze caffè-latte di 0,5-2cm di diametro distribuite a caso su tutto l'ambito cutaneo: non ha altri criteri per la diagnosi di NF1. Ma notiamo 2 chiazze bianche affiancate di circa 3 cm di diametro a bordi irregolari in regione cervicale sinistra, che scompaiono alla digitopressione e non si arrossano allo sfregamento.

L'esame obiettivo del padre, che non sapeva di essere affetto da NF1, mostra 7 chiazze caffè latte di diametro superiore a 2 cm, distribuite a caso su tutto l'ambito cutaneo e 5 neurofibromi. Si fa diagnosi di **nevo anemico in soggetto con NF1**.

Nevo anemico presente in 4/95 pazienti  
nella nostra casistica





Un bambino di 3 mesi giunge a visita per la presenza di più di 10 macchie caffè latte di grandezza superiore a 0,5 cm distribuite a caso su tutto l'ambito cutaneo, le più grandi di circa 3 cm di diametro in regione addominale. In regione mammaria sinistra è presente una chiazza bianca di circa 4 cm di diametro, con bordi frastagliati e satelliti periferici, che scompare alla digitopressione e non si arrossa allo sfregamento. L'analisi genetica identifica una mutazione del gene NF1. Si fa diagnosi di **nevo anemico in soggetto con NF1**.



Questo bambino di 11 mesi non ha altri criteri diagnostici canonici al di fuori di chiazze caffè latte

Però ha dalla nascita un nevo anemico in regione sternale

La diagnosi di NF1 è probabile ma non certa

La certezza non viene neanche dall'indagine genetica che ha evidenziato una mutazione c.2342A>C allo stato eterozigote compatibile con NF1





Il nevo anemico è un nevo funzionale caratterizzato da pallore della cute per vasocostrizione legata ad aumentata risposta vascolare alle catecolamine (1).

Frequenza nel nostro ambulatorio di dermatologia pediatrica 0,12% - 12 casi negli ultimi 10.000 bambini -. In 4/12 casi il nevo anemico era associato a NF1.

Il nevo anemico (2) potrebbe costituire un criterio diagnostico aggiuntivo della NF1 e rivelare la sua utilità soprattutto nei primi anni di vita quando per la presenza in molti casi soltanto di macchie caffè latte, non sono soddisfatti i criteri per la diagnosi di NF1.

1-Greaves M.W., Birkett D., Johnson C. - *Nevus anemicus: a unique catecholamine-dependent nevus.* Arch. Dermatol. 102, 172-6, 1970.

2-Marque M., Roubertie A. - Jaussent A. et Al. *Nevus anemicus in neurofibromatosis type 1: a potential new diagnostic criterion.* J. Am. Acad. Dermatol. 69, 768-75, 2013.

3-Bonifazi E. - *Nevus anemicus and neurofibromatosis.* EJPD 24, 177, 2014



Nevo anemico e xantogranuloma giovanile  
in bambino con NF1





Oltre allo  
xantogranuloma e  
al nevo anemico  
più  
frequentemente  
associati alla NF1,  
in questa malattia  
sono presenti  
altri nevi e  
iperplasie  
localizzate, tutti  
espressione  
dell'alterato  
controllo della  
crescita cellulare.





Dismetria degli arti in 4/94 casi, in  
2/4 associata ad angioma vinoso  
dell'arto interessato, in 1/4 a  
mielomeningocele







Neurofibromatosi 1  
associata a

ipertrofia  
emangectasica

mielomeningocele









## Conclusioni sulla NF1 in età pediatrica

- \*La diagnosi precoce è utile quando si può escludere che si tratti di NF1
- \*È meglio non parlare di macchie caffè latte per i nevi ipermelanici
- \*È meglio non parlare di malattia di von Recklinghausen, che solo a sentirlo uno si spaventa
- \*È molto più facile fare prima o poi diagnosi di NF1 che negarla con sicurezza
- \*In una situazione di incertezza è meglio accettare la probabilità della diagnosi che accanirsi nella ricerca della diagnosi certa
- \*È meglio dire che le evenienze più gravi di una eventuale NF1 (tumori maligni, ritardo mentale) si hanno in meno dell'8% dei casi e comunque nella prima decade di vita