

Oncologia pediatrica ealtro

Siena 8 novembre 2014

NEUROFIBROMATOSI TIPO 1

Clinica e genetica

Rossella Vivarelli

CLINICA PEDIATRICA

AOU SENESE

Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1)

- ◉ markers clinici principali: macchie caffè-latte e neurofibromi
- ◉ incidenza alla nascita: circa 1:2500/3000
- ◉ trasmissione A.D. Casi familiari 50%
- ◉ età dipendenza dei segni/sintomi e delle complicanze
- ◉ estrema variabilità intra ed interfamiliare
- ◉ gene NF1 : è un antioncogene localizzato sul **cromosoma 17 (q11.2)**
- ◉ prodotto genico: **neurofibromina** (GTPase activating protein) soppressore tumorale, regolatore negativo delle Ras

NF1: Criteri diagnostici

**Per la diagnosi sono necessari
almeno due dei seguenti criteri clinici:**

- ◉ 6 o più macchie caffè-latte
- ◉ lentiggini ascellari e inguinali
- ◉ due o più neurofibromi cutanei o un neurofibroma plessiforme
- ◉ due o più noduli di Lisch (amartomi dell'iride)
- ◉ una lesione scheletrica caratteristica (displasia ala sfenoide, assottigliamento corticale ossa lunghe, pseudoartrosi)
- ◉ glioma vie ottiche
- ◉ consanguineo di primo grado affetto (genitore o fratello)

Neurofibromina

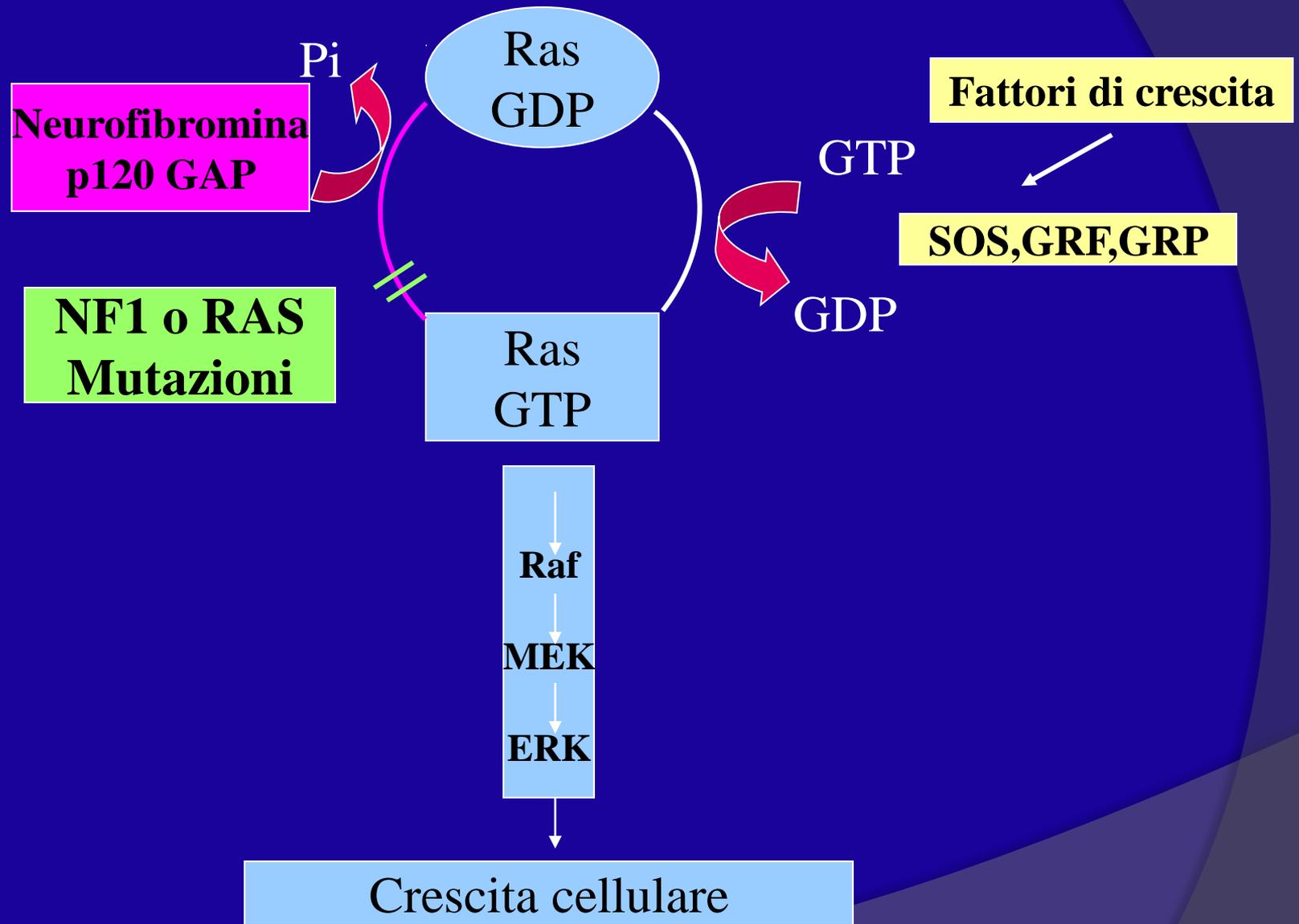
1) Ruolo nel controllo della crescita cellulare

Inibitore della crescita cellulare inattivando i proto-oncogeni RAS

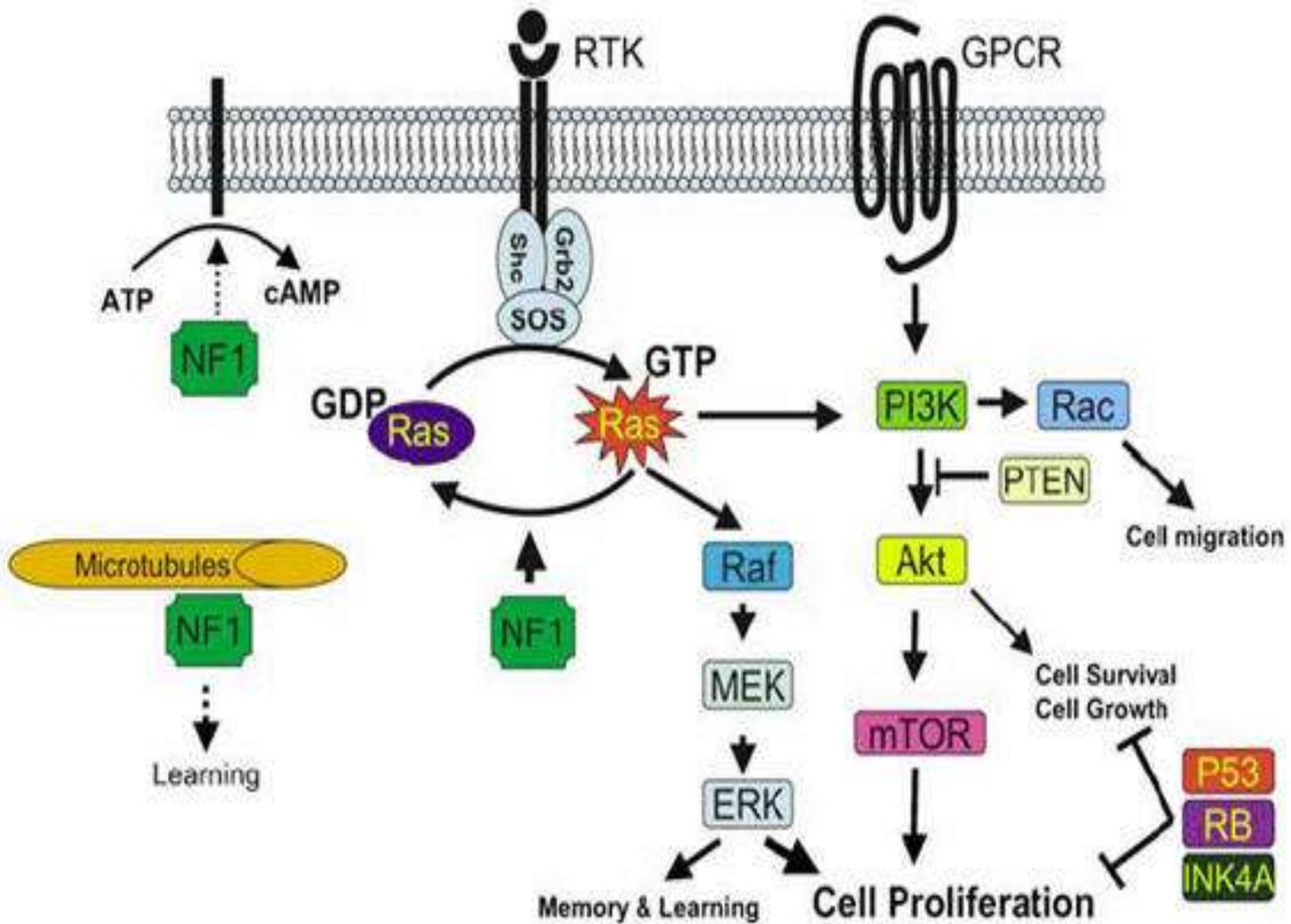
Ha una funzione anche sul controllo del complesso mTOR un importante regolatore della crescita cellulare angiogenesi, sintesi proteica

Le cellule prive di neurofibromina presentano un'aumentata proliferazione cellulare e sono predisposte alla formazione di tumori

2) Ruolo nella normale embriogenesi



Meccanismo di azione della neurofibromina



Gottfried, 2010

Le rasopatie

- Le rasopatie sono un gruppo di sindromi causate da mutazioni in geni che codificano proteine della via Ras /MAPK (ras/mitogen activated protein kinasi) che regolano la crescita ,la differenziazione, l' apoptosi, la senescenza cellulare e di conseguenza anche il normale sviluppo embrionale e postnatale
- Le mutazioni di tali geni determinano un aumentato segnale della via Ras/MAPK
- Alcune caratteristiche fenotipiche sono simili
- Possono essere presenti: dismorfismi facciali, difetti cardiaci, manifestazioni cutanee, ritardo neurocognitivo, predisposizione allo sviluppo di tumori, malformazioni e difetti di sviluppo.

VIA METABOLICA DELLE RASOPATIE

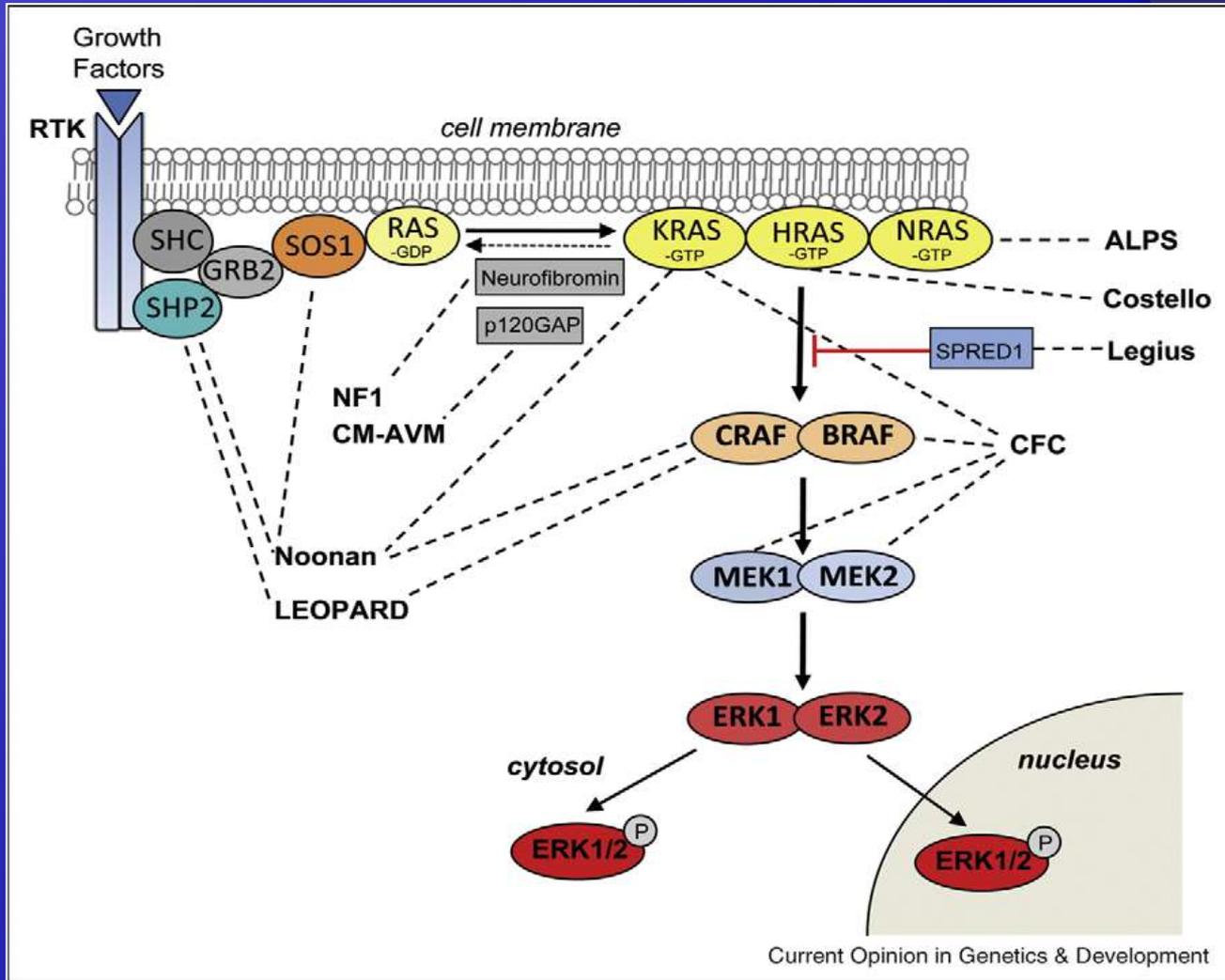


Table 1

Genetic syndromes of the Ras/MAPK pathway.

Syndrome	Ras pathway gene	Chromosome location	Protein	Protein function	Reference
Noonan	<i>PTPN11</i>	12q24.1	SHP2	Phosphatase	[4]
	<i>SOS1</i>	2p22.1	SOS1	RasGEF	[6,7]
	<i>RAF1</i>	3p25.1	CRAF	Kinase	[7,8,9]
	<i>KRAS</i>	12p12.1	KRAS	GTPase	[5,8]
LEOPARD	<i>PTPN11</i>	12q24.1	SHP2	Phosphatase	[15]
	<i>RAF1</i>	3p25.1	RAF1/CRAF	Kinase	[8]
Hereditary Gingival fibromatosis 1	<i>SOS1</i>	2p22.1	SOS1	RasGEF	[20]
Neurofibromatosis 1	<i>NFI</i>	17q11.2	Neurofibromin	RasGAP	[23-25]
Capillary malformation-arteriovenous malformation	<i>RASA1</i>	5q14.3	p120Gap	RasGAP	[27]
Costello	<i>HRAS</i>	11p15.5	HRAS	GTPase	[30]
Autoimmune lymphoproliferative	<i>NRAS</i>	1p15.2	NRAS	GTPase	[38]
Cardio-facio-cutaneous	<i>BRAF</i>	7q34	BRAF	Kinase	[41,42]
	<i>MAP2K1</i>	15q22.31	MEK1	Kinase	[41]
	<i>MAP2K2</i>	19p13.3	MEK2	Kinase	[41]
	<i>KRAS</i>	12p12.1	KRAS	GTPase	[42]
Legius	<i>SPRED1</i>	15q14	SPRED1	Sprouty-related, EVH1 domain-containing protein 1	[46]

Macchie tipiche



Lentiggini ascellari



S. Legius (NF1-like)

- ◉ Trasmissione A.D.
- ◉ Macchie cutanee caffè-latte
- ◉ Lentiggini ascellari e inguinali
- ◉ Difetti cognitivi lievi
- ◉ Macrocefalia
- ◉ Talvolta aspetto Noonan –like
- ◉ Non noduli di Lisch, neurofibromi, tumori S.N.C.
- ◉ Gene SPRED1 (15q13.2) regolazione negativa delle Ras inibendo la fosforilazione di Raf
- ◉ Non è chiaro se c'è un aumentato rischio di tumori







Sindrome di leopard

- A.D. rara
- Caratteristiche cliniche ; lentiggini multiple, macchie caffè-latte, anomalie ECG, ipertelorismo, stenosi polmonare, anomalie genitali, ritardo di crescita, sordità
- Geni PTPN11; RAF1

NF1 : patogenesi tumori

- La genesi dei tumori nella NF1 è un **processo multisteppe** e coinvolge differenti tipi di difetti genetici a loci multipli.
- Gene oncosoppressore: sviluppo di tumori a seguito della perdita di ambedue gli alleli Nf1 con perdita della funzione della neurofibromina (**perdita di eterozigotà nei neurofibromi**)
- Per la **trasformazione maligna** sarebbero necessari altri eventi come **mutazioni di altri geni oncosoppressori** coinvolti nella regolazione della crescita e proliferazione cellulare (CDKN2A-P53 ect)

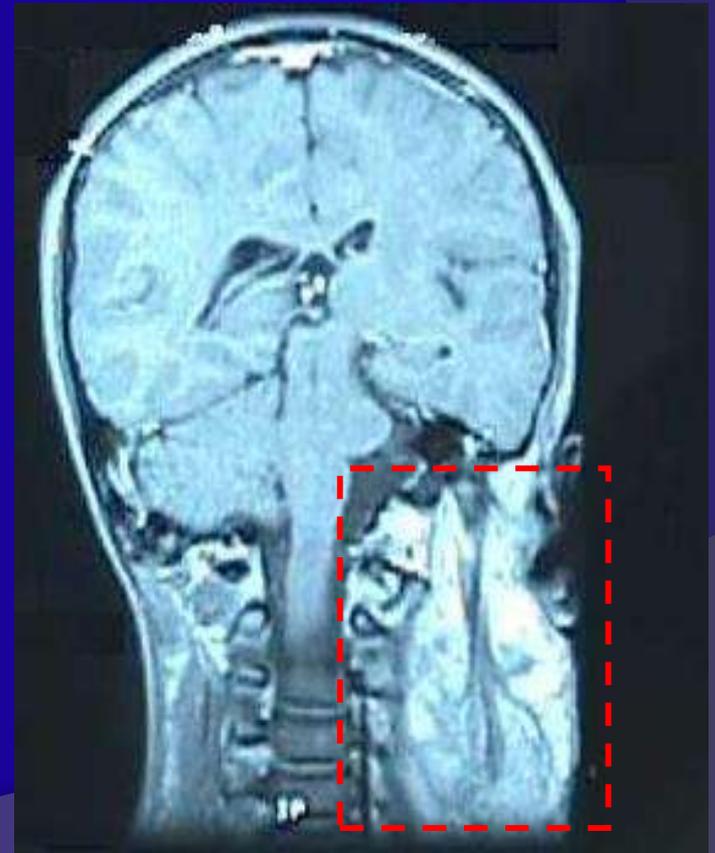
Neurofibromi cutanei

80-95% dei casi alla pubertà

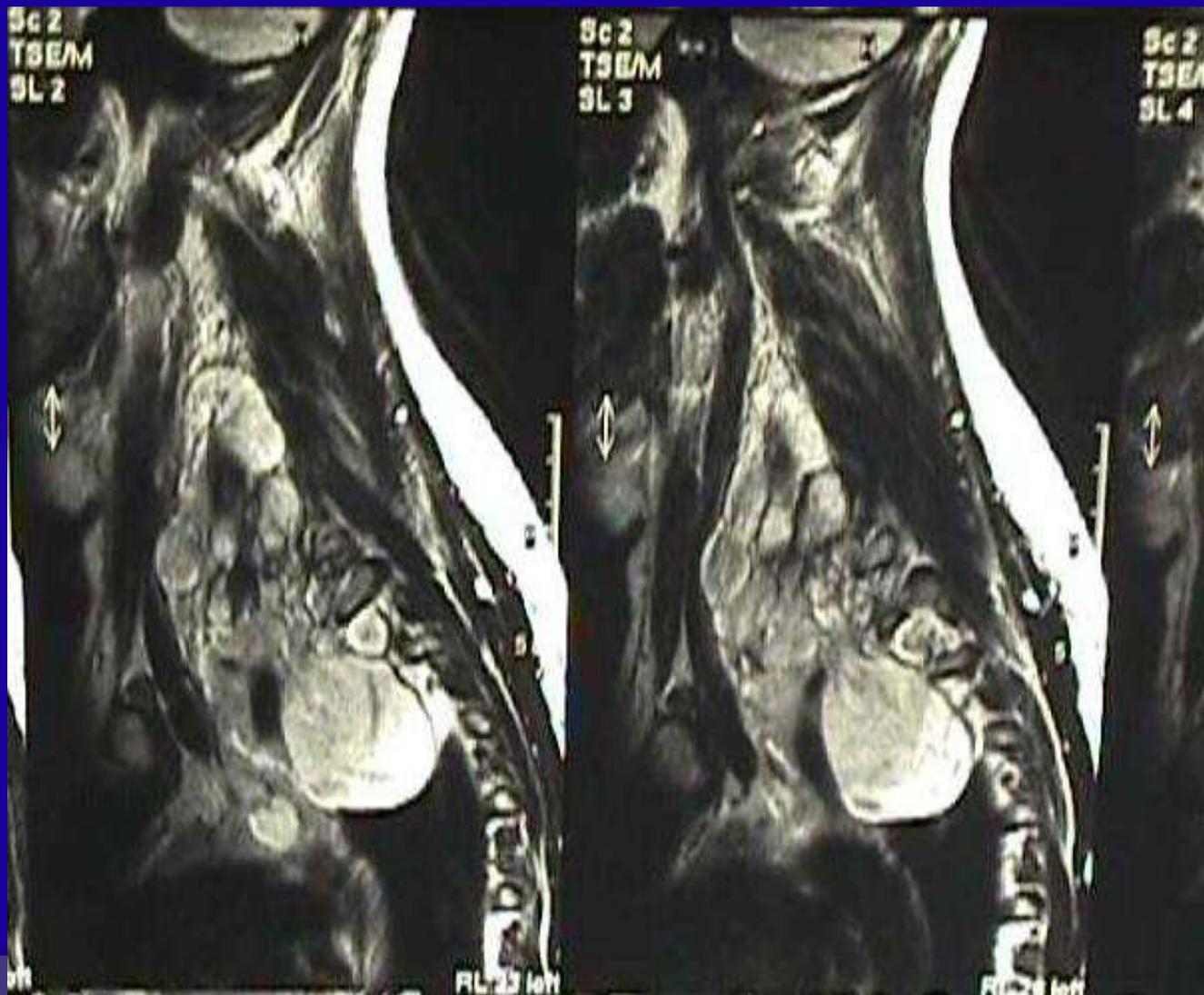


NEUROFIBROMA PLESSIFORME

30-57% dei casi presenti nell'infanzia interessano cute e/o strutture interne; a volte con problemi estetici e funzionali. Possibile degenerazione in forme maligne(MPNST) 3-5%



Neurofibroma plessiforme del torace e del collo



Neurinoma Plessiforme

Arto superiore destro e torace



GLIOMA DELLE VIE OTTICHE E NF1

- ❑ Il più frequente tumore del SNC nell'infanzia nei soggetti con NF1 (15-20 % dei casi)
- ❑ Tumore benigno (astrocitoma di grado I pilocitico)
- ❑ Il rischio maggiore di sviluppare un GVO nella NF1 è nei primi 6 anni di vita (picco tra i 4-6 anni)

Presidio di riferimento di Siena U.O.C. di pediatria

Revisione casistica 2010

	Numero pazienti	Pz che hanno effettuato RM encefalo	GLIOMA
Casi sporadici	164	108	33
Casi Familiari	131	56	11
TOTALE	295	164	44
			14.9% del totale 26.8% dei pz che hanno eseguito RM

Casi totali 2014: 324 casi

LA NOSTRA CASISTICA

localizzazione

1° Gruppo:
nervi ottici (mono o
bilaterale)



17(39%)

2° Gruppo: chiasma (con o
senza nervi ottici)



14(32%)

3° Gruppo:
post-chiasmatico
(con o senza chiasma e
nervi ottici)



13(29%)

LA NOSTRA CASISTICA

sintomi alla diagnosi

Asintomatici

24(55%)

Sintomatici

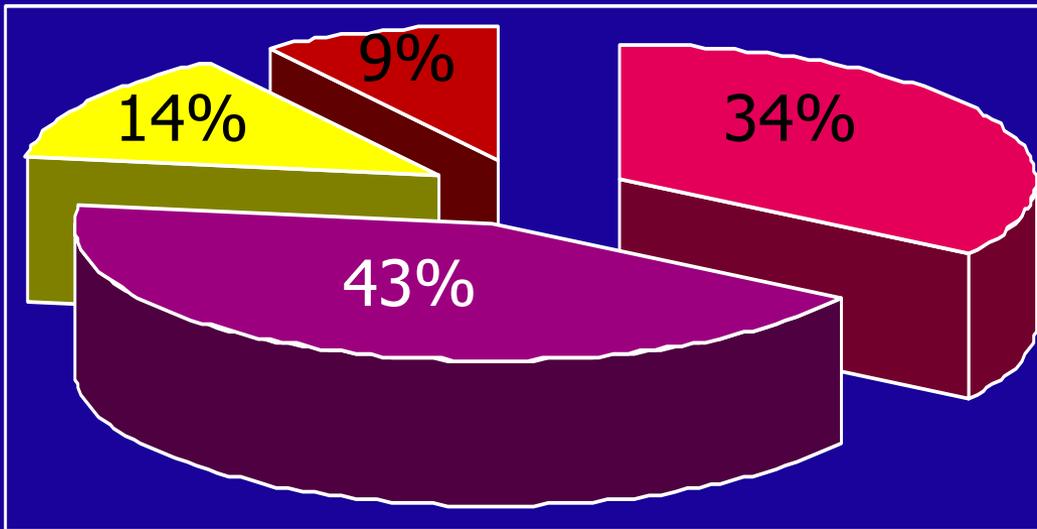
20(45%)



RIDUZIONE VISUS	15
PROPTOSI	4
STRABISMO	4
PUBERTA' PRECOCE	1
SINDROME DIENCEFALICA	1
ALTERAZ. DEL FONDO OCULARE	7
ALTERAZIONE PEV	1

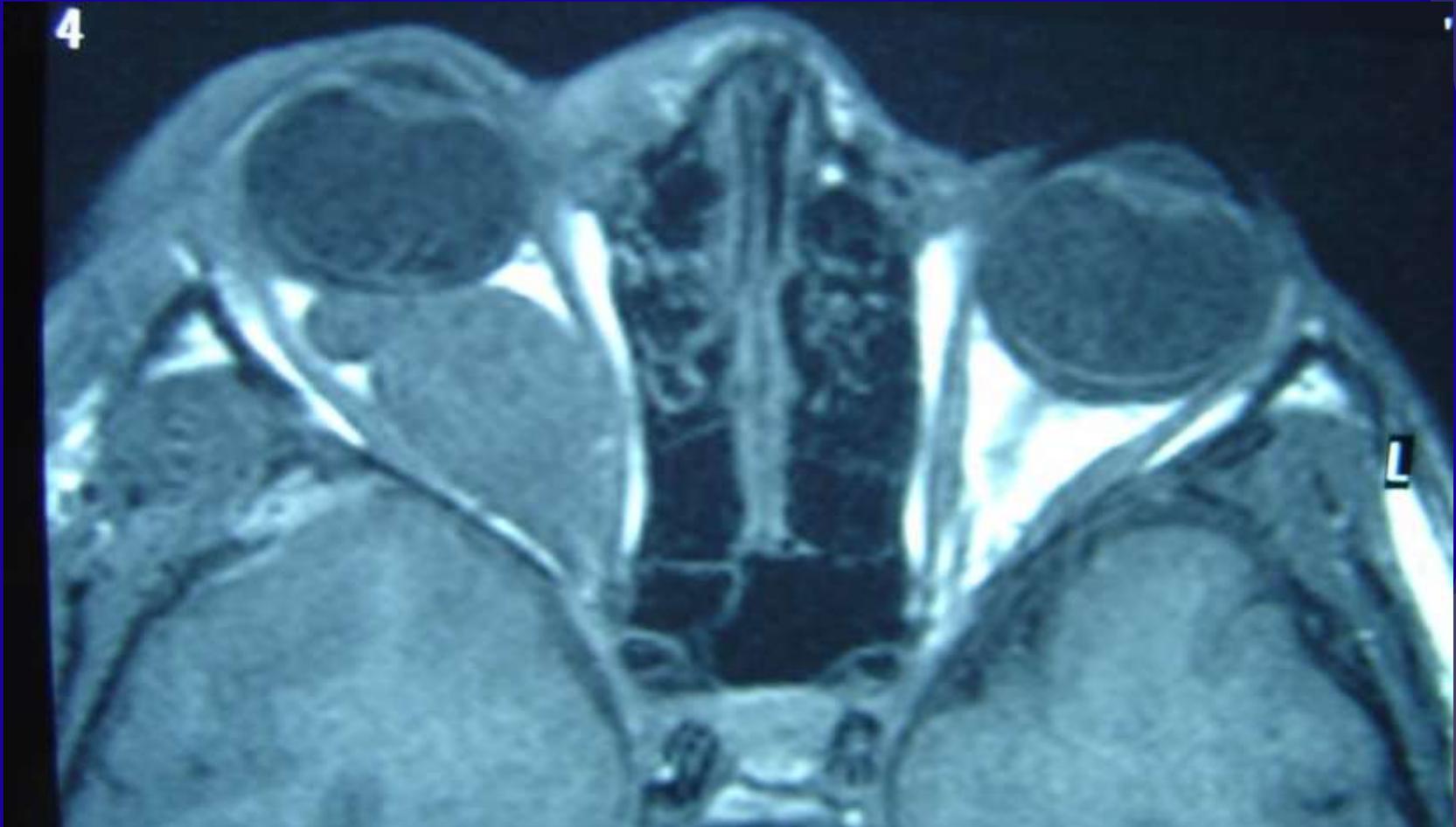
LA NOSTRA CASISTICA

evoluzione

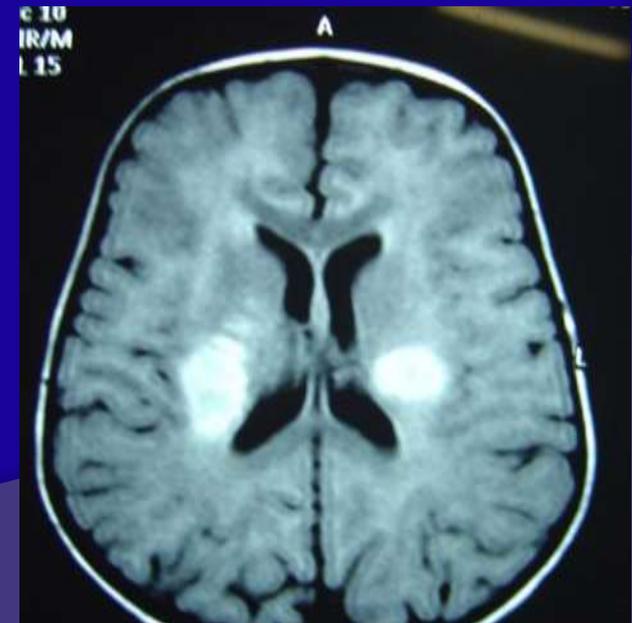
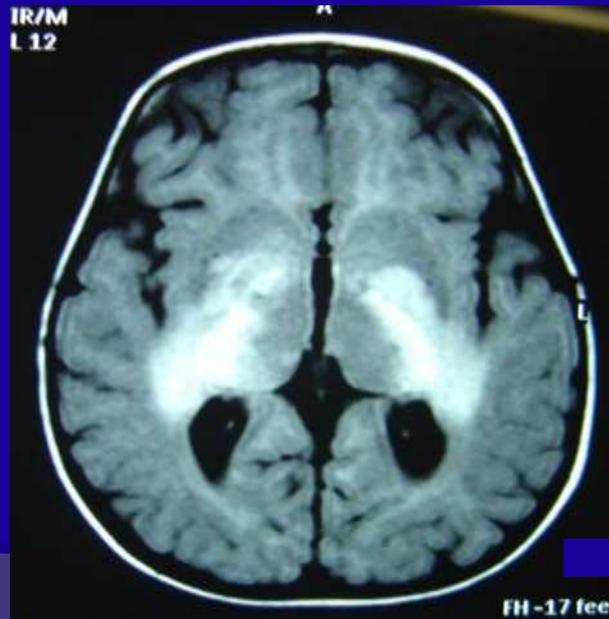
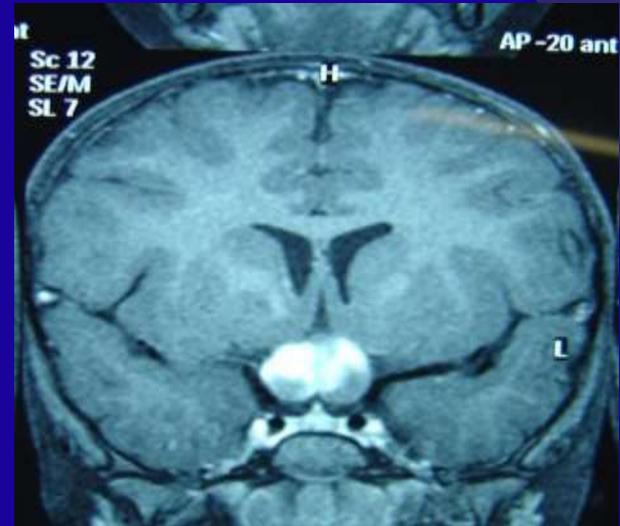
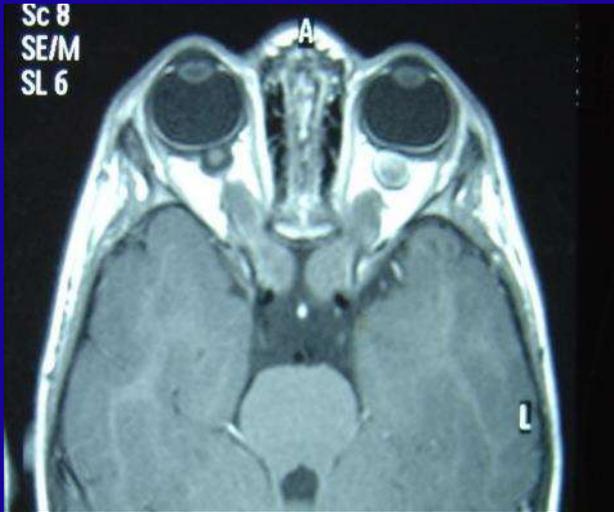


-  **Progressione**
-  **Stazionari**
-  **Riduzione**
-  **Persi Follow up**

Glioma ottico monolaterale



G.O bilaterale + chiasma + radiazioni ottiche



La genetica può prerirre il rischio oncologico?

- E' stata recentemente evidenziata una associazione significativa tra la presenza di mutazioni del sito di splice del gene e lo sviluppo di gliomi cerebrali e MPNSTs

- Upadhyaya, 2012

Considerazioni conclusive

- ◉ Gli studi di genetica molecolare hanno permesso l'inquadramento di sindromi che presentano un fenotipo simile ma si differenziano per etiopatogenesi, evoluzione e prognosi.
- ◉ La neurofibromatosi rappresenta un importante modello per lo studio dei meccanismi molecolari e cellulari coinvolti nello sviluppo dei tumori che hanno portato allo sviluppo di nuove terapie antitumorali per le quali sono attualmente in corso numerosi trials clinici.
- ◉ Indispensabile che i soggetti con NF1 accertata o sospetta siano valutati almeno inizialmente presso un centro di riferimento (definizione della diagnosi anche molecolare, programmazione di indagini mirate, consulenza genetica, impostazione del follow-up) riducendo ansia, costi e medicalizzazione inutile.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE