



LA NEUROFIBROMATOSI TIPO 2

a cura di

CARLO LAZZARO SOLERO

 **linfa**
ASSOCIAZIONE

CARLO LAZZARO SOLERO

Direttore Dipartimento Neurochirurgia

Fondazione I.R.C.C.S.

Istituto Neurologico

Carlo Besta Milano

Istituto Neurologico Carlo Besta

www.istituto-besta.it

Centro Nazionale Malattie Rare

Istituto Superiore di Sanità

www.iss.it/cnmr

Telefono Verde Malattie Rare

dell'Istituto Superiore di Sanità

800.89.69.49

*In ricordo di **Enrico***

Milano 16 luglio 1971

Milano 3 marzo 2004

la mamma

LA NEUROFIBROMATOSI TIPO 2

pubblicazione stampata a cura di

Associazione LINFA

Lottiamo Insieme per la Neurofibromatosi – ONLUS –

**linfa**
ASSOCIAZIONE

Prefazione

LA NEUROFIBROMATOSI TIPO 2

In qualità di Presidente di LINFA desidero sottolineare che questa pubblicazione offre ai medici un valido e chiaro aggiornamento della ricerca scientifica su questa malattia genetica, contribuisce a diffonderne dati e notizie scientifiche utili tra l'altro per la diagnosi ed il trattamento, arricchisce inoltre la nostra bibliografia ed è la prima sulla Neurofibromatosi 2 prodotta dall'Associazione. Riveste anche una particolare valenza perché nasce dallo studio e dall'esperienza di tanti medici (cito tra gli altri i medici della Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano) ed è stata voluta da una mamma che ha perso un figlio affetto dalla NF2 ed ha sostenuto anche economicamente l'iniziativa. A questa mamma va la nostra gratitudine.

Un sentito ringraziamento si rivolge infine a tutti i medici che hanno redatto e curato con particolare impegno il testo della pubblicazione.

Associazione LINFA
La Presidente
Daniela Longo

LA CAUSA DELLA NEUROFIBROMATOSI 2

Marica Eoli

U.O. Neurooncologia - Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta Milano

Eva Trevisson

U.O.C. Genetica Clinica ed Epidemiologica - Dipartimento Salute della Donna e del Bambino
Università degli Studi di Padova - Azienda Ospedaliera Padova

Le sindromi tumorali ereditarie

La neurofibromatosi 2 è una malattia genetica che appartiene ad un gruppo di patologie chiamate **sindromi tumorali ereditarie**, caratterizzate da una predisposizione ereditaria allo sviluppo di neoplasie.

Nella maggior parte dei casi, le alterazioni genetiche alla base delle neoplasie riguardano solo le cellule somatiche che costituiscono il tumore e si accumulano progressivamente nel corso della vita di un individuo (**mutazioni somatiche acquisite**). Tali alterazioni non vengono trasmesse alle generazioni successive e quindi i tumori generalmente compaiono in forma sporadica nelle famiglie.

Nelle **sindromi tumorali ereditarie** l'alterazione genetica predisponente allo sviluppo del cancro interessa invece tutte le cellule dell'individuo, comprese le cellule germinali che daranno origine allo spermatozoo o alla cellula uovo (**mutazioni germinali**). Ne consegue che i soggetti affetti presentano un forte aumento del rischio di sviluppare neoplasie rispetto alla popolazione generale, e tale rischio può essere trasmesso alla prole. A seconda del difetto genetico e del gene coinvolto, aumenta il rischio di sviluppare un particolare tipo di tumore o gruppo specifico di neoplasie, come nella neurofibromatosi 2.

Nelle sindromi tumorali ereditarie ciò che viene trasmessa è quindi una maggiore probabilità di sviluppare determinati tipi di tumore; tuttavia, affinché si sviluppi la neoplasia è indispensabile che si verifichino altre alterazioni del patrimonio genetico.

Come viene ereditata la neurofibromatosi 2

Le sindromi tumorali ereditarie possono essere trasmesse con diverse modalità, ma nella maggior parte dei casi la trasmissione è di tipo autosomico dominante (meno frequentemente autosomico recessiva o in rari casi legata al cromosoma X).

In tutte le cellule nucleate di un individuo tutti i geni (tranne quelli localizzati sul cromosoma X nei maschi), sono presenti in due copie (una è ereditata dalla madre ed una dal padre). Quando è sufficiente che uno solo dei due geni sia mutato affinché si manifesti la malattia, la patologia viene trasmessa secondo una modalità autosomica dominante. Viceversa quando è necessario che entrambe le copie di un gene siano mutate affinché la patologia si manifesti, si parla di malattia trasmessa con modalità autosomica recessiva.

La neurofibromatosi 2 è trasmessa con modalità autosomica dominante. Nella metà degli individui affetti, la condizione è stata ereditata da uno dei due genitori per trasmissione diretta della mutazione attraverso gli ovociti o gli spermatozoi; nell'altra metà dei casi la mutazione insorge *de novo*, ovvero si verifica per la prima volta nella persona malata. In questo caso l'individuo affetto è il primo a sviluppare la malattia in famiglia. Inoltre nelle forme *de novo*, la mutazione potrà interessare tutte le cellule dell'individuo (forma costituzionale) o, come si verifica nel 25-30% dei casi, solo una parte di esse (forma in mosaico) (si veda Box 2).

Indipendentemente dal fatto che la mutazione sia insorta *de novo* o ereditata, il coinvolgimento delle cellule germinali fa sì che la persona affetta possa trasmettere la malattia ai figli. Pertanto, il figlio di ciascuna persona con NF2 in forma costituzionale ha il 50% di probabilità di ereditare la malattia.

L'alterazione genetica della neurofibromatosi 2

La neurofibromatosi 2 è causata da mutazioni di un gene chiamato *NF2* che è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 22 e codifica una proteina conosciuta con due diversi nomi: merlina o schwannomina.

Nei pazienti affetti da neurofibromatosi 2 sono state descritte numerose mutazioni diverse a carico del gene *NF2*. La maggior parte di queste alterazioni portano alla formazione di una proteina troncata, più piccola di quella normale ed incapace di funzionare in modo corretto.

Il gene *NF2* appartiene al gruppo dei geni **oncosoppressori**, che sono coinvolti nel controllo della replicazione cellulare e dell'integrità del patrimonio genetico della cellula: bloccano la proliferazione delle cellule che hanno subito danni al proprio patrimonio genetico, regolano i meccanismi di correzione di errori nel DNA e inducono la morte cellulare, qualora il danno non sia stato correttamente riparato.

La funzione della proteina merlina / schwannomina codificata dal gene *NF2* non è ancora nota con esattezza. Gli studi a riguardo hanno dimostrato che svolge un ruolo molto importante nel regolare l'adesione di diverse molecole al citoscheletro, controllando la motilità cellulare e l'interazione tra le diverse cellule. E' probabile quindi che la perdita di funzione di *NF2*, causando alterazioni nella forma e delle interazioni tra le cellule, conduca ad una proliferazione cellulare non controllata.

BOX Gene e mutazioni

Il patrimonio genetico di un individuo, contenuto nel nucleo delle cellule, è costituito dal **DNA** (acido desossiribonucleico), una molecola che è in grado di replicarsi e di produrre una copia identica di se stessa, in modo da poter essere correttamente duplicato e trasmesso alle cellule figlie. Il DNA contiene le informazioni necessarie per il corretto sviluppo e funzionamento delle cellule: attraverso il codice genetico, tali informazioni vengono utilizzate per la sintesi di RNA e di proteine, che presiedono alle molteplici funzioni cellulari.

Nella specie umana il DNA è costituito da circa 3,2 miliardi di paia di basi che formano 46 **cromosomi**; questi ultimi sono organizzati in 23 coppie (22 coppie di autosomi e una coppia di cromosomi sessuali: XX nella femmina e XY nel maschio). Per ogni coppia, un cromosoma è di origine materna ed uno di origine paterna.

Un **gene** rappresenta un'unità di informazione genetica, ovvero un frammento specifico di DNA, contenente le informazioni necessarie per la sintesi di un prodotto funzionalmente attivo nella cellula. Ciascun gene (ad eccezione di quelli presenti nel cromosoma X nel maschio) è presente in due copie, uno di origine materna ed uno paterna; la trasmissione di un gene da una generazione all'altra avviene in modo indipendente dagli altri.

Una mutazione consiste in una modificazione permanente della normale sequenza del DNA e si produce in seguito ad errori nei meccanismi di replicazione del DNA.

A seconda della sede e del tipo di alterazione, la funzione o la quantità del prodotto del gene mutato può essere alterata e ciò può comportare la comparsa di una malattia nell'individuo (**mutazione patogena**). Tuttavia, non sempre un'alterazione del DNA ha conseguenza funzionali sulla cellula; vi sono infatti numerose varianti normali (**polimorfismi**).

La conoscenza del tipo di difetto genetico alla base di una malattia

permette di confermare la diagnosi clinica e, per certe patologie, anche di avere delle informazioni prognostiche e prevedere la gravità della malattia.

Box 2: mosaicismo genetico

Normalmente le cellule di un individuo presentano lo stesso patrimonio genetico; la presenza di due o più linee cellulari con corredo genetico diverso (in uno o più geni, o anche in interi cromosomi) è definita mosaicismo. Ciò è dovuto ad un errore nella replicazione del DNA o nella corretta separazione del DNA replicato alle cellule figlie, che avviene dopo la formazione dello zigote (la prima cellula che dà origine ad un individuo). A seconda dell'epoca dello sviluppo in cui si verifica la mutazione e del tipo di cellula coinvolta, vi sarà una diversa proporzione di cellule recanti l'alterazione genetica (confinata solo ad alcuni tessuti o presente in tutti i tessuti ma in proporzioni variabili).

Le manifestazioni cliniche nelle malattie in cui la mutazione è presente in mosaico sono molto variabili, poiché dipendono dalla proporzione di cellule recanti l'alterazione. La trasmissione della malattia ai figli nei soggetti con le forme in mosaico è difficilmente prevedibile, poiché dipende dall'eventuale interessamento delle cellule germinali dalla mutazione. Tuttavia, se il figlio eredita la condizione, avrà la mutazione in forma costitutiva, ovvero in tutte le sue cellule.

La presenza del mosaicismo è di complessa dimostrazione, infatti l'alterazione genetica può non essere presente nel DNA delle cellule del sangue periferico (il tessuto utilizzato normalmente per le indagini genetiche) o essere presente in quantità troppo basse per la rilevazione. Spesso è necessario estendere l'analisi genetica a diversi tessuti, in particolare quelli colpiti dalla malattia (tra cui il tessuto tumorale).

Bibliografia

1. Gutmann DH , Sherman L, Setfor L, et al. Increased expression of the NF2 tumor suppressor gene product, merlin, impairs cell motility, adhesion and spreading. *Hum Mol Genet* 1999, 8: 267-275
2. Evans DG, Trueman L, Wallace A et al. Genotype/ Fhenotype correlations in type 2 neurofibromatosis. Evidence for more severe disease associated with truncating mutations. *J med Genet* 1998, 35; 450-455
3. Evans DG. Neurofibromatosis type 2 (NF2): a clinical and molecular review. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:16.

LA CLINICA DELLA NEUROFIBROMATOSI TIPO 2

Enrico Alfei, Silvia Esposito, Chiara Pantaleoni
U.O. Neurologia dello Sviluppo
Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta Milano

Introduzione

La neurofibromatosi tipo 2 (NF2) è una malattia genetica, a trasmissione autosomica dominante, causata da una mutazione del gene oncosoppressore NF2 localizzato sul braccio lungo del cromosoma 22 (22q12).

Tale condizione è caratterizzata dalla predisposizione allo sviluppo di neoplasie multiple, prevalentemente a livello del sistema nervoso centrale (schwannomi, meningiomi, astrocitomi, ependimomi).

Storicamente sono state distinte due forme della patologia: di Gardner, ad esordio tardivo e con unico coinvolgimento dei nervi acustici, ed una più grave, di Wishart, con esordio precoce e lesioni tumorali multiple.

Incidenza e prevalenza

La malattia ha una incidenza stimata a circa 1/25'000 nati vivi e una prevalenza di circa 1/60'000, valore in progressivo aumento nel corso degli ultimi anni date la più precoce diagnosi e la maggior sopravvivenza dovuta al miglioramento dei trattamenti.

Criteri Diagnostici

La diagnosi attualmente si basa su criteri esclusivamente clinici. Pertanto la presenza di una mutazione del gene NF2 non è al momento un criterio necessario per la diagnosi.

Il riferimento più ampiamente utilizzato a livello internazionale è rappresentato dai “*Criteri Diagnostici di Manchester*” (che derivano dai precedenti “*Criteri NIH*”, modificati)

Criteri diagnostici di Manchester	
<i>Viene posta diagnosi di NF2 qualora si verificano le seguenti condizioni: (1 criterio maggiore + eventuali criteri aggiuntivi)</i>	
Criteri maggiori	Criteri aggiuntivi
Schwannomi vestibolari bilaterali	Nessuno
Un parente di primo grado con NF2	Uno schwannoma vestibolare unilaterale
Un parente di primo grado con NF2	Almeno due tra (*): meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma, opacità sottocapsulari posteriori del cristallino
Schwannoma vestibolare unilaterale	Almeno due tra (*): meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma, opacità sottocapsulari posteriori del cristallino
Meningiomi multipli (due o più)	Schwannoma vestibolare unilaterale
Meningiomi multipli (due o più)	Almeno due tra (*): schwannoma, glioma, neurofibroma, cataratta
(*) con "almeno due tra" si intende 2 singoli tumori, oppure 1 tumore e cataratta.	

Una differenza significativa rispetto ai criteri diagnostici precedenti è rappresentata dall'inclusione di casi anche in assenza di storia familiare positiva per la malattia o di schwannoma vestibolare bilaterale, ampliando quindi l'applicazione dei criteri ad un maggior numero di pazienti sempre mantenendo una elevata specificità diagnostica.

Clinica

La Neurofibromatosi 2, nonostante una penetranza pressoché completa (circa 100% all'età di 60 anni), ha una espressività variabile del fenotipo.

I sintomi e segni sono infatti riconducibili non solo alla presenza di lesioni espansive (schwannomi vestibolari e spinali, meningiomi cerebrali e spinali, ependimomi midollari e astrocitomi), ma anche al coinvolgimento cutaneo (presenza di macchie caffelatte in numero comunque non superiore a 6 o tumori cutanei), o oculare (cataratta, membrane e amartomi retinici).

La malattia generalmente si presenta in età giovane adulta (20-30 anni), manifestandosi con ipoacusia dovuta allo schwannoma vestibolare; la perdita di udito è spesso monolaterale all'inizio, e può essere accompagnata da tinnito, capogiri e disturbi dell'equilibrio.

Quando l'esordio avviene in età infantile le manifestazioni possono essere diverse: solo il 30% circa dei bambini esordisce con ipoacusia, mentre più frequentemente rispetto agli adulti possono esserci disturbi visivi (cataratta, amartomi retinici), tumori cutanei, spinali e intracranici non vestibolari e mononeuropatie (del facciale, dello sciatico popliteo esterno).

1) Aspetti neurologici

1.1) Schwannomi

Gli schwannomi vestibolari bilaterali rappresentano un segno tipico della Neurofibromatosi tipo 2 e si manifestano in circa il 90-95% dei pazienti.

Oltre il 99% di questi tumori sono "benigni", con tasso di crescita molto variabile e a volte con tendenza a ridursi con l'età. In relazione alla loro localizzazione, rimangono tuttavia una rilevante causa di morbilità.

La perdita di udito (ipoacusia) ed il tinnito (che sono spesso monolaterali all'esordio) rappresentano il sintomo di presentazione nel 60% degli adulti, mentre nei bambini non supera il 30% dei casi.

Il deficit uditivo può o rimanere stabile anche per anni o presentare una rapida progressione; l'evoluzione non appare tuttavia correlata alle dimensioni della lesione o al suo tasso di crescita.

Gli schwannomi possono inoltre svilupparsi lungo il decorso di altri nervi cranici (III-V-VII-IX-XII), di nervi spinali e periferici; non è mai stata osservata la crescita di lesioni a carico del I (olfattivo) e del II (ottico) nervo cranico, appartenenti al sistema nervoso centrale e pertanto non rivestiti da cellule di Schwann.

Sebbene i tumori dei nervi cranici inferiori si sviluppino meno frequentemente di quelli dei nervi cranici superiori, essi risultano essere più frequentemente “sintomatici”. Quando l’interessamento è a carico delle radici dei nervi spinali o lungo il decorso dei nervi periferici, il quadro clinico che ne deriva è polimorfo, può essere presente ipoalgesia, iperestesia, perdita del senso di vibrazione, atrofia distale, paresi.

1.2) Meningiomi

I meningiomi sono il secondo tipo di tumore più frequente nella Neurofibromatosi tipo 2; meningiomi intracranici sono presenti nel 45-58% dei pazienti mentre quelli spinali intradurali extramidollari in circa il 20%.

A livello cerebrale sono frequentemente multipli e si sviluppano ad una età inferiore rispetto ai casi sporadici descritti nella popolazione generale.

In età infantile, epoca in cui questo tipo di lesione è piuttosto raro, la presenza di meningioma deve porre il forte sospetto di NF2 ed è pertanto necessario proseguire con indagini di screening e follow-up mirati.

I sintomi clinici dipendono sia dalla dimensione che dalla sede anatomica della lesione; i meningiomi a livello della convessità cerebrale possono raggiungere notevoli dimensioni prima di causare sintomi clinici, mentre i piccoli tumori della guaina del nervo ottico o della base cerebrale o del canale spinale possono determinare precocemente sintomi significativi.

Istologicamente sono rappresentati tutti i diversi sottotipi (meningoteliale, fibroblastico, psammomatoso e transizionale), sebbene la variante fibroblastica, ad elevata attività proliferativa, sia la più rappresentata.

1.3) Ependimomi del midollo spinale

Gli ependimomi sono presenti nel 18-53% dei pazienti con Neurofibromatosi tipo 2 ma rappresentano la tipologia più frequente (circa 75%) dei tumori intramidollari associati con la malattia. Sono sintomatici solo in circa 20% dei casi, in relazione alla dimensione e localizzazione lungo l’asse spinale.

Gli ependimomi intramidollari si sviluppano maggiormente in pazienti che abbiano una mutazione non-senso o frameshift, rispetto ad altri tipi di mutazione del gene NF2.

1.4) Neuropatia periferica

La maggior parte dei pazienti con Neurofibromatosi tipo 2 presenta una neuropatia periferica: l'età di esordio può variare da 7 a 41 anni.

La neuropatia periferica può dipendere sia dalla presenza di una lesione lungo il decorso del nervo, che precedere temporalmente la comparsa di questa. Tuttavia nel 66% dei casi può svilupparsi in assenza di lesione compressiva.

Sono stati descritti numerosi possibili meccanismi patogenetici fra cui lo sviluppo di una compressione cumulativa da parte di molteplici tumori di piccole dimensioni lungo il decorso di un nervo periferico, o ancora dalla presenza di schwannosi (proliferazione delle cellule di Schwann con intrappolamento degli assoni), dall'effetto di fattori locali tossici o metabolici prodotti dalle cellule patologiche, o da una disfunzione delle cellule di Schwann. In quest'ultima condizione, l'aploinsufficienza del gene NF2 determinerebbe un ridotto quantitativo di merlina, proteina legata al citoscheletro delle cellule, con conseguente inibizione della proliferazione, adesione e migrazione cellulare.

Pertanto una sintomatologia riferibile a neuropatia periferica non correlata alla presenza di tumori, dovrebbe essere comunque indagata attraverso studi neurofisiologici.

1.5) Altre manifestazioni neurologiche

Schwannomi nodulari subcutanei sono stati identificati in circa il 43-48% dei pazienti, e spesso causano dolore spontaneo o provocato dalla pressione.

Sono stati riportati anche *astrocitomi intramidollari* del midollo spinale (diffuso e pilocitico), e più raramente *schwannomi intramidollari*.

Calcificazioni benigne intracraniche sono frequentemente identificate a livello dei plessi corioidei, del cervelletto, e del parenchima cerebrale.

In studi autoptici è segnalata una *meningioangiomatosi*, proliferazione multifocale corticale a placche di elementi meningovascolari.

2) Aspetti oculari

Opacità del cristallino (comprese opacità localizzate a livello sottocapsulare posteriore, o capsulari, o della periferia corticale del cristallino) rappresentano un importante marker diagnostico.

La maggioranza dei pazienti con NF2 (60-81%) presentano cataratta,

sebbene debba essere considerata specifica della patologia solo se ad insorgenza prima dei 50 anni.

Altre manifestazioni oculari sono le membrane epiretينية e gli amartomi retinici.

Le *membrane epiretينية* sono membrane traslucide, semitraslucide, o grigio-biancastre, con margini biancastri prominenti che ne delimitano i confini e generalmente non causano calo del visus.

Gli *amartomi retinici* (6-22% dei pazienti) sono masse lievemente rialzate, più frequentemente localizzate a livello della macula, e che spesso causano una riduzione dell'acuità visiva. All'esame del fondo dell'occhio sono caratterizzate da aumentata pigmentazione e da variabili accumuli di tessuto retinico grigio-bianco ed epiretಿನico assottigliati.

3) Aspetti cutanei

Tumori della cute sono presenti in più della metà (59-68%) dei pazienti con Neurofibromatosi tipo 2, e comprendono placche cutanee, tumori sottocutanei, e tumori intradermici.

Questi tumori sono più frequenti nei pazienti con una maggiore gravità della malattia, e sono spesso multipli.

La maggior parte dei tumori cutanei sono schwannomi, ma sono stati identificati anche neuro fibromi e tumori misti.

Le *placche cutanee* sono ben circoscritte, leggermente rilevate, con superficie ruvida, generalmente inferiori a 2 cm, e presentano lieve iperpigmentazione ed ipertricosi; sono presenti in circa 41-48% dei pazienti. Nei pazienti al di sotto di 10 anni possono essere lisce, glabre e soffici.

I *tumori sottocutanei* che si sviluppano nel 43-48% dei pazienti lungo il decorso dei nervi periferici, possono essere rilevati alla palpazione o semplicemente all'ispezione ed individuati come rigonfiamenti fusiformi o nodulari, spesso dolenti.

I *tumori intradermici* sono un reperto meno frequente delle altre lesioni cutanee ed appaiono come rilevati, ben delimitati, soffici, con un colorito violaceo.

Le *macchie caffelatte* sono aree di cute iperpigmentate, e rappresentano un reperto non specifico di Neurofibromatosi tipo 2; sono presenti nel 33-48% dei pazienti, ma per lo più isolate e di piccole dimensioni.

Conclusioni

In conclusione, le caratteristiche cliniche della Neurofibromatosi tipo 2 sono eterogenee ed il coinvolgimento multi sistemico della condizione dovrebbe prevedere un approccio multidisciplinare al paziente attraverso un percorso di assistenza articolato in diversi momenti: screening della popolazione a rischio, diagnosi precoce, sorveglianza dei soggetti affetti e attuazione di misure di intervento.

Bibliografia

1. Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, Kim HJ, Tsilou ET, Zhuang Z, Lonsler RR. Neurofibromatosis type 2. *Lancet*. 2009 Jun 6; 373(9679):1974-86.
2. Evans DG. Neurofibromatosis type 2 (NF2): a clinical and molecular review. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 Jun 19; 4:16.
3. Evans DG, Baser ME, O'Reilly B, Rowe J, Gleeson M, Saeed S, King A, Huson SM, Kerr R, Thomas N, Irving R, MacFarlane R, Ferner R, McLeod R, Moffat D, Ramsden R. Management of the patient and family with neurofibromatosis 2: a consensus conference statement. *Br J Neurosurg*. 2005 Feb; 19(1): 5-12.
4. Yohay K. Neurofibromatosis types 1 and 2. *Neurologist*. 2006 Mar; 12(2): 86-93.

LA NEURORADIOLOGIA NELLA NF2

Luisa Chiapparini

U.O. Neuroradiologia - Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta Milano

Indagini neuroradiologiche

Sebbene la TAC (TC) sia probabilmente l'esame più utilizzato nella diagnosi iniziale dei tumori intracranici, la Risonanza Magnetica (RM) è l'esame di scelta per valutare le lesioni tumorali della NF2, grazie alla capacità di ottenere immagini multiplanari e di determinare l'esatta estensione delle lesioni e la loro relazione con le normali strutture circostanti. Essa è sicuramente più sensibile rispetto all'esame TC nei tumori della fossa cranica posteriore (dove notoriamente alla TC sono evidenti numerosi artefatti) e nell'evidenziare le disseminazioni di malattia lungo le vie liquorali. La RM con sequenze volumetriche viene inoltre attualmente integrata nei programmi di neuronavigazione delle sale operatorie neurochirurgiche per rendere più semplice e radicale la resezione chirurgica delle lesioni. L'esecuzione della TC a completamento della RM può essere utile per valutare eventuali calcificazioni o sanguinamenti intralesionali (1-3).

La RM della colonna è il primo esame nella valutazione delle lesioni spinali (3).

L'arteriografia solo raramente è utilizzata come esame complementare, a volte può essere utile per embolizzare una lesione particolarmente vascolarizzata prima dell'intervento chirurgico.

Le tecniche di *imaging* avanzato, Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI), Spettroscopia (MRS), Diffusione (DWI) e tensore di Diffusione (DTI) sono sempre più utilizzate in questa malattia, specialmente nel planning pre-chirurgico.

Il protocollo diagnostico per lo studio dell'encefalo include sequenze con differenti tempi di echo in diversi piani dello spazio e con spessore sottile, talora in tecnica volumetrica ad alta risoluzione, specialmente per lo studio della fossa cranica posteriore per ottenere immagini pesate in T1 e T2, sequenze FLAIR per quantificare in modo accurato l'edema perilesionale e le cisti tumorali e, necessariamente, sequenze ottenute dopo mezzo di contrasto. Per lo studio della colonna, oltre alle sequenze tradizionali prima e dopo mezzo di contrasto, può essere utile in alcuni casi eseguire sequenze con la soppressio-

ne del grasso (FAT-SAT) per differenziare le lesioni che assumono *enhancement* dopo mezzo di contrasto rispetto al tessuto adiposo.

Manifestazioni intracraniche

Gli schwannomi bilaterali dell'VIII nervo cranico, più raramente di altri nervi cranici (III, V, VII, IX e XII) (Figura 1 e Figura 2) e i meningiomi (Figura 3) sono le lesioni intracraniche caratteristiche della NF2 (4, 5).

Schwannomi vestibolari

Gli schwannomi vestibolari sono la caratteristica distintiva della NF2 essendo presenti nel 90-95% dei soggetti. Di solito le lesioni interessano la branca vestibolare dell'VIII nervo cranico, sono per la stragrande maggioranza dei casi lesioni benigne (99%), ma hanno elevata morbilità data la loro sede. Una recente meta-analisi (Baser J Med Genetics) di studi longitudinali di pazienti con NF2 e schwannomi bilaterali dimostra che questi tumori hanno un'ampia variabilità di crescita dove si alternano fasi di apparente stabilità e fasi di rapida crescita; la crescita tumorale si riduce in modo inversamente proporzionale con l'età.

Le lesioni originano dalla cellula di Schwann che forma la guaina mielinica attorno ai nervi e nella maggior parte dei casi originano nella sede dei gangli dove c'è il passaggio da mielina centrale a mielina periferica. Il tumore è solido, di forma tondeggiante e si accresce in modo centripeto determinando compressione del nervo e neuropatia e determinando ampliamento del meato acustico interno. Alla RM è caratterizzato da un'iperintensità di segnale abbastanza disomogenea nelle immagini T2 pesate, e specialmente nelle lesioni grandi, il segnale diventa molto disomogeneo per presenza di emorragie e cisti. Dopo mezzo di contrasto assume un *enhancement* intenso e disomogeneo della componente solida (Figura 1).

Meningiomi

I meningiomi sono presenti in circa il 45-58% dei pazienti (6) sono generalmente masse tumorali multiple che originano dalla dura madre e dai plessi corioidei. Essi si sviluppano generalmente in età più precoce rispetto ai meningiomi sporadici non legati alla NF2. Più del 20% di bambini che si presentano con un meningioma hanno la NF2 e necessitano perciò di uno screening clinico completo e di follow-up longitudinali. I sintomi clinici sono legati alla sede della lesione: i me-

ningiomi delle convessità possono diventare lesioni molto grandi prima di causare sintomi, i tumori della guaina del nervo ottico o localizzati al basicranio possono, ancora piccoli, provocare danni importanti data la loro stretta relazione con strutture delicate.

Sono caratterizzate tipicamente da margini ben definiti, una discreta caduta di segnale nelle immagini pesate in T2 ed un *enhancement* intenso ed omogeneo dopo mezzo di contrasto. L'*enhancement* si può notare oltre i limiti della lesione lungo il profilo della dura madre adiacente ("dural tail"). In alcuni meningiomi si possono notare aree cistiche e necrotiche. In un terzo delle lesioni si associa un'iperostosi dell'osso adiacente e nella metà dei casi vi sono calcificazioni.

Spesso dopo somministrazione di mezzo di contrasto possono essere visibili numerosi piccoli diffusi meningiomi non chiaramente visibili nelle immagini senza mezzo di contrasto (Figura 3).

Manifestazioni spinali

Le manifestazioni spinali caratteristiche della NF2 sono gli schwannomi intraspinali e paraspinali multipli e i tumori intrinseci del midollo spinale, primo fra tutti l'ependimoma midollare (6, 7). Le lesioni sono molto comuni e sono generalmente ben diagnosticabili con la RM in età adolescenziale. Le immagini condotte secondo il piano coronale sono le più indicate per dimostrare tali tumori e la loro relazione con il midollo spinale. Gli schwannomi dei nervi periferici sono generalmente lesioni molto ben delimitate, sono frequentemente multipli e possono essere intraspinali-extramidollari, extraspinali o interessare contemporaneamente il comparto extra ed intraspinale attraverso i forami di coniugazione che spesso risultano ingranditi. Essi interessano specialmente la radice posteriore con estensione al midollo spinale. Nelle immagini pesate in T1 il tumore di solito è isointenso, iperintenso nelle sequenze pesate in T2 e assume intenso ed omogeneo *enhancement* dopo mezzo di contrasto (Figura 3). Si possono notare emorragie o cisti intralesionali.

Gli ependimomi midollari rappresentano il 75% dei tumori midollari associati alla NF2 (106 Egelhoff JC Bates) e sono presenti nel 18-53% dei pazienti. Possono essere solitari e spesso interessano la regione del cono midollare e del filum terminale o multipli, ad origine da ogni punto del midollo spinale (7). Nella sede della lesione, la RM dimostra un ingrossamento del midollo spinale, talvolta con completo annullamento degli spazi liquorali perimidollari; la lesione tumorale è

caratterizzata da una componente solida associata ad una componente cistica o necrotica. La componente solida si presenta ipo-isointensa nelle immagini pesate in T1 ed assume sempre mezzo di contrasto omogeneo o disomogeneo, la componente cistica può essere caudale o prossimale rispetto a quella solida. Spesso ai poli della lesione è visibile una componente nettamente ipointensa in T2 dovuta a depositi di emosiderina, spesso il tumore si associa ad una componente edemigena perilesionale. Frequentemente la presenza di lesioni multiple con *enhancement* localizzate lungo il canale centrale può determinare un'immagine che ricorda una collana di perle. Talvolta si osserva associata al tumore una cavità idrosiringomielia che di solito scompare dopo la rimozione del tumore. La cavità idrosiringomielia può essere legata ad un'alterazione della dinamica liquorale per la presenza della lesione che rigonfia il midollo e ostruisce o riduce la circolazione liquorale o, meno probabilmente, ad una secrezione intramidollare di liquidi da parte della lesione.

Non infrequentemente (20%) nei pazienti affetti da NF2 si possono sviluppare meningiomi intraspinali (7) che hanno caratteristiche e sede analoghe a tutti i meningiomi spinali: sono specialmente localizzati in regione toracica e sono masse intradurali extramidollari che comprimono e dislocano il midollo spinale, sono isointense in T1 iso- o ipointense in T2 ed assumono *enhancement* intenso ed omogeneo con ispessimento ed *enhancement* della dura madre adiacente ("dural tail"), possono associarsi ad erosione dell'osso adiacente (6, 7). Raramente sono stati segnalati nella NF2 astrocitomi intramidollari (diffusi e pilocitici).

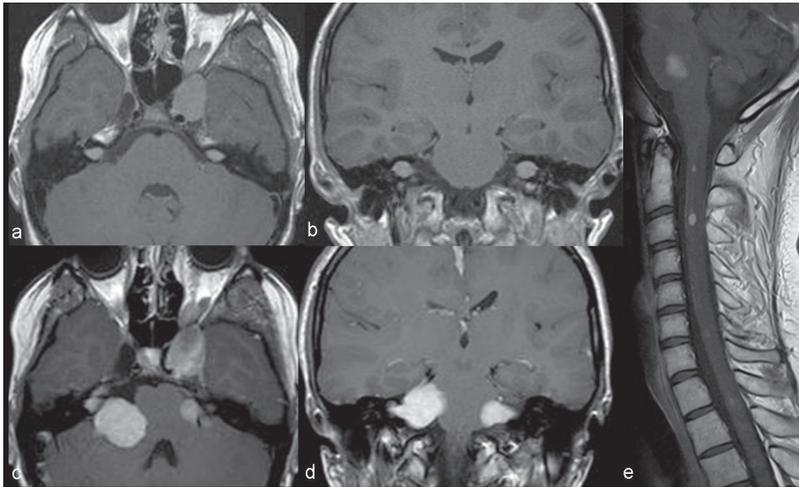


Figura 1. Risonanza Magnetica.

Le sezioni assiali e coronali T1 pesate dopo mezzo di contrasto evidenziano gli schwannomi bilaterali dell'acustico (a, b) in una piccola paziente con NF2 e la loro evoluzione a distanza di due anni (c, d). Le masse tumorali si estendono nel meato acustico interno e nella cisterna dell'angolo ponto-cerebellare da ambo i lati. Si nota la compressione del tronco e del IV ventricolo. Nella stessa paziente la sezione sagittale T1 pesata dopo mezzo di contrasto evidenzia numerosi piccoli tumori intramidollari centrali caratterizzati da un intenso enhancement e compatibili con ependimomi multipli.

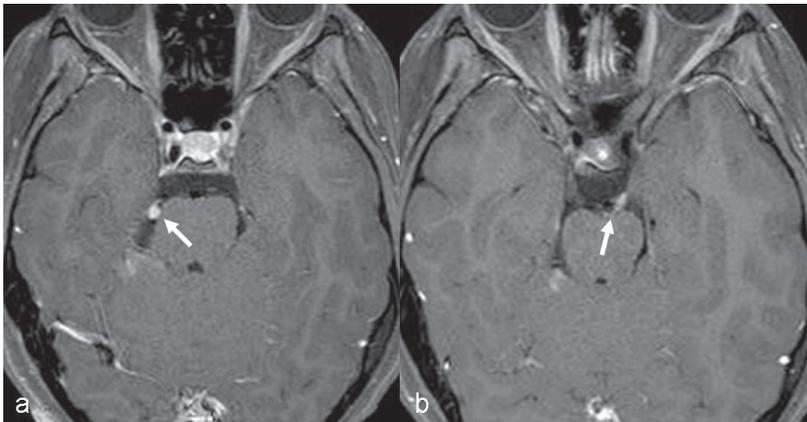


Figura 2. Risonanza Magnetica.

Le sezioni assiali T1 pesate dopo mezzo di contrasto evidenziano due piccoli neurofibromi localizzati rispettivamente lungo il V nervo cranico destro (a) e lungo il III nervo cranico sinistro (b).

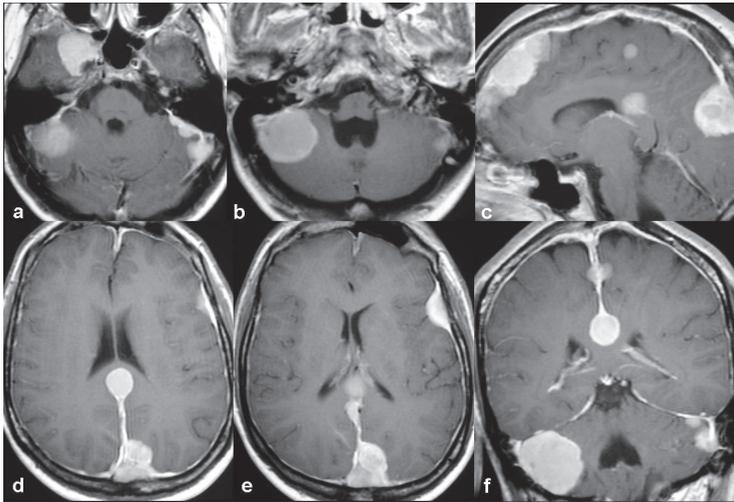


Figura 3. Risonanza Magnetica.

Le sezioni multiplanari T1 pesate dopo mezzo di contrasto (a-f) dimostrano numerosi meningiomi di diversa grandezza in fossa cranica posteriore, in fossa cranica media destra, lungo la falce cerebrale e lungo le convessità cerebrali.

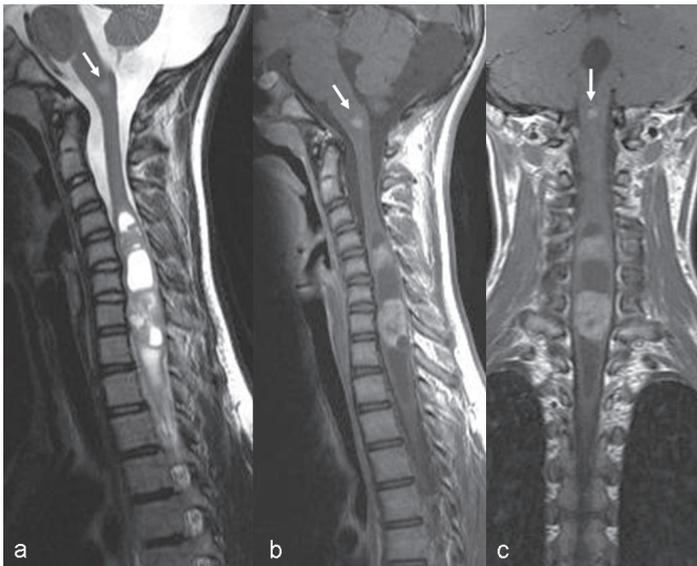


Figura 4. Risonanza Magnetica.

Le sezioni sagittali T2 (a) e T1 pesate (b) e coronali T1 pesate dopo mezzo di contrasto (c) della colonna cervicale evidenziano un voluminoso ependimoma intramidollare caratterizzato da segnale molto disomogeneo sia nelle immagini T2 pesate (a) sia dopo mezzo di contrasto (b, c), determinante un marcato rigonfiamento del midollo spinale. Un piccolo ependimoma è visibile al passaggio bulbo-midollare (freccia).

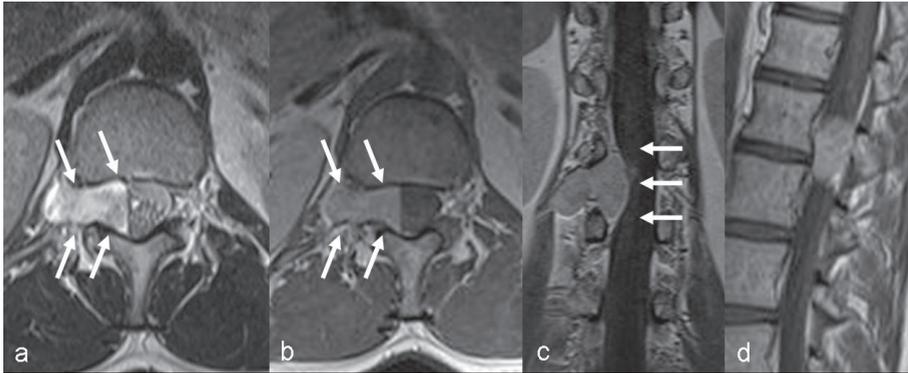


Figura 5. Risonanza Magnetica.

Le sezioni assiali T2 pesate (a) e assiali e coronali T1 pesate dopo mezzo di contrasto (b-d) della colonna lombare dimostrano uno schwannoma a “clessidra” esteso in parte in sede intracanalare, in parte nel forame di coniugazione (freccie). Si nota il marcato effetto di massa sul sacco durale, compresso e deviato a sinistra.

Bibliografia

1. Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, Kim HJ, Tsilou ET, Zhuang Z, Lonser RR. Neurofibromatosis type 2. *Lancet*. 2009 Jun 6;373:1974-86.
2. Barbo R, Bonaldi G, Piazzalunga B. La neurofibromatosi tipo 2. *Rivista di Neuroradiologia* 2001; 14 (Suppl 4):13–31.
3. Mautner VF, Lindenau M, Baser ME, Hazim W, Tatagiba M, Haase W, Samii M, Wais R, Pulst SM. The neuroimaging and clinical spectrum of neurofibromatosis 2. *Neurosurgery* 1996; 38:880–885.
4. Fisher LM, Doherty JK, Lev MH, Slattery WH 3rd. Distribution of nonvestibular cranial nerve schwannomas in neurofibromatosis 2. *Otol Neurotol*. 2007; 28:1083-90. Erratum in: *Otol Neurotol*. 2008;29:885.
5. Evans DG, Moran A, King A, Saeed S, Gurusinghe N, Ramsden R. Incidence of vestibular schwannoma and neurofibromatosis 2 in the North West of England over a 10-year period: higher incidence than previously thought. *Otol Neurotol*. 2005;26:93-7.
6. Mautner VF, Tatagiba M, Lindenau M, Funsterer C, Pulst SM, Baser ME, Kluwe L, Zanella FE. Spinal tumors in patients with neurofibromatosis type 2: MR imaging study of frequency, multiplicity, and variety. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165:951–955.
7. Patronas NJ, Courcoutsakis N, Bromley CM, Katzman GL, Mac-Collin M, Parry M. Intramedullary and spinal canal tumors in patients with neurofibromatosis 2: MR imaging findings and correlation with genotype. *Radiology* 2001; 218:434–442.

LA RADIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DELLA NF2

Laura Fariselli

U.O. Radioterapia - Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta Milano

C'è a tutt'oggi un dibattito aperto sull'utilizzo delle radioterapia nel trattamento della Neurofibromatosi di tipo 2.

L'espressione fenotipica della NF2 è molto variabile, nella maggior parte dei casi si manifesta con la presenza di neurinomi bilaterali del nervo vestibolare e di neurinomi o meningiomi intracerebrali e a livello del midollo spinale .

La gestione della NF2 va affrontata in chiave di riduzione dei sintomi attraverso il controllo della crescita tumorale nei tempi e nel modo ottimali in cui questa possa essere ottenuta, o attraverso la chirurgia o attraverso tecniche innovative di radioterapia, limitando al massimo il danno funzionale.

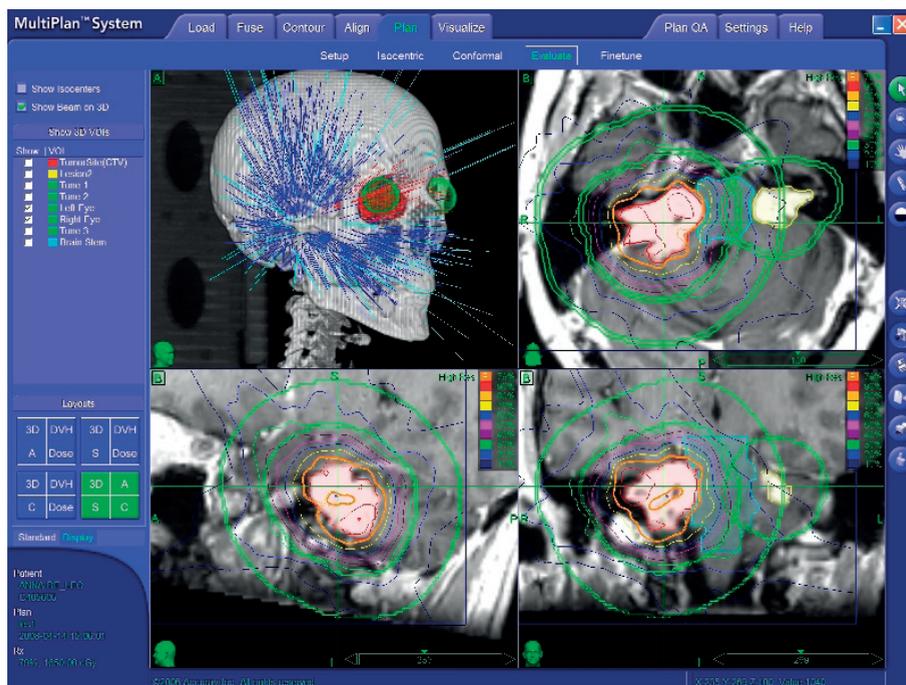
Per questo motivo la valutazione del paziente portatore di NF2 è sempre multidisciplinare, proprio perché siano tenute in considerazione e discussi tutti i pro e i contro di una determinata scelta terapeutica.

L'avanzamento delle tecnologie avvenuto in campo radiologico in questi ultimi anni ha permesso non solo una migliore definizione dell'interessamento del SNC da parte della malattia, ma anche l'affinamento delle tecniche di radioterapia che al momento attuale possono essere una valida alternativa all'approccio invasivo.

La radiochirurgia con erogazione di dosi elevate in seduta unica si è dimostrata efficace nel controllo locale dei neurinomi vestibolari di dimensioni inferiori a 3 cm ed efficace, anche se in misura minore, nel mantenimento della funzione uditiva. La stessa applicazione può essere utilizzata anche per i meningiomi intracerebrali di piccole dimensioni.

L'applicazione di questa tecnica anche ai neurinomi o meningiomi del midollo spinale è ancora in via di sperimentazione, anche se i risultati si sono dimostrati incoraggianti. Rispetto alla radioterapia tradizionale la radiochirurgia in seduta unica o in sessioni multiple ma con dose/frazioni molto alte rispetto alla radioterapia tradizionale, ha il vantaggio di essere molto più precisa nella distribuzione della dose. Con questa tecnica il risparmio di tessuto sano attorno al tumore è molto

alto, si possono perciò utilizzare dosi elevate proprio per controllare meglio la crescita della lesione neoplastica. L'utilizzo della radiocirurgia permette in alcuni casi di posticipare un intervento chirurgico: in pazienti comunque candidati a essere spesso operati la possibilità di una terapia meno invasiva non può che essere considerata come un aiuto sotto tanti punti di vista.



Bibliografia

1. German MA, Zardouz S, Sina MK, Ziai K, Djallilian HR. Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannomas: A Survey of Current Practice Patterns of Neurotologists. *Otol Neurotol*. 2011; 32:834-7.
2. Chang UK, Rhee CH, Youn SM, Lee DH, Park SQ. Radiosurgery using the Cyberknife for benign spinal tumors: Korea Cancer Center Hospital experience. *J. Neurooncol*. 2011;101:91-9.
3. Sharma MS, Singh R, Kale SS, Agrawal D, Sharma BS, Mahapatra AK. Tumor control and hearing preservation after Gamma Knife radiosurgery for vestibular schwannomas in neurofibromatosis type 2. *J. Neurooncol*. 2010;98:265-70.
4. Evans DG In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *Neurofibromatosis 2. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-.1998 [updated 2009 May 19].*

IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLE LESIONI ASSOCIATE A NF2

Laura Valentini

U.O. Neurochirurgia - Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta Milano

Introduzione

La neurofibromatosi 2 (NF2), denominata anche **NF “centrale”**, è caratterizzata dalla presenza di lesioni multiple a carico del SNC; il **criterio diagnostico principale** è la presenza di Schwannomi vestibolari bilaterali, oppure la familiarità per NF2 associata a Schwannoma vestibolare (anche uno solo), oppure almeno due neoplasie fra: Meningioma, Glioma, Schwannoma, Neurofibroma e Cataratta congenita (NHI criteria, 1).

L'interesse del neurochirurgo è focalizzato su questa sindrome neurocutanea proprio per l'elevata frequenza di neoplasie del SNC che necessitano di asportazione, in contrasto con la NF1, nella quale prevalgono le neoplasie e le lesioni cutanee, il ritardo intellettivo e deformità scheletriche, caratteristiche tutte assai rare nella NF2.

Proprio per la prevalenza delle lesioni tumorali l'acronimo anglosassone che descrive la sindrome è **MISME** (Multiple Inherited Schwannomas, Meningiomas and Ependimomas);

Solo il 20-30% dei casi esordisce in età pediatrica; ma sono proprio queste le forme più gravi ed anomale. Raramente infatti si manifestano con uno Schwannoma Vestibolare; nei bambini di età inferiore ai 10 anni quello che deve far nascere il sospetto diagnostico è invece la comparsa di un Meningioma intracranico, soprattutto in sede atipica, come il IV ventricolo o la guaina dei nervi ottici. L'insorgenza di queste lesioni rare deve indurre a richiedere una consulenza genetica, che, se positiva, deve associarsi ad una sorveglianza attenta e prolungata (cfr: follow-up).

E' quindi spesso il neurochirurgo pediatrico che di fronte ad una lesione inusuale deve far scattare l'allarme diagnostico nei bambini.

La maggioranza delle NF2 esordisce negli adolescenti e nei giovani adulti con lesioni bilaterali dei nervi vestibolari; in questi casi il neurochirurgo dovrà affrontare la difficile sfida del trattamento funzionalmente rispettoso di coloro che sviluppano una ipoacusia bilaterale progressiva.

Il dilemma nasce dalla difficoltà prognostica della evoluzione delle lesioni. Infatti, sebbene la sede della alterazione genetica sul cromosoma 22 sia nota e vi siano anche indicazioni sul valore prognostico dei diversi tipi di alterazione, che condizionano la gravità da severa (frameshift e mutazioni non senso) a lieve (delezioni estese), la frequenza di casi di mosaicismo somatico rende impossibile prevedere la gravità del quadro tumorale nei parenti affetti. Inoltre le differenze genetiche fra i tumori del bambino e dell'adulto, ed anche fra i diversi stadi tumorali in uno stesso soggetto rende difficile anche prevedere a priori l'evoluitività dei singoli tumori.

Quindi alla diagnostica precoce legata allo **screening** anche dei casi asintomatici consegue una complessa valutazione della scelta chirurgica, che deve essere personalizzata sul singolo caso e spesso sulla singola lesione.

Quando la diagnosi genetica è nota, il **follow-up** deve iniziare alla nascita, in primo luogo con esami oculistici volti a riconoscere ed eventualmente trattare la Cataratta Congenita; in seguito dai 10 anni è opportuno effettuare esami audiometrici e valutazione dei BAEP annuali; la prima RM encefalo-midollare nei pazienti asintomatici è indicata intorno ai 12 anni, da ripetere in caso di negatività fino ai 20 anni con cadenza annuale sull'encefalo ed ogni 3 anni sul midollo. Dopo i 20 anni invece è opportuno effettuare almeno un esame ogni 3-5 anni.

La comprensione delle basi patogenetiche dello sviluppo dei tumori nella NF2, dovuto alla mancanza della proteina Merlin, sta portando la ricerca genetica a sviluppare delle terapie che siano mirate a prevenire lo svilupparsi dei tumori; fino ad oggi sono state tentate terapie con proteine che interagiscono con la Schwannomina o con i recettori di alcuni fattori di crescita cellulare, nel tentativo di indurre l'arresto o la regressione dei neurinomi acustici, con la conservazione della funzione uditiva.

Finchè però questi chemioterapici non confermeranno la loro efficacia clinica, l'unico trattamento proponibile per le lesioni sintomatiche rimane quello dell'**intervento chirurgico**; l'indirizzo attualmente condiviso, data la frequente molteplicità delle lesioni, spesso localizzate in sedi critiche, è quello di intervenire sui tumori man mano che diventano sintomatici oppure quando mostrano una progressione radiologica.

Indicazioni e timing del trattamento chirurgico

Come abbiamo detto, l'insorgenza di **meningiomi nell'età pediatrica** è sospetta per NF2, soprattutto se avviene prima dei 10 anni, e se i meningiomi sono multipli ed in sede atipica; dal momento che il sospetto diagnostico viene spesso posto dopo l'asportazione della prima lesione, il trattamento di prima scelta è quello chirurgico. Sulle lesioni multiple e recidivanti, quando la diagnosi è nota, è attualmente in sperimentazione una chemioterapia preoperatoria con oncocarbide, e la chirurgia solo sulle lesioni che mostrano una progressione dopo la Chemioterapia.

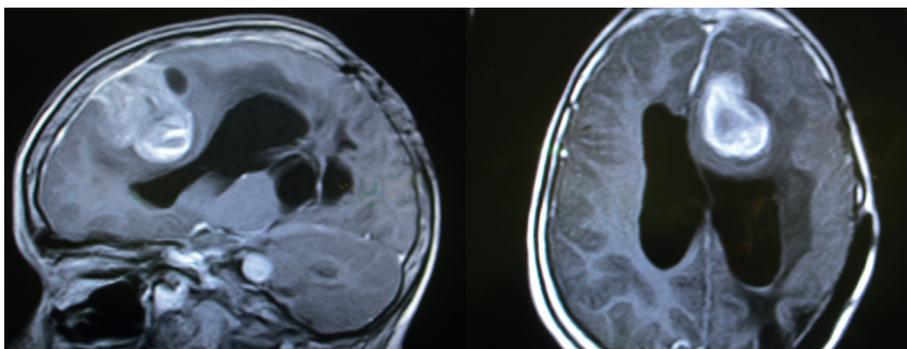


Fig 1: RM di un bambino di 10aa; all'asportazione la lesione è risultato essere un Meningioma e gli accertamenti successivi hanno dimostrato la NF2

I **tumori spinali** vengono riscontrati frequentemente (70%) nei pazienti affetti da NF2, ma soltanto il 20-30% necessita di trattamento chirurgico per progressione oppure insorgenza di sintomi. Si tratta sia delle più frequenti lesioni multiple delle radici nervose, che dei rari tumori intramidollari (glioma pilocitico).

Gli **schwannomi periferici** originano dalle cellule di Schwann dei nervi oppure delle radici (spinali); a differenza dei neurofibromi associati alla NF1, raramente vanno incontro a trasformazione maligna ed il loro trattamento è chirurgico, quando mostrano una evolutività. Il rischio di recidiva è basso, così come la morbilità.

I **neurinomi vestibolari** nel bambino presentano caratteristiche diverse sia rispetto alle forme sporadiche che rispetto agli adulti affetti da NF2; in primo luogo la scelta terapeutica è fra la condotta conservativa e quella chirurgica, in quanto la radiochirurgia stereotassica comporta dei rischi troppo elevati di danno tardivo e son stati descritti anche dei casi di effetto paradossale, con incremento della velocità di

progressione. Ottenere la resezione completa è più complesso che nei casi sporadici; come nelle forme sporadiche, la funzionalità del nervo faciale si ottiene grazie all'utilizzo del monitoraggio neurofisiologico ed è funzione inversa delle dimensioni della lesione. La funzionalità cocleare viene mantenuta in una percentuale variabile fra il 22 ed 45% dei casi di Letteratura e raramente per lesioni di dimensioni superiori ai 15 mm.

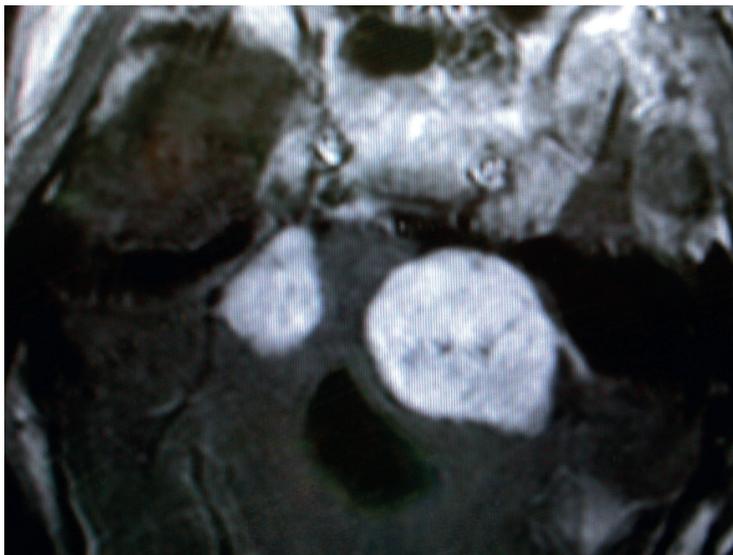


Fig 2: neurinoma acustico bilaterale nello stesso bambino della Fig 1; per la loro progressione clinico - radiologica, è stato necessario l'intervento a 13aa.

In caso di **Schwannoma Vestibolare Bilaterale** la funzione acustica residua è un bene particolarmente prezioso; motivo per cui, quando non è possibile mantenere l'integrità fisica del nervo cocleare vengono applicati degli stimolatori del tronco cerebrale (**Auditory Brainstem Implants: ABIs**). Nel caso in cui invece sia mantenuta l'integrità fisica del nervo, ma con danno funzionale, possono essere applicati gli stimolatori cocleari (**Cochlear Implants**); l'esperienza è più ampia su questi ultimi apparecchi ed i risultati sono migliori. Quindi l'impianto cocleare è una opzione preferibile in caso di integrità del nervo. Anche gli ABIs permettono di migliorare la qualità di vita, migliorando la coscienza dei suoni ambientali e la capacità di lettura labiale e pertanto è consigliabile posizionarli già al momento dell'intervento quando si è certi che il nervo abbia perso la sua continuità.

Sono descritti casi di **Schwannomi Faciali Sincroni** con l'insorgenza di quelli vestibolari; un indice abbastanza preciso della loro esistenza è la presenza di un deficit faciale preoperatorio in lesioni non voluminose. Nei casi in cui si sospetti questa possibilità, è necessario preavvertire i pazienti dell'elevato rischio di deficit faciale definitivo per ottenere preoperatoriamente il consenso ad effettuare l'eventuale rimozione anche di questa lesione, procedendo ad una anastomosi termino-terminale.

Per quanto riguarda le scelte terapeutiche, l'**asportazione incompleta** nel bambino, come nell'adulto, comporta una percentuale superiore di risparmio della funzionalità faciale, al prezzo però di un **aumento del numero di recidive**; infatti nel bambino assai più frequentemente che nell'adulto i tumori residui tendono a ricrescere; soprattutto una volta che la ricrescita è iniziata non si arresta ed è pertanto indicato il **reintervento**, gravato da un aumentato rischio di morbilità globale ed anche della funzionalità faciale. Pertanto in questa fascia l'asportazione radicale deve essere perseguita più che nell'adulto, perché si tratta spesso di una forma tumorale più aggressiva.

A differenza dei casi pediatrici, nell'adulto il quadro di esordio più caratteristico è quello dello **Schwannoma Vestibolare Bilaterale** (15-30% dei casi), che si può associare ad una mononeuropatia del nervo faciale, oppure ad una polineuropatia che interessa gli arti inferiori ("onion bulb" neuropathy alla biopsia). Gli **Schwannomi** associati a NF2 presentano per il neurochirurgo delle difficoltà aggiuntive rispetto alle forme sporadiche, come il fatto di essere multilobulati e talora multipli, interessando anche i nervi misti, il trigemino ed il faciale; queste difficoltà chirurgiche comportano un più elevato rischio di morbilità postchirurgica, legata ai deficit della motilità orofaringea ed al deficit del nervo faciale, che, se associato ad ipoestesia corneale di origine trigeminale, può essere all'origine di gravi cheratiti.

Non vi sono criteri di sicura indicazione per lesioni al di sotto dei 6 mm; mentre il trattamento è indicato quando iniziano a crescere e superano questa dimensione, soprattutto nei soggetti giovani; la velocità di crescita è infatti massima nel periodo al di sotto dei 30 anni; dal momento che la chirurgia radicale comporta dei rischi consistenti sia sulla funzionalità faciale che sull'udito, e che i residui possono rimanere invariati per anni, nell'adulto può essere indicato effettuare una chirurgia funzionalmente rispettosa, anche se incompleta, mediante l'uso di stimolazione EMG intraoperatoria.

Un'alternativa all'intervento può essere la **radiochirurgia** quando il tumore ha un diametro inferiore ai 3 cm, ma la percentuale di controllo della evoluzione è intorno al 50% e solo il 40% riesce a mantenere l'udito pre-trattamento; questo trattamento comporta inoltre un rischio di radionecrosi tardiva e rende più difficoltoso l'eventuale intervento chirurgico, comportando la formazione di aderenze con le strutture circostanti; l'intervento chirurgico può essere indicato in caso di evolutività e/o compressione del tronco cerebrale.

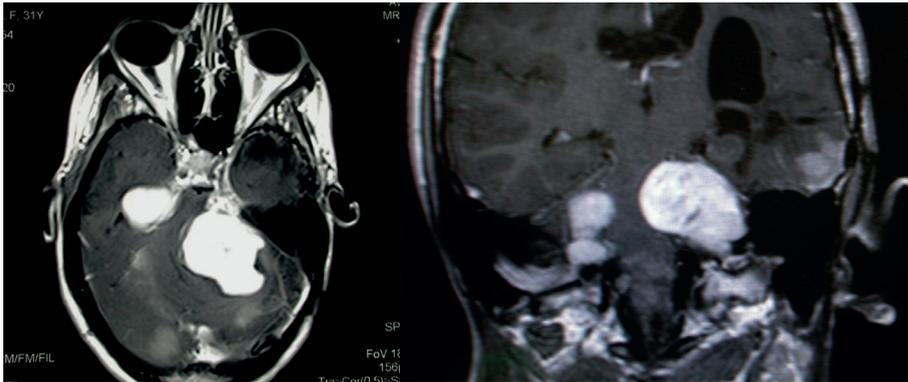


Fig 3a: altri due casi di neurinoma acustico bilaterale, ad esordio clinico a 18 e 24aa rispettivamente.

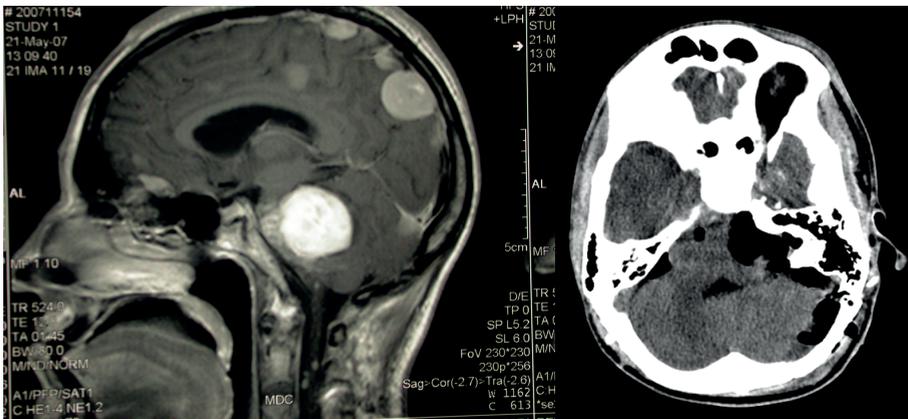


Fig 3b: neurinoma acustico bilaterale, con quadro postoperatorio.

I **tumori intramidollari** spesso interessano il midollo cervicale ed il passaggio craniospinale. Quando si sviluppano in età pediatrica l'intervento di asportazione deve prevedere la **laminotomia** (cioè la

rimozione della lamina in blocco, che vengono riposizionate al termine dell'intervento) anziché la laminectomia (cioè la loro demolizione) al fine di prevenire la scoliosi e la cifosi, deformità ortopediche che conseguono alla rimozione di tessuto osseo in un soggetto in età evolutiva.

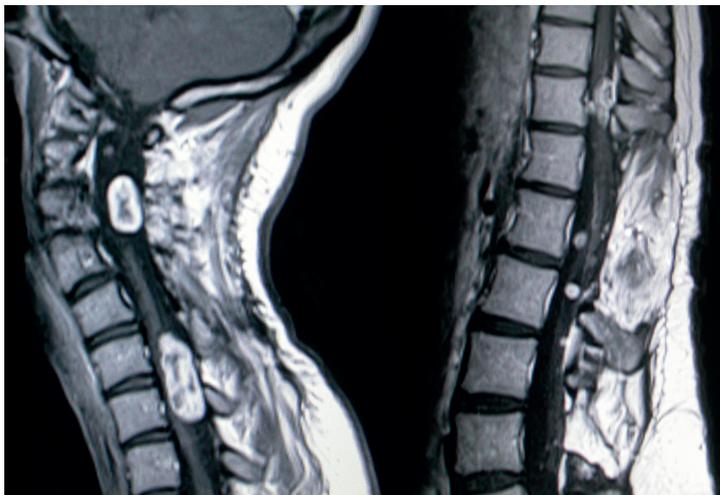


Fig 4: tumori intradurali extramidollari in una giovane donna, operati allorché causavano disturbi clinici per compressione midollare, fra i 18 ed i 26 anni.

Gli **ependimomi** associati a NF2 hanno un'evoluitività più lenta delle forme sporadiche; quindi è indicato il follow-up prolungato cui segue il trattamento chirurgico sui casi progressivi e sintomatici: le lesioni sono usualmente ben clivabili, anche se rispetto alle forme sporadiche si presentano tipicamente con localizzazione anteriore. E' pertanto indicata l'assistenza con il monitoraggio neurofisiologico dei potenziali evocati motori, che riduce la morbilità post-chirurgica; una loro alterazione iniziale permette di decidere quando "fermare" l'asportazione. Gli eventuali residui possono mostrare la stessa lenta evoluitività dell'ependimoma di prima diagnosi.

Nel caso in cui invece l'esame diagnostico intraoperatorio sia di **astrocitoma pilocitico** il piano di clivaggio è scarsamente riconoscibile e il monitoraggio neurofisiologico acquista un valore ancora superiore perché l'asportazione, necessariamente incompleta, non leda la funzionalità neurologica.



Fig 5: lesioni intramidollari in un giovane di 30 anni, con due localizzazioni, una multipla dorsale, rimasta stabile negli anni, ed una seconda del cono, che invece ha richiesto il trattamento chirurgico per progressione clinicoradiologica ed è risultato essere un astrocitoma pilocitico.

Conclusioni

In **conclusione**, è bene pertanto che i pazienti vengano **centralizzati** presso Istituti di riferimento, che siano in grado di offrire un **team multidisciplinare** aggiornato in grado di svolgere tutti gli approfondimenti diagnostici necessari per decidere il **corretto timing** del trattamento. Devono essere discusse e disponibili anche tutte le opzioni terapeutiche alternative alla chirurgia (Radiochirurgia, Chemioterapia); nel caso infine in cui l'indicazione sia **chirurgica** è inoltre indispensabile che vi siano tutte le apparecchiature di monitoraggio neurofisiologico, che permettono di ridurre la morbilità operatoria. Questo è molto importante per un gruppo di pazienti che è affetto da lesioni per lo più benigne istologicamente, che per la loro sede e molteplicità e talora per la rapidità di crescita possono però avere un'influenza assai critica sulla qualità della vita.

Bibliografia

1. Evans DGR, Huson S, Donnai D, Neary W, Blair V, Newton V, Harris R: A clinical study of type 2 neurofibromatosis. *Q J Med* 1992, 84:603-618.
2. Evans R, Gareth D: Neurofibromatosis type 2: a Clinical and molecular review. *Orphanet J Rare Dis* 2009, 4: 16
3. Ferner RE, Huson SM, Thomas N et Al: Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007, 44: 81-88
4. Mautner VF, Nguyen R, Kutta H et Al: Bevacizumab induces regression of vestibular schwannoma in patients with neurofibromatosis type 2. *Neuro Oncol* 2010, 12: 14-18
5. Mc Nally SP, Rutheford SA, King AT, Freeman S, Thorne J, Mawman D, O'Driscoll MP, Evans DG, Ramsden RT: Outcome from surgery for vestibular schwannomas in Children. *Br J Neurosurg* 2009, 23 (3): 226-231
6. Patronas NJ, Courcoutsekis N, Bromley CM, Katzman GL, Mac Collin M, Perry DM: Intramedullary and spinal canal tumors in patients with neurofibromatosis type 2: MR findings and correlation with genotype. *Radiology* 2001, 218 (2): 434-442
7. Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, Barkerr FG 2nd et Al: Hearing improvement after Bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *N Engl J Med* 2009; 361: 358-67

Appendice

RICORDI DI ENRICO

Enrico è nato a Milano il 16 luglio 1971 e sino ai 9 anni non ha avuto problemi di salute.

Verso i 10 anni si sono presentati i primi sintomi della malattia che da allora si è sempre più sviluppata, costringendo Enrico ad affrontare analisi e controlli continui ed operazioni neurochirurgiche ricorrenti.

Successivamente è stata diagnosticata la Neurofibromatosi Tipo 2 (forma Wishart).

La malattia poi si è andata sempre più aggravando e ha reso necessario un approccio multi ed interdisciplinare oltre a quello neurochirurgico.

Questo non ha impedito ad Enrico, che ha sempre affrontato i suoi problemi di salute con grande coraggio, fermezza e serenità, di seguire gli studi universitari che si sono conclusi con la Laurea in Scienze Politiche.

Quando la morte l'ha sorpreso il 3 marzo 2004 lavorava con molta soddisfazione ed era stimato e benvoluto da colleghi e superiori.

L'affetto dei suoi amici e dei suoi cari l'ha molto aiutato ad affrontare i difficili aspetti di una malattia così dolorosa che non gli ha risparmiato esperienze molto dure.

Il Neurochirurgo dott. Carlo Lazzaro Solero dell'Istituto Neurologico "Carlo Besta" di Milano gli è stato vicino per circa 20 anni, sino all'ultimo, sostenendolo con dolcezza e serenità, sempre disponibile nel momento del bisogno e con difficili interventi di alta neurochirurgia lo ha aiutato ogni volta ad avere nuove speranze di vita.

La mamma

RICORDI DI ENRICO

Ho seguito Enrico per molti anni, l'ho visto crescere ed è diventato un ragazzone alto e robusto. Aveva l'età dei miei figli e faceva le stesse esperienze scolastiche e di relazione con gli altri.

Sono diventato suo amico.

L'ho operato e rioperato cercando di rallentare la sua malattia, che è stata progressiva e inesorabile.

Sapeva di avere una malattia "cattiva" e ha combattuto con tutte le sue forze, ha voluto ed è riuscito a fare una vita "normale".

Nel giugno 2002 è venuto a trovarmi in Istituto e mi ha portato la fotografia del giorno della sua Laurea, sotto la foto aveva scritto:"....

Anche io sono diventato dottore !!".

Era felice ed era riuscito ad inserirsi nel mondo del lavoro, aveva molti amici che gli volevano bene.

E' mancato improvvisamente, lui non ha sofferto, ha lasciato la mamma e il papà affranti e ammutoliti.

I genitori avevano fatto di tutto per lui, per lui avevano girato il mondo.

La mamma è diventata una esperta della malattia del figlio.

Ho sempre nel mio studio la foto del giorno della Laurea di Enrico, che mi ricorda la sua forza di volontà nel combattere la malattia. Un grande esempio per altri pazienti con la Neurofibromatosi II.

Dottor Carlo Lazzaro Solero

RICORDI DI ENRICO

Ciao Enry,
è il modo in cui ci salutavamo quando ci si vedeva. Ed è quello che si diceva prima di darsi la buonanotte.
E lo ripetiamo ancora adesso, perché per noi la chiacchierata non si è mai interrotta.

*Alessandro, Terry, Luca, Chiara, Livio, Daniela,
Mario, Sibilla, Emilio, Brunella, Luigi, Antonella,
Giorgio, Marta, Andrea, Giuliana*

Ricordando Enrico, che con la sua forza e il suo sorriso ci insegna che cosa è veramente importante e la voglia di vita nonostante tutto.
Ciao Enry.

Antonella

INDICE

Prefazione pag. 5

Marica Eoli, Eva Trevisson

LA CAUSA DELLA NEUROFIBROMATOSI 2

Le sindromi tumorali ereditarie	”	7
Come viene ereditata la neurofibromatosi 2	”	7
L’alterazione genetica della neurofibromatosi 2	”	8
BOX Gene e mutazioni	”	9
Box 2: mosaicismo genetico	”	10

Enrico Alfei, Silvia Esposito, Chiara Pantaleoni

LA CLINICA DELLA NEUROFIBROMATOSI TIPO 2

Introduzione	”	11
Incidenza e prevalenza	”	11
Criteri Diagnostici	”	11
Clinica	”	12
1) Aspetti neurologici	”	13
1.1) <i>Schwannomi</i>	”	13
1.2) <i>Meningiomi</i>	”	14
1.3) <i>Ependimomi del midollo spinale</i>	”	14
1.4) <i>Neuropatia periferica</i>	”	15
1.5) <i>Altre manifestazioni neurologiche</i>	”	15
2) Aspetti oculari	”	15
3) Aspetti cutanei	”	16
Conclusioni	”	17

Luisa Chiapparini

LA NEURORADIOLOGIA NELLA NF2

Indagini neuroradiologiche	”	19
Manifestazioni intracraniche	”	20
<i>Schwannomi vestibolari</i>	”	20
<i>Meningiomi</i>	”	20
Manifestazioni spinali	”	21

Laura Fariselli

LA RADIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DELLA NF2	”	27
--	---	----

Laura Valentini

IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLE LESIONI ASSOCIATE A NF2

Introduzione	”	29
Indicazioni e timing del trattamento chirurgico	”	31
Conclusioni	”	36

Appendice: RICORDI DI ENRICO	”	39
---	---	----

Pubblicazione stampata a cura di



ASSOCIAZIONE LINFA

Lottiamo Insieme per la Neurofibromatosi - ONLUS

c/o Servizio di Genetica Clinica

Azienda Ospedaliera - Università di Padova

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino

via Giustiniani, 3 - 35128 Padova

tel 329.0348424 fax 049.8211425

c/c postale 15346315

www.associazionelinfa.it - info@associazionelinfa.it

Iscritta a:

- Registro Regionale Veneto delle Organizzazioni di Volontariato n. PD0497;
- Registro Comunale di Padova delle Libere Forme Associative n. 930.

1ª edizione ottobre 2012
stampa Grafica Atestina - Este (PD)

COPIA NON IN COMMERCIO

Publicazione realizzata grazie al contributo di Anna P



ASSOCIAZIONE LINFA

Lottiamo Insieme per la Neurofibromatosi - ONLUS

c/o Servizio di Genetica Clinica

Azienda Ospedaliera - Università di Padova

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino

via Giustiniani, 3 - 35128 Padova

tel 329.0348424 fax 049.8211425

c/c postale 15346315

www.associazionelinfa.it - info@associazionelinfa.it