

CORSO TEORICO-PRATICO ONLINE
**MALATTIE NEURO CUTANEE COMUNI E RARE:
PRIMO UPDATE**



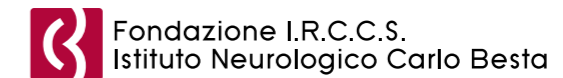
FAD sincrona | 8 e 15 ottobre 2021

Organizzato da



Fondazione
Pierfranco e Luisa Mariani
neurologia infantile

In collaborazione con



Fondazione I.R.C.C.S.
Istituto Neurologico Carlo Besta

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

col patrocinio di



Università
di Catania



SINPIA
Società Italiana di Neuropsichiatria
dell'Infanzia e dell'Adolescenza



INFO E ISCRIZIONI

WWW.FONDAZIONE-MARIANI.ORG

Tel. 02 795458



DIRETTORI DEL CORSO

Veronica Saletti

Centro Fondazione Mariani per le Disabilità complesse
UOC Neurologia dello Sviluppo
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

Martino Ruggieri

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
UOPI Malattie Rare del Sistema Nervoso in Età Pediatriche
AOU Policlinico, PO San Marco
Università degli Studi di Catania

COMITATO SCIENTIFICO

Chiara Pantaleoni

Centro Fondazione Mariani per le Disabilità complesse
UOC Neurologia dello Sviluppo
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

Daria Riva

Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani, Milano
Fondazione TOG, Milano
Primario Emerito in Neuropsichiatria Infantile
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

Fabio Sereni

Università degli Studi di Milano
Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani, Milano

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Giulia Melloni, Carolina Croci

Centro Fondazione Mariani per le Disabilità complesse
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

Andrea D. Praticò

UOPI Malattie Rare del Sistema Nervoso in Età Pediatriche
AOU Policlinico, PO San Marco
Università degli Studi di Catania

Stefano Catanzaro

Azienda Ospedaliera Umberto I, ASP di Siracusa
Dottorato di Ricerca in Biomedicina Traslazionale
Università degli Studi di Catania

STAFF FONDAZIONE MARIANI

Coordinamento e organizzazione

Lucia Confalonieri
Anna Illari
Marina Denegri

Informazioni e iscrizioni

Cristina Giovanola
Marina Antonioli

Comunicazione e promozione

Renata Brizzi
Samuele Spinelli

Pubblicazioni

Valeria Basilico

Le malattie neurocutanee comprendono un ampio gruppo di affezioni congenite molto eterogenee, caratterizzate da un'associazione non casuale di anomalie cutanee e del sistema nervoso, a cui spesso si associa il coinvolgimento di altri organi e apparati. Ereditarie nella maggior parte dei casi, tali condizioni si presentano tipicamente nell'infanzia o nell'adolescenza, talune però prevalentemente nell'età adulta, e hanno un decorso cronico e spesso progressivo.

L'interessamento del sistema nervoso rappresenta spesso l'elemento più disabilitante delle diverse patologie che sono inoltre frequentemente gravate da un elevato rischio di sviluppo di complicanze oncologiche, in particolare del sistema nervoso.

La classificazione di tali malattie ha subito nel corso degli ultimi decenni numerosi aggiornamenti in rapporto sia all'individuazione di nuove entità nosografiche, sia alle progressive acquisizioni nei campi della radiologia/neuroradiologia, della genetica molecolare e della biologia cellulare. Sono state individuate infatti, vie/cascate metaboliche di attivazione/inibizione di proteine/recettori comuni a molte malattie neurocutanee: oggi, quindi, si tende a considerare non solo le singole malattie, ma i gruppi di malattie che condividono i meccanismi patogenetici come per esempio le RASopatie, le mTORpatie, le PIK3patie e le PTENopatie. Nasce quindi la necessità di una nuova classificazione che tenga conto di tutte le conoscenze recentemente acquisite e che sia di supporto al clinico nel processo diagnostico e terapeutico.

In previsione del corso di aggiornamento in presenza dal titolo *Malattie neurocutanee comuni e rare: come riconoscerle, cosa sapere, come e quando intervenire, come fare "rete"*, posticipato al 2022 causa l'emergenza sanitaria in atto, si propone un corso "preliminare" online, suddiviso in due pomeriggi, con lo scopo di anticipare la complessità diagnostica e terapeutica delle malattie neurocutanee, soprattutto attraverso la discussione interattiva di casi clinici didattici con la partecipazione di specialisti esperti di ogni singola malattia.

Le lezioni frontali, ma soprattutto i casi clinici didattici, mireranno a evidenziare la complessità nosologica e diagnostico-terapeutica delle numerose malattie neuro-cutanee e quindi la necessità di un confronto reciproco multidisciplinare.

Il corso introduttivo avrà pertanto lo scopo di favorire il confronto e quindi l'aggiornamento reciproco (che poi si completerà nel successivo corso in presenza) tra specialisti esperti di diversa formazione, e di suscitare l'interesse dei medici che, pur non operando all'interno dei centri di riferimento per le malattie rare, si trovino nella loro pratica clinica coinvolti nella gestione del paziente affetto da malattia neuro-cutanea.

RELATORI E MODERATORI

Brena Michela

UOSD Dermatologia Pediatrica
Fondazione IRCCS Ca’ Granda
Ospedale Maggiore Policlinico
Milano

Bruno Irene

IRCCS Materno Infantile Burlo Garofalo
Trieste

Castori Marco

UOC Genetica Medica
Fondazione IRCCS-Casa Sollievo della Sofferenza
San Giovanni Rotondo (FG)

Chiaravalli Stefano

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori
Milano

Leoni Chiara

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS
Roma

Mancardi Margherita

Ospedale Giannina Gaslini
Genova

Moavero Romina

Policlinico Universitario Tor Vergata
Roma

Moscatelli Marco

UOC Neuroradiologia
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta
Milano

Mussa Alessandro

Ospedale Infantile Regina Margherita
Torino

Pantaleoni Chiara

Centro Fondazione Mariani per le Disabilità complesse
UOC Neurologia dello Sviluppo
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta
Milano

Papi Laura

Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi
Firenze

Peron Angela

ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo
Milano

Praticò Andrea D.

UOPI Malattie Rare del Sistema Nervoso in Età Pediatriche
AOU Policlinico, PO San Marco
Università degli Studi di Catania

Resta Nicoletta

Università degli Studi di Bari “A. Moro”
DIMO-UOC Laboratorio di Genetica Medica
Policlinico di Bari

Ruggieri Martino

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
UOPI Malattie Rare del Sistema Nervoso in Età Pediatriche
AOU Policlinico, PO San Marco
Università degli Studi di Catania

Saletti Veronica

Centro Fondazione Mariani per le Disabilità complesse
UOC Neurologia dello Sviluppo
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta
Milano

Santoro Claudia

Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli
Napoli

Tadini Gianluca

Fondazione IRCCS Ca’ Granda
Ospedale Maggiore Policlinico
Milano

Taruscio Domenica

Centro Nazionale Malattie Rare
Istituto Superiore di Sanità
Roma

Tessarollo Valeria

ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo
Milano

Trevisson Eva

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino
Università degli Studi di Padova

Zampino Giuseppe

Centro Malattie Rare e Difetti Congeniti
Dipartimento della tutela della salute della
donna, della vita nascente, del bambino e
dell’adolescente
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

PROGRAMMA

VENERDÌ

8

OTTOBRE 2021

ore 14.30

Saluti e presentazione del corso

Fondazione Mariani

Veronica Saletti e Martino Ruggieri

Moderatori/Facilitatori:

Veronica Saletti, Milano e Domenica Taruscio, Roma

ore 14.45

Overview: origini, eponimi e nuova classificazione delle malattie neurocutanee

Martino Ruggieri, Catania

ore 15.30

**Discussione casi clinici:
quando la diagnosi non è scontata**

1. Dalla diagnosi fenotipica allo studio genetico nella NF1: sono sempre concordi?

Eva Trevisson, Padova

2. Fenotipi sovrapposti tra NF2 e Schwannomatosi

Laura Papi, Firenze

3. Le diverse facce del mosaicismo nella Sclerosi Tuberosa: casi clinici esemplari

Angela Peron, Milano

4. Approccio classificativo delle malformazioni vascolari nella pratica clinica e genetica

Marco Castori, San Giovanni Rotondo (FG)

5. Fenotipi sovrapposti e associazioni genotipiche nelle sindromi da iperaccrescimento segmentario con malformazioni vascolari

Nicoletta Resta, Bari e Alessandro Mussa, Torino

6. Constitutional Mismatch Repair Deficiency (CM-MRD):

dietro la cute un'aggressiva sindrome con predisposizione allo sviluppo di tumori neurologici

Stefano Chiaravalli, Milano

7. Le sindromi neurocardiofacioscheletriche: fenotipi correlati ad anomalie della via RAS/MAPK

Giuseppe Zampino, Roma

8. Metabolismo dei "Very-long fatty acid": una nuova malattia neurocutanea

Gianluca Tadini, Milano e Michela Brena, Milano

ore 18.30

Chiusura della giornata

VENERDÌ

15

OTTOBRE 2021

Moderatori/Facilitatori:

Chiara Pantaleoni, Milano e Martino Ruggieri, Catania

ore 14.30

Terapie "emergenti" nelle malattie neurocutanee

Veronica Saletti, Milano

ore 15.15

Discussione di casi clinici: quando il monitoraggio e il trattamento sono complessi

1. Protocolli di monitoraggio nelle Neurofibromatosi e nelle Rasopatie

Claudia Santoro, Napoli

Trattamento dei disordini neuro-evolutivi nella NF1

Valeria Tassarollo, Milano

2. Inibitori di MEK nella NF1

Irene Bruno, Trieste

3. Dal monitoraggio del neurofibroma plessiforme al trattamento del MPNST

Marco Moscatelli, Milano e Stefano Chiaravalli, Milano

4. Inibitori del VGF (bevacizumab) nella NF2

Andrea D. Praticò, Catania

5. Inibitori di mTOR/TORC1 (everolimus) nella Sclerosi Tuberosa

Romina Moavero, Roma

6. Trattamento farmacologico della sindrome di Sturge-Weber

Margherita Mancardi, Genova

7. Chance terapeutiche nello spettro Proteus/PROS (anomalie della via AKT/MTOR)

Chiara Leoni, Roma

ore 18.15

Conclusioni

ore 18.30

Chiusura del corso

Test di apprendimento on line da completare entro 3 giorni dalla fine del corso

ABSTRACT

Overview: origini, eponimi e nuova classificazione delle malattie neurocutanee

Martino Ruggieri, Catania

Il termine sindromi neurocutanee fu impiegato negli anni ‘30, da Yakovlev e Guthrie, per delle “... *malattie congenite con coinvolgimento cutaneo e neurologico*...”. Nello stesso periodo, van Bogaert, chiamava tali condizioni “*displasie congenite neuroectodermiche*”. Queste stesse affezioni, nel 1923, erano state definite, da van der Hoeve, come “*facomatosi*” (dal greco antico “*φάκος*” = “punto” o “macchia”); Manuel R. Gomez, negli anni ‘80 applicò il termine “amartia” e “amartoma” alle tipiche lesioni di queste sindromi malformative complesse. Oggi, per sindromi neurocutanee, s’intende un gruppo alquanto eterogeneo di affezioni congenite, ereditarie o non, dove sia presente un’associazione *non casuale* di anomalie cutanee e del sistema nervoso. In realtà, lo spettro clinico è molto più ampio, essendo interessati diversi altri organi e apparati: es., cuore, vasi, rene, polmone, occhio, ossa. Le nuove conoscenze di biologia molecolare e cellulare hanno permesso di comprendere che alla base di tali sindromi vi sono alterazioni di geni/proteine e di vie/cascade metaboliche (intra- ed extra-cellulari) comuni a diverse condizioni (es., RAS, Merlina, mTOR, PI3K/AKT, GNAQ, MAK/MAPK): ciò ha permesso di creare un nuovo sistema classificativo e di applicare protocolli terapeutici biologici con farmaci che interferiscono/modificano tali proteine e/o vie metaboliche (es., inibitori di MAK/MAPK nella NF1; bevacizumab nella NF2; everolimus nella sclerosi tuberosa; inibitori di Akt nelle sindromi con iperaccrescimento). La lettura tratterà i fenotipi classici e a mosaico delle sindromi neurocutanee con predisposizione a tumori, con malformazioni e/o tumori vascolari e con mosaicismo pigmentario/connettivo.

Dalla diagnosi fenotipica allo studio genetico nella NF1: sono sempre concordi?

Eva Trevisson, Padova

La Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) è causata da mutazioni eterozigoti inattivanti il gene *NF1* e rappresenta una delle più comuni malattie autosomico dominanti. Dal punto di vista clinico si caratterizza per alcune manifestazioni comuni alla maggior parte degli individui (segni cutanei, oculari, neurofibromi) e per una serie di complicanze che invece colpiscono solo una proporzione di pazienti. Vi è inoltre un rischio oncologico aumentato (in particolare per alcuni tumori). La penetranza è età-dipendente e si completa in età pediatrica. Nonostante la NF1 sia frequente, sia nota da molto tempo ed il gene causativo sia stato clonato oltre 30 anni fa, le sfide sono ancora numerose, sia dal punto di vista diagnostico, che della gestione clinica e del trattamento. La diagnosi viene infatti posta sulla base di una serie di criteri clinici (NIH 1987), che sono stati di recente reVISIONATI dalla comunità scientifica internazionale (Legius et al 2021), introducendo alcune importanti novità sulla base dei recenti progressi in ambito genetico e clinico. Tra queste, le indagini genetico-molecolari hanno acquisito rilevanza e l’identificazione di una variante patogenetica eterozigote nel gene *NF1* è stata inserita tra i criteri. La diffusione delle tecnologie di Next Generation Sequencing ha permesso l’analisi simultanea di un elevato numero di geni, consentendo spesso una migliore definizione molecolare e di differenziare condizioni simili alla NF1, ma che differiscono per decorso clinico, prognosi e trattamento. Durante la relazione verranno presentati alcuni casi clinici il cui iter diagnostico è stato particolarmente complesso, sottolineando l’importanza di una corretta caratterizzazione molecolare per un’adeguata gestione clinica.

Le diverse facce del mosaicismo nella Sclerosi Tuberosa: casi clinici esemplari

Angela Peron, Milano

La Sclerosi Tuberosa è una condizione multisistemica causata da mutazioni nei geni *TSC1* o *TSC2* e caratterizzata da ampia variabilità clinica. Negli ultimi anni in diversi pazienti con una diagnosi clinica di sclerosi tuberosa, ma senza mutazione identificata con i test genetici convenzionali, sono state riscontrate mutazioni a mosaico in *TSC1* e *TSC2*. Durante la presentazione verrà spiegato il concetto di mosaicismo in genetica medica e le sue implicazioni per la consulenza genetica. Verranno affrontati i dettagli inerenti alle tecnologie diagnostiche per l’identificazione del mosaicismo, e verranno presentati due casi clinici esemplari.

Approccio classificativo delle malformazioni vascolari nella pratica clinica e genetica

Marco Castori, San Giovanni Rotondo (FG)

Il termine “malformazione vascolare” si riferisce ad amartomi costituiti da tessuto di derivazione vascolare. In quanto amartomi, essi sono presenti alla nascita, non hanno una natura neoplastica e crescono sinchronicamente al resto del corpo. A differenza di altri amartomi, tuttavia, essi “raccolgono” al loro interno fluidi corporei. Pertanto, essi sono soggetti a modificazioni “volumetriche” che possono rendere nel tempo visibili o più visibili le lesioni e determinare complicanze locali o sistemiche rilevanti e, raramente, letali.

Sul versante **istologico**, le malformazioni vascolari si distinguono in venose, arteriose, linfatiche o miste. Le manifestazioni locoregionali di tali malformazioni sono determinate dalla componente vascolare prevalente, perché da essa dipende il tipo di irrorazione della lesione. Sul versante **topologico**, le malformazioni vascolari possono presentarsi in qualunque regione del corpo. Più comunemente, esse vengono riscontrate a livello cutaneo, del sistema nervoso centrale e di quello gastrointestinale. La topologia della lesione è un secondo fattore determinante la “clinica” di una malformazione vascolare, in virtù dell’effetto compressivo/deformativo della lesione sulle strutture circostanti e del rischio emorragico. Le lesioni vascolari più estese e quelle in cui si determinano gli shunt artero-venosi più significativi possono avere, inoltre, un impatto sistemico a causa delle loro influenze emodinamiche. Infine, sul versante **eziologico**, le malformazioni vascolari possono essere distinte in patologie “mendeliane” e patologie “a mosaico”. Nel primo caso, esse sono determinate da mutazioni geniche ereditarie. Nel secondo caso, esse sono riconducibili a una mutazione insorta dopo il concepimento e quindi limitata solo a una porzione delle cellule che compongono l’organismo bersaglio. Nelle patologie a mosaico, il *timing* dell’evento post-zigotico influisce in modo determinante il fenotipo che può variare da una lesione singola a quadri polidistrettuali.

Fenotipi sovrapposti e associazioni genotipiche nelle sindromi da iperaccrescimento segmentario con malformazioni vascolari

Nicoletta Resta, Bari

Alessandro Mussa, Torino

La varietà fenotipica e la sovrapposizione delle sindromi causate da varianti patogenetica in *PIK3CA* ha indotto l’istituzione dell’acronimo PROS, PIK3CA-related overgrowth spectrum. Le entità comprese in questa definizione sono accomunate da una variegata associazione di tessuti corporei affetti da iperaccrescimento (vascolare, adiposo, cutaneo, fibroso, muscolare, osseo, nervoso) configurando differenti quadri clinici: macrocephaly-capillary malformation syndrome (MCAP), sindrome di Klippel-Trenaunay (KTS), diffuse capillary malfomation with overgrowth (DCMO), emimeningoencefalia, macrodattilia, iperplasia fibroadiposa con o senza anomalie vascolari, lipomatosi infiltrante del volto, sindrome CLOVES (Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, Epidermal Nevi, Scoliosis/Skeletal and Spinal anomalies), malformazioni vascolari, sindrome del nevo epidermico o seborroico. Queste condizioni sono caratterizzate da varianti patogeniche attivanti in PIK3CA distribuite a mosaico e caratterizzate da differente capacità di iperattivazione. La diagnosi molecolare è complicata dalla natura somatica della mutazione e dalla criticità del campionamento tissutale necessario per la diagnosi, criticità che rendono necessario un approccio molecolare ad alta profondità. L’ampia sovrapposizione clinica con altre condizioni genetiche con iperaccrescimento tissutale e mosaicismo rende indispensabile inoltre un approccio molecolare integrato in Next-Generation-Sequencing (NGS) con ampi pannelli molecolari. L’approfondita fenotipizzazione e diagnosi differenziale molecolare sono infatti indispensabili per il corretto follow-up clinico e un eventuale indirizzo terapeutico con inibitori specifici.

Constitutional Mismatch Repair Deficiency (CMMRD): dietro la cute un’aggressiva sindrome con predisposizione allo sviluppo di tumori neurologici

Stefano Chiaravalli, Milano

La “constitutional mismatch repair deficiency disease” (CMMRD) è una sindrome caratterizzata dalla predisposizione allo sviluppo di neoplasie, associata a mutazioni bialleliche dei geni codificanti le proteine coinvolte nel sistema di riparazione del DNA (Mismatch Repair, MMR). Le alterazioni di tali geni (*MLH1*, *PMS2*, *MSH2* e *MSH6*) comportano un rapido accumulo di mutazioni e lo sviluppo di tumori altamente aggressivi con fenotipo ipermutante caratterizzati da una bassa risposta ai convenzionali trattamenti chemio e radioterapici. Per quanto concerne le caratteristiche fenotipiche non neoplastiche, le alterazioni più frequenti sono a carico della cute con la presenza in più del 60% dei pazienti affetti di macchie caffè-latte e aree ipo/iperpigmentate.

Le sindromi neurocardiofacioscheletriche: fenotipi correlati ad anomalie della via RAS/MAPK

Giuseppe Zampino, Roma

Le RASopatie costituiscono il gruppo più comune di condizioni non cromosomiche che riguardano lo sviluppo e la crescita, con una prevalenza stimata di 1: 1.500 nati vivi. Questi disturbi multisistemici includono la Sindrome di Noonan (NS), la Sindrome Cardio-Facio-Cutanea (CFCS), la Sindrome di Costello (CS), NS con lentiggini multiple (NSML), la Sindrome di Mazzanti (MS), la Neurofibromatosi tipo 1 (NF1), la Sindrome di Legius (LS) e un numero crescente di nuove malattie riconosciute. Tra i principali aspetti clinici che caratterizzano queste condizioni, il ritardo di apprendimento e il coinvolgimento cutaneo, associati a difficoltà nutrizionali, deficit di crescita, problemi gastrointestinali e difetti muscolo-scheletrici, rappresentano aspetti comuni con impatto sulla qualità della vita di questi pazienti. La maggior parte di queste condizioni sono geneticamente eterogenee e questo spiega l’ampia variabilità del fenotipo.

È ormai ben riconosciuto che le RASopatie sono causate da mutazioni germinali nei geni che codificano per trasduttori che mediano o controllano il segnale RAS/MAPK.

La cascata RAS/MAPK è una via di trasduzione intracellulare che trasferisce e integra i segnali dalla membrana cellulare al nucleo. Le proteine RAS sono piccole GTPasi leganti il trifosfato di guanosina (GTP)/difosfato di guanosina (GDP) che funzionano come interruttori molecolari, controllando un’importante rete di segnalazione intracellulare che, a seconda del contesto cellulare, guida diverse funzioni biologiche come la proliferazione, la migrazione, la sopravvivenza, la determinazione del destino cellulare, il differenziamento e la senescenza. Nel complesso, data la loro variabilità clinica e il coinvolgimento multisistemico, le RASopatie rappresentano un modello altamente informativo per progettare strategie di ricerca clinica.

Metabolismo dei “Very-long fatty acid”: una nuova malattia neurocutanea

Gianluca Tadini, Milano
Michela Brena, Milano

Presentiamo il caso clinico di una paziente nata collodion baby con successiva comparsa di eritema di fondo, ipercheratosi diffusa con aspetto nigricante e modesta cheratodermia palmo plantare. Nel corso degli anni sono progressivamente comparsi spots biancastri di cute sana, con progressivo aumento dimensionale e confluenza in vaste aree. Dal punto di vista neurologico esordio di ipertono degli arti inferiori con impaccio motorio.

Le analisi genetiche sono risultate negative per i geni del pannello ittiosi ed eritrocheratodermia, mentre è stata riscontrata una mutazione de novo p.Ser165Phe (c.494C>T) in eterozigosi nel gene ELOVL1: tale mutazione è associata alla sindrome IKSHD (Ichthyotic keratoderma, spasticity, hypomyelination, and dysmorphic facial features) autosomica dominante in due casi in letteratura.

Il caso clinico oggetto dei nostri studi è particolarmente interessante poiché riguarda una mutazione estremamente rara nel gene ELOVL1 (gene responsabile dell’allungamento degli acidi grassi).

Terapie “emergenti” nelle malattie neurocutanee

Veronica Saletti, Milano

Le malattie neurocutanee rappresentano un ampio gruppo di condizioni congenite eterogenee che, sebbene siano caratterizzate dal coinvolgimento della cute e del sistema nervoso, riconoscono per lo più un interessamento multisistemico. Si tratta di patologie gravate spesso da un’elevata morbidity in rapporto al coinvolgimento in particolare (ma non solo) del sistema nervoso e all’elevato rischio di sviluppo di complicanze oncologiche.

Negli ultimi anni l’individuazione dei geni causativi e dei “pathways” molecolari coinvolti, talvolta peraltro comuni a diverse condizioni, ha consentito una più approfondita comprensione dei meccanismi fisiopatologici di molte malattie neurocutanee. Ne è conseguita l’elaborazione di terapie mirate, alcune delle quali attualmente in fase pre-clinica, altre utilizzate solo in trials clinici, e altre ancora già approvate come opzioni di trattamento efficace. Scopo della presentazione è fornire una panoramica sui trattamenti “emergenti”, in fase di sperimentazione e/o di applicazione clinica.

Protocolli di monitoraggio nelle Neurofibromatosi e nelle Rasopatie

Claudia Santoro, Napoli

La Neurofibromatosi di tipo 1 appartiene alle malattie neurocutanee così come la Neurofibromatosi di tipo 2, la Sclerosi Tuberosa e la sindrome di Sturge-Weber per il coinvolgimento della cute e del sistema nervoso. La NF1 però appartiene anche al gruppo di patologie definito RASopatie, perché le mutazioni causative cadono in geni che codificano proteine con un ruolo nella via di segnale RAS/MAPkinasi.

Nonostante le malattie neurocutanee e le RASopatie condividano alcune caratteristiche cliniche, ognuna di esse si differenzia per particolari caratteristiche cliniche, alcune patologiche, decorso, rischio oncologico ed età di insorgenza.

Per questo le linee guida e i protocolli diagnostico-terapeutici sono stilati per ciascuna singola patologia.

La NF1 è sicuramente la più frequente malattia ereditaria neurocutanea con un’incidenza stimata in circa 1:2500-3000 senza distinzione di razza, sesso o etnia. Caratteristica della NF1 è l’estrema variabilità delle manifestazioni cliniche (espressività della malattia) anche in relazione alle specifiche mutazioni familiari (correlazione genotipo-fenotipo). Questo dato rende impossibile predire quali saranno gli elementi clinicamente rilevanti per ciascun paziente ed è, pertanto, fondamentale la presa in carico e il follow-up multidisciplinare specifico e personalizzato.

Il follow-up comprende un Case manager: Pediatri di Famiglia, dermatologi; un disease Manager: Pediatra con interesse in genetica e/o Neurologo; un Team Multidisciplinare: Pediatra, Cardiologo, Endocrinologo, Chirurgo plastico, Neurologo, Neuropsichiatra Infantile, Logopedista, Psicologo, Ortopedico, Fisiatra, Odontoiatra, Ortodontista, Oculista, Dermatologo, Radiologo, Neurochirurgo.

Si farà un excursus sulle linee guida disponibili per il suo follow up, come quelle esistenti per altre RASopatie.

Trattamento dei disordini neuro-evolutivi nella NF1

Valeria Tessarollo, Milano

Fra le complicanze più comuni dell’NF1 vi sono sintomi neuropsichiatrici quali disturbi del comportamento e deficit più o meno severi a carico di diverse funzioni cognitive, in particolare a carico del sistema attentivo e delle funzioni esecutive. Il fenotipo cognitivo dell’NF1 risulta pertanto spesso sovrapponibile a quello dell’ADHD tanto che la prevalenza di ADHD nei pazienti con NF1 è stimata del 30-50%, ben più alta di quella della popolazione generale (3-5%).

Non vi è ancora un’opinione condivisa rispetto al fatto che in questi pazienti l’ADHD sia effettivamente un disturbo specifico in comorbidità o se, piuttosto, non rappresenti un fenotipo neuropsichiatrico della patologia genetica. Attraverso la presentazione di un caso clinico verranno approfonditi alcuni aspetti dei quadri di comorbidità NF1 e ADHD, in particolare rispetto alla terapia e all’utilizzo del metilfenidato, farmaco principe per la cura dei sintomi dell’ADHD, anche alla luce della letteratura scientifica disponibile.

Inibitori di MEK nella NF1

Irene Bruno, Trieste

La Neurofibromatosi 1 è una malattia neurocutanea che, tra le varie caratteristiche, predispone allo sviluppo di tumori benigni e maligni durante tutto l’arco della vita. Le neoplasie benigne più comuni sono i neurofibromi cutanei, i neurofibromi plessiformi e i gliomi a basso grado delle vie ottiche. La NF1 è dovuta alla perdita della neurofibromina, una RAS/GAP proteina, regolatore negativo della via metabolica di RAS. La perdita della neurofibromina esita in una attivazione della cascata RAS/MAPK, con conseguente formazione di tumori.

Vi sono ormai molteplici evidenze che i farmaci che bloccano questa cascata metabolica inibendo MEK, siano efficaci e utili nell’arrestare la crescita e nel ridurre le dimensioni dei neurofibromi plessiformi e dei gliomi a basso grado. La relazione di oggi verterà in particolare sulla descrizione di efficacia e sicurezza del Selumetinib, il principale MEK inibitore per la NF1, in base ai dati della letteratura e in base all’esperienza maturata nel nostro centro.

Dal monitoraggio del neurofibroma plessiforme al trattamento del MPNST

Marco Moscatelli, Milano
Stefano Chiaravalli, Milano

I neurofibromi plessiformi (PNs) sono tumori benigni della guaina dei nervi periferici (PNSTs) presenti in circa il 50% della popolazione NF1 e con un rischio cumulativo del 15.8% di trasformarsi in tumori maligni (MPNSTs) lungo l’arco della vita. È necessario monitorare nel tempo i PNs per poter intervenire tempestivamente ai primi segni di degenerazione maligna.

La RM è la metodica di scelta, sensibile e riproducibile, per misurare variazioni nei PNs. Vengono normalmente usate sequenze T2 con soppressione del grasso per migliorare il contrasto tra il tessuto neurofibromatoso e il tessuto adiposo sottocutaneo adiacente. L’impiego di sequenze 3D permette di misurare con precisione il volume della lesione da parametrare. Al momento non ci sono segni radiologici che individuino univocamente l’evoluzione maligna di un PN. Le dimensioni, l’eterogeneità dell’enhancement dopo mdc, la presenza di edema peri-lesionale e degenerazione cistica della lesione vengono comunemente considerati “red flags” radiologici per una potenziale degenerazione maligna del PN. Recentemente si stanno accumulando sempre maggiori evidenze che i neurofibromi non rappresentino un gruppo omogeneo di lesioni. Le lesioni nodulari discrete (NDLs) vengono definite come lesioni, ben delineate, incapsulate, superiori a 3 cm e senza “central dot sign” che si presentano al di fuori di un PN. Tali lesioni presentano un profilo biologico differente e potrebbero rappresentare aree ad elevato potenziale di malignità. Durante la relazione verranno presentati alcuni casi clinici che mostreranno gli aspetti salienti della semeiotica radiologica dei PNs, NDLs e MPNSTs.

Inibitori del VGF (bevacizumab) nella NF2

Andrea D. Praticò, Catania

La neurofibromatosi tipo 2 (NF2) è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante (MIM # 101000; ORPHA:637) caratterizzata da: 1) schwannomi bilaterali del (VIII) nervo acustico/vestibolare; 2) cataratta giovanile e/o amartomi retinici; 3) schwannomi a carico dei nervi periferici e dei nervi cranici; 4) tumori multipli del sistema nervoso centrale (es., meningiomi, ependimomi); 5) lesioni cutanee: a) placche NF2 (schwannomi cutanei) e b) (poche) macchie caffelatte; e 6) malformazioni cerebrali dello sviluppo corticale. La forma classica (forma di Gardner), esordisce nel giovane adulto (20-30 anni d’età) con schwannomi bilaterali del nervo acustico/vestibolare (diminuzione/perdita progressiva dell’udito, tinnito, vertigini) e/o più raramente con manifestazioni da (altri) tumori del sistema nervoso centrale e/o periferico.

maln età pediatrica il fenotipo è, generalmente, più grave (forma di Wishart): per primi compaiono abitualmente i tumori del sistema nervoso centrale in assenza di schwannomi vestibolari; si possono avere macchie caffelatte (di forma più irregolare e colore più chiaro rispetto alla Neurofibromatosi tipo 1) e placche NF2 e solo dopo anni i tumori del nervo cranico VIII e di altri nervi cranici.

Esiste anche una forma “congenita” ad esordio nei primi giorni/mesi di vita, con schwannomi vestibolari di piccole dimensioni (stabili nel tempo: anche per anni/decenni ma con improvvisa e rapida progressione) e numerose placche NF2; in questa forma le altre manifestazioni (es. meningiomi, altri tumori, altri schwannomi) sono spesso più gravi e progressive.

Il gene responsabile è localizzato sul cromosoma 22q12.1 e codifica per una proteina conosciuta come schwannomina o merlina (proteine del tipo moesina-ezrina-radixina/ERM) e ha funzioni di regolazione della crescita e del rimodellamento cellulare (soppressione della tumorigenesi).

Vi sono, infine, forme di NF2 a mosaico.

Negli ultimi anni, accanto alle tradizionali terapie chirurgiche e/o radioterapiche sono stati impiegati diversi farmaci “biologici” (es., Lapatinib, Erlotinib, Everolimus, Picropodophyllin, OSU.03012, Imatinib, Sorafenib) e tra questi gli (anticorpi monoclonali) inibitori del fattore di crescita vascolare VGF (Bevacizumab) con effetti di riduzione/arresto della crescita dei tipici tumori NF2, in particolare quelli dell’VIII nervo cranico, e con effetti collaterali generalmente di modesta entità, seppure sono stati segnalati casi di alterazioni della funzionalità renale e della coagulazione (sanguinamento), nausea e dolore addominale.

Inibitori di mTOR/TORC1 (everolimus) nella Sclerosi Tuberosa

Romina Moavero, Roma

La Sclerosi Tuberosa è una condizione genetica autosomica dominante ad espressione variabile e caratterizzata dalla presenza di amartomi in diversi organi e tessuti, tra cui sistema nervoso centrale, occhio, cuore, cute, reni, polmoni e fegato. Le mutazioni dei geni oncosoppressori *TSC1* e *TSC2* determinano una iperattività di mTOR (mammalian target of rapamycin). Anche se la Sclerosi Tuberosa è una patologia sistemica, il sistema nervoso centrale è coinvolto nella quasi totalità dei casi (85-90% dei bambini e adolescenti). Questo porta a manifestazioni quali epilessia (66-93% dei pazienti con ST), noduli subependimali (SENs; 90-100%), astrocitomi subependimali a cellule giganti (SEGAs; 5-20%), disabilità cognitiva (44-64%) e autismo.

Nel corso dell’ultima decade sono stati compiuti numerosi passi avanti nella comprensione della fisiopatologia molecolare della Sclerosi Tuberosa e, di conseguenza, nell’identificazione e sviluppo di agenti specifici per questa patologia. Considerato che l’anomalia alla base della Sclerosi Tuberosa è l’iperattivazione di mTOR, la possibilità di bloccare questo pathway è stata studiata approfonditamente. Gli inibitori mTOR sono infatti stati studiati in primis come alternativa alla neurochirurgia per i SEGA correlati alla Sclerosi Tuberosa, ma la loro efficacia è stata poi dimostrata anche negli angiomiolipomi renali e nell’epilessia. Attualmente l’everolimus è l’unico inibitore mTOR approvato per tali indicazioni, e gli studi di fase 3 hanno dimostrato un accettabile profilo di tollerabilità. L’everolimus è in grado di agire su tutto lo spettro delle manifestazioni associate alla Sclerosi Tuberosa comportandosi quindi come terapia sistemica, riducendo il rischio di crescita delle lesioni e riducendo pertanto le complicitanze anche per la vita del paziente. I modelli animali hanno evidenziato una possibile azione “disease modifying” con la possibile prevenzione di epilessia e miglioramento del neurosviluppo, suggerendo pertanto una azione antiepilettogenica.

Trattamento farmacologico della sindrome di Sturge-Weber

Margherita Mancardi, Genova

La sindrome di Sturge-Weber è una sindrome neurocutanea che si verifica in 1 su 50.000 persone, causata da una mutazione somatica nel gene *GNAQ1*. In una percentuale variabile di casi, a seconda della distribuzione sul viso della malformazione capillaro-venosa (detta nevo rosso-vino), tipica della sindrome, è presente una malformazione capillaro-venosa leptomenigea associata a displasia della citoarchitettonica neuronale sottostante che determina una complessa sintomatologia neurologica e malformazione vascolare della coroide retinica associata a glaucoma. Lo spettro delle manifestazioni neurologiche associate alla Sindrome è molto variabile, da epilessie focali farmacoresistenti associate a normale sviluppo psicomotorio in assenza di altre manifestazioni a quadri gravi e complessi con eventi stroke-like ricorrenti, possibile farmacoresistenza e disabilità cognitivo-motoria.

La terapia farmacologica delle manifestazioni neuropsichiatriche associate alla sindrome di Sturge-Weber è sintomatica. Si tratta principalmente di antiepilettici e antiemicranici, con possibilità di complesse politerapie nei soggetti con forme gravi.

Alcuni studi riportano l’efficacia dell’acido acetilsalicilico nel determinare una minor ricorrenza di eventi neurologici recidivanti associati alla sindrome, in relazione a una migliore vascolarizzazione locale, tuttavia esistono controversie sul suo utilizzo.

Chance terapeutiche nello spettro Proteus/PROS (anomalie della via AKT/MTOR)

Chiara Leoni, Roma

Le sindromi da iperaccrescimento a mosaico dovute a mutazioni dei geni *AKT* (Sindrome di Proteus) e *PIK3CA* (spettro PROS) rappresentano un gruppo molto eterogeneo di condizioni caratterizzate dalla crescita progressiva e sproporzionata di vari tessuti (vascolare, cutaneo, muscolare, osseo). Le varianti patogene di *AKT* e *PIK3CA* che sottendono queste sindromi, sono somatiche come nel cancro. Questa evidenza, ha aperto nuovi scenari possibili in termini di target therapy e medicina personalizzata attraverso l’uso di farmaci “repurposed” dall’oncologia. Tra questi, vi sono diversi inibitori di PIK3CA come l’Alpelisib (un inibitore PIK3CA alfa-specifico, BYL719) recentemente utilizzato con successo in uno studio compassionevole in una coorte di pazienti affetti da grave quadro clinico dello spettro PROS; Mirasertib (ARQ 092), un inibitore allosterico orale di pan-AKT che ha dimostrato efficacia in diversi case report di pazienti affetti da sindrome di Proteus e la rapamicina, il più noto inibitore di mTOR, recentemente emerso come opzione di trattamento efficace nelle anomalie vascolari/linfatiche e alcune sindromi da iperaccrescimento.

INFORMAZIONI PER I PARTECIPANTI

Il corso si svolgerà interamente online (FAD sincrona):

partecipazione a sessioni formative remote attraverso una piattaforma multimediale dedicata (webinar), fruibile in diretta tramite connessione a internet. La sincronicità della partecipazione prevede il collegamento dei discenti agli orari prestabiliti dal programma formativo e garantisce un buon livello di interazione tra i docenti/moderatori e i discenti i quali possono richiedere di intervenire tramite domande scritte (chat dedicata).

La presenza dei discenti viene rilevata attraverso la registrazione degli accessi alla piattaforma durante le sessioni di formazione.

Il corso verrà registrato e reso disponibile in modalità asincrona nei 3 giorni successivi la fine del corso.

Iscrizione e attestato di partecipazione

Ricordiamo che l'iscrizione comprende:

- la partecipazione alle sessioni del Corso
- il materiale didattico
- l'attestato di partecipazione e la ricevuta di pagamento che saranno reperibili in formato elettronico all'interno del proprio account sul sito www.fondazione-mariani.org

Obiettivo formativo:

Documentazione clinica, percorsi clinico-assistenziali/diagnostici/riabilitativi, profili di assistenza - profili di cura.

ECM - EDUCAZIONE CONTINUA IN MEDICINA

Il Corso è stato accreditato per: Medici, Biologi, Infermieri, Infermieri Pediatrici e Psicologi, e dà diritto a 12 crediti.

Si ricorda che per poter ricevere i crediti è obbligatorio che sia certificata la presenza di partecipazione al 90% delle sessioni e venga compilato il test di apprendimento ECM che sarà somministrato online e dovrà essere completato entro 3 giorni dalla fine del corso. Ogni partecipante avrà a disposizione 5 tentativi con doppia randomizzazione (dopo ogni tentativo l'ordine di presentazione delle domande verrà modificato automaticamente). Ai fini dell'ottenimento dei crediti l'esito dovrà essere superiore al 75%.

Modifiche al programma

La Fondazione Mariani si riserva il diritto di modificare il programma per esigenze scientifiche o organizzative.



WWW.FONDAZIONE-MARIANI.ORG

