

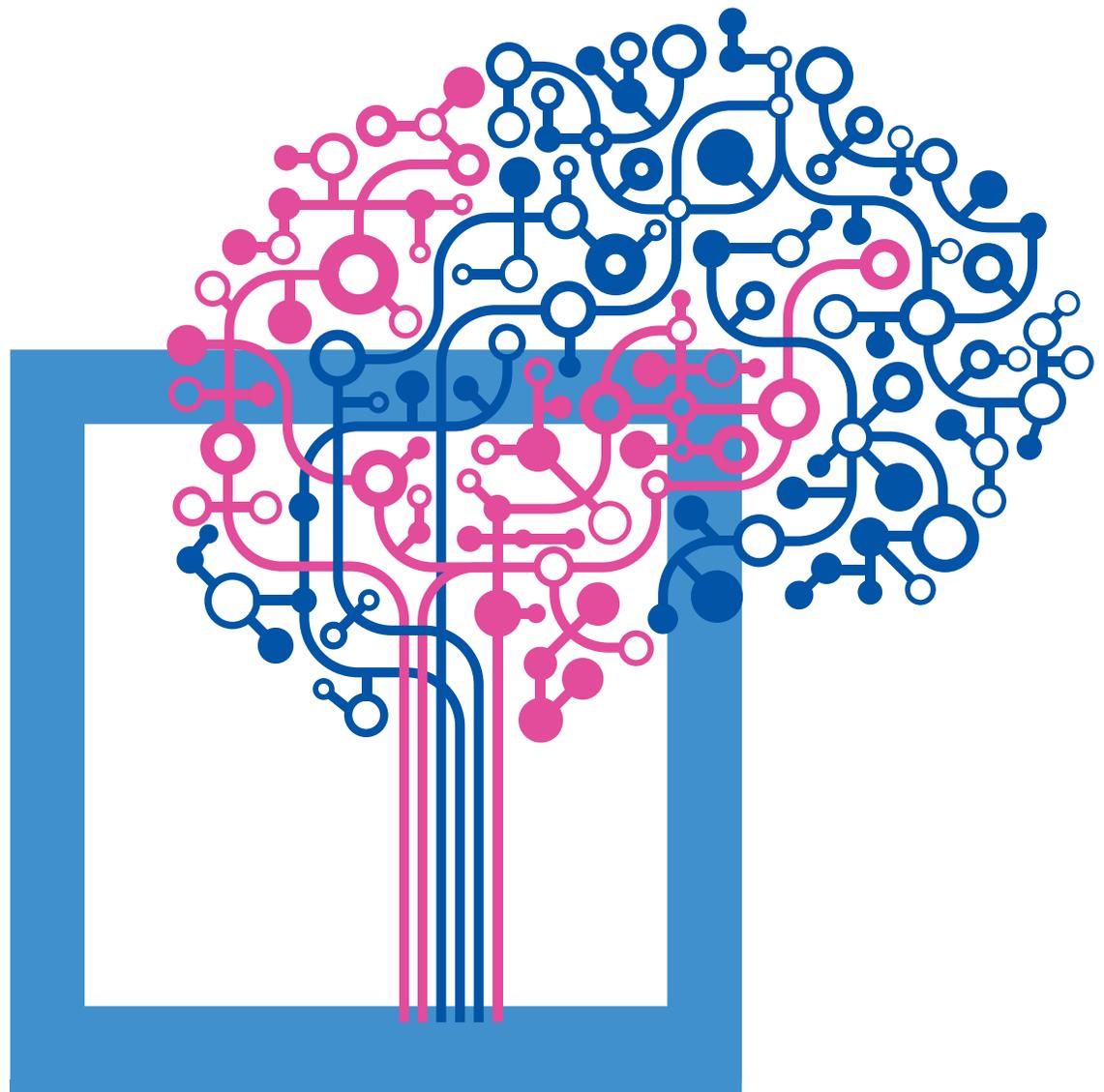


FONDAZIONE  
MARIANI

con i bambini per la neurologia infantile

XXXIII Corso di aggiornamento  
/ ROMA / 23-25 marzo 2023  
Starhotels Metropole

**Malattie neurocutanee comuni e rare:  
come riconoscerle, cosa sapere,  
come e quando intervenire, come fare “rete”**







con i bambini per la neurologia infantile

XXXIII Corso di aggiornamento

**Malattie neurocutanee comuni e rare:  
come riconoscerle, cosa sapere, come e quando intervenire, come fare “rete”**

Roma, Starhotels Metropole  
23-25 marzo 2023

*in collaborazione con*



*con il patrocinio di*



**Direttori del Corso**

Veronica Saletti  
Centro Fondazione Mariani per le  
Disabilità complesse  
SC Neuropsichiatria Infantile 2  
Epilettologia e Neurologia dello  
Sviluppo  
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico  
C. Besta, Milano

Martino Ruggieri  
Dipartimento di Medicina Clinica e  
Sperimentale  
UOC di Clinica Pediatrica  
AOU Policlinico, PO "G. Rodolico"  
Università degli Studi di Catania

**Comitato Scientifico**

Tiziana Granata  
Centro Fondazione Mariani per le  
Disabilità complesse  
SC Neuropsichiatria Infantile 2  
Epilettologia e Neurologia dello  
Sviluppo  
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico  
C. Besta, Milano

Daria Riva  
Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani,  
Milano  
Fondazione TOG Onlus, Milano  
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico  
C. Besta, Milano

Fabio Sereni  
Università degli Studi di Milano  
Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani  
Milano

**Segreteria Scientifica**

Silvia Esposito  
Centro Fondazione Mariani per le  
Disabilità complesse  
SC Neuropsichiatria Infantile 2  
Epilettologia e Neurologia dello  
Sviluppo  
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico  
C. Besta, Milano

Rossana Bucci  
Centro Fondazione Mariani per le  
Disabilità complesse  
SC Neuropsichiatria Infantile 2  
Epilettologia e Neurologia dello  
Sviluppo  
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico  
C. Besta, Milano

Andrea D. Praticò  
Dipartimento di Medicina Clinica e  
Sperimentale  
UOC di Clinica Pediatrica  
AOU Policlinico, PO "G. Rodolico"  
Università degli Studi di Catania

**STAFF FONDAZIONE MARIANI****Coordinamento e organizzazione**

Lucia Confalonieri  
Anna Illari

**Informazioni e iscrizioni**

Cristina Giovanola  
Marina Antonioli

**Comunicazione e promozione**

Renata Brizzi  
Samuele Spinelli  
Chiara Iannone

**Pubblicazioni**

Valeria Basilico

Le sindromi 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 sindromi 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, mTORpatie 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.

Gli obiettivi primari del corso consistono pertanto nella proposta e condivisione con specialisti di diversa estrazione, di una nuova classificazione delle sindromi neurocutanee; inoltre, nell'aggiornamento rispetto alle novità della ricerca sia nel campo della diagnostica che della terapia, non solo delle sindromi neurocutanee più comuni, ma anche di quelle più rare e di più recente descrizione.

Il programma desidera suscitare l'interesse sia degli "addetti ai lavori", sia degli specialisti che, pur non operando all'interno di centri di riferimento, nella loro pratica clinica si confrontano con i pazienti affetti da tali patologie.

Al fine di raggiungere gli obiettivi primari, il corso combinerà lezioni frontali e sessioni interattive di

discussione di casi didattici presentati dai partecipanti. Obiettivo secondario del corso è il riconoscimento di una "rete multidisciplinare" di specialisti distribuiti sul territorio nazionale che possa operare in sinergia e collaborazione non solo nella pratica clinica, ma anche nei campi di ricerca delle sindromi neurocutanee, e in particolare per quelle più rare con elaborazione di registri di patologia.

**giovedì 23 marzo 2023**

ore 9.30

**Registrazione partecipanti**

ore 10.30

**Saluti Dott. Lodovico Barassi**  
**Presidente Fondazione Mariani, Milano**

**Saluti Prof. Giuseppe Lauria Pinter**  
**Direttore Scientifico Fondazione**  
**IRCCS Istituto Neurologico C. Besta**  
**Milano**

***Aspetti generali***

**Moderatore**

Antonio Percesepe, Parma  
Veronica Saletti, Milano

ore 10.45

***Lectio magistralis***

**Overview: origini, eponimi e nuova**  
**classificazione delle sindromi**  
**neurocutanee**

Martino Ruggieri, Catania

ore 11.15

**Problemi assistenziali delle sindromi**  
**neurocutanee: dal punto di vista del**  
**medico e delle persone affette**

Federica Natacci, Milano  
Rappresentanti delle Associazioni  
delle famiglie (ANF, ANANAS, LINFA,  
NF2, AST, AIMP, Naevus Italia ODV,  
SturgeWeberItalia)

ore 12.00

**Disordini del neurosviluppo nelle**  
**sindromi neurocutanee**

Paolo Curatolo, Roma

ore 12.30

**Reti e registri nazionali ed europei**

Maurizio Genuardi, Roma

13.00

**Discussione interattiva e proposte di**  
**Rete**

ore 13.15

**Lunch**

***Le Neurofibromatosi e le***  
***Schwannomatosi: aspetti diagnostici***

**Moderatori**

Manila Antonelli, Roma  
Alessandro De Luca, Roma

ore 14.30

**NF1 e forme correlate: nuovi criteri**  
**diagnostici, correlazioni genotipo-**  
**fenotipo e diagnosi differenziale**

Eva Trevisson, Padova

ore 15.00

**Schwannomatosi correlata al gene**  
**NF2 e non correlata al gene NF2:**  
**nuova classificazione, diagnosi**  
**genetica, manifestazioni oncologiche**  
**e correlazioni genotipo-fenotipo**

Laura Papi, Firenze

ore 15.30

**Coffee break**

ore 16.00

**Discussione interattiva di casi clinici**  
**didattici: quando la diagnosi non è**  
**scontata**

*Coordinatore:* Antonio Percesepe,  
Parma

Benedetta Bortolato, Padova

Chiara Canciani, Padova

Silvia Esposito, Milano

Federico Grilli, Milano

Manuela Lo Bianco, Catania

Gioia Mastromoro, Roma

Gianluca Piccolo, Genova

Giulia Vitetta, Parma

ore 18.30

**Chiusura della giornata**

venerdì 24 marzo

***Le Neurofibromatosi e le Schwannomatosi: aspetti terapeutici***

**Moderatori**

Antonella Cacchione, Roma  
Claudia Milanaccio, Genova

ore 8.30

**Rischio oncologico e nuove linee guida assistenziali nella NF1**

Enrico Opocher, Padova

ore 9

**Nuove terapie mediche nella NF1 in età pediatrica**

Veronica Saletti, Milano

ore 9.30

**Esperienza di trattamento con inibitori di MEK nella NF1 in età pediatrica**

Irene Bruno, Trieste

ore 10

**Nuove terapie mediche nelle Schwannomatosi correlate al gene NF2**

Marica Eoli, Milano

ore 10.30

**Coffee break**

ore 11.00

**Indicazioni e approccio chirurgico ai tumori del sistema nervoso centrale nelle Schwannomatosi correlate al gene NF2**

Marco Saini, Milano

ore 11.30

**Indicazioni e approccio chirurgico ai tumori del sistema nervoso periferico nelle Neurofibromatosi e nelle Schwannomatosi**

Vittoria Nazzi, Milano

ore 12

**Tavola rotonda di Consensus per l'imaging nella diagnosi e nel monitoraggio delle Neurofibromatosi e Schwannomatosi**

*Coordinatore:*

Veronica Saletti, Milano  
Animatore e discussant:  
Bruno Bernardi, Bologna  
Luisa Chiapparini, Pavia  
Marco Moscatelli, Milano  
Stefano Palmucci, Catania  
Mariasavina Severino, Genova  
Fabio Triulzi, Milano

ore 13

**Lunch**

***Altre sindromi neurocutanee con predisposizione allo sviluppo di tumori***

**Moderatori**

Tiziana Granata, Milano  
Francesca La Briola, Milano

ore 14

**Sclerosi tuberosa: nuovi criteri diagnostici e linee guida assistenziali**

Andrea D. Praticò, Catania

ore 14.30

**Sclerosi tuberosa: aspetti genetici**

Angela Peron, Firenze

ore 15

**Sclerosi tuberosa: nuove terapie mediche**

Romina Moavero, Roma

ore 15.30

**Sindrome di Gorlin Goltz**

Emanuele Miraglia, Frascati (RM)

ore 16

**Coffee Break**

ore 16.30

**Tavola rotonda di Consensus per l'imaging nella diagnosi e nel monitoraggio della Sclerosi tuberosa e delle altre sindromi neurocutanee con predisposizione allo sviluppo dei tumori**

*Coordinatore:*

Martino Ruggieri, Catania  
Animatore e discussant:  
Bruno Bernardi, Bologna  
Luisa Chiapparini, Pavia  
Marco Moscatelli, Milano  
Stefano Palmucci, Catania  
Mariasavina Severino, Genova  
Fabio Triulzi, Milano

ore 17.30

**Discussione interattiva di casi clinici didattici: quando la diagnosi e il trattamento sono complessi e non scontati**

*Coordinatore:*

Antonio Percesepe, Parma  
Mattia Comella, Catania  
Tiziana Granata, Milano  
Francesca La Briola, Milano  
Angela Peron, Firenze  
Gianluca Piccolo, Genova

ore 18.30

**Chiusura della giornata**

**sabato 25 marzo**

***Sindromi neurocutanee con malformazioni e tumori vascolari***

**Moderatori**

Gianluca Tadini, Milano  
Alessandro Mussa, Torino

ore 8.30

**Overlapping molecolari delle sindromi neurocutanee con malformazioni vascolari**

Nicoletta Resta, Bari

ore 9.00

**Sindrome di Sturge-Weber e fenotipi correlati**

Maria Chiara Consentino, Catania

ore 9.30

**Sindrome di Sturge-Weber: aspetti neurologici e novità terapeutiche**

Margherita Mancardi, Genova

ore 10

**Malattia di von Hippel-Lindau: nuova classificazione e linee guida assistenziali**

Angela Mastronuzzi, Roma

ore 10.30

**Coffee break**

ore 11

**Indicazioni e trattamento delle malformazioni e dei tumori vascolari periferici**

Vittoria Baraldini, Milano

ore 11.30

**Neurochirurgia delle malformazioni e dei tumori vascolari nelle sindromi neurocutanee**

Francesco Acerbi, Milano

ore 12

**Tavola rotonda di Consensus per l'imaging nelle sindromi neurocutanee con malformazioni e tumori vascolari (escluse le Neurofibromatosi)**

*Coordinatore:*

Francesco Acerbi, Milano

*Animatore e discussant:*

Bruno Bernardi, Bologna

Luisa Chiapparini, Pavia

Marco Moscatelli, Milano

Stefano Palmucci, Catania

Mariasavina Severino, Genova

Fabio Triulzi, Milano

ore 13

**Lunch**

***Altre sindromi neurocutanee a mosaico***

**Moderatori**

Andrea Santangelo, Pisa  
Martino Ruggieri, Catania

ore 14

**Overview delle sindromi neurocutanee a mosaico**

Gianluca Tadini, Milano

ore 14.30

**Diagnosi genetica appropriata per suggerire approcci terapeutici personalizzati nell'Incontinentia Pigmenti**

Francesca Fusco, Napoli

ore 15.00

**Sindromi Proteus e PROS: spettro fenotipico e trattamento**

Alessandro Mussa, Torino

Chiara Leoni, Valentina Trevisan, Roma

ore 15.30

**Discussione interattiva di casi clinici didattici: quando la diagnosi differenziale e il trattamento sono complessi e non scontati**

*Coordinatore:*

Gianluca Tadini, Milano

Michela Brena, Milano

Rossana Bucci, Milano

Silvia Esposito, Milano

Andrea Santangelo, Pisa

ore 16.30

**Chiusura del corso**

**Test di apprendimento ECM online da completare entro tre giorni dalla fine del corso**

## RELATORI E MODERATORI

### **Acerbi Francesco**

SC Neurochirurgia 2 - Neurochirurgia Vascolare e del Basicranio  
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

### **Antonelli Manila**

Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomo-Patologiche  
Sapienza Università di Roma

### **Baraldini Vittoria**

UO Chirurgia delle Malformazioni Vascolari  
PO "Vittore Buzzi", ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano

### **Bernardi Bruno**

Neuroradiologia  
Istituto Madre Fortunata Toniolo Bologna

### **Bortolato Benedetta**

Scuola di Specializzazione in Pediatria Azienda Ospedaliera-Universitaria di Padova

### **Brena Michela**

SSD Dermatologia Pediatrica  
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

### **Bruno Irene**

Unità Malattie Metaboliche e Rare  
IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo Trieste

### **Bucci Rossana**

Centro Fondazione Mariani per le Disabilità complesse  
SC Neuropsichiatria Infantile 2 Epilettologia e Neurologia dello Sviluppo  
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

### **Cacchione Antonella**

Dipartimento di Oncoematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico  
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù Roma

### **Canciani Chiara**

Genetica Medica  
Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino (DSB)  
Università di Padova

### **Chiapparini Luisa**

UOC Radiologia Diagnostica - Neuroradiologia  
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

### **Comella Mattia**

Scuola di Specializzazione in Pediatria  
UOC di Oncoematologia Pediatrica  
AOU Policlinico, PO "G. Rodolico"  
Università degli Studi di Catania

### **Consentino Maria Chiara**

Scuola di Specializzazione in Pediatria  
UOC di Clinica Pediatrica  
AOU Policlinico, PO "G. Rodolico"  
Università degli Studi di Catania

### **Curatolo Paolo**

UOC Neuropsichiatria Infantile  
Dipartimento di Neuroscienze  
Università degli Studi Tor Vergata, Roma

### **De Luca Alessandro**

Divisione di Genetica Medica  
Istituto CSS-Mendel, Roma  
Fondazione Casa Sollievo della Sofferenza  
San Giovanni Rotondo (FG)

### **Eoli Marica**

UO Neuroncologia Molecolare  
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

### **Esposito Silvia**

Centro Fondazione Mariani per le Disabilità complesse  
SC Neuropsichiatria Infantile 2 Epilettologia e Neurologia dello Sviluppo  
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

### **Fusco Francesca**

Istituto di Genetica e Biofisica  
"Adriano Buzzati-Traverso" CNR Napoli

### **Genuardi Maurizio**

UOC Genetica Medica  
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS  
Dipartimento di Scienze della Vita e Sanità Pubblica Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

**Grilli Federico**

SSD Genetica Medica  
Fondazione IRCCS Ca' Granda  
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

**Granata Tiziana**

Centro Fondazione Mariani per le  
Disabilità complesse  
SC Neuropsichiatria Infantile 2  
Epilettologia e Neurologia dello  
Sviluppo  
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico  
C. Besta, Milano

**La Briola Francesca**

SC Neurologia Età Evolutiva  
Centro Regionale Epilessia  
ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San  
Paolo, Milano

**Leoni Chiara**

Centro Malattie Rare e Difetti Congeniti  
Dipartimento per la Salute della Donna,  
del Bambino e di Sanità Pubblica  
Fondazione Policlinico Universitario A.  
Gemelli IRCCS, Roma

**Lo Bianco Manuela**

Scuola di Specializzazione in Pediatria  
UOC di Clinica Pediatrica  
AOU Policlinico, PO "G. Rodolico"  
Università degli Studi di Catania

**Mancardi Margherita**

Unità di Neuropsichiatria, Centro  
Epilessia  
IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

**Mastromoro Gioia**

Scuola di specializzazione in Genetica  
Sapienza Università di Roma

**Mastronuzzi Angela**

SSD Neuro-Oncologia  
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù  
Roma

**Milanaccio Claudia**

UOSD Neuro-Oncologia Pediatrica  
IRCCS Istituto Giannina Gaslini  
Genova

**Miraglia Emanuele**

Dermatologia Pediatrica  
Ospedale San Sebastiano  
Frascati (RM)

**Moavero Romina**

UOC Neurologia  
Università degli Studi di Roma Tor  
Vergata  
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù  
Roma

**Moscatelli Marco**

SC Neuroradiologia  
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico  
C. Besta, Milano

**Mussa Alessandro**

Dipartimento di Scienze della Sanità  
Pubblica e Pediatriche  
AOU Città della Salute e della Scienza di  
Torino - Ospedale Regina Margherita  
Università degli Studi di Torino

**Natacci Federica**

UOD Genetica Medica  
Fondazione IRCCS Cà Granda  
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

**Nazzi Vittoria**

SSD Neurochirurgia Funzionale  
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico  
C. Besta, Milano

**Opocher Enrico**

Onco-ematologia Pediatrica e Trapianto  
di Cellule Ematopoietiche  
Azienda Ospedaliera-Universitaria di  
Padova

**Palmucci Stefano**

UOC Radiologia I  
AOU Policlinico, PO "G. Rodolico"  
Università degli Studi di Catania

**Papi Laura**

Dipartimento di Scienze Biomediche  
Sperimentali e Cliniche, Università di  
Firenze  
Azienda Ospedaliero Universitaria  
Careggi, Firenze

**Percesepe Antonio**

Genetica Medica  
Dipartimento di Medicina e Chirurgia  
Università di Parma

**Peron Angela**

SOC Genetica Medica, AOU Meyer  
IRCCS  
Dipartimento di Scienze Biomediche,  
Sperimentali e Cliniche "Mario Serio"  
Università degli Studi di Firenze

**Piccolo Gianluca**

UOSD Neuro-Oncologia  
IRCCS Istituto G. Gaslini  
DINOGLI, Università degli Studi di  
Genova

**Praticò Andrea D.**

Dipartimento di Medicina Clinica e  
Sperimentale  
UOC di Clinica Pediatrica  
AOU Policlinico, PO "G. Rodolico"  
Università degli Studi di Catania

**Resta Nicoletta**

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

**Vitetta Giulia**

Scuola di specializzazione in Genetica  
Medica  
Università di Bologna

**Ruggieri Martino**

Dipartimento di Medicina Clinica e  
Sperimentale  
UOC di Clinica Pediatrica  
AOU Policlinico, PO "G. Rodolico"  
Università degli Studi di Catania

**Saini Marco**

SC Neurochirurgia 2 - Neurochirurgia  
Vascolare e del Basicranio  
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico  
C. Besta, Milano

**Saletti Veronica**

Centro Fondazione Mariani per le  
Disabilità complesse  
SC Neuropsichiatria Infantile 2  
Epilettologia e Neurologia dello  
Sviluppo  
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico  
C. Besta, Milano

**Santangelo Andrea**

Scuola di Specializzazione in Pediatria  
Ospedale Santa Chiara  
Università di Pisa

**Severino Mariasavina**

Neuroradiologia  
IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

**Tadini Gianluca**

UOSD Dermatologia Pediatrica  
Fondazione IRCCS Ca' Granda  
Ospedale Maggiore Policlinico  
Università degli Studi di Milano

**Trevisan Valentina**

Centro Malattie Rare e Difetti Congeniti  
Dipartimento per la Salute della Donna,  
del Bambino e di Sanità Pubblica  
Fondazione Policlinico Universitario A.  
Gemelli IRCCS, Roma

**Trevisson Eva**

Genetica Medica  
Dipartimento di Salute della Donna e del  
Bambino (DSB)  
Università di Padova

**Triulzi Fabio Maria**

SC Neuroradiologia  
Fondazione IRCCS Cà Granda  
Ospedale Maggiore Policlinico  
Università degli Studi di Milano

## ABSTRACT

### Overview: origini, eponimi e nuova classificazione delle sindromi neurocutanee

Martino Ruggieri, Catania

Il termine sindromi neurocutanee fu impiegato negli anni '30, dai neurologi e psichiatri americani *Yakovlev e Guthrie*, per delle "... *malattie congenite con coinvolgimento cutaneo e neurologico...*". Nello stesso periodo, il neuropatologo belga van Bogaert, chiamava tali condizioni "displasie congenite neuroectodermiche". Queste stesse affezioni, nel 1923, erano state definite, dall'oftalmologo olandese *van der Hoeve*, come "*facomatosi*" [dal greco antico "Φακος" = "punto" o "macchia"]. Il neuropediatra americano *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 genetiche, 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., occhio, cuore, vasi, rene, polmone, apparato gastrointestinale, ossa, sistema endocrino. 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/cascate metaboliche (intra- ed extra-cellulari) comuni a diverse tra queste condizioni (es., RAS, Merlina, mTOR, PI3K/AKT, GNAQ, MAK/MAPK, PTEN): 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 Schwannomatosi correlata al gene NF2/MERLINA; everolimus nella Sclerosi tuberosa; inibitori di Akt nelle sindromi con iperaccrescimento). La lettura, dopo un excursus storico che inizia dalla preistoria e dai grandi regni antichi, 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.

### Problemi assistenziali delle sindromi neurocutanee: dal punto di vista del medico e delle persone affette

Federica Natacci, Milano

La definizione di sindromi neurocutanee racchiude un insieme di condizioni cliniche rare, su base genetica, caratterizzate nella maggior parte dei casi da coinvolgimento sistemico, con possibili complicanze multiorgano. Si tratta di condizioni croniche con esordio dei sintomi e delle possibili complicanze età dipendente. Prendendo come esempio la Neurofibromatosi tipo 1, la relazione verterà su alcuni aspetti fondamentali della presa in carico al momento della transizione dall'età pediatrica all'età adulta e della relazione medico paziente nell'affrontare temi complessi quali il desiderio di genitorialità e la consulenza genetica per la definizione del rischio riproduttivo.

### Disordini del neurosviluppo nelle sindromi neurocutanee

Paolo Curatolo, Roma

Il Disturbo dello Spettro Autistico (ASD) è un disturbo del neurosviluppo caratterizzato da deficit nella comunicazione sociale e da un ridotto e ripetitivo repertorio di comportamento e di interessi.

ASD è associato con un'eterogenea architettura genetica, ed è dovuto ad una combinazione di fattori genetici e ambientali. Solo poche malattie che associano un disturbo dello spettro autistico hanno cause monogeniche, come la Sclerosi Tuberosa (TSC) che è quindi un buon modello genetico per studiare i meccanismi che determinano la comparsa di ASD.

La TSC è causata da una mutazione nel gene TSC1 o TSC2 con disregolazione del segnale mTOR che gioca un ruolo cruciale in molti processi del neurosviluppo. La neuropatologia della TSC include tubercoli corticali, displasie della corteccia, anomalie di connettività che predispongono alle comorbidità neurologiche (epilessia, disabilità intellettive e anomalie comportamentali con un'alta incidenza di ASD).

Dal momento che le anomalie cerebrali compaiono durante la vita fetale, un'identificazione precoce dei bambini ad alto rischio di sviluppare autismo può permettere l'immediato instaurarsi di

strategie terapeutiche mirate. Verranno discussi i nuovi biomarkers predittivi per l'autismo tra i 12 e 24 mesi, il valore predittivo della diagnosi precoce e le opzioni terapeutiche per ASD associato a TSC.

### **Reti e registri nazionali ed europei**

Maurizio Genuardi, Roma

Le reti di riferimento europee (European Reference Networks; ERN) sono state istituite allo scopo di migliorare l'accesso alla diagnosi, al trattamento e alla fornitura di assistenza sanitaria di alta qualità per i pazienti affetti da malattie rare, indipendentemente dal loro luogo di residenza in Europa. Sono coinvolti nella governance degli ERN professionisti esperti che operano in centri qualificati altamente specializzati e rappresentanti delle associazioni di pazienti. Attualmente sono operativi 24 ERN dedicati a specifici gruppi di patologie. Una di queste è la rete GENTURIS, il cui focus è rappresentato dalle sindromi con rischio genetico di tumore, condizioni in cui alterazioni genetiche ereditarie predispongono fortemente gli individui allo sviluppo di tumori benigni o maligni, a volte con esordio infantile. La maggior parte dei pazienti sviluppa più tumori primari in vari sistemi di organi. Il rischio di cancro nel corso della vita può raggiungere il 100%.

Le attività di Genturis sono suddivise in 4 aree o gruppi tematici, suddivise in base agli organi/tessuti coinvolti, caratteristiche cliniche e/o frequenza: 1. Neurofibromatosi; 2. Sindrome di Lynch e poliposi; 3. Cancro ereditario della mammella e dell'ovaio; 4 Altre sindromi rare, prevalentemente associate a tumori maligni. L'ERN GENTURIS ha prodotto linee guida e approvato linee guida redatte da altri gruppi di esperti, ha svolto attività educativa, per professionisti sanitari e pazienti, e ha attivato varie iniziative, inclusa la creazione di un registro dedicato, finalizzate al miglioramento dell'assistenza e allo sviluppo di progetti di ricerca.

### **NF1 e forme correlate: nuovi criteri diagnostici, correlazioni fenotipo-genotipo e diagnosi differenziale**

Eva Trevisson, Padova

La Neurofibromatosi 1 (NF1) è una malattia trasmessa con modalità autosomica dominante con una frequenza di 1/3000 nati vivi, causata da varianti inattivanti il gene *NF1*.

Questa patologia si caratterizza per un'ampia variabilità, con segni clinici che compaiono progressivamente e una penetranza in genere completa in età pediatrica.

Una significativa proporzione di pazienti sviluppa nel corso della vita una o più complicanze, tra cui tumori, problematiche scheletriche, vascolari ed endocrinologiche. La diagnosi precoce è quindi importante per poter impostare un adeguato programma di sorveglianza al fine di identificare eventuali complicanze e instaurare un trattamento adeguato.

Fin dal 1987, prima dell'identificazione del gene causativo, durante una consensus conference tenutasi al *National Institute of Health* sono stati definiti dei criteri diagnostici, basati sulla presenza di manifestazioni cliniche sufficientemente specifiche e di un familiare di 1° grado affetto.

La successiva evoluzione delle conoscenze in ambito molecolare, dall'identificazione del gene *NF1* nel 1990, all'applicazione delle tecniche di sequenziamento di nuova generazione, ha permesso una più rapida e completa caratterizzazione molecolare dei pazienti, nonché l'analisi simultanea di numerosi geni, portando alla definizione di nuove entità nosologiche con segni clinici comuni alla Neurofibromatosi 1.

È stato quindi necessario un aggiornamento dei criteri diagnostici, che è avvenuto di recente grazie a uno sforzo internazionale che ha coinvolto esperti provenienti da oltre 20 paesi.

La nuova sfida consiste nel caratterizzare un numero sempre maggiore di pazienti al fine di comprendere come le varianti patogenetiche nel gene *NF1* possano contribuire alle diverse manifestazioni cliniche della Neurofibromatosi 1.

## **Rischio oncologico e nuove linee guida assistenziali nella NF1**

Enrico Opocher, Padova

La Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) è tra le più frequenti sindromi predisponenti all'insorgenza di tumori il cui rischio oncologico è variabile ma esteso cronicamente nel tempo.

Le neoplasie di più frequente riscontro in età pediatrica sono i neurofibromi (cutanei, sottocutanei, plessiformi), seguiti dai tumori gliali del Sistema Nervoso Centrale (SNC) quali gliomi a basso grado delle vie ottiche, cervelletto, tronco, o più raramente altri tumori solidi e leucemie (mielomonocitiche).

La maggior parte di questi tumori sono relativamente benigni per comportamento biologico, ma spesso associati a morbidità (dolore, deficit visivi, deficit motori, etc..) e sono causati dalla iperattivazione della RAS/MAPK signaling pathway nelle cellule neoplastiche inserite in un microambiente predisposto dalla aploinsufficienza costituzionale del gene *NF1*.

Neurofibromi plessiformi e, in parte gliomi a basso grado stanno vedendo una rivoluzione nell'approccio terapeutico grazie ai nuovi farmaci target, attualmente in sperimentazione avanzata in trial clinici internazionali a confronto con i trattamenti standard quali chemioterapia sistemica (es LGG) e con outcome funzionali (visivi/neurologici) standardizzati.

Altri tumori quali Schwannomi maligni delle guaine nervose periferiche (MPNST), gliomi maligni del SNC e tumori del seno sono più frequenti nell'età giovanile o adulta, rappresentano le principali cause di mortalità nei pazienti NF1, sono attualmente difficili da trattare in quanto associati a una serie di mutazioni aggiuntive rispetto a NF1. Sperimentazioni in corso stanno valutando metodiche di diagnosi precoce (biopsia liquida) per individuare i MPNST e nuove combinazioni terapeutiche per offrire nuove chances di guarigione per queste forme maligne. La diagnosi oncologica NF1-correlata si accompagna a un quadro di comorbidità variabile, ma spesso complica la situazione con un carico assistenziale rilevante caratterizzato da iter complessi.

I percorsi dei pazienti NF1, complicata da un tumore, richiedono un coordinamento multidisciplinare

che viene stabilito a livello regionale attraverso i percorsi diagnostico-terapeutico assistenziali (PDTA) quale strumento di condivisione e definizione dei livelli di assistenza tra Hub & Spoke della rete oncologica pediatrica e adulta.

Tali percorsi promuovono da un lato la gestione multi-specialistica tra cui l'accesso alle cure più innovative in casi selezionati ma al tempo stesso favoriscono la gestione sul territorio di alcuni aspetti della malattia oncologica (complicanze, CVC, tp di supporto).

Le linee guida GENTURIS forniscono uno strumento di riferimento per la diagnosi, la sorveglianza e, in parte, il trattamento dei tumori associati a NF1.

## **Nuove terapie mediche nella NF1 in età pediatrica**

Veronica Saletti, Milano

La Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1), tra le più comuni sindromi a trasmissione autosomica dominante, è causata da varianti patogeniche del gene *NF1* che codifica per la Neurofibromina, proteina espressa ubiquitariamente, ma prevalentemente nei neuroni del sistema nervoso centrale e nelle cellule di Schwann del sistema nervoso periferico. Ne consegue il prevalente, sebbene non esclusivo, interessamento neurologico che si può presentare sia con manifestazioni e complicanze non oncologiche che oncologiche. La NF1 è infatti considerata la più comune sindrome con predisposizione allo sviluppo di tumori.

L'individuazione delle conseguenze molecolari derivanti dall'aploinsufficienza o dalla perdita di funzione della Neurofibromina ha permesso nell'ultima decade lo sviluppo di studi clinici finalizzati all'individuazione di terapie a bersaglio molecolare per alcune manifestazioni e complicanze neurologiche e neuro-oncologiche della NF1.

I progressi più significativi sono stati compiuti ad oggi nel trattamento dei neurofibromi plessiformi, tumori benigni della guaina dei nervi periferici, nella maggior parte dei casi non completamente asportabili chirurgicamente, talvolta causa di significativa morbidità con compromissione della qualità della vita e, seppur raramente, delle funzioni vitali. In particolare, gli inibitori degli enzimi

MEK (chinasi della via metabolica delle MAP chinasi coinvolta nella crescita e sopravvivenza delle cellule tumorali), hanno dimostrato la loro efficacia, sia in termini radiologici che di esiti funzionali, in studi clinici controllati e di pratica clinica. Un inibitore di MEK, il selumetinib, qualificato come “medicinale orfano” (medicinale utilizzato nelle malattie rare) nel 2018, è stato di recente approvato sia dall’Ente per il controllo di Alimenti e Farmaci (FDA) negli Stati Uniti che dall’Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) per il trattamento di tali manifestazioni oncologiche nella NF1 in età pediatrica. Nel corso della presentazione saranno discussi i risultati più significativi e promettenti di studi clinici controllati e di pratica clinica conclusi od in corso in Italia e nel mondo nella NF1 in età pediatrica.

### **Esperienza di trattamento con inibitori di MEK nella NF1 in età pediatrica**

Irene Bruno, Trieste

La Neurofibromatosi 1 (NF1) è una malattia neurocutanea che predispone allo sviluppo di neurofibromi plessiformi, tumori benigni ad alto potenziale di crescita e molto infiltrativi, che crescendo possono occludere vasi sanguigni, comprimere organi e radici nervose creando impotenza funzionale, dolore o deturpare gravemente l'estetica degli affetti. Il selumetinib è un MEK inibitore che agisce sulla cascata metabolica alterata presente nella NF1, ed è in grado di ridurre o arrestare la crescita di queste masse quando sintomatiche nei pazienti pediatrici. Sono stati analizzati 21 pazienti trattati presso l'IRCCS Burlo Garofolo, follow up mediano 1003 giorni. Tutti i soggetti sono stati trattati con selumetinib 50 mg/m<sup>2</sup> divisi in due somministrazioni giornaliere. Durante il follow-up strumentale, nessuno dei neurofibromi plessiformi oggetto di studio ha mostrato un aumento di dimensioni rispetto al suo valore basale. Il valore medio di riduzione che è stato riscontrato è del 27% (minimo 4%, massimo 58%). I benefici clinici desiderati sono stati spesso eclatanti, tra questi la ripresa del cammino dopo riduzione dell'infiltrazione midollare o l'eliminazione della tracheotomia per masse localizzate al collo. Per quanto riguarda gli effetti collaterali,

selumetinib si è dimostrato un farmaco ben tollerato, tanto che nessuno dei pazienti ha richiesto di sospendere la terapia. Selumetinib si è confermato un farmaco efficace e sicuro nel trattamento dei neurofibromi plessiformi in soggetti con Neurofibromatosi di tipo 1.

### **Nuove terapie mediche nelle Schwannomatosi correlate al gene NF2**

Marica Eoli, Milano

Per molti anni la terapia medica della Schwannomatosi correlata al gene *NF2*, all'epoca chiamata Neurofibromatosi di tipo 2, è stata limitata ai trattamenti sintomatici. Più recentemente sia la miglior conoscenza dei meccanismi biologici sottostanti alla formazione dei tumori in questa patologia, sia l'aumentata consapevolezza, nella comunità scientifica, della necessità di identificare trattamenti farmacologici efficaci, hanno permesso di portare a termine diverse sperimentazioni cliniche. Gli studi erano volti soprattutto a valutare l'efficacia di molecole utili a bloccare la progressione degli Schwannomi Vestibolari (SV). Tra i vari farmaci indagati per il trattamento degli SV in progressione, bevacizumab, anticorpo monoclonale ad attività anti-angiogenica, si è dimostrato particolarmente attivo. I primi studi dimostrarono una efficacia del trattamento in circa il 50% dei casi valutato sia in termini di riduzione volumetrica degli Schwannomi Vestibolari sia in miglioramento dell'udito (Plotkin SR, 2009; Maunter VF, 2010). Studi successivi e una metanalisi che ha valutato tutti i trial clinici condotti fino al marzo 2019 (Lu MV, 2019) hanno però suggerito che il mantenimento nel tempo della risposta clinica necessita di una terapia prolungata per anni con comparsa di tossicità come l'ipertensione arteriosa e la proteinuria che finiscono con limitarne l'utilizzo. In particolare, in età pediatrica la risposta alla terapia non appare duratura (Renzi S, 2020). Poiché studi preclinici hanno mostrato una attivazione dei pathway PI3K/aktmTORC1 e Ras/RAF/MEK/ERK nei tumori NF2-relati, la ricerca si è concentrata su possibili terapie target. Tuttavia, i risultati degli studi clinici che hanno utilizzato everolimus, un farmaco analogo della rapamicina

che agisce come inibitore delle mTOR chinasi, sono risultati contraddittori (Karajannis MA, 2014; Goutagny S, 2015). L'efficacia di selumetinib, molecola MEK1/2 inibitrice, è in fase di valutazione. Sono pertanto state indagate altre molecole, in particolare lapatinib, inibitore HER1/2, ed erlotinib, antagonista EGFR/HER-1, poiché è noto che i recettori della famiglia ErbB giocano un ruolo fondamentale nella proliferazione e differenziazione delle cellule di Schwann. Sono stati anche valutati farmaci COX-2 inibitori, perché è stata osservata una correlazione tra l'espressione di COX-2 il grado di proliferazione cellulare negli SV (Diwali S, 2015). Sono in fase di studio anche approcci terapeutici che utilizzano l'immunoterapia e la terapia genica. Tutte queste sperimentazioni cliniche seguono lo stesso disegno di studio e necessitano di una durata prolungata negli anni anche perché viene valutata l'efficacia del farmaco su un singolo tumore. È stato pertanto proposto un nuovo disegno per gli studi clinici nella Schwannomatosi correlata al gene *NF2* che permette di valutare contemporaneamente più farmaci su più tumori. Lo studio INTUITT\_ *NF2* così disegnato, suggerisce una efficacia di brigatinib, un inibitore di diverse tirosinchinasi, sia nel ridurre la progressione sia degli SV sia dei meningiomi (Plotkin SR, 2022).

### **Indicazioni e approccio chirurgico ai tumori del sistema nervoso centrale nelle Schwannomatosi correlate al gene *NF2***

Marco Saini, Milano

La Neurofibromatosi di tipo 2 (*NF2*) è una rara predisposizione tumorale autosomica dominante causata da anomalie del gene *NF2* e caratterizzata da Schwannomi Vestibolari bilaterali (*VS*) e altri tumori del sistema nervoso centrale come meningiomi multipli, schwannomi spinali ed ependimomi. I criteri diagnostici della *NF2* sono stati recentemente aggiornati in seguito alla pubblicazione del "2022 international consensus", dove la presenza di un profilo genetico specifico, combinato con altri criteri maggiori e/o minori, ha assunto un ruolo centrale nell'iter diagnostico. Dato che i pazienti con *NF2* presentano spesso lesioni multiple e complesse, un approccio

multidisciplinare con un inquadramento clinico-radiologico completo è essenziale per valutare la strategia terapeutica più appropriata.

In generale, la gestione chirurgica delle lesioni *NF2*-correlate è incentrata sul migliorare il quadro sintomatologico preservando le funzioni neurologiche; in particolare, per quanto riguarda la gestione degli Schwannomi Vestibolari (*VS*), la preservazione dell'udito è uno degli obiettivi più importanti: la gestione conservativa, la microchirurgia per la "Hearing sparing", la radiochirurgia e, più recentemente, la terapia medica antitumorale sono state utilizzate a questo scopo con risultati variabili. I meningiomi intracranici si verificano in circa la metà dei pazienti con *NF2* e hanno una maggiore probabilità di essere di alto grado rispetto ai meningiomi sporadici. Alcune di queste lesioni sono comunemente gestite chirurgicamente, ma la radioterapia stereotassica e la radiochirurgia Gamma Knife (*GKRS*) si sono dimostrate efficaci nei pazienti che hanno rifiutato o che non sono idonei alla chirurgia. Tuttavia, come nei *VS* anche nei meningiomi sono state sollevate preoccupazioni circa l'insorgenza di possibili mutazioni radioindotte ed eventuali progressioni maligne del tumore.

Gli ependimomi associati alla *NF2* sono per lo più localizzati alla giunzione cervico-midollare o nel midollo cervicale. Questi sono spesso gestiti chirurgicamente quando viene dimostrata la progressione radiologica, anche se asintomatica, con l'obiettivo finale di preservare la funzione neurologica. Tuttavia, recentemente la terapia con bevacizumab si è dimostrata efficace nel migliorare i sintomi dei pazienti, anche senza una risposta radiologica visibile, rappresentando quindi una valida alternativa terapeutica. In conclusione, altre lesioni associate alla *NF2* includono schwannomi spinali o dei nervi cranici (come schwannomi del trigemino, schwannomi del nervo facciale e schwannomi del nervo cranico inferiore); queste lesioni sono spesso gestite in modo conservativo con un approccio wait and see e trattate con la chirurgia o, meno frequentemente, la radiochirurgia, quando sintomatiche, mantenendo sempre come obiettivo terapeutico quello della preservazione neurofunzionale al fine di garantire la migliore qualità di vita possibile.

## **Indicazioni e approccio chirurgico ai tumori del sistema nervoso periferico nelle Neurofibromatosi e nelle Schwannomatosi**

Vittoria Nazzi, Milano

I tumori del Sistema Nervoso Periferico (SNP) sono generalmente neoplasie rare, benigne, isolate e dell'età adulta. Sono neoplasie o di derivazione mesenchimale (es. neurofibromi) o ectodermica (es. schwannoma). Nell'ambito delle Neurofibromatosi/Schwannomatosi la situazione è differente in quanto le suddette lesioni sono multiple, si presentano anche in età pediatrica e possono avere una maggior probabilità alla malignizzazione. I rari casi di tumori maligni del SNP (MPNST) possono essere associati nei non sindromici a precedenti trattamenti aggressivi radioterapici.

I tumori ibridi del SNP sono ancora più rari; l'associazione neurofibroma/schwannoma è descritta nei casi di NF1, NF2 e nelle Schwannomatosi, l'associazione neurofibroma/perineurioma è presente nei pazienti con diagnosi di NF1. Il tumore ibrido schwannoma/perineurioma si osserva anche nei pazienti non affetti da malattie genetiche.

Per quanto concerne il trattamento chirurgico dei tumori del SNP vale la regola di asportare le neoplasie dolenti, quelle in rapido accrescimento (malignizzazione), le lesioni che creano discomfort o inestetismi evidenti.

La RMN con e senza mdc è l'esame radiologico più importante, ma anche l'ecografia e gli esami neurofisiologici hanno un ruolo di rilievo sia in fase diagnostica che di follow-up.

La chirurgia dei tumori del SNP è ottimale quando si ottiene un'asportazione completa in assenza di deficit neurologici aggiuntivi. A tale scopo sono stati introdotti negli anni la visione microscopica, il monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio e l'utilizzo della fluoresceina che hanno permesso di eseguire una chirurgia più sicura e più efficace anche nei casi dibattuti di asportazione di neurofibromi plessiformi.

## **Sclerosi tuberosa: nuovi criteri diagnostici e linee guida assistenziali**

Andrea D. Praticò, Catania

I criteri diagnostici della Sclerosi tuberosa sono stati modificati e semplificati rispetto al passato. Sembra oggi chiaro, infatti, che nessuna singola manifestazione della malattia sia presente in tutte le persone affette, e non è altresì dimostrato che alcun segno clinico o radiologico sia del tutto specifico per la malattia. Proprio per queste considerazioni le manifestazioni cliniche e radiologiche della malattia non sono più divise in primarie, secondarie e terziarie come nel passato, ma vengono distinte in *maggiori e minori* secondo gradi di specificità per la malattia. Secondo questi criteri si potrebbe porre una diagnosi definitiva di malattia quando sono presenti due o più differenti tipi di lesione in più organi, più che lesioni multiple dello stesso tipo negli stessi organi o apparati. I nuovi criteri diagnostici sono così strutturati:

(A) Criteri diagnostici genetici: identificazione di varianti patogenetiche di *TSC1* o *TSC2* nel tessuto non affetto (per esempio, sangue)

(B) Criteri diagnostici clinici (due criteri maggiori o uno maggiore e più di due criteri maggiori minori):

\* Criteri maggiori:

1. Macchie ipomelanotiche (>2, almeno 5 mm di diametro)
2. Angiofibromi (>3) o placca cefalica fibrotica
3. Fibromi ungueali (>2)
4. Macchie zigirinata
5. Amartomi retinici multipli
6. Displasie corticali
7. Noduli subependimali
8. Astrocitoma subependimale a cellule giganti
9. Rabdomiomi cardiaci
10. LAM o linfangioleiomiomatosi
11. Angiomiolipomi (>2)

\* Criteri minori:

1. Lesioni cutanee ipomelanotiche a confetto/coriandolo
2. Anomalie dello smalto dentale (>3)
3. Fibromi intraorali
4. Macchie acromiche retiniche
5. Cisti renali multiple
6. Amartomi non renali

La ricerca delle mutazioni/varianti patogenetiche specifiche a carico dei due geni *TSC1* e *TSC2* diagnostica nella maggior parte dei casi; una percentuale del 10-15% di persone con segni clinici assai suggestivi di malattia risulta ancora oggi negativa al test genetico completo.

## **Sclerosi tuberosa: aspetti genetici**

Angela Peron, Firenze

La Sclerosi tuberosa è una condizione multisistemica causata da varianti patogeniche nei geni *TSC1* o *TSC2*, con ereditarietà autosomica dominante. È caratterizzata da ampia variabilità clinica, anche intrafamiliarmente. Durante la presentazione verranno affrontati gli aspetti relativi alla genetica molecolare e all'ereditarietà della sclerosi tuberosa, con una spiegazione dei test genetici attualmente disponibili nella pratica diagnostica, le loro indicazioni, vantaggi e limiti. Verranno spiegate le correlazioni genotipo-fenotipo attualmente riconosciute. Particolare attenzione verrà dedicata alla complessità dell'interpretazione del significato clinico delle varianti identificate e come questo abbia implicazioni per la diagnosi e per la consulenza genetica. Infine, verrà illustrato il concetto di mosaicismo nella Sclerosi tuberosa, un evento sempre più frequentemente riconosciuto in questa condizione genetica.

## **Sclerosi tuberosa: nuove terapie mediche**

Romina Moavero, Roma

Nel corso degli ultimi anni 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 buon 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 complicanze 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 antiepilettogena. Recentemente è stata inoltre approvata una nuova terapia per l'epilessia farmaco-resistente a partire dai 2 anni. Si tratta del cannabidiolo che, in studi randomizzati e in doppio cieco, ha dimostrato una significativa efficacia con riduzione importante della frequenza e della severità delle crisi epilettiche.

## **Sindrome di Gorlin Goltz**

Emanuele Miraglia, Frascati (RM)

La Sindrome di Gorlin Goltz è una genodermatosi a trasmissione autosomica dominante caratterizzata dalla comparsa precoce di carcinomi basocellulari multipli e cisti odontogene della mandibola.

È causata da mutazioni a carico del gene oncosoppressore *PTCH1* (9q22.1-q31), che codifica il recettore del ligando Sonic hedgehog. Altri geni implicati sono il gene *SUFU* ed il gene *PTCH2*.

La diagnosi si basa sul riscontro di manifestazioni cliniche (criteri maggiori e minori) e può essere confermata da test genetici.

La Sindrome di Gorlin Goltz in genere non presenta un alto tasso di mortalità ad eccezione di rari casi caratterizzati dalla presenza di medulloblastoma o carcinomi basocellulari inoperabili e/o metastatici.

## **Overlapping molecolari delle sindromi neurocutanee con malformazioni vascolari**

Nicoletta Resta, Bari

Nell'ambito delle sindromi neurocutanee, gruppo eterogeneo di condizioni che interessano (principalmente) la pelle (con anomalie pigmentarie/vascolari congenite e/o tumori), il sistema nervoso centrale e periferico (con anomalie congenite e/o tumori) e l'occhio (con anomalie variabili), con manifestazioni che possono coinvolgere molti altri organi o sistemi, ci si occuperà di analizzare dal punto di vista patogenetico, quelle condizioni dovute ad alterazioni del pathway PI3K/AKT/mTOR e quelle che vedono coinvolte le oncoproteine GNAQ e GNA11 mettendone in luce i meccanismi patogenetici, la variabilità fenotipica e le eventuali sovrapposizioni cliniche.

## **Sindrome di Sturge-Weber e fenotipi correlati**

Maria Chiara Consentino, Catania

La Sindrome di Sturge-Weber (SWS), è una rara patologia neurocutanea associata a malformazioni vascolari, determinata da mutazione somatica a carico del gene GNAQ, il cui elemento caratteristico è una malformazione capillaro-venosa, a basso flusso, a carico del volto (naevus flammeus), dell'occhio (glaucoma), delle leptomeningi, che segue la distribuzione della vascolarizzazione embrionale. Manifestazioni neurologiche associate alla SWS sono crisi convulsive (83%), disabilità intellettiva (40-60%), episodi stroke-like (32%), emicrania/cefalea (54%). La diagnosi differenziale della SWS comprende più comuni manifestazioni vascolari cutanee quali il naevus simplex/salmon patch e l'emangioma infantile, e altre patologie neurocutanee associate a malformazioni vascolari (a basso ed alto flusso) quali le sindromi di Klippel-Trenaunay, Parkes-Weber, la Sindrome con megalencefalia-malformazione capillarepolimicrogiria (MCAP), la Sindrome con megalencefalia e cutis marmorata teleangiectasica congenita (MCMTC), e patologie neurocutanee associate a tumori vascolari propriamente detti, quali la Sindrome PHACE, la Sindrome "blue rubber bleb". La conferma diagnostica, resa possibile, oltre che dalle caratteristiche clinico-radiologiche, dall'analisi genetica del gene GNAQ, comprensiva di biopsia cutanea, si rende necessaria al fine di un corretto inquadramento prognostico e per l'instaurazione di un adeguato regime terapeutico, volto a prevenire le frequenti complicanze delle manifestazioni neurologiche associate alla Sindrome.

## **Sindrome di Sturge-Weber: aspetti neurologici e novità terapeutiche**

Margherita Mancardi, Genova

La Sindrome di Sturge Weber è un raro disordine neurocutaneo caratterizzato nella sua forma tipica dalla presenza di una malformazione capillare/venosa del volto (angioma rosso vinoso), anomalie oculari (glaucoma e malformazione venosa della coroide) e malformazione vascolare leptomeningeo. La modalità e la severità della presentazione del quadro clinico neurologico è molto variabile e dipende in gran parte, ma non solo, dall'estensione dell'angioma leptomeningeo. I segni e sintomi neurologici più frequenti sono rappresentati da: epilessia, deficit motori, cognitivi, eventi emicranici, cefalea, eventi stroke like e disturbi comportamentali.

L'epilessia è il disturbo neurologico percentualmente più frequente e può arrivare fino a forme di encefalopatia epilettica farmacoresistente con ulteriore deterioramento cognitivo associato. Il trattamento dell'epilessia può essere chirurgico, oltre che farmacologico, ma l'approccio va valutato da caso a caso. Per la gestione dell'emicrania e degli eventi stroke like esistono indicazioni farmacologiche più e meno certe come efficacia.

Discutiamo insieme le caratteristiche cliniche e le possibilità terapeutiche del coinvolgimento neurologico, casi clinici complessi e l'up-to-date della letteratura.

## **Malattia di von Hippel-Lindau: nuova classificazione e linee guida assistenziali**

Angela Mastronuzzi, Roma

La malattia di von Hippel Lindau (vHL) si caratterizza per una predisposizione ereditaria a sviluppare neoplasie multiple, in particolare emangioblastomi nella retina e nel sistema nervoso centrale, carcinomi renali, feocromocitomi, tumori neuroendocrini pancreatici e tumori del sacco endolinfatico. Approcci basati sull'evidenza sono necessari per garantire un'ottimale assistenza clinica, minimizzando il carico per i pazienti e le loro famiglie.

La vHL può essere diagnosticata solo con criteri clinici; tuttavia, nella maggior parte dei casi la diagnosi può essere

supportata dall'identificazione di una variante patogenica o probabilmente patogenica nel gene VHL. Nei pazienti affetti da vHL, la sorveglianza dovrebbe essere avviata in età pediatrica, e includere un regolare esame della retina, del sistema nervoso centrale, dell'orecchio interno, dei reni, delle ghiandole neuroendocrine e del pancreas. Una sorveglianza adeguata è importante anche per intraprendere un trattamento precoce che consenta al paziente di risolvere la problematica minimizzando le conseguenze delle lesioni. La diagnosi, la sorveglianza e il trattamento della vHL possono essere condotti con successo da esperti che collaborano in team multidisciplinari. La registrazione sistematica, la collaborazione con le organizzazioni dei pazienti e la ricerca sono fondamentali per il continuo miglioramento dell'assistenza clinica e l'ottimizzazione dell'esito con il minimo inconveniente per il paziente.

## **Indicazioni e trattamento delle malformazioni e dei tumori vascolari periferici**

Vittoria Baraldini, Milano

Le Anomalie Vascolari, comunemente definite con il termine generico di "angiomi", costituiscono uno spettro di patologie eterogenee e poco conosciute che comprende Tumori e Malformazioni Vascolari. L'Emangioma infantile è il più comune tumore vascolare dell'infanzia. Gli emangiomi presentano una insorgenza neonatale e una caratteristica rapida proliferazione nei primi mesi di vita, seguita da una involuzione spontanea nell'arco della prima infanzia. La prospettiva di una spontanea involuzione di tali lesioni non deve indurre a trascurare le forme critiche, che possono determinare gravi problematiche permanenti di tipo estetico e funzionale. In tali casi è indicato avviare precocemente una terapia medica con propranololo secondo specifici protocolli, allo scopo di arrestare la fase proliferativa delle lesioni e indurre una rapida involuzione. Le Malformazioni Vascolari sono invece rare patologie congenite geneticamente determinate, ingravescenti nell'arco della vita e spesso invalidanti, che possono presentarsi in forma isolata o sindromica. Esse si distinguono in Malformazioni Capillari, Venose, Artero-

Venose, Linfatiche o Complesse in base alle caratteristiche istopatologiche del tessuto coinvolto dalla malformazione. Il corretto inquadramento diagnostico del tipo di malformazione vascolare è indispensabile per poter attuare specifici protocolli di trattamento multimodali, che embricano terapie mediche, interventi chirurgici, tecniche di radiologia interventistica e utilizzo di tecnologie laser. Il trattamento precoce delle malformazioni vascolari, facendo ricorso alle diverse metodiche interventistiche e alle nuove terapie farmacologiche target farmaco-genetiche può consentire di prevenire l'evoluzione naturale invalidante e deturpante del quadro clinico che in passato contrassegnava irrimediabilmente la vita di tali pazienti.

### **Neurochirurgia delle malformazioni e dei tumori vascolari nelle sindromi neurocutanee**

Francesco Acerbi, Milano

Il termine facomatosi è stato coniato dall'oftalmologo van der Hoeve e riunisce un gruppo eterogeneo di malattie caratterizzate dal coinvolgimento simultaneo di pelle, occhi e Sistema Nervoso Centrale (SNC), che presentano un certo grado di variabilità interindividuale sia clinica che radiologica. Tra i tipi di coinvolgimento del SNC, la presenza di malformazioni vascolari e/o tumori vascolari può essere considerata un segno distintivo specifico di molte di queste patologie. Ad esempio, la malattia di Von Hippel Lindau (VHL) è tipicamente caratterizzato dalla presenza di emangioblastomi del SNC, per i quali in certi casi può essere raccomandabile un trattamento chirurgico. D'altra parte, i pazienti affetti da patologie come la Neurofibromatosi 1 e la Sindrome di Sturge-Weber possono presentare malformazioni vascolari franche, come stenosi delle arterie cerebrali, Malformazioni Artero-Venose (MAV), aneurismi intracerebrali, cavernomi e angiopatie cerebrali tipo Moya-Moya.

D'altra parte, il coinvolgimento vascolare nella facomatosi non può essere considerato alla stessa stregua della patologia vascolare che colpisce un individuo senza facomatosi, dato che la patogenesi che risiede in tale tipo di manifestazione è complessa, risulta

correlate alla patologia in oggetto e molto spesso la sua patogenesi non è ancora del tutto compresa.

Per questi motivi, la migliore gestione neurochirurgica delle malformazioni vascolari e dei tumori vascolari correlati alla neurofibromatosi e ad altre facomatosi è molto variabile e beneficia altamente di una discussione multidisciplinare dei casi clinici, ove neurochirurgo, neuroradiologo, neurooncologo e radioterapista possano scegliere il "best optimal management" per ogni singolo caso.

In questa presentazione riportiamo una rapida rassegna delle patologie neurocutanee, che possono presentare lesioni vascolari. Riportiamo inoltre la possibile gestione chirurgica e non chirurgica di tali patologie che può essere offerta a questi pazienti.

### **Diagnosi genetica appropriata per suggerire approcci terapeutici personalizzati nell'Incontinentia Pigmenti**

Francesca Fusco, Napoli

L'Incontinentia Pigmenti (IP, OMIM#308300) è una malattia rara X-linked dominante che colpisce i tessuti di natura neuroectodermica (pelle, capelli, occhi, unghie, denti e Sistema Nervoso Centrale). La causa genetica della malattia risiede in mutazioni nel gene *NEMO/IKBKG* che codifica per la proteina IKK-gamma/NEMO, essenziale per l'attivazione del fattore di trascrizione, NF- $\kappa$ B. Circa il 90% delle pazienti IP è portatrice di una mutazione in eterozigosi nel gene *NEMO/IKBKG*. La malattia è generalmente letale nei pazienti di sesso maschile, mentre nelle pazienti di sesso femminile la sopravvivenza è garantita grazie al fenomeno dell'X-inattivazione (XCI). Infatti, le pazienti IP presentano un profilo di inattivazione del cromosoma X sbilanciato (*skewed*). I rari casi di maschi IP sono mosaici genetici postzigoti per la variante *IKBKG/NEMO* o presentano un cariotipo 47, XXY (Sindrome di Klinefelter). In questa relazione verrà mostrato come i nuovi approcci di analisi genetica siano in grado di rivelare condizioni di mosaicismo per mutazioni nel gene *NEMO/IKBKG* difficili da diagnosticare ed essenziali per suggerire approcci terapeutici personalizzati.

## **Informazioni per i partecipanti**

### **Sede**

Sala Esedra, Starhotels Metropole  
Via Principe Amedeo 3, Roma

### **Iscrizione e attestato di partecipazione**

Ricordiamo che l'iscrizione comprende:

- la partecipazione alle sessioni del Corso
- i coffee break (i pranzi invece **non** sono compresi nella quota)
- il materiale didattico
- l'attestato di partecipazione e la ricevuta di pagamento reperibili in formato elettronico all'interno del proprio account sul sito [www.fondazione-mariani.org](http://www.fondazione-mariani.org)

In caso di annullamento del Corso, per cause di forza maggiore, non è previsto il rimborso della quota di iscrizione né di altre eventuali spese sostenute dai partecipanti (spese di viaggio, alloggio, etc.).

### **Modifiche al programma**

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

### **ECM - EDUCAZIONE CONTINUA IN MEDICINA**

Il Corso è accreditato per le seguenti figure professionali: Medici, Psicologi, Psicoterapisti, Biologi, Tecnici Sanitari Laboratori Biomedici, Terapisti della Neuro e Psicomotricità dell'Età Evolutiva.

### **Il numero di crediti previsto è 20.**

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 Questionario di verifica apprendimento con esito superiore al 75%.

### **Obiettivo formativo**

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

## **Reclutamento**

In caso di reclutamento da parte di un'Azienda farmaceutica il partecipante lo avrà segnalato in fase di iscrizione. Si ricorda, infatti, che, ai sensi della Determina del 18.01.2011 "Reclutamento dei partecipanti", l'Azienda che invita professionisti sanitari a frequentare un determinato evento formativo, con spese a carico dell'azienda stessa, deve fornire alla Fondazione Mariani l'elenco con i nomi dei partecipanti invitati all'evento formativo.

## **CERTIFICAZIONE DELLA PRESENZA**

Per la verifica delle presenze, la Fondazione Mariani chiede due timbrature al giorno (entrata/avvio e uscita/chiusura di ogni giornata di corso). E' necessario scansionare il QR code che si trova sul badge personale fornito al momento della registrazione, utilizzando gli appositi tablet posti all'ingresso della sala del Corso

## **QUESTIONARIO DI VERIFICA APPRENDIMENTO**

Il Questionario di verifica dell'apprendimento per questo Corso sarà somministrato in modalità online con la limitazione, stabilita dalla Commissione Nazionale per la Formazione Continua (riunione del 21/01/2015), che lo stesso debba svolgersi entro tre giorni dalla conclusione dell'evento (26, 27, 28 marzo 2023). Ai partecipanti verrà consentito un solo tentativo. Il Questionario sarà disponibile nel menu del corso sulla piattaforma e-learning della Fondazione Mariani ([elearning.fondazione-mariani.org](http://elearning.fondazione-mariani.org)) accedendo con le credenziali del proprio account.

## **QUALITÀ PERCEPITA**

La Scheda di valutazione della qualità percepita per questo Corso sarà somministrata in modalità online: il link della Scheda sarà inviato tramite email. La ricezione delle risposte da parte della Fondazione Mariani avverrà in forma anonima.



Fondazione con SGQ certificato



FONDAZIONE  
MARIANI

con i bambini per la neurologia infantile

Viale Bianca Maria 28  
20129 Milano  
T. +39 02 79 54 58  
F. +39 02 76 00 95 82  
[info@fondazione-mariani.org](mailto:info@fondazione-mariani.org)  
[pec@pec.fondazione-mariani.org](mailto:pec@pec.fondazione-mariani.org)  
[www.fondazione-mariani.org](http://www.fondazione-mariani.org)

