

Neoplasie dell'infanzia: le basi genetiche e l'approccio clinico al paziente con predisposizione ereditaria al cancro

Neoplasms Childhood: Genetic basis and clinical approach to the patient with hereditary predisposition to cancer

Tumori ereditari dell'infanzia

Parole chiave: neoplasia ereditaria e familiare, oncosoppressore, oncogene.

Key Words: inherited neoplasm, familiar neoplasm, tumor suppressor, oncogene.

Autore Corrispondente

[Achille Iolascon](#)

CEINGE - Biotecnologie Avanzate

Via Gaetano Salvatore, 486

80145 Napoli - Italia

Lab +39 081 3737898

Fax +39 081 3737804

email: achille.iolascon@unina.it

Caratteri Spazi inclusi:20435

SOMMARIO

Circa un quarto dei casi di cancro in età pediatrica ha una base genetica. La presenza di familiarità per neoplasia fa porre sospetto diagnostico di predizione ereditaria ai tumori. E' fondamentale riconoscere le famiglie con forme ereditarie di cancro distinguendole da quelle in cui sono presenti casi sporadici, data la possibilità di avvalersi di diagnosi molecolare. Ciò è possibile attraverso un'adeguata valutazione dell' anamnesi oncologica del probando (considerando tempi d'insorgenza, istotipo e numero delle lesioni) e delle eventuali manifestazioni cliniche associate. Il riconoscimento, nell'ambito della storia

familiare, di neoplasie precoci o dello stesso spettro caratteristico, avvalora l'ipotesi diagnostica. Il fine d'identificare con precisione la familiarità e la predisposizione al cancro è quello di offrire un follow up adeguato ai piccoli pazienti e alla loro famiglia, soprattutto per la possibilità di diagnosi precoce delle lesioni e miglioramento della prognosi. La diagnosi molecolare dà, inoltre, la possibilità di effettuare la diagnosi prenatale. Non bisogna dimenticare, però, le implicazioni che può avere una diagnosi di tale tipo sia in termini fisici (follow-up e interventi chirurgici preventivi) sia di natura etica e psicologica.

ABSTRACT

About a quarter of the cases of childhood cancer has a genetic basis. The presence of a family history of cancer create diagnostic suspicion of hereditary tumors prediction. It is crucial to recognize families with hereditary forms of cancer, distinguishing them from those in which there are sporadic cases, given the opportunity to make use of molecular diagnosis. This is possible through an adequate evaluation of the cancer anamnesis of the proband (considering the times of onset, histologic type and number of lesions) and any associated clinical manifestations. The recognition, within the family history, of early cancers or with the same characteristic spectrum, supports the hypothesis diagnostics. The purpose of accurately identifying the familiarity and predisposition to cancer is to offer an adequate follow-up to the young patients and their families, especially for the possibility of early diagnosis of lesions and improvement of prognosis. The molecular diagnosis also gives the possibility of prenatal diagnosis. We must not forget, however, the implications that may have a diagnosis of this type in both physical (follow-up and preventive surgeries) and ethical and psychological.

INTRODUZIONE

In età pediatrica le neoplasie rappresentano una delle cause più importanti di morbilità e mortalità. L'AIRTUM e l'AIEOP hanno calcolato, l'incidenza di tumore maligno, per il quinquennio 2003-2008, pari a $164:10^6$ nella fascia d'età 0-14 anni e pari a $269:10^6$ nella fascia 15-19 anni [Alessi D. et al, 2012].

La maggior parte di queste forme sono sporadiche, ma circa il 25% di tutti i cancri diagnosticati in età infantile possono essere correlati a mutazioni germinali [Schiffman JD et al, 2013]. L'importanza del riconoscimento di tali forme si basa sulla possibilità di associare, a determinate mutazioni germinali, un preciso spettro di alterazioni cliniche e, di conseguenza, di effettuare screening mirati ad individuare precocemente tali lesioni. Date le caratteristiche specifiche dei tumori ereditari, in alcuni casi, può essere necessario un trattamento differenziale.

GLI ATTORI PRINCIPALI DELLE NEOPLASIE

I meccanismi patogenetici legati all'insorgenza del cancro, sia sporadico che ereditario, sono coinvolti nella differenziazione, apoptosi e divisione cellulare. Affinché si generi il fenotipo "cancro" devono essere contemporaneamente mutati molti geni implicati in questi processi; parliamo di 2 grosse classi, oncogeni e oncosoppressori.

I primi codificano per proteine spesso coinvolte nel pathway di divisione cellulare che vengono attivate a seguito di svariati stimoli esterni (es. fattori di crescita). Pertanto mutazioni *gain of function* comportano l'attivazione incontrollata e indipendente di tali proteine dai suddetti stimoli. Tra gli oncogeni annoveriamo geni che codificano per recettori per fattori di crescita (*ErB2*), trasduttori del segnale (geni della famiglia *Ras*), fattori trascrizionali (*myc*), effettori della proliferazione cellulare (*ciclina D1*) (fig.1 A-B).

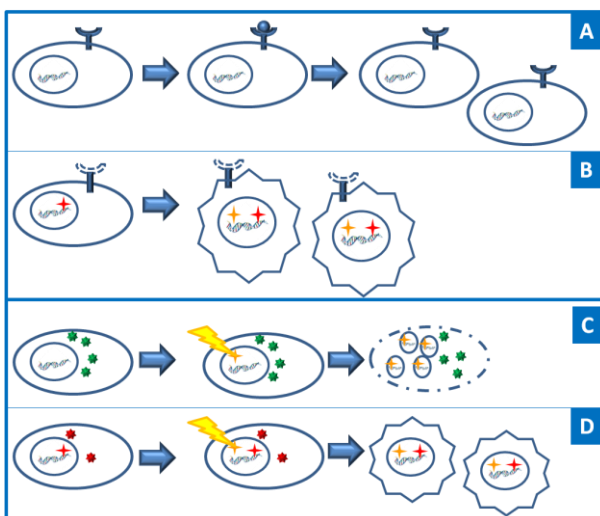


Figura 1. Oncogeni e oncosoppressori

A. La cellula normale, in seguito a stimoli esterni prolifera.

B. La cellula che presenta una mutazione di un oncogene è in grado di proliferare anche in assenza di stimoli, trasformandosi in cellula neoplastica.

C. La cellula normale risponde ad un danno al DNA andando in apoptosi

D. La cellula che presenta una mutazione in un oncosoppressore non è in grado di riparare il danno al DNA, né di andare in apoptosi, ma si trasforma in cellula neoplastica e prolifera.

I geni oncosoppressori, invece, codificano per proteine che inibiscono la proliferazione cellulare (*p53*, *Rb*), riparano i danni somatici al DNA (*BrCa*, *ATM*) e inducono apoptosi (*p53*). In tal caso il danno deriva dalla perdita della funzione proteica secondaria ad una mutazione *loss of function* (fig.1 C-D).

Alla base di alcuni tumori tipici dell'infanzia, inoltre, sembra esserci un'alterazione della differenziazione cellulare. Un esempio è il Nefroblastoma, che può essere legato a mutazioni germinali nel gene *WT1*. In caso di perdita dell'attività della proteina possono persistere residui embrionali nefrogenici che, successivamente ad un altro evento genetico, proliferano in maniera incontrollata dando origine ad un nefroblastoma. Un altro tumore tipico dell'età infantile, il neuroblastoma congenito, deriva da tessuto surrenalico non differenziato che non regredisce nelle prime settimane di vita, contrariamente a quello che avviene nei soggetti non affetti [Dhir e Wheeler, 2010].

LE CAUSE DEI TUMORI E IL PESO DELLA GENETICA

Il cancro è una malattia genetica. È dovuto, infatti, all'accumularsi, nella stessa cellula, di molte mutazioni. Nella maggior parte dei casi, tali mutazioni non sono ereditate, ma insorgono in maniera spontanea.

La presenza di più casi di neoplasie, all'interno dello stesso nucleo familiare, è un evento frequente, soprattutto con l'avanzare dell'età della popolazione. La sua eziologia spesso non è legata a mutazioni germinali del DNA, ma può essere dovuta alla condivisione di fattori di rischio (es. inquinamento, fumo di sigaretta). Questi casi rappresentano forme familiari non ereditarie di tumore.

Il sospetto di forme ereditarie, invece, è avvalorato dalla presenza delle seguenti caratteristiche [D'Orazio, 2010]:

- 1)stesso istotipo in più generazioni,
- 2)precisa modalità di trasmissione,
- 3)precocità delle lesioni rispetto alla popolazione generale,
- 4)tumore bilaterale,
- 5)istotipo raro,
- 6)tumori primari multipli,
- 7)caratteristiche che permettono il riconoscimento di una sindrome nota (es. presenza di nefroblastoma e iperaccrescimento nella SBW).

Tali caratteristiche vanno ricercate in almeno 3 generazioni successive, ponendo particolare attenzione all'anamnesi oncologica, al numero di neoplasie presentate dallo

stesso paziente, all'età di insorgenza e di exitus, all'istotipo tumorale. Sulla base di ciò anche lo specialista pediatra può sospettare la presenza di sindromi familiari con predisposizione oncologica (tabella 1).

Tabella n.1 Principali sindromi genetiche associate a predisposizione al cancro

Sindrome	Alterazione genetica	Modalità di trasmissione	Neoplasie caratteristiche	Altre manifestazioni cliniche
Anemia di Fanconi	Multigenica	AR/X-Linked	Leucemia, tumori di testa/collo, fegato e ginecologici	Anemia e malformazioni congenite di scheletro, cute, apparato urogenitale, cardiopolmonare,
Atassia-Telangectasia	ATM	AR	Disordini mieloproliferativi	Immunodeficienza combinata grave, atassia cerebellare progressiva,
Beckwith-Wiedemann	Alterazione dei geni del cluster del	Multigenica/ sporadica	Wilms	macrosomia, macroglossia, emi- ipertrofia, ipoglicemia, onfalocoele
Bloom	BLM	AR	Ampio spettro	Ritardo di crescita,
Down	Trisomia del cromos	Sporadica, perlopiù	Disordini mieloproliferativi	RM, facies dismorfica, cardiopatia, problematiche intestinali e
Klinefelter	47,XXY	Sporadica	Tumori a cellule germinali, tumore della mammella	Ipogonadismo ipogonadotropo, alta statura, distribuzione ginoide del tessuto adiposo, facies
Li Fraumeni	Mutazione in Tp53	AD	sarcoma dei tessuti molli, osteosarcoma, carcinoma della mammella, tumori cerebrali, carcinoma adrenocorticale,	
MEN1	Mutazione in MEN1	AD	adenomi paratiroideo, tumori neuro-endocrini enteropancreatici, carcinoidi bronchiali o timici, adenomi ipofisari, neoplasie	
MEN2	Mutazione in Ret	AD	carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma, iperplasia paratiroidea, apudomi	
NF1	Mutazioni in NF1	AD	Neurofibromi, gliomi del nervo ottico, noduli iridei di Lisch,	macchie caffè-latte, lentiginosi, difetti scheletrici
NF2	Mutazioni in NF2	AD	Schwannomi vestibolari, meningiomi, ependimomi, astrocitomi, neurinoma	riduzione dell'acuità visiva e la cataratta.
Poliposi adenomatosa familiare (FAP)	APC	AD	poliposi e adenocarcinoma coloretale, tumori dei tessuti molli	
Retinoblastoma familiare	Mutazione in Rb1	AD	Retinoblastoma, sarcoma, melanoma	
Tumore di Wilms	Mutazione in WT1	AD	Nefroblastoma	
Tumore familiare della mammella/ovaio	BrCa1- BrCa2	AD	Tumore della mammella e dell'ovaio	
VHL	Mutazioni in VHL	AD	RCC, feocromocitoma	
Xeroderma Pigmentosum	Multigenica	AR	Tumori cunaei gastrici, cerebrali e polmonari	ipersensibilità alla luce solare, macchie ipo/iperpigmentate

Di seguito ne riportiamo alcune di più frequente riscontro in età pediatrica.

TUMORE DI WILMS (TW)

È uno dei tumori più comuni in età pediatrica. Il 75% dei casi interessa bambini con età inferiore ai 5 anni (età media alla diagnosi di 42-47 mesi nelle forme unilaterali e 30-33 nelle bilaterali). Generalmente, si presenta in pazienti in abs, come una massa addominale. Viene considerato una problematica della differenziazione, rappresentando l'esito della proliferazione di foci di cellule embrionali renali non involute in età post-natale. Può presentarsi in maniera sindromica o non; nel primo caso può presentarsi all'interno di quadri clinici quali SBW, Denys-Drash e WAGR, patologie legate a mutazioni germinali nell'oncosoppressore *WT1* (cr.11p). Tali mutazioni, però, possono essere presenti anche nel 10-15% delle forme non sindromiche e, quindi, vanno ricercate quando vi sia uno dei seguenti criteri:

- familiarità per TW, -forma sindromica, -TW bilaterale.

La positività molecolare pone l'indicazione alla sorveglianza sanitaria, che va eseguita fino all'età di 8 anni, tramite USG con una frequenza stabilita in base al fenotipo clinico e in relazione all'eventuale presenza di un quadro sindromico.

LI-FRAUMENI (LF)

La LF è una sindrome da predisposizione al cancro, caratterizzata dalla presenza di uno spettro di neoplasie classicamente associate: sarcoma dei tessuti molli, osteosarcoma, carcinoma della mammella, tumori cerebrali, carcinoma adrenocorticale e leucemie [Lindor NM, 2008].

Si può ipotizzare LF in uno di questi casi [Tinat J,2009]:

1. Probando con un tumore compatibile prima di 46 anni e parente di 1°/2° con tumore compatibile (se il probando è affetto da cancro al seno, la neoplasia del familiare non deve interessare lo stesso organo) prima di 56 anni o neoplasie multiple
2. Probando con neoplasie multiple (escluso cancro al seno), almeno due delle quali classicamente associate; la prima neoplasia insorta prima di 46 anni
3. Paziente con carcinoma adrenocorticale o tumore del plesso coraideo.

La LF è legata alla presenza di mutazioni germinali nel gene *TP53*, che codifica per la proteina *P53* (cr. 17p13.1) [Malkin D et al, 1992]. Tale proteina, importante oncosoppressore, rappresenta il "guardiano del genoma"; difatti blocca la replicazione, attiva la riparazione del DNA e induce l'apoptosi della cellula potenzialmente neoplastica. La trasmissione di una mutazione inattivante tale gene predispone alla "perdita dell'eterozigotà", cioè alla perdita nelle cellule somatiche dell'unico allele funzionante, rappresentando, quindi, il primo step per lo sviluppo di una neoplasia.

La penetranza della patologia è pressochè completa [Nagy R et al, 2004], ma età dipendente: la probabilità di avere la diagnosi di tumore entro i 20 anni è del 12%, entro i 30 del 35%, mentre l'80% dei pazienti ad 80 anni hanno sviluppato almeno un tumore. I soggetti, quindi, che presentano una mutazione inattivante *P53*, hanno un rischio particolarmente alto di sviluppare una neoplasia anche in età infantile. In particolare, tumori cerebrali e sarcoma dei tessuti molli mostrano un picco di incidenza in età inferiore ai 10 anni. Anche gli altri tipi di tumore, nei pazienti con LF, presentano un'età alla diagnosi nettamente inferiore a quelli sporadici (tabella n.2) [Olivier M et al, 2003].

Tabella n.2 Comparazione delle età alla diagnosi tra i soggetti con mutazione in TP53 e soggetti affetti da tumore sporadico

Tipo di tumore	Età media alla diagnosi (anni)	
	Soggetti con mutazione germinale in TP53	Pazienti con tumore sporadico
Cancro al seno	33	63.1
Sarcoma dei tessuti molli	14	61.3
Tumore cerebrale	16	57.4
Osteosarcoma	15	43.3
Carcinoma adrenocorticale	3	41.9
Leucemie/linfomi	27	65.1
Carcinoma polmonare	40	68.7

Data la frequenza e l'aggressività di tali neoplasie, per i soggetti portatori della mutazione, è stato proposto un protocollo di sorveglianza (Toronto Protocol) [Villani A et alò, 2011] differenziato per età, che parte dall'età infantile (tabella n.3).

Tabella n.3 Protocollo di Toronto utilizzato per il follow-up dei pazienti affetti da SLF in età infantile

Neoplasia	Esame da praticare	Frequenza
<i>Carcinoma adrenocorticale</i>	Ecografia Addominale e pelvica	3/4 mesi
	Analisi chimico-fisica delle urine	3/4 mesi
	Dosaggio di B-HCG, AFP, 17-OH P, testosterone, deidroepiandrosterone solfato, androstenedione	3/4 mesi
<i>Tumore cerebrale</i>	RMN encefalica	1 anno
<i>Sarcoma/osteosarcoma</i>	RMN total body	1 anno
<i>Leucemie/linfomi</i>	Esame emocromocitometrico, VES, LDH	4 mesi

I pazienti affetti da LF presentano un'altissima frequenza di secondi tumori, sia spontanei, che secondari ai trattamenti chemio-radioterapici. Difatti, l'inattivazione germinale di P53

comporta un'alta sensibilità, soprattutto alle radiazioni ionizzanti. Ciò deve essere considerato nella valutazione costo-beneficio del trattamento, preferendo, laddove possibile, il trattamento chirurgico [Evans DG et al, 2006].

RETINOBLASTOMA (RB) FAMILIARE

E' il più comune dei tumori oculari dell'infanzia (3% di tutti i tumori pediatrici) ed è associato alla perdita di entrambi gli alleli del gene oncosoppressore *RB1*. La proteina *RB* controlla il checkpoint G1/S del ciclo cellulare, inattivando il fattore trascrizionale *E2F* in caso di divisione cellulare inappropriata [De Caprio JA et al, 1989].

Questa neoplasia può essere sporadica, in forma monolaterale, o ereditaria, presentandosi, nella maggior parte dei casi bilateralmente. È presente un'eziologia genetica anche nel 10-15% dei tumori monolaterali, questa va sospettata nei casi di tumore con foci multipli all'interno dello stesso occhio, o quando, all'interno dello stesso nucleo familiare, sono presenti più casi.

Nel 1971 Knudson notò che le forme bilaterali (ereditarie) insorgono più precocemente rispetto alle monolaterali (per lo più sporadiche), perciò ipotizzò nelle prime una sottostante predisposizione genetica e introdusse la teoria del "Second Hit" (secondo colpo), secondo la quale entrambi gli alleli, di un determinato gene, devono essere mutati affinché si manifesti un effetto [D'Orazio et al, 2010]. Quindi, in base a tale teoria, i bambini che sviluppano il RB bilaterale, presentano già alla nascita, in ogni cellula del loro corpo, un solo allele funzionale del gene *RB1*; successivamente, la perdita di quest'unico allele a livello delle cellule retiniche, permette lo sviluppo delle cellule maligne.

Nelle forme monolaterali, invece, occorrono due "hit" indipendenti a carico del gene *RB1*, affinché si sviluppi la neoplasia [Field M et al, 2007], giustificando l'insorgenza più tardiva.

Circa il 60% dei RB giunge all'osservazione medica per presenza di leucocoria, negli altri casi, invece, si ha un peggioramento o l'insorgenza di strabismo [Abramson DH et al, 2003]. L'insorgenza, solitamente, è prima dei 5 anni di età, con un'età media di 24 mesi per le forme sporadiche e di 15 mesi per quelle ereditarie [Plon SE, Nathanson K, 2005].

La diagnosi precoce è fondamentale per preservare la vista e incrementare la sopravvivenza. I trattamenti consistono nella chirurgia e/o radioterapia eventualmente associata a chemioterapia sistemica. Bisogna, però, tener presente che l'esposizione a radiazioni ionizzanti comporta un netto aumento del rischio di neoplasia maligna secondaria (in particolare l'osteosarcoma del cranio) [Newton WA Jr et al, 1991].

L'enucleazione del globo oculare è praticata in caso di tumori di maggiori dimensioni, se associati a distacco della retina. Invece, in caso di neoplasie più piccole o bilaterali, vengono prese in considerazione varie procedure: laserterapia, crioterapia, chemioterapia e radioterapia [D'Orazio, 2010].

Lo screening genetico per la ricerca di mutazioni nel gene *RB1* dovrebbe essere preso in considerazione in ogni bambino con RB bilaterale o che presenti la neoplasia ad un'età inferiore ai 2 anni [D'Orazio, 2010], visto che tali pazienti hanno la predisposizione a sviluppare anche sarcomi dei tessuti molli, melanomi e altri tumori.

NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE (MEN)

Sono sindromi ereditarie rare, caratterizzate dall'insorgenza di neoplasie benigne e maligne a carico di diverse ghiandole endocrine (tumori neuro-endocrini). Se ne conoscono diversi sottogruppi:

-MEN1

Detta anche sindrome di Wermer ed è dovuta alla perdita di una copia del gene oncosoppressore *MEN1* (cr. 11q13) che codifica per la proteina *Menina*, coinvolta nei processi di trascrizione, mantenimento dell'integrità genomica, controllo della divisione e differenziazione cellulare [Tsukada T, 2009].

Se ne stima una frequenza approssimativa di 1: 30000.

Gli affetti presentano un alto rischio di sviluppare le seguenti neoplasie:

- 1) Iperplasia e adenoma delle paratiroidi, responsabile di iperparatiroidismo,
- 2) tumori neuro-endocrini enteropancreatici, come insulinomi e gastrinomi,
- 3) Carcinoidi bronchiali o timici,
- 4) adenomi ipofisari (es prolattinoma)
- 5) neoplasie cutanee come lipomi, angiofibromi e collagenomi.

La maggior parte degli affetti diviene sintomatica in età giovane- adulta, sebbene molte delle neoplasie caratteristiche possano essere riscontrate già in età infantile.

-MEN 2

E' dovuta a una mutazione *gain of function* del protooncogene RET (cr.10), espresso nelle cellule di derivazione neuroectodermica e codificante per una proteina chinasi di superficie che funge da recettore per fattore di crescita delle cellule gliali [Baloh RH et al, 2000]. Tale sindrome può a sua volta essere distinta in due sottotipi [D' Orazio, 2010]:

- 1) MEN IIa o sindrome di Sipple è caratterizzata dalla compresenza di:
 - carcinoma midollare della tiroide, associato a un incremento della calcitonina
 - feocromocitoma

- iperplasia paratiroidea, o un tumore che generi iperparatiroidismo

2) MEN IIb, insorge ad un'età più precoce ed è caratterizzata da:

- carcinoma midollare della tiroide, associato a un incremento della calcitonina
- feocromocitoma
- APUDomi
- *habitus* marfanoide.

Dato che le neoplasie possono insorgere sin dall'infanzia, il test genetico va considerato già nei bambini, in virtù del fatto che la tiroidectomia profilattica è raccomandata in epoca molto precoce [Lodish MB, Stratakis CA, 2008].

SINDROME DI DOWN

È una delle più comuni anomalie cromosomiche (1/800 nati vivi), dovuta alla presenza di un cromosoma 21 sovrannumerario. La sindrome, insieme ai ben noti segni (come il ritardo mentale e la facies caratteristica), presenta anche un netto aumento del rischio oncologico. In particolare, è stata osservata un'incidenza di leucemie 10-20 volte maggiore rispetto alla popolazione generale della stessa età. Tra queste, la LMA presenta un'incidenza aumentata di ben 46 volte, con la forma megacarioblastica acuta che ne rappresenta quasi il 50% dei casi. Tale istotipo può presentarsi ex novo o come l'evoluzione di un disturbo mieloproliferativo transitorio, il quale si sviluppa nel 30% dei bambini con S. di Down [Gurbuxani S et al, 2004].

Inoltre, va sottolineato che, nella popolazione generale di età infantile, il rapporto tra la forma mieloide e quella linfoide è di 1:4, mentre nella stessa fascia di età di bambini con sindrome di Down tale rapporto risulta essere 1:1. Attualmente non si conosce la base genetica precisa dell'aumentato rischio oncologico, ma vari studi prospettano, come causativi, 3 geni che mappano sul cromosoma 21: FDPMM, RUNX1 e IFNAR [Roizen NJ, Patterson D, 2003].

Un altro gene che sembra coinvolto nella patogenesi delle leucemie in tali soggetti è GATA1, fattore di trascrizione localizzato sul cr.X [Groet J et al, 2003], anche se il suo ruolo nella patologia è poco noto.

NEUROFIBROMATOSI DI TIPO 1 (NF1)

La neurofibromatosi, anche detta Malattia di Von Recklinghausen, è una patologia da predisposizione al cancro trasmessa con modalità autosomica dominante ad espressività variabile, la cui prevalenza è valutata tra 1:2500 e 5000 [Huson SM, 1989].

Il gene causativo, Nf1, mappa sul cromosoma 17q11.2 e codifica per una proteina ad attività oncosoppressiva, denominata neurofibromina, la quale è ubiquitariamente espressa (soprattutto a livello del SNC) [Viskochil D, 1990].

È possibile sospettare tale patologia in un bambino che ha almeno 2 dei seguenti criteri:

- sei o più macchie caffè-latte di dimensioni >5mm
- 2 o più neurofibromi o 1 neurofibroma plessiforme
- lentiginosi ascellare o inguinale
- noduli lisch
- glioma del nervo ottico
- parente di 1° con NF1
- lesione ossea compatibile (displasia delle ali dello sfenoide, assottigliamento della corticale delle ossa lunghe).

Qualora il pediatra si trovi di fronte ad un sospetto clinico forte (soprattutto in presenza di familiarità) in cui però non siano soddisfatti tali criteri, si suggerisce una vigile attesa, in quanto le caratteristiche utili a fare diagnosi sono età dipendenti e solitamente evidenti entro i 3 anni di età (Fig.2).

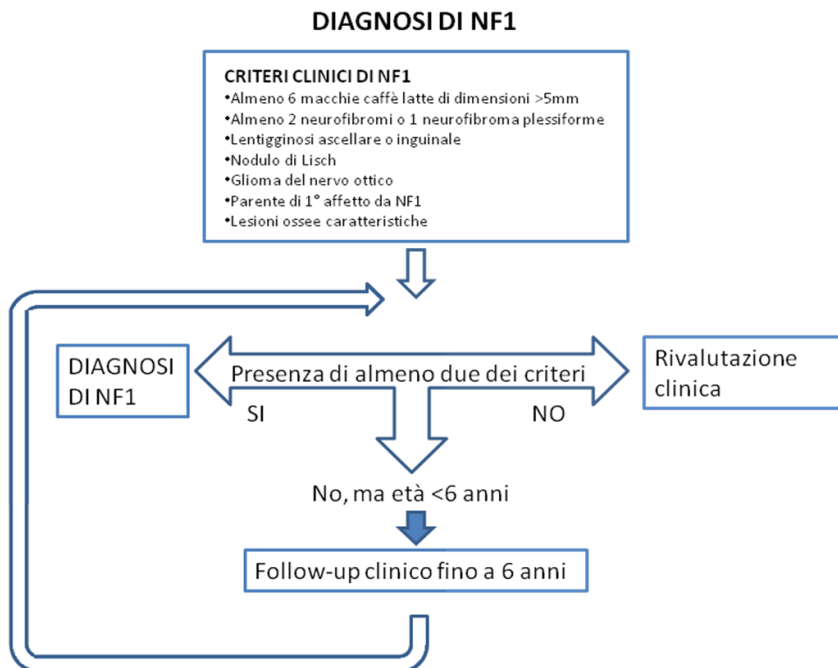


Figura 2. Flow-chart diagnostica NF1

I tumori maggiormente rilevanti in età pediatrica sono:

- glioma del nervo ottico

Si presenta, nella maggior parte dei casi, prima dei cinque anni di età con una lenta crescita associata a riduzione del campo visivo. Inspiegabilmente però, risulta avere una prognosi a lungo termine migliore rispetto a quello che si sviluppa in bambini non affetti da NF1 [Hwang et al, 2008].

Il trattamento è prevalentemente chemioterapico, anche se in molti casi è necessaria la radioterapia, considerando la quale, però, non bisogna dimenticare il possibile sviluppo di neoplasie secondarie.

- neurofibromi plessiformi

Si sviluppano principalmente in sede cranio-faciale, paraspinale mediastinica, retroperitoneale; pertanto spesso la resezione chirurgica risulta difficile[D'Orazio, 2010].

Ai fini della diagnosi precoce, è importante ribadire che la NF1 presenta un'espressività molto variabile, pertanto, sebbene sia possibile una diagnosi prenatale, ciò non consente di predire la gravità delle manifestazioni cliniche.

SINDROME DI VON HIPPEL-LINDAU (VHL)

La sindrome di Von Hippel - Lindau, trasmessa con modalità AD, presenta un'incidenza di 1:36.000 nati vivi. È caratterizzata da predisposizione familiare al cancro, con neoplasie sia benigne che maligne, come gli emangioblastomi della retina, del cervelletto e del midollo spinale, il carcinoma a cellule renali (RCC) e il feocromocitoma. Inoltre è possibile osservare un'aumentata incidenza di neoformazioni del pancreas endocrino, del sacco endolinfatico e di cisti viscerali.

Il gene causativo, VHL (cr. 3p), codifica per una proteina che svolge la sua funzione come oncosoppressore nell'ambito di un pathway inducibile da ipossia.

La sindrome presenta variabilità fenotipica e penetranza età dipendente. Può essere sospettata in presenza di un singolo tumore caratteristico con storia familiare positiva, oppure in presenza di almeno due neoplasie associate. Circa l'80% dei pazienti ha un parente affetto, il restante 20% presenta una mutazione *de novo* [D'Orazio, 2010].

Attualmente, ai soggetti, che presentano la sindrome VHL si suggerisce il seguente protocollo di follow-up :

Angioma retinico	Oftalmoscopia diretta e indiretta	Annuale (a partire dall'infanzia/prima infanzia)
Emangioblastoma SNC	RMN encefalo	12-36 mesi dall'inizio dell'adolescenza
RCC e tumori pancreatici	RMN (o USG) addome	Annuale (a partire dai 16 aa)
Feocromocitoma	Monitoraggio PA e catecolamine urinarie*	annuale
	Nei pazienti ad alto rischio di feocromocitoma è suggeribile un controllo annuale del dosaggio plasmatico della normetanefrina, RMN surrenale (a partire dagli 8 anni)	

CONCLUSIONI

Per molte delle sindromi da predisposizione oncologica si conosce, come abbiamo visto, il gene causativo. Ciò permette, da un punto di vista tecnico, di fare facilmente la diagnosi molecolare. Il test molecolare, però, ha dei risvolti etici che il medico pediatra deve prospettare alla famiglia del probando. Pertanto va praticato laddove vi siano i criteri minimi per la diagnosi clinica e dove vi sia un vantaggioso rapporto costo/beneficio.

Fondamentale, inoltre, è il consenso pre-test che va somministrato stressando alcuni punti:

- modalità di esecuzione e significato (sia positivo che negativo)
- informatività e sensibilità del test
- rischio di ricorrenza della patologia (sia tra i germani che tra la progenie del probando)
- problematiche correlate a errata attribuzione di paternità
- risvolti psicologici di un eventuale risultato positivo
- possibilità e limiti del follow-up.

Date le caratteristiche della problematica il risultato del test deve necessariamente essere comunicato in ambito di una consulenza post-test.

Dopo l'eventuale risposta positiva il pediatra ha il compito di organizzare l'approccio multidisciplinare al piccolo paziente: necessario è l'impegno congiunto dello specialista oncologo, radiologo, chirurgo, e, soprattutto, psicologo.

Box riassuntivo

Cosa si sapeva prima

La maggior parte delle neoplasie sono sporadiche, ma esistono anche forme ereditarie, caratterizzate da insorgenza precoce e foci multipli all'interno dello stesso soggetto e di più generazioni. Alcune di queste forme con predisposizione oncologica presentano caratteristiche cliniche particolari che consentono di individuare precise entità nosologiche sindromiche. L'individuazione di una forma familiare di tumore impone importanti problematiche sia da un punto di vista clinico che etico.

Cosa sappiamo adesso

La maggiore conoscenza delle basi molecolari delle forme ereditarie di neoplasia ha consentito di definire meglio le caratteristiche delle varie forme. Ne è derivata la possibilità di personalizzare l'approccio pre-clinico delle lesioni e un miglioramento terapeutico.

Ricadute in ambito clinico

L'identificazione dei geni causativi di varie forme di tumori ereditari consente, in molti casi, l'indagine molecolare. Ciò consente una migliore definizione diagnostica e prognostica del probando, ma è possibile estendere la diagnosi ai familiari già in una fase preclinica, consentendo, in alcuni casi, un trattamento preventivo. La caratterizzazione molecolare, inoltre, fornisce la possibilità di effettuare test in epoca prenatale.

GLOSSARIO

ABS: apparente buona salute

AD: autosomico dominante

AFP: Alfa Fetoproteina Corionica

ASCO: Aggiornamento Scientifico Online

B-HCG: subunità b della Gonadotropina corionica

CR: cromosoma

GAIN OF FUNCTION: acquisto di funzione

LDH: lattato deidrogenasi

LF :li fraumeni

LOSS OF FUNCTION: perdita di funzione

MEN: neoplasie endocrine multiple (multiple endocrine neoplasia)

NF1: Neurofibromatosi di tipo 1

PA: pressione arteriosa

RB: retinoblastoma

RCC: carcinoma a cellule renali

RM: ritardo mentale

RMN: Risonanza magnetica nucleare

SBW: sindrome di Beckwith Wiedemann

SNC: sistema nervoso centrale

USG: ultrasonografia

TW: Tumore di wilms

VES: Velocità di eritrosedimentazione

WAGR: tumore di Wilms, aniridia, anomalie genito-urinarie e ritardo mentale

17-OH P: 17-idrossi-progesterone

BIBLIOGRAFIA

Metodologia di identificazione articoli rilevanti “esplicitata”

La ricerca degli articoli rilevanti sulle neoplasie infantili è stata effettuata utilizzando sulla banca bibliografica *Medline* utilizzando come motore di ricerca *PubMed* e come parole chiave -tumori infantili - neoplasie ereditarie - sindromi da predisposizione oncologica -Li-Fraumeni -Retinoblastoma - Secondo tumore.

- Abramson DH, Beaverson K, Sangani P et al. Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival. *Pediatrics*. 2003;112(6 Pt 1):1248-55
- Alessi D, Aricò M, Bidoli E et al. I tumori dei bambini e degli adolescenti. AIRTUM Working Group–AIEOP Working Group,2012 *Monografia sui tumori pediatrici in Italia
- Baloh RH, Enomoto H, Johnson EM Jr, et al. The GDNF family ligands and receptors - implications for neural development. *Curr Opin Neurobiol*. 2000;10(1):103-10.
- D'Orazio. Inherited cancer syndromes in children and young adults. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2010; 32(3):195-228. ** Review che affronta le varie forme di sindrome da predisposizione oncologica
- De Caprio JA, Ludlow JW, Lynch D et al. The product of the retinoblastoma susceptibility gene has properties of a cell cycle regulatory element. *Cell*. 1989;58(6):1085-95.
- Dhir S, Wheeler K. Neonatal neuroblastoma. *Early Hum Dev*. 2010;86(10):601-5
- Evans DG, Birch JM, Ramsden RT et al. Malignant transformation and new primary tumours after therapeutic radiation for benign disease: substantial risks in certain tumour prone syndromes. *J Med Genet*. 2006;43(4):289-94. *Lavoro che affronta in maniera sistematica i rischi del trattamento nei tumori familiari
- Field M, Shanley S, Kirk J. Inherited cancer susceptibility syndromes in paediatric practice. *J Paediatr Child Health*. 2007;43(4):219-29. *Review che tratta i tumori ereditari di interesse pediatrico
- Groet J, McElwaine S, Spinelli M et al. Acquired mutations in GATA1 in neonates with Down's syndrome with transient myeloid disorder. *Lancet*. 2003;361(9369):1617-20.
- Gurbuxani S, Vyas P, Crispino JD. Recent insights into the mechanisms of myeloid leukemogenesis in Down syndrome. *Blood*. 2004;103(2):399-406.
- Huson SM, Compston DA, Clark P et al. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *J Med Genet*. 1989;26(11):704-11.

- Hwang JM, Cheon JE, Wang KC. Visual prognosis of optic glioma. *Childs Nerv Syst.* 2008;24(6):693-8.
- Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ et al. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2008;(38):1-93.
- Lodish MB, Stratakis CA. RET oncogene in MEN2, MEN2B, MTC and other forms of thyroid cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008 Apr;8(4):625-32.
- Malkin D, Jolly KW, Barbier N et al. Germline mutations of the p53 tumor-suppressor gene in children and young adults with second malignant neoplasms. *N Engl J Med.* 1992;326(20):1309-15.* Descrizione della sintomatologia clinica dei pazienti con mutazioni in TP53
- Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene* 2004;23(38):6445-70.
- Newton WA Jr, Meadows AT, Shimada H et al. Bone sarcomas as second malignant neoplasms following childhood cancer. *Cancer.* 1991 1;67(1):193-201.
- Nichols KE1, Malkin D, Garber JE et al. Germ-line p53 mutations predispose to a wide spectrum of early-onset cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(2):83-7.
- Olivier M, Goldgar DE, Sodha N et al. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. *Cancer Res.* 2003;63(20):6643-50. **Review che descrive la diagnosi clinica e il follow-up della Li-Fraumeni
- Plon SE¹, Nathanson K. Inherited susceptibility for pediatric cancer. *Cancer J.* 2005;11(4):255-67.
- Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet.* 2003;361(9365):1281-9.
- Schiffman JD, Geller JI, Mundt E, Means , et al. Update on pediatric cancer predisposition syndromes. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(8):1247-52. **Review che tratta i tumori ereditari di interesse pediatrico
- Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S et al. 2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol.* 2009;27(26) **Lavoro che esplica i criteri clinici della Li-Fraumeni
- Tsukada T, Nagamura Y, Ohkura N. MEN1 gene and its mutations: basic and clinical implications. *Cancer Sci.* 2009;100(2):209-15.
- Villani A, Tabori U, Schiffman J et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2011;12(6):559-67. **Lavoro che esplica il follow-up dei pazienti con Li-Fraumeni
- Viskochil D, Buchberg AM, Xu G, Cawthon RM et al. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell.* 1990;62(1):187-92