

ZESPÓŁ LEGIUSA

Ilek. Damian Bieszczad

Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii

Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

Zespół Legiusa

- Jest rzadkim zespołem charakteryzującym się genetycznym zaburzeniem pigmentacji skóry pod postacią licznych plam cafe au lait (CALs).
- Częstość występowania zespołu jest nieznana. Dotychczas opisano mniej niż 200 przypadków.
- synonim: zespół NF1-podobny (NFLS)



Rys historyczny

- Prof. Eric Legius
Zakład Genetyki Człowieka
Leuven, Belgia



Jako pierwszy opublikował opis przypadku pacjenta z mutacją w genie SPRED1
Nazwę ustalono na 13th European Neurofibromatosis Meeting w 2008 roku.

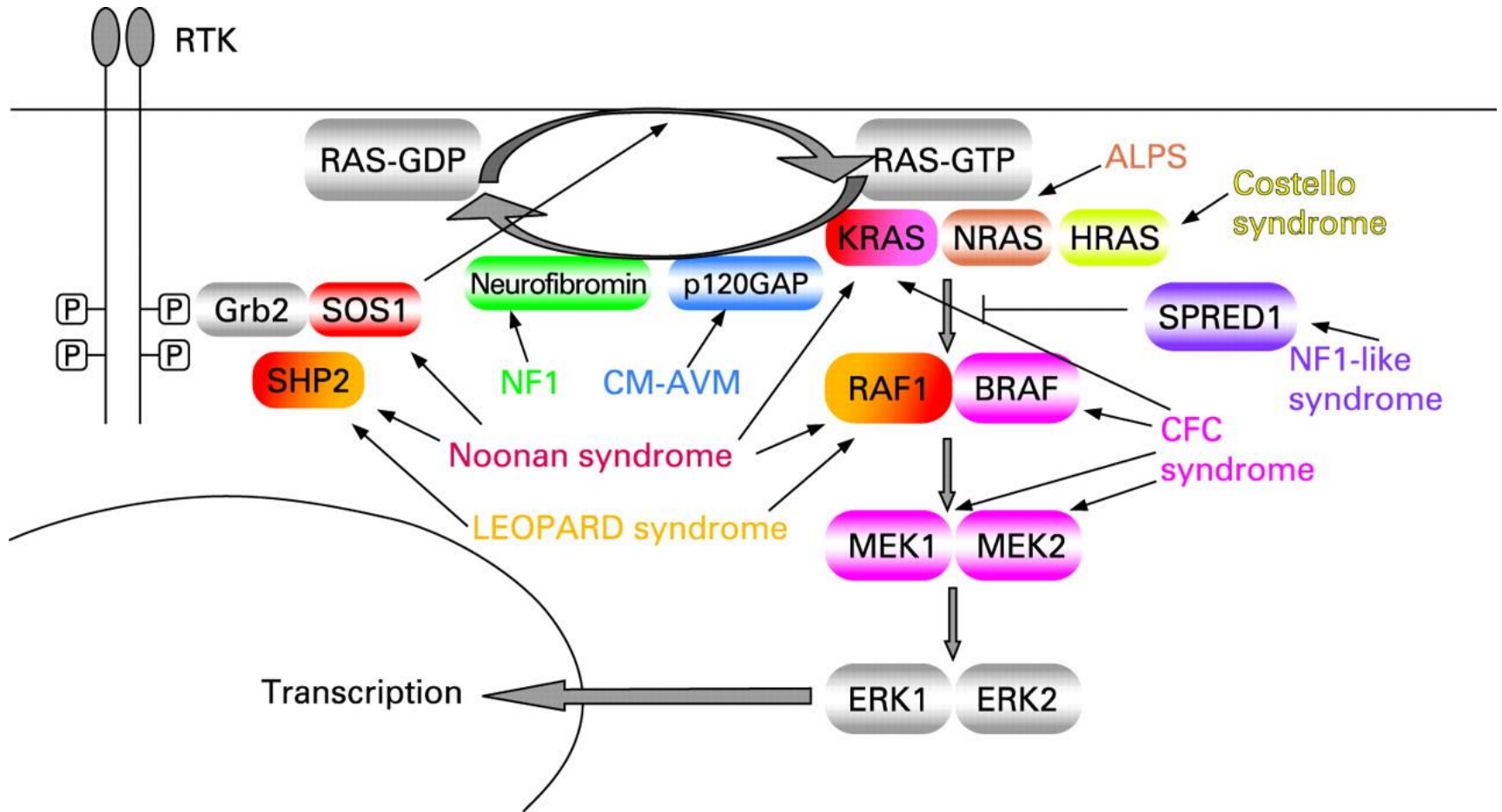
Objawy kluczowe

- Plamy cafe au lait
- Piegowatość pach i/lub pachwin
- **Brak** pozostałych cech klinicznych NF1 tj. guzków Lischa, nerwiakowłókniaków, glejaków nerwów wzrokowych, dysplazji kości, innych nowotworów
- Rodzice pacjenta z licznymi CALS bez innych cech NF1

Podłoże molekularne

- Gen SPRED1(15q14)
- Gen kodujący białko biorące udział w regulacji szlaku transdukcji sygnału RAS-MAPK
- W tym genie zidentyfikowano prawie 100 różnych mutacji
- Odsetek przypadków związanych z mutacjami de novo nie jest jeszcze znany
- Dziedziczenie autosomalne dominujące
- Brak korelacji genotyp-fenotyp

Etiologia



Metody diagnostyczne

- Około 50% pacjentów z zespołem Legiusa spełnia kryteria diagnostyczne NF1, ale mają o wiele łagodniejszy fenotyp w porównaniu do pacjentów z NF1
- Częstość występowania NF1 ocenia się na 1 na 3000, a około 2% pacjentów spełniających kryteria diagnostyczne dla NF1 okazuje się mieć mutację genetyczną leżącą u podstaw zespołu Legiusa (gen SPRED1)

Kryteria NIH NF1

- Sześć lub więcej plam *café-au-lait*, o średnicy przekraczającej 5 mm u dzieci i 15 mm u dorosłych
- Dwa lub więcej nerwiakowłókniaki dowolnego typu lub jeden nerwiak splotowaty (*neurofibroma plexiforme*)
- Piegi i (lub) przebarwienia w nieodświetlonych okolicach ciała (okolice pachowe, pachwinowe)
- Glejak nerwu wzrokowego
- Dwa lub więcej guzki Lischa
- Charakterystyczne objawy kostne (dysplazja skrzydeł większych kości klinowej lub ścięczenie istoty zbitej trzonów kości długich z lub bez utworzenia stawów rzekomych – *pseudoarthrosis*)
- Krewny I° spełniający powyższe kryteria.

Do postawienia rozpoznania nie jest konieczne przeprowadzenie badań molekularnych.

Pojawianie się objawów NF 1 z wiekiem

Wady wrodzone lub okres niemowlęcy (0-2 r.ż.)

Plamy CAL, NF zwojowate, łukowate wygięcie kości podudzia i przedramienia, zwężenie zastawki płucnej, wodogłowie, hipotonia, zab. rozwoju mowy, glejaki nn. wzrokowych, dysplazja kości klinowatej

Dzieciństwo (3-12 r.ż.)

Piegowate nakrapianie pach i pachwin, trudności szkolne, ADHD-like s., glejaki nn. wzrokowych, przyspieszone dojrzewanie płciowe, niskorosłość, skolioza, NT, dysplazje naczyniowe i zwężenie tt. nerkowych, guzki Lischa

Okres młodzieńczy i dorosłość (>12 r.ż.)

Liczne nerwiakowłókniaki, zaburzenia skupienia uwagi i poznawcze, MPNST, kifoskolioza, phechromocytoma, dysplazje naczyniowe, NT, opóźnione dojrzewanie płciowe

NF-1 na podstawie kryteriów NIH-CCC-88 będzie rozpoznane u 95% chorych do 11 r.ż.

Metody diagnostyki molekularnej zespołu Legiusa

Gen SPRED1

Metoda sekwencjonowania – 88%

Delecje/duplikacje – 10%

Charakterystyka kliniczna

- Zmiany skórne
 - ▣ CALS – ilość plam zwiększa się wraz z wiekiem pacjenta
 - ▣ Piegowatość pach i/lub pachwin

Charakterystyka kliniczna

- Makrocefalia
- Niskorosłość
- Zmiany naczyniowe
- Twarz jak w zespole Noonan

Charakterystyka kliniczna

- Lejkowata/kurza klatka piersiowa
- Tłuszczaki
- Odbarwienia plamiste
- UBO w rezonansie magnetycznym mózgowia

Charakterystyka kliniczna

- Zaburzenia uczenia się
- Zaburzenia koncentracji
- ADHD
- Opóźnienie rozwoju psychomotorycznego

Diagnostyka różnicowa

- NF1
- Zespół Noonan
- Zespół LEOPARD
- Zespół McCune-Albright'a
- Zespół rodzinie występujących mnogich CAL
- Zespół Blooma
- Anemia Fanconiego
- etc.

Diagnostyka różnicowa

Niezbędne jest prawidłowe rozpoznanie ze względu na różnice w rokowaniach i długoterminowym monitorowaniu w wypadku zespołu Legiusa a np. NF1.

ALE!!!

NF-1 na podstawie kryteriów NIH-CCC-88 będzie rozpoznane u 95% chorych do 11 r.ż.

Postępowanie i leczenie

Opieka wielospecjalistyczna

- Genetyk
- Onkolog
- Ortopeda
- Neurolog
- Neuropsycholog
- Radiolog
- Kardiolog
- Fizjoterapeuta
- Laryngolog
- Endokrynolog

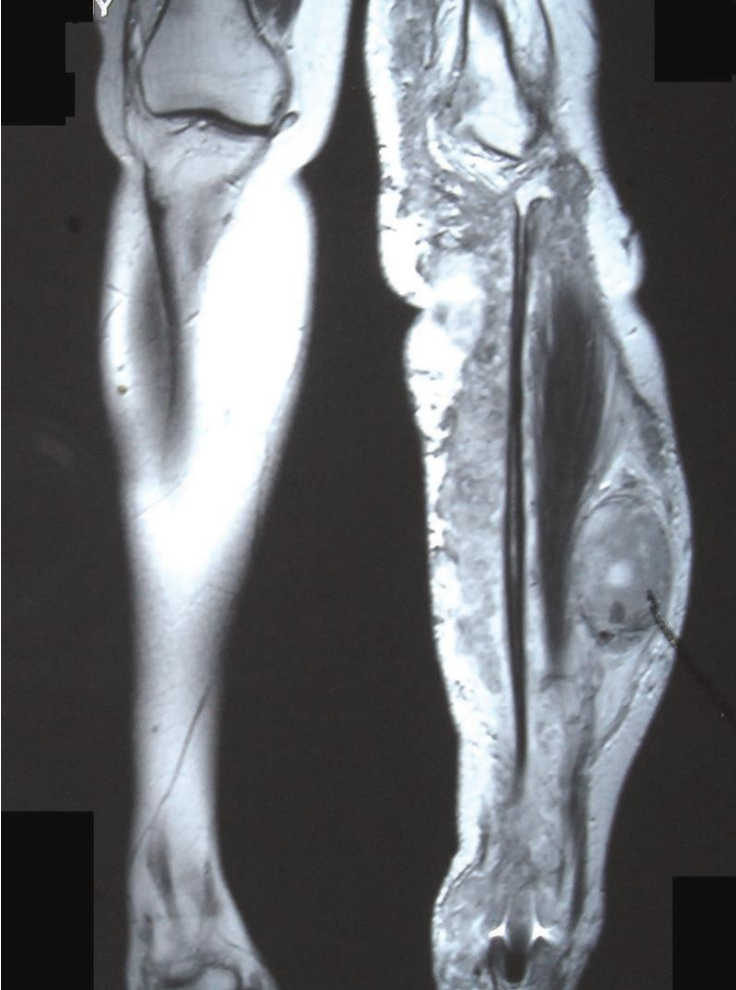


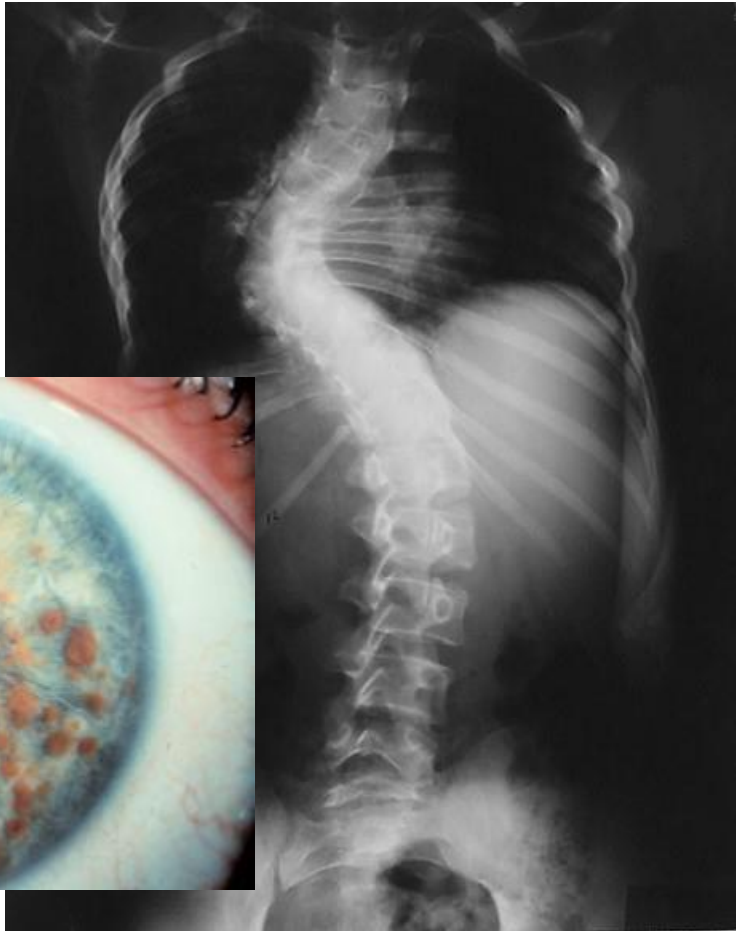
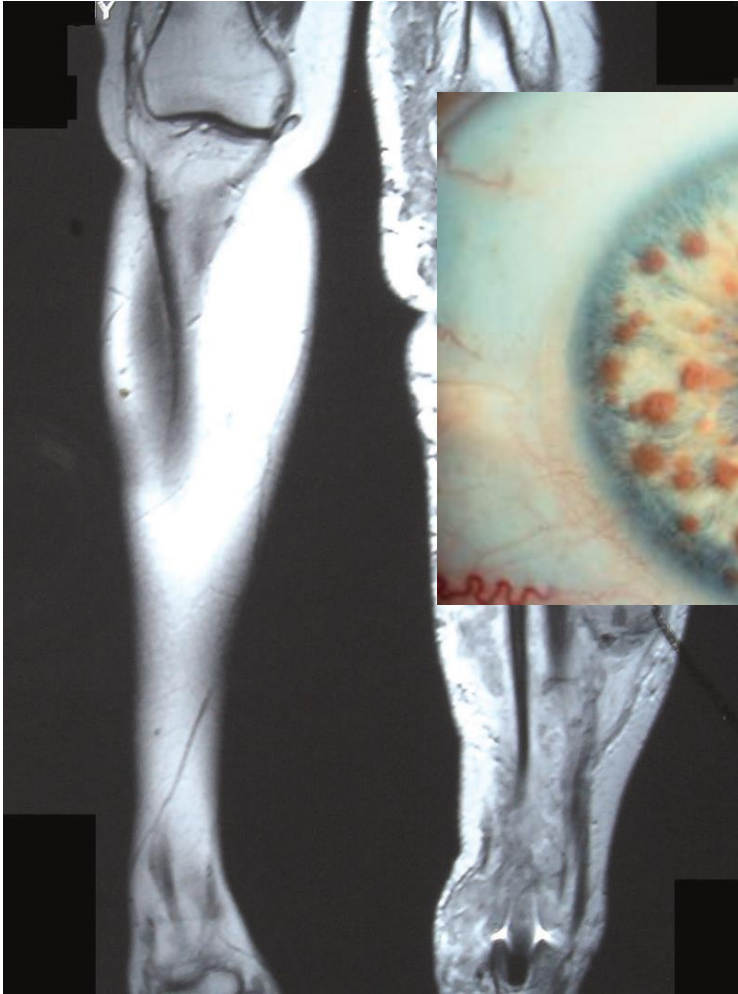
- Genetyk
- Neuropsycholog
- Fizjoterapeuta

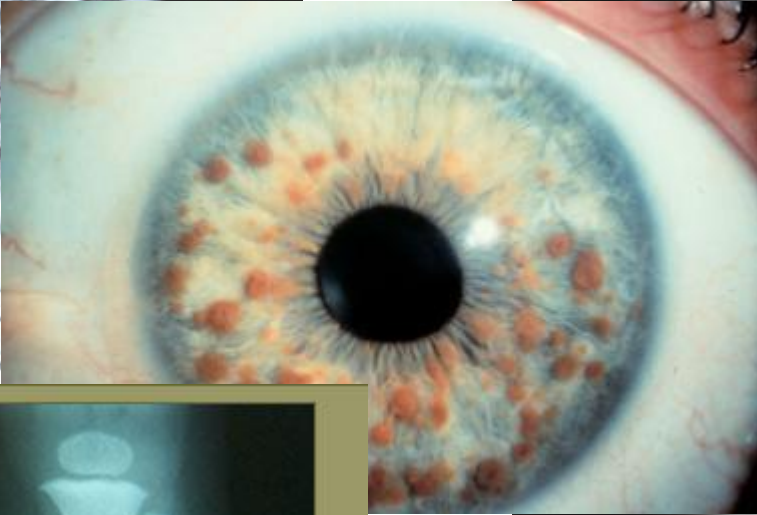
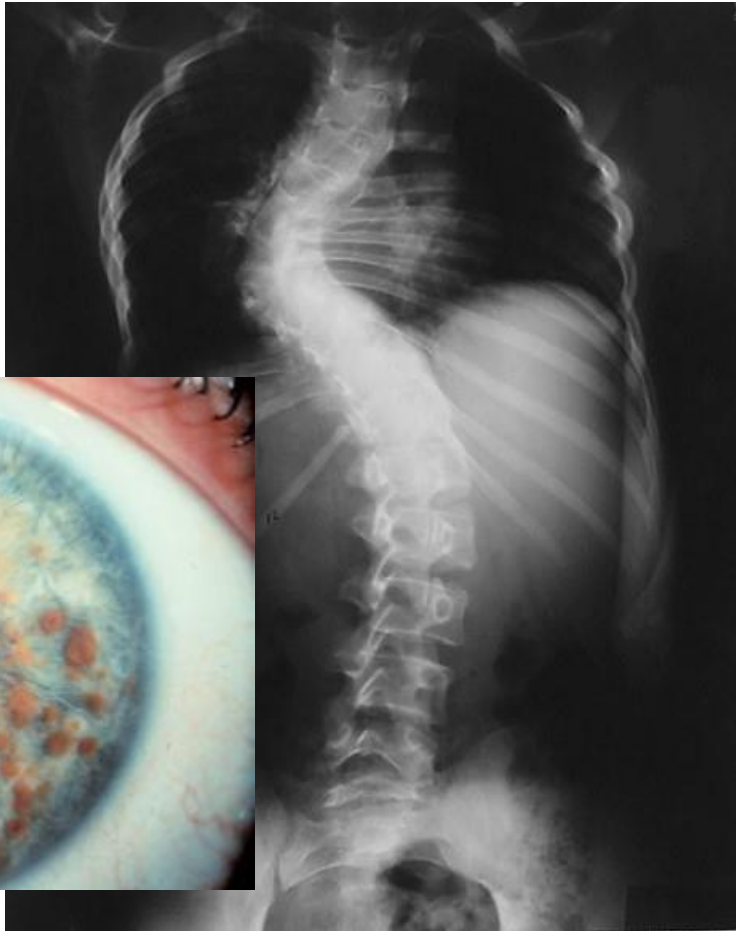
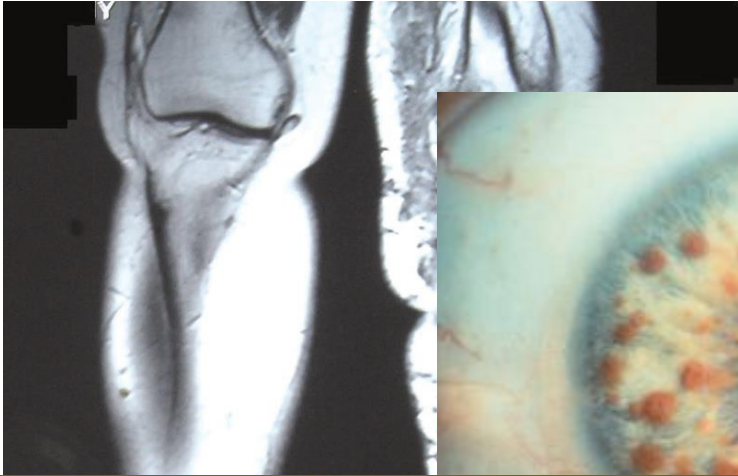
Postępowanie i leczenie

- Leczenie farmakologiczne należy rozważyć przy objawach zaburzeń behawioralnych (ADHD)
- Zaleca się fizjoterapię, terapię mowy i terapię zajęciową osobom z opóźnieniem rozwoju
- Zaleca się wsparcie edukacyjne dla osób z trudnościami w uczeniu się

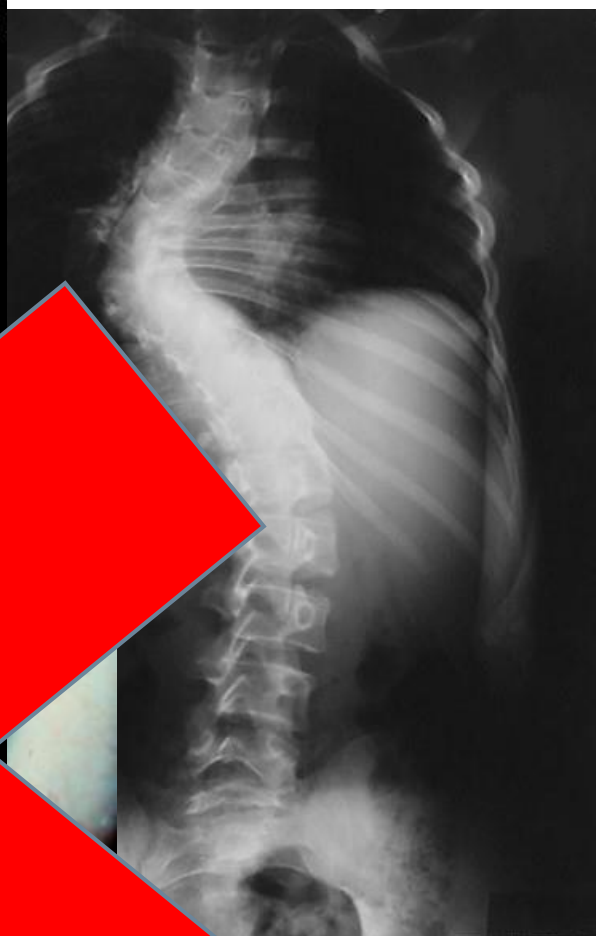
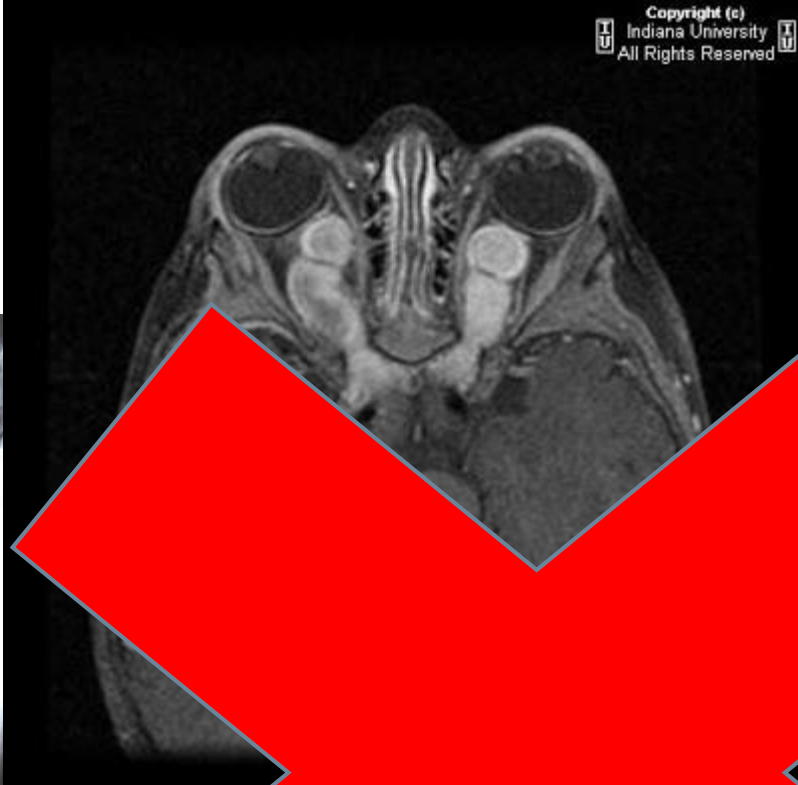












Rokowanie

Biorąc pod uwagę obecny stan wiedzy na temat objawów choroby i jej powikłań, rokowanie dla pacjentów z zespołem Legiusa jest bardzo dobre.

Bibliografia

- Denayer E, Chmara M, Brems H, Kievit AM, van Bever Y, Van den Ouweland AM, Van Minkelen R, de Goede-Bolder A, Oostenbrink R, Lakeman P, Beert E, Ishizaki T, Mori T, Keymolen K, Van den Ende J, Mangold E, Peltonen S, Brice G, Rankin J, Van Spaendonck-Zwarts KY, Yoshimura A, Legius E. Legius syndrome in fourteen families. *Hum Mutat.* 2011a;32:E1985–98.
- Abeliovich D, Gelman-Kohan Z, Silverstein S, Lerer I, Chemke J, Merin S, Zlotogora J. Familial cafe au lait spots: a variant of neurofibromatosis type 1. *J Med Genet.* 1995;32:985–6.
- Brems H, Pasmant E, Van Minkelen R, Wimmer K, Upadhyaya M, Legius E, Messiaen L. Review and update of SPRED1 mutations causing Legius syndrome. *Hum Mutat.* 2012 Nov;33(11):1538–46.
- Denayer E, Descheemaeker MJ, Stewart DR, Keymolen K, Plasschaert E, Ruppert SL, Snow J, Thurm AE, Joseph LA, Fryns JP, Legius E. Observations on intelligence and behavior in 15 patients with Legius syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011b;157C:123–8.
- Messiaen L, Yao S, Brems H, Callens T, Sathienkijkanchai A, Denayer E, Spencer E, Arn P, Babovic-Vuksanovic D, Bay C, Bobele G, Cohen BH, Escobar L, Eunpu D, Grebe T, Greenstein R, Hachen R, Irons M, Kronn D, Lemire E, Leppig K, Lim C, McDonald M, Narayanan V, Pearn A, Pederson R, Powell B, Shapiro L, Skidmore D, Tegay D, Thiese H, Zackai E, Vijzelaar R, Taniguchi K, Ayada R, Okamoto F, Yoshimura A, Parret A, Korf B, Legius E. Clinical and mutational spectrum of Neurofibromatosis type 1-like syndrome. *JAMA.* 2009;302:2111–8.
- Stowe IB, Mercado EL, Stowe TR, Bell EL, Oses-Prieto JA, Hernández H, Burlingame AL, McCormick F. A shared molecular mechanism underlies the human rasopathies Legius syndrome and Neurofibromatosis-1. *Genes Dev.* 2012;26:1421–6.

DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ!

dbieszczad@uck.gda.pl
58 349 28 75