



Sindrome di Legius, caso clinico e revisione della letteratura

Sara Poggiali M.D Ph.D

Azienda Us1 Toscana Sud Est, Amiata Val D'orcina

www.saramammadermatologa.it

Pietro, 9 anni,



**Orticaria e dermatografismo insorti da circa una settimana.
Nei 15 giorni precedenti virosi con iperpiressia 38,5 °C
associata con sintomi gastroenterici**





Anamnesi familiare:

Genitori di origine italiana, non consanguinei, in ABS. Una sorella più piccola. La nonna materna, due zii ed una zia della mamma di Pietro (prozie del probando), nonché tre cugine sempre del ramo materno e 5 dei loro figli presentano macchie cutanee descritte come «simili» a quelle del bambino senza altre lesioni o patologie concomitanti descritte. Non familiarità per ritardo mentale crisi epilettiche, difficoltà di apprendimento

Anamnesi fisiologica: Nato da gravidanza normodecorsa a termine. Parto indotto vaginale. Peso Kg 3,0, lunghezza cm 49. Perinatalità nella norma. Allattamento misto. Divezzamento a 6 mesi decorso regolarmente. Accrescimento staturo-ponderale regolare. Controllo del capo a 3 mesi, posizione seduta a 6 mesi, deambulazione autonoma a 12 mesi. A 18 mesi m-CHAT dubbia per cui ha effettuato terapia fisioterapica, logopedica e di psicomotricità per breve periodo. Terapia sospesa a 2 anni per «non ulteriore necessità». Dieta varia. Alvo e diuresi regolari. Vaccinazioni in regola secondo libretto

Anamnesi patologica remota: Muta. Non assume terapia in cronico
Astigmatismo non corretto. Apparecchio ortodontico

16:02



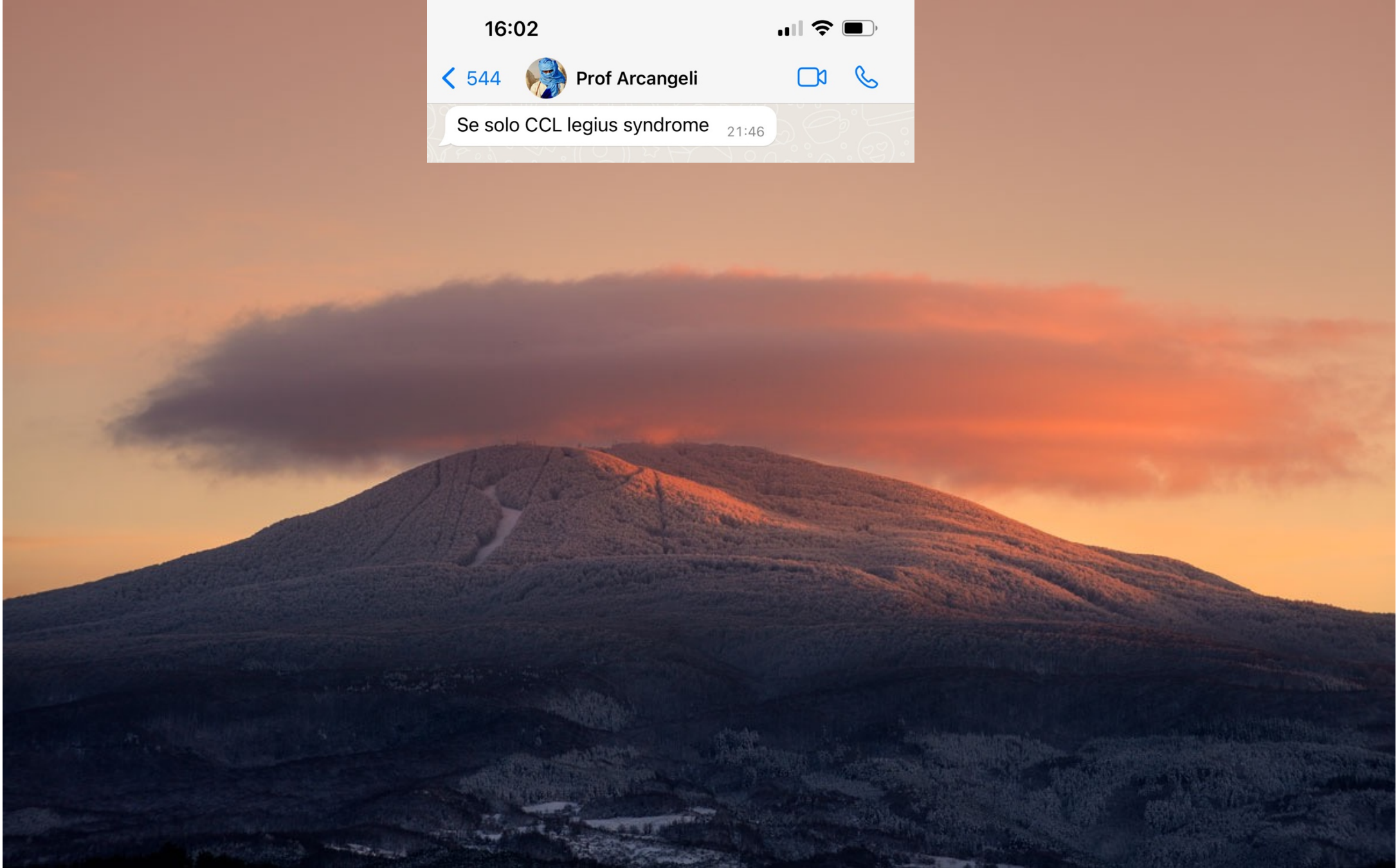
< 544



Prof Arcangeli



Se solo CCL legius syndrome 21:46



Day-service presso gli ambulatori della clinica
pediatrica, Università degli Studi di Siena:

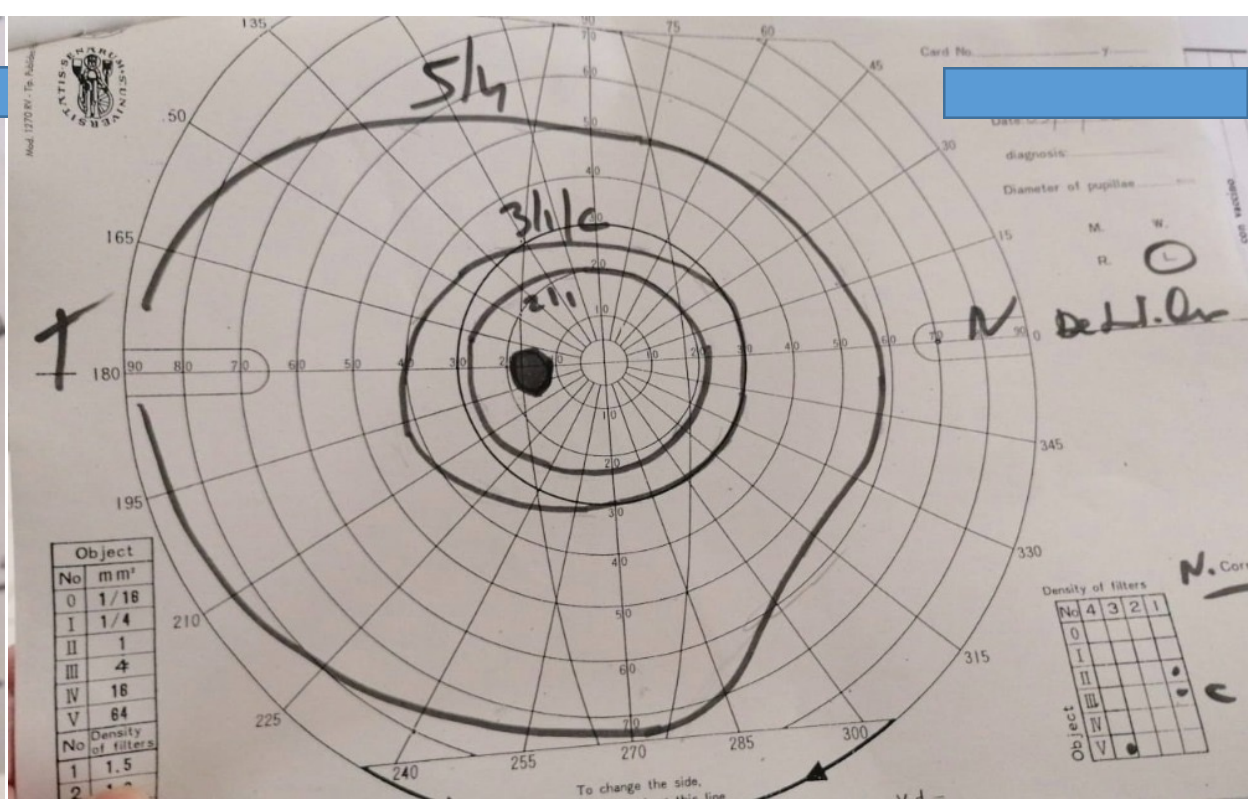
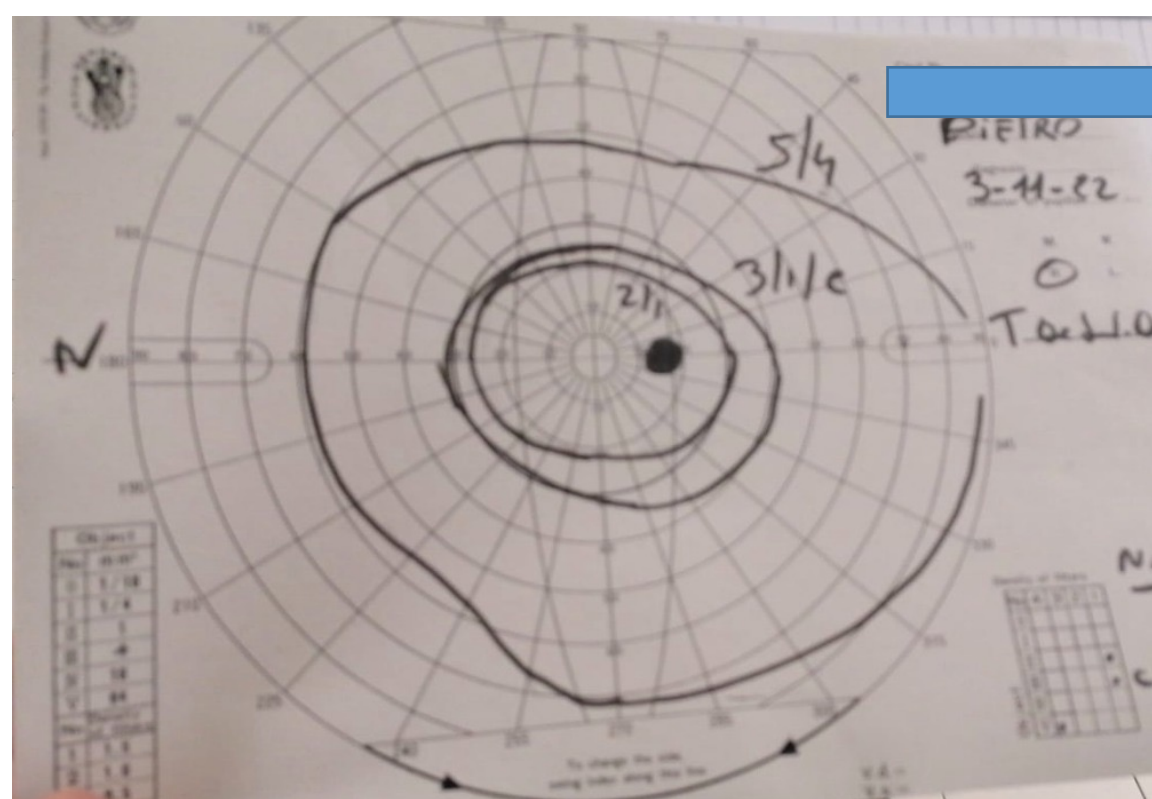
Visita oculistica con lampada a fessura e
Potenziali Evocati Visivi

Campimetria

Ecografia addome

Valutazione genetica





Referto:
 Fegato di volume ed ecostruttura normali senza lesioni focali rilevabili con l'ecografia.
 Colecisti di normale contenuto e con pareti regolari; vie biliari non dilatate.
 Pancreas e milza nella norma.
 Reni di volume ed ecostruttura normali; non si rilevano segni di uropatia ostruttiva.
 Vescica regolare.
 Non si rileva liquido libero peritoneale.

Refertato il 03/11/2022

Il Medico Refertante
 DR.SSA [redacted]

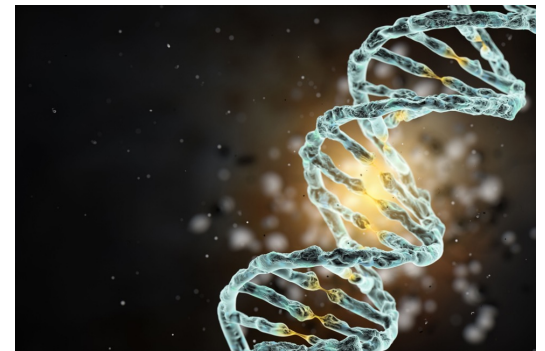
Consulenza genetica

Il quadro clinico con peculiare distribuzione all'emisoma destro è molto suggestivo per una forma a mosaico.

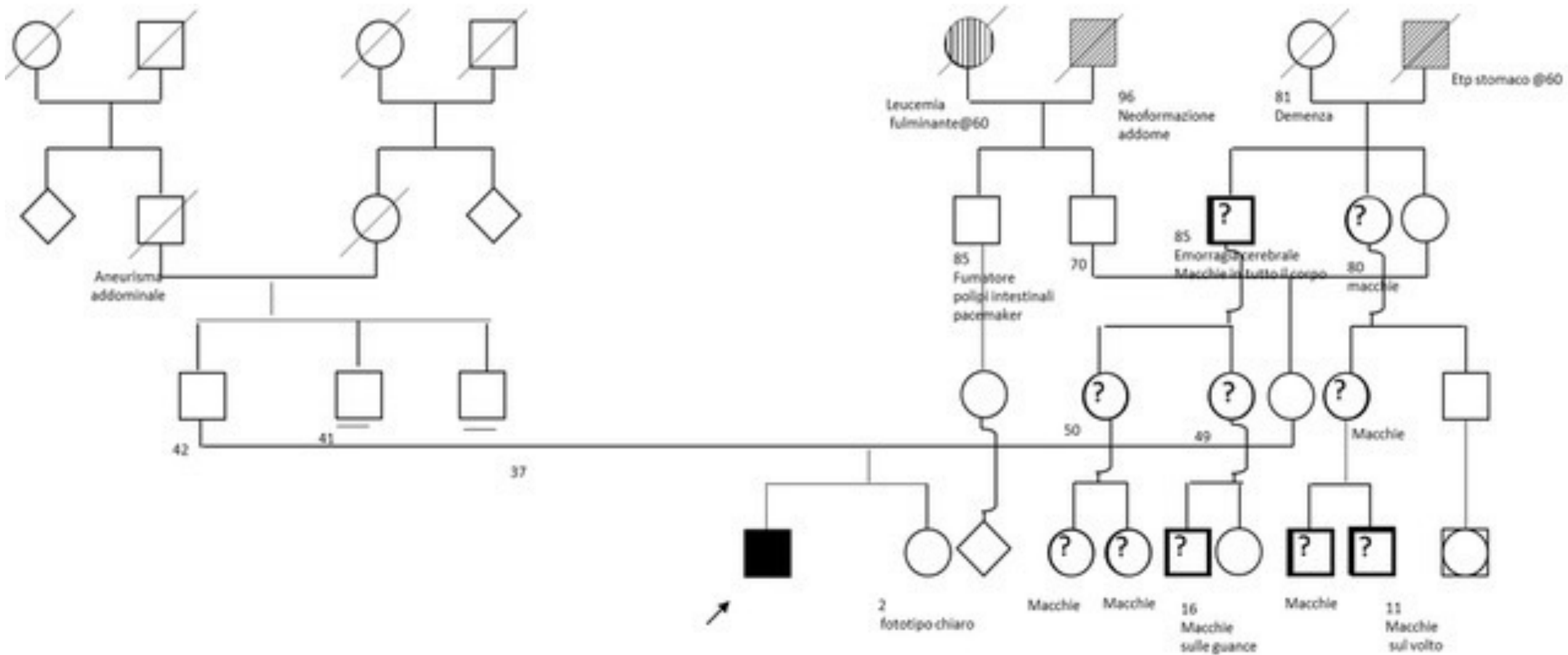
L'età del paziente non consente ancora di distinguere tra una NF1 e la più rara forma di Sindrome di Legius a solo interessamento cutaneo, sebbene il dato di familiari adulti senza altri segni di NF1 sia molto suggestivo e da tenere in considerazione.

Viene eseguito prelievo ematico e salivare per l'analisi dei geni causativi delle due forme (NF1 e SPRED 1)

Vengono programmate consulenze genetiche con eventuali prelievi per i familiari affetti



Consulenza genetica



Brems and coll (2007) : «MILD NEUROFIBROMATOSIS PHENOTYPE»

Kalliompaa and coll (2018): «EXTIMATED BIRTH PREVALENCE 1/46000-1/75000 (COMPARED TO 1/2000-1/3000 NF1)

Legius and coll (2020): «LESS THAN 300 INDIVIDUALS WITH MOLECULAR CONFIRMED DIAGNOSIS»

www.nature.com/gim

2021

Genetics
inMedicine

Check for updates

ARTICLE

Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation

Eric Legius^{1,85}, Ludwine Messiaen^{2,85}, Pierre Wolkenstein^{3,85}, Patrice Pancza^{4,85}, Robert A. Avery⁵, Yemima Berman⁶, Jaishri Blakeley⁷, Dusica Babovic-Vuksanovic⁸, Karin Soares Cunha⁹, Rosalie Ferner¹⁰, Michael J. Fisher¹¹, Jan M. Friedman¹², David H. Gutmann¹³, Hildegard Kehrer-Sawatzki¹⁴, Bruce R. Korf², Victor-Felix Mautner¹⁵, Sirkku Peltonen^{16,17}, Katherine A. Rauen¹⁸, Vincent Riccardi¹⁹, Elizabeth Schorry²⁰, Anat Stemmer-Rachamimov²¹, David A. Stevenson²², Gianluca Tadini²³, Nicole J. Ullrich²⁴, David Viskochil²⁵, Katharina Wimmer²⁶, Kaleb Yohay²⁷, International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC)*, Susan M. Huson^{28,85}, D. Gareth Evans^{29,85} and Scott R. Plotkin^{30,85}

The diagnostic criteria for mosaic Legius syndrome are met in an individual if any of the following is present:

1. A heterozygous pathogenic *SPRED1* variant with a variant allele fraction of significantly less than 50% in apparently normal tissue such as white blood cells AND six or more café-au-lait macules
2. An identical pathogenic heterozygous *SPRED1* variant in two independent affected tissues (in the absence of a pathogenic *SPRED1* variant in unaffected tissue)^a
3. A clearly segmental distribution of café-au-lait macules AND a child fulfilling the criteria for Legius syndrome

^aDifferent tissues originating from the same primary affected lesion count for one tissue only.



Legius Syndrome

Synonym: Neurofibromatosis Type 1-Like Syndrome

Eric Legius, MD, PhD¹ and David Stevenson, MD²

Created: October 14, 2010; Updated: August 6, 2020.

Legius Syndrome: Frequency of Select Features

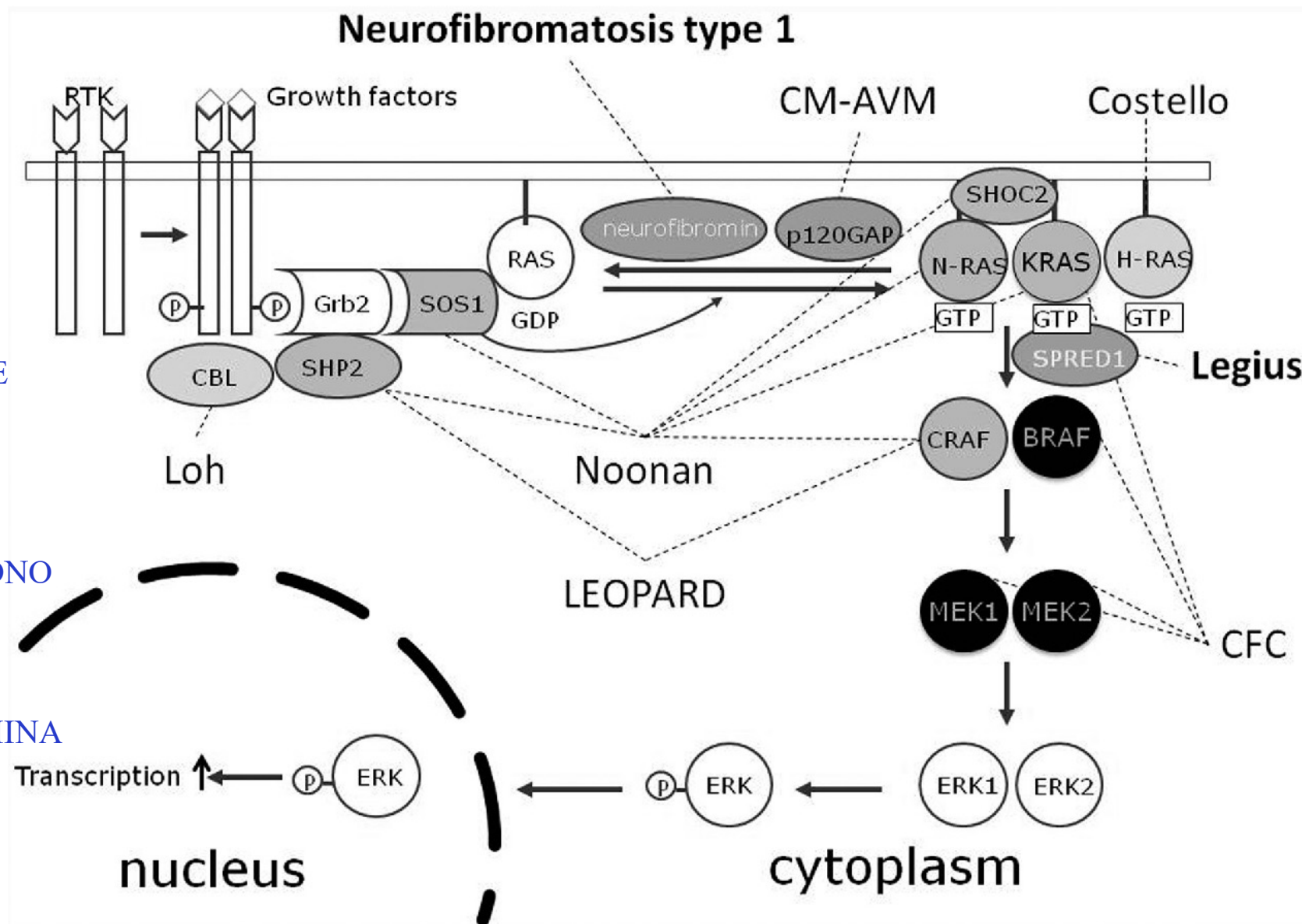
Feature	% of Persons with Feature	Comment
Café au lait macules	>99%	
Skin freckling	30%-50%	Age dependent
Macrocephaly	20%	
Short stature	12%	
Neurobehavioral/developmental issues	30%	
Multiple lipomas	18%	In adults
Pectus deformity	12%	
<u>Noonan</u> -like facial features	15%	

«LEGIUS SYNDROME LACKS THE TUMOR MANIFESTATIONS TYPICALLY OBSERVED IN NF1, FURTHER STUDIES ARE NEEDED TO ASSESS THE POTENTIAL RISK OF CANCERS RAS-MAPK SIGNAL TRANSDUCTION PATHWAY-RELATES »

Clinical and Genetic Findings in Children with Neurofibromatosis Type 1, Legius Syndrome, and Other Related Neurocutaneous Disorders

Teresa Giugliano ^{1,†}, Claudia Santoro ^{2,†}, Annalaura Torella ¹, Francesca Del Vecchio Blanco ¹, Anna Grandone ², Maria Elena Onore ¹, Mariarosanna Beatrice Melone ³, Giulia Straccia ³, Daniela Melis ⁴, Vincenzo Piccolo ⁵, Giuseppe Limongelli ⁶, Salvatore Buono ⁷, Silverio Perrotta ², Vincenzo Nigro ^{1,8} and Giulio Piluso ^{1,*}

- SPRED1 MUTATO NEL 2,8% DEI CASI
- GENE LOCALIZZATO SUL CR. 15
- EREDITARIETA' AUTOSOMICA DOMINANTE
- PENETRANZA VARIABILE
- CODIFICA PER UNA PROTEINA CHE REGOLA NEGATIVAMENTE LA TRASMISSIONE DEL SEGNALE Ras-MAPK
- LE VARIANTI PATOLOGICHE NON INIBISCONO IL SEGNALE E L'AUMENTO DELLA PROPAGAZIONE DEL SEGNALE RAS E' SIMILE A QUELLO OSSERVATO IN NF1
- RAS INTERAGISCE CON LA NEUROFIBROMINA



«RASopathies»

CONCLUSIONI:

Se verrà confermato a livello molecolare, il caso di Pietro rappresenta un raro caso di Sindrome di Legius con mosaicismo.

Una diagnosi molecolare precoce di Sindrome di Legius consente di sollevare le famiglie dallo stress correlato con una possibile NF1 ma, contemporaneamente, comporta l'inserimento dei pazienti in un programma di follow-up non solo clinico ma anche cognitivo e comportamentale.

Allo stato attuale sono state descritte numerose varianti alleliche di SPRED 1 ma la correlazione tra genotipo e fenotipo resta poco chiara.

Resta dibattuto quale sia l'età ideale per iniziare un monitoraggio clinico perché se da un lato una diagnosi precoce ha un'alta sensibilità e consente di seguire i bambini dai primissimi mesi di vita, dall'altro espone al rischio di misdiagnosi perché nei minori di 7 anni la clinica della Sindrome di Legius e della NF1 (specie nelle sue forme “mild”) possono essere sovrapponibili

Circa il 14% dei pazienti sottoposti a indagine molecolare ed in particolare i pazienti più anziani e con fenotipo di sole chiazze caffelatte, resta senza una diagnosi certa. Dal momento che è altamente probabile che le metodologie e la conoscenza dei geni coinvolti migliorino nei prossimi anni, è altamente raccomandata la conservazione del DNA di tutti i soggetti con clinica compatibile con Sindrome di Legius (DNA banking) non solo per esami futuri ma anche per un eventuale counseling genetico pre-concezionale



«Tityre, tu patulae recubans sub
tegmine fagi
silvestrem tenui Musam meditaris
avena;
nos patriae finis et dulcia linquimus
arva.
Nos patriam fugimus; tu, Tityre,
lentus in umbra
formosam resonare doces Amaryllida
silvas»

**Virgilio,
Prima Ecloga delle Bucoliche**



Grazie di



Prof. Fabio Arcangeli

Prof. Salvatore Grosso e
collaboratori.

Prof. ssa Francesca Mari e
collaboratori

Dott.ssa Evridiki Tsourelis-Nikita

segreteriaamaster@unimarconi.it