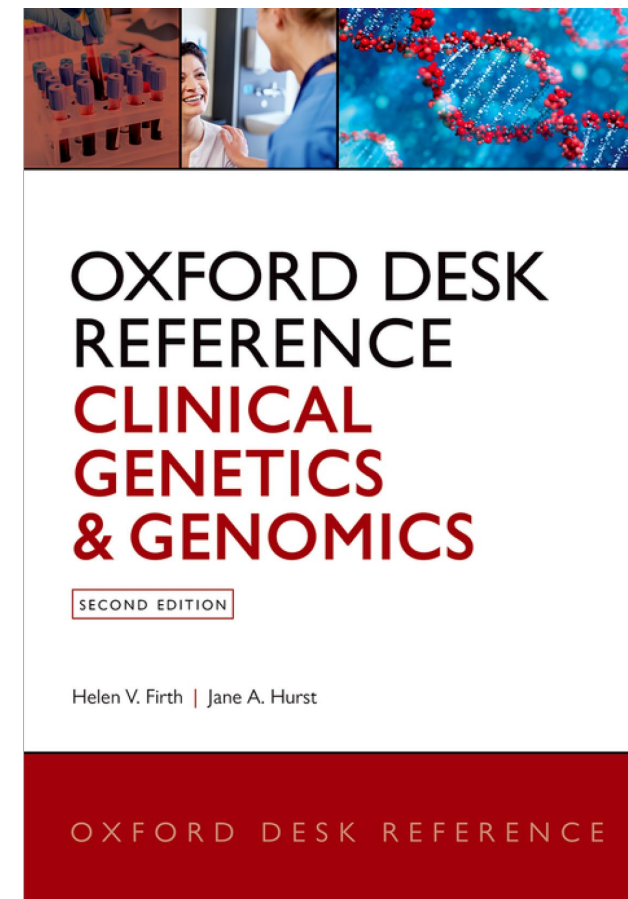
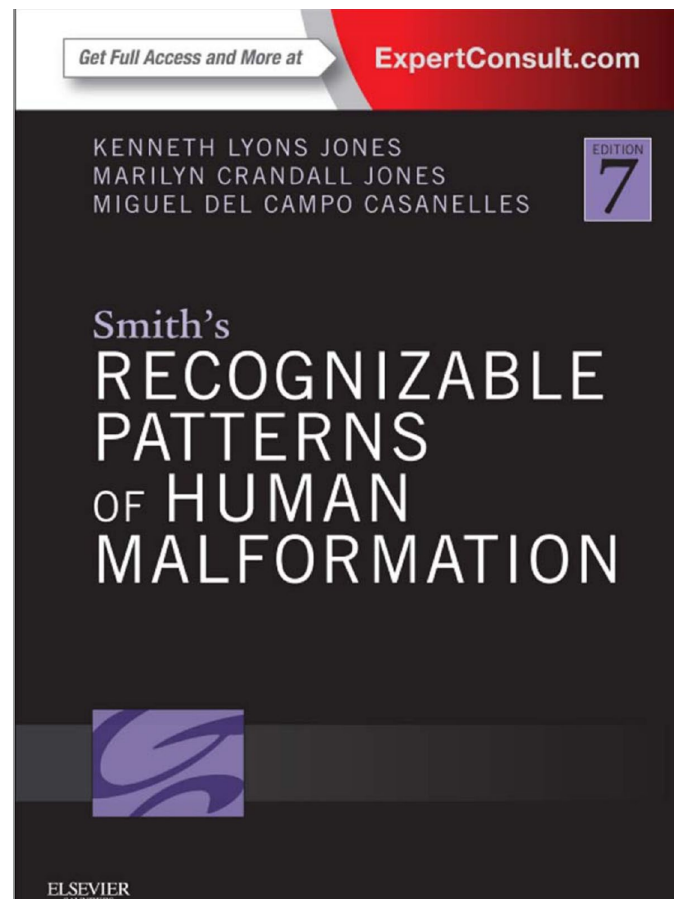




Neurofibromatózis – diagnosztikai, terápiás és utánkövetési irányelvek

Dr. Kovács Árpád Ferenc, PhD

2021.06.10



Revision of Diagnostic Criteria for Neurofibromatosis

Gareth Evans, MD, *St. Mary's Hospital/University of Manchester, UK*

Susan Huson, MD, *Consultant Geneticist, UK*

Eric Legius, MD, PhD, *University of Leuven, Belgium*

Ludwine Messiaen, PhD, *University of Alabama, Birmingham, USA*

Scott Plotkin, MD, PhD, *Massachusetts General Hospital, USA*

Pierre Wolkenstein, MD, PhD, *Hôpital Henri-Mondor, France*

2019 NF Conference

San Francisco, CA

September 21, 2019

Neurofibromatózis diagnosztika, terápia és utánkövetés

Neurofibromatózis 1. típus (MIM: 162200) – az NF esetek 95%-a

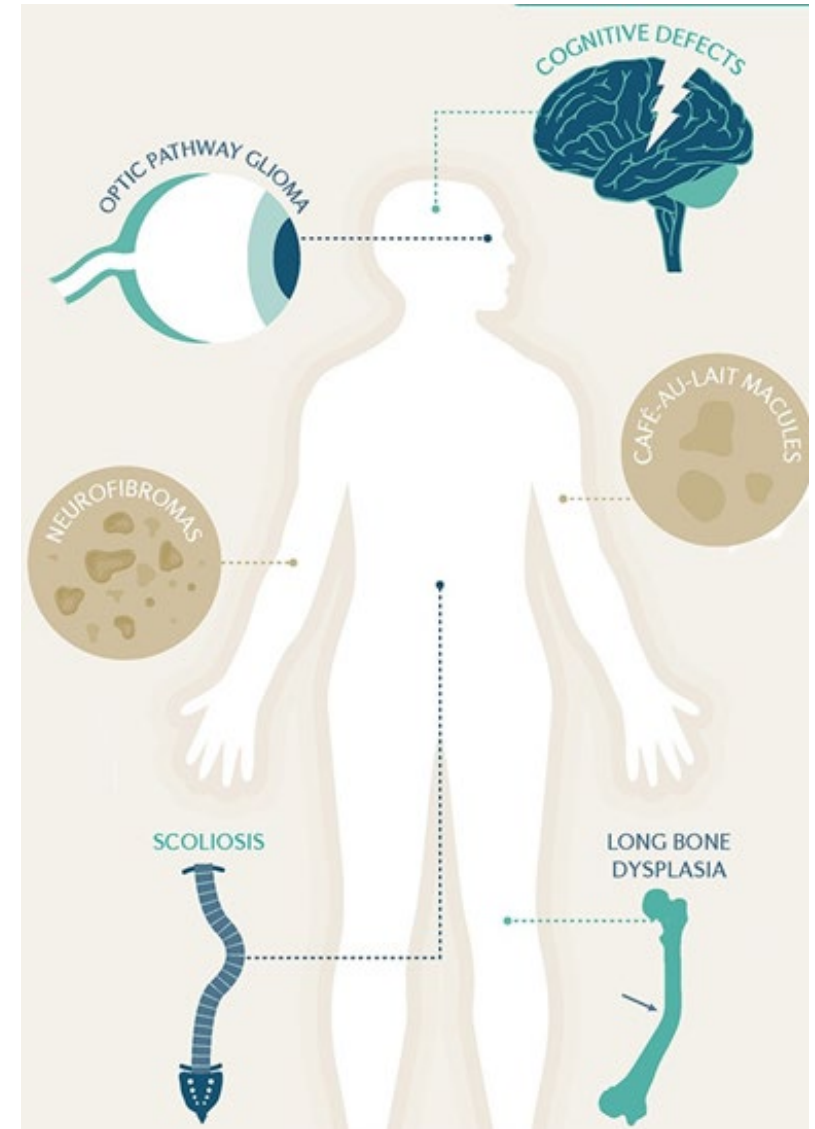
Az egyik leggyakoribb mendeli-öröklődést mutató AD módon öröklődő betegség

Prevalencia 1: 3000-6000 , de az utóbbi évek vizsgálata 1:2000!!!

Incidencia: 1: 2558-3333

Konstitutívan zavart RAS_MAPK útvonal

NF1 befolyásolja a tanulást és viselkedési mintázatot is!

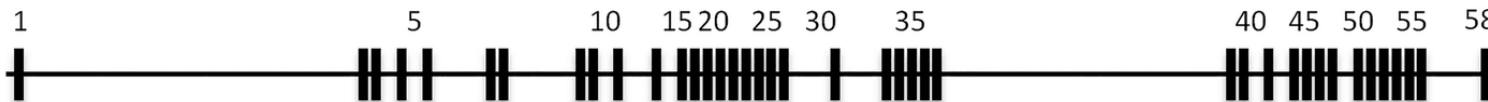


NF1 gén 17q11.2, 61 exon

chr17:31,094,927-31,382,116
GRCh38/hg38

Tumor szupresszor gén (Biallélikus inaktiváció tumor esetén)

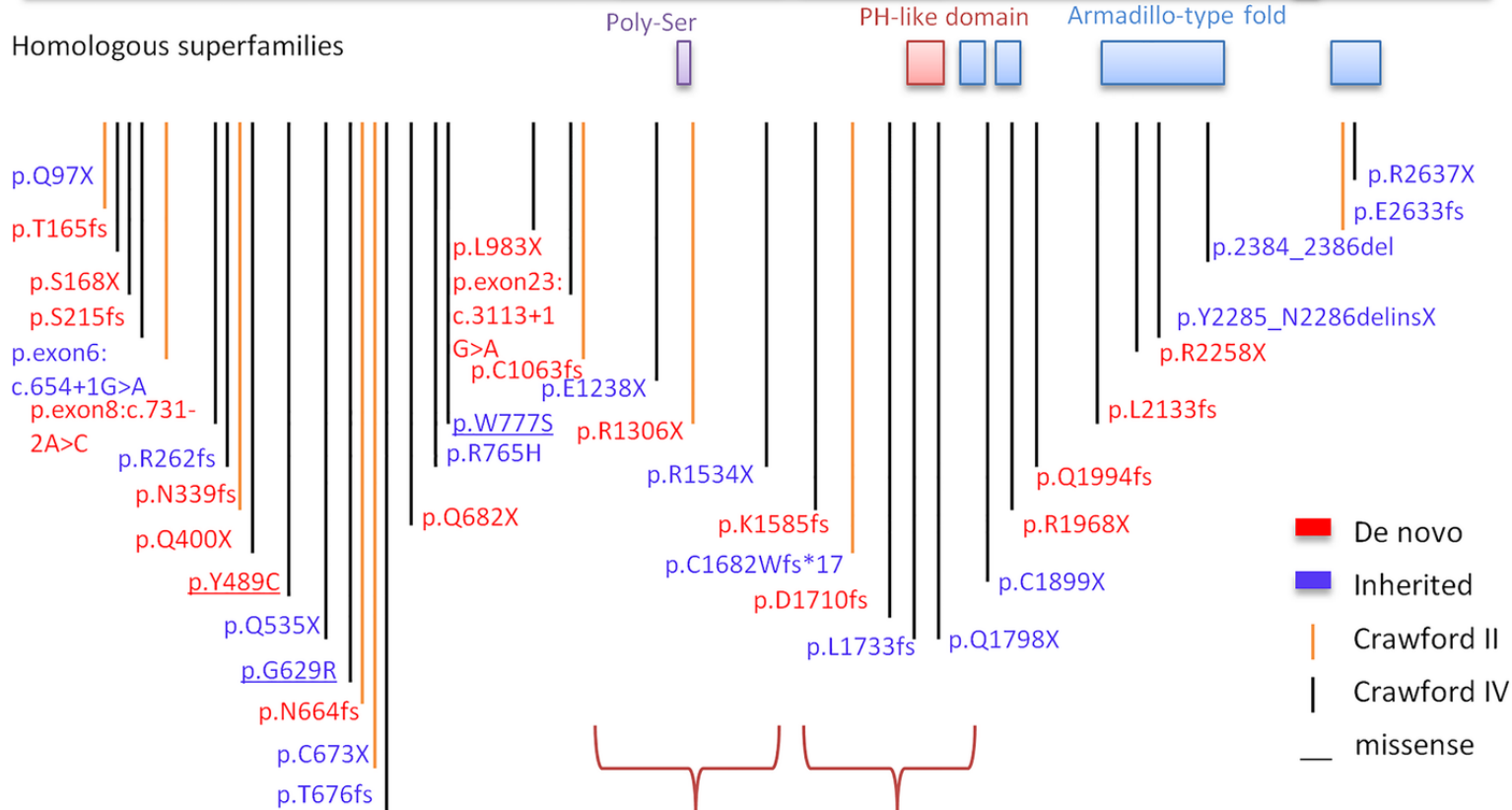
NF1: genomic view (GenBank: NM_001042492.2 , size: 285,751bp, mRNA size: 12,425bp)



Protein domains and repeats



Homologous superfamilies



PDB: 1NF1 (1198-1551aa)

PDB: 2E2X, 3P7Z, 3PEG (1566-1837aa)
PDB: 3PG7, 2D4Q (1581-1837aa)

NF1 génexpresszió

TRANSZKRIPTUMOK

- I. főként az agyban expresszálódik
- II. (+exon 23a) Schwann sejtekben, ha hiányzik tanulási nehezítettség – csökkent GAP aktivitás
- III. (+exon 48a) szív és izomszövet expresszió
- IV. (+exon 23a és 48a) szív és izomszövet expresszió

FEHÉRJE

Neurofibromin, 2818 as

Citoplazma, nukleáris lokalizáció

Magas expresszió: neuron, schwann sejt, oligodendrocita, leukocita

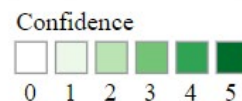
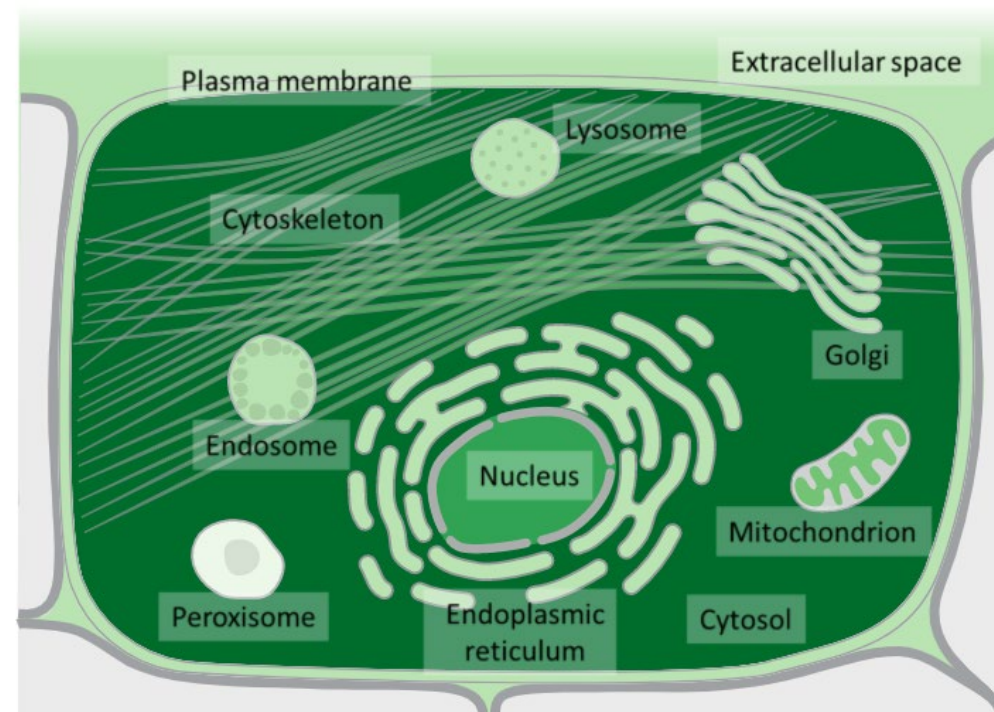


Table 3.32 Diagnostic criteria for NF1 (National Institutes of Health Consensus Development Conference 1988)

Criteria	NF1 patients with this feature (%)*
The patient should have two or more of the following features:	
(1) Six or more café-au-lait spots: • 1.5 cm or larger in post pubertal individuals • 0.5 cm or larger in prepubertal individuals	86.7%
(2) Two or more neurofibromata of any type or one or more plexiform neurofibromata	59.4% (cutaneous neurofibroma)
	45.5% (subcutaneous neurofibroma)
	15.3% (plexiform neurofibroma)
(3) Freckling in the axilla, neck, or groin	83.8% (axillary)
	42.3% (groin)
(4) Optic glioma (tumour in the optic pathway)	
(5) Two or more Lisch nodules (benign iris hamartomas)	63%
(6) Distinctive bony lesion: dysplasia of the sphenoid bone; dysplasia or thinning of the long bone cortex	
(7) First-degree relative with NF1	71.2%

2019-ES DIAGNOSZTIKAI KRITÉRIUMRENDSZER NF1

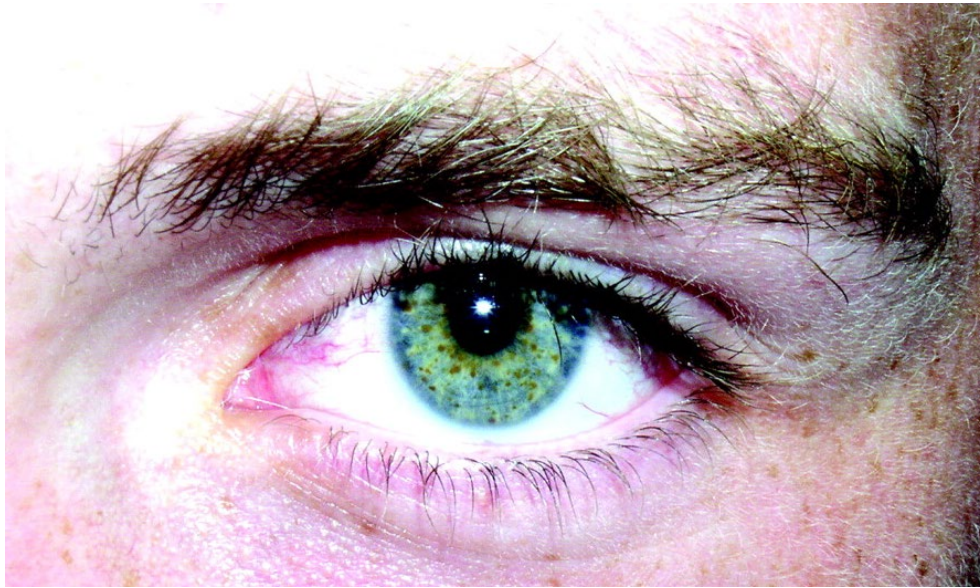
1. **Bilateralisan** elhelyezkedő hat vagy több “café-au-lait” folt, amelyek átmérője >15 mm pubertás után; átmérője >5 mm pubertás előtt.
2. **Bilateralis** axillaris és/vagy inguinalis szeplők
3. Két vagy több neurofibroma vagy egy plexiform neurofibroma
4. Két vagy több Lisch csomók az irisben vagy **choroidealis elváltozások**
5. Optikus glioma
6. Csontlézió: sphenoid diszplázia, **tibialis diszplázia** vagy **hosszú csont pseudoarthrosis**
7. Heterozigóta **patogén NF1 génvariáns**
8. Az **egyik (biológiai) szülőnél** az 1-7 kritérium valamelyike

KÉT VAGY TÖBB KRITÉRIUMNAK TELJESÜLNIE KELL

KORFÜGGŐ PENETRANCIA

NEUROFIBROMATÓZIS (1. TÍPUS)

SCHWANNOMA PREDISZPOZÍCIÓS SZINDRÓMA



Ocular signs

Lisch nodules

Ocular signs

Cataract

Neurological signs

Glioma (optic pathway)

Glioma (cerebral, posterior fossa, spinal cord)

Plexiforms neurofibromas paraspinal, diffuse (face, neck, trunk, limb)

Peripheral nerve tumor

Spinal cord neurofibroma

Spinal neurofibroma

Neurological signs

Cranial meningioma

Bilateral vestibular nerve schwannomas

Cranial nerve schwannomas

Spinal meningioma

Peripheral nerve tumor

Spinal cord ependymoma

Spinal schwannomas

Orthopedic signs

Scoliosis

Dysplasia

Peripheral neuropathy

Skin signs

Skin fold freckling (groin, axillae)

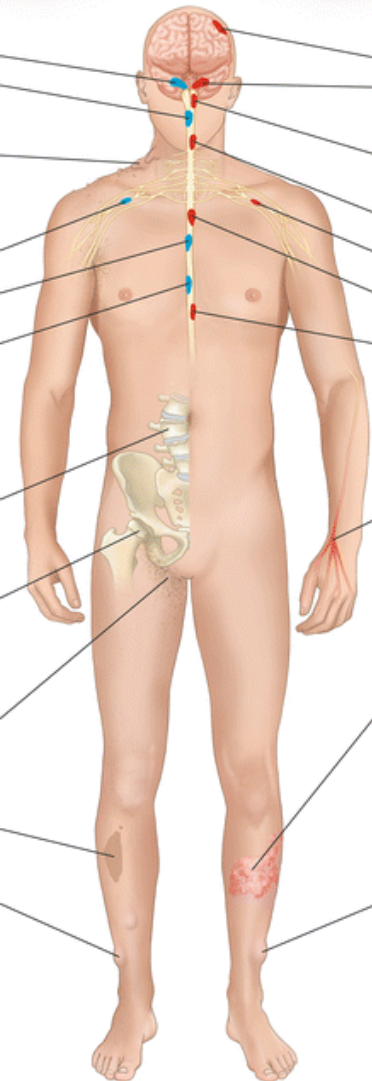
Café au lait spots

Subcutaneous neurofibromas

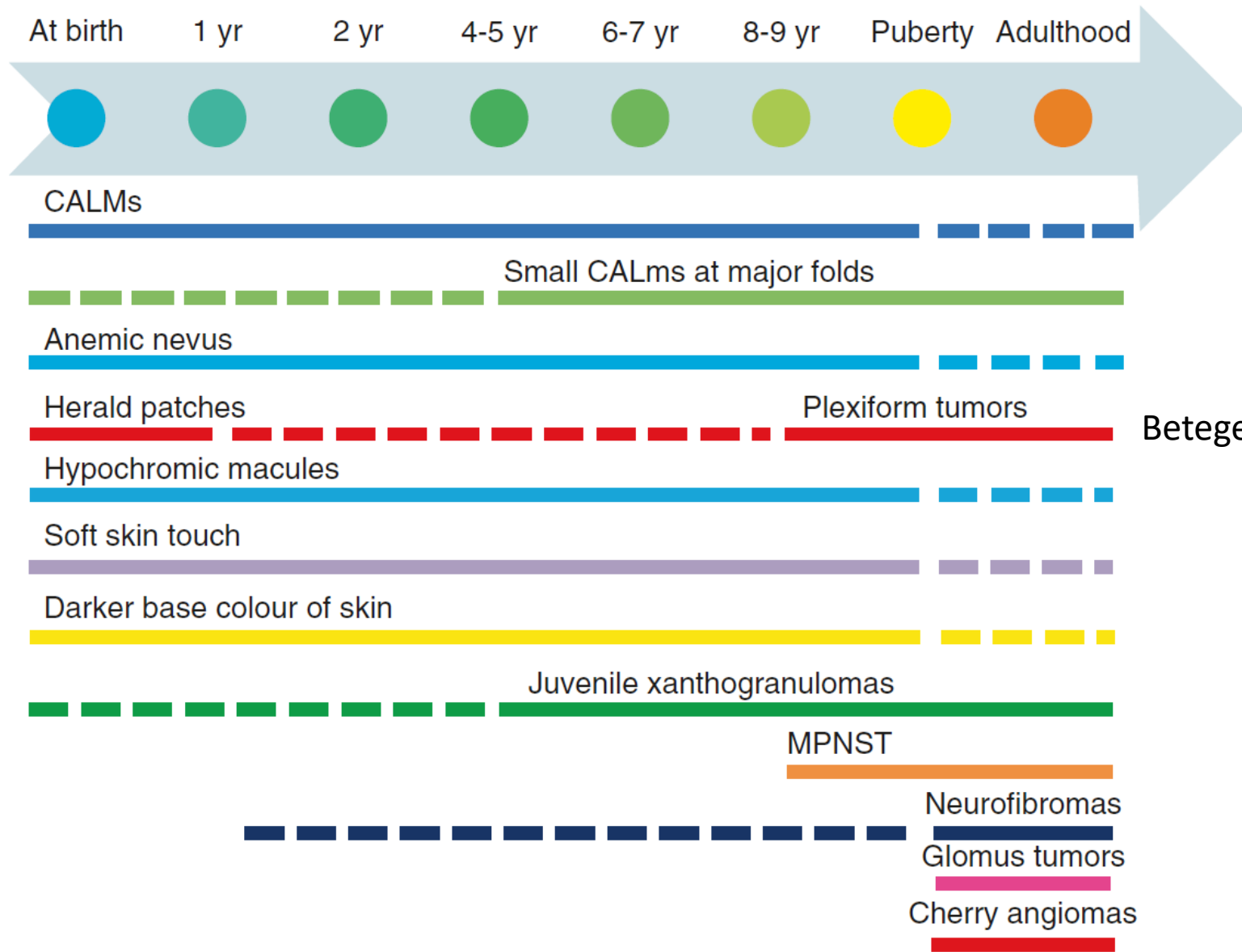
Skin signs

Skin plaque

Subcutaneous tumours

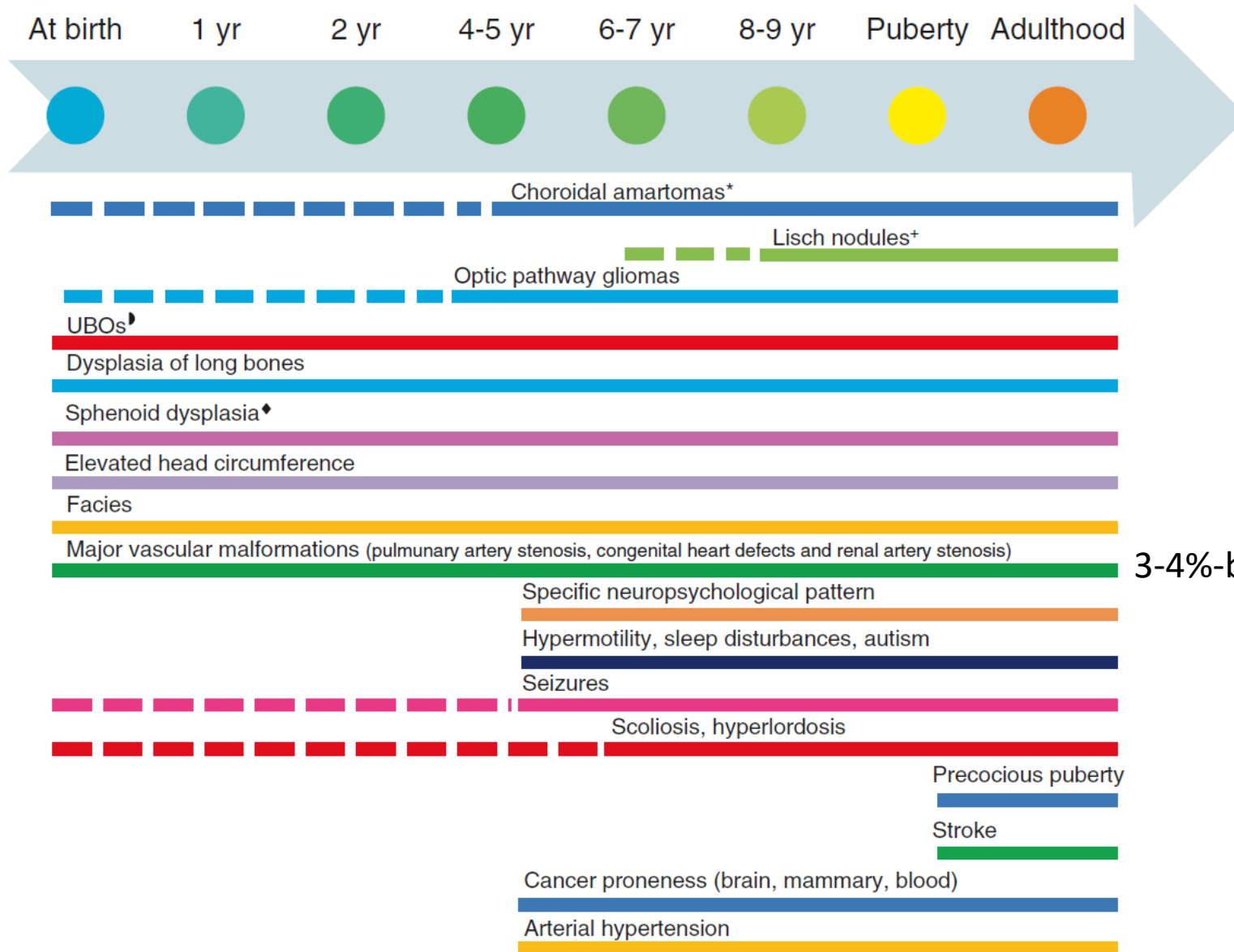


KORFÜGGŐ PENETRANCIA



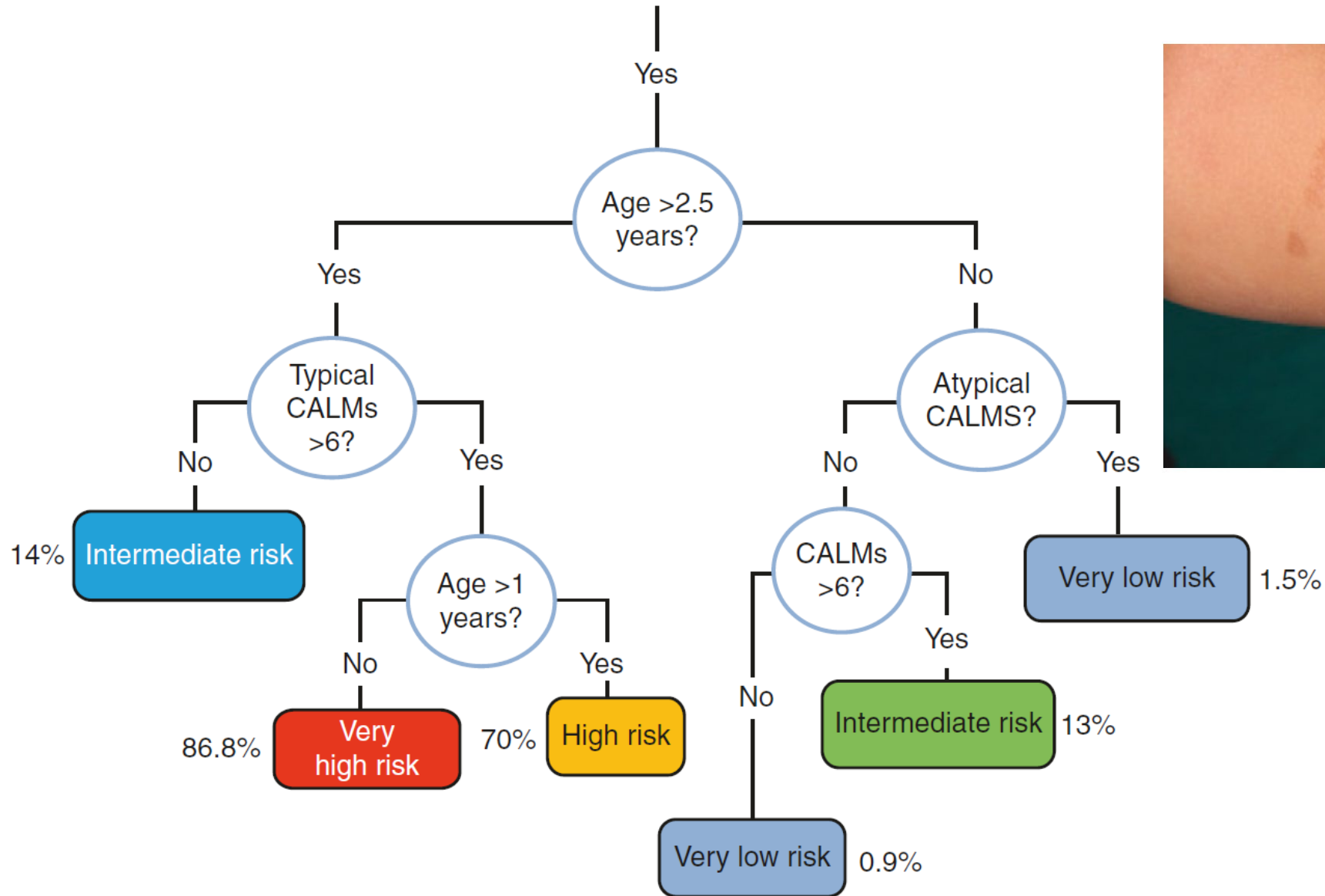
Betegek 10-20%-ában

KORFÜGGŐ PENETRANCIA



3-4%-ban ASD

Isolated CALMs

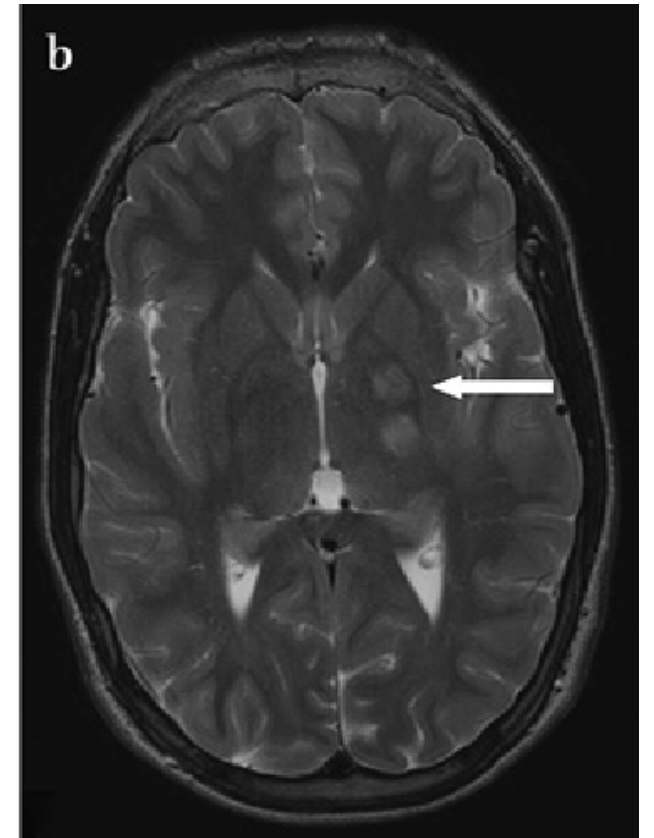
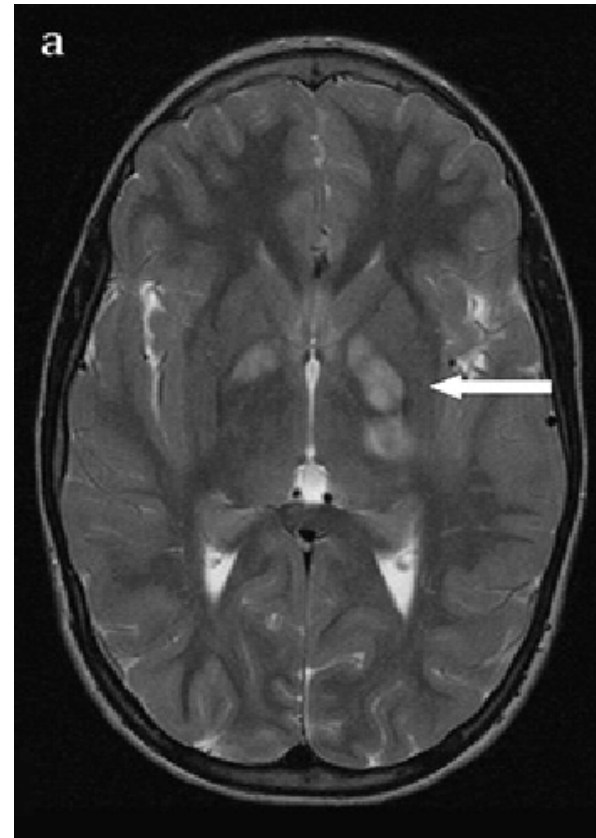


- Tanulási, olvasási, térbeli-vizuális, neuromotoros nehezítettség
- Koncentrációs problémák
- Epilepszia
- Bármilyen lágszövet gyors és/ vagy fájdalmas növekedése
- A. renalis stenosis főként 20. életévig alakulhat ki
- Pheocromocytoma teljes életkorra vetítve bármikor kialakulhat
- Pulmonalis stenosis főként miszszenz patogén génvariációk esetében
- Optikus glioma kialakulásának legmagasabb rizikója a 4-6 életév között
- Pubertas praecox
- Lisch csomók jellegzetesen az óvodás kor után alakulnak ki, 6 éves kor előtt évente szemészeti vizsgálat
- Hipertelorizmus
- Alacsony 25(OH) D vitamin szint a betegek mintegy 40%-ában
- Plexiform neurofibromák jellegzetesen az első 2 életévben jelennek meg



MR-vizsgálat javasolt, amennyiben:

- felgyorsult növekedése a koponya-
átmérőnek
- fokális neurológiai tünetek
- epilepszia
- látási problémák
- pubertas praecox



Genotípus-fenotípus összefüggések

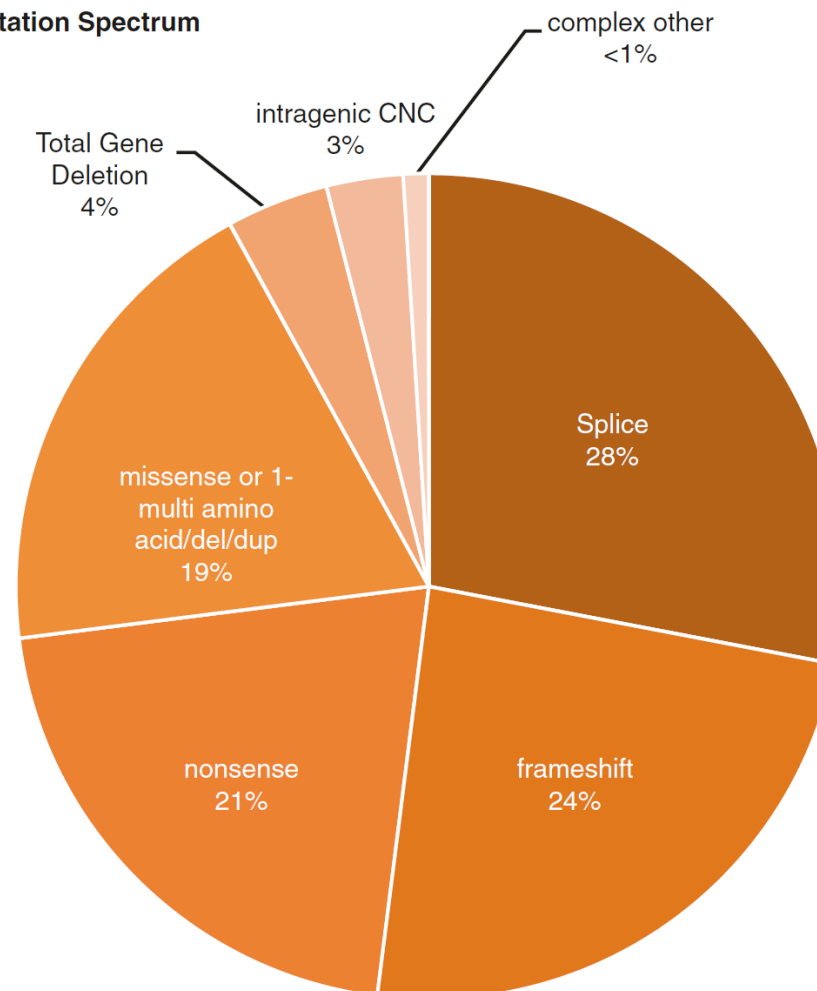
>3200 patogén génvariáns (IV. és V. osztály, ACMG)

Nőbetegekben nagyobb a malignizáció rizikója

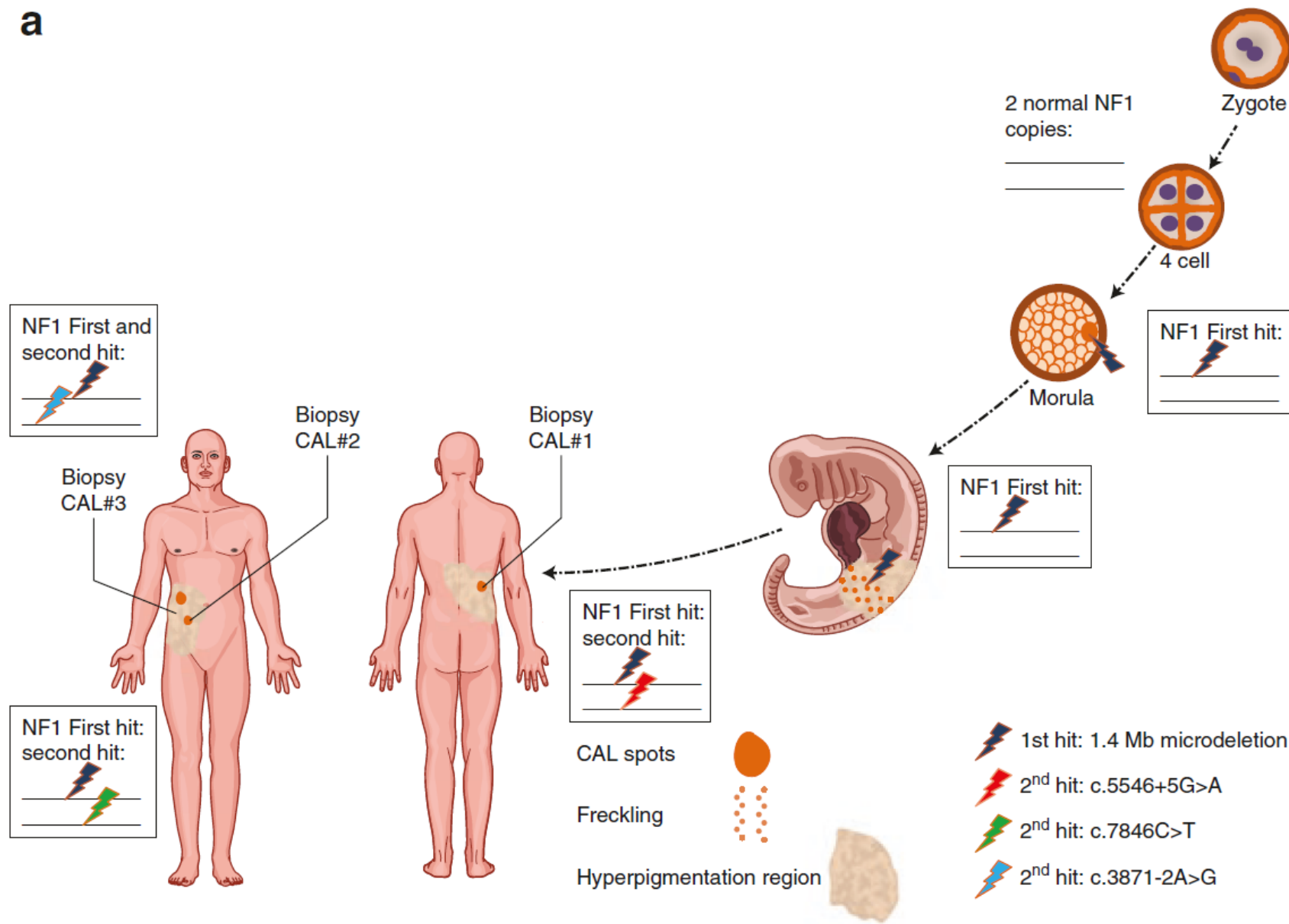
p.Arg1809, p.Met922del. – enyhe fenotípus terheltség és igen alacsony tumor rizikó

p. Leu844, Cys845, Ala846, Leu847, and Gly848— plexiform neurofibroma kialakulásának rizikója igen emelkedett

NF1 Mutation Spectrum



a

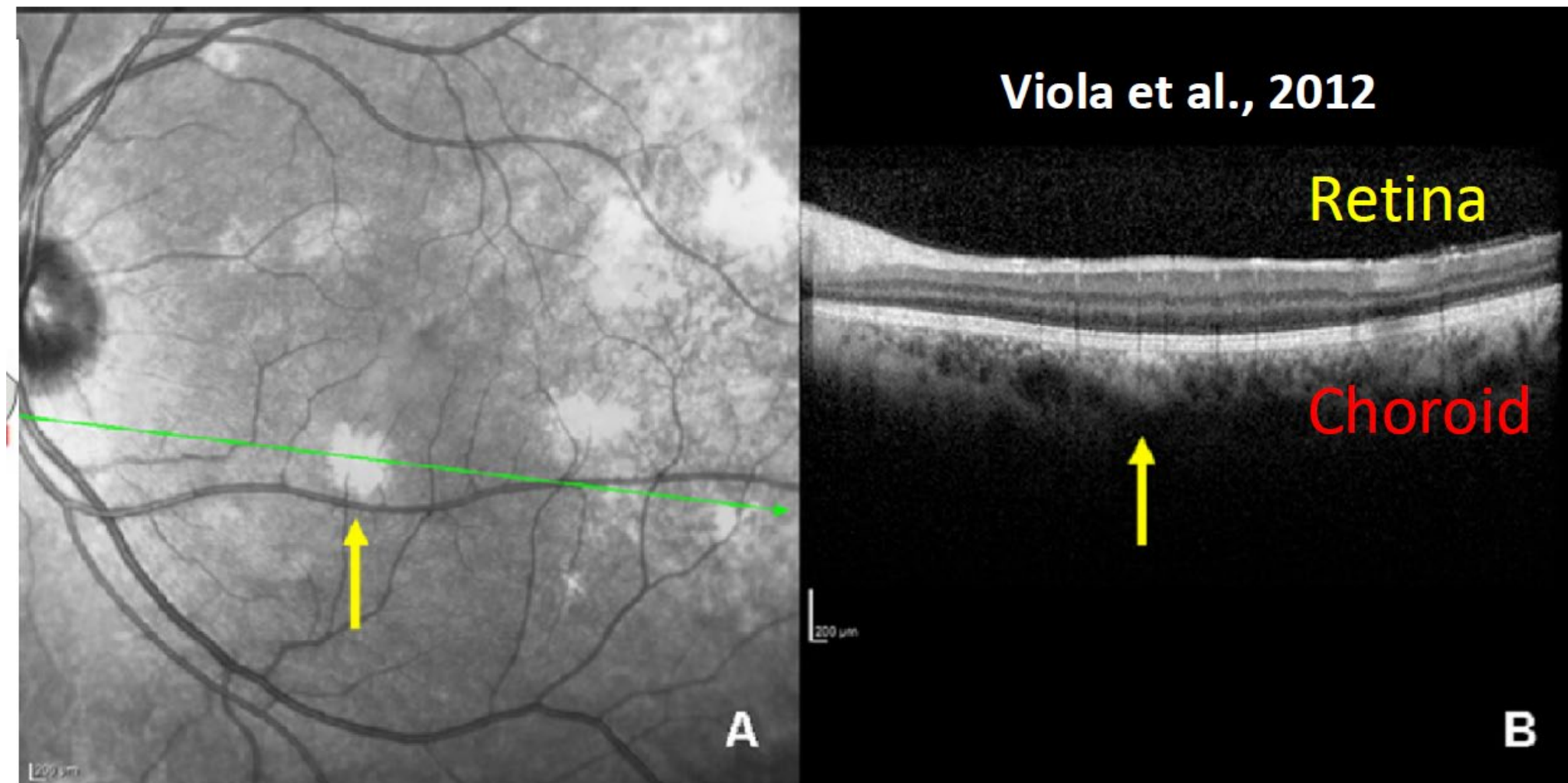


**Egyoldali szeplők a mozaikos NF lehetőségére hívhatják fel a figyelmet
(esetek 5-10%-ában fordulhat elő)**



Jellegzetesen 3-5 éves korban jelennek meg

Amennyiben nincs Lisch-csomó, OCT ajánlott a choroidea eltérések vizsgálatára



Amennyiben nincs Lisch-csomó, OCT ajánlott a choroidea eltérések vizsgálatára

Sphenoid diszplázia



Főként 2 éves kor előtt kell ellenőrizni

Tibialis diszplázia



Pseudoarthrosis



Főként 2 éves kor előtt kell ellenőrizni

NEUROFIBROMATÓZIS

NF1



Jelenlegi diagnosztika

NGS-alapú (Pécs, OGI) – esetek 40%-át

SPRED1



Sanger-féle szekvenálás

Elérhető módszertan:

MLPA (esetek 10%-át) – deléciók detektálása (12 000 Ft/ beteg)

RNS szintű vizsgálatok (szekvenálás) – esetek 5%-át

NGS-alapú NF2, LZTR1, SPRED1 – esetek 5%-át

Nanopórus szekvenálás – NGS és MLPA kiváltása, metilációs mintázat meghatározása

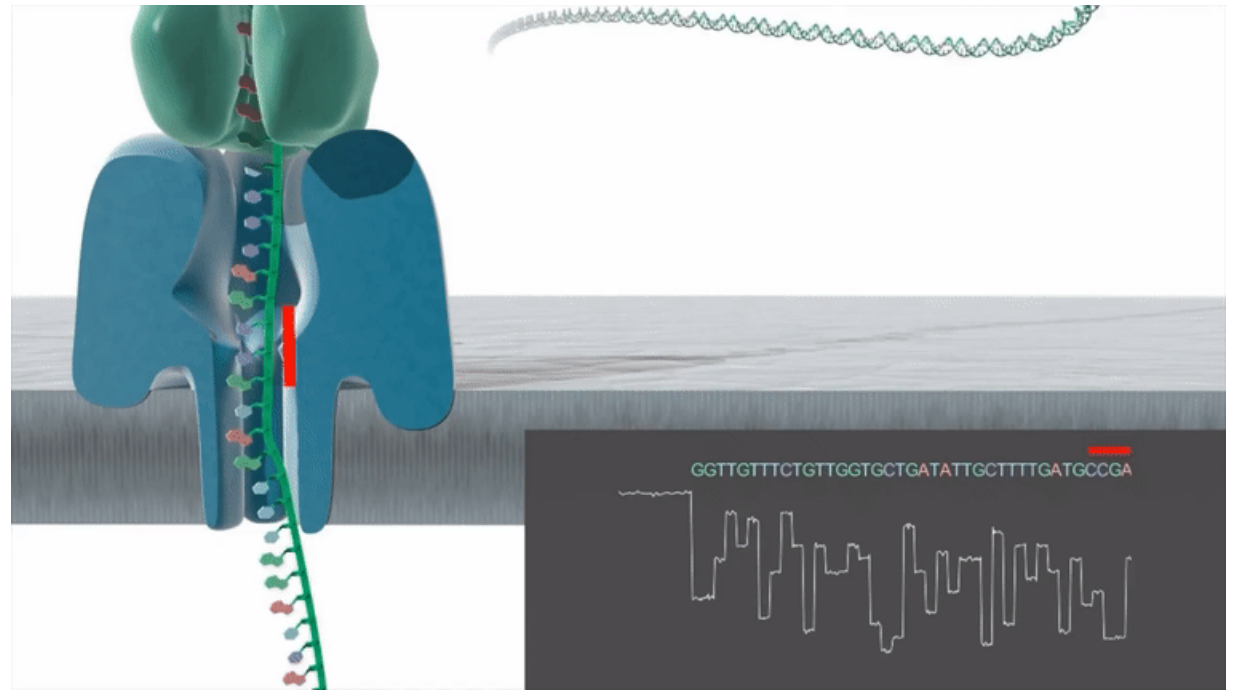
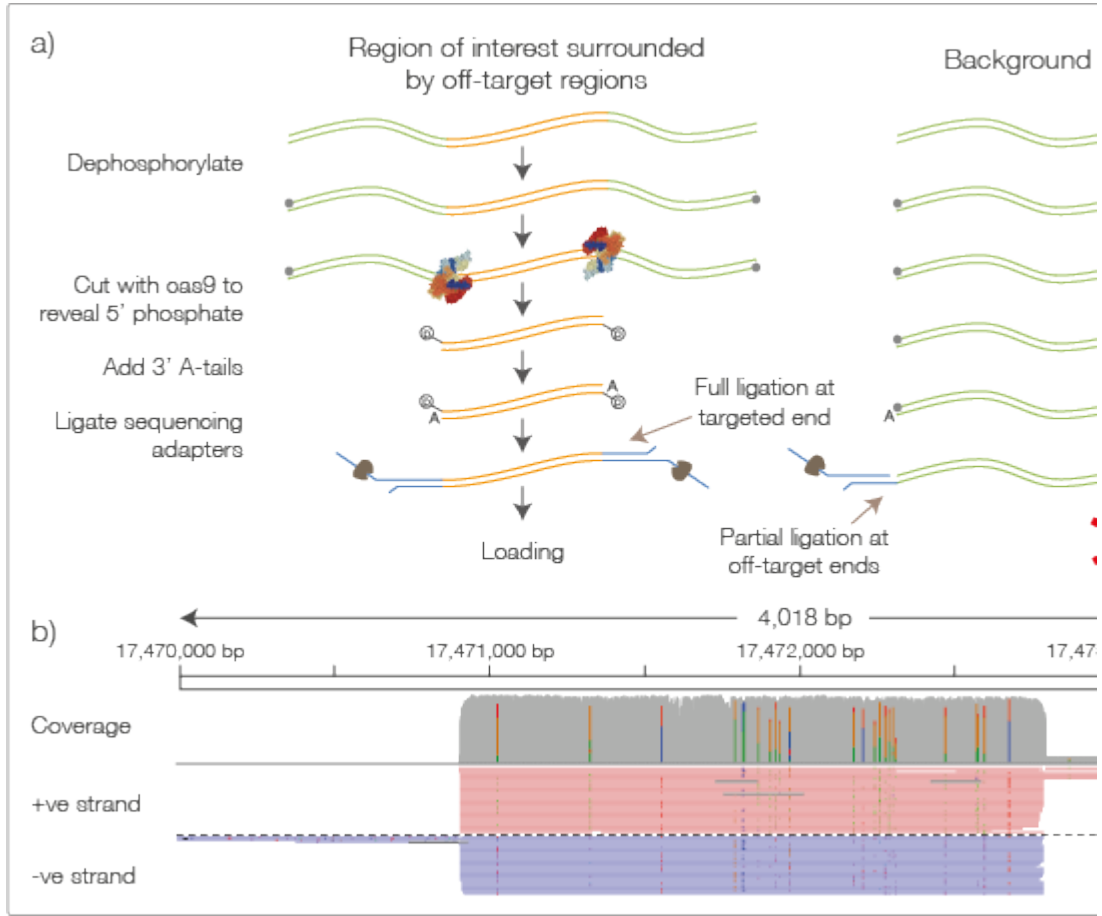


Table 3.33 Frequency of NF1 complications for counselling purposes

Complication	Frequency in NF1 (%)	Risk in NF1	Overall risk in pregnancy in NF1 parent
Intellectual handicap*	33.0	1 in 3	1 in 6
Moderate to severe retardation	3.2		
Mild to moderate learning difficulties	29.8		
Developing in childhood with lifelong morbidity	8.5	1 in 12	1 in 24
Severe plexiform neurofibromata of head and neck	1.2		
Scoliosis requiring surgery	5.2		
Severe pseudoarthrosis	2.1 (1.9)		
Treatable complications that can develop	15.7	1 in 6	1 in 12
Aqueduct stenosis	2.1		
Epilepsy	4.2 (4.3)		
Spinal neurofibromata	2.1 (2.1)		
Visceral neurofibromata	2.1		
Endocrine tumours (e.g. pheochromocytoma)	3.1		
Renal artery stenosis	2.1		
Glomus tumours of the digits	5		
Gastrointestinal stromal tumours	5		
CNS and malignant tumours	4.4–5.2 (9.4)	1 in 20	1 in 40
Optic gliomas	0.7		
Symptomatic	4.5		
Asymptomatic	0.7–1.5		
Other CNS tumours	1.5		
Rhabdomyosarcoma	1.5** (8–13)		
Peripheral nerve malignancy			
<u>Breast cancer</u>	Women with NF1 have a 2- to 3-fold increased lifetime risk over population levels with a 4- to 5-fold risk <50 years		

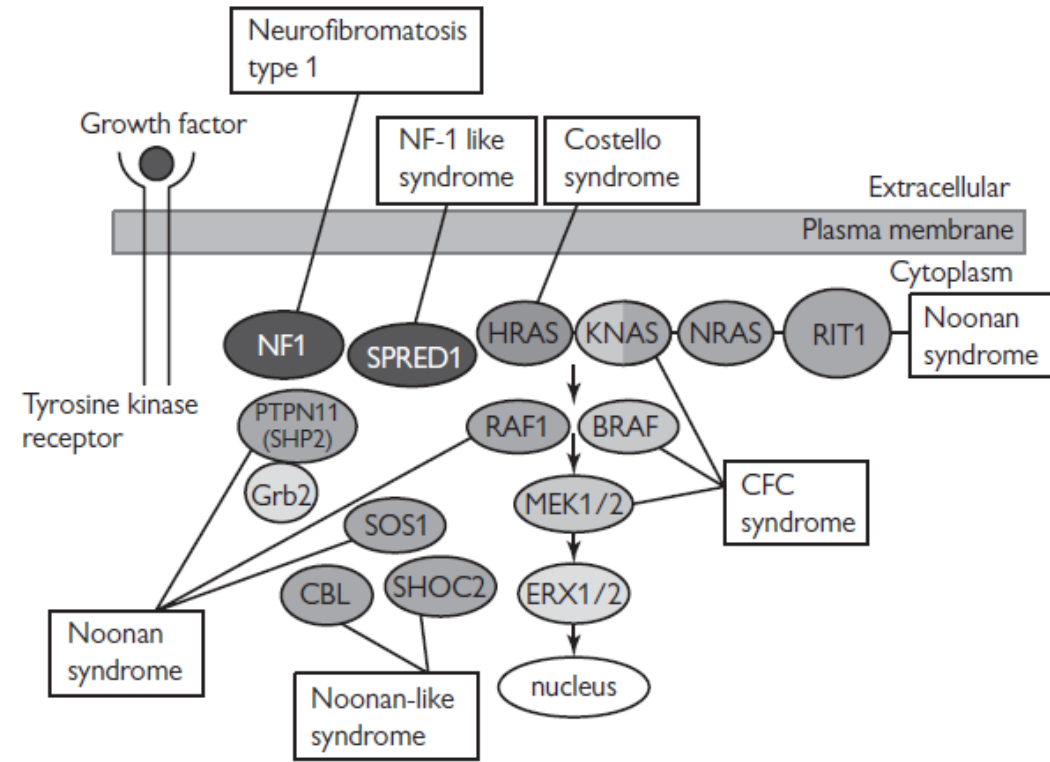
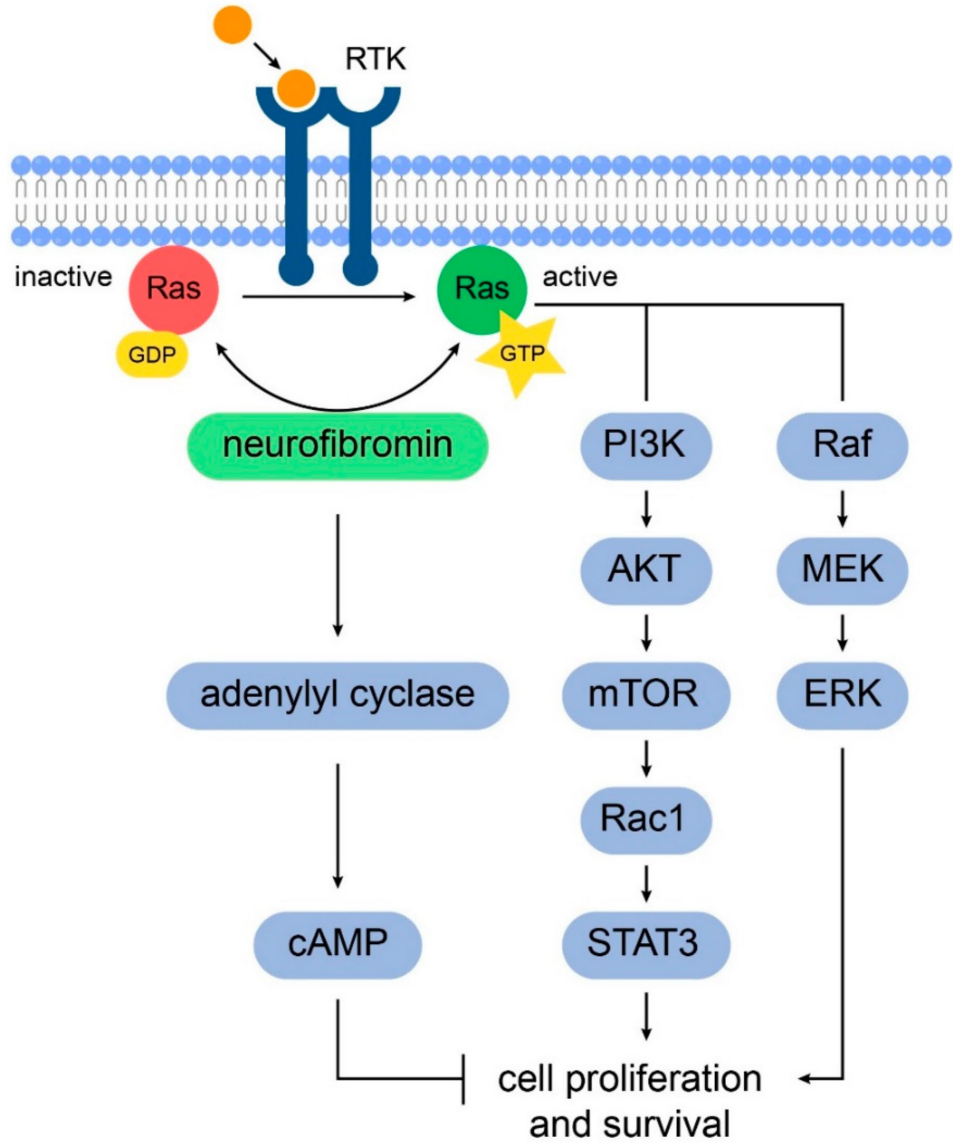
Átlagos IQ 88

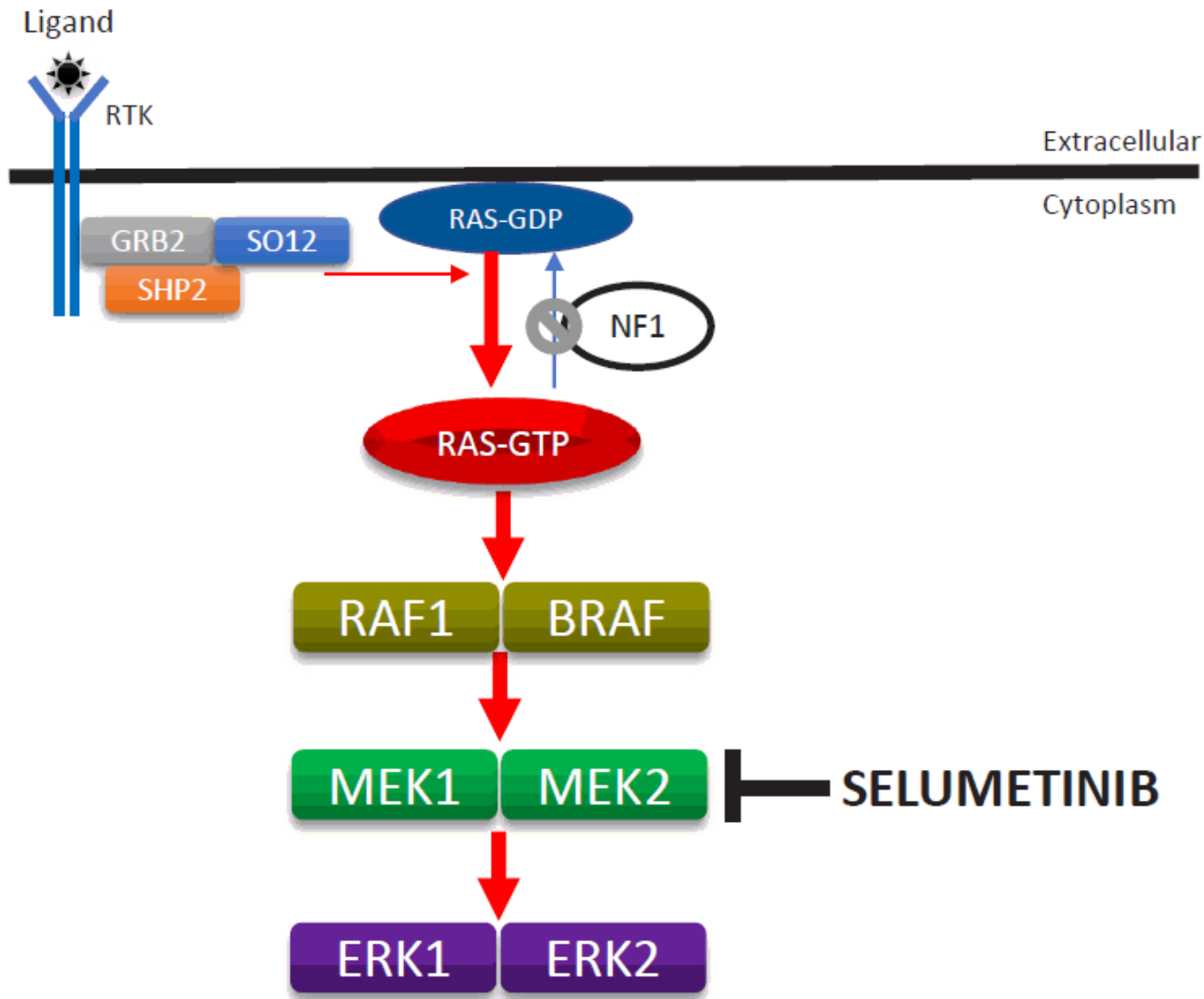
Átlagéletkor 4,9 év

Table 20.1 Odds ratio for outcomes of interest between NF1 patients and healthy controls

	NF1 (%)	Control (%)
Gestational hypertension	3.5	2.3
Preeclampsia	9.7	3.5
IUGR ^a	7.9	1.5
Preterm labor	12.4	6.9
Cesarean delivery	43.3	25.7
Stillbirth	0.9	0.5

^a*IUGR* Intrauterine growth retardation





EMA: 2021.04.26 feltételes engedély:
3 év feletti inoperábilis plexiform neurofibroma

FDA: 2020.04.10:
2 év feletti inoperábilis és tünetes
plexiform neurofibroma

Várható hatás:
20-55%-os tumortérfogat csökkenés

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213756Orig1s000Approv.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-koselugo_en.pdf

Molekuláris vizsgálat előtti labor és képalkotó vizsgálatok

1. NF2/ Schwannoma prediszpozíciós szindróma– klinikum alapján (nincs neurofibroma), valamint bilat. vestib. schwannoma, cerebr. calcificatio, *NF2*, *SMARCB1*, vagy *LZTR1* patogén génvariáns, 22q del
2. Legius szindróma (*SPRED1* patogén génvariáns)
3. Konstitutív MMR szindróma (bélpoliposis, AR öröklődésmenet, *PMS2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* gének)
4. Szegmentális NF1 – általában csak egyoldali bőrtünetek
5. Watson-szindróma – gyakori a pulmonalis stenosis, jellegzetes NF1 eltérés
6. Proteus-szindróma – macrodactylia, talp hyperkeratosis, aszimmetrikus bőrfoltok, AKT1 eltérés
7. Noonan-szindróma – szívfejlődési rendellenesség – *PTPN11* patogén génvariáns
8. LEOPARD-szindróma – “café-au-lait” foltok – *PTPN11* patogén génvariáns
9. Cardiofaciocutan szindróma – veleszületett szívfejlődési rendellenességek, alacsonnövés, *MEK1/2*, *BRAF*, *KRAS*
10. Costello szindróma – papilloma orr és száj körül

KÖSZÖNÖM SZÉPEN A FIGYELMET!