

Multiplex tejeskávé foltok differenciáldiagnosztikája a klinikai megjelenés és a genetikai háttér összefüggéseinek tükrében

Differential diagnosis of multiple Café-au-lait macules in the context of clinical presentation and genetic background

VERES KLÁRA DR.¹, NAGY BENEDEK², EMBER ZSÓFIA², FODOR ANNAMÁRIA DR.¹, SZABÓ LÁSZLÓ DR.^{3,4}, SZALAI ZSUZSANNA ZSÓFIA DR.¹

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Bőrgyógyászati Osztály, Budapest¹, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest², Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Bel- és Tüdőgyógyászati Osztály³, Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Család gondozási és Módszertani Tanszék⁴

ÖSSZEFOGLALÁS

A tejeskávé foltok (café-au-lait macules, CALMs) gyakori hiperpigmentált maculák, melyek szoliter vagy multiplex formában jelentkezhetnek. Tejeskávé foltok az egészséges újszülöttek kb. 2-3%-ánál figyelhetők meg, azonban multiplex megjelenésük esetén akár genetikai szindróma is állhat a háttérben.

A szerzők kitérnek a CALM-ok és a társuló kórképek differenciáldiagnosztikájára, az egyes szindrómák klinikai jellemzőire és genetikai hátterére. Bemutatásra kerülnek többek között a RASopathiák közé tartozó neurofibromatosisok (NF1, NF2), a Legius-szindróma, a Noonan-szindróma, a Noonan-szindróma többszörös lentigókkal (LEOPARD szindróma), a Costello-szindróma, a Watson-szindróma; továbbá egyes phacomatosisok, mint például, a Sclerosis tuberosa és a McCune-Albright-szindróma, valamint a Constitutív Mismatch Repair Deficiencia-szindróma (CMMRD) és további, CALM-okkal gyengébben asszociált kórképek.

A közlemény kiemeli a multidiszciplináris megközelítés fontosságát a multiplex CALM-okkal jelentkező pácienseknél, valamint hangsúlyozza a korai diagnózis és a genetikai tanácsadás jelentőségét a megfelelő terápiás terv felállítására és a prognózis javítása érdekében.

Kulcsszavak:

tejeskávé foltok (CALMs) – Ras/MAPK útvonal – neurofibromatosis – phacomatosis – pigmentált lézió – genetikai háttér

SUMMARY

Café-au-lait macules (CALMs) are common hyperpigmented macules that can present in solitary or multiple forms. Approximately 2-3% of healthy newborns are affected by café-au-lait spots; however, their multiplex appearance may indicate an underlying genetic syndrome.

The authors provide a comprehensive overview of the differential diagnosis of café-au-lait macules (CALMs) and their associated conditions, including the clinical features and genetic background of each syndrome. Among the discussed conditions are RASopathies, including neurofibromatosis type 1 (NF1), neurofibromatosis type 2 (NF2), Legius syndrome, Noonan syndrome, Noonan syndrome with multiple lentigines (LEOPARD syndrome), Costello syndrome, and Watson syndrome. Furthermore, the review includes phacomatoses such as tuberous sclerosis and McCune-Albright syndrome, alongside constitutional mismatch repair deficiency syndrome (CMMRD) and other syndromes that exhibit a weaker association with CALMs.

The publication emphasizes the importance of a multidisciplinary approach for patients presenting with multiple CALMs, as well as highlights the significance of early diagnosis and genetic counseling for establishing an appropriate therapeutic plan and improving prognosis.

Key words:

café-au-lait macules (CALMs), – RAS-MAPK signaling pathways – neurofibromatosis – phacomatosis – pigmented lesion – genetic background

ORCID azonosító:

Dr. Veres Klára 0000-0001-9266-2754

Nagy Benedek 0000-0001-6539-140X

Prof. Dr. László Szabó 0000-0001-7589-3585

Prof. Dr. Szalai Zsuzsanna 0009-0009-8538-3912

A tejeskávé foltok (CALMs, *café-au-lait macules*) gyakori, hiperpigmentált, a felszínből nem kiemelkedő, nem tapintható maculák. A francia elnevezés a „tejeskávéhoz” hasonló színükre utal: a maculák színe a világosbarnától a sötétbarnáig különféle árnyalatú lehet, méretük néhány millimétertől akár több centiméterig is terjedhet. A tejeskávé foltok bármely testrészen előfordulhatnak, de a leggyakoribb lokalizáció a törzs és a végtagok. A CALM-ok általában már születéskor jelen vannak vagy az élet korai szakaszában jelentkeznek. Számuk és méretük az életkor előrehaladtával növekedhet, majd egy idő után stagnál (1). A soliter, kis méretű CALM-ok gyakoriak az egészséges populációban is, az újszülöttek nagyjából 2,7%-ában (0,3-18%), a kisgyermekek kb 28%-ában észlelik (13-30%) (2–4). Ez a szám a rasszoktól függően változik, az afroamerikaiak nagyobb arányban érintettek (4, 5). A tejeskávé foltok általában familiarisan jelentkeznek és autoszomális dominánsan öröklődnek. (1, 5). 3 vagy több CALM a populáció 1-14%-ánál fordul elő (3, 5). A többszörös CALM-ok jelenléte genetikai szindrómát jelezhet, ezért részletes, multidiszciplináris kivizsgálást igényel (3,5).

A tejeskávé foltok kialakulása az epidermis basalis rétegében (*stratum basale*) lévő melanociták fokozott melanintermelésének következménye. Az érintett területen a melanociták száma nem magasabb. A pigmentet termelő dendritikus sejtek fokozott aktivitásuk révén melanint szintetizálnak, ami a bőr sötétebb pigmentációjához vezet (5).

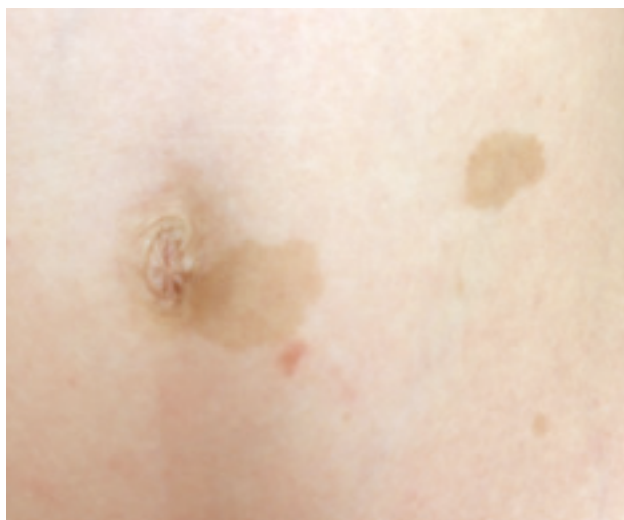
A CALM-ok klinikai megjelenésük alapján két fő típusba sorolhatóak: az első csoportba tartoznak a gyakrabban észlelt, jól körülhatárolt, szabályos szélű CALM-ok, amelyek soliter vagy multiplex formában jelentkezhetnek, méretük néhány millimétertől több centiméter (>20 cm) nagyságú is lehet. Ez a csoport a klinikai megjelenés alapján a „Kalifornia partja” („Coast of California”) elnevezést kapta (1. ábra). Általában ez a típus társul a neurofibro-

matosis 1 (NF1) betegséggel és számos további genetikai szindrómával.

A CALM-ok második típusába tartoznak a ritkábban látott, szabálytalan széli résszel rendelkező („Coast of Maine” = „Maine partja”) maculák, amelyek általában szoliteren jelentkeznek és a méretük is nagyobb. Ez utóbbi típus gyakran szegmentális pigmentációs rendellenességeknél fordul elő, illetve McCune-Albright-szindrómában (2. ábra).

CALM-okkal társuló genetikai szindrómák

A többszörös CALM-ok, különösen, ha más klinikai tünetekkel társulnak, számos genetikai szindróma alarmírozó bőrtünetei lehetnek. Ilyen genetikai szindrómák például a RASopathiák közé tartozó NF1 (neurofibromatosis type 1), NF2 (neurofibromatosis type 2), Legius-szindróma, Noonan-szindróma, Noonan-szindróma multiplex lentigokkal, Costello-szindróma, Watson-szindróma; a phakomatosisok (pl. sclerosis tuberosa, McCune-Albright-szindróma); a DNS-javító mechanizmusok hibáival kapcsolatos szindrómák (pl. Constitutional Mismatch Repair Deficiency – CMMRD); valamint a genomikus imprinting zavaraival járó kórképek (pl. Russell-Silver-szindróma) (1, 6). A felsorolt szindrómákon kívül számos, a CALM-okkal gyengébben asszociált kórkép is létezik (pl. Fanconi-anaemia, Bloom-szindróma). A legfontosabbakat az alábbiakban ismertetjük:



1. ábra
„Kalifornia partja” („Coast of California”) típusú tejeskávé foltok



2. ábra
„Maine partja” („Coast of Maine”) típusú tejeskávé foltok

I. RASopathiák

A RASopathiák olyan genetikai szindrómák, amelyek a Ras/Mitogén-Aktivált Protein Kináz (MAPK) útvonal csírávonal-mutációival járnak. A Ras/MAPK útvonal elengedhetetlen a sejtosztódás, proliferáció, differenciáció és migráció szabályozásához, amelyek alapvetőek az egészséges egyedfejlődéshez. A RAS/MAPK jelátviteli út diszregulációja számos RASopathiában közös, ennek megfelelően számos klinikai tünet átfedést mutat, beleértve a koponya-, arcfelépítési rendellenességeket, kardiovaszkuláris anomáliákat, valamint az ectodermális eredetű szövetek érintettségét, azonban minden RASopathiára egyedi, jellegzetes klinikai tünetcsoport jellemző (7).

1. Neurofibromatosis 1. típus (NF1)

Az NF1 az egyik leggyakoribb CALM-okkal asszociált, autoszomális domináns öröklődésmenetet mutató genetikai kórkép, amelynek gyakorisága 1:3000–4000 főre tehető (8,9). A háttérben a 17-es kromoszóma 17q11.2 régiójában elhelyezkedő *neurofibromin* (*NF1*, NM_000267) tumorszuppresszor gén mutációja áll. Férfiak és nők azonos arányban érintettek. A szakirodalom szerint az NF1-ben szenvedő betegek várható élettartama 8–15 évvel rövidebb az átlagpopulációhoz képest, amely háttérben elsősorban a malignus folyamatok (malignus perifériás ideghüvely-daganatok (MPNST), emlőtumor) és a vasculáris érintettség állnak (10).

Az Egyesült Államok Nemzeti Egészségügyi Intézete (NIH – National Institutes of Health) által 1987-ben felállított diagnosztikus kritériumokat 2021-ben megújították. A módosított kritériumok közé tartozik:

- hat vagy több tejeskávé folt (CALM, ≥ 5 mm prepubertás korú egyéneknél);
- axillaris vagy inguinalis freckling (Crowe tünet);
- kettő vagy több neurofibroma, vagy egy plexiform neurofibroma (PN);
- optikus glioma;
- Lisch-csomók (írisz hamartomák) vagy choroidális eltérések;
- jellegzetes csontelváltozás (pl. sphenoidalis dysplasia, tibia anterolateralis deformációja, hosszú csőves csontok pseudoarthrosis);
- valamint genetikai vizsgálattal igazolt heterozigóta patogén *NF1* génvariáns (11–13).

A diagnózis felállítható, ha a beteg tünetei legalább két kritériumot teljesítenek. NF1-el diagnosztizált szülő gyermeke esetén elegendő egy NIH kritérium a diagnózishoz.

A CALM-ok a betegség legkorábbi tünetei lehetnek, általában már újszülött korban is észlelhetők (1). Egy éves korra az NF1-es betegek 99%-ánál már megfigyelhető hat vagy több tejeskávé folt, amelyek száma kora gyermekkorban rendszerint növekszik, majd stabilizálódik, később akár halványulhat is. Az NF1-re jellegzetes, tipikus tejeskávé foltok ovális alakúak, jól körülhatároltak, 1–3 cm átmérőjűek, egyenletesen pigmentáltak (kissé sötétebbek a környező bőrnél), azonban a méret, a pigmentáció és az alak tekintetében jelentős variabilitás lehetséges (1, 14–16). A CALM-ok laposak, a környező bőrfelülettel egy szintben vannak. Amennyiben a felszínből előemelkednek, vagy a környező bőrhöz képest szokatlanul puha vagy eltérő tapintatúak, alattuk plexiform neurofibroma sejthető (14, 15). A tejeskávé foltok szinte az egész testen előfordulhatnak, azonban NF1-es betegeknél a tenyereken és a talpakon nem jelennek meg (6, 14, 16).

Ha van ismert NF1-es családtag, a diagnózis általában már 1 éves korra felállítható multiplex CALM-ok jelenléte esetén. Amennyiben a családi anamnézis negatív, a betegek körülbelül fele teljesíti 1 éves korára a diagnózis felállításához szükséges kritériumokat (2 vagy több kritériumot). *Ben-Shachar* és munkatársai algoritmus alapján a 29 hónaposnál idősebb gyermekeknél, akiknél legalább 1 atípusos tejeskávé folt (CALM) vagy kevesebb, mint 6 tejeskávé folt található, 1% alatti az esély konstitucionális NF1 kialakulására. Ezzel szemben a 29 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél, akiknél 6 vagy több tejeskávé folt van jelen, 80% feletti az esély az NF1 kialakulására (3). 8 éves korra szinte minden érintett diagnosztizálható a klinikai tünetek alapján (5). A CALM-ok után megjelenő bőrtünet a *freckling*, amely általában már 3–5 éves kor körül észlelhető, majd fokozatosan megjelennek a neurofibromák is (5, 14). A szemészeti tünetek korai megjelenése miatt (a Lisch csomók típusosan 6 éves kortól, az opticus gliomák gyakran már 7 éves kor előtt megjelennek) évente szemészeti vizsgálat szükséges.

Az NF1-es betegek hosszútávú, multidiszciplináris gondozása elengedhetetlen, melynek magában kell foglalnia a növekedés és fejlődés folyamatos ellenőrzését, a bőrgyógyászati vizsgálaton túl az említett szemészeti, valamint ortopédiai, neurológiai, kardiológiai, audiológiai és endokrinológiai vizsgálatát, esetenként pszichológiai állapotfelmérést is.

2. Neurofibromatosis 2. típus (NF2)

Az NF1-nél ritkább, autoszomális domináns öröklődésmenetet mutató betegség (gyakoriság kb. 1:40 000). A háttérben a 22-es kromoszómán található *NF2* gén mutációi állnak, amely a merlin nevű tumorszuppresszor fehérjét kódolja (6, 17). Fő klinikai jellemzője a kétoldali acusticus neurinoma (hallóideg-daganat), de előfordulhatnak más agydaganatok is (meningeomák, ependimomák, gliomák), valamint szürkehályog (17, 18). Schwannomák a bőrön, valamint intracranialisan és a gerincvelőben is megjelenhetnek. Bár a tumorok főként benignusak, idővel növekedhetnek, fontos struktúrák kompresszióját eredményezve (17). Az NF2 további jellegzetes klinikai tünetei a halláscsökkenés, fülszengés és szédülés. CALM-ok az esetek kb. 40–50%-ában vannak jelen (1).

Az NF2-vel diagnosztizált beteg esetében évente kiterjedt fizikális vizsgálatot kell végezni, amely magában foglalja a bőr, a szem és a hallás vizsgálatát is. 10 éves kortól kezdődően évente agyi, illetve gerincvelő MRI-t kell végezni az NF2-vel összefüggő daganatok korai felismerése érdekében (1).

3. Schwannomatosis

A schwannomatosis a neurofibromatosisok egy ritka altípusa, amelyre perifériás idegrendszeri schwannomák (ideghüvelydaganatok) kialakulása jellemző. Klinikailag krónikus vagy intermittáló fájdalom jellemzi, illetve az érintett idegek mentén jelentkező neurológiai tünetek (gyengeség, zsibbadás) dominálnak. Bőrtünetek csak ritkán jelentkeznek (CALM-ok), illetve az NF1-re és NF2-re jellemző hallóideg tumorok sem jellemzőek. A háttérben a *SMARCB1* vagy a *LZTR1* gént mutációja áll (19).

A diagnózis felállítása a klinikai tünetek, képalkotó vizsgálatok (MRI) és a genetikai vizsgálat alapján történik. Az érintett betegek gondozása során kiemelten fontos a megfelelő fájdalomcsillapítás és szükség esetén sebészeti beavatkozások elvégzése (20).

4. Legius-szindróma

Autoszomális domináns öröklődésmentet mutató betegség, amelyet a *SPRED1* gén patogén mutációi okoznak. Tünetei hasonlítanak az NF1-ben észlelt tünetekre, de a neurofibromák, a Lisch-csomók és az intracranialis eltérések, valamint a központi idegrendszeri tumorok hiányoznak (13). Az NF1 diagnosztikus kritériumait teljesítő betegek 5%-a valójában ebbe a csoportba tartozik (5). Jellemző tünetek a multiplexen jelentkező CALM-ok, macrocephalia, axillaris freckling és lipomák. Az NF1-hez képest ritkábban, de az átlag populációhoz viszonyítva gyakrabban jár tanulási nehézséggel, figyelemzavarral (1, 21).

A Noonan-szerű arcfelépítés is gyakori hipertelorizmussal, lapos, széles orrgyökkel, vékony ajkakkal, alacsonyán ülő fülekkel, duzzadt kéz-, és/vagy lábfejjel stb. Amennyiben a diagnózist megerősíti a genetikai teszt, a rendszeres koponya MRI-től és szemészeti kontrolloktól el lehet tekinteni (1, 13).

5. Noonan-szindróma

A Noonan-szindróma egy autoszomális domináns öröklődésű genetikai betegség, amelynek előfordulása 1:1000–2500 fő (22). A háttérben különböző gének, például a *PTPN11*, *SOS1*, *KRAS*, *NRAS*, *RAF1*, *BRAF*, *SHOC2*, *CBL*, *RIT1* és *KDR* patogén mutációi állnak (1, 22). A betegség klinikai megjelenése igen változatos lehet. A jellemző tünetek közé tartozik a tipikus arcfelépítés (hipertelorizmus, széles, lapos orrgyök, vékony ajkak, alacsonyán ülő fülek, valamint a rövid nyak és a nyaki redő), a szívfejlődési rendellenességek (pl. pulmonalis stenosis), az alacsony termet, fejlődésbeli elmaradás, tanulási nehézségek, veseérintettség, nyirokrendszeri zavarok, haematológiai/véralvárási eltérések (22). Gyakori bőrtünetei a pigmentnaevusok, CALM-ok és lentigók, valamint a keratosis pilaris. A haj gyakran vastag és göndör, máskor ritka és vékony (22).

A diagnózis megerősítésére genetikai vizsgálat javasolt. A rendszeres kardiológiai kontrollok és multidiszciplináris követés kiemelt jelentőségűek a szövődmények korai felismerése érdekében.

6. Noonan-szindróma multiplex lentigókkal (LEOPARD-szindróma)

Autoszomális domináns öröklődésű RASopathia. A korábban használt LEOPARD elnevezés egy mozaikszó, amely a diagnózis felállításához vezető klinikai jellemzőkre utal: lentigók, EKG vezetési zavarok (veleszületett szívbetegség), ocularis eltérés (hipertelorizmus), pulmonalis stenosis, abnormális genitáliák, retardált növekedés (alacsony termet) és szenzorineurális sükettség (Deafness) (6, 23, 24).

Az érintett egyéneknél a Noonan-szindrómával közös klinikai tünetek figyelhetők meg, mint például a dysmorf arcfelépítés (szemhéjptosis, hipertelorizmus, széles, lapos ornyereg és alacsonyán ülő fülek), alacsony termet, valamint pectus excavatum vagy carinatum. Az egyik leggyakoribb és potenciálisan életveszélyes kardialis manifestáció a hypertrophias cardiomyopathia, amely az érintettek közel 80%-át érinti. Ritkábbak a pulmonalis stenosis és további mitrális, illetve aorta billentyű rendellenességek. EKG vezetési zavarok az esetek akár 75%-ában jelen lehetnek. Az urogenitális rendellenességek közül kiemelendő a férfiak 50%-ában előforduló bilaterális cryptorchismus, valamint a hypospadiasis, a genitális hypoplasia és a patkóvese. A szenzorineurális halláscsökkenés vagy hallásvesztés az érintettek 25%-át érinti, illetve enyhe fokú értelmi fogyatékoság is előfordul (24).

A bőrtünetek a szindróma legtipikusabb és leggyakoribb klinikai jellemzői. A lentigók néhány milliméteres, sötétbarna maculák, amelyek elsősorban a fejre és a törzsre lokalizáltak, jelentkeznek, a nyálkahártyát nem érintik. Lehetnek veleszületettek, de gyakran csak 5 éves kor körül jelennek meg. Számuk az életkor előrehaladtával növekszik (23). Tejeskávét foltok az esetek közel felében jelentkeznek. Színük a tipikus CALM-okhoz képest sötétebb, ezért „café-noir foltoknak” is nevezik őket (23, 24). A háttérben eddig 4 génmutáció ismert, a *BRAF*, *MAP2K1*, *PTPN11*, *RAF1* (24, 25). A betegség igen ritka, a diagnózis felállítása nehézkes: multiplex lentigók jelenléte esetén további 2 klinikai tünet, lentigók hiányában, ha van ismert, érintett elsőfokú rokon, további 3 jellegzetes kritérium szükséges a diagnózis felállításához, ezért javasolt genetikai vizsgálat a diagnózis megerősítéséhez. A rendszeres kardiológiai, audiológiai és endokrinológiai vizsgálat elengedhetetlen a potenciális súlyos szövődmények miatt.

7. Watson-szindróma

Autoszomális domináns öröklődésű betegség, amely az NF1-hez hasonló klinikai képet mutat, de gyakran társul pulmonalis stenosis, értelmi fogyatékosággal és alacsony növesssel (5). A betegek felénél macrocephalia és Lisch-csomók, egyharmaduknál neurofibromák is megjelennek, ezért egyesek az NF1 klinikai variánsának tartják (5, 6).

8. Costello-szindróma

A Costello-szindróma egy ritka genetikai betegség, amelyet az *HRAS* gén aktiváló csíravonal-mutációi okoz-

nak, így a RASopathiák közé sorolható (6, 26, 27). Jellemző tünetei közé tartoznak a táplálási nehezítettség, növekedési és fejlődésbeli elmaradás, csökkent kognitív funkciók, kedves személyiség, durva arcvonások (prominens homlok, benyomott orrgyök, vaskos orr, nagy nyelv, széles ajkak), hydrocephalus, öreges arcifejezés, cardiomyopathia, vezetési zavarok, valamint különböző bőr, ortopédiai (pl. kyphoscoliosis, laza ízületek, feszes Achilles-ín), szemészeti (ptosis, strabismus, nystagmus) és neurológiai (epilepszia) eltérések (27). Fontos kiemelni a magas tumorrizikót (rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, hólyag tumorok, stb.), ami folyamatos monitorozást igényel (6, 26).

A bőrgyógyászati tünetek közé tartozik a laza, hiperpigmentált bőr mély tenyéri és talpi ráncokkal („mosónőbőr”), palmoplantaris hyperkeratosis, ritka, göndör haj, acanthosis nigricans és papillomák az orr körül (6, 26). A tejeskávé foltok jelenléte nem specifikus a kórképre, de Cosetello-szindrómás egyénekben gyakrabban látható az egészséges populációhoz viszonyítva.

9. Cardiofaciocutan-szindróma (CFC)

A ritka, autoszomális domináns módon öröklődő Cardiofaciocutan-szindróma hátterében leggyakrabban a *BRAF*, ritkábban a *KRAS*, *MAP2K1*, *MAP2K2* géneket érintő mutáció áll. Elsősorban szívfejlődési rendellenességek (az esetek 75–80%-ában), jellegzetes arc struktúrák (magas homlok, ívelt szemöldök, ptosis, rövid orr, távol ülő szemek, vékony felső ajak, előreugró áll), bőr- és hajeltérések, valamint fejlődésbeli elmaradás jellemzik (7). A tumorrizikó (leukaemia, rhabdomyosarcoma) az átlag populációhoz képest fokozott, de a Costello vagy Noonan szindrómákhoz képest alacsonyabb.

Jellegzetes cardialis tünetek a pulmonalis stenosis, a hypertrophiás cardiomyopathia, illetve a pitvari vagy kamrai septumdefektus. A bőrtünetek közé tartoznak a száraz, durva tapintatú bőr, a keratosis pilaris, a hiányos szőrzet és a dystrophiás körmök. A betegek 9–31%-ánál jelentkeznek CALM-ok (28).

II. Phacomatosisok

1. McCune-Albright-szindróma

Igen ritka (1:100000–1000000), CALM-ok, fibrosus dysplasia, valamint pubertas praecox (gonadotropin-independens) triádjával járó kórkép (1, 29). A háttérben a *GNAS* gén mozaikos szomatikus mutációja áll. A tejeskávé foltok születéskor jelen vannak, vagy újszülött korban jelentkeznek, jellegzetesen nagyok, egyoldaliak, gyakran a Blaschko vonalakat követik és szabálytalan szélűek (coast of Main típus). A betegség súlyossága igen széles spektrumon változhat, lehet tünetmentes, de akár újszülöttkorban lethális is. Egyéb endokrinológiai rendellenességek (pl. hyperthyreosis, hypercortisolismus, hypophosphatemia, növekedési hormon többlet) is előfordulhatnak már az első életévekben, ezért rendszeres endokrinológiai kontroll szükséges a hormonális eltérések korai detektálása céljából. A csontok

gyakran töréshez, deformitáshoz, illetve fájdalomhoz vezető fibrotikus átépülése miatt elengedhetetlen a rendszeres ortopédiai vizsgálat, valamint a fokozott emlőtumor kockázat miatt a korai életkorban elkezdett rendszeres mellrák szűrés (1, 6).

2. Sclerosis tuberosa

A sclerosis tuberosa egy autoszomális domináns öröklődésű genetikai szindróma, amely hátterében a *TSC1* és *TSC2* gének mutációja áll. A betegség számos szervet érint, leggyakrabban a bőrt, a központi idegrendszert, a vesét és a tüdőt (30). Jellegzetes bőrtünetei a hamartomák, arci angiofibromák (adenoma sebaceum), „shagreen plakk” (főként deréktájon vagy tarkójátékon, narancshéjszerű felszínű, kissé hyperpigmentált/bőrszínű plakk), kőrifalevél (*ash leaf*) alakú hypopigmentált maculák, hypopigmentált konfetti szerű foltok, pretibialis és periungualis fibromák (Koenen-tumorok). A központi idegrendszeri érintettség gyakran epilepsziához és kognitív fejlődési elmaradáshoz vezethet, míg a vesében gyakori a ciszták és a tumorok (pl. angiomyolipoma) megjelenése. Jellemzőek a koponya-arcfelépítési anomáliák, a fogazati rendellenességek (pl. zománchibák), gingivalis fibromák, valamint a hamartomák a különböző szervekben (6, 30). A diagnózis genetikai tesztelés és a klinikai jellemzők alapján történik. Kezelése tüneti, multidiszciplináris megközelítést igényel. A betegség prognózisa változatos, a korai felismerés javíthatja az életminőséget.

III. DNS-javító mechanizmusok hibáival kapcsolatos szindrómák

1. Konstitutív Mismatch Repair Deficientia (CMMRD)

A konstitutív mismatch repair deficiencia egy ritka, autoszomális recesszív öröklődésű betegség, amely fokozott tumorrizikóval jár. Leggyakrabban vastagbél és vékonybél daganatok, ritkábban glioma, akut myeloid leukemia vagy rhabdomyosarcoma jelentkezik, jellegzetesen húsz éves kor előtt. A betegség kialakulásának oka, a Mismatch Repair génekben (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) kialakuló biallélikus csírvonal loss-of-function mutáció (31).

Bőrtünetei hasonlóak az NF1-hez, azonban a CALM-ok gyakran szabálytalan szélűek, változatos színűek és szegmentális elrendeződésűek. Ezen kívül jellemző a pilomatrixomák megjelenése is (31).

A CMMRD megkülönböztethető az NF1-től, mivel a szülők gyakran vérszerinti rokonok, és legalább az egyik szülő klinikai tünetei és/vagy családi előzménye mutathat Lynch-szindrómára (örökletes nem polipózus vastagbélrák) utaló jeleket. Ezt heterozigóta patogén variáns okozza, az érintett locusok egyikén. Jellemzően a szülőknek nincsenek NF1-hez kapcsolódó klinikai tünetek (32).

A CMMRD korai diagnózisa és a megfelelő monitorozás elengedhetetlen a daganatmegelőzés és a szövődmények minimalizálása érdekében.

IV. Egyéb tejeskávé foltokkal járó kórképek

Számos további kórképben is megtalálhatóak CALM-ok, azonban ezek hiánya nem zárja ki a betegség meglétét (1). Ezek közül az alábbiakban bemutatásra kerül a Fanconi-anaemia, Bloom-szindróma, piebaldismus, Russell-Silver-szindróma, Proteus-szindróma, Ataxia-telangiectasia, és a Familiaris progressiv hyper- és hypopigmentáció.

1. Fanconi-anaemia

Az autoszomális recesszív öröklődésű Fanconi-anaemia hátterében a DNS-javító mechanizmusok hibái állnak. A betegség fokozott tumorizációval jár, különösen gyakori a leukaemia. Jellemző tünetei közé tartozik a csontvelő-elégtelenség, fejlődési rendellenességek, csontrendszeri eltérések, alacsonynövé, microcephalia, ocularis eltérések, genitourethralis malformációk és a hiperpigmentáció (6).

2. Bloom-szindróma (congenitalis telangiectaticus erythema)

Ritka, autoszomális recesszív öröklődésű, fokozott tumorizációval (lymphoma) járó genetikai szindróma, amelyet a *BLM* gén mutációi okoznak. Klinikai tünetei közé tartozik a prenatalis és postnatalis növekedésbeli elmaradás, az immundeficiencia, a 2-es típusú cukorbetegség, a hypogonadismus, a törékeny haj, a fényérzékenység, a lupus-szerű arci erythema, valamint a hiperpigmentáció, a tejeskávé foltok és a telangiectasia (33).

3. Piebaldismus

A piebaldismus igen ritka, autoszomális dominánsan öröklődik, a hátterében a *KIT* proto-onkogénben bekövetkező mutáció áll. Ezen gén kulcsfontosságú szerepet játszik a melanociták migrációjában, proliferációjában és túlélésében az embrionális fejlődés során. A piebaldismus vezető klinikai tünete a bőr és a haj hipopigmentációja, amely leginkább a homlokon megjelenő fehér hajtincs (poliosis) és a törzsen, végtagokon előforduló hypopigmentált maculák formájában figyelhető meg. Ezeken a területeken a melanociták hiányoznak. Ritkán megfigyelhetők CALM-ok (gyakran szegmentális elrendezésben) is (28). A kórképet el kell különíteni a hasonló formában manifesztálódó sclerosis tuberosa-tól, a Waardenburg-szindrómától és a vitiligtól. (34,35).

4. Russell-Silver-szindróma

Genomikus imprinting rendellenesség, mely pre- és postnatalis növekedési retardációval, alacsony születési súllyal, jellegzetes arci struktúrával és aszimmetriával (hemihipertrophia) jár. CALM-ok előfordulnak, de kevésbé gyakoriak (6).

5. Proteus-szindróma

A ritka, *overgrowth* (túlnövekedési) szindrómák közé tartozó Proteus-szindróma hátterében a *PIK3CA* gén aktíváló szomatikus mutációja áll, amely mozaicizmus formájában fordul elő, vagyis csak bizonyos sejtek hordozzák a genetikai eltérést. A mutáció az AKT/mTOR jelátviteli útvonal túlzott aktivációját eredményezi, ami kóros szöveti növekedést okoz (36).

A klinikai tünetek közül kiemelendő az aszimmetrikus túlbujánzás, amely érintheti a csontokat (például macrodactylia), a bőrt (lipomatosus, hemangiómák) és más kötőszöveteket. Továbbá gyakoriak a cerebriform nevusok, melyek dominánsan az alsó végtagokon jelentkeznek, illetve esetenként multiplex café-au-lait foltok (CALM) is megjelenhetnek. A Proteus-szindróma kezelésére ígéretesek az mTOR jelátviteli útvonalat célzó gyógyszerek, például a sirolimus és más *PIK3CA*-inhibitorok, amelyek hatékonyságát jelenleg is zajló klinikai vizsgálatok mérik (37).

6. Ataxia-telangiectasia

Az *ATM* gén (Ataxia Telangiectasia Mutated) mutációja által okozott betegség gyakorisága 1:40,000 és 1:100,000 fő között mozog (38). Az *ATM* gén fehérjetermék kulcsszerepet játszik a DNS károsodásának felismerésében és javításában, a sejtciklus és az apoptózis szabályozásában is, ezért a mutáció fokozott daganat kockázattal jár.

Klinikailag jellegzetesek a neurológiai tünetek, amelyek már kisgyermekkorban manifesztálódnak ataxia formájában, majd későbbi életkorban dysarthriával (beszédzavar) és dystoniával (izomfeszülési zavar) is kiegészül. Szintén jellegzetesek a 3-5 éves korban megjelenő telangiectasiák, amelyek elősorban a conjunctiván és a bőrön jelentkeznek (39).

7. Familiaris CALM-ok

A familiaris CALM-ok esetében nincsenek egyéb stigmák vagy klinikai tünetek, amik NF1-re utalnának. Az örökletes tejeskávé foltokkal (CALM) rendelkező egyének 80%-99%-ában több mint 6 CALM található, amelyek átmérője néhány millimétertől több mint 10 cm-ig terjedhetnek. Körülbelül 5-29%-uknál freckling is megjelenhet.

A jóindulatú familiáris esetek kezelést nem igényelnek, kozmetikai problémák esetén lézeres kezelések lehetségesek. Genetikai szindrómák gyanúja esetén genetikai tanácsadás és molekuláris genetikai vizsgálatok indokoltak.

8. Gyűrű vagy ring kromoszóma szindrómák

A gyűrű kromoszómák olyan aberráns kromoszómák, amelyek akkor jönnek létre, ha egy kromoszóma mindkét karján (telomerek) bekövetkező törés esetén a letört végek elvesznek, és a szabadon maradt végek összetapadnak

gyűrű formájában. Bár rendkívül ritkák, eddig valamenyi humán kromoszómán azonosították őket, 99%-ban sporadikusak. A tünetek a telomerikus deléció helyétől és mértékétől, valamint a gyűrű kialakulásakor elveszett genetikai anyag mennyiségétől függnének, ennek megfelelően a betegek fenotípusa igen változatos lehet. Közös jellemzőjük a kifejezett növekedésbeli elmaradás, illetve gyako-

ri az arci dysmorphia, microcephalia és a neurocognitív deficit (1, 5, 40).

A gyűrűkromoszómák esetén a hiperpigmentáció és a tejeskávé foltok (CALM) kevésbé jellemzőek, azonban a 7-es, 11-es, 12-es, 15-ös, 17-es és 22-es kromoszómát érintő gyűrűkromoszóma-szindrómákban gyakrabban jelentkeznek tejeskávé foltok (1, 5).

Szindróma	Érintett gén	Öröklési mód	Főbb klinikai jellemzők	CALM jellemzők	Egyéb diagnosztikai szempontok
Neurofibromatosis 1. típus (NF1) (OMIM 162200)	<i>NF1</i>	Auto-szomális domináns	Többszörös CALM (>6 db, >5 mm prepubertálisan, >15 mm posztpubertálisan), neurofibromák, axillaris/inguinalis freckling (Crowe-jel), Lisch-csomók, csontrendszeri elváltozások (scoliosis, pseudoarthrosis), malignus daganat kockázat	Számos, nagyok is lehetnek, típusosan "coast of California", de szabálytalan alakúak is előfordulhatnak	NIH kritériumok, Genetikai teszt (NF1 gén), MRI (opticus glioma, agydaganatok kizárása)
Neurofibromatosis 2. típus (NF2) (OMIM 101000)	<i>NF2</i>	Auto-szomális domináns	Kétoldali akusztikus neurinomák, más agydaganatok (meningeómák, ependymómák), szürkehályog	Kevesebb, mint NF1-nél	MRI (vestibularis schwannomák, agydaganatok kizárása), Hallásvizsgálat, Szemészeti vizsgálat
Legius-szindróma (OMIM 611431)	<i>SPRED1</i>	Auto-szomális domináns	Többszörös CALM, szeplők, lipómák, makrocefália, tanulási zavarok; <i>neurofibromák és Lisch-csomók hiányoznak</i>	Többszörös CALM	Genetikai teszt (<i>SPRED1</i> gén)
Noonan-szindróma (OMIM 163950)	<i>PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1, KRAS, NRAS, BRAF, MAP2K1, SOS2, LZTR1, A2ML1, RRAS, RASA2, SHOC2</i>	Auto-szomális domináns	Jellegzetes arcvonások, alacsony termet, veleszületett szívfejlődési rendellenességek, (jellemzően pulmonalis stenosis), fejlődési lemaradás, nyaki redő, cryptorchismus, vérálvadási zavarok, nyirokrendszeri eltérések és szemészeti rendellenességek	Pigmentnaevusok, CALM-ok, lentigok, keratosis pilaris	Genetikai teszt, Szív UH
Noonan-szindróma lentigokkal (LEOPARD) (OMIM 151100)	<i>BRAF, MAP2K1, PTPN11, RAF1</i>	Auto-szomális domináns	Többszörös lentigok, veleszületett szívbetegség, jellegzetes arc, alacsony termet, egyéb rendellenességek (pl. pulmonális stenosis, nemi szervek fejlődési rendellenességei, halláscsökkenés)	Többszörös CALM („cafe-noir macules”), lentigok	EKG, szívvultrahang, Genetikai teszt (RAS-út vonal gének)
Watson-szindróma (OMIM 193520)	<i>NF1</i>	Auto-szomális domináns	NF1-hez hasonló tünetek, pulmonális stenosis, alacsony növekedés, esetleg macrocephalia, Lisch csomók és neurofibromák	Többszörös CALM	Genetikai teszt (<i>NF1</i> gén), Fizikális vizsgálat, Szemészeti vizsgálat, MRI

1. a táblázat
CALM-mal társuló szindrómák

Szindróma	Érintett gén	Öröklési mód	Főbb klinikai jellemzők	CALM jellemzők	Egyéb diagnosztikai szempontok
Costello-szindróma (OMIM 218040)	<i>HRAS</i>	Auto-szomális domináns	Laza bőr, mély tenyéri-talpi ráncok és hyperkeratosis, papillómák az orr körül, ritka, göndör haj, táplálási/súlygyarapodási és növekedési elégtelenség, tumorizáló (77%), jellegzetes arcfelépítés, cardiomyopathia	CALM-ok előfordulnak, de ritkábban	Genetikai teszt (<i>HRAS</i> gén), Fizikális vizsgálat
Cardiofaciocutaneous-szindróma (OMIM 115150)	<i>BRAF</i> , <i>MAP2K1</i> , <i>MAP2K2</i> , <i>KRAS</i>	Auto-szomális domináns	Cardialis érintettség, jellegzetes arcvonások, hiányos szőrzet, dystrophiás körmök	CALM-ok, keratosis pilaris	<i>BRAF</i> , <i>KRAS</i> , <i>MAP2K1</i> , <i>MAP2K2</i> gének szekvenálása
Sclerosis tuberosa (OMIM TSC1 – 191100, TSC2 – 613254)	<i>TSC1</i> , <i>TSC2</i>	Auto-szomális domináns	Hamartómák, cutan angiofibromák, hypopigmentált maculák (ash leaf – kőrísfalevél alakú), hypopigmentált konfetti-szerű foltok pretibialisan, subungualis fibromák, vese angiomyolipoma, veseciszták, pulmonaris lymphangioleiomyomatosis, intracardialis rhabdomyomák, epilepszia, szellemi fogyatékoság, paraventricularis meszesedések; csontrendszeri rendellenességek, fogzománc eltérések, gingivális fibromák, retinalis gliomák	CALM-ok (<50%)	Genetikai teszt (<i>TSC1</i> , <i>TSC2</i>), Fizikális vizsgálat, UH, MRI
McCune-Albright-szindróma (OMIM 174800)	<i>GNAS</i>	Sporadikus	Többszörös CALM, fibrosus dysplasia, korai pubertás, endokrin rendellenességek (hyperthyreosis, hypercortisolismus)	Gyakran nagyok, szabálytalan szélelűek (“Coast of Main”), egyoldalúak	RTG (fibrosus dysplasia), Hormonális vizsgálatok, Genetikai teszt (<i>GNAS</i>)
Konstitutív Mismatch Repair Deficiencia (CMMRD) (OMIM 276300)	<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i>	Auto-szomális recesszív	Többszörös CALM, fokozott tumorizáló (vastagbél, vékonybél, hematológiai daganatok), gyakran Lynch-szindróma a családban, pilomatrixomák	NF1-hez hasonló CALM-ok	Genetikai teszt, (<i>MMR</i> gének), Családi anamnézis
Proteus-szindróma (OMIM 176920)	<i>AKT1</i>	Sporadikus	Overgrowth szindróma (különféle szövettípusok túlzott növekedése), hamartómák, hipertózisok, kötőszövetes naevusok, epidermalis naevusok, csontkinövések	CALM-ok	Fizikális vizsgálat, Képalkotó eljárások, Genetikai teszt (<i>AKT1</i>)
Piebaldismus (OMIM 172800)	<i>KIT</i> , <i>SNAI2</i>	Auto-szomális domináns	Poliosis, hypopigmentált maculák	CALM-ok (gyakran szegmentális elrendeződésben)	Fizikális vizsgálat, Genetikai teszt (<i>KIT</i> , <i>SNAI2</i>)
Schwannomatosis (OMIM 162091)	<i>LZTR1</i> , <i>SMARCB1</i>	Auto-szomális domináns	Többszörös schwannomák, esetenként meningiomák	CALM-ok	MRI, Genetikai teszt (<i>LZTR1</i> , <i>SMARCB1</i>)
Russel-Silver-szindróma (OMIM 180860)	-	Imprinting	Intrauterin növekedés elmaradása, alacsony születési súly, aszimmetria	CALM-ok	Fizikális vizsgálat, Genetikai vizsgálat (11p15 régió)

1. b táblázat
CALM-mal társuló szindrómák

Szindróma	Érintett gén	Öröklési mód	Főbb klinikai jellemzők	CALM jellemzők	Egyéb diagnosztikai szempontok
Fanconi anaemia (OMIM 227650)	<i>FANCA</i> , <i>FANCC</i> , <i>FANCG</i> , <i>FANCE</i> , <i>FANCD2</i> , <i>BRCA2</i> , <i>BRIP1</i> , <i>FANCB</i> , <i>FANCF</i> , <i>FANCI</i>	Auto-szomális recesszív	Csontvelő elégtelenség, csontrendszeri rendellenességek, alacsony növés, microcephalia, szemeltérések, genitourethralis malformációk	CALM-ok	Fizikális vizsgálat, Képzővizsgálatok, Szemészeti vizsgálatok, Genetikai vizsgálatok
Bloom szindróma (OMIM 210900)	<i>BLM</i>	Auto-szomális recesszív	Növekedésbeli lemaradás (pre/postnatalis), immundeficiencia, fényérzékenység, inzulin rezisztencia, korai tumorrizikó	CALM-ok	Fizikális vizsgálat, Endokrinológiai vizsgálat, Genetikai teszt (<i>BLM</i> gén)
Ataxia teleangiectasia (OMIM 208900)	<i>ATM</i> , 7;14 kromoszóma transzlokáció	Auto-szomális recesszív	Cerebellaris dysfunctio és/vagy ataxia, immundeficiencia, teleangiectasiák	Ritkán CALM-ok	Fizikális vizsgálat, Genetikai teszt (<i>ATM</i> gén)

1. c táblázat
CALM-mal társuló szindrómák

Diagnózis

A CALM diagnózis felállításához általában elegendő a fizikális vizsgálat. Nehezen megítélhető esetekben a környező területtől való elkülönítésben segíthet a Wood lámpa használata. Bőrbioptizára a mindennapi gyakorlatban nincs szükség. Ha mégis történik szövettani vizsgálat, az NF1-hez társuló CALM-okban a basalis rétegben a melanocitákban és a basalis keratinocitákban megnövekedett mennyiségű melanin látható, óriás melanoszómákkal (41).

Multiplex CALM-ok jelenléte esetén alapos kivizsgálás szükséges a szisztémás érintettség, esetleges szindróma kizárása céljából, amely magában foglalja a családi anamnézist, a részletes fizikális vizsgálatot (neurofibromák, hypopigmentált foltok, freckling, stb.), szemészeti vizsgálatot (Lisch-csomók, choroidális eltérések, stb.), neurológiai, fül-orr-gégészeti vizsgálatot audiológiával kiegészítve, ortopédiai vizsgálatot és szükség esetén képzővizsgálatot (pl. MRI, röntgen, ultrahang), valamint az egyre szélesebb körben elérhető genetikai tesztet. Pozitív esetekben a családtagok alapos fizikális, illetve indokolt esetben genetikai vizsgálata is szükséges.

Differenciáldiagnosztika

Fontos elkülöníteni a CALM-okat más hiperpigmentációs állapotoktól (pl. Addison-kór, hemokromatózis), veleszületett anyajegyektől (pl. melanocitás naevusok, Becker-naevus) és további pigmentált bőrtünetektől (pl. maculopapulosis cutan mastocytosis, posztinflammatorikus hiperpigmentáció, szegmentális pigmentációs zavar, fitophotodermatitis, plexiform neurofibroma, naevus spi-

lus, lentigo), melyhez az anamnézis ismeretében a legtöbb esetben a dermatoszkóppal kiegészített fizikális vizsgálat elegendő.

Terápia

A CALM-ok alapvetően benignus, panaszt nem okozó bőrtünetek, ezért önmagukban kezelést nem igényelnek, azonban a háttérben meglévő alapbetegség esetén a társuló elváltozások, malignus tumorok kezelésére szükség lehet, ezért a korai diagnózis és a genetikai tanácsadás elengedhetetlen. A betegek hosszútávú, multidiszciplináris (gyermekneurológus, bőrgyógyász, szemész, onkológus, fül-orr-gégész/audiológus, genetikus, ortopéd sebész, radiológus) gondozást igényelnek a későbbi szövődmények, esetleges malignitások korai detektálása és kezelése céljából.

Amennyiben a tejeskávé foltok kifejezett kozmetikai problémát, pszichés terhet okoznak, lokális externák, esetleg villanófényes technika (IPL), radiofrekvenciás (RF) vagy lézeres kezelés alkalmazható (42), bár szindrómás esetekben kevés irodalmi adat áll rendelkezésre ezen terápiák hatékonyságáról. Az eddigi adatok szerint a terápiás eredmények gyakran csak mérsékeltek, illetve a recidiva is gyakori.

A CALM-ok kezelésére használt lézerekkel (pl. Q-kapcsolt neodímium:ittrium-alumínium-gránát lézer (QS Nd:YAG), Q-kapcsolt alexandrit lézer, Q-kapcsolt rubin lézer, és festéklézer) az elváltozások halványításához/el-tüntetéséhez több alkalomra van szükség. Szövődményként előfordulhat hipopigmentáció, átmeneti/permanens hiperpigmentáció, hegesezés, valamint gyakran csak részleges javulást sikerül elérni (42).

Összefoglalás

A fizikális vizsgálat során a CALM-ok klinikai megjelenésének, eloszlásának és számának alapos feltérképezése kiemelt jelentőségű: a soliter, kisméretű tejeskávé foltok általában nem igényelnek további kivizsgálást, ezzel szemben a nagyszámú, genetikai szindróma lehetőségére utaló elváltozások szoros obszervációt, részletes kivizsgálást és multidiszciplináris megközelítést igényelnek. Az ilyen esetekben nélkülözhetetlen a társuló tünetek folyamatos megfigyelése és a lehetséges differenciáldiagnosztikai kórképek kizárása. A korai diagnózis és a genetikai tanácsadás alapvető fontosságú a megfelelő kezelés, a hosszútávú követés és a prognózis javítása érdekében.

IRODALOM

- Lalor L, Davies OMT, Basel D, és mtsai.: Café au lait spots: When and how to pursue their genetic origins. *Clin Dermatol.* (2020) 38(4), 421–31. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2020.03.005
- Wang W, Wei CJ, Cui XW, és mtsai.: Impacts of NF1 Gene Mutations and Genetic Modifiers in Neurofibromatosis Type 1. *Front Neurol.* (2021) 12, 704639. DOI: 10.3389/fneur.2021.704639
- Ben-Shachar S, Dubov T, Toledano-Alhadeff H, és mtsai.: Predicting neurofibromatosis type 1 risk among children with isolated café-au-lait macules. *J Am Acad Dermatol.* (2017) 76(6), 1077–1083.e3. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.02.027
- Santos ACED, Heck B, Camargo BD, és mtsai.: Prevalence of Café-au-Lait Spots in children with solid tumors. *Genet Mol Biol.* (2016) 39(2), 232–8. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2015-0024
- Anderson S.: Café au Lait Macules and Associated Genetic Syndromes. *J Pediatr Health Care Off Publ Natl Assoc Pediatr Nurse Assoc Pract.* (2020) 34(1), 71–81. DOI: 10.1016/j.pedhc.2019.05.001
- Carvalho AA, Ferraz LDA, Martelli DRB, és mtsai.: Craniofacial findings in syndromes associated with café-au-lait spots: a literature review. *Rev Assoc Médica Bras.* (2023) 69(1), 195–202. DOI: 10.1590/1806-9282.20220866
- Rauen KA.: The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* (2013) 14, 355–69. DOI: 10.1146/annurev-genom-091212-153523
- Veres K, Gál AI, Fodor A, és mtsai.: Terápiás újdonságok a gyermekbőrgyógyászatban. *Bőrgyógy És Venerol. Szemle.* (2023) 99(5), 342–54. DOI: 10.7188/bvsz.2023.99.5.3
- Lammert M, Friedmann JM, Kluwe L, és mtsai.: Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol.* (2005) 141(1), 71–4. DOI: 10.1001/archderm.141.1.71
- Duong TA, Sbidian E, Valeyrie-Allanore L, és mtsai.: Mortality Associated with Neurofibromatosis 1: A Cohort Study of 1895 Patients in 1980–2006 in France. *Orphanet J Rare Dis.* (2011) 6, 18. DOI: 10.1186/1750-1172-6-18
- Pálka S, Anker P, Farkas K, és mtsai.: Co-occurrence of neurofibromatosis type 1 and pseudoachondroplasia – a first case report. *BMC Pediatr.* (2023) 23(1), 110. DOI: 10.1186/s12887-023-03920-7
- Pálka S, Lőrincz K, Bánvölgyi A, és mtsai.: Dermatologic aspects of NF1: revised diagnostic criteria and new therapeutic modalities. *BVSZ* (2022) 98(2), 88–96. DOI: 10.7188/bvsz.2022.98.2.6
- Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, és mtsai.: Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med.* (2021) 23(8), 1506. DOI: 10.1038/s41436-021-01170-5
- Ozarslan B, Russo T, Argenziano G, és mtsai.: Cutaneous Findings in Neurofibromatosis Type 1. *Cancers.* (2021) 13(3), 463. DOI: 10.3390/cancers13030463
- Albaghdadi M, Thibodeau ML, Lara-Corrales I.: Updated Approach to Patients with Multiple Café au Lait Macules. *Dermatol Clin.* (2022) 40(1), 9–23. DOI: 10.1016/j.det.2021.08.002
- Nasi L, Alexopoulos A, Kokkinou E, és mtsai.: Characteristics of Café-au-lait Macules and their Association with the Neurofibromatosis type 1 Genotype in a Cohort of Greek Children. *Acta Derm Venereol.* (2023) 103, 5758. DOI: 10.2340/actadv.v103.5758
- Kim BH, Chung YH, Woo TG, és mtsai.: NF2-Related Schwannomatosis (NF2): Molecular Insights and Therapeutic Avenues. *Int J Mol Sci.* (2024) 25(12), 6558. DOI: 10.3390/ijms25126558
- Ruggieri M, Praticò AD, Serra A, és mtsai.: Childhood neurofibromatosis type 2 (NF2) and related disorders: from bench to bedside and biologically targeted therapies. *Acta Otorhinolaryngol Ital Organo Uff Della Soc Ital Otorinolaringol E Chir Cerv-facc.* (2016) 36(5), 345–67. DOI: 10.14639/0392-100X-1093
- Schraepen C, Donkersloot P, Duyvendak W, és mtsai.: What to know about schwannomatosis: a literature review. *Br J Neurosurg.* (2022) 36(2), 171–4. DOI: 10.1080/02688697.2020.1836323
- Planet M, Kalamirides M, Peyre M.: Schwannomatosis: a Realm Reborn: year one. *Curr Opin Oncol.* (2023) 35(6), 550–7. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000994
- Brems H, Chmara M, Sahbatou M, és mtsai.: Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet.* (2007) 39(9), 1120–6. DOI: 10.1038/ng2113
- Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, és mtsai.: Noonan syndrome. *Lancet Lond Engl.* (2013) 381(9863), 333–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61023-X
- Banuls J, Álvarez-Chinchilla PJ, Lucas A, és mtsai.: Clinical, pathological and dermoscopic characteristics of cutaneous lesions in LEOPARD syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2018) 32(3), 100–101. DOI: 10.1111/jdv.14573
- Martinez-Molina M, Fabregat-Pratdepadua M, Bielsa Marsol I.: Noonan Syndrome With Multiple Lentiginos. *Actas Derm-Sifiliográficas.* (2024) 115(4), T414–6. DOI: 10.1016/j.ad.2022.05.049
- Alfurayh N, Alsaiif F, Alballa N, és mtsai.: LEOPARD Syndrome with PTPN11 Gene Mutation in Three Family Members Presenting with Different Phenotypes. *J Pediatr Genet.* (2020) 09(04), 246–51. DOI: 10.1055/s-0039-3400226
- Szalai S, Becker K, Török E.: Costello syndrome with decreased glucose tolerance. *Eur J Dermatol EJD.* (1999) 9(7), 533–6.
- Gripp KW, Morse LA, Axelrad M, és mtsai.: Costello syndrome: Clinical phenotype, genotype, and management guidelines. *Am J Med Genet A.* (2019) 179(9), 1725–44. DOI: 10.1002/ajmg.a.61270
- Zhang J, Tong H, Fu X, és mtsai.: Molecular Characterization of NF1 and Neurofibromatosis Type 1 Genotype-Phenotype Correlations in a Chinese Population. *Sci Rep.* (2015) 5, 11291. DOI: 10.1038/srep11291
- Boyce AM, Casey RK, Ovejero Crespo D, és mtsai.: Gynecologic and reproductive outcomes in fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* (2019) 14, 90. DOI: 10.1186/s13023-019-1057-x
- Randle SC.: Tuberous Sclerosis Complex: A Review. *Pediatr Ann.* (2017) 46(4), 166–71. DOI: 10.3928/19382359-20170320-01
- Wimmer K, Kratz CP.: Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome. *Haematologica.* (2010) 95(5), 699–701. DOI: 10.3324/haematol.2009.021626
- Wimmer K, Rosenbaum T, Messiaen L.: Connections between constitutional mismatch repair deficiency syndrome and neurofibromatosis type 1. *Clin Genet.* (2017) 91(4), 507–19. DOI: 10.1111/cge.12904
- Hafsi W, Badri T, Rice AS.: Bloom Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [idézi 2024. december 23.]. Elérhető: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448138/>

34. Oiso N, Fukai K, Kawada A, és mtsai.: Piebaldism. *J Dermatol.* (2013) 40(5), 330–5. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2012.01583.x
35. Murakami T, Fukai K, Oiso N, és mtsai.: New KIT mutations in patients with piebaldism. *J Dermatol Sci.* (2004) 35(1), 29–33. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2004.03.003
36. Canaud G, Hammill AM, Adams D, és mtsai.: A review of mechanisms of disease across PIK3CA-related disorders with vascular manifestations. *Orphanet J Rare Dis.* (2021) 16, 306. DOI: 10.1186/s13023-021-01929-8
37. Parker VER, Keppler-Noreuil KM, Faivre L, és mtsai.: Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* (2019) 5(5), 1189–98. DOI: 10.1038/s41436-018-0297-9
38. Riboldi GM, Samanta D, Asuncion RMD, és mtsai.: Ataxia-Telangiectasia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [idézi 2024. december 28.]. Elérhető: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519542/>
39. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, és mtsai.: Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* (2016) 25, 11(1):159. DOI: 10.1186/s13023-016-0543-7
40. Yip MY.: Autosomal ring chromosomes in human genetic disorders. *Transl Pediatr.* (2015) 4(2), 16474–16174. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.03.04
41. Hamm H, Emmerich K, Olk J.: Pigmented macules as possible early signs of genetic syndromes. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb.* (2019) 70(7), 506–13. DOI: 10.1007/s00105-019-4416-6
42. Czirbesz K, Baranyai F, Haller Á, és mtsai.: Hyperpigmentáció esztétikai vonatkozásai. *BVSZ* (2024) 100(6), 305–11. DOI: 10.7188/bvsz.2024.100.6.4
- Érkezett: 2025.01.03.
Közlésre elfogadva: 2025.01.10.