

# NF1 bőrgyógyászati vonatkozásai: új diagnosztikai kritériumrendszer és terápiás modalitások

## Dermatologic aspects of NF1: revised diagnostic criteria and new therapeutic modalities

PÁLLA SÁRA DR., LŐRINCZ KENDE DR., BÁNVÖLGYI ANDRÁS DR., MEDVE CZ MÁRTA DR.  
Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

### ÖSSZEFOGLALÁS

Az 1-es típusú neurofibromatosis kiemelkedő dermatológiai vonatkozású, autoszomális domináns öröklődésmenetet mutató neurocutan szindróma. A szerzők az 1-es típusú neurofibromatosisra vonatkozó korszerű ismereteket foglalják össze, különös tekintettel a bőrgyógyászati tünetekre. Az elmúlt évben került sor a diagnosztikus kritériumok revíziójára a nemzetközi szakmai konszenzus ajánlása alapján, emellett a plexiform neurofibromák kezelésének új terápiás alternatívája jelent meg. A szerzők a bőrgyógyászati gyakorlatban felmerülő differenciáldiagnosztikailag fontos kórképekre is kitérnek.

#### Kulcsszavak:

neurofibromatosis 1 – neurocutan  
szindrómák – neurofibroma – café-au-lait  
maculák – mozaicizmus

### SUMMARY

Neurofibromatosis type 1 is one of the most important autosomal dominant syndromes occurring in the dermatological practice. The authors summarise up-to-date knowledge on neurofibromatosis type 1, focusing on the dermatologic manifestations. In recent years, the diagnostic criteria of the disease were revised based on an international consensus recommendation. Furthermore, a new therapeutic modality has become available for the treatment of inoperable plexiform neurofibroma in children. The authors also summarise the most important dermatologic features of NF1-like syndromes.

#### Key words:

neurofibromatosis 1 – neurocutaneous  
syndromes – neurofibroma – café-au-lait  
spots – mosaicism

#### Rövidítések:

NF1 – 1-es típusú neurofibromatosis  
CALM – café-au-lait macula  
cNF – cutan neurofibroma  
CA – choroidális abnormalitások  
CNV – kópiaszám variáció  
JMML – juvenilis myelomonocytás leukaemia  
JXG – juvenilis xanthogranuloma  
NGS – új generációs szekvenálás  
WES – teljes exomszekvenálás  
WGS – teljes genomszekvenálás  
LOH – loss of heterozygosity  
MPNST – malignus perifériás ideghüvelytumor  
GIST – gastrointestinalis stromalis tumor

Az 1-es típusú neurofibromatosis (NF1, von Recklinghausen-betegség, OMIM #162200) a leggyakoribb, autoszomális domináns öröklődésmenetet mutató neuro-

cutan szindróma, születés kori prevalenciája világszerte hozzávetőlegesen 1:2000-1:3000 (1, 2). A kórkép leggyakrabban manifesztálódó klinikai tünetei a dermatológiai elváltozások, így a diagnózis felállításában a bőrgyógyászati tünetek pontos értékelésének kiemelt jelentősége van. A progresszíven felépülő, komplex fenotípusra való tekintettel a tünetek teljeskörű, multidiszciplináris kivizsgálásában és követésében számos más társszakmának is jelentős szerepe van (1, 3). A szindróma leggyakoribb tünetei közé tartoznak a szemészeti (iris hamartoma, choroidális eltérések, optikus glioma), neuropszichiátriai (megkésett beszéd- és motorikus fejlődés, tanulási nehézségek, ADHD, autizmus spektrumzavar, plexiform neurofibroma, glioma, MRI felvételen ún. „unidentified bright objects (UBOs)” jelenléte) és ortopédiai eltérések (sphenoidális és tibialis dysplasia, pseudoarthrosis, scoliosis, alacsonynövés, osteoporosis), melyek korai felismerése és követése alapvető fontosságú (1. táblázat). Az NF1

diagnózissal élő betegek várható élettartama rövidebb az átlag populációéhoz képest, ami elsősorban a daganatok kialakulására való fokozott rizikóra vezethető vissza, a betegek 60%-ánál jelentkezik valamely életkorban malignitás. Az NF1 fokozott kockázatot jelent többek között melanoma, emlőcarcinoma, sarcomák (gastrointestinalis stromalis tumor, malignus perifériás ideghüvelytumor), tüdőcarcinoma; illetve neurológiai (glioma, glioblastoma,

meningeoma), endokrin (phaeochromocytoma, neuroendokrin tumor, papilláris pajzsmirigy carcinoma), hematológiai (ALL, Hodgkin-lymphoma), valamint genitourinális malignitások (ovariális carcinoma) kialakulására (4). A multidiszciplináris kivizsgálás mellett törekedni kell a diagnózis molekuláris genetikai vizsgálattal történő megerősítésére és a prevenció lehetőségét is érintő klinikai genetikai tanácsadásra.

|                            | <b>Klinikai manifesztációk</b>       | <b>Prevalencia (%)</b> |
|----------------------------|--------------------------------------|------------------------|
| Dermatológiai tünetek      | Café-au-lait macula                  | 99                     |
|                            | Axillaris vagy inguinalis freckling  | 90                     |
|                            | Cutan és subcutan neurofibroma       | 91                     |
|                            | Juvenilis xanthogranuloma            | 15-35                  |
|                            | Naevus anaemicus                     | 50                     |
|                            | Glomus tumor                         | 29                     |
| Szemészeti tünetek         | Iris hamartoma (Lisch nodulus)       | 90-95                  |
|                            | Choroidalis eltérések                | 68-82                  |
|                            | Optikus glioma                       | 15-20                  |
| Neuropszichiátriai tünetek | Megkésett kognitív fejlődés          | 80                     |
|                            | Motorikus-, és beszédfejlődési zavar | 68                     |
|                            | Plexiform neurofibroma               | 30-50                  |
|                            | ADHD                                 | 30-50                  |
|                            | Autizmus spektrumzavar               | 40                     |
|                            | Agytörzsi glioma                     | 5                      |
| Ortopédiai tünetek         | Alacsonyövés                         | 18-30                  |
|                            | Scoliosis                            | 10-30                  |
|                            | Osteoporosis                         | 14                     |
|                            | Tibialis dysplasia                   | 2                      |
|                            | Pseudoarthrosis                      | 2                      |
|                            | Sphenoidalis dysplasia               | 1-3                    |
| Vasculopathia              | Hypertonia                           | 16                     |
| Egyéb malignitások         | MPNST                                | 8-16                   |
|                            | Emlőcarcinoma                        | 2,9                    |
|                            | Phaeochromocytoma                    | 1,2                    |
|                            | JMML                                 | 0,4-1,6                |
|                            | GIST                                 | 1,2                    |

*1. táblázat*

Klinikai manifesztációk prevalenciája 1-es típusú neurofibromatosisban (3-5, 33-40)

Rövidítések:

ADHD: figyelemhiányos hiperaktivitás-zavar, MPNST: malignus perifériás ideghüvelytumor, JMML: juvenilis myelomonocytás leukemia, GIST: gastrointestinalis stromalis tumor

## Bőrgyógyászati tünetek

### *Café-au-lait maculák*

A pigmentált café-au-lait macula (CALM) az NF1 leggyakrabban manifesztálódó tünete, a betegek 99%-ában jelen van (5). A klasszikus, NF1-hez társuló CALM kerek vagy ovális alakú, éles szélű, és homogén, világosbarna pigmentáció jellemzi (1. a ábra). Az életkor előrehaladtával számuk és méretük növekedhet, a test bármely részén előfordulhatnak a tenyerek és a talpak kivételével. Plexiform neurofibroma feletti területen is gyakran észlelhető CALM.

### *Freckling*

A hajlatokban előforduló szeplők (freckling) az NF1 egyik meghatározó diagnosztikus kritériuma (3). Az axillaris (Crowe tünet) és inguinalis régióban csoportosan elhelyezkedő 1-4 mm átmérőjű pigmentált maculák a betegek 90%-ában 7 éves életkorig jelennek meg (1. b ábra). A nem specifikus lokalizációban (nyakon, felső szemhéjon, ajkak körül, emlők alatt), illetve a testszerte diffúzan megjelenő freckling diagnosztikus értéke kisebb (5).

### *Neurofibromák*

NF1-ben gyermek- és felnőttkorban is leggyakrabban jelentkező tumor a neurofibroma, melynek cutan, subcutan és plexiform formája ismert (3).

A cutan és subcutan (dermalis) neurofibromák általában serdülőkorban alakulnak ki, de ritkán már kisgyermekkorban is megjelenhetnek. A test bármely részén, a perifériás idegek mentén kialakuló cutan neurofibromák (cNF) bőrszínű vagy barna, pedunculáris vagy sessilis tumorok, akár a több centiméteres átmérőt is elérhetik (1. e ábra). Jellemzőjük az ún. csengőgombtünet, amely a lézió nyomásra történő jellegzetes invaginációját jelenti. Az életminőséget jelentősen befolyásoló esztétikai panaszon kívül pruritus, esetenként szűró fájdalommal, illetve sérülésnek kitett helyzetük miatt vérzéssel járhatnak. Számuk és méretük az életkor előrehaladtával növekedhet, különösen serdülőkorban, illetve várandósság alatt (1, 3, 5).

A subcutan neurofibromák a mély dermisben vagy a subcutisban alakulnak ki, klinikailag kevésbé feltűnő a jelenlétük (1. c ábra). A papilláris dermisben lokalizált, tág ereket tartalmazó neurofibroma vöröses-kék színű maculaként jelenik meg a bőr felszínén. A neurofibroma szöveti proliferációja, és emiatt a reticularis dermisben bekövetkező kollagéncárosodás pseudoatrophiás macula formájában jelentkezhet (6).

A plexiform neurofibromák congenitalis, benignus tumorok, melyek gyermekkorban növekedést mutathatnak (1. d ábra). Általában a perifériás idegek mentén helyezkednek el a subcutan szövetben, de a mélyebb léziók a fasciát, az izmokat, és egyes belső szerveket is infiltrálhatják, ami miatt fájdalom, a végtagok és az arc torzulása, lágy szövet- és csontdeformitás, a légutak vagy a gerincvelő degenerációja és neurológiai tünetek jelentkezhetnek

(4, 5, 7). Potenciálisan malignus perifériás ideghüvelytumorra (MPNST) alakulhatnak, ezt a transzformációt a tumor növekedése, fokozódó fájdalom, illetve a neurológiai funkciók változása jelezheti (8).

### *Juvenilis xanthogranuloma*

NF1 szindrómával diagnosztizált gyermekek esetében gyakran megfigyelhető juvenilis xanthogranuloma (JXG) jelenléte, prevalenciája ebben a csoportban 15-35%-ra tehető (5). Az átlag populációban a juvenilis xanthogranulomák megjelenését több tanulmányban összefüggésbe hozták a juvenilis myelomonocytás leukaemia (JMML) kialakulásával. Ez az összefüggés NF1 esetében jelenleg is számos kutatás tárgyát képezi, egyes tanulmányok szerint NF1 betegeknél JXG megjelenése fokozott rizikót jelent JMML kialakulására (9, 10). A juvenilis xanthogranuloma obszervációja szükséges, a spontán regresszió is gyakori (11).

### *Naevus anaemicus*

A naevus anaemicus egy congenitalis, jól körülhatárolható macula, mely az itt található erek fokozott katekolamin érzékenysége miatt mechanikai inger vagy hő hatására demarkálódik a környező bőrtől (1. f ábra). Az elváltozás az egészséges populációban is megtalálható, de NF1-ben a prevalenciája magasabb (~50%) (11).

### *Glomus tumor*

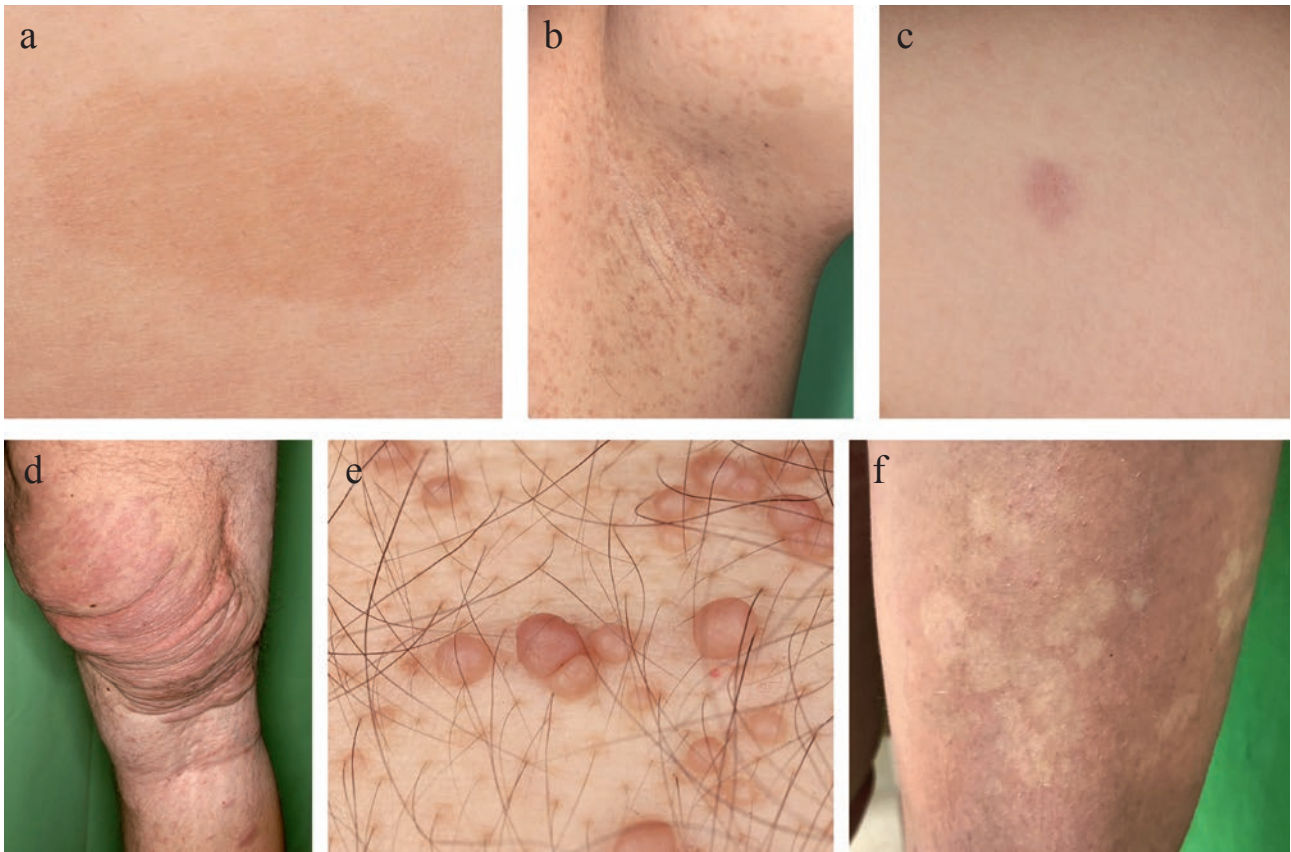
A glomus tumor a neuromyoarterialis glomusból kialakuló, leggyakrabban a subungualis területen megjelenő benignus tumor, melynek multiplex megjelenését összefüggésbe hozták az NF1 kórképpel (12).

## Az NF1 genetikai háttere

Az 1-es típusú neurofibromatosis egy autoszomális domináns öröklődésmentet mutató kórkép, kialakulásáért a 17q11.2 kromoszómaregióban kódolt, 60 exonból álló *NF1* gén mutációja felelős. A diagnosztizált esetek mindössze fele igazoltan familiáris, a betegek 50%-ának esetében a családi anamnézis NF1 tekintetében negatívnak bizonyul és *de novo NF1* mutáció áll a betegség hátterében. Az *NF1* gén patogén mutációja következtében a neurofibromin fehérje funkciója csökken vagy teljesen elvész. Mivel a neurofibromin tumorszuppresszor fehérje alapvetően a sejtnövekedés és a túlélés szabályozásában játszik szerepet a RAS fehérjék inaktiválásán keresztül, ezért funkciójának csökkenése vagy elvesztése a megnövekedett aktivitású AKT-mTOR és MEK-ERK útvonalak révén sejtproliferációt és a túlélés fenntartását eredményezi (3, 13).

### *Molekuláris genetikai diagnosztika*

Az NF1 genetikai diagnosztikájának alapja a csírasejtes eredetű heterozigóta patogén *NF1* variáns kimutatása molekuláris genetikai módszerrel a perifériás vér lympho-



1. a, b, c, d, e, f ábra

Az NF1 jellegzetes dermatológiai tünetei

- a. café-au-lait macula/CALM, b. axillaris freckling, c. subcutan neurofibroma, d. plexiform neurofibroma, e. cutan neurofibroma, f. naevus anaemicus

cytáiból származó DNS mintában. Az NF1 esetek 2%-ának háttérben kópiaszám variáció (CNV) áll, így ennek vizsgálata egyaránt ajánlott (14). Ezen vizsgálatok negativitása esetén a differenciáldiagnosztikailag szóba jövő, ún. *NF1-like szindrómák* háttérben álló további génekre kiterjedő genetikai panelvizsgálat elvégzése indokolt (új generációs szekvenálás, NGS). Negatív eredmény és klinikai relevancia esetén teljes exomszekvenálás (WES), majd teljes genomszekvenálás (WGS) végezhető annak figyelembevételével, hogy ezen genetikai diagnosztikai modalitások találati aránya sem éri el a 100%-ot (15). Emellett mérlegelendő az ún. fenokópia jelenség fennállásának lehetősége is, mely esetben a tünetek véletlenszerű társulása keltheti NF1 klinikai gyanúját anélkül, hogy háttérben valóban *NF1* mutáció állna.

#### **Genotípus-fenotípus korreláció**

A kórképre 100%-os penetrancia jellemző, minden heterozigóta patogén csírasejtes mutáció a betegség manifesztációjával jár, habár azonos genotípussal rendelkező egyének között is jelentős különbségek mutatkoznak a tünetek megjelenését és súlyosságát illetően (3). Jellegzetes a progresszíven felépülő fenotípus, a különböző klinikai tünetek kialakulása bizonyos életkorhoz, életszakaszhoz köthető (2. ábra). Mindezek miatt általános érvényű ge-

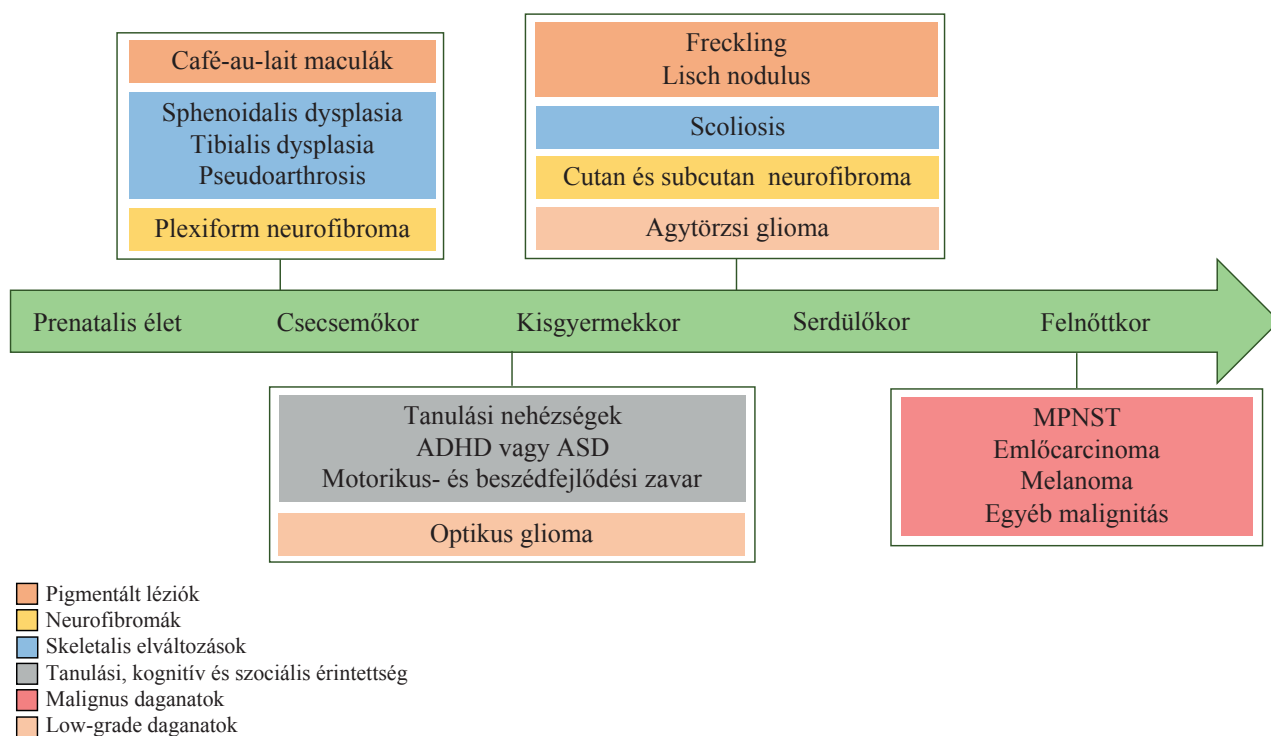
notípus-fenotípus korrelációk felállítása nehézkes, ugyanakkor ez a terület számos kutatás tárgyát képezi (16-21).

#### **Loss of heterozygosity jelenség NF1-ben**

Számos jellegzetes tünet megjelenésének háttérben a tumorszuppresszorként funkcionáló *NF1* gén *Knudson-féle* kétlépcsős daganatképződés mechanizmusa sejthető. A beteg egy hibás allélt örököl, így szervezetének összes sejtjében jelen van az *NF1* gén heterozigóta patogén variánsa. A tumorok és bizonyos egyéb léziók sejtjeiben a csírasejtes formában örökölt patogén variáns mellett a második allélon szomatikus mutáció lép fel, ez a jelenség a heterozigócia elvesztése (loss of heterozygosity, LOH). Ezt a jelenséget bizonyos NF1-asszociált tumorok (neurofibroma, MPNST, pheochromocytoma, glioma, gastrointestinalis stromalis tumor (GIST), emlődaganat, glomus tumor, juvenilis myelomonocytás leukaemia), illetve nem-tumoros manifesztációk (CALM, tibialis dysplasia, pseudoarthrosis) kialakulásának háttéréként bizonyították (22).

#### **Szegmentális és mozaik NF1 formák**

A diagnózisalkotás során ügyelni kell a mozaik vagy szegmentális NF1 formák felismerésére, mely esetben az érintett területből vett szövetmintának a genetikai vizsgálá-



2. ábra

Az NF1 klinikai tüneteinek megjelenése az életszakasszal összefüggésben

Rövidítések: MPNST: malignus perifériás ideghüvelytumor, ADHD: figyelemhiányos hiperaktivitás-zavar, ASD: autizmus spektrumzavar  
 Gutmann DH, Ferner RE, Listerick RH és mtsai.: Neurofibromatosis type 1. *Nature Reviews Disease Primers.* (2017) 3(1), 1-17. 2. számú ábrája alapján

lata erősítheti meg a diagnózist. Egyes enyhe fenotípusok hátterében az *NF1* gén posztzigotikus mutációja következtében kialakuló szomatikus mozaicizmus is állhat. Korai posztzigotikus mutáció esetén a heterozigóta *NF1* variáns a test több szövetében is jelen van, enyhe generalizált NF1 fenotípus észlelhető. Ebben az esetben a patogén *NF1* variáns allélfrekvenciája perifériás vér lymphocytáiban 50% alatti (1). Későbbi posztzigotikus szakaszban bekövetkező szomatikus mutáció esetén 1-es típusú szegmentális NF1 alakul ki, a heterozigóta patogén variáns jelenléte csupán néhány sejttípusra korlátozódik, így klinikailag szegmentálisan elhelyezkedő café-au-lait maculákat és/vagy neurofibromákat figyelhetünk meg (22). 2-es típusú szegmentális NF1 formáról akkor beszélünk, amikor a patogén *NF1* variánsra nézve heterozigóta embrió korai fejlődése során a második allél a sejtek egy részében inaktívulódik. Ez dermatológiailag nagy plexiform neurofibroma, óriás café-au-lait macula, illetve szegmentálisan elhelyezkedő nagy számú neurofibroma képében nyilvánul meg, szisztémás NF1 tünetekkel társulva (23).

### Az NF1 revidált diagnosztikai kritériumai

Az 1987-ben a National Institutes of Health (NIH) által felállított diagnosztikai kritériumok (24) revízióját 2021 májusában publikálták *Legius és mtsai* (1), melyet a 2. táblázatban foglaltunk össze. Több módosítás történt a korábbi diagnosztikai kritériumokhoz viszonyítva. A sze-

méleti vizsgálat során leírt tünetek tekintetében az iris hamartoma (Lisch nodulus) mellett a choroidalis abnormalitások (CA) jelenlétét is diagnosztikus kritériumként fogadják el. A családi anamnézis feltárása tekintetében kizárólag a szülő NF1 betegsége tekintendő pozitív diagnosztikus kritériumnak. Új kritériumként került bevezetésre a heterozigóta patogén *NF1* variáns kimutatása, ami hangsúlyozza a molekuláris genetikai vizsgálat jelentőségét. Az új kritériumrendszer továbbá felhívja a figyelmet az izolált pigmenteltérések jelentkezése esetén alternatív diagnózisok megfontolásának jelentőségére (pl. *Legius szindróma*), valamint a bilaterális pigmenteltérések helyes értékelésének fontosságára (ami elsősorban csírasejtes *NF1* mutáció jelenlétére utal).

A progresszíven felépülő fenotípus figyelembevételének fontosságát hangsúlyozza az a tapasztalat, hogy az NF1 betegek 97%-ának 8 éves koráig jelennek meg a diagnózis felállításához szükséges klinikai kritériumok (2. ábra) (8). Amennyiben a klinikai tünetek szegénysége miatt nem állítható fel az NF1 diagnózis, úgy további szoros obszerváció szükséges.

### A bőrgyógyászati tünetek korszerű kezelése

#### Pigmentált tünetek kezelése

A sporadikus café-au-lait maculák kezelésében bevált terápiás modalitás a különböző lézerek használata, azonban

| <b>Az NF1 diagnosztikai kritériumai</b>  |
|--|
| <b>A: Amennyiben a beteg egyik szülője sem diagnosztizálható 1-es típusú neurofibromatosiszal, a következők közül 2 kritérium teljesülése:</b>         |
| – $\geq 6$ café-au-lait macula, melyek átmérője prepubertalisan eléri az 5 mm-t, pubertás után a 15 mm-t   |
| – Freckling az axilláris vagy inguinalis régióban  |
| – $\geq 2$ neurofibroma altípustól függetlenül, vagy egy plexiform neurofibroma  |
| – Optikus glioma   |
| – Réslámpa vizsgálat során $\geq 2$ Lisch nodulus jelenléte, vagy OCT/NIR vizsgálat során $\geq 2$ , fényes területként leírt choroidális eltérés      |
| – Jellegzetes skeletális eltérés: sphenoidalis dysplasia, a tibia anterolateralis deformációja, vagy egy csöves csont pseudoarthrosisa                 |
| – Heterozigóta patogén <i>NF1</i> variáns 50%-os jelenléte normál szövetben (pl. fehérvérsejtek)   |
| <b>B: Az A pont kritériumai alapján diagnosztizált szülő gyermeke, akinél az A pontban megfogalmazott kritériumok közül legalább 1 teljesül</b>        |
| <i>Megjegyzések:</i>   |
| – Ha kizárólag freckling és café-au-lait macula van jelen a betegnél, differenciáldiagnosztikai kórképek megfontolása (pl. Legius szindróma) ajánlott. |
| – Legalább az egyik pigmentációs zavar legyen bilaterális.   |
| – Sphenoidalis dysplasia nem külön kritérium, ha egyidejűleg azonos oldali orbitalis plexiform neurofibroma is jelen van.                              |

## 2. táblázat

### Az NF1 2021-ben revideált diagnosztikai kritériumai

Rövidítések: OCT: optikai koherencia tomográfia, NIR: közel-infravörös spektroszkópia

*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), 1506-13. 1. számú táblázata alapján*

a szindrómás café-au-lait maculák kezelésével kapcsolatban kevés irodalmi adat áll rendelkezésre (25). NF1-aszociált pigmentált léziók (freckling, CALM) esetében villanófény (IPL), radiofrekvenciás terápia (RF), és topikális D<sub>3</sub>-vitamin kombinációjának alkalmazásával a tünetek mérsékelt halványodását érték el (26). Arci lokalizációjú szeplők esetében a kémiai hámlasztás, illetve a cryoterápia is hatásos lehet, így megfontolandó ezen modalitások alkalmazása is az axilláris freckling kezelésére, amennyiben a költségesebb IPL vagy RF terápia nem érhető el (27).

#### **Cutan és subcutan neurofibromák kezelése**

A cutan és subcutan neurofibromák eltávolítása az életminőséget rontó panaszok (fájdalom, irritáció, viszketés) jelentkezése, illetve esztétikai és funkcionálisan torzító hatás esetén megfontolandó, mely történhet electrodessicatioval, photocoagulatioval, radiofrekvenciás ablatioval, CO<sub>2</sub> lézer ablatioval, sebészi *in toto* excisioval, illetve módosított shave technikával (28, 29). A cutan neurofibromák száma, mérete és elhelyezkedése alapvetően meghatározza a megfelelő kezelési technikát. *Chamseddin és mtsai.* szerint amennyiben az elváltozások száma nem haladja meg a százat, úgy a 2 cm-nél nagyobb neurofibromák kezelésére feltétlen a bőrbézséti eltávolítás a legalkalmasabb, míg a 2 cm-nél kisebb elváltozásoknál a módosított shave technika, illetve a photocoagulatio lehet ajánlott. Számos, száznál

több neurofibroma esetén az 5 mm-nél nagyobb képletek eltávolítására a CO<sub>2</sub> lézer ablatio, az 5 mm-nél kisebbek eltávolítására az electrodessicatio a legalkalmasabb (28).

Saját tapasztalataink alapján azonban már az 1 cm-nél nagyobb, de 2 cm-nél kisebb elváltozások esetében is, lokalizációtól függően a bőrbézséti *in toto* excisioval történő ellátás lehet a legcélravezetőbb. Ebben a méretben az egyéb eljárások – rádiófrekvenciás vagy CO<sub>2</sub> ablatio – utáni gyógyulási idő elérheti akár a négy hetet is, míg *in toto* excisio esetében ez átlagosan kettő hét. A módosított shave technika utáni sebgyógyulás során fellépő diszkomfort, esetleges váladékozás szintén az *in toto* excisio mellett szól ebben a mérettartományban. Az *in toto* excisio során a neurofibroma precíz és gondos kipreparálásával elkerülhető a környező szövetek indokolatlan eltávolítása, így a minimálisan szükséges szövetmennyiség eltávolításával a gyógyulási idő és a bőrfeszülés mértéke is optimalizálható.

Természetesen a terápia tervezésénél figyelembe kell venni a tumor lokalizációját, a kozmetikailag szenzitív területeket, a gyógyulás során fellépő hegképződést, illetve a kiújulás lehetőségét.

#### **Plexiform neurofibromák gondozása**

A plexiform neurofibromák szoros követeése rendkívül fontos a malignus átalakulás lehetősége miatt, ezért évente fizikai és neurológiai vizsgálat, valamint rendszeres képal-

| NF1-like kórképek café-au-lait maculával        |   |  |   |
|---|---|--|---|
|   | Fenotípus   | Gének  | Karakterisztikus jellemzők  |
| RASopátiák                                      | 2-es típusú neurofibromatosis (NF2; OMIM 101000)  | <i>NF2</i>   | CALM<br>Bilateralis vestibularis schwannoma<br>Meningeoma, ependymoma   |
|   | Schwannomatosis (OMIM 162091)   | <i>SMARCB1</i><br><i>LZTR1</i>   | CALM<br>Schwannoma  |
|   | Legius-szindróma (LS; OMIM 611431)  | <i>SPRED1</i>  | Multiplex CALM<br>Freckling a hajlatokban<br>Gyermekekori AML-rizikó  |
|   | Noonan-szindróma (NS; OMIM 163950)  | <i>PTPN11</i><br><i>SOS1</i><br><i>RAF1</i><br><i>RIT1</i><br><i>KRAS</i><br>ritkán: <i>BRAF</i> ,<br><i>NRAS</i> , <i>SHOC2</i> ,<br><i>CBL</i> | CALM<br>Craniofacialis dysmorphia<br>Szívfejlődési rendellenesség<br>Musculoskeletalis zavar<br>Mentalis érintettség<br>Cryptorchidismus<br>Hematológiai malignitások                   |
|   | Noonan-szindróma multiplex lentigoval (korábbi elnevezés: LEOPARD szindróma; OMIM 151100) | <i>BRAF</i><br><i>MAP2K1</i><br><i>PTPN11</i><br><i>RAF1</i>   | CALM (70-80%)<br>NS-hez hasonló fenotípus lentiginosissal (arc, nyak, törzs felső része)  |
|   | Costello-szindróma (CS; OMIM 218040)  | <i>HRAS</i>  | CALM (ritkán)<br>Ectodermalis abnormalitások (puha bőr, mély tenyéri-talpi ráncok, papillomák, göndör haj)<br>Súlygyarapodási nehézség<br>Szigifikáns tumorrizikó (77%)                 |
|   | Cardiofaciocutan szindróma (CFC; OMIM 115150)   | <i>BRAF</i><br><i>MAP2K1/2</i><br><i>KRAS</i>  | CALM (9-31%)<br>NS-hez hasonló fenotípus<br>Ectodermalis érintettség (multiplex naevus; keratosis pilaris; ulerythema ophryogenes; törékeny, ritka, göndör haj)<br>Fokozott tumorrizikó |
| KITLG/KIT jelátviteli útvonalat érintő kórképek | Piebaldismus (OMIM 172800)  | <i>KIT</i><br><i>SNAI2</i>   | Depigmentált foltok a hajban és a bőrön<br>Hyperpigmentáció   |
|   | Familiáris progresszív hyper- és hypopigmentáció (FPHH; OMIM 145250)                      | <i>KITLG</i>   | Diffúz hyperpigmentált maculák<br>Hypopigmentált maculák<br>Lentiginosis<br>CALM  |
| Mozaicizmus                                     | McCune-Albright-szindróma (OMIM 174800)   | <i>GNAS</i>  | CALM<br>Fibrosus dysplasia<br>Pubertás praecox  |
| Egyéb kórképek                                  | CMMRDS (OMIM 276300)  | <i>MLH1</i><br><i>MSH2</i><br><i>MSH6</i><br><i>PMS2</i>   | CALM<br>Gastrointestinalis, nőgyógyászati, urológiai malignitás<br>Gyermekekori hematológiai malignitás   |
|   | Familiáris café-au-lait maculák (ORPHA 2678)  | ismeretlen   | CALM  |

3. táblázat

Az NF1 differenciáldiagnosztikája tekintetében fontos, café-au-lait maculával járó kórképek (15, 31, 32)

Rövidítések:

CALM: café-au-lait macula, AML: acut myeloid leukaemia, NS: Noonan-szindróma, CMMRDS: constitutional mismatch repair deficiency syndrome

kotó (UH, MRI) vizsgálat elvégzése javasolt. A plexiform neurofibroma idegsebészeti, ortopédiai vagy plasztikai sebészeti beavatkozással történő eltávolítása javasolt neurológiai érintettség, fájdalom, vagy súlyos funkcionális és esztétikai torzító hatás esetén (8, 30). A sebészeti beavatkozás sokszor neurológiai vonatkozású limitációja esetén az újonnan megjelenő gyógyszeres terápiák nyújthatnak megoldást.

### Új lehetőség a plexiform neurofibromák kezelésére

A selumetinib nevű MEK-inhibitor alkalmazását NF1 indikációban 2020-ban az Amerikai Gyógyszerügynökség (FDA), majd 2021-ben az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) is elfogadta. A hatóanyag MEK1/2 fehérjék gátlásával megakadályozza a RAF-MEK-ERK útvonal aktivációja miatt kialakuló plexiform neurofibroma növekedését és a sejtek túlélését. A gyógyszer alkalmazása során tapasztalható tumorméret-csökkenés az általa okozott fájdalmat, torzító hatást csökkenti, és a beteg mobilitása javul (13). A gyógyszer jelenleg már hazánkban is elérhető, indikációja a 3 évnél idősebb, NF1 szindrómával diagnosztizált gyermekek inoperábilis, tüneteket okozó plexiform neurofibromája.

### NF1-like kórképek

Számos olyan kórkép van, melyek tünetei átfedést mutatnak az NF1 fenotípusával. Az NF1 szindrómával sokszor overlap fenotípust mutató kórképeket *NF1-like szindrómák* néven foglalták össze, melyek között az elsősorban esztétikai zavart okozó kórképek mellett malignitással járó tumorszindrómák is szerepelnek (15, 31, 32). A dermatológiai szempontból jelentős *NF1-like szindrómákat* a 3. táblázatban foglaltuk össze.

**Köszönetnyilvánítás:** A közlemény a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal NFKI FK\_19-131916 azonosítószámú „Új neminvaszív optikai képalkotó technikák ritka dermatológiai kórképekben” projekt keretében jött létre. Kutatóhelyünk Referencia Központként az ERN Skin „European Reference Network for rare or low prevalence complex diseases” tagja. Dr. Palla Sára munkáját az EFOP-3.6.3-VEKOP-2017-00009 azonosítószámú pályázat támogatta.

#### IRODALOM

- 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), 1506-1513.
- Wilson BN, John AM, Handler MZ és mtsai. Neurofibromatosis type 1: New developments in genetics and treatment. *J Am Acad Dermatol.* (2021) 84(6), 1667-1676.
- Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH és mtsai. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers.* (2017) 3(1), 1-17.
- Landry JP, Schertz KL, Chiang Y-J és mtsai. Comparison of Cancer Prevalence in Patients With Neurofibromatosis Type 1 at an Academic Cancer Center vs in the General Population From 1985 to 2020. *JAMA Netw Open.* (2021) 4(3), e210945-e210945.
- Ozarslan B, Russo T, Argenziano G és mtsai. Cutaneous Findings in Neurofibromatosis Type 1. *Cancers (Basel).* (2021) 13(3), 463.
- Westerhof W, Konrad K. Blue-red macules and pseudoatrophic macules: additional cutaneous signs in neurofibromatosis. *Arch Dermatol.* (1982) 118(8), 577-581.
- Prada CE, Rangwala FA, Martin LJ és mtsai. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr.* (2012) 160(3), 461-467.
- Ly KI, Blakeley JO. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Med Clin North Am.* (2019) 103(6), 1035-1054.
- Liy-Wong C, Mohammed J, Carleton A és mtsai. The relationship between neurofibromatosis type 1, juvenile xanthogranuloma, and malignancy: A retrospective case-control study. *J Am Acad Dermatol.* (2017) 76(6), 1084-1087.
- Collie JS, Harper CD, Fillman EP. Juvenile xanthogranuloma. *StatPearls [Internet].* (2021).
- Ferrari F, Masurel A, Olivier-Faivre L és mtsai. Juvenile xanthogranuloma and nevus anemicus in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *JAMA Dermatol.* (2014) 150(1), 42-46.
- Harrison B, Sammer D. Glomus tumors and neurofibromatosis: a newly recognized association. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* (2014) 2(9).
- Gross AM, Wolters PL, Dombi E és mtsai. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. *N Engl J Med.* (2020) 382(15), 1430-1442.
- Wimmer K, Yao S, Claes K és mtsai. Spectrum of single- and multiexon NF1 copy number changes in a cohort of 1,100 unselected NF1 patients. *Genes Chromosomes Cancer.* (2006) 45(3), 265-276.
- Pinti E, Nemeth K, Staub K és mtsai. Diagnostic difficulties and possibilities of NF1-like syndromes in childhood. *BMC Pediatr.* (2021) 21(1), 1-14.
- Koczkowska M, Chen Y, Callens T és mtsai. Genotype-phenotype correlation in NF1: evidence for a more severe phenotype associated with missense mutations affecting NF1 codons 844–848. *Am J Hum Genet.* (2018) 102(1), 69-87.
- Koczkowska M, Callens T, Chen Y és mtsai. Clinical spectrum of individuals with pathogenic NF1 missense variants affecting p. Met1149, p. Arg1276, and p. Lys1423: Genotype-phenotype study in neurofibromatosis type 1. *Hum Mutat.* (2020) 41(1), 299-315.
- Trevisson E, Morbidoni V, Forzan M és mtsai. The Arg1038Gly missense variant in the NF1 gene causes a mild phenotype without neurofibromas. *Mol Genet Genomic Med.* (2019) 7(5), e616.
- Upadhyaya M, Huson SM, Davies M és mtsai. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c. 2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet.* (2007) 80(1), 140-151.
- Pasmant E, Sabbagh A, Spurlock G és mtsai. NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Hum Mutat.* (2010) 31(6), E1506-E1518.
- Rojnueangnit K, Xie J, Gomes A és mtsai. High incidence of Noonan syndrome features including short stature and pulmonic stenosis in patients carrying NF1 missense mutations affecting p. Arg1809: genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat.* (2015) 36(11), 1052-1063.
- Legius E, Brems H. Genetic basis of neurofibromatosis type 1 and related conditions, including mosaicism. *Childs Nerv Syst.* (2020) 36(10), 2285-2295.
- Happle R. The concept of type 2 segmental mosaicism, expanding from dermatology to general medicine. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2018) 32(7), 1075-1088.
- Neurofibromatosis; National Institutes of Health consensus development conference statement. *Arch Neurol.* (1988) 45, 575-578.



25. *Polder KD, Landau JM, Vergilis-Kalner IJ és mtsai.* Laser Eradication of Pigmented Lesions: A Review. *Dermatol Surg.* (2011) 37(5), 572-595.
26. *Yoshida Y, Sato N, Furumura M és mtsai.* Treatment of pigmented lesions of neurofibromatosis 1 with intense pulsed-radio frequency in combination with topical application of vitamin D3 ointment. *J Dermatol.* (2007) 34(4), 227-230.
27. *Elmelegy N.* Epiderm-Abrasion-Assisted Intensive Pulsed Light and Radiofrequency in Aesthetic Treatment Extensive Facial Freckles. *Aesthetic Plast Surg.* (2020) 44(6), 2259-2267.
28. *Chamseddin BH, Le LQ.* Management of cutaneous neurofibroma: current therapy and future directions. *Neurooncol Adv.* (2020) 2(Suppl 1), i107-i116.
29. *Chamseddin BH, Hernandez L, Solorzano D és mtsai.* Robust surgical approach for cutaneous neurofibroma in neurofibromatosis type 1. *JCI Insight.* (2019) 5(11).
30. *Szitkay S, Daróczy J, Csorba É és mtsai.* Plexiform neurofibroma az alsó végtagon, elephantiasis neurofibromatosa. *BVSZ.* (2009) 85(4), 173-177.
31. *Denayer E, Legius E, Brems H.* Legius Syndrome, Other Café-au-lait Diseases and Differential Diagnosis of NF1. In: Tadini G, Legius E, Brems H (ed.) *Multidisciplinary Approach to Neurofibromatosis Type 1.* Springer International Publishing, Cham, (2020). 233-247.
32. *Zhang J, Li M, Yao Z.* Molecular screening strategies for NF1-like syndromes with café-au-lait macules (Review). *Mol Med Rep.* (2016) 14(5), 4023-4029.
33. *Cassiman C, Casteels I, Jacob J és mtsai.* Choroidal abnormalities in café-au-lait syndromes: a new differential diagnostic tool? *Clin Genet.* (2017) 91(4), 529-535.
34. *Chernoff KA, Schaffer JV.* Cutaneous and ocular manifestations of neurocutaneous syndromes. *Clin Dermatol.* (2016) 34(2), 183-204.
35. *Cnossen M, de Goede-Bolder A, Van den Broek K és mtsai.* A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child.* (1998) 78(5), 408-412.
36. *Duan L, Feng K, Tong A és mtsai.* Renal artery stenosis due to neurofibromatosis type 1: case report and literature review. *Eur J Med Res.* (2014) 19(1), 17.
37. *Paulus S, Koronowska S, Fölster-Holst R.* Association Between Juvenile Myelomonocytic Leukemia, Juvenile Xanthogranulomas and Neurofibromatosis Type 1: Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Dermatol.* (2017) 34(2), 114-118.
38. *Soucy EA, Gao F, Gutmann DH és mtsai.* Developmental Delays in Children With Neurofibromatosis Type 1. *J Child Neurol.* (2011) 27(5), 641-644.
39. *Tabata MM, Li S, Knight P és mtsai.* Phenotypic heterogeneity of neurofibromatosis type 1 in a large international registry. *JCI Insight.* (2020) 5(16).
40. *Virdis R, Street M, Bandello M és mtsai.* Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab.* (2003) 16, 289-292.

Érkezett: 2022. 03. 04.

Közlésre elfogadva: 2022. 03. 16.