

# Diferenciálna diagnostika café-au-lait makúl

MUDr. Zuzana Novaresio, MUDr. Anna Hlavatá PhD., MPH

Detská klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Národného ústavu detských chorôb, Bratislava

Objavenie sa café-au-lait makúl (CALM) na koži dieťaťa môže znamenať estetickú odchýlku, ale aj závažné ochorenie. Najmä v útlom veku, pred objavením sa iných klinických príznakov, je správne stanovenie diagnózy často problematické. Kým solitárne CALM sa vyskytujú v zdravej populácii relatívne často, prítomnosť početných škvrn môže byť prvým prejavom geneticky podmieneného ochorenia. V tejto práci uvádzame prehľad diagnóz asociovaných s výskytom CALM alebo podobnými hyperpigmentáciami. To zahŕňa aj neurofibromatózu 1. typu a iné rasopatie, ktoré sú spojené s vyšším výskytom tumorov a orgánovými komplikáciami. Včasné stanovenie diagnózy má preto zásadný vplyv na kvalitu života týchto pacientov.

**Kľúčové slová:** café-au-lait makuly, hyperpigmentácie, neurofibromatóza, rasopatie

## Differential diagnoses of café-au-lait spots

The presence of café-au-lait macules (CALMs) on the skin of a child might just be an esthetic variation, as well as a sign of serious disease. Especially during early childhood, before the onset of other clinical symptoms, it is often complicated to establish the right diagnosis. Although solitary CALMs are quite common in healthy population, the appearance of multiple spots might be the first sign of a genetically determined disease. In this article we summarize the conditions associated with CALMs and similar hyperpigmentations. This includes neurofibromatosis type 1 and other rasopathies that have a high incidence of tumors and organ complications. Therefore an early diagnosis has a significant impact on the quality of life of these patients.

**Key word:** café-au-lait macules, hyperpigmentations, neurofibromatosis, rasopathies

Pediatr. prax, 2018;19(3):96-99

Škvrny farby bielej kávy – café-au-lait, sú známe najmä svojou asociáciou s neurofibromatózou 1. typu (NF1). Vyskytujú sa však aj pri iných ochoreniach alebo sporadicky. Solitárne café-au-lait makuly (CALM) sú v populácii relatívne časté. Objavujú sa u 3 % dojčiat a 25 % zdravých detí. Jedna alebo dve CALM sú prítomné u 10 % bežnej populácie. Početné škvrny sú u zdravých jedincov omnoho zriedkavejšie a skôr vzbudzujú podozrenie na prítomnosť geneticky podmieneného ochorenia (1, 2).

Café-au-lait škvrny môžu byť prítomné pri narodení alebo sa objavia do 2. až 4. roku života. Neskôr v detstve je ich de novo výskyt nezvyčajný, vo vyššom veku môžu blednúť. Rastú proporcionálne s rastom dieťaťa a tmavnú po expozícii slnečnému žiareniu. Javia sa ako ostro hraničené hyperpigmentované makuly. CALM bývajú homogénne sfarbené. Typická je farba bielej kávy, ale môže variovať od bledohnedej až po tmavohnedú. Okraje môžu byť hladké alebo nepravidelné. CALM sa vyskytujú kdekoľvek na tele, s výnimkou dlaní, chodidiel a kapilícia. Najčastejšie sú na trupe a končatinách, zriedkavo na tvári. Veľkosť je typicky 5 – 30 mm, ale môže dosahovať až vyše 20 centimetrov. Distribúcia CALM na koži je väčšinou náhodná, v prípade, že je

**Tabuľka 1.** Ochorenia zvažované v diferenciálnej diagnostike CALM (5, 6)

<b>Pigmentové lézie podobné makulám café-au-lait</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kongenitálny melanocytočný névus</li> <li>• Lentigo</li> <li>• Beckerov névus</li> <li>• Plexiformný neurofibróm</li> <li>• Naevus spilus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iťová hypomelanóza</li> <li>• Segmentálna porucha pigmentácie</li> <li>• Urticaria pigmentosa</li> <li>• Pozápalová alebo poúrazová hyperpigmentácia</li> </ul>
<b>Rasopatie asociované s café-au-lait makulami</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurofibromatóza 1. typu</li> <li>• Mozaiková forma NF1</li> <li>• Neurofibromatóza-Noonanovej syndróm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Legiusov syndróm</li> <li>• Noonanovej syndróm s mnohopočetným lentigom</li> </ul>
<b>Ďalšie geneticky podmienené ochorenia s výskytom pigmentových škvŕn</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>McCune-Albright syndróm:</b> polyostotická kostná dysplázia, predčasná puberta a CALM (8)</li> <li>• <b>Peutz-Jeghersov syndróm:</b> gastrointestinálna polypóza, mukokutánne pigmentácie, epitelálne tumory (9)</li> <li>• <b>Piebaldizmus:</b> ložisková depigmentácia vlasov a kože, ostrovčeky hyperpigmentácie a CALM (10)</li> <li>• <b>Syndrómy prstencového chromozómu 7, 11, 12, 15 a 17:</b> CALM, početné vrodené vývojové chyby (5)</li> <li>• <b>Neurokutánna melanocytóza:</b> agregácia melanocytov v centrálnej nervovej sústave (CNS), rozsiahle melanocytočné névy, CALM (11)</li> <li>• <b>Syndróm konštitučného deficitu mismatch opravného systému (CMMRD):</b> hyperpigmentácie pripomínajúce CALM, hematologické a mozgové malignity (12)</li> </ul>	
<b>Ostatné typy neurofibromatóz</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Neurofibromatóza 2. typu:</b> schwannómy a meningeómy CNS, kožné a vestibulárne (porucha sluchu) schwannómy, CALM zriedkavo, menej početné (4)</li> <li>• <b>Schwannomatóza:</b> schwannómy miechy a periférnych nervov, chronická bolesť, CALM raritne (14, 15)</li> </ul>	

výskyt limitovaný len na určitú časť tela, môže ísť o mozaikovú formu NF1 (3, 4, 5). Z klinického hľadiska nemajú tendenciu k malignizácii a pre pacienta predstavujú najmä estetický problém (1).

V rámci diferenciálnej diagnostiky škvrn farby bielej kávy uvažujeme o niekoľkých skupinách ochorení a klinických stavov s rôznou závažnosťou a frekvenciou výskytu. Stručný prehľad uvádzame v tabuľke 1.

## Pigmentové lézie podobné CALM

Diferenciálna diagnostika pigmentových lézií podobných makulám café-au-lait zahŕňa kongenitálne a získané pigmentové lézie.

**Kongenitálne melanocytočné névy** sú prítomné pri narodení približne u 0,002% novorodencov. Najčastejšie sú lokalizované na hlave a krku. Sú to ohraničené ložiská, rôznej veľkosti a konzistencie, bledohnedej

až čiernej farby. Zväčšujú sa proporcionálne s rastom dieťaťa a časom vyzrievajú. Prominujú nad povrch kože, môže dochádzať k zmenám farby. Prítomné terminálne vlasy hrubnú. V útlom detstve môžu pripomínať makuly café-au-lait, no neskôr pri vyzrievaní môže vzniknúť podozrenie na malígnu melanóm (16).

**Lentigo** je spôsobené poruchou melanocytovej homeostázy, ktorá vedie k akumulácii melanocytov v epiderme. Vzniká v závislosti od dávky UV žiarenia. Objavuje sa najčastejšie v prvej dekáde života a môže byť lokalizované kdekoľvek na koži alebo slizniciach. Klinicky ide o 2 – 5 mm veľké, dobre ohraničené, hladké makuly bledohnedej až tmavohnedej farby. Ich početnosť je rôzna, od jednotlivých až po desiatky. V porovnaní s makulami café-au-lait sú menšie a väčšinou tmavšie sfarbené (5, 16).

**Beckerov névus** je pigmentový ovlasený epidermálny névus. Vyskytuje sa jednostranne na trupe ako zväčšujúce sa rovnomerne hnedo sfarbené ložisko s hrubšími krátkymi vlasmi. Zvýrazňuje sa v adolescentnom období po nadmernom pôsobení slnečného žiarenia. Po puberte sa stav stabilizuje (16).

**Plexiformný neurofibróm.** Hyperpigmentácia, často so zmazanými alebo nepravidelnými okrajmi. Môže byť prvým klinickým prejavom povrchového plexiformného neurofibrómu, ktorý môže byť zreteľný až s odstupom času. V tomto prípade je potrebné pátrať po ostatných klinických známkach neurofibromatózy 1. typu. Plexiformný neurofibróm sa najčastejšie vyskytuje v asociácii s NF1, prípadne jej mozaikovou formou (1).

**Naevus spilus** sa objavuje pri narodení alebo v dojčenskom veku asi u 2 % detí. Je to bledohnedá škvrna posiatá malými tmavšími makulami, ktoré sa môžu časom meniť na papulky. Zvyčajne je lokalizovaný na trupe, s rozmerom od 1 cm po rozsiahle plochy. Ide o benígny nález, ktorý pretrváva po celý život (16).

**Itová hypomelanóza**, nazývaná aj pigmentárny mozaicizmus. Je charakterizovaná plochými hypo- alebo hyperpigmentovanými léziami, ktoré sledujú Blaschkove línie a majú bizarný pruhovitý (na končatinách) alebo špirálovitý (na trupe) tvar. Hranice lézií sú nezreteľné a často obsahujú hypo- alebo hyperpigmentované línie. Pigmentové zmeny môžu

byť prítomné pri narodení alebo sa zjavujú krátko po ňom. Ochorenie je sprevádzané dyspláziou vlasov, nechťov a zubov. Tiež sú prítomné abnormality očí, kĺbov, skeletu, kardiálne chyby a mentálna retardácia (17).

**Segmentálna porucha pigmentácie** sa u detí prejavuje ako hypo- alebo hyperpigmentovaná škvrna s distribúciou v rámci dermatómu. Najčastejšie ostro ohraničená pozdĺž strednej čiary, ale s menej zreteľnou hranicou laterálne. Typickou lokalizáciou je brucho, hrudník a chrbát. Objavuje sa pri narodení alebo v dojčenskom veku. Segmentálna porucha pigmentácie nie je asociovaná s iným systémovým postihnutím. Na rozdiel od segmentálnej poruchy pigmentácie sú café-au-lait makuly skôr oválneho tvaru, bez vyblednutia na laterálnom okraji a bez ostrej demarkačnej línie v strednej čiare. Mozaiková forma neurofibromatózy 1. typu sa môže manifestovať ako rozsiahla café-au-lait makula, ale objavenie sa početných menších CALM v rovnakej lokalite (analógia pieh v kožných zhyboch) a prípadný výskyt neurofibrómov je však spoľahlivým rozlišovacím znakom (18).

**Urticaria pigmentosa** je najčastejšou formou kožnej mastocytózy v detstvom veku. Stimulácia mastocytov vedie k ich degranulácii s uvoľnením enzýmov, histamínu a ďalších mediátorov, čo má za následok lokálnu alebo celkovú reakciu. Ochorenie sa často prejaví už v dojčenskom veku. Vzhľad a počet ložísk závisí od abnormálneho počtu mastocytov v kóriu. Hyperpigmentácia morf je spôsobená zmnožením melanínu. Na odlišenie od makúl café-au-lait je spoľahlivý Darierov príznak, ktorý je prítomný pri 90 % kožných mastocytóz. Je vyvolaný jemným trením ložiska, pri ktorom dôjde k vyplaveniu zápalových mediátorov z mastocytov a vznikne urtikariálny pluzgier s erytémom v okolí (19).

**Pozápalová alebo poúrazová hyperpigmentácia** je viazaná na predchádzajúcu anamnézu zápalu alebo traumy v danej lokalite (5).

### Rasopatie asociované s výskytom café-au-lait makúl

Spoločnou charakteristikou rasopatií je ich klinický obraz. Zahŕňa typickú faciálnu dysmorfriu, vrodené srdcové chyby, kožné, skeletálne a oftalmologické

**Obrázok 1.** Café-au-lait makuly (z vlastného archívu autorov)



abnormality. Je prítomné zvýšené riziko rakovinových ochorení a v rôznej miere porucha mentálnych funkcií. Ich celková incidencia je 1 : 1 000 živonarodených a sú spôsobené mutáciou Ras/MAPkinázovej signálnej dráhy (20).

**Neurofibromatóza 1. typu** sa s incidenciou 1 : 2 500 – 3 500 zaraďuje medzi najčastejšie monogénové ochorenia s autozómovo dominantnou dedičnosťou. Polovica pacientov zdedí ochorenie od jedného zo svojich rodičov, u ostatných pacientov dochádza k mutácii de novo. Z klinického hľadiska je ochorenie charakterizované zvýšenou predispozíciou k tvorbe benígnych a malígnych tumorov vrátane neurofibrómov, kožnými hyperpigmentáciami typu café-au-lait, abnormalitami kostí, rastu, pubertálneho vývoja a kognitívnymi poruchami (21).

Na stanovenie diagnózy je potrebné splniť minimálne dve z nasledujúcich siedmich diagnostických kritérií:

1. šesť a viac škvrn typu café-au-lait > 0,5 cm pred pubertou a > 1,5 cm po puberte
2. dva a viac kožných alebo podkožných neurofibrómov alebo jeden plexiformný neurofibróm
3. pehy v axilách a inguinách
4. glióm zrakového nervu
5. dva a viac Lischových uzlíkov na dúhovke
6. typická kostná dysplázia: vrodené ohnutie dlhých kostí bez alebo s pseudoartrózou, dysplázia krídla sfenoidálnej kosti
7. prvostupňový príbuzný s NF1 (23)

Tieto kritériá majú vysokú senzitivitu a špecificitu u dospelých pacientov s NF1. V detskej populácii môže byť spoľahlivé stanovenie diagnózy problematické. Najmä v útlom veku nemusí byť klinický obraz ochorenia u pacienta plne vyjadrený. Najčastejším prvým klinickým prejavom NF1 sú makuly café-au-lait, ktoré môžu byť prítomné už pri narodení. U 80 % detí s NF1 sa vyskytuje viac ako 5 škvŕn do konca prvého roku života. Dve diagnostické kritériá v tomto veku splní asi polovica pacientov. NF1 má úplnú penetranciu do 8. roku života, kedy sa ochorenie prejaví u každého jedinca s mutáciou v NF1 géne (24, 25).

Klinické prejavy NF1 sú rôznorodé, vekovo závislé a časť z nich sa vyskytuje len u niektorých pacientov. Napriek 100 % penetrancii je priebeh ochorenia extrémne variabilný. Nielen v rámci postihnutej populácie, ale aj medzi členmi jednej rodiny s rovnakou zárodočnou mutáciou. Ani nekomplikované ochorenie v útlom detstve u konkrétneho jedinca nezaručuje nezávažný priebeh NF1 vo vyššom veku. Závažné komplikácie sa pridružujú asi u tretiny pacientov. Približne polovica postihnutých však má mierny priebeh ochorenia. Celkovo je priemerná dĺžka života pacientov s NF1 skrátená približne o 15 rokov (21, 26).

Kauzálna liečba NF1 nie je v súčasnosti známa. Pacienti s diagnostikovanou neurofibromatózou 1. typu sú zaradení do pravidelného multidisciplinárneho sledovania. Jeho úlohou je včasné zistenie komplikácií základného ochorenia a ich adekvátne terapeutické ovplyvnenie. Pre kvalitu života jedincov s NF1 je preto rozhodujúce včasné stanovenie diagnózy a následná adekvátna zdravotná starostlivosť.

**Mozaiková forma neurofibromatózy 1. typu (MNF1)** je podmienená somatickou mutáciou NF1 génu. V postihnutej lokalite môžu byť prítomné makuly café-au-lait, pehy, kožné a plexiformné neurofibrómy, samostatne alebo v kombinácii. Fenotyp ochorenia závisí od nasčovania mutácie a typu postihnutých buniek. Postihnutá oblasť môže zasahovať jeden alebo viac segmentov, niekedy dokonca aj polovicu tela. Postihnutie môže byť symetrické alebo asymetrické. Vo väčšine prípadov sú klinické prejavy ochorenia lokalizované na jednej strane

tela. Pri somatickej mutácii NF1 génu je riziko výskytu komplikácií ochorenia a jeho prenosu na potomka síce výrazne nižšie než u pacientov so zárodočnou mutáciou, avšak stále prítomné. Prevalencia MNF1 je 1 : 36 000 – 40 000 jedincov (27).

**Neurofibromatóza-Noonanovej syndróm (NFNS)** je zriedkavé ochorenie, ktoré nesie fenotypové prejavy ako neurofibromatózy 1. typu, tak aj Noonanovej syndrómu. Klinický obraz pacienta s NFNS je charakterizovaný faciálnou dysmorfiou, nízkym vzrastom, poruchami učenia, makulami café-au-lait, pehami v kožných zhyboch a neurofibrómami (28, 29).

**Legiusov syndróm (LS)** zdieľa fenotypové prejavy s neurofibromatózou 1. typu. Jeho výskyt sa predpokladá asi u 2 % pacientov s klinickými známkami NF1. Jedinci s LS majú makuly café-au-lait, pehy v intertriginózných oblastiach, mierne poruchy kognitívnych funkcií a makrocefáliu. Ostatné klinické prejavy typické pre NF1 ako neurofibrómy, vrátane plexiformných, Lischove noduly dúhovky a tumory centrálnej nervovej sústavy sa pri Legiusovom syndróme nevyskytujú. Asociácia s vyšším rizikom onkologických ochorení nie je objasnená (30).

**Noonanovej syndróm s mnohopočetným lentigom.** Toto zriedkavé ochorenie bolo v minulosti známe ako LEOPARD syndróm. Názov bol akronymom odkazujúcim na hlavné klinické črty ochorenia: **m**nohopočetné **L**entigá, **E**KG poruchy srdcového vedenia, **O**kulárny hypertelorizmus, **P**ľúcna stenóza, **A**bnormality genitálu, **R**etardácia rastu, **S**enzorineurálna hluchota (**D**eafness). Avšak vzhľadom na prekrývanie sa fenotypových prejavov s Noonanovej syndrómom a rovnakú genetickú podstatu, bol názov zmenený. Vo všeobecnosti sa lentigá objavujú okolo štvrtého až piateho roku života a ich počet rastie do puberty na tisíce. Café-au-lait makuly sa objavujú v prvých mesiacoch života u 70 – 80 % pacientov a ich výskyt zvyčajne predchádza objaveniu sa lentíg. Fenotypový prejav ochorenia sa môže najmä v útlom veku, do objavenia sa lentíg, prekrývať s Noonanovej syndrómom alebo Neurofibromatóza-Noonanovej syndrómom. Rozvoj typických klinických znakov ako hypertrofická kardiomyopatia a senzorineurálna hluchota napomáha určeniu správnej diagnózy (28).

## Záver

Prítomnosť makúl typu café-au-lait u dieťaťa môže znamenať estetickú odchýlku, ale aj geneticky podmienené ochorenie s rizikom postihnutia iných orgánových systémov. Vyšší počet škvŕn farby bielej kávy je skôr asociovaný s geneticky podmieneným ochorením než solitárne makuly. Približne 25 % zdravých detí a 3 % dojčiat má 1 až 3 makuly café-au-lait. Viac ako 3 škvŕny má však len 0,2 – 0,3 % detí bez neurofibromatózy 1. typu (5, 33).

NF1 je najčastejšou diagnózou asociovanou s výskytom početných CALM väčších ako 0,5 cm, ktoré sú zvyčajne jej prvým klinickým prejavom. Vekovo závislý výskyt klinických znakov a komplikácií neurofibromatózy 1. typu sťažuje v útlom veku stanovenie diagnózy u detských pacientov a môže viesť k podceneniu závažnosti ochorenia v ďalšom priebehu života (21).

V prípade výskytu početných škvŕn farby bielej kávy na koži s priemerom nad 0,5 cm u detského pacienta odporúčame jeho vyšetrenie v špecializovanej ambulancii pre neurofibromatózu Detskej kliniky LF UK a NÚDCH v Bratislave. Kontakt: t. č.: 02/59371 267 vždy vo štvrtok, e-mail: neurofibromatosis2dk@gmail.com.

## Literatúra

1. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *Journal of Medical Genetics*. 2006;44(2):81-8.
2. Ben-Shachar S, Dubov T, Toledano-Alhadeff H, Mashiah J, Sprecher E, Constantini S, et al. Predicting neurofibromatosis type 1 risk among children with isolated café-au-lait macules. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(6):1077-1083.e3.
3. Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(1):1-14; quiz 15-16.
4. Ferner RE. The neurofibromatoses. *Pract Neurol*. 2010;10(2):82-93.
5. Shah KN. The diagnostic and clinical significance of café-au-lait macules. *Pediatr Clin North Am*. 2010;57(5):1131-53.
6. Ferner RE. Neurofibromatosis 1. *Eur J Hum Genet*. 2007;15(2):131-8.
7. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:12.
8. Dean L. McCune-Albright Syndrome. In: Pratt V, McLeod H, Dean L, Malheiro A, Rubinstein W, editori. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012 [cit 09. august 2017]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66130/>
9. McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ. Peutz-Jeghers Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., editori. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cit 09. august 2017]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/>
10. Grob A, Grekin S. Piebaldism in children. *Cutis*. 2016;97(2):90-2.
11. Islam MP. Neurocutaneous melanosis. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2015 [cit 11. august 2017]:111-

7. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978044462702500007X>
12. Ilencíková D. [Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome (CMMR-D) - a case report of a family with biallelic MSH6 mutation]. *Klin Onkol.* 2012;25(Suppl):S34-38.
13. Evans DGR, Baser ME, O'Reilly B, Rowe J, Gleeson M, Saeed S, et al. Management of the patient and family with neurofibromatosis 2: a consensus conference statement. *Br J Neurosurg.* 2005;19(1):5-12.
14. Blakeley JO, Plotkin SR. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis. *Neuro-oncology.* 2016;18(5):624-38.
15. Merker VL, Esparza S, Smith MJ, Stemmer-Rachamimov A, Plotkin SR. Clinical features of schwannomatosis: a retrospective analysis of 87 patients. *Oncologist.* 2012;17(10):1317-22.
16. Danilla T, Tereková V. Névý kože u detí, I. Pigmentové névý. *Pediatrica pre prax.* 2015;16(4):159-65.
17. Trägårdh M, Thomsen CR, Thorninger R, Møller-Madsen B. Hypomelanosis of Ito presenting with pediatric orthopedic issues: a case report. *Journal of Medical Case Reports [Internet].* december 2014 [cit 12. september 2017];8(1). Available at: <http://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/1752-1947-8-156>
18. Hogeling M, Frieden IJ. Segmental pigmentation disorder. *Br J Dermatol.* 2010;162(6):1337-41.
19. Martinásková K. Mastocytózy – komplexný pohľad na problematiku. *Dermatológia pre prax.* 2011;5(1):7-12.
20. Bezniaow N, Gos M, Obersztyn E. The RASopathies as an example of RAS/MAPK pathway disturbances - clinical presentation and molecular pathogenesis of selected syndromes. *Dev Period Med.* 2014;18(3):285-96.
21. Hersh JH, Committee on Genetics. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis. *Pediatrics.* 2008;121(3):633-42.
22. Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: Estimates from a UK family genetic register service. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2010;152A(2):327-32.
23. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol.* 1988;45(5):575-8.
24. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics.* 2000;105(3 Pt 1):608-14.
25. Cassidy SB, Allanson JE, eds. Management of genetic syndromes. 3rd ed. Hoboken, N.J.: Wiley-Blackwell; 2010. 962 s.
26. Evans G, Ingham S. Reduced life expectancy seen in hereditary diseases which predispose to early-onset tumors. *The Application of Clinical Genetics.* 2013;53.
27. García-Romero MT, Parkin P, Lara-Corrales I. Mosaic Neurofibromatosis Type 1: A Systematic Review. *Pediatr Dermatol.* 2016;33(1):9-17.
28. Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(1):161-79.
29. Ilencíková D, Čížmárová M, Krajčiová A, Požgayová S, Rybárová A, Kovács L. Klinické dysmorfické syndrómy s tumorigenézou. *Klin Onkol.* 2012;25(Supplement 1):39-48.
30. Rauen KA. The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2013;14:355-69.
31. Denayer E, Chmara M, Brems H, Kievit AM, van Bever Y, Vandendouweland AMW, et al. Legius syndrome in fourteen families. *Hum Mutat.* 2011;32(1):E1985-1998.
32. Sarkozy A, Carta C, Moretti S, Zampino G, Digilio MC, Pantaleoni F, et al. Germline BRAF mutations in Noonan, LEOPARD, and cardiofaciocutaneous syndromes: molecular diversity and associated phenotypic spectrum. *Hum Mutat.* 2009;30(4):695-702.
33. Nunley KS, Gao F, Albers AC, Bayliss SJ, Gutmann DH. Predictive Value of Café au Lait Macules at Initial Consultation in the Diagnosis of Neurofibromatosis Type 1. *Archives of Dermatology [Internet].* 01. august 2009 [cit 08. júl 2017];145(8). Available at: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archdermatol.2009.169>

**MUDr. Zuzana Novaresio**  
Detská klinika LF UK a NÚDCH  
Limbová 1, 833 40 Bratislava  
[zuzana.pysova@gmail.com](mailto:zuzana.pysova@gmail.com)

