

# **A pontos genetikai diagnózis jelentősége az 1-es típusú neurofibromatózisban és a nemi fejlődési zavarokban**

Doktori értekezés

**Dr. Pinti Éva**

Semmelweis Egyetem

Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Haltrich Irén Ph.D., tudományos főmunkatárs

Hivatalos bírálók:

Dr. Ferdinandyné Dr. Horváth Emese Beatrix,  
Ph.D., klinikai főorvos

Dr. Beke Artúr, Ph.D., Habil., egyetemi oktató

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Igaz Péter, D.Sc., az MTA doktora,  
tanszékvezető egyetemi tanár

Tagok: Dr. Karcagi Veronika, Ph.D.,  
tudományos főmunkatárs

Dr. Szabó Léna, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest

2023

## 1. Bevezetés

A megfelelő kezelés szempontjából a korai genetikai diagnózisnak számos betegség esetében kiemelt jelentősége van. Munkám során két gyakori betegségcsoportban, az 1-es típusú neurofibromatózisban (NF1) és a nemi fejlődési zavarokban (DSD) vizsgáltam a pontos genetikai diagnózis jelentőségét. A gyermekkorban tünetszegény NF1 emelkedett daganatkockázattal társul és tünettana számos más kórképpel fedhet át. A DSD-k jelentős részét a nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek képezik, az előbbiek egyéb kórképeket is okozhatnak. A tünettanban átfedő, de kariotípusosan rendkívül heterogén nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek szakirodalomból kevéssé ismert pre- és perinatális vonatkozásainak átfogó, valamint ritka variánsaik részletes genotípus-fenotípus összefüggéseinek jellemzése a megfelelő ellátásukhoz nélkülözhetetlen.

## 2. Célkitűzések

### 2.1. Az NF1 gyermekkori diagnosztizálhatóságának vizsgálata

**1) Milyen hatékonyan és megbízhatóan diagnosztizálható az NF1 gyermekkorban az eredeti, 1987-es **klinikai diagnosztikai kritériumrendszer** alapján?**

**2) Szükséges-e és mi célból a **megerősítő genetikai vizsgálat**?**

## 2.2. A DSD-k vizsgálata

- 1) A **pre- és perinatális időszakban mi jellemzi** ezt a betegségcsoportot, a **különböző kariotípusok milyen arányban és mértékben befolyásolják** a fenotípust?
- 2) A **speciális, ritka** nemi kromoszóma-rendellenesség és egyéb gonáddiszgenézis genotípus-**változatoknál milyen fenotípus várható**, miben térnek el a gyakori formáktól?

## **3. Vizsgált betegek és alkalmazott módszerek**

Retrospektíven gyűjtöttem össze és elemeztem a Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika Tűzoltó Utcai Részleg genetikai szakrendelésén 2009-2019 között NF1 gyanújával vizsgált gyermekek (B1-40), valamint a DSD-vel diagnosztizált betegek (P1-137) anamnéziséit, tünettanát és genetikai vizsgálati eredményeit. Négy család esetét jellemeztem részletesen, ahol a ritka genotípus várható fenotípusra gyakorolt hatása kevésbé volt ismert: **1)** egy ritka DSD-vel diagnosztizált testvérpárát (D1-2), **2)** két, diszproporcionált alacsonynövésű vizsgált, de különböző nemi kromoszóma-rendellenességgel diagnosztizált családot (P113-116; P81 és P89), valamint **3)** egy Down- és ritka Klinefelter-szindróma variánsal diagnosztizált betegét (P80) **(1. táblázat)**.

**1. táblázat: Genetikai vizsgálatok.** B1-40: NF1 gyanújával vizsgált betegek; centr.: centroméra; CNV: kópiaszám-eltérés; D1-2: ritka DSD gyanújával vizsgált testvérpár; P1-137: nemi kromoszóma-rendellenességgel és egyéb gonáddiszgenézissel diagnosztizált betegek.

B1-40	P1-137	D1-2	P113-116	P81 és P89	P80
<b>Giemsa-sávós kariotipizálás (G-sáv):</b> Mindenkinél.					
<b>Fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH) (próbák):</b>					
Mindenkinél. (NF1)	Eltéréstől függően. (változó)	Gyermekek és szüleik. (SRY)	Fenotípusosan érintettek. (X centr.,SHOX,Y)	Fenotípusosan érintettek. (X centr.,SHOX)	Gyermek és szülei. (21q22,Xp,Xq)
<b>Multiplex ligáció-függő próbaamplifikáció (MLPA) (specifitás):</b>					
Mindenkinél. (NF1)	46,XX(SRY-) DSD-ben. (SALSA P185-C2 Intersex keverék)	-	-	-	-
<b>Array komparatív genomiális hibridizáció (aCGH):</b>					
-	CNV-k pontosítására.	Gyermekek és szüleik.	Probandnál a töréspontok pontosítására.	Probandnál a töréspontok pontosítására.	-
<b>Új generációs-/Sanger-féle szekvenálás (specifitás):</b>					
Mindenkinél. (NF1)	-	-	-	-	-

A DSD-k kariotípus csoportjainak jellemzéséhez meghatároztam a számszerű pre- és perinatális adatok átlagait, valamint néhány - fenotípusra feltételezhetően különböző hatású - csoport kétmintás t-próba nem egyenlő szórásnégyzetek függvényével hasonlítottam össze Bonferroni-korrekción alkalmazva (szignifikáns érték  $p < 0,05$ ).

A születési súly és hossz elemzéséből kizártam a koraszülöttek adatait. A szülői életkorokat az azonos időszakra vonatkozó hazai átlagpopulációhoz viszonyítottam. A genetikai vizsgálatok perifériás vérmintából történtek

Az NF1 gyanújával vizsgált betegeknél G-sávok karyotipizálás mellett sor került az NF1 gén célzott FISH vizsgálatára, valamint először a Magyarországon gyakrabban érintett 4b, 7, 37-es exonok, majd a teljes gén szekvenálására és CNV analízisére. A tünettantól függően a további genetikai vizsgálatokat egyénileg határoztuk meg.

A DSD-kben és egyéb nemi kromoszóma-rendellenességekben a G-sávok karyotipizálás képezte a diagnózis alapját. Ezt a vizsgálatot a felvetődött mozaicizmus fokának meghatározására, szerkezeti eltérés vagy töréspont pontosítás céljából különböző FISH vizsgálatokkal, néhány esetben DSD-specifikus MLPA-val vagy részletesebb vizsgálat céljából aCGH-val egészítettük ki.

A kariotípusokat a 2016-os Nemzetközi humán citogenetikai nevezéktan (ISCN), a géneket a HUGO *Gene Nomenclature Committee* szimbólumai, a fenotípusjegyeket a *Human Phenotype Ontology* nomenklatúrája szerint adtam meg. A G-sávós kariotipizálást 72 órás limfocita tenyészet 20 sejtjén végeztük, a FISH az eltérés típusától függő próbákkal történt, a mozaicizmus vizsgálatára 200, szerkezeti eltérés meghatározására 20 sejten.

#### **4. Eredmények**

##### 4.1. Az NF1 gyermekkori diagnosztizálhatósága

###### 4.1.1. Az 1987-es NF1 klinikai diagnosztikai kritériumrendszer gyermekkori alkalmazhatósága

Összesen 40, hiánytalan adatú és egyértelmű vizsgálati eredményű, NF1 gyanús gyermek esetét elemeztem. A fiú:lány arány 1,5:1 volt, átlagéletkorukban nem volt jelentős különbség (9 vs. 8,5 év). A klinikai kritériumrendszer szenzitivitása 80%, specificitása 30%, álnegativitása 20%, álpozitivitása 70% volt az *NF1* genetikai vizsgálata alapján. Az NF1 klinikai álpozitív és valódi negatív csoportjában egyéb NF1-szerű kórképeket is diagnosztizáltunk (pl.: Noonan- és MEN2B-szindrómát). A sporadikus NF1 esetek aránya 40% volt.

#### 4.1.2. A genetikai diagnózis jelentősége

Az NF1-szerű tünettannal vizsgált gyermekek 40%-ának volt már daganata a genetikai kivizsgálás kezdetekor.

#### 4.2. A DSD-k pre- és perinatális vonatkozásai

Összesen 137, DSD-vel diagnosztizált beteg esetét elemeztem a beválogatási kritériumok alapján. A betegcsoportban a Turner-, Klinefelter-, tripla X- és poli X-, valamint dupla Y-szindrómák aránya 4:2:1:1 volt a szakirodalomból ismert 1:3:2:2-höz képest.

Az anyák és apák kb. azonos aránya (1/5-e) tartozott az utód genetikai eltérése szempontjából magas kockázatú korcsoportba. Szignifikánsan magasabbak voltak: (1) a nem mozaikos vs. mozaikos DSD-k apai, (2) a nemi kromoszóma-többlettel vs. hiánnyal járó DSD-k apai és anyai, (3) a nem mozaikos és nem strukturális nemi kromoszóma-többlettel vs. hiánnyal járó DSD-k apai és anyai, (4) a Klinefelter-szindrómások vs. Turner-szindrómások apai és anyai átlagéletkorai.

A betegek 18%-ánál történt diagnosztikus prenatális teszt (DPT), leggyakrabban (14%) az emelkedett anyai életkor, ritkán a rendellenes anyai szérum biomarkersizintek vagy a magzati ultrahang eltérései miatt.

Négy, nem mozaikos kariotípusú beteg fogant konvencionális *in vitro* fertilizációval (IVF-fel): két 47,XXY, egy 46,X,i(X)(q10) és egy 47,XYY kariotípusú. Perifériás vérből egyik szülőnél sem azonosítottunk mozaicizmust, minden gyermeknek legalább az egyik szülője emelkedett életkorú volt. A betegek 25%-a - többségében ismeretlen okból (21%) - koraszülött volt, arányuk Klinefelter- és dupla Y-szindrómákban körülbelül 30%-ot, tripla-/poli X-szindrómákban és egyéb gonáddiszgenézisekben 20%-ot, Turner-szindrómában 15%-ot ért el.

Utóbbi összes sejtet érintő, nem szerkezeti formájában az átlagos gesztációs időtartam hosszabb volt, mint az azonos típusú Klinefelter- és dupla Y-szindrómákban.

A csírasejtes, nem szerkezeti eltérések (teljes nemi kromoszóma aneuploidiák) összehasonlításában szignifikánsan magasabb volt az átlagos születési súly a nemi kromoszóma-többlettel, mint a -hiánnyal járó eltérésekben, az átlagos születési hossz pedig csak a Klinefelter-szindrómában a Turner-szindrómához képest.

A betegek 28%-a született császármetszéssel, főként a rendellenes magzati fejlődés miatt (63%).



Újszülöttkorban a teljes kohort 8%-ában jelentkezett valamilyen komplikáció. A tripla X-, poli X- és dupla Y-szindrómás betegeknél ilyesmi egyáltalán nem fordult elő.

A betegek 9,5%-ánál volt megfigyelhető születés után valamilyen DSD-re utaló tünet, leggyakrabban Turner-szindrómában a kéz- és/vagy lábhati ödéma, valamint egyéb gonáddiszgenezisekben az átmeneti külső nemi szervek.

### 4.3. Néhány speciális nemi kromoszóma-rendellenesség és egyéb gonáddiszgenezis vizsgálati eredményei

#### 4.3.1. Ritka DSD

A herezacskón lévő hipospadiázis miatt DSD gyanújával vizsgált fenotípusosan fiú testvérpárnál női nemnek megfelelő 46,XX kariotípust és az *SRY* hiányát azonosítottuk.

Az aCGH mindkét gyermeknél és az édesapánál a *SOX9*-től *upstream* egy 153, 155, és 143 kilobázis nagyságú duplikációt azonosított a 17q24.3 régióban.

Az idősebb gyermeknél relatív több hereszövetet tartalmazó kevert gonádokat, normális prosztatát, adolescens korban kétoldali kóros emlőmirigy növekedést, 14 éves koráig prepubertásnak megfelelő, majd enyhén női jellegű hipergonadotróp hipogonadizmust azonosítottunk. A fiatalabb gyermeknél több petefészek szövetet tartalmazó kevert gonádokat, Müller-cső reziduumot, prepubertásban

normáltartományba eső, de magasabb ösztadiol és alacsonyabb tesztoszteron szinteket észleltünk.

#### 4.3.2. Különböző nemi kromoszóma-rendellenességek hasonló fenotípussal

Két, diszproporcionált alacsonynövésű és minor anomáliákkal vizsgált családból az egyikben az X kromoszómán található *SHOX* delécióját, a másikban a gén duplikációját azonosítottuk.

#### 4.3.3. Kettős aneuploidia ritka szerkezeti nemi kromoszóma-rendellenességgel

Egy Down-szindróma fenotípusjegyeit mutató újszülöttnél 47,XY,+21[80%]/48,XY,+i(X)(q10),+21[20%] *de novo* kariotípust azonosítottunk, tünetei két hónaposan változatlanok voltak.

## 5. Következtetések

### 5.1. Az NF1 gyermekkori diagnózisa és jelentősége

1) Az 1987-es **NF1 klinikai diagnosztikai kritériumrendszer alkalmazhatósága gyermekkorban korlátozott a kevés és többnyire aspecifikus tünetek, az NF1-szerű kórképek/eltérések, valamint a *de novo*, negatív családi anamnézisű NF1 esetek magas aránya miatt.** Az NF1 diagnosztikai nehézsége miatt vizsgálati eredményeimet rövid idővel az NF1 diagnosztikai kritériumrendszerének revideálása követte, mely nem javította annak specificitását.

2) Az **NF1 - és egyéb NF1-szerű kórképek/állapotok - korai diagnózisa fontos a már fiatal életkorban jelentős mértékben emelkedett daganatkockázat miatt.** Gyermekkorban tehát **kevés tünet esetén sem szabad elvetni az NF1 gyanúját, a beteg utánkövetése és a kiegészítő genetikai vizsgálat elvégzése javasolt,** melyek segíthetik a daganatok korai felismerését.

### 5.2. A DSD-k pre- és perinatális vonatkozásai

A szakirodalmi adatok alapján betegcsoportunkban a **Klinefelter-, dupla Y-, tripla- és poli X-szindrómák a Turner-szindrómához képest aluldiagnosztizáltak** voltak feltehetően a későbbi életkorban megjelenő, enyhébb tünetek következtében.

Vizsgálataim alapján **ajánlott az anyai mellett az apai életkor beszámítása is a prenatális rizikóbecslésbe, mivel azonos mértékben hajlamosítanak a fenti eltérések kialakulására.**

**Az emelkedett szülői életkor leginkább a nem mozaikos, számbeli nemi kromoszóma-többletre hajlamosít, mely az aneuploid ivarsejtek és embriók eltérő életképességével magyarázható.**

**A DSD-k elvértve okoznak anyai szérum biomarkerszint vagy aspecifikus magzati ultrahangeltéréseket, ezért ezen vizsgálatok önmagukban nem alkalmasak a DSD-k prenatális felismerésére.**

**Az IVF növelheti a nemi kromoszóma-rendellenességek kockázatát az életkor előrehaladtával növekvő arányú ivarsejti aneuploidia átvitelével.**

**A nem mozaikos X monoszómia többnyire korai vetélést okoz, míg az azonos típusú Klinefelter- és dupla Y-szindrómák inkább koraszüléshez vezetnek.**

**A magzati súly- és hossznövekedés nem egyformán arányos a nemi kromoszóma-többlettel, a SHOX gének számán kívül egyéb tényezők is befolyásolhatják. A Turner-szindrómás újszülöttek arányosan kisebbek, a Klinefelter-szindrómások arányosan nagyobbak, míg az egyéb nemi**

kromoszóma-tri- és poliszómiákban csak a születési súly nagyobb, a hossz nem.

**A császármetszések indikációinak 1/5-e a genetikai eltérés okozta rendellenes magzati fejlődéssel állt szoros összefüggésben**, melyek emelhetik mind az újszülöttek, mind az anyai szövődmények számát.

**Újszülöttkori komplikáció betegcsoportunk tripla X-, poli X- és dupla Y-szindrómás pácienseinél a szakirodalmi adatokkal megegyezően nem fordult elő, szövődmények nagyrészt a Turner-szindrómásoknál jelentkeztek.**

**A DSD-k ritkán társultak újszülöttkori tünetekkel**, melyek a Turner-szindrómások kéz és/vagy lábhati ödémáján kívül aspecifikusak voltak.

### 5.3. A speciális nemi kromoszóma-rendellenességek és egyéb gonáddiszgenézisek genotípus-fenotípus jellegzetességei

5.3.1. Ritka DSD: variábilis expresszivitású *SOX9* szabályozó régió kópiaszám-eltérés (CNV)

A **46,XX(SRY-)** DSD-s testvérpár csaknem megegyező töréspontú *SOX9 upstream* szabályozó régió CNV-je a gén fokozottabb kifejeződésén keresztül az idősebb gyermeknél **jelentősebb maszkulinizációt eredményezett**. Ennek **legvalószínűbb oka**, hogy a *SOX9*-et tartalmazó és kifejeződését szabályozó, magasan szerveződött 17q24.3

kromoszóma-régióban **a kismértékben eltérő duplikációk különböző szerkezetű és funkciójú topológiailag asszociált doméneket (TAD-okat) eredményeztek.**

5.3.2. Hasonló fenotípus, eltérő kórok: *SHOX* deléció és duplikáció azonos kifejeződéssel

A két, *SHOX* gén haploinsufficienciája okozta diszproporcionált alacsonynövésű vizsgált család esete szemléletes példa arra, hogy **egy gén deléciója és duplikációja hasonló tünettanhöz is vezethet, hiszen duplikációban nem feltétlenül nő a gén expressziója, ha a CNV a szabályozórégió vagy a TAD funkciósökkenését eredményezi.**

5.3.3. Összetett tünettán: ritka szerkezeti nemi kromoszóma-rendellenesség és **kettős aneuploidia komplex genotípus-fenotípus összefüggései**

A **Down-szindrómával társuló i(X)(q10) Klinefelter-variáns** ritka rendellenesség, **háromszoros diszjunkciós zavar** eredménye. Az **i(X)(q10) Klinefelter-szindróma nem kompenzálja a Down-szindrómából eredő növekedési elmaradást**, a két kórkép társulásában **fokozottan emelkedett a szívfejlődési rendellenességek, a mentális betegségek és az autoimmun kórképek kockázata.**

## 6. Saját publikációk jegyzéke

### 6.1. Az értekezéshez kapcsolódó publikációk:

- **Pinti E**, Nemeth K, Staub K, Lengyel A, Fekete G, Haltrich I. (2021) Diagnostic difficulties and possibilities of NF1-like syndromes in childhood. BMC Pediatr, 21(1): 331. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02791-0>  
**IF: 2,567**
- **Pinti E**, Lengyel A, Fekete G, Haltrich I. (2020) What should we consider in the case of combined Down- and 47,XY,+i(X)(q10) Klinefelter syndromes? The unique case of a male newborn and review of the literature. BMC Pediatr, 20(1): 17. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1905-9> **IF: 2,125**
- **Pinti E**, Piko H, Lengyel A, Luczay A, Karcagi V, Fekete G, Haltrich I. (2019) Similar Cause, Different Phenotype: SOX9 Enhancer Duplication in a Family. Horm Res Paediatr, 92(5): 335-339. <https://doi.org/10.1159/000503299> **IF: 2,127**
- **Pinti E**, Lengyel A, Fekete G, Haltrich I. (2018) A nemi identitás és fejlődés zavarainak genetikai háttere. GYERMEKORVOS TOVÁBBKÉPZÉS, 17(3): 134–137.

- **Pinti É**, Lengyel A, Sallai Á, Fekete G, Haltrich I. (2018) Nemi kromoszóma-rendellenességek vizsgálata gyermekkorban [Examination of sex chromosome abnormalities in childhood]. Orv Hetil, 159(27): 1121-1128. <https://doi.org/10.1556/650.2018.31081> **IF: 0,564**

## 6.2. Az értekezéstől független publikációk:

- Lengyel A, **Pinti É**, Pikó H, Kristóf Á, Abonyi T, Némethi Z, Fekete G, Haltrich I. (2022) Clinical evaluation of rare copy number variations identified by chromosomal microarray in a Hungarian neurodevelopmental disorder patient cohort. Mol Cytogenet, 15(1): 47. <https://doi.org/10.1186/s13039-022-00623-z> **IF: 1,904**
- Szűcs Z, **Pinti É**, Haltrich I, Szén OP, Nagy T, Barta E, Méhes G, Bidiga L, Török O, Ujfalusi A, Koczok K, Balogh I. (2022) An Ultra-Rare Manifestation of an X-Linked Recessive Disorder: Duchenne Muscular Dystrophy in a Female Patient. International Journal of Molecular Sciences, 23(21): 13076. <https://doi.org/10.3390/ijms232113076> **IF: 6,208**



- Baba N, Lengyel A, **Pinti E**, Yapici E, Schreyer I, Liehr T, Fekete G, Eggermann T. (2022) Microdeletions in 1q21 and 8q12.1 depict two additional molecular subgroups of Silver-Russell syndrome like phenotypes. *Mol Cytogenet*, 15(1): 19. <https://doi.org/10.1186/s13039-022-00596-z> **IF: 1,904**
- Szumutku F, Kádár K, Kovács ÁF, Lengyel A, **Pinti É**, Némethi Z, Abonyi T, Csáky-Szunyogh M, Fekete G, Haltrich I. (2022) A 22q11.2-microdeletió szindróma klinikai jellemzői [Clinical aspects of 22q11.2 microdeletion syndrome]. *Orv Hetil*, 163(1): 21-30. <https://doi.org/10.1556/650.2022.32299> **IF: 0,707**
- Lengyel A, **Pinti É**, Nebral K, Pikó H, Ujfalusi A, Haas OA, Fekete G, Haltrich I. (2021) Chromosome 2q14.3 microdeletion encompassing CNTNAP5 gene in a patient carrying a complex chromosomal rearrangement. *J Genet*, 100: 66. **IF: 1,508**
- Lengyel A, **Pinti É**, Eggermann T, Fekete G, Haltrich I. (2021) Deletion of 16q22.2q23.3 in a Boy with a Phenotype Reminiscent of Silver-Russell Syndrome. *Mol Syndromol*, 12(5): 300-304. <http://doi.org/10.1159/000515941> **IF: 1,494**

- Kovács ÁF, Ponyi A, Constantin T, Kovács G, Németh K, Varga E, Lengyel A, **Pinti É**, Horváth Zs, Bereczki D, Kádár K. (2021) Fabry-betegség: terápiás és utánkövetési irányelvek. *Gyermekegyógyászat*, 72(3): 131-142.
- Kovács ÁF, Ponyi A, Constantin T, Kovács G, Németh K, Varga E, Lengyel A, **Pinti É**, Bereczki D, Kádár K, Medvecz M. (2021) Fabry-betegség – diagnosztikai útmutató. *Gyermekegyógyászat: gyermek- és ifjúság-egészségügyi szaklap*, 72(2): 73-84.
- Lengyel A, **Pinti É**, Pikó H, Jávorszky E, David D, Tihanyi M, Gönczi É, Kiss E, Tóth Z, Tory K, Fekete G, Haltrich I. (2020) Clinical and genetic findings in Hungarian pediatric patients carrying chromosome 16p copy number variants and a review of the literature. *Eur J Med Genet*, 63(10): 104027. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.104027> **IF: 2,708**
- Eßinger C, Karch S, Moog U, Fekete G, Lengyel A, **Pinti E**, Eggermann T, Begemann M. (2020) Frequency of KCNQ1 variants causing loss of methylation of Imprinting Centre 2 in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Clin Epigenetics*, 12(1): 63. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00856-y> **IF: 6,551**

- Lengyel A, Kosik A, **Pinti É**, Lódi C, Tory K, Fekete G, Haltrich I. (2018) 9p triszómia és a klinikai sokszínűség: egy váratlan megjelenésű eset ismertetése [Trisomy 9p and clinical heterogeneity: case report of an unusual presentation]. Orv Hetil, 159(47): 1994-2000. <http://doi.org/10.1556/650.2018.31223> **IF: 0,564**
- Lengyel A, **Pinti É**, Bertalan R, Bajnóczky K, Tóth Zs, Kiss E, Fekete Gy, Haltrich I. (2018) Barangolás egy ritka betegség világában: a cri du chat szindróma. Gyermekgyógyászat, 69(2): 113-118.