

**Az 1-es típusú neurofibromatosisissal élő magyar
gyermekpopuláció klinikai és genotípus-fenotípus
vizsgálata, diagnosztikai és utánkövetési
protokollokkal**

**Doktori értekezés
Dr. Veres Klára**

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
Egészségtudományi Tagozat
Programvezető: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt



Témavezetők:

Prof. Dr. Szabó László
Prof. Dr. Szalai Zsuzsanna
Prof. Dr. Harangi Ferenc
Dr. Bánvölgyi András PhD

Hivatalos bírálók:

Komplex vizsgabizottság elnöke:

Prof. Dr. Domján
Gyula D.Sc

Komplex vizsgabizottsági tagok:

Prof. Dr. Réthy
Lajos Attila
Dr. Gönczi Márton
PhD

Budapest
2026

1. Bevezetés

Az 1-es típusú neurofibromatosis (NF1, MIM #162200) autoszomális domináns öröklődésű neurocutan szindróma, prevalenciája 1:3000–4000. A kórkép hátterében a 17q11.2 régióban elhelyezkedő *NF1* gén patogén variánsai állnak, amelyek a neurofibromin tumorsuppresszor fehérje funkcióvesztését okozzák. A betegség penetranciája közel teljes, ugyanakkor klinikai expresszivitása széles spektrumot mutat. A tünetek többsége gyermekkorban jelentkezik, a diagnózis a 2021-ben módosított NIH-kritériumok (National Institutes of Health) alapján állítható fel. Az NF1 fokozott daganatrizikóval, szisztémás szövődményekkel és csökkent várható élettartammal társul.

2. Célkitűzések

A doktori kutatás célja a magyarországi gyermekkorban diagnosztizált NF1-es betegek klinikai és genetikai jellemzése a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézetben 2010. január 1. és 2025. január 31. között kezelt populáció alapján. A vizsgálat retrospektív módon történt, klinikai, radiológiai és molekuláris genetikai adatok

elemzésével. A kutatás átfogó célja a diagnosztikai pontosság növelése, bizonyítékokon alapuló követési stratégia kialakítása, valamint a klinikailag releváns genotípus–fenotípus összefüggések feltárása.

A konkrét célkitűzések a következők:

A magyarországi gyermek NF1-populáció klinikai spektrumának meghatározása és összevetése a nemzetközi kohorszokkal, különös tekintettel a főbb diagnosztikus kritériumok életkori megjelenésére és prevalenciájára.

A genotípus–fenotípus összefüggések elemzése az eltérő NF1-variánstípusok (frameshift, nonsense, splice-site, missense, kópiaszám-variánsok) vonatkozásában, a fenotípusos súlyosság rétegzésének céljából.

Gyakorlati diagnosztikus és követési protokoll kidolgozása az NF1-es betegek számára, amely a klinikai jellegzetességeket, a genetikai eredményeket és a nemzetközi ajánlásokat integrálja.

Hipotézisek

2.1. Feltételezzük, hogy a magyarországi gyermek-NF1 populáció klinikai spektruma nagyrészt megegyezik a nemzetközi kohorszokból ismert adatokkal, különös tekintettel a diagnosztikai kritériumok prevalenciájára és életkor szerinti megjelenésére.

2.2. Feltételezzük, hogy a magyarországi NF1-kohorszban a kópiaszám-variánsok (CNV) után a splice-site variánsokhoz társulnak a legkifejezettebb és legsúlyosabb klinikai tünetek.

2.3. Feltételezzük, hogy a magyarországi gyermek-NF1 populáció klinikai és genetikai sajátosságai alapján olyan diagnosztikai és követési protokoll dolgozható ki, amely jobban illeszkedik a hazai beteganyaghoz, mint a kizárólag nemzetközi ajánlásokon alapuló irányelvek.

3. Módszerek

A retrospektív vizsgálat a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézetben zajlott, az intézményi etikai bizottság engedélyével (KUT—45/2024). A vizsgálatba a 2010. január 1. és 2025. január 31. között

járó- és fekvőbeteg-ellátás keretében gondozott betegeket vontuk be.

3.1. Beteganyag

Összesen 262 NF1-gyanús vagy multiplex café-au-lait foltokkal (CALM) rendelkező beteg került azonosításra. A beválasztási és kizárási kritériumok alkalmazását követően 175 beteg teljesített legalább két NIH diagnosztikus kritériumot, ez a csoport képezte a végső klinikai elemzés alapját.

3.2. Klinikai adatok

A dokumentáció alapján minden betegnél részletes bőrgyógyászati vizsgálat történt, melyet neurológiai, szemészeti, ortopédiai és audiológiai, valamint radiológiai és pszichológiai vizsgálatok egészítettek ki.

3.3. Genetikai vizsgálatok

Molekuláris diagnosztika 88 betegnél történt, melyből 70 esetben (79,5%) igazolódott patogén vagy valószínűleg patogén variáns. A vizsgálatok során NGS (Next-

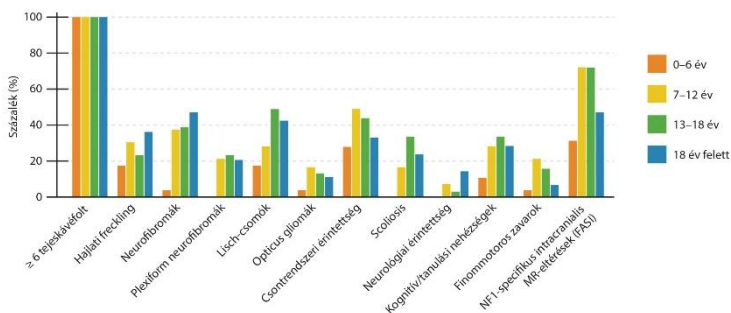
Generation Sequencing) és Sanger-szekvenálás, kiegészítő esetekben MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) és WES (Whole Exome Sequencing) is történt. A variánsokat öt fő kategóriába soroltuk: nonsense, frameshift, missense, splice-site, illetve kópiaszám-variánsok.

3.4. Statisztikai analízis

A klinikai tünetek megoszlását és a genotípus–fenotípus összefüggéseket leíró statisztikai módszerekkel értékeltük, százalékos arányok bemutatásával.

4. Eredmények

A vizsgálat során összesen 262 NF1-gyanús vagy multiplex café-au-lait foltokkal rendelkező beteget vizsgáltunk. A beválasztási és kizárási kritériumok alkalmazását követően 175 beteg (83 fiú, 92 leány; átlagéletkor: 15,2 év, tartomány: 1–35 év), akik legalább két NIH diagnosztikus kritériumnak megfeleltek, képezték a végső klinikai analízis alapját.



1. ábra. A leggyakoribb NF1-hez társuló klinikai jellemzők előfordulási gyakoriságának százalékos megoszlása kohorszunkban a következő életkori csoportok szerint: 0–6 év, 7–12 év, 13–18 év és 18 év felett.

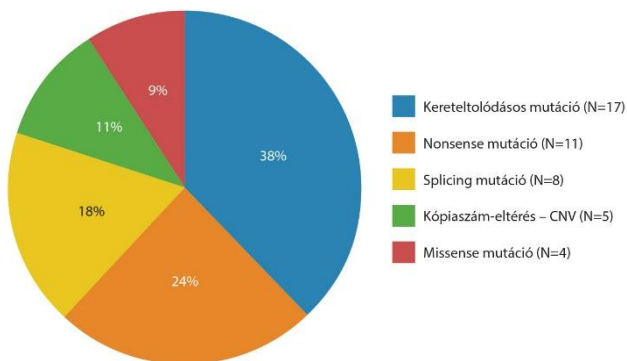
A kohorszunk vizsgálata során a magyarországi gyermek NF1-populációban a café-au-lait foltok minden betegnél jelen voltak. A plexiform neurofibromák, az opticus glioma és a csontérintettség előfordulása jól korrelált a nemzetközi adatokkal. A freckling, a cutan neurofibromák, a Lisch-csomók, valamint a kognitív és viselkedési eltérések a legtöbb publikációhoz képest kissé későbbi életkorban és valamivel alacsonyabb gyakorisággal jelentkeztek.

1. táblázat. A legfontosabb klinikai jellemzők előfordulási gyakorisága a magyarországi gyermek NF1-kohorszunkban és a nemzetközi irodalomban.

	Magyar kohorsz (n=175)	Nemzetközi adatok (tartomány vagy átlag)
≥6 tejeskávéfolt (CALM)	100%	~99% (1 éves korra)
Hajlathi freckling	28.6%	>85% (7 éves korra)
Neurofibromák	35.4%	90% (felnőttek)
Plexiform neurofibromák	17.7%	20–50%
Lisch-csomók	36%	50–90%
Opticus gliomák (OPG)	11.4%	5–25%
Csonterintettség	38.2%	30–50%
Scoliosis	20%	20–40%
Kognitív/viselkedési zavarok	25.1%	30–81% (ADHD/ASD/ID)
Roham, migrén	7.4%	4–13%
FASI (MRI T2 hiperintenzitások)	56%	60–90% (gyerekek)
Low grade gliomák (nem OPG)	8%	2–14%
Halláscsökkenés (vezetési vagy szenzorineurális)	5.7%	4–19%

Genetikai vizsgálat 88 betegnél történt a 175 fős klinikai kohorszban. Ebből 70 (79,5%) betegben sikerült kóroki variánst azonosítani.

A genotípus–fenotípus elemzést a 2010. január 1. és 2024. október 30. között gondozott 204 beteg alcsoportján belül, a 45 igazoltan patogén variánst hordozó betegnél végeztük el. A variánsok megoszlása a következő volt: frameshift: 38%, nonsense: 24%, splice-site: 18%, kópiaszám-variáns: 11%, missense: 9%



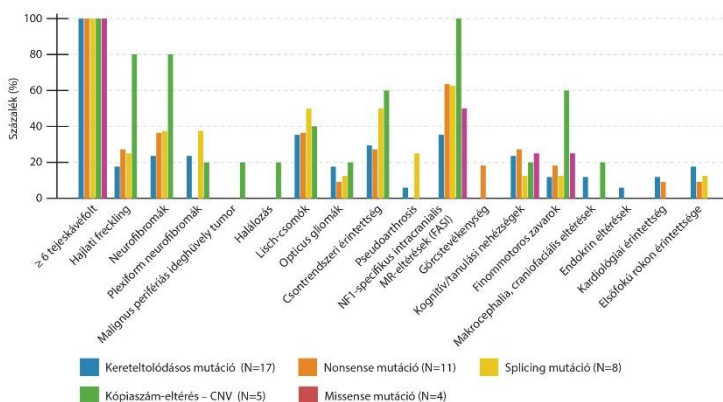
2. ábra. Az azonosított NF1-mutációk különböző variánstípusainak relatív aránya.

A korrelációs vizsgálatok alapján kohorszunkban – összhangban az irodalmi adatok jelentős részével – a kópiaszám-variánsok (CNV) társultak a legsúlyosabb fenotípussal, amelyeket súlyosság tekintetében a splice-site variánsok követték. A kifejezettebb klinikai megjelenés elsősorban a skeletális és intracranialis eltérések, a plexiform neurofibromák, a Lisch-csomók és a pseudarthrosis előfordulásában mutatkozott meg. Bár eredményeink több ponton megerősítik a korábbi nemzetközi megfigyeléseket, bizonyos tanulmányokhoz képest a splice-site variánsok esetében a vártnál súlyosabb fenotípust észleltünk. A legenyhébb klinikai megjelenés a

missense variánsoknál volt megfigyelhető, összhangban a nemzetközi irodalommal.

2. táblázat. A klinikai jellemzők előfordulása az egyes NF1-variánstípusok alcsoportjaiban.

	Mutációt hordozó betegek (N=58)	Elemzett, azonosított mutáció (N=45)	Keret-eltelődös mutáció (N=17)	Nonsense mutáció (N=11)	Splicing mutáció (N=8)	Kópiaszám-eltérés – CNV (N=5)	Missense mutáció (N=4)
Férfi/nő	32:26 (55,2%:44,8%)	21:24 (46,7%:53,3%)	8:7 (53,3%:6,7%)	4:7 (36,4%:63,6%)	4:4 (50%:50%)	1:4 (20%:80%)	3:1 (75%:25%)
≥6 tejeskávéfolt (CALM)	58 (100%)	45 (100%)	17 (100%)	11 (100%)	8 (100%)	5 (100%)	4 (100%)
Hajlathi freckling	15 (25,9%)	12 (26,7%)	3 (17,6%)	3 (27,3%)	2 (25%)	4 (80%)	0 (0%)
Neurofibromák	16 (27,6%)	15 (33,3%)	4 (23,5%)	4 (36,4%)	3 (37,5%)	4 (80%)	0 (0%)
Plexiform neurofibromák	11 (19%)	8 (17,8%)	4 (23,5%)	0 (0%)	3 (37,5%)	1 (20%)	0 (0%)
Malignus perifériás ideghüvely-tumor	1 (1,7%)	1 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)
Haláloset	1 (1,7%)	1 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)
Lisch-csomók	19 (32,8%)	16 (35,6%)	6 (35,3%)	4 (36,4%)	4 (50%)	2 (40%)	0 (0%)
Opticus glioma	9 (15,5%)	6 (13,3%)	3 (17,6%)	1 (9,1%)	1 (12,5%)	1 (20%)	0 (0%)
Csontérintettség	16 (27,6%)	14 (31,1%)	5 (29,4%)	3 (27,3%)	4 (50%)	3 (60%)	0 (0%)
Pseudarthrosis	4 (6,9%)	3 (6,7%)	1 (5,9%)	0 (0%)	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)
NF1-specifikus agyi MR-eltérés	34 (58,6%)	25 (55,6%)	6 (35,3%)	7 (63,6%)	5 (62,5%)	5 (100%)	2 (50%)
Rohamok	3 (5,2%)	2 (4,4%)	0 (0%)	2 (18,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Kognitív /tanulási /viselkedési zavarok	13 (22,4%)	10 (22,2%)	4 (23,5%)	3 (27,3%)	1 (12,5%)	1 (20%)	1 (25%)
Finommotoros zavar, fejlődési elmaradás	11 (19%)	9 (20%)	2 (11,8%)	2 (18,2%)	1 (12,5%)	3 (60%)	1 (25%)
Makrocephalia, craniofaciális eltérések	5 (8,6%)	3 (6,7%)	2 (11,8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)
Endokrin érintettség	1 (1,7%)	1 (2,2%)	1 (5,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Kardiológiai érintettség	4 (6,9%)	3 (6,7%)	2 (11,8%)	1 (9,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Elsődök rokon érintettsége	10 (17,2%)	5 (11,1%)	3 (17,6%)	1 (9,1%)	1 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)

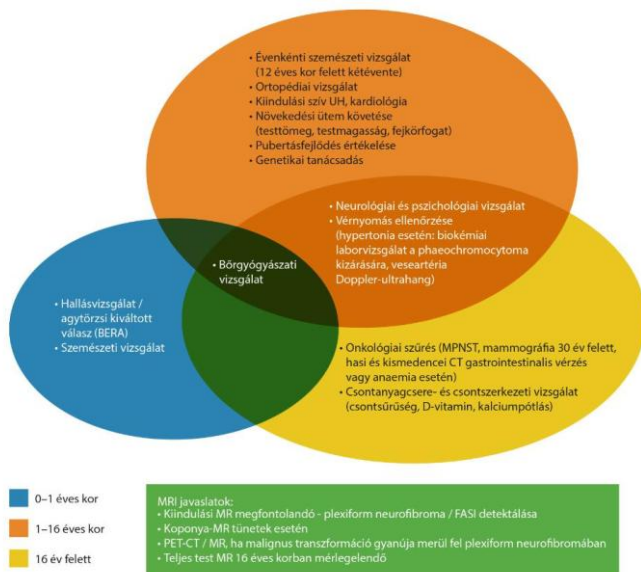


3. ábra. A leggyakoribb NF1-hez társuló klinikai jellemzők előfordulási gyakoriságának százalékos megoszlása a különböző variánstípusokban.

Egy kiemelt esetben, ahol generalizáltan enyhe fenotípus társult kiterjedt, éles szélű szegmentális plexiform neurofibromával, a germline *NF1* splice-site variáns (c.2326-2A>G) mellett szomatikus frameshift mutáció (c.4933dupC) is igazolódott, amely a „ráhelyezett” (superimposed) mozaicizmus elméletét támasztja alá, és összhangban van a „two-hit” hipotézissel.

A klinikai és genetikai eredmények alapján egy korosztályokra szabott diagnosztikai és utánkövetési protokoll került kidolgozásra, amely a hazai betegpopuláció sajátosságait tükrözi, és jobban illeszkedik

a magyar ellátórendszerhez, mint a kizárólag nemzetközi ajánlásokon alapuló irányelvek.



4. ábra. Életkorspecifikus NF1-diagnosztikai és utánkövetési protokoll.

5. Következtetések

A magyarországi gyermek NF1-populáció klinikai spektrum vizsgálata az első hipotézist részben támasztotta alá: café-au-lait maculák minden betegnél jelen voltak, a plexiform neurofibromák, az opticus glioma, valamint a csontmanifesztációk előfordulása az irodalmi adatokkal összehangolt mintázatot mutatott. Egyes tünetek, mint például a freckling, a cutan neurofibromák, a Lisch-csomók és a neurokognitív eltérések kissé későbbi életkorban jelentkeztek, valamint mérsékelten alacsonyabb prevalenciát mutattak a nemzetközi kohorszokhoz viszonyítva. A megfigyelt különbségek feltehetően populációs sajátosságokra, illetve a retrospektív vizsgálati jellegből adódó aluldetektálási és dokumentációs korlátokra vezethetők vissza.

A genetikai vizsgálatok a klinikailag diagnosztizált betegek közel 80%-ában igazoltak patogén variánst, ami megerősíti a molekuláris genetikai diagnosztika értékét, ugyanakkor rámutat a további vizsgálati módszerek (WES, RNS-analízis) szükségességére.

A genetikai alcsoport elemzése alapján a splice-site variánsokhoz társult a CNV variánsok után a legsúlyosabb fenotípus, többek között skeletális és intracranialis eltérések, plexiform neurofibromák, Lisch-csomók és pseudarthrosis gyakoribb előfordulásával, ami alátámasztja a hipotézist, ugyanakkor nagyobb esetszámú vizsgálatok szükségesek a megerősítéshez.

Egy kiemelt esetben igazoltuk a ráhelyezett (superimposed) mozaicizmus szerepét a kiterjedt szegmentális plexiform neurofibroma kialakulásában, ami új betekintést ad a betegség patomechanizmusába.

A vizsgálat alapján egy korosztályokra szabott diagnosztikai és utánkövetési protokoll került megalkotásra, amely a klinikai és genetikai sajátosságokat egyaránt integrálja, és a hazai gyermekpopuláció számára célzottabb ellátást tesz lehetővé.

6. Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

1. Veres, K., Nagy, B., Ember, Z., Schveibert, Á., Fodor, A., Balázs, Gy., Medvecz, M., Szalai, Z. Z., Szabó, L. (2025). Neurofibromatosis type 1 (NF1): The Hungarian study – Clinical features and a suggested protocol. *Developments in Health Sciences*. DOI: 10.1556-2066.2025.00082
2. Veres, K., Nagy, B., Ember, Z., Bene, J., Hadzsiev, K., Medvecz, M., Szabó, L., Szalai, Z. Z. (2025). Increased phenotype severity associated with splice-site variants in a Hungarian pediatric neurofibromatosis 1 cohort: A retrospective study. *Biomedicines*, 13(1), 146. DOI: 10.3390/biomedicines13010146
3. Veres, K., Bene, J., Hadzsiev, K., Garami, M., Pálka, S., Happle, R., Medvecz, M., Szalai, Z. Z. (2023). Superimposed mosaicism in the form of extremely extended segmental plexiform

neurofibroma caused by a novel pathogenic variant in the NF1 gene. International Journal of Molecular Sciences, 24(15), 12154. DOI: 10.3390/ijms241512154

4. Veres, K., Nagy, B., Ember, Z., Fodor, A., Szabó, L., Szalai, Z. Z. (2025). Multiplex tejeskávé foltok differenciáldiagnosztikája a klinikai megjelenés és a genetikai háttér összefüggéseinek tükrében. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle, 101(1), 5–15. DOI: 10.7188/bvsz.2025.101.1.1
5. Veres, K., Gál, A. I., Fodor, A., Garami, M., Csóka, M., Szalai, Z. Z. (2023). Recent advances in paediatric dermatology treatments: A summary. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle, 99(5), 342–354. DOI: 10.7188/bvsz.2023.99.5.3

**Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent –
eredeti közlemények:**

1. Jagodich, M., Nemesánszky, Z., Veres, K., Péter, Gy., Balázs, Gy., Csomor, J., Szalai, Z. Z. (2023). Precursor B-sejtes lymphoblastos lymphoma cutan

- tünetei = The cutaneous symptoms of precursor B-cell lymphoblastic lymphoma. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*, 99(5), 380–388. DOI: 10.7188/bvsz.2023.99.5.8
2. Nagy, G. R., Veres, K., Belső, N., Németh, I. B., Varga, E., Korom, I., Kemény, L., Bata-Csörgő, Zs. (2023). Focal vascular occlusion: A link between livedoid vasculopathy and cutaneous arteritis? *JEADV Clinical Practice*, 2(3), 531–536. DOI: 10.1002/jvc2.115
 3. Nemesánszky, Z., Jagodich, M., Solti, A., Gedei, A., Veres, K., Szalai, Z. Z. (2023). Ártalmatlan bárányhimlő? Komplikált bakteriális bőr- és lágyrészfertőzések gyermekkorban – esetismertetés. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*, 99(5), 389–394. DOI: 10.7188/bvsz.2023.99.5.9
 4. Szalai, Z. Z., Gál, A. I., Veres, K., Fodor, A., Novoth, B., Péter, Gy., Vass, V., Rimely, E. (2023). A jelen kérdései a gyermekkori arci tünetek és tumorok differenciáldiagnosztikájában.

- Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle, 99(5), 337–341. DOI: 10.7188/bvsz.2023.99.5.2
5. Bar-Ilan, E., Gál, A. I., Veres, K., Solti, A., Ferge, P. Á., Dimény, T., Kiss, N., Szalai, Z. (2022). Recalcitrant infantile bullous pemphigoid successfully treated with cyclosporine. *JAAD Case Reports*, 29, 116–120. DOI: 10.1016/j.jdc.2022.09.003
 6. Gál, A. I., Bar-Ilan, E., Vass, V., Veres, K., Szalai, Z. (2022). Kyrle's disease in a child with autoimmune sclerosing cholangitis. *European Journal of Pediatric Dermatology*, 32(3), 162–164.
 7. Veres, K., Gál, A. I., Szabó, A., Pataky, B., Szentirmai, R., Zsigmond, B., Martonosi, Á. R., Szalai, Z. Z. (2021). A Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Bőrgyógyászatán észlelt SARS-CoV-2 infekciók – esetismertetés és irodalmi áttekintés. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*, 97(1), 36–44.
 8. Szalai, Zs., Veres, K. (2020). Exanthemák. In: Szalai, Zs. (szerk.) *Gyermekebőrgyógyászat*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 350–361.

9. Veres, K., Szalai, Zs. (2020). Hajeltérések gyermekkorban. In: Szalai, Zs. (szerk.) Gyermekbőrgyógyászat. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 166–178.
10. Veres, K., Nagy, N., Haromszeki, B., Solymosi, A., Vass, V., Széll, M., Szalai, Z. Z. (2018). The first reported case of trichothiodystrophy in Hungary. *Acta Dermatovenereologica Croatica*, 26(2), 169–172.
11. Stalder, J-F., Aubert, H., Anthoine, E., Futamura, M., Marcoux, D., Morren, M-A., Trzeciak, M., Szalai, Z., Veres, K., Deleuran, M., et al. (2017). Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Allergy*, 72(11), 1713–1719.
12. Szalai, Zs., Veres, K., Nagy, N., Széll, M., Kemény, L. (2015). Szokatlan hajeltérések Rapp–Hodgkin-szindrómában. *Gyermekgyógyászat*, 66(4), 247–250.
13. Molnár, K., Veres, K., Asbóth, D., Szalai, Zs. (2014). Kerion Celsi. *Gyermekorvos Továbbképzés*, 13(5), 201–203.

14. Veres, K., Noll, J., Molnár, K., Pap, E. B., Szalai, Zs. (2014). Benignus cutan lymphoid hyperplasia. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle, 90(5), 205–209.
15. Szalai, Zs., Veres, K. (2013). Cikkreferátum – Lokális gombaellenes szerek. Orvostovábbképző Szemle, 20(7–8), 87–89.