

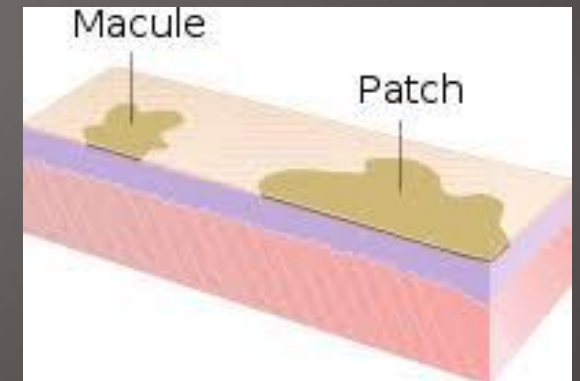
Κηλίδες και στίγματα

Ε. Βαργιάμη

Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Νευρολογίας

Ορισμοί

- ✓ κηλίδα (macule) : επίπεδη βλάβη (υπέρχρωη-υπόχρωη ή άλλου χρώματος) $< 1\text{cm}$
- ✓ μεγάλη κηλίδα: patch: επίπεδη βλάβη (υπέρχρωη-υπόχρωη ή άλλου χρώματος) $> 1\text{cm}$



Κηλίδες και στίγματα

- ✓ the skin can be a window that allows you to see the medical future of an infant
- ✓ the cutaneous signs can be subtle
- ✓ as in many other genetic diseases variable penetrance and expression are the rule
- ✓ family history and examination of other family members is a very important tool in making a diagnosis
- ✓ hair and teeth are skin appendages and are often affected when skin is affected

Robert Greenwood (Child Neurology Professor UNC Hospitals Neurology Clinic)

Κηλίδες και στίγματα

κοινή καταγωγή από
το έξω βλαστικό
δέρμα

δέρμα

ΚΝΣ

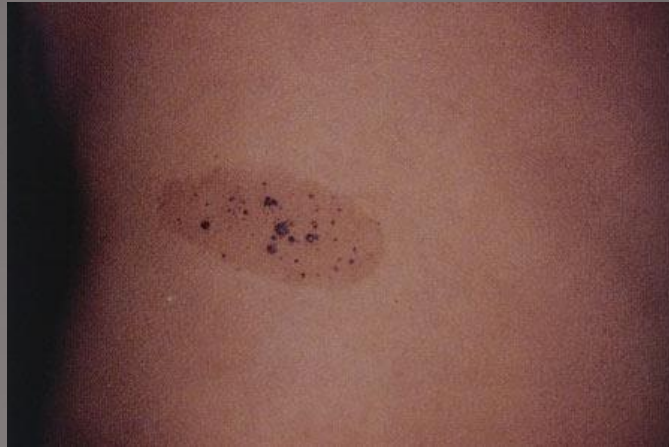


Κηλίδες και στίγματα

sometimes spots and knots have a purpose
that tells you
something about the organism that has
them

- η δ/δ είναι εκτεταμένη
- από αβλαβείς καταστάσεις-καταστάσεις απειλητικές για τη ζωή

Κηλίδες και στίγματα



συγγενές μελάνωμα

- σπίλος
- 3% του πληθυσμού
- δεν υπάρχει καμία πιθανότητα εξαλλαγής-δεν χρειάζονται παρακολούθηση

Κηλίδες και στίγματα



- μογγολοειδή κηλίδα
 - συγγενής μελανοκυτταρικός σπίλος, τριχωτός (κοσμητικό πρόβλημα)
 - θα πρέπει να ελεγχθεί και το ΚΝΣ

Εφελίδες

- ✓ είναι συστάδες συμπυκνωμένης μελανίνης που είναι πιο συχνά ορατές σε άτομα με ανοιχτή χροιά δέρματος
- ✓ στις εφελίδες δεν υπάρχει αυξημένος αριθμός κυττάρων που παράγουν μελανίνη (μελανοκύτταρα), αλλά αυξημένη παραγωγή μελανίνης
- ✓ ο αριθμός των εφελίδων είναι γενετικά καθοριζόμενος και σχετίζεται με την παρουσία της παραλλαγής του γονιδίου MC1R υποδοχέα της μελανοκορτίνης-1
- ✓ οι εφελίδες εμφανίζονται στο πρόσωπο, αν και μπορεί να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε σημείο του δέρματος που εκτίθενται στον ήλιο, όπως τα χέρια ή τους ώμους
- ✓ είναι σπάνιες σε βρέφη, και βρίσκονται, συνήθως, σε παιδιά πριν την εφηβεία

Εφελίδες



εφελίδες



σύνδρομο Peutz-Jeghers



σύνδρομο Leopard

Σύνδρομο Leopard



- ✓ πολυάριθμες φακοειδείς δερματικές κηλίδες (Lentigines)
 - ✓ ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες (EEG conduction abnormalities)
 - ✓ υπερτηλεορισμός (Ocular hypertelorism)
 - ✓ στένωση πνευμονικής (Pulmonic stenosis)
 - ✓ ανωμαλίες γεννητικών οργάνων (Abnormal genitalia)
 - ✓ καθυστέρηση της αύξησης (Retardation of growth)
 - ✓ νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα ή κώφωση (sensorineural Deafness)
- κλινική διάγνωση
 - 93% ασθενών: μεταλλάξεις στα γονίδια PTPN11 και RAF1

1^ο περιστατικό

- ▶ Νευροϊνωμάτωση τύπου I
- ▶ 5 χρόνων αγόρι εμφανίζει καφέ σημάδι στην δεξιά μασχαλιαία χώρα
- ▶ Σπίλος
- ▶ η μητέρα του το αναφέρει από τη βρεφική ηλικία
- ▶ McCune-Albright σύνδρομο
- ▶ άρχισε να ανησυχεί το τελευταίο διάστημα καθώς νέα μικρότερα στίγματα εμφανίστηκαν
- ▶ Café-au-lait κηλίδας
- ▶ ελεύθερο ατομικό και οικογενειακό ιστορικό
- ▶ Leopard σύνδρομο
- ▶ το μόνο άτομο στην οικογένεια με αυτό το σημάδι
- ▶ Σπίλος του No
- ▶ Ποιάν είναι η πιθανότερη διάγνωση?
- ▶ Σύνδρομο Camey



2^ο περιστατικό

- ▶ Νευροϊνωμάτωση τύπου I
- ▶ 14 μηνών κορίτσι προσέρχεται για τυπική παιδιατρική εκτίμηση (υιοθέτηση)
- ▶ Σπίλος
- ▶ η μητέρα του αναφέρει φυσιολογική μέχρι τώρα ανάπτυξη
- ▶ McCune-Albright σύνδρομο
- ▶ φυσική εξέταση: 6 καφέ κηλίδες διαμέτρου από 6-11 mm, στο θώρακα, κοιλιά και ράχη, φακίδωση
- ▶ Café-au-lait κηλίδα
- ▶ 50^η ΕΘ σε όλες τις καμπύλες ανάπτυξης
- ▶ Leopard σύνδρομο
- ▶ άγνωστο οικογενειακό ιστορικό
- ▶ Σπίλος του Ito
- ▶ ποια είναι η πιθανότερη διάγνωση?
- ▶ Γίγαντιος μελανοκύτταρικός σπίλος
- ▶ Σύνδρομο Camey



Νευροϊνωμάτωση Ι



Diagnostic Criteria for Neurofibromatosis Type 1

Presence of two or more of the following features is considered diagnostic

- Six café au lait spots >5 mm in diameter in prepubertal children or >15 mm in postpubertal children
- Two or more neurofibromas or one plexiform neurofibroma
- Freckling in the axillary or inguinal region
- Optic glioma
- Two or more iris hamartomas (Lisch nodules)
- A distinctive osseous lesion (sphenoid dysplasia or thinning of long bones)
- A first-degree relative with neurofibromatosis type 1

Adapted from the National Institutes of Health.²⁹

Important Areas of Annual Physical Examination in Patients with Neurofibromatosis Type 1

- Development (learning disabilities and cognitive impairment)
- Visual acuity and fundoscopy until age 7 years (optic pathway glioma, glaucoma)
- Head circumference (rapid increase might indicate tumor or hydrocephalus)
- Height and weight (abnormal pubertal development)
- Pubertal development (precocious puberty due to pituitary/hypothalamic lesion)
- Blood pressure (consider renal artery stenosis/pheochromocytoma)
- Cardiovascular examination (congenital heart disease)
- Evaluation of spine (scoliosis ± underlying plexiform neurofibromas)
- Skin examination (cutaneous, subcutaneous, and plexiform neurofibromas)
- Focal neurologic symptoms or examination findings (plexiform or cerebral neurofibroma, aqueductal stenosis)

3^ο περιστατικό

- ▶ Νευροϊνωμάτωση τύπου I
- ▶ 18 μηνών κορίτσι προσέρχεται για εκτίμηση μιας μεγάλης καφέ κηλίδας από τη γέννηση
- ▶ Σπίλος
- ▶ ο πατέρας της αναφέρει φυσιολογική μέχρι τώρα ανάπτυξη και πιθανή έκθυση της κηλίδας τις πρώτες εβδομάδες ζωής
- ▶ McCune-Albright σύνδρομο
- ▶ Café-au-lait κηλίδα
- ▶ φυσική εξέταση
- ▶ Leopard σύνδρομο
- ▶ 50^η ΕΘ σε όλες τις καμπύλες ανάπτυξης
- ▶ Σπίλος του Ito
- ▶ οικογενειακό ιστορικό: ελεύθερο
- ▶ Γιγάντιος μελανοκυτταρικός σπίλος
- ▶ ποια είναι η πιθανότερη διάγνωση?
- ▶ Σύνδρομο Camery



McCune-Albright σύνδρομο



Σύνδρομο McCune-Albright

- οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου GNAS
- το πρωτεϊνικό παράγωγο του γονιδίου βοηθά στη διέγερση του ενζύμου αδενυλκυκλάση
- οι μεταλλάξεις του GNAS γονιδίου, που σχετίζονται με το σύνδρομο McCune-Albright, έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή της G πρωτεΐνης, η οποία οδηγεί σε συνεχή διέγερση της αδενυλκυκλάσης
- υπερπαραγωγή ορμονών

Σύνδρομο McCune-Albright

Δέρμα:

- café-au-lait κηλίδες με ανώμαλα όρια (coast of Maine)
- συνήθως στο ένα ημιμόριο του σώματος
- συνήθως θήλεα

Οστά:

- ινώδης δυσπλασία: αντικατάσταση του οστίτη ιστού από ινώδη → κατάγματα, ανώμαλη ανάπτυξη και δυσμορφίες

Ενδοκρινείς:

- πρόωγη ήβη
- υπερθυρεοειδισμός
- σύνδρομο Cushing



Περιστατικά



2 καφέ κηλίδες στον αριστερό πήχη και καρπό



καφέ κηλίδα χαμηλά στη δεξιά κοιλιακή χώρα

Περιστατικά



2 café-au-lait κηλίδες στο δεξιό γλουτό
με όρια σαν τις ακτές του Maine



μεγάλη καφέ κηλίδα στην αριστερή κοιλιακή χώρα, θώρακα
και αριστερή μασχάλη

Segmental Pigmentation Disorder (SPD)

- ▶ 1983 Metzker και συν. περιέγραψαν μία διαταραχή της μελανίνης (υπο ή υπερ μελάνωση) σε νεαρό πληθυσμό με τμηματική κατανομή -**segmental pigmentation disorder (SPD)**
- ▶ 0,35% του πληθυσμού vs υπέρχρωση με νευρολογικές διαταραχές
- ▶ ιστολογικά: υπέρχρωση της βασικής στοιβάδας
- *Alvarez J, et al. Linear and whorled nevoid hypermelanosis. Pediatr Dermatol 1993 Jun;10(2):156-8*
- *Mendiratta V, et al. Linear and whorled nevoid hypermelanosis. J Dermatol 2001 Jan;28(1):58-9*
- *Hofmann U, et al. Linear and whorled nevoid hypermelanosis. Case report and review of the literature. Hautarzt 1998; 49(5): 408-412*
- *Happle R. Mosaicism in human skin. Understanding the patterns and mechanisms. Arch Dermatol 1993 Nov;129(11):1460-70*

Οζώδης Σκλήρυνση



Αναθεωρημένα κριτήρια για το Σύμπλεγμα της Οζώδους Σκλήρυνσης

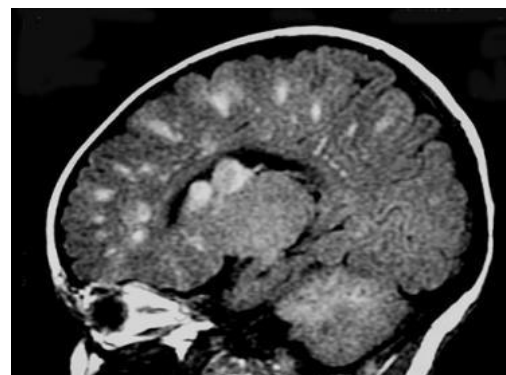
2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference

A. Γενετικά διαγνωστικά κριτήρια : μετάλλαξη TSC1 ή TSC2: σίγουρη διάγνωση

B. Κλινικά διαγνωστικά κριτήρια

Μείζονα χαρακτηριστικά

- ✓ Υπομελανωτικές κηλίδες (>3 , διαμέτρου τουλάχιστον 5mm)
- ✓ Αγγειοϊνώματα (>3) ή κεφαλικές ινώδεις πλάκες (προσώπου ή τριχωτού κεφαλής)
- ✓ Περιονύχια ινώματα (>2)
- ✓ Δερματικές κηλίδες σαγρέ
- ✓ Πολλαπλά αμαρτώματα αμφιβληστροειδούς
- ✓ Φλοιώδεις δυσπλασίες
- ✓ Υποεπενδυματικά οζίδια
- ✓ Υποεπενδυματικά γιγαντοκυτταρικά αστροκυττώματα (SEGAS)
- ✓ Καρδιακό ραβδομύωμα
- ✓ Λεμφαγγειομυώματωση (LAM)
- ✓ Αγγειομυολιπώματα (>2)



Αναθεωρημένα κριτήρια για το Σύμπλεγμα της Οζώδους Σκλήρυνσης

2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference

B. Κλινικά διαγνωστικά κριτήρια

Ελάχισονα χαρακτηριστικά

- ✓ Δερματικές βλάβες σαν κομφετί
- ✓ Εντυπώματα αδαμαντίνης (>3)
- ✓ Ινώματα ενδοστοματικά (>2) (ούλων ή χειλέων)
- ✓ Εντοπισμένη αχρωμία αμφιβληστροειδούς
- ✓ Πολλαπλές νεφρικές κύστεις
- ✓ Μη νεφρικά αμαρτώματα

Σίγουρη διάγνωση: 2 μείζονα χαρακτηριστικά ή 1 μείζον μαζί με 2 ή > ελάχισονα

Πιθανή διάγνωση: είτε 1 μείζον χαρακτηριστικό είτε 2 ή >ελάχισονα

Οζώδης Σκλήρυνση

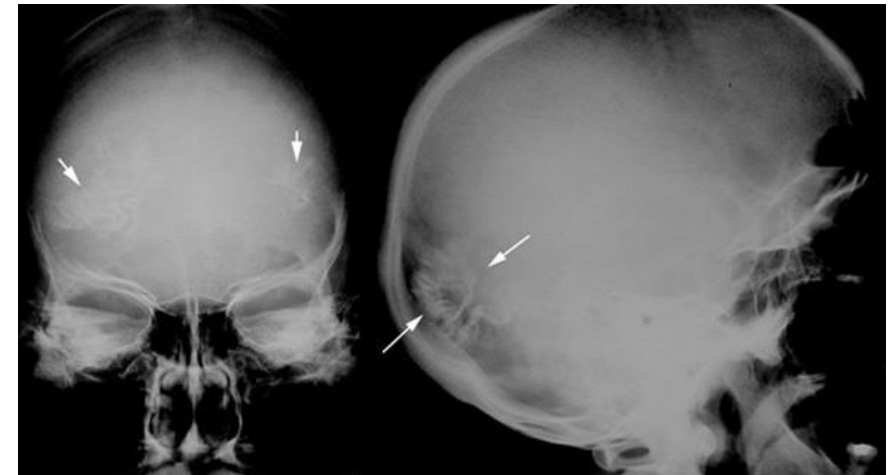
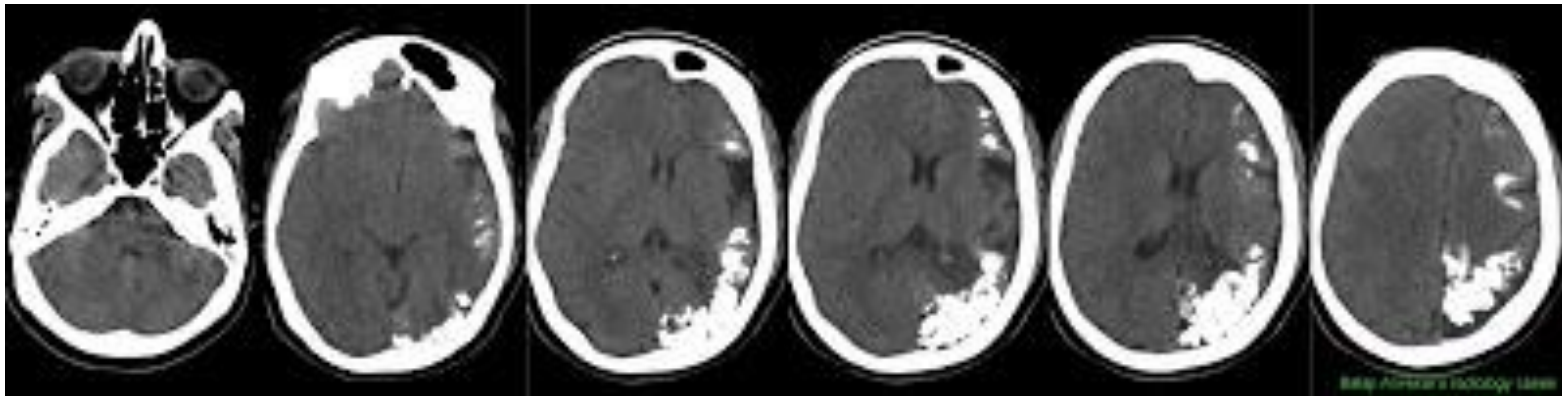
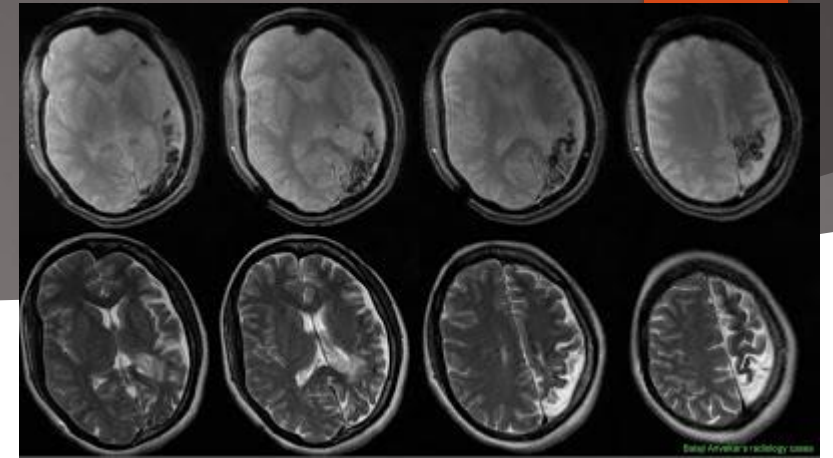
Important Areas of Annual Physical Examination in Patients with TSC

- Development (learning disabilities and cognitive impairment)
- Psychiatric assessment (aggression, ADHD, OCD, ASD)
- Head circumference (rapid increase might indicate SEGA or hydrocephalus)
- Visual acuity (screening for visual symptoms to suggest optic hamartoma)
- Renal function (blood pressure: increased risk of secondary hypertension, creatinine, BUN, GFR)
- Cardiovascular examination (arrhythmia)
- Pulmonary examination in adolescent girls (screen for exertional dyspnea and shortness of breath suggesting LAM)
- Dental examination (every 6 months) (defects in tooth enamel and intraoral fibroma)
- Skin examination (hypomelanotic macules, shagreen patch, facial angiofibromas)
- Focal neurologic symptoms or examination findings (cortical tubers)

Abbreviations: ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; ASD, autism spectrum disorders; BUN, blood urea nitrogen; GFR, glomerular filtration rate; LAM, lymphangioleiomyomatosis; OCD, obsessive-compulsive disorder; SEGA, subependymal giant cell astrocytoma; TSC, tuberous sclerosis complex.

Σύνδρομο Sturge-Weber





Σύνδρομο Sturge-Weber

Δέρμα:

- αγγείωμα προσώπου από τη γέννηση στον οφθαλμικό και στον κλάδο για την άνω γνάθο του τριδύμου νεύρου

Οφθαλμοί:

- γλαύκωμα στο 50% - 70% των παιδιών την πρώτη δεκαετία ζωής

ΚΝΣ:

- λεπτομηνιγγικό αγγείωμα συνήθως ετερόπλευρο
- σπασμοί στο 80% - 90% των ασθενών
- νοητική υστέρηση
- ημιπληγία στο 33%-50% των ασθενών



Ακράτεια χρωστικής Incontinentia pigmenti (IP)

Ακράτεια χρωστικής:

- σπάνια πολυσυστηματική διαταραχή
- 0,7 -100.000 πληθυσμού
- > 70% των ασθενών με IP φέρουν μεταλλάξεις του γονιδίου NEMO, στο χρωμόσωμα Xq28 (γνωστό και σαν IKBKG [inhibitor of kB kinase gamma] γονίδιο)
- κληρονομείται με το X-linked dominant manner: τα περισσότερα προσβεβλημένα παιδιά είναι θήλεα (θνησιγενή άρρενα)

Ακράτεια χρωστικής Incontinentia pigmenti (IP)

Οφθαλμοί:

- αφορούν το 20-30% των παιδιών: αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, απόφραξη αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς, συγγενή καταρράκτη και μικροφθαλμία

ΚΝΣ:

- στο 30% των ασθενών
- σπασμοί
- ψυχοκινητική καθυστέρηση
- αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Ακράτεια χρωστικής Incontinentia pigmenti (IP)

Criteria of Landy and Donnai

Proposed Diagnostic Criteria for Incontinentia Pigmenti

No Evidence of IP in a First-Degree Female Relative	Evidence of IP in a First-Degree Female Relative
<i>Major criteria</i> ^a Typical neonatal rash Typical hyperpigmentation Linear atrophic lesions	Presence of one or more of the following is suggestive of IP in a girl History or evidence of typical rash (eg, vesicles), hyperpigmentation, hairless streaks
<i>Minor criteria</i> Dental involvement Alopecia Abnormal nails/hair Retinal disease	Anomalous dentition Wooly hair Retinal disease

^aAt least one major criterion is necessary to make a firm diagnosis. The presence of minor criteria provided supportive evidence.
Abbreviation: IP, incontinentia pigmenti.

διάγνωση:

- μεταλλάξεις στο IKBKG γονίδιο

Υπομελάνωση Ito-Hypomelanosis of Ito (HI)



Υπομελάνωση Ito

Δέρμα:

- οι δερματικές αλλοιώσεις είναι γραμμοειδείς ή σπειροειδείς περιοχές υπέρχρωσης κυρίως στον κορμό, άκρα και κεφαλή με ενδιάμεσες περιοχές φυσιολογικής χροιάς-η κατανομή τους ακολουθεί τις εμβρυολογικές γραμμές του Blaschko
- εμφανίζονται στη γέννηση ή λίγο αργότερα-αλλάζουν σε πιο έντονη υπέρχρωση με την ηλικία
- αλωπεκία ή περιοχές με διαταραχές στη χρώση των μαλλιών

Οφθαλμοί:

- στραβισμός, καταρράκτης, εκφύλιση της ωχράς κηλίδας

Υπομελάνωση Ito

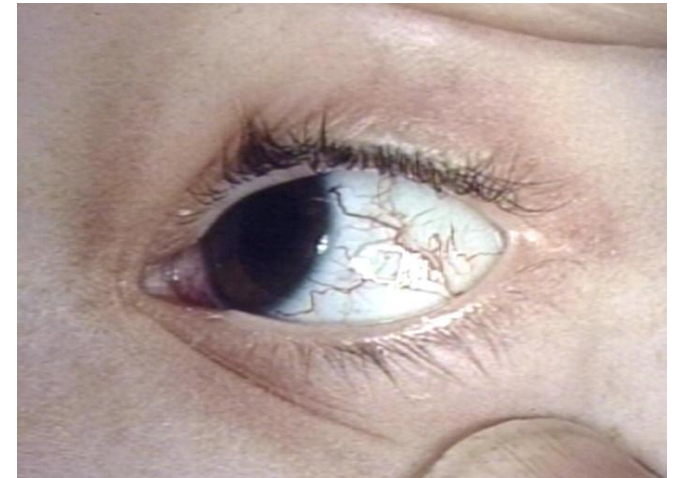
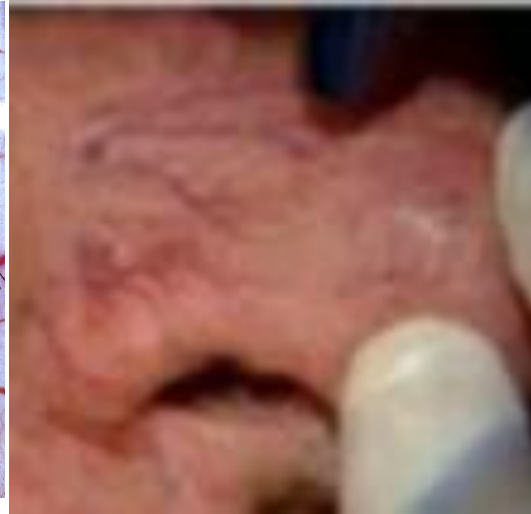
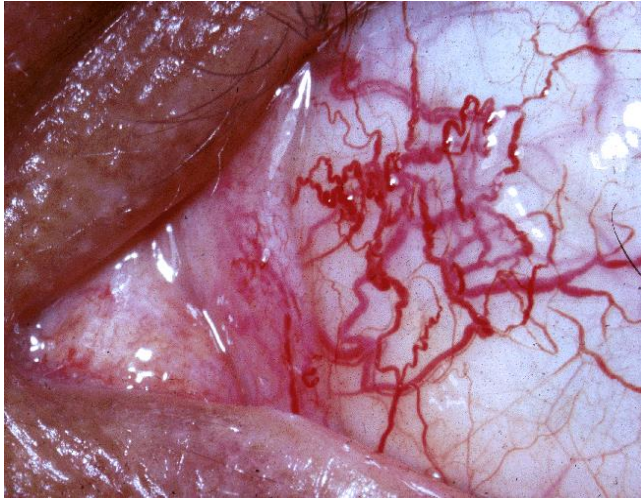
ΚΝΣ:

- στο 50%-75% των ασθενών
- σπασμοί
- ψυχοκινητική καθυστέρηση- αυτισμός
- υποτονία-μικρο ή μεγαλοκεφαλία
- συγγενείς δυσπλασίες εγκεφάλου: διαταραχές μετανάστευσης, ημιμεγαλεγκεφαλία, μικροεγκεφαλία και αγενεσία μεσολοβίου

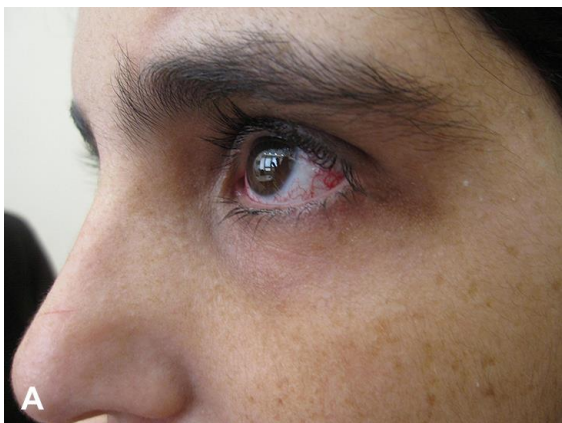
Ερειστικό σύστημα:

- κοντό ανάστημα, ασυμμετρία άκρων, σκολίωση, παραμορφώσεις θώρακα, αδρά χαρακτηριστικά προσώπου και ανωμαλίες δακτύλων

Ataxia-telangiectasia (A-T)

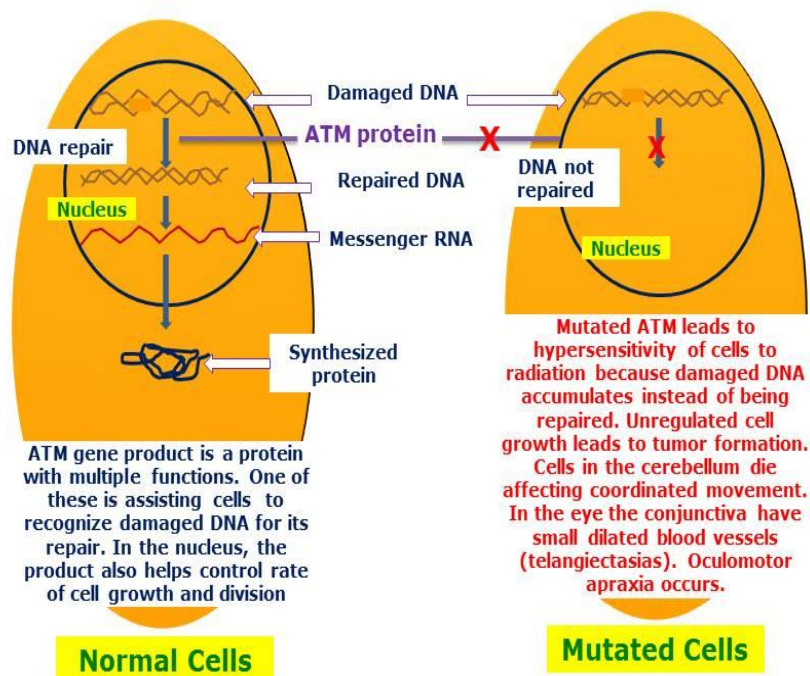


Ataxia-telangiectasia (A-T)



Ataxia-telangiectasia (A-T)

Ataxia-Telangiectasia Defective gene: ATM



I am NOT drunk

*My speech may be slurred
I may be clumsy
I may fall over
I may walk as if I'm drunk
I am not on drugs
I have a medical condition:*

Ataxia Telangiectasia

Ataxia-telangiectasia (A-T)

Ataxia-telangiectasia (A-T)

- είναι σπάνια διαταραχή που κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οφείλεται σε μεταλλάξεις στο ATM γονίδιο
- προϊόν του ATM γονιδίου είναι η μία πρωτεΐνη σερίνη/θρεονίνη κινάση
- μεταξύ των πολλαπλών λειτουργιών της είναι και ο έλεγχος του κυτταρικού κύκλου, η αποκατάσταση των διασπάσεων του DNA και η προστασία των χρωμοσωμακών άκρων
- χαρακτηρίζεται από προοδευτική νευρολογική σημειολογία

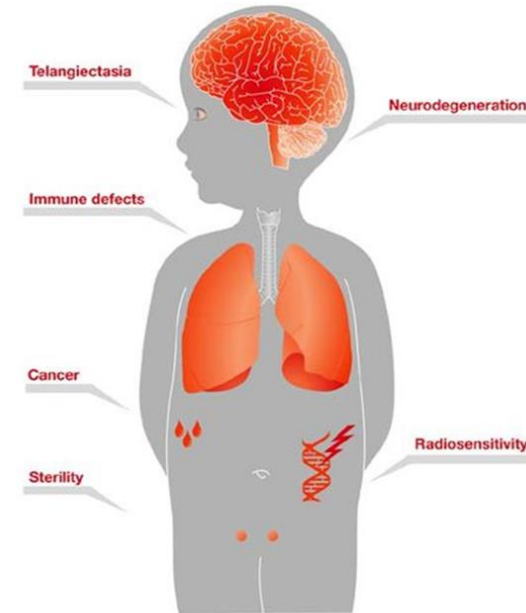
- ✓ αταξία
- ✓ ακτινοευαισθησία
- ✓ προδιάθεση για κακοήθειες
- ✓ ανοσοανεπάρκεια
- ✓ πρόωρη γήρανση
- ✓ οφθαλμικές τηλαγγειεκτασίες

Ataxia-telangiectasia (A-T)

Δέρμα

- οφθαλμικές ή άλλες τηλαγγειεκτασίες
- διαταραχές χρωστικής
- υπόχρωες ή και cafe-au-lait κηλίδες
- σμηγματορροϊκή δερματίτιδα
- μελανίζουσα ακάνθωση
- υπερτρίχωση
- δερματικά κοκκιώματα

ATM (ataxia telangiectasia mutated)



Symptoms of the disease ataxia telangiectasia. The ATM protein is involved in detecting DNA damage, especially double-strand breaks; interrupting (with the aid of p53) the cell cycle when damage is found; maintaining normal telomere length.

Σύνδρομο του Επιδερμικού Σπίλου



- ✓ 8 μηνών άρρεν βρέφος με γραμμικό σπίλο (γραμμές Blaschko) και ημιμεγαλεγκεφαλία από τη γέννηση
ασύμμετρη έκφυση οδόντων
σκολίωση
μεγάλο ένα δάκτυλο
Proteus syndrome was confirmed by AKT1 mutation

Σύνδρομο του Επιδερμικού Σπίλου



- ✓ 17 χρονών θήλυ με εκτενή συμμετρικό επιδερμικό σπίλο (γραμμές Blaschko)
- ✓ σκολίωση
- ✓ διαταραχές βάδισης
- ✓ FGFR3 mutation



- ✓ ενήλικας με επιδερμικό βρεγματο-κροταφικό σπίλο
- ✓ επιληψία
- ✓ νοητική υστέρηση
- ✓ αλωπεκία
- ✓ χορίδωμα οφθαλμικό
- ✓ ημιμεγαλεγκεφαλία

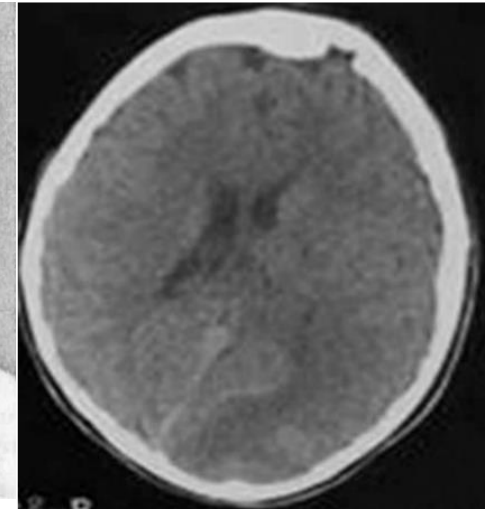
Σύνδρομο του Επιδερμικού Σπίλου



- ✓ βρέφος σμηγματογόνο γραμμικό σπίλο της μέσης γραμμής



- ✓ 9 μηνών θήλυ με σμηγματογόνο γραμμικό σπίλο της μέσης γραμμής
- ✓ επιληψία
- ✓ ημιμεγαλεγκεφαλία



- ✓ επιδερμικός σπίλος –συγγενή λιπωμάτωση
- ✓ επιληψία-νοητική υστέρηση
- ✓ ημιμεγαλεγκεφαλία

Σύνδρομο του Επιδερμικού Σπίλου

Φυσική ιστορία της νόσου

1863

- Von Baerensprung: “nevus unius lateris”

1968

- Solomon, Fretzin, and Dewald: “epidermal nevus syndrome” multisystemic, syndromic expression of this group of patients (Cloves, Solamen, Scalp, Proteus syndromes)

1978

- first case of hemimegalencephaly

2003-
2007

- Merks-Caux: μεταλλάξεις του PTEN γονιδίου (ογκοκατασταλτικό)

2011

- Lindhurst: μεταλλάξεις του AKT1 γονιδίου

2012

- Bygum: μεταλλάξεις FGFR3 γονιδίου

Σύνδρομο του Επιδερμικού Σπίλου (Epidermal nevus syndrome-ENS)

ΚΝΣ:

- επιληψία
- ψυχοκινητική καθυστέρηση
- εστιακή νευρολογική σημειολογία [ημιπάρεση, τετραπάρεση (σπαστική ή υποτονική)]
- ημιμεγαλεγκεφαλία

Ερειστικό σύστημα:

- ασυμμετρία άκρων
- σκολίωση, κυφοσκολίωση
- σκελετικές παραμορφώσεις κρανίου, θώρακα πλευρών, σπονδυλικής στήλης, πυέλου, ωμοπλάτης

Σύνδρομο του Επιδερμικού Σπίλου (Epidermal nevus syndrome-ENS)

Οφθαλμοί:

- στραβισμός
- μικρο-μακροφθαλμία, καταρράκτης
- κολοβώματα ίριδας, αμφιβληστροειδούς
- πάρεση οφθαλμοκινητικών νεύρων
- χοριδώματα, αιμαγγειώματα, φλοϊκή τύφλωση, νυσταγμός

Καρδιαγγειακό σύστημα:

- στένωση αορτής
- ανοικτός αρτηριακός πόρος
- ελλείμματα διαφράγματος

Σύνδρομο του Επιδερμικού Σπίλου (Epidermal nevus syndrome-ENS)

Νεφροί:

- πεταλοειδής νεφρός
- όγκος Wilms, νευροβλάστωμα
- στένωση νεφρικής αρτηρίας-υπέρταση
- υδρονέφρωση, στένωση πυελοκαλυκτικού

Άλλα συστήματα:

- διαταραχές οδόντων (ανώμαλη έκφυση, υποπλασία)
- δερματικά νεοπλάσματα, νεοπλάσματα ουροδόχου κύστεως
- κεντρική πρόιμη ήβη



Ευχαριστώ πολύ