

Ectrodactyilia, ectodermalis dysplasia, ajak- és száypadhasadék szindróma

Bartalis Krisztina dr.¹ ■ Kálmán Bernadette dr.^{2,3} ■ Kisely Mihály dr.¹

¹Vas Vármegyei Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Osztály, Szombathely

²Vas Vármegyei Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Molekuláris Orvoslás, Szombathely

³Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szentágotthai Kutatóközpont, Laboratóriumi Medicina Intézet, Pécs

Az ectrodactyilia (ujjak hiánya)–ectodermalis dysplasia–ajak- és száypadhasadék (ectrodactyly–ectodermal dysplasia–cleft lip/palate – EEC-) szindróma rendkívül ritka genetikai rendellenesség, amely autoszomális domináns öröklődést mutat, de szórványosan is előfordulhat. A szindróma nevében jelzett triász mellett más szervi elváltozás is jelentkezhet. Mind az ectodermalis, mind a mesodermalis szövetek érintettek lehetnek, és a szindróma klinikai megjelenése nagyon változó. A korai diagnózis és kezelés egyedülálló kihívást jelent a diagnosztikában és a gyógyításban részt vevők számára, de fontos szerepe van a szülők felkészítésében is. Közleményünkben egy sporadikus EEC-szindrómás betegünk esetét ismertetjük. A komplex fenotípus bemutatása és a rendkívül összetett orvosi beavatkozások ismertetése kapcsán összefoglaljuk a kórkép legfontosabb ismérveit, diagnosztikai és terápiás lehetőségeit, valamint a pontos genetikai verifikáció klinikai jelentőségét. A 3q28-as kromoszómarégióban található, EEC3-fenotípushoz köthető *TP63*-gén-mutációt teljesexom-szekvenálással azonosítottuk. A kóroki mutáció ismerete – megfelelő genetikai tanácsadás és modern fertilizációs módszerek által – lehetővé teszi, hogy a szindróma öröklődésének lehetőségét minimalizáljuk a beteg utódainál. Esetünk bemutatásával célunk felhívni a figyelmet egy ritka és súlyos szervi érintettséggel járó kórképre, melynek gyógyításában megfelelő életminőséget adó eredményt csak multidiszciplináris összefogással lehetett elérni.

Orv Hetil. 2023; 164(46): 1831–1837.

Kulcsszavak: EEC-szindróma, ectrodactyilia, ectodermalis dysplasia, ajak- és száypadhasadék, *TP63*-gén-mutáció

Ectrodactyly–ectodermal dysplasia–clefting (EEC) syndrome

The ectrodactyly–ectodermal dysplasia–clefting syndrome is an extremely rare genetic disorder that is inherited as an autosomal dominant trait, but can also occur sporadically. It is characterized by the triad of ectrodactyly (absence of fingers), ectodermal dysplasia and cleft lip and palate along with variable involvement of other organs. Both the ectodermal and mesodermal tissues may be affected resulting in a spectrum of phenotypes. Early diagnosis and treatment signify a unique challenge for those involved in the clinical management, while enable counseling and preparation of parents for the tasks ahead of them. In our report, we describe the case of a patient with sporadic EEC syndrome. In addition to the presentation of the complex phenotype along with the medical interventions, we summarize the most important characteristics of the disease, the diagnostic and therapeutic possibilities as well as the clinical significance of the accurate genetic verification. Using whole exome sequencing, we identified in the 3q28 chromosomal region a pathogenic mutation within the *TP63* gene previously linked to the EEC3 phenotypes. The knowledge of pathogenic mutation provides the means to prenatal diagnostics or *in vitro* fertilization methods that allows us to minimize the possibility of inheriting the syndrome in the patient's offspring. By presenting our case, we aim to draw attention to this rare and disabling disease that requires the high quality works of a multidisciplinary team capable of ensuring good quality of life for the patient.

Keywords: EEC syndrome, ectrodactyly, ectodermal dysplasia, cleft lip and palate, *TP63* gene mutation

Bartalis K, Kálmán B, Kisely M. [Ectrodactyly–ectodermal dysplasia–clefting (EEC) syndrome]. Orv Hetil. 2023; 164(46): 1831–1837.

(Beérkezett: 2023. augusztus 14.; elfogadva: 2023. augusztus 29.)

Rövidítések

ADULT = (acro–dermato–ungual–lacrimal–tooth) ectrodacty-
lia–kiterjedt szeplősödés–onychodysplasia–könnycsatorna–ano-
mália–hypodontia; AEC = (ankyloblepharon–ectodermal dys-
plasia–cleft lip and palate) ankyloblepharon–ectodermalis
dysplasia–ajak-, szájpadhasadék; DCR = dacryocystorhinostom-
ia; DNS = dezoxiribonukleinsav; EEC = (ectrodactyly–ecto-
dermal dysplasia–clefting) ectrodactyly–ectodermalis dyspla-
sia–ajak- és szájpadhasadék; PTE = Pécsi Tudományegyetem;
RHS = Rapp–Hodgkin-szindróma; SHFM = (split hand/split
foot malformation) hasadt kéz/hasadt láb malformáció; WES =
(whole exome sequencing) teljesexom-szekvenálás

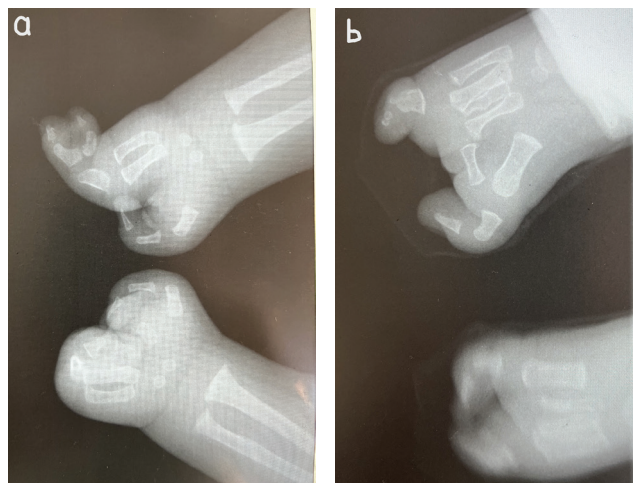
Betegünknel már magzati korban diagnosztizálták a multiplex fejlődési rendellenességet, ezért irányítottan centrumban történt a szülés. 7 éves koráig több mint 35 műtéti beavatkozáson és számtalan kórházi és ambuláns kezelésem esett át, de az általános iskolát már kortársaival együtt tudta elkezdeni.

Betegünk az anya második terhességéből (III/2/1) a 35. gestációs héten, spontán, Apgar 8–10-es pontszámmal, 2330 g súllyal született a Pécsi Tudományegyetem (PTE) Szülészeti Klinikáján. A családi anamnézis negatív. A már intrauterin – a várandósgondozás során – észlelt polyhydramnion és multiplex fejlődési rendellenesség miatt az újszülött kétnapos életkorban a PTE Gyermekklinikájának perinatalis intenzív osztályára került.

Fizikális statusából a kezek és a lábak strukturális eltérései (ectrodactyly: I. ujj megtartott, II–III. ujj hiányzik, IV–V. ujj syndactyliája), a kétoldali ajak-, fogléc- és szájpadhasadék, az ectodermalis dysplasia (száraz bőr, hiányos bőrfüggelék) és a rövid szemrés (blepharophimosis) emelhető ki (1. ábra, 2/a és 2/b ábra). A genetikai konzílium az ectrodactyly–ectodermalis dysplasia–ajak- és szájpadhasadék (EEC-) szindróma lehetőségét vetette fel, a kromoszómavizsgálat során normális karyotypust (46, XY) észleltek. A genetikai elváltozás pontos vizsgálatára akkor még nem volt lehetőség. A hasi ultrahangvizsgálat kétoldali hydronephrosist, hydrouretert írt le,



1. ábra | Kétoldali ajak- és szájpadhasadék, homárkéz. A képen pár hetes korában látható betegünk a veleszületett rendellenességekkel



2. ábra | Születés utáni röntgenfelvételek a végtagokról: a) kéz, b) láb

melynek háttérében kétoldali vesicoureteralis szűkületet valószínűsítettek. Mivel a kamerarenográfias izotópvizsgálat mindkét vesében megfelelő kiválasztást mutatott, a vese tehermentesítésére előbb percutan drént vezettek be, majd eredménytelenség miatt ureterocutaneostomát helyeztek fel. A kardiológiai vizsgálat során nyitott foramen ovale, bal-jobb sönt igazolódott. Az újszülött táplálása az egyénileg kialakított szájpadlemez (nem tudta használni) és a kiegészítő szondatáplálás ellenére igen nehéz volt, de súlyfejlődése elindult. A későbbiekben praemaxillaris 'molding'-ot javasoltak a hasadék szélességi progressziójának megakadályozására. A nyaki hypotonián kívül egyéb neurológiai eltérést nem találtak.

Az első ajakkorrektív műtétre a gyermek fél éves korában került sor a PTE Gyermekgyógyászati Klinikáján (3. ábra). Ekkor a középfül megfelelő szellőzése érdeké-



3. ábra | Ajakhasadék korrekciója utáni állapot. Kétoldali ajakhasadék-zárás utáni felvétel



4. ábra | Röntgenfelvételek a jobb lábról: a) műtét előtt (lateralis); b) műtét előtt (anteroposterior); c) műtét után (lateralis); d) műtét után (anteroposterior)

ben kétoldali dobhártya-tubusbeültetés is történt. Ezt megelőzően és követően is, számtalan uroinfekció miatt, folyamatos preventív *per os*, gyakran intravénás antibiotikumkezelésben is részesült a beteg. A lázas állapotok és az időközben fellépő anaemia miatt a tervezett műtétek többszöri halasztására volt szükség. Recidív légúti infekciók, asztma, tejfehérje- és latexallergia miatt allergológus és pulmonológus gondozta.

A gyermek 1 éves korában kétoldali ureter-neoimplantáció, majd 4 hónappal később a vesicocutaneostoma zárása, a pyeloureteralis junkció szűkületének korrekciója és egy ülésben fülészeti grommet (dobüregi szellőztető-tubus) ismételt kétoldali beültetése történt. Ez utóbbi ismétlésére a gyakori kilökődés miatt (mely valószínűleg a hyperkeratosisal volt összefüggésben) fél-egy évenként volt szükség, több mint 10 alkalommal.

Amikor a beteg 18 hónapos lett, megtörtént a szájpadzárás, majd 2 évesen ismét urológiai műtéten esett át: hólyagmegnyitást, vesicoureteralis reflux miatt jobb ureter-reneoimplantációt, bal ureterszűkület-bemetszést végeztek, állandó katétert kapott.

Egy évvel később bal oldali cryptorchismus (magas hereállás) és hydrokele, majd pár hónap múlva jobb oldali orchidopexia megoldására került sor. A penis chordectomiáját és a húgycső tágitását is elvégezték. Több ülésben hypospadiasis miatt húgycsőképzés, -plastica, -tágitás következett.

A folyamatos grommetbeültetés ellenére a középfül szellőzése így sem volt tökéletes. A gyermek első jobb oldali tympanoplasticájára (I. típus) 7 éves korában került sor. 8 éves korában hallókészülékkel is el kellett látni, hogy nyelvi fejlődése ne szenvedjen zavart. Ezt követően kétoldali felsőajak- és vestibulumplasticában részesült.

A krónikus könnycsatorna-gyulladás miatt már 9 éves korában jobb oldali dacryocystorhinostomia (DCR) végzésére kényszerültünk, azonban a fiatal életkorban tapasztalható kooperációs nehézségek és a szűk anatómiai viszonyok miatt a posztoperatív synechiolysis korlátozott

volt, így az orrban összenövések alakultak ki, melyeket később újabb műtéti beavatkozások során oldottunk meg.

A láb korrekciója a gyermek 12 éves korában történt az ortopédiai osztályon, ennek során a II. lábujj alapperccének 90 fokos deviációjavítását és az I–II. metatarsusfejese közé ékelődött számfeletti csont eltávolítását, valamint az I. metatarsus korrekciós osteotomiáját és csavaros osteosynthesisét végezték el (4/a, 4/b, 4/c és 4/d ábra).

A kéz korrekciójára nem volt szükség, finommotorikája és funkciója szinte teljes volt (a gyermek hímezni is tudott) a deformitás ellenére is (5/a és 5/b ábra).

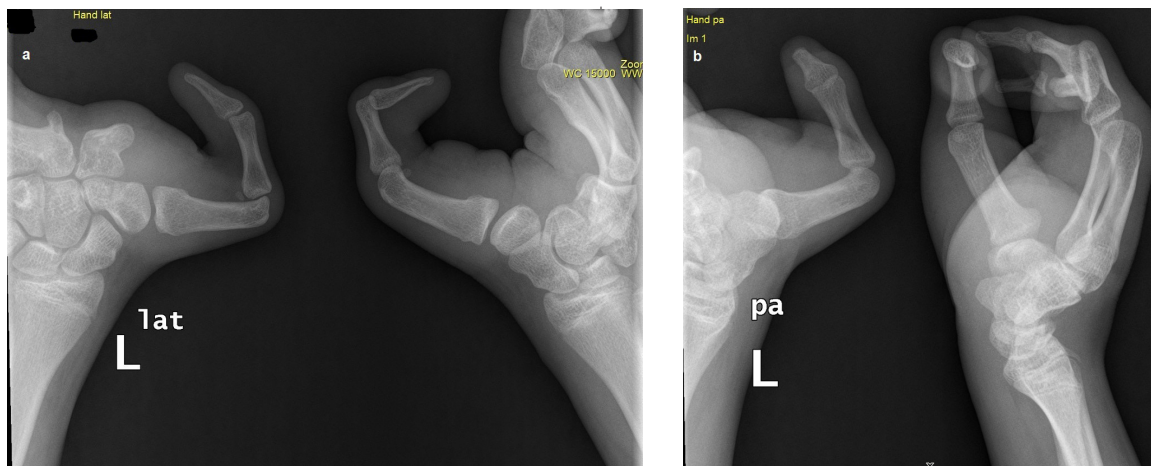
Pár hónappal később az orrsövény deviációját korrigáltuk (mivel a szűk viszonyok miatt nem lehetett hozzáférni a bal orrfélhez), és bal oldali DCR-műtétet végeztünk.

Mindeközben kis betegünk élte a kamaszok természetes, aktív életét, így jobb alkartörést, majd jobb könyök-táji törést is szenvedett.

A folyamatosan váladekozó bal fül miatt tympanoplastica történt. Cholesteatomát (hám/gyöngy daganat) találtunk, mely destruálta a hallócsontokat, csupán a stapestalp volt intakt. Fél év múlva az ellenőrzés során talált cholesteatomaresiduumot eltávolítottuk, de a hallócsontláncolatot egyelőre nem rekonstruáltuk, míg jobb oldalra ismét grommetet helyeztünk be. Fél év múlva a jobb középfülből is cholesteatomát távolítottunk el, mely a bal oldalihoz hasonlóan elpusztította a hallócsontláncolatot (6. ábra).

Fél év elteltével a szájszűkület csípőlapátból vett autológ spongiosával bal oldali alveolaris spongiosaplasticát, fogléc-korrekciót végeztek, egy év múlva ugyanilyen műtét történt a jobb oldalon is. Így lehetővé vált a fogszabályozó kezelés, mely szintén kihívásokkal teli, egyéni megoldást kívánt.

A kóroki genetikai elváltozás azonosítására 2022-ben nyílt lehetőség. A beteg és mindkét szülő DNS-mintájának molekuláris genetikai vizsgálata teljesexom-szek-



5. ábra | Kézröntgenfelvételek 15 éves korban: a) laterális; b) anteroposterior



6. ábra | A középfül CT-felvétele. A sziklacsontfelvételen a jobb oldali destruált hallócsontokat körülveszi a cholesteatomamassza
CT = komputertomográfia

venálással (whole exome sequencing – WES) történt kórházunk Molekuláris Orvoslás részlegének és a PTE Szentágotthai Kutatóközpontjában működő Magyar Genomikai és Bioinformatikai Központnak, valamint az iBioScience Ltd. cégnek az együttműködésében. A könyvtárkészítés az xGen DNA Library Prep Kit (Integrated DNA Technologies Inc., IDT, Coralville, IA, USA) felhasználásával történt, mely röviden a DNS enzimatis fragmentálás, a fragmensvégjavítás, az adapterligálás és az amplifikáció lépéseit foglalta magában. Majd a könyvtárak hibridizálása következett az xGen Exome v2 Panel Probes (IDT) használatával az exom kinyerése céljából. Az exom szekvenálása pedig – a megfelelő minőségi és mennyiségi ellenőrzést követően – a NovaSeq 6000 (Illumina Inc., San Diego, CA, USA) készüléken történt. A bioinformatikai elemzések a *TP63*-gén heterozigóta formában jelen lévő, domináns, pato-

génvariánsát (NM_003722.5:c.935G>T, NP_003713.3:p.C312F) azonosították a probandban, mely nem volt jelen a biológiai szülők egyikében sem, így *de novo* formában jelent meg a betegben. A jelzett variáns a génnek a patogén mutációkkal gyakran érintett régiójában, funkcionálisan a DNS-kötő doménben alakult ki. A heterozigóta patogén/valószínűleg patogén *TP63*-variánsok az EEC3-fenotípushoz köthetők. A beteg minden utódja 50%-os eséllyel örökölheti a variáns.

Összességében betegünk kezeléséhez, gyógyításához neonatológus, nefrológus, kardiológus, gyermekbész, ajak- és szájpadasadék munkacsoport, szájszész, fogorvos, fül-orr-gégész, logopédus, fejlesztő pedagógus, pulmonológus, allergológus, pszichológus, továbbá molekuláris, valamint klinikai genetikus team koordinált, szoros együttműködésére, kitartó munkájára volt szükség. Ennek köszönhetően betegünk értelmes, vidám és jól szocializált fiatalember, aki gimnáziumi osztályába gond nélkül beilleszkedett, társaival, tanáraival jó kapcsolatokat ápol, akadémiai teljesítménye jó–kiemelkedő szinten van, jövőre fog érettségizni, és tervezi egyetemi továbbtanulását. A genetikai tanácsadás során felhívtuk a szülők figyelmét annak fontosságára is, hogy betegünk családtervezés előtt feltétlenül részeshüljön megfelelő szülészeti genetikai tanácsadásban.

1. táblázat | Az EEC-szindróma kardinális és egyéb tünetei

Az EEC-triász tünetei	Egyéb (urogenitalis, fülészeti, kardiológiai) tünetek
<ul style="list-style-type: none"> – Ectrodactylia: homárkéz, rákollóláb – Ectodermalis dysplasia: száraz bőr, hiányos bőrfüggelékek, blepharophimosis, deformált fogak, hipopigmentáció, könnycsatorna-elzáródás – 'Cleft': kétoldali ajak-, fogléc- és szájpadasadék 	<ul style="list-style-type: none"> – Vesicoureteralis szűkület, hydronephrosis, hydroureter, cryptorchismus, hydrokele, orchidopexia, hypospadiasis – Fülkürtműködési zavar, következményes cholesteatoma, vezetékes és idegi halláscsökkenés – Nyitott foramen ovale, bal-jobb sönt

EEC = ectrodactylia–ectodermalis dysplasia–ajak- és szájpadasadék

Megbeszélés

Betegünk kórtörténetének ismertetése kapcsán bemutatuk az EEC-szindróma klinikai spektrumának egy jellegzetes megnyilvánulását, melyben az indextünetek komplex urogenitalis és fül-orr-gégészeti elváltozásokkal is társultak (1. táblázat). Míg magas szintű műtéti beavatkozások sorozata (7. ábra) korrigálta a komplex fejlődési zavarok szervi megnyilvánulásait, és eredményezett egy jól funkcionáló, teljes életre képes fiatalembert, a kóroki genetikai elváltozás azonosítása biztosítja majd számára a mutáció átadódásának potenciális kivédését és az egészséges utódlást.

Az EEC-szindróma rendkívül ritka genetikai rendellenesség, amely autoszomális domináns módon öröklődik, ám *de novo* mutáció következtében, mint esetünkben, szórványosan is előfordulhat. A betegséget először Martens és Eckoldt írta le 1804-ben, míg az EEC-szindróma kifejezést Rüdiger és munkatársai javasolták 1970-ben [1]. Az ujjak hiánya (ectrodactylia), az ectodermális dysplasia és az ajak-, szájpadasadék (cleft) triász mellett, mint esetünkben is, változatos és különböző súlyosságú szervi érintettség tapasztalható. Mind az ectodermális, mind a mesodermális szövetek érintettek lehetnek [2]. Nincs különbség a nemi megjelenésben, és körülbelül ugyanannyi sporadikus esetet írtak le, mint családi halmozódást.

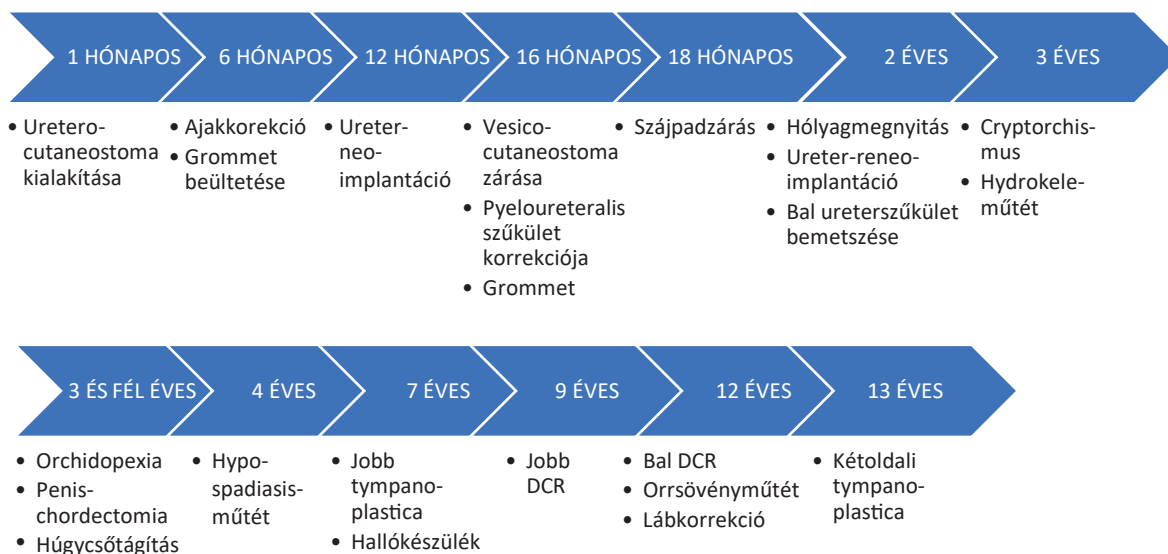
Három különböző génlókuszu EEC-típust különíthetünk el: EEC1 (MIM 129900), melyet a 7q11.2-q21.3-as lókuszhhoz kötöttek; EEC2 (MIM 602077), melyet a 19. kromoszómához kötöttek, és később beolvasztották az EEC3-ba (MIM 604292); és EEC3 (MIM 604292), melyet a 3q28-as lókuszhhoz kötöttek, és először egy holland családban írták le [3]. A mai napig azonban csak a 3q28-as lókuszban található *TP63*- (tumorszuppresszor)

gént azonosították, melynek elváltozásai elsősorban 'missense' (vagyis aminosavszekvencia-változást okozó) mutációk, és a klasszikus EEC-szindrómás esetek 90–98%-ért felelősek [4]. E mutációk a fehérjetermék, a p63 DNS-kötő doménjét érintik, mint ahogy esetünkben is. A fehérje más részeinek mutációi járulékos klinikai megjelenési formákat okozhatnak.

A *TP63*-gén kódolja a p63-tumorproteint, mely a p53-családba tartozó transzkripciós faktor. A p63, az epidermalis differenciálódás, a bőr és általában az ectodermális szövetek differenciálódásának fő szabályozója. A *TP63* két fő izoformát kódol alternatív promoterek által (TAp63 és Δ Np63). A Δ Np63 részt vesz számos funkcióban a bőr fejlődése során, valamint a felnőtt ősz/progenitor sejtek szabályozásában. Ezzel szemben a TAp63 a leginkább apoptotikus funkcióval bír, és újabb kutatások szerint a petesejtek integritásának megőrzéséért felelős. A közelmúltban két új funkciót tulajdonítottak a TAp63-nak: a szívfejlődésben és a korai öregedésben is szerepet játszik [5].

A *TP63*-génben eddig legalább 42, fenotípust okozó mutációt fedeztek fel, melyek jelentős része malformációs szindróma. Ám a génnek onkológiai vonatkozásai is vannak. A kórszövettanon használatos p63-immunfestés segít a fej-nyak laphámsejtes carcinomák szövettani differenciáldiagnosztikájában, a prosztataadenocarcinoma és a jóindulatú prosztataszövet megkülönböztetésében.

A malformációs szindrómákra különösen jellemző az ajak- és/vagy szájpadasadék, ritka ectodermális rendellenességek, amelyek epidermalis szerkezeti eltéréseket és szemfelszíni betegségeket okoznak. A *TP63*-gén mutációjánál az EEC-szindrómán kívül a kezek és a lábak centrális redukciós hibája (ectrodactylia), hasadt kéz/láb vagy homárkéz/rákollóláb külön is előfordulhat [6].



7. ábra Orvosi beavatkozások a beteg 1 hónapos és 13 éves kora között. Az ábra leegyszerűsítve mutatja, milyen műtéti beavatkozásokon esett át betegünk 13 éves koráig

DCR = dacryocystorhinostomia

Az ectrodactylia vagy a 'split hand/split foot' malformáció (SHFM) szigorú definíció szerint a végtagok központi sugarainak veleszületett hiánya, mely gyakran fordul elő syndactyliával kombinálva. Eredetileg 1770-ben dokumentálták a guyanai indiánok törzsénél [7]. Ennek az állapotnak a pontos kóroka nem ismert, de több genetikai tényező is szerepet játszhat. Szintén TP63-mutációhoz köthető az ankyloblepharon–ectodermalis dysplasia–ajak-, szájpadasadék (AEC-) vagy Hay–Wells-szindróma; 'acro–dermato–ungual–lacrima–tooth' (ADULT-) szindróma; végtag-amló szindróma; Rapp–Hodgkin-szindróma (RHS); és orofacialis hasadék szindróma [5]. Klinikai szempontból az EEC két formáját különböztetik meg: ajakhasadék szájpadasadékkal vagy a nélkül és szájpadasadék önmagában [8].

Az ectodermalis dysplasiák az öröklött rendellenességek nagy, heterogén csoportja, melyek embrionális ectodermából származó két vagy több szövet fejlődésének elsődleges rendellenességeit foglalják magukban. Ilyen szövetek a haj, a fogak, a fogzománc, a körmök, a bőr, a külső elválasztású mirigyek (verejték-, faggyú-, könny- és nyálmirigyek), a szemlencse. Időnként más embrionális csíralemezéből származó szövetek (neuroectoderma, mesoectoderma) fejlődése is zavart szenved [9]. A hibák bármely kombinációját, mely egynél több ilyen elváltozást tartalmaz, ectodermalis dysplasiaként kell leírni. Azok a betegségek, amelyeknél csak egy szerkezeti eltérés van, nem nevezhetők ectodermalis dysplasiának. A rendellenes kombinációk listája hosszú, több mint 150 szindrómát különítenek el [10]. Az EEC-szindrómában a betegek bőre világos, hipopigmentált, gyakran hyperkeratoticus, hiányozhatnak a verejtékmirigyek (hypohidrosis), a szőrzet fejletlen lehet. A könnymirigyek, a könnycsatornák atresiját és a Meibom-mirigyek rendellenes fejlődését figyelték meg, mely túlzott könnyezéshez és/vagy rendkívül száraz szemhez, dacryocystitishez vezethet. Ez a szemhéj, a szaruhártya, a kötőhártya krónikus gyulladásával jár, ami hosszú távon a szaruhártya erózióját okozza, és a kötőhártya megvastagodhat, rá nőhet a corneára. A lencse esetleges érintettsége miatt szürke hályog alakulhat ki, ezért rendszeres szemészeti gondozásra van szükség [11]. A betegséghez szintén társulhat fényérzékenység (fotofóbia).

A fogléc fejlődési rendellenessége, az ajak- és szájpadasadék, az arcdysmorphismus miatt a fogak hiányozhatnak, kisebbek vagy deformáltak is lehetnek. Choanal atresia is előfordulhat. A metszőfogak az átlagosnál keskenyebbek, és formájuk ceruzahegyre hasonlít. A fülkagylók általában csökevényesek, és a hasadékból adódóan a páciensek vezetési ± sensorineuralis halláskárosodásban is szenvednek, így a rendszeres fülészeti kezelések is elengedhetetlenek. Társuló tünetek az urogenitalis problémák (vesemedence-tágulat, hiányzik az egyik vagy mindkét vese, ureter- és húgyhólyagproblémák), a krónikus/visszatérő légúti fertőzések, melyek további szakmák bevonását teszik szükségessé. Betegünkönél is megjelentek részlegesen e kísérelő elváltozások.

Noha a betegségnek a kéz- és lábhasadék, az ajak-, szájpadasadék és a különféle ectodermalis szervek rendellenessége a három kardinális jellemzője, a tünetek súlyossága (expressziója) eltérő az egyének között, és nem feltétlenül jelentkeznek egyszerre. Ez a változatosság meghatározza a betegség egyéni prognózisát. Például a hypohidrosis is lehet a betegség egyik domináns jellemzője. Ilyenkor mindig fennáll az életveszélyes túlmelegedés veszélye, a csökkent izzadás miatt a szervezet nem tudja hatékonyan szabályozni a testhőmérsékletet. A külső környezeti hatások vagy intenzív fizikai aktivitás következtében kialakult maghőmérséklet-emelkedés letális következményekkel járhat.

A szellemi fejlődési, mentális problémák nem jellemzői a betegségnek, művészek, sportolók is ismertek az EEC-szindrómások körében (például Francesca Jones, teniszese, Anglia).

A betegség pontos előfordulása és prevalenciája nem ismert. Az Egyesült Államokban kevesebb mint 50 000 ember szenved ebben a betegségben [12]. A PubMed-ben alig több mint 300 eset leírása szerepel, köztük egy magyar publikáció [8]. Mivel azonban a klinikai kép nagymértékben változó, elképzelhető, hogy a be nem jelentett betegek száma ennél nagyobb. Bár a szindrómát képező mindhárom defektus gyakrabban fordul elő különálló entitásként, úgy tűnik, hogy egy egyénben mindhárom anomália együttes előfordulása nagyon ritka, egyes szerzők szerint körülbelül 1,5/100 millió [7].

A Semmelweis Egyetem Fogpótlástani Klinikájának munkacsoportja 2022-ben publikálta egy EEC-szindrómás betegük esetét [8]. Az alsó állkapocsra teleszkópos fogsort készítettek a beteg digitális lenyomata alapján. Az eset érdekessége, hogy a veleszületett rendellenességek és a korlátozott szájnyitás miatt a lenyomat intraorális szkannerrel készült, majd a teleszkópok digitális modellre történő tervezése után szelektív lézeres szinterézéssel alakították ki a teleszkópokat.

Következtetés

Az EEC-szindróma prognózisa általában nagyon kedvező, a várható élettartam nem csökken. Ritkán azonban végzetes komplikációk léphetnek fel. Urológiai rendellenességek esetén a recidiváló uroinfekciók, a facialis rendellenességek miatti állandó felső légúti infekciók, ritkán szeptikus állapotok főként kisgyermekkorban igényelnek gyakori antibiotikumkezelést, orvosi ellátást. Az érintettek többsége halláskárosodásban is szenved, fülészeti, audiológiai, logopédiai gondozásuk elengedhetetlen. Ezenkívül folyamatos szemészeti kezelésre van szükség a szürke hályog vagy a szaruhártya-hegesedés megelőzése céljából. Noha a várható élettartam majdnem normális, a sok szembetűnő rendellenesség miatt gyakran csökken az önértékelés, az életminőség. Egyes esetekben ez pszichológiai problémákhoz és társadalmi kirekesztéshez vezethet. Az ilyen betegek fizikai, pszichológiai és társadalmi integrációjának javításához multidiszciplináris

megközelítés szükséges. A korai diagnózis és kezelés egyedülálló kihívást jelent a gyógyításban részt vevők számára, de fontos a tanácsadásban és mind a szülők, mind az orvosi háttér felkészülésében.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: B. K.: A kézirat első verziójának elkészítése. K. B.: A kézirat áttekintése, tartalmi és nyelvi szerkesztése, a genetikai tartalom kibővítése. K. M.: A betegdokumentáció összegyűjtése és a kézirat szerkesztése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A teljesexom-szekvenálás az iBioScience Ltd. és a Pécsi Tudományegyetem Szentágotthai Kutatóközpontjában működő Magyar Genomikai és Bioinformatikai Központ, valamint a Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Molekuláris Orvoslás együttműködésének keretében történt. Egyben köszönjük *dr. Kiss Zsuzsának* a klinikai közreműködést.

Irodalom

- [1] Rüdiger RA, Haase W, Passage E. Association of ectrodactyly, ectodermal dysplasia and cleft lip-palate. *Am J Dis Child.* 1970; 120: 160–3.
- [2] Roelfsema NM, Cobben JM. The EEC syndrome: a literature study. *Clin Dysmorphol.* 1996; 5: 115–127.
- [3] Celli J, Duijf P, CJ Hamel BC, et al. Heterozygous germline mutations in the p53 homolog p63 are the cause of EEC syndrome. *Cell* 1999; 99: 143–153.
- [4] Grange DK. Ectodermal dysplasias. Chapter148. In: Rimoin D, Pyeritz R, Korf B. (eds.) *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics.* 6th ed. Elsevier, Amsterdam, 2013; pp. 1–26.
- [5] Wikipedia. TP63. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/TP63> [accessed: Aug 10, 2023].
- [6] Czeizel AE, Vitéz M, Kodaj I, et al. An epidemiological study of isolated split hand/foot in Hungary, 1975–1984. *J Med Genet.* 1993; 30: 593–596.
- [7] Bharati A, Navit S, Khan S, et al. Ectrodactyly-ectodermal dysplasia clefting syndrome: a case report of its dental management with 2 years follow-up. *Case Rep Dent.* 2020; 2020: 8418725.
- [8] Török G, Saláta J, Ábrám E, et al. Prosthetic rehabilitation of a patient with ectrodactyly-ectodermal dysplasia-cleft lip/palate syndrome through a hybrid workflow: a case report with 2-year follow-up. *Spec Care Dentist.* 2023; 1–7. Available from: <https://doi.org/10.1111/scd.12826> [accessed: Aug 10, 2023].
- [9] Koul M, Dwivedi R, Upadhyay V. Ectrodactyly-ectodermal dysplasia clefting syndrome (EEC syndrome). *J Oral Biol Craniofac Res.* 2014; 4: 135–139.
- [10] Garagiola U, Maiorana C, Ghiglione V, et al. Osseointegration and guided bone regeneration in ectodermal dysplasia patients. *J Craniofac Surg.* 2007; 18: 1296–1304. Erratum: *J Craniofac Surg.* 2008; 19: 871.
- [11] Novelli F, Ganini C, Melino G, et al. p63 in corneal and epidermal differentiation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2022; 610: 15–22.
- [12] Genetic and Rare Diseases Information Center. Public health challenges of rare diseases. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/> [accessed: August 10, 2023].

(Bartalis Krisztina dr.,
Szombathely, Markusovszky u. 5., 9700
e-mail: bartaliskriszti@gmail.com)

„*Bona comparat praesidia misericordia.*”
(A könyörület megfelelő védelmet biztosít.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)