



Nörofibromatosis ile karışan Hastalıklar

Dr Hüseyin Per

Erciyes Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bölümü



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
ADANA DE. TURGUT BOYAN
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

2. DOĞU AKDENİZ
NÖROKÜTAN HASTALIKLAR GÜNLERİ
NÖROFİBROMATOZİS
SEMPOZYUMU
29 - 30 EYLÜL 2017

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ - KIPLA SAĞLIK YERLEŞKESİ
Tel : 0 327 344 44 44 | Faks : 0 327 344 44 45
Kırsal Köprülü 191. Cad. No: 37150 0000 Yüreğir / Adana

327 28 61
www.baskentuniv.edu.tr



Nörofibromatosis Tip1 (NF1) Ayırıcı Tanı

- NF1'in kafe-au-lait makul (CLAM) ya da diğer bazı klinik bulgularını gösterebilen, ancak NF1 olmayan 100'ün üzerinde kalıtsal hastalık bulunmaktadır.
- NF'in en sık karıştığı grup hastalıklar diğer NF'ler ve RASopatiler denilen Nöro-Kardiyak-Fasiyo-Kutanöz hastalık grubudur.

Nörofibromatozis-I'in Ayırıcı Tanısı

Nörofibromatozisin diğer formları

Segmental/mozaik NF-I
Watson sendromu
Nörofibromatozis-II
Schwannomatosis
Otozomal dominant multipl café au lait lekeleri, tek başına

NF-I ile karışan pigmente maküllerle giden klinik durumlar

RASopatiler
Nörokutanöz melanozis
Peutz-Jeghers sendromu
Piebaldizm
Mc Cune Albright Sendromu
CMMRD Sendromları

Ferner; Journal of Medical Genetics 2007

Lokalize aşırı büyüme sendromları

Klippel-Trenauny-Weber sendromu
Proteus sendromu

Nörofibromalarla karışan tümörler

Lipomatozis
Fibromatozis
Multipl endokrin neoplazi tip 2B
Banayan Riley Ruvalcuba Send

Ruggierei; Neurology 2001

RASopatiler

- Sinir Sistemi, kardiyovaskuler sistem ve cildi ilgilendiren dismorfik yüz özelliklerine neden olan bir grup hastalıktır.
- Nörofibromatosis, Noonan, LEOPARD, Kardiyofasio- kutanöz sendrom, Costello sendromu ve Legius sendromu
- 1 yada 2 CALM 9-31% olguda NS, CFC, CS hastalıklarında görülmektedir.

RASopatiler

- Bu hastalık grubundan sorumlu genlerin her biri RAS-MAPK (mitojenlerle aktive olan protein kinazlar) sinyal yolağının bir bileşenini kodlar.
- RAS-MAPK yolağının elemanlarının oluşturduğu RAS proteinleri karmaşık hücre içi sinyal ağının çok merkezi üyeleridir. Hücrenin gelişimsel süreçlerinde çok önemli role sahiptirler.
- RAS-MAPK yolağından pek çok tümör oluştuğu bilinmektedir.

RASopatiler

- Prevalansı 1/700-1250 .
- Noonan ve NF1 sık görülmeleri ve komplikasyonları nedeniyle en iyi bilinen RASopatilerdir.
- Bütün bu hastalıklar için altta yatan ortak patogenetik temel aydınlatılmış olup bu hastalık grubu RASopatiler olarak adlandırılmıştır.

RASopatiler

- Klinik, yaş gruplarına göre değişkenlik gösterir.
- Yüksek penetranslı otozomal dominant kalıtım özelliği gösterirler. Bu hastalık grubundan sorumlu genlerin her biri, hücresel işlevlerde çok büyük önemi olan RAS-MAPK yolağının bir bileşenini kodlar.
- Çocukluk çağı kanserlerine eğilim, kalp hastalıkları, büyüme ve gelişme ile ilgili sorunlar prognostik öneme sahiptir.

Bos; Cancer Res 1989, Schubert; Nat Rev Cancer 2007

Nöro-kardiyo-fasiyo-kutanöz hastalıkların temel klinik özellikleri.

Özellik	Noonan	Leopard	NF1	Legius	Costello	CFC
Makrosefali	+	+	+	+	+	+/-
Boy kısalığı	+	Nadir	+/-	Nadir	+	+
Gelişme geriliği	Nadir	Nadir	+/-	Nadir	+	++
Konjenital kalp hastalığı	+	+	Nadir	Nadir	+	+
Kutanöz özellikler	+/-	+	+	+	+	+
Sensörinöral işitme kaybı	Nadir	+	Nadir	-	Nadir	Nadir
Beslenme güçlüğü	+/-	+/-	Nadir	-	+++	+++
Tümör riski	+	-	+	-	+	-

Utine E, RASopatiler, Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2011;7:92-98

NOONAN Sendromu

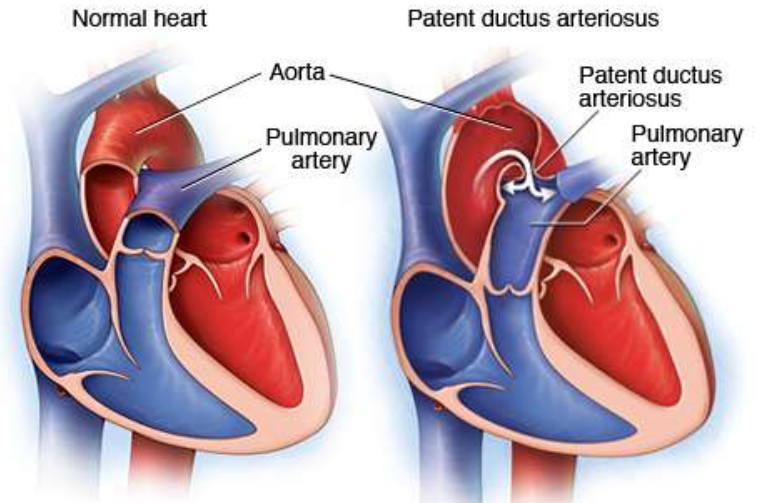
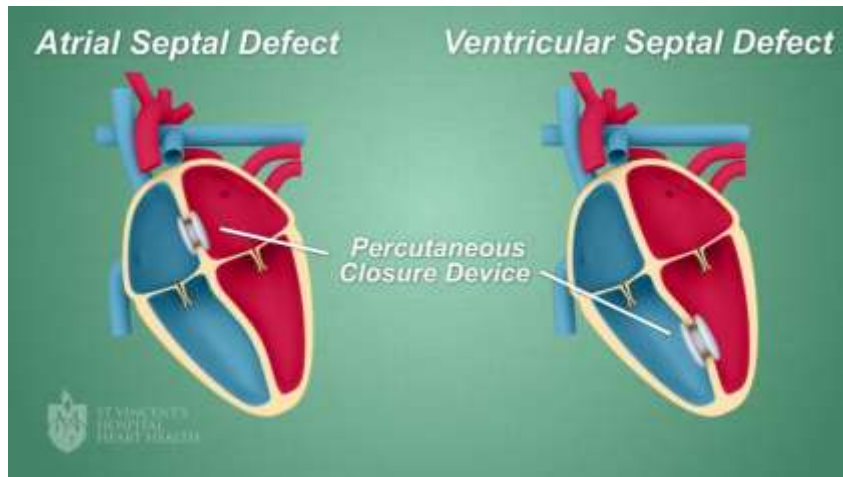
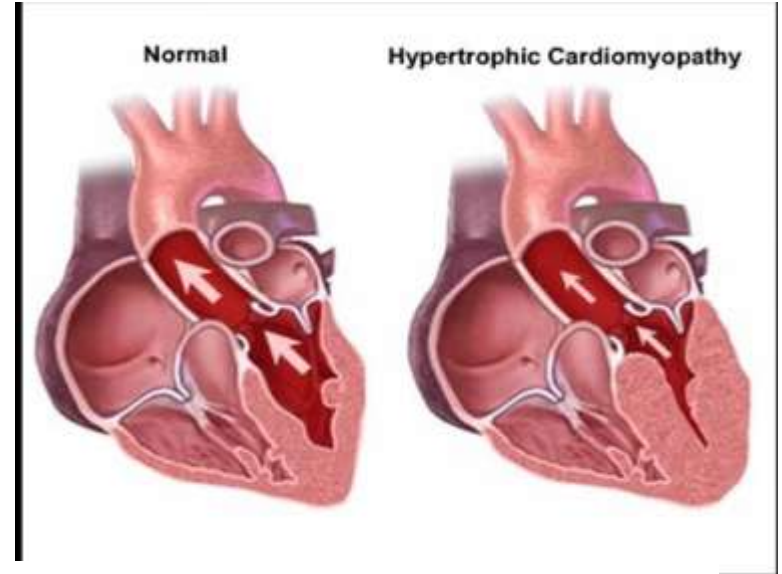
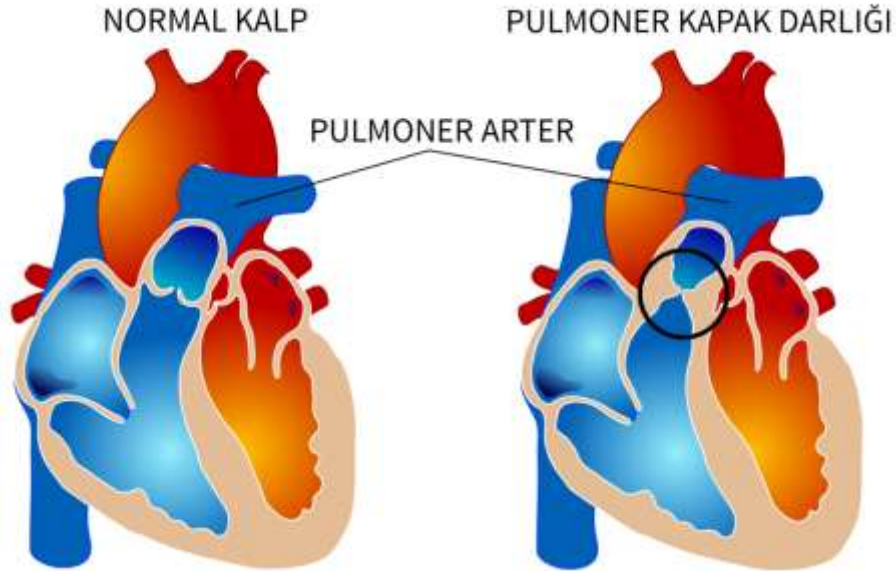
- Noonan sendromu ilk defa 1968 yılında tanımlanmıştır.
- Bu sendrom otozomal dominant olarak kalıtılır ve 1/1500-1/2500 doğumda görülür.
- Klinik olarak yüzde sendroma özgü değişiklikler, boy kısalığı, yele boyun, göğüs deformitesi, konjenital kalp defektleri, kriptorşidizm, öğrenme güçlükleri ile tanı konulmaktadır.
- PTPN11 mutasyonları bildirilmiştir.

Boy kısalığı

- % 83 oranında



Kalp Anomalileri



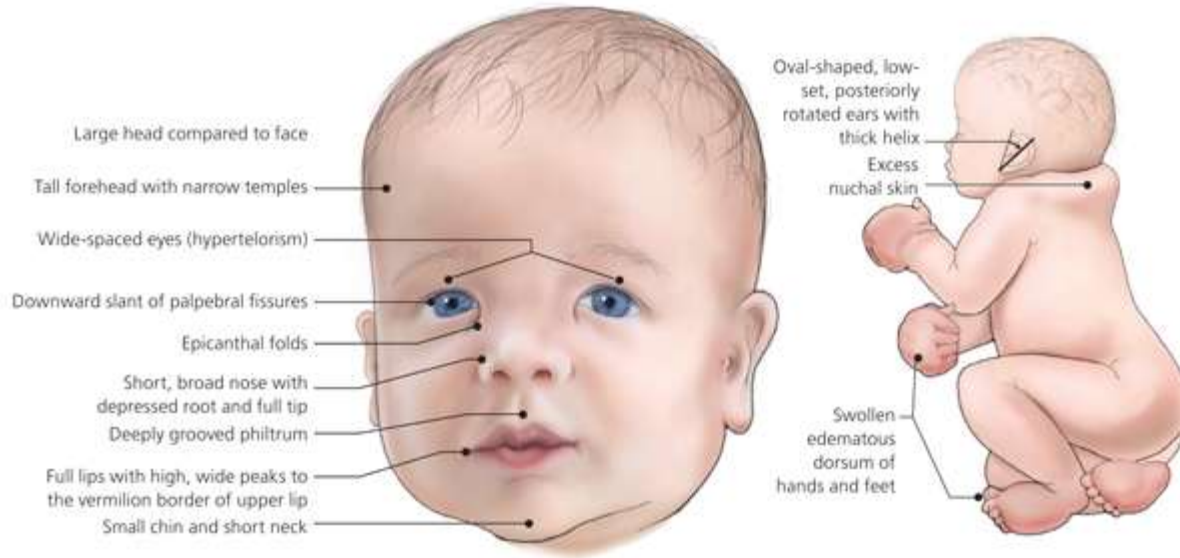
Diğer Klinik Belirtiler



B



- Sendroma özgü tipik yüz şeklini ise hipertelorizm, aşağı çekik palpebral fissürler, düşük ve arkaya dönük kulaklar ve geniş alın oluşturmaktadır.







Mikrognati
Hipertelorizm
Periorbital, el ve ayak sırtında ödem



Basık burun kökü, kalın filtrum

Pitozis

Düşük ve arkaya dönük kalın heliksli kulaklar (%90),

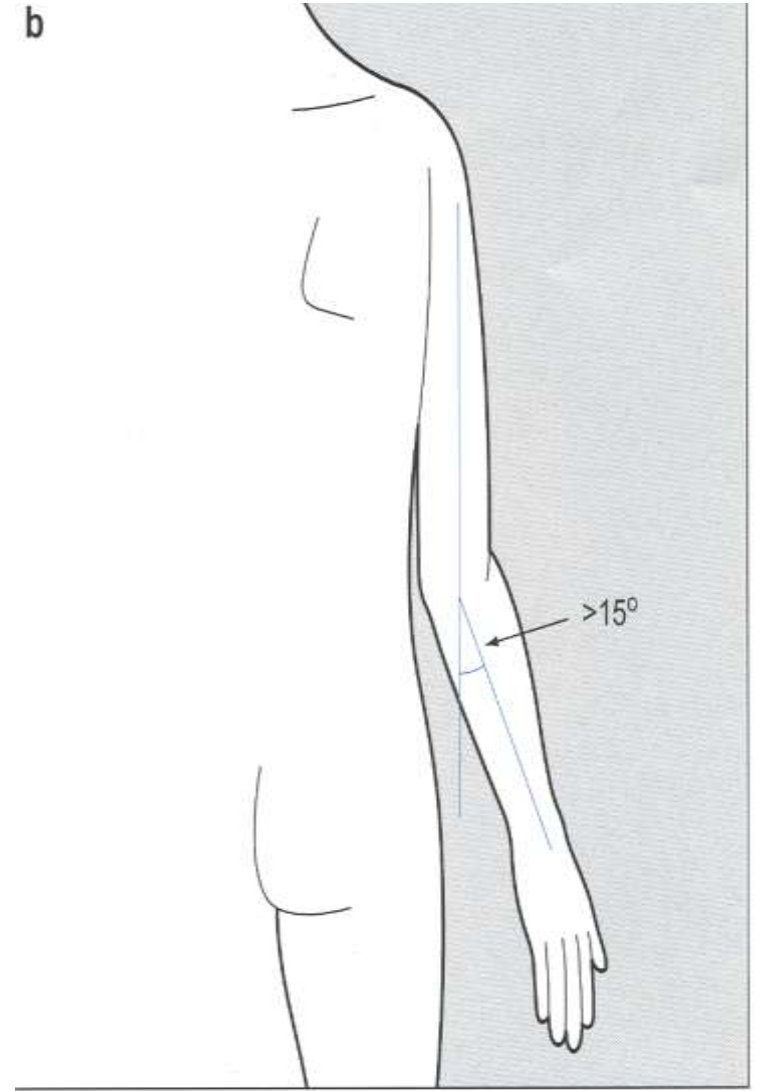


© Images in Paediatric Cardiology

- Boynun altında ek deri katlantısı
- Düşük arka saç çizgisi



b



Kubitus valgus \Rightarrow (%50)

Kısa parmaklar \Rightarrow (%30)

Meme başları ayırık

Tedavi

- Standart tedavi bulguların tedavisi

1. Kardiyovasküler anomalilerin tedavisi
2. Gelişim geriliğinin tedavisi
3. Hematolojik problemlerin tedavisi
4. Büyüme hormonu tedavisi



Çok Lentijinli Noonan Sendromu (LEOPARD Sendromu)

- LEOPARD sendromunda kafe-au-lait lekeleri, yüz anomalileri ve kalp defektleri vardır
- **L**entijinler
- **E**lektrokardiyografik ileti bozuklukları
- **O**kuler Hipertelorizm
- **P**ulmoner Stenoz
- **A**normal genitalya
- **R**etardasyon (Büyüme geriliği)
- **D**eafness (Sensorinöral)

LEOPARD

- Hipertrofik kardiyomyopati (%70) sıklıkla yürümeye başladığı dönemlerde ortaya çıkar. Sıklıkla lentijinlerden önce ortaya çıkar.
- Pulmoner stenoz %25-40 oranında görülür.
- Fasial anormallikler mevcuttur (Noonan benzeri)
- Nörofibromlar bulunmaz.

LEOPARD



Dr Ercan Mihçı, Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Genetik Arşivi

LEOPARD

- Multiple koyu kahverengi makuller vardır. Genelde 4-5 yaşlarında görülmeye başlanır.
- Lentijinler çiller gibi yaygın ve küçük olmakla birlikte, güneşte koyulaşmazlar.
- Fiziksel gelişim normal olabilirken %50 de boy kısalığı olabilir.
- Kriptorşidizm ve hipospadias görülebilir.
- Psikomotor ve intellektüel gelişim normal olabilir. %30 da ılımlı intellektüel yetersizlik vardır.

LEOPARD

- Nöroblastom, myelodisplazi, akut lösemi ve diğer neoplastik hastalıklarda bildirilmiştir.
- PTPN11, CRAF, BRAF mutasyonları bildirilmiştir.
- Klinik tablo değişken olmakla birlikte normal yaşam süreleri gösterirler.
- En önemli mortalite nedeni kardiyomiyopati ve kardiyak aritmilerdir.

Legius Sendromu (NF1 Like Sendrom)

- Eric Legius tarafından ilk kez tarif edilmiştir.
- NF1 kliniği gösteren hastaların %3'ünü oluşturduğu görülmüştür.
- Café-au-lait lekeleri bulunur, ancak nörofibrom gelişmez. Aksiller veya inguinal çillenme olabilir-olmayabilir.

Legius Sendromu

- NF1 ile uyumlu olduğu halde mutasyon saptanamayan bazı ailelerde *SPRED1* geninde fonksiyon kaybı ile giden mutasyonlar bulunmuş.

Legius Sendromu

- ✓ Makrosefali
- ✓ Noonan Sendromu benzer yüz görünümü
- ✓ Pektus Karinatum veya Pektus Ekskavatum
- ✓ Boy kısalığı
- ✓ Vasküler lezyonlar, skolyoz, lipoma
- ✓ ADHD, Otistik davranışlar, öğrenme güçlüğü, konsantrasyon problemleri
- ✓ NF1 spesifik kemik lezyonları, Lisch nodülü, optik gliom, nörofibromlar ve periferik sinir kılıf tümörleri yoktur.

Legius Sendromu

- NF1 ile ilişkili yapısal malformasyonlar ve öğrenme güçlükleri çok nadir görülür. Bu fark NF1 ile ayırıcı tanı yapılmasına klinik olarak da olanak tanıyabilir.
- Bu sendrom önemli bir kısmının de novo mutasyonlarla oluştuğunu bildiğimiz NF1'in aksine, hafif seyirli nöro-kardiyo-fasiyo-kutanöz hastalıkların dominant kalıtım özelliği ile kuşaktan kuşağa aktarılabilceğinin bir örneğidir

- Legius sendromunun tümör gelişimi ile ilişkisi açık değildir.

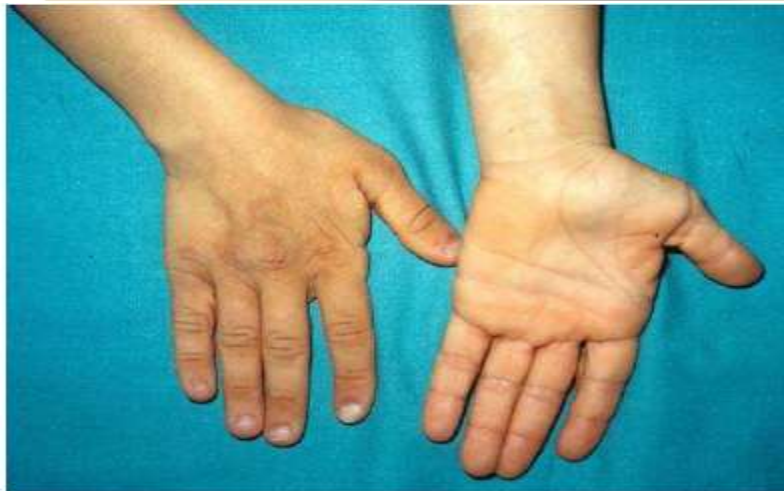
SPRED1..... Monoblastik akut lösemi (+)

SPRED1..... Jüvenile myeloblastik Lösemi (-)

Costello Sendromu

RASopatilerin en şiddetli ve daha az sıklıkta görülenidir.

- ✓ Prenatal makrosomi ve polihidramnios
- ✓ Preterm doğum, doğumda jeneralize ödem
- ✓ Postnatal büyüme geriliği
- ✓ Mental gerilik, kas güçsüzlüğü
- ✓ Beslenme zorluğu, kronik kabızlık, GÖR, pilor stenozu
- ✓ Kardiyak defektler: HKMP, PS, Aritmiler
- ✓ Kaba yüz, seyrek ve kıvrıkcık saçlar, hipertelorizm, burun kökü basıklığı, makroglossi, kalın dudak ve kulaklar, diş anomalileri, strabismus, pitozis, kısa boyun



Costello Sendromu

- ✓ Chiari malformasyonu, hidrosefali, siringomyeli, epilepsi, gri-beyaz cevher bozuklukları.
- ✓ Zamanla rengi koyulaşan yumuşak ve gevşek cilt, palmar ve plantar cilt katlantıları derinleşmiştir.
- ✓ *HRAS* mutasyonlarının gösterilmesi klinik tanıyı destekler.
- ✓ Papilloma, Embriyonik rabdomyosarkom, nöroblastom ve mesane karsinomu gelişebilir.

Kardiyo-Fasyo-Kutanöz Sendrom

- Costello sendromuna göre daha şiddetli gelişme geriliği ve uzun dönem nörolojik bozukluklar görülür.
- Ventrikülomegali, hidrosefali, CC agenesi, makrosefali,SSS malformasyonları, dirençli epilepsi, hipertelorizm, kısa burun, skolyoz, kifoz, pes planus, göğüs duvar anomalileri, Pulmoner Stenoz, ASD, VSD, HKMP, kapak anomalileri, strabismus, nistagmus, optik sinir hipoplazisi.



Kardiyo-Fasyo-Kutanöz Sendrom

- Keratozis pilaris ve kaşların yokluğu tipiktir.
- Tırnaklar distrofiktir, kırılğan ve incelmış saçlar.
- El ve ayaklarda hiperkeratosis, hemanjiomlar, CALM.
- Genel olarak kanser riski diğer RASopatiler kadar artmamıştır. ALL, NHL, diffüz büyük B hücreli lenfoma vaka bazında görülmüştür.
- *KRAS, BRAF, SOS1, MEK1 ve MEK2* mutasyonları neden olmaktadır.

Yapısal Yanlış Eşleşme Tamir Bozukluğu (CMMRD) Sendromu

- DNA'nın yapısında meydana gelen değişiklikler hücrenin RNA lar ve proteinler gibi diğer bileşenlerindeki değişimlerden daha önemli sonuçlar doğurur.
- DNA onarımı sırasında gerçekleşen hatalar genetik kararsızlığa sebep olur ve bu da kanserin en önemli nedenlerindedir.
- Bir çok kanser hücrelerinde artmış DNA onarımı kanser tedavisine gelişen dirençle ilişkilendirilebilir.

Yapısal Yanlış Eşleşme Tamir Bozukluğu

- DNA onarımındaki bozukluklar meme, kolon ve cilt kanserlerine neden olduğu gibi büyüme ve beyin anomalilerine de sebep olur.
- DNA replikasyonu sırasında yanlış eşleşmiş bazlar DNA polimeraz enzimi ile düzeltilir.
- Uzaklaştırılmayanlar ise yanlış eşleşme onarım sistemi ile uzaklaştırılır.

Jiricny; Nat Rev Mol Cell Biol 2006

Yapısal Yanlış Eşleşme Tamir Bozukluğu

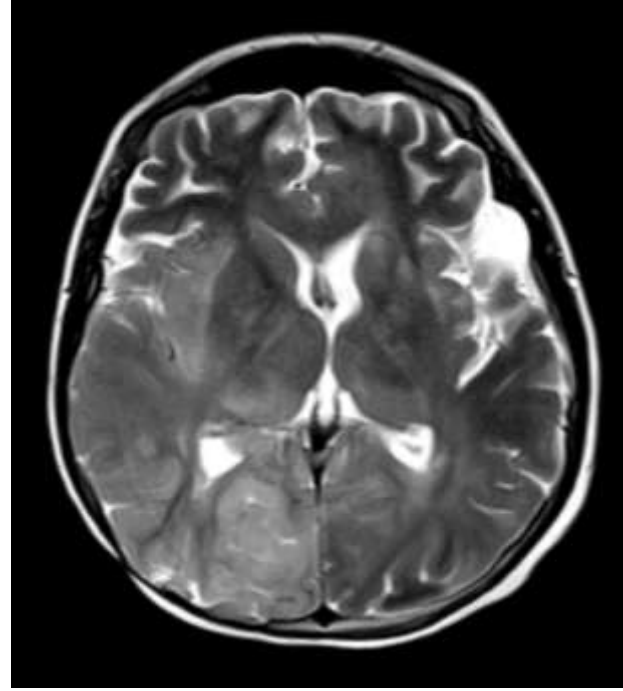
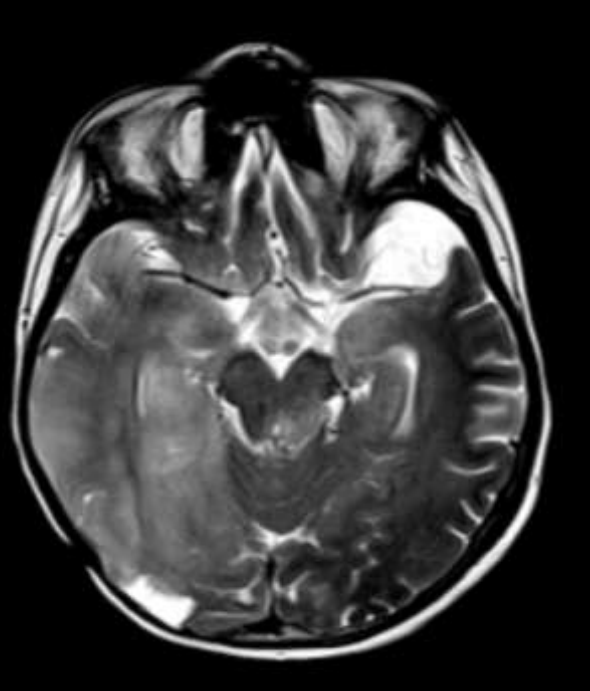
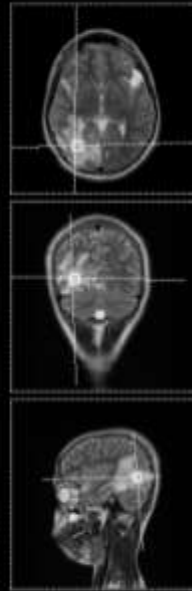
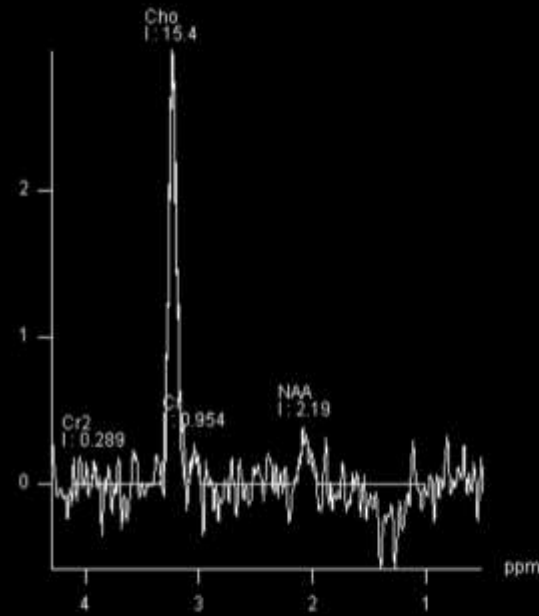
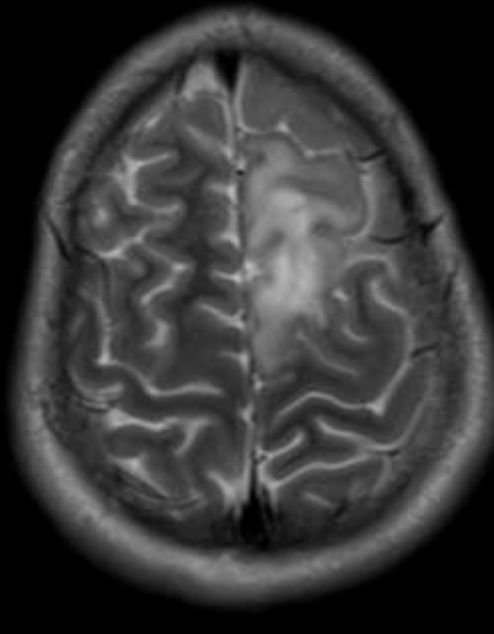
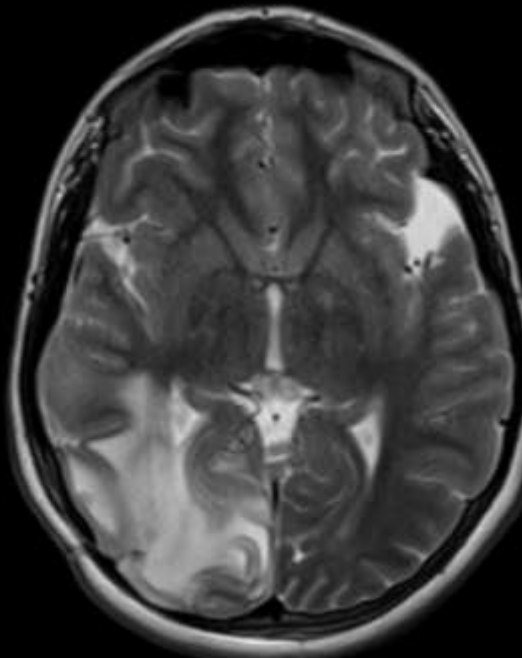
- Mismatch onarım sistemi (MMR), DNA replikasyonunda hataları düzeltmede önemli role sahiptir.
- MMR sistemindeki bir bozukluk ailesel kanserlere neden olur.
- 6 önemli gen tanımlanmıştır: *MLH1*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *PMS2*, *PMS1*.

- Literatür incelendiğinde NF1 ile DNA tamir genleri arasındaki ilişkiyi inceleyen yayın oldukça azdır.
- NF1 genine ait DNA tamir genleri NF1 hastalarında incelenmiş herhangi bir mutasyon tespit edilememiştir.
- CMMRD'li hastaların mozaik NF1 mutasyonu taşıdığı iddia edilmiştir.

Wimmer; Hum Genet 2008. Wimmer; Clin Gen 2017

- 1999 yılında akraba evliliğinden doğan 5 çocuk tanımlandı. Ebeveynlerin her ikisinin de ailesinde LS vardı ve her ikisi de homozigot *MLH1* germline mutasyonu taşıyordu.
- Yaşları 14 ay ile 6 yaş arasında değişen bu 5 çocuğun hepsinde hematolojik malignite geliştiği, bir tanesinde 7 yaşında ek olarak medulloblastom geliştiği bildirilmiştir.
- Önemli bir nokta da bu çocukların NF1 kliniği gösteriyor olmalarıydı. 5'ten fazla CALM varlığı ile birlikte 2 kişide dermal nörofibromlar, bir kişide tibial psödoartroz izlendi.

- 146 CMMRD hastasının 91 de % 62 de çok sayıda CALM tespit edilmiştir.
- 27/146 birden fazla NF1 özelliği gösteren olgu
- CMMRD olgularının
 - %10 da aksiller çillenme
 - % 3.6 de lisch nodulu
 - %1.5 de kutanöz nörofibrom
 - %1 de pleksiform nörofibroma
 - %0.5 de tibia psödoartrozu, sfenoid kemik displazisi, optik gliom tespit edilmiştir.

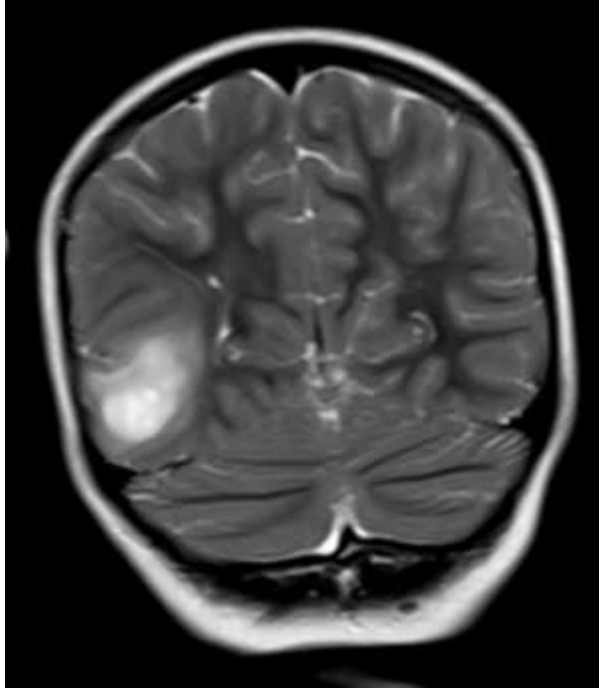
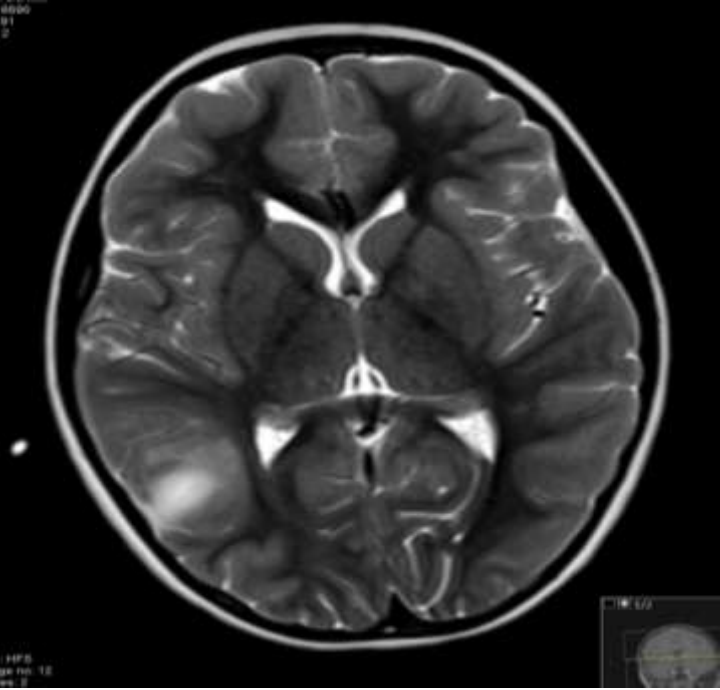


LBE;16 yaş, E,

Ablası beyin tümöründen ex,

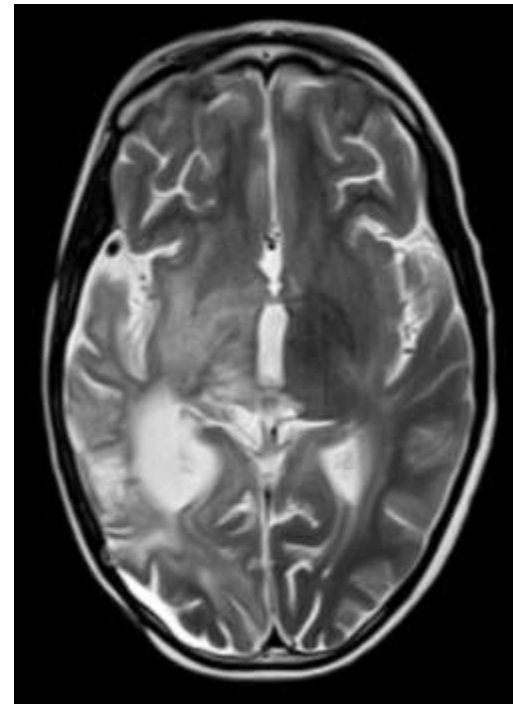
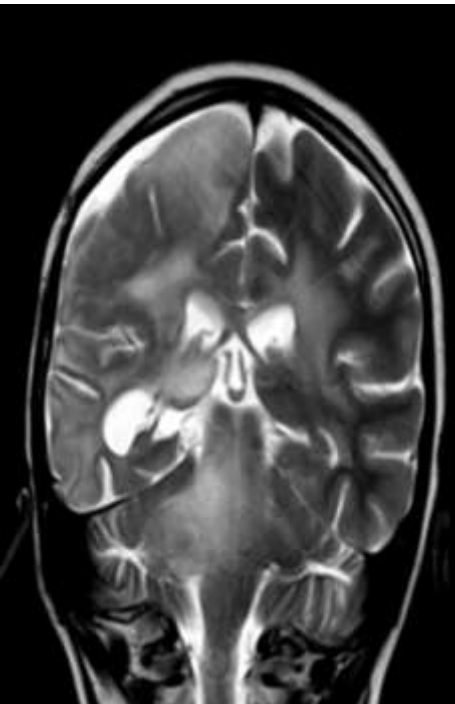
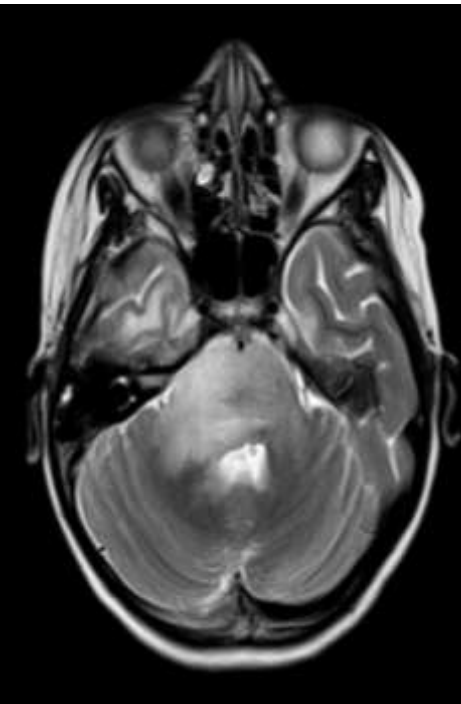
2014 Diffüz astrositom,
2017 GBM...

PMS2 geminde homozigot
p.S815L



GNK, Ablası beyin
tümöründen ex;

Ocak 2012 MR N, CALM(+)
Eylül 2012
Anaplastik Astrozitom



Eylül 2014,
GBM
PMS2 geminde
homozygous p.Q638X
mutasyonu var

- NF1 hastalarında tümör gelişiminde DNA onarım genlerinin ekspresyonunun rollerinin oldukça önemli olduğu düşünülmektedir.
- CMMR genleri ve NF1 ilişkisi ile ilgili gen ekspresyonlarının değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır
- Somatik NF1 mutasyonları CMMR hastalarının NF1 özelliklerini açıklayıp açıklamadığı araştırılabilir.

Segmental Nörofibromatosis

- 1982 yılında Riccardi'nin yaptığı sınıflamada NF 8 alt gruba ayrılmıştır ve vücudun belli bir bölgesine sınırlı “cafe-au-lait” makülleri, çillenme ve/veya nörofibromlar ile karakterize SNF tip V NF olarak sınıflandırılmıştır .
- 2001 yılında Ruggieri ve ark. tip V NF yerine Mozaik (Segmental) NF1 teriminin daha uygun olduğunu öne sürmüşlerdir.
- NF1'e göre 10-20 kat daha nadir görülmektedir.
- Tahmini prevalansı 1/40 000

Ruggieri; Neurology 2001. Ruggieri Am J Med Genet 2000

Segmental Nörofibromatosis

- Segmental NF (SNF) ise NF1 geninin postzigotik somatik mozaizmi sonucu oluştuğu düşünülen, vücudun belli bir bölgesine sınırlı “cafe-au-lait” makülleri, çillenme ve/veya nörofibromlar ile karakterize NF'nin nadir görülen bir tipidir.

Segmental Nörofibromatosis

- SNF'yi pigmentasyon değişiklikleri, nörofibrom ve pleksiform nörofibrom varlığına göre 4 alt gruba ayırmışlardır.
- Roth ve ark.nın yaptığı SNF sınıflandırmasında ise gerçek segmental, derin lokalize tutulum, herediter ve bilateral SNF alt tipleri tanımlanmıştır.

Tinschert Eur J Hum Genet 2000, Tanito; J Dermatol 2014. Listernick Am J Med Genet 2003. Roth; Arch Dermatol 1987

Segmental Nörofibromatosis

- Bilateral SNF prevalansı 1/700 000
- Bilateral SNF vücudun bir segment veya alanında bilateral nörofibromlar ve/veya “cafe-au-lait” makülleri ile karakterize nadir bir klinik tablodur.
- Son yıllarda SNF'nin malign periferal sinir kılıfı tümörü, malign melanom, meme-kolon-mide kanseri ve Hodgkin lenfoma ile birlikteliği de gösterilmiştir.
- Malignite varlığında bu hastalara NF1'li hastalar gibi yaklaşılması gerektiği ve belli aralarla takip edilmeleri gerektiği düşünülmektedir.

Segmental Nörofibromatosis

- Pigmenter değişiklikler en sık görülen bulgular iken nörofibromlar (%56) ikinci sıklıktadır. Pleksiform nörofibromlar ise %6.4 ile 3. sıklıktadır.
- 10-30 yaşlarında pik yaparken , ikinci pik 50-70 yaşlarında yapar.



Gökalp et al;Turkiye Klinikleri 76 J Case Rep
2013;21(2)



Romero-Garcia T; Pediatric Dermatology
Vol. 33 No. 1 9–17, 2016

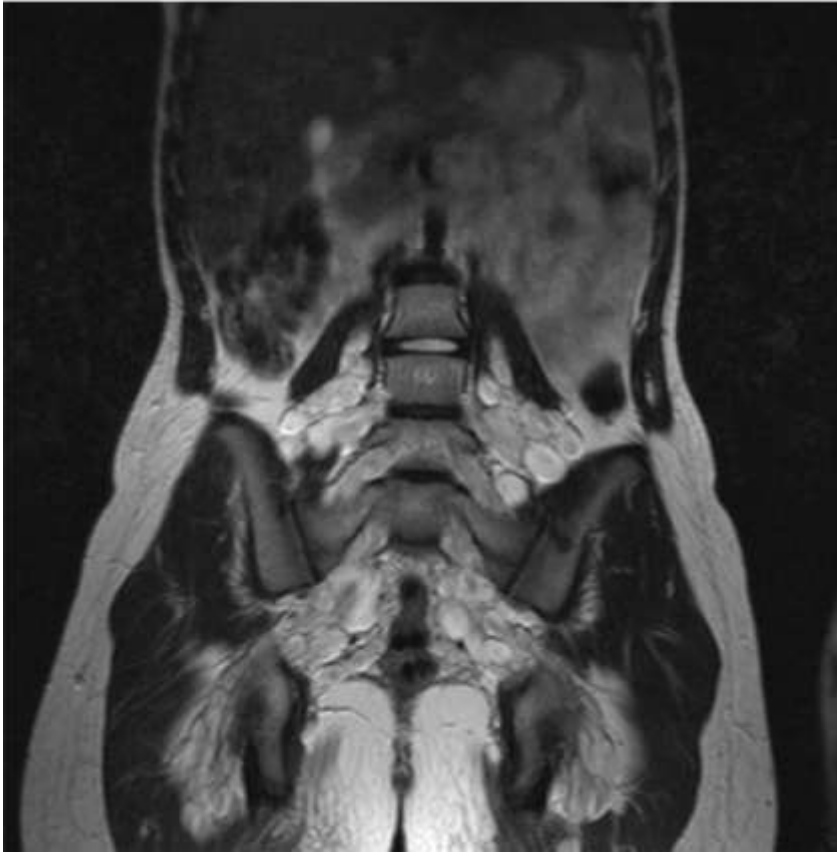


Tanito K; Journal of Dermatology 2014; 41: 724–728

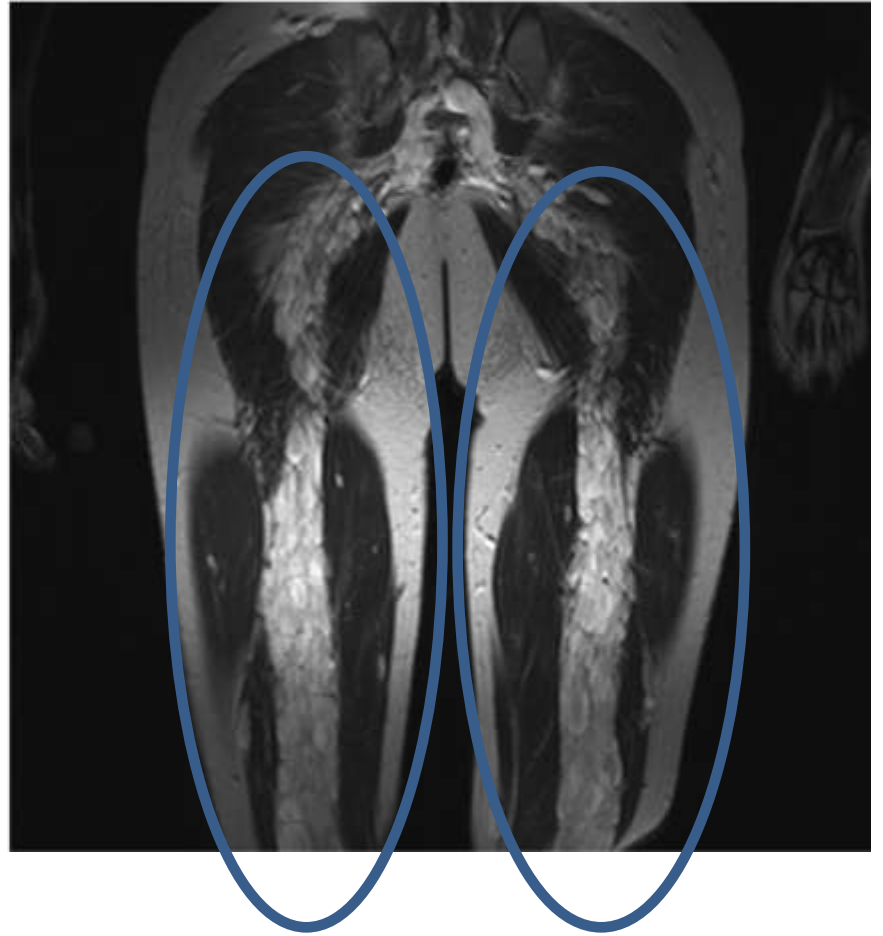
Spinal Nörofibromatosis

- Klasik NF1 bulguları olsun ya da olmasın tüm spinal rootlarda histolojik olarak onaylanmış bilateral nörofibromlar, (majör periferel sinir dalları dahil) ile karakterize NF tipidir.
- Elektrik çarpması gibi ağrı, güçsüzlük, nöropati bulguları vardır.
- Hayatın ilk yıllarında ortaya çıkar.
- Öğrenme güçlükleri, ADHD, nöbet ve başağrıları da nadiren de olsa görülebilir.

A



B



Ruggieri; Clin Genet 2015

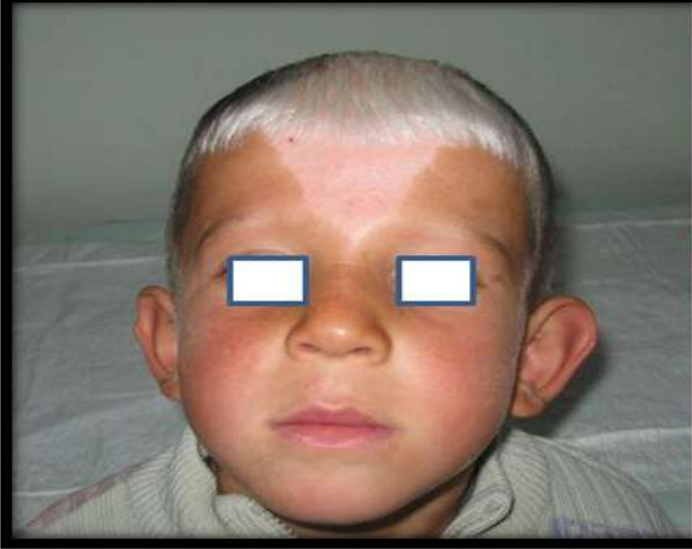


Piebaldizm

- Piebaldizm deri ve saçta doğumsal olarak melanositlerin yokluğu ile karakterize nadir görülen otozomal dominant geçişli bir hastalıktır.
- Doğumsal olarak daha çok vücudun orta hattında simetrik yerleşimli baş, gövde, kol ve bacaklarda vitiligoya benzer depigmente makül ve saçta beyaz perçem gözlenmektedir.

Piebaldism

- Saçta beyaz perçem üçgen şekindedir ve hastaların %80-90'ında görülüp, piebaldizmin en iyi bilinen bulgusudur.
- Sıklıkla saçta ön orta kısımda yerleşmektedir. Bu perçem çevresinde açık deri rengi görülebilmektedir.
- Nadiren kaş ve kirpiklerde de yerleşebilmektedir.



Piebaldism

- Piebaldism hastalarında CALM oluşma mekanizması bilinmemektedir.
- Konjenital olarak melanosit yokluğu ile karakterize olup KIT-protoonkogen mutasyonundan kaynaklanır.
- Prevalansı tam olarak bilinmemektedir.

Watson Sendromu

- Pulmoner Stenoz
- CALM ve aksiller çillenme
- Boy kısalığı
- İntellektüel yetersizlik
- Lisch nodul ve nörofibroma 1/3
- Otozomal dominant geçiş gösterir
- Patogenezi ve nörofibromatosisden ayrı bir antite olup olmadığı net değildir.

McCune Albright Sendromu

- Deride gövde ve uyluk yerleşimli geniş düzensiz CALM. Hastaların %53-95 de görülür.
- NF deki CALM den farkı kenar biçiminin daha düzensiz olması ile ayırt edilir.
- Fibröz Displazi: Tipik olarak uzun kemikleri ve kafa tabanını tutar
- Endokrin bezlerde aşırı işlev (Puberte prekoks)
- Üç temel bulgudan ikisi ile tanı konulur.

McCune Albright Sendromu

- Hipertiroidi, hiperkortizolemi, akromegali, hiperprolaktinemi
- Kardiyak, hepatobiliyer, nefrokalsinozis, renal fosfat kaybı ve trombosit fonksiyon bozukluğu görülebilir.
- Ayırıcı tanıda segmental NF1 düşünülebilir.
- *GNAS1* de mutasyon vardır

Bannayan-Ruvalcaba-Riley Syndrome

Makrozomi

Makrosefali

Skafosefali

Hamartom

Boy Kısalığı

Kraniyofasial anormallikler

Penis ve vulva da çillenmeler

Ailesel çoklu CALM

- ✓ NF1'e ait diğer bulgular olmayacak.
- ✓ NF1 geninde mutasyon görülmeyecek.
- ✓ Ailede diğer bulgular olmadan çoklu CALM olacak

Nörofibromlar

- Proteus Sendromu: Bağ dokusu nevüsleri, orantısız büyüme (ekstremiteler, kafatası ya da viseral), lipomlar, vasküler benign genişlemeler, pitozis, uzun yüz, dolikosefali, ovaryen adenomlar, parotid adenomları
- Schwannomatozis
- Lipomatozis
- Yaşla alakalı kutanöz nörofibromlar: 50 yaş sonrası
- McCune Albright Sendromu: CAL yok ya da çok az, aksiler çillenme yok, poliostatik fibröz displaziler
- Travma sonrası nöromlar
- Banayan-Riley-Ruvalcaba Sendromu:
- Konjenital jeneralize fibromatozis:
- MEN 2B: medüller tiroid CA, feokromasitoma, mukozal nöromlar, nadiren CAL

Aksiller Çillenme

- Turcot Sendromu: Serebral glioma, kolon polipleri, kolon adeno Ca, diyare, kilo kaybı, rektal kanama, nörolojik bulgular
- Addison hastalığı: Kilo kaybı, kas güçsüzlüğü, hipotansiyon, diz/el/dirsek/dudak/mukozalarda hiperpigmentasyon, anoreksi, saç kaybı, elektrolit bozuklukları
- Noonan Sendromu:
- Leopard Sendromu:
- Deri maligniteleri: pigmente BCC, melanom

Gerçek CAL

- Familial CAL spots
- İzole CAL
- Legius Sendromu
- DNA repair deficit Sendromu
- Noonan Sendromu
- Fanconi
- Bloom Sendromu

CAL benzeri maküller

- Leopard Sendromu
- Nörokutanöz melanozis: konjenital melanositik nevüsler, leptomeningeal tümörler
- Peutz-Jeghers Sendromu: polipozis koli, mukokutanöz pigmentasyon, kolon adeno CA

