

RASopátiák diagnosztikai és terápiás eszköztára

BOTOS PÉTER BARNABÁS¹, ERHARDT JÚLIA¹, JENEI SÁMUEL¹, LI LUCA KAMILLA¹, KOVÁCS SÁNDOR DÁVID¹, EGYED BÁLINT^{1,3}, BENICZKY NIKOLETT JUSZTINA¹, ERDÉLYI DÁNIEL¹, MÜLLER JUDIT¹, BRÜCKNER EDIT¹, CSÓKA MONIKA¹, SZABÓ ANDREA², KÖRNYEI LÁSZLÓ², BERTALAN RITA¹, KOVÁCS GÁBOR¹, VILMÁNYI CSABA², GARAMI MIKLÓS¹, BÖDÖR CSABA³, KOVÁCS ÁRPÁD FERENC^{1,4}

¹Semmelweis Egyetem, Gyermekgyógyászati Klinika, Tűzoltó utcai Részleg, ²Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet, ³Semmelweis Egyetem, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, MTA-SE Lendület Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport, ⁴Humán Genomért Alapítvány, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Kovács Árpád Ferenc, Semmelweis Egyetem, Gyermekgyógyászati Klinika, 1094 Budapest, Tűzoltó u. 7–9., e-mail: kovacs.arpad@semmelweis.hu, tel.: +36307931994

Közlésre érkezett:

2024. október 6.

Elfogadva:

2024. november 19.

A RASopátiák veleszületett, gyermekkorban tünetet és potenciális szövődeményeket okozó, jellemzően emelkedett tumor-prediszpozícióval járó betegségek. A tünettan szerteágazó, szervi érintettséget tekintve főként központi idegrendszeri, kardiovaszkuláris, muszkuloszkeletális és bőrérzettség, valamint módosult növekedési ütem jellemző. Molekuláris szempontból a Ras-jelátvitelben szerepet játszó valamely kulcsfehérje működése sérül, amelynek következtében a sejtnövekedési, sejtosztódási folyamatok szabályozása károsodik. Kiemelten fontos a gondos genetikai anamnézis felvétele, a családban előforduló daganatmintázat és szívérzettség elemzése négy generációra kiterjedő családfán, valamint a minor anomáliák feltérképezése. Amennyiben a klinikai gyanú felmerül, javasolt a molekuláris vizsgálatsorozat lépcsőzetes alkalmazása az adott RASopátia igazolásának vagy kizárásának céljából. A teszt utáni genetikai tanácsadás keretében a potenciális szövődemények, szükség szerinti fejlesztési és utánkövetési stratégiák ismertetése javasolt az aktuálisan érvényben lévő irányelvek alapján. Az öröklődés-menetnek megfelelő kaszkádszerű családfa-szegregációs vizsgálat javasolt a családtervezés előtt álló szülők számára, illetve a potenciálisan érintett családtagok felderítésének céljából. Bizonyos szervi érintettség, szövődemény esetén célzott kezelési lehetőségek alkalmazása áll rendelkezésre, rávilágítva a diagnózis mielőbbi felállításának jelentőségére. *Magy Onkol* 68:313–323, 2024

Kulcsszavak: RASopátia, molekuláris diagnosztika, genetikai tanácsadás, célzott terápia

RASopathies are congenital diseases that manifest in childhood with symptoms and potential complications, typically associated with an elevated tumour predisposition risk. The heterogeneous symptoms involve mostly central nervous, cardiovascular, musculoskeletal systems and skin, and modified growth pattern. From molecular perspective, the function of a key protein involved in Ras signalling is impaired, leading to disrupted regulation of cell growth and division. It is crucial to uncover genetic history, analyse tumour and cardiac involvement pattern along four generation pedigree and depict minor anomaly pattern. Upon clinical suspicion a stepwise approach to molecular testing is recommended to confirm or rule out the specific RASopathy. Post-test genetic counselling should address potential complications, developmental and follow-up strategies in line with current guidelines. Cascade pedigree segregation analysis according to the inheritance pattern should be offered to family planning parents and potentially affected family members. In case of certain specific organ involvement or complications, targeted therapeutics are available, highlighting the importance of early diagnosis.

*Botos PB, Erhardt J, Jenei S, Li LK, Kovács SD, Egyed B, Beniczky NJ, Erdélyi D, Müller J, Brückner E, Csóka M, Szabó A, Környei L, Bertalan R, Kovács G, Vilmányi C, Garami M, Bödör C, Kovács ÁF. Diagnostic and therapeutic perspectives in RASopathies. *Magy Onkol* 68:313–323, 2024*

Keywords: RASopathy, molecular diagnostics, genetic counselling, targeted therapy

KLINIKAI TÜNETTAN ÉS MALIGNIZÁCIÓS RIZIKÓ

A gyermekkori tumorprediszpozíciós szindrómák háttérben leggyakrabban RASopátiák állnak. A Ras jelátviteli útvonalhoz köthető, veleszületett, főként csírvonalas patogén variációk talaján kialakuló szindrómák RASopátiáként ismertek (1). A RASopátiák kumulatív előfordulási gyakorisága 1:1000–2500, amelyből a leggyakoribb az I-es típusú neurofibromatózis (NF1) és a Noonan-szindróma (NS) (2–4). A klinikai szempontból releváns RASopátiák az 1. táblázatban kerültek felsorolásra. A jellemzően autoszomális domináns öröklődésmentet mutató RASopátiák (néhány esetben autoszomális recesszív) már gyermekkorban fenotípusos tünetekkel jellemezhetők. A kórelőzmény, a major és minor anomáliák mintázatának feltárásával, valamint a családfa-analízissel RASopátia klinikai gyanúja felállítható. Két vagy több jellegzetes major szervi érintettség vagy egy major szervi érintettség és legalább három, jellegzetes minor anomália esetén felmerül a klinikai gyanú RASopátiára. A klinikai tünettannal és a malignizációs rizikó a 2. táblázatban kerültek szemléltetésre. A mielőbbi diagnózis jelentősége a célzott szűrővizsgálati stratégia felállításában és szükség szerint az aktuális irányelveknek megfelelő célzott terápiás lehetőségekben rejlik.

A malignizációs rizikó kiemelt fontosságú a Ras jelátviteli útvonal érintettségéből adódóan, tekintettel arra, hogy az útvonalban érintett fehérjéket kódoló génekben előforduló patogén variánsok az átlag gyermekpopulációhoz képest emelik a jó- és a rosszindulatú daganatok kialakulásának az esélyét (16). Ezek közül a legnagyobb jelentőséggel bírnak az NF1-ben gyakran jelentkező alacsony grádusú, központi idegrendszeri gliómák/asztrocitómák (17), a bőr neurofibromái, valamint az optikus ideget érintő glióma (18). A vérképző rendszeri daganatok közül ugyan ritkán, de NS-ben akut mieloid leukémia (AML), kardio-facio-kután (CFC) szindrómában akut limfoblasztos leukémia (ALL), NS-ben és NF1-

Rövidítések:

AD: autoszomális domináns, **ADHD:** attention-deficit hyperactivity disorder, figyelemhiányos hiperaktivitás zavar, **ALL:** akut limfoblasztos leukémia, **AML:** akut mieloid leukémia, **AR:** autoszomális recesszív, **ASD:** pitvari szeptumdefektus, **CFC:** cardio-facio-cutaneous szindróma, **GH:** növekedési hormon (growth hormone), **GOF:** gain of function, funkciónyerés, **HCM:** hipertrófiás kardiomiopátia, **JMML:** juvenilis mielomonocitás leukémia, **LEOPARD:** multiplex lentigók (lentiginos), EKG-vezetési rendellenesség, okuláris hipertelorizmus, pulmonáris sztenózis, abnormális genitália, növekedési retardáció, szenzorineurális sükketség (deafness), **LOF:** loss of function, funkcióvesztés, **MEK:** mitogénaktivált proteinkináz-kináz, **MLPA:** multiplex ligációfüggő sondaamplifikáció (multiple ligation probe amplification), **mTOR:** mammalian target of rapamycin, **NF1:** I-es típusú neurofibromatózis, **NGS:** új generációs szekvenálás (next generation sequencing), **NS:** Noonan-szindróma, **PODCI:** pediatric outcomes data collection instrument, **PS:** pulmonáris szűkület, **SD:** standard deviáció, **SDS:** standard deviáció score/pontszám, **SHP2:** Src-homológ-2 protein-tirozinfoszfatáz, **SLD:** specific learning disabilities (specifikus tanulási nehezítettség)

1. TÁBLÁZAT. Ras-jelátviteli útvonalhoz köthető betegségek (RASopátiák)

RASopátiák	MIM-azonosító	Előfordulási gyakoriság
1-es típusú neurofibromatózis (NF1)	162200	1:2500–3000
Noonan-szindróma (NS)	163950	1:1000–2500
Mazzanti-szindróma	607721	<1:1 000 000
Legius-szindróma (LS)	611431	1:46 000–75 000
Costello-szindróma (CS)	218040	1:1 290 000
Kardio-facio-kután-szindróma (CFC)	115150	1:810 000
LEOPARD-szindróma	151100	1:3500
Schwannomatózis-prediszpozíciós szindróma	162091	1: 126 000
Kapilláris arteriovenás malformáció szindróma	608354	1: 100 000
Autoszomális domináns értelmi elmaradás 5. típusa	612621	NA
Központi nyirokrendszeri anomália szindróma	620014	NA

A táblázat az alábbi hivatkozások és az OMIM-katalógus alapján készült: [4–15]. NA: nincs adat

ben juvenilis mielomonocitás leukémia (JMML) alakulhat ki (19). A perifériás idegeket érintő schwannóma jellegzetesen a schwannomatózis-prediszpozíciós szindrómában alakul ki, de igen ritkán előfordulhat NF1 talaján is (20). A LEOPARD-szindrómás betegekben alkalmanként melanóma kialakulásával is számolni kell (21, 22). Legius-szindrómában, az autoszomális domináns értelmi elmaradás szindróma 5. típusában, a központi nyirokrendszeri anomália szindrómában és kapilláris-arteriovenás malformáció szindrómában jellegzetesen, az aktuális irodalmi adatok tükrében nem kell az átlag gyermekpopulációhoz képest magasabb malignizációs rizikóval számolni (19).

Endokrinológia – növekedésbeli eltérések, pubertás és fertilitás: igen gyakran fordul elő NS-ben, Mazzanti- és Costello-szindrómában, gyakran megtalálható CFC-szindrómában és alkalmanként megfigyelhető NF1-ben és Legius-, valamint LEOPARD-szindrómában is (23, 24). Ellenben magasnövés kizárólag az NF1 gén heterozigóta deléciója esetén fordul elő NF1-ben (25). Korai vagy olykor megkésett pubertás ugyancsak NF1-ben figyelhető meg (23), illetve a serdülés indulása átlagosan körülbelül két évet késik NS esetén (26, 27). Csökkent fertilitás áll fenn a fiúknál, melynek háttérben egyrészt a Sertoli- és Leydig-sejtek funkciójának megváltozása állhat, emellett az NS-ben érintett fiúk 60–77%-ában rejtett heréjűség is észlelhető (28). Ezzel szemben lányok esetében a fertilitás megtartott. A megkésett pubertás, valamint a serdülés során elért nem megfelelő mértékű behozó növekedés is hozzájárul az alacsonyabb felnőttkori testmagassághoz (26).

2. TÁBLÁZAT. Klinikai tünettan és malignizációs rizikó áttekintő összefoglalója

RASopátia		I-es típusú neurofibromatózis	Noonan-szindróma	Mazzanti-szindróma	Legius-szindróma	Costello-szindróma	Kardio-facio-kulán szindróma	LEOPARD-szindróma	Schwannomatózis-szindróma	Kapilláris-arterio-vénás malformáció szindróma	Auto-szomális domináns értelmi elmaradás 5. típusa
Tünet	HPO										
Major anomáliák											
Alacsonyövés	0004322	++	++++	++++	++	++++	+++	++	-	-	-
Autizmus-spektrumzavar	0000717	++	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Epilepszia	0001250	++	-	-	+	-	+++	-	+	+	+++
Halláskárosodás	0000365	+++	-	++	+	-	+++	-	++	-	-
Hipertrofiás kardiomiopátia	0001639	+	++	+++	-	+++	+++	+++	-	-	-
Intellektuális/kognitív diszfunkció	0001256	++++	++	-	-	-	++++	++	-	-	-
Kapilláris/limfatikus malformáció	0025104	-	++ (SOS1)	-	-	-	NA	-	-	++++	-
Izomhipotónia	0001252	++	++	-	+	-	+++	-	-	-	-
Strukturális szívfejlődési rendellenesség	0001627	++	++	-	-	-	++ (ASD) +++ (PS)	++	-	-	-
Szkoliozisz	0002650	++	++	-	+	-	++	+	++	-	-
Tanulási nehezítettség	0001328	++++	++	-	+++	-	++++	-	-	-	-
Alacsony ülő fülkagylók	0000368	-	+	-	+	++	++++	+	-	-	-
Axilláris/inguinalis szeplők	0001480	++	-	-	+++	-	-	+	-	-	-
„Café-au-lait” foltok	0007565	++++	++	-	++++	-	+	-	-	-	-
Hiperkeratózis	0000962	-	-	+++	-	++++	+++	-	-	-	-
Hipertelorizmus	0000316	++++	++++	++	+	-	+++	++++	-	-	-
Ízületi hipermobilitás	0001382	+++	++++	++++	-	+++	NA	-	-	-	-
Makrocefália	0000256	+++	-	++++	++	++++	+++	+++	-	-	-
Magas homlok	0000348	-	++++	-	-	-	+++	-	-	-	-
Magas szájpad	0000218	-	++++	+++	NA	-	-	-	-	-	-
Plózis	0000508	-	++++	+++	+	-	+++	++++	-	-	-
Táplálási nehezítettség újszülöttkorban	0008872	-	+++	-	-	++++	++++	-	-	-	-
Minor anomáliák											

2. TÁBLÁZAT. Klinikai tünettan és malignizációs rizikó áttekintő összefoglalója (folytatás)

RASopátia		HPO	I-es típusú neurofibromatózis	Noonan-szindróma	Mazzanti-szindróma	Legius-szindróma	Costello-szindróma	Kardio-facio-kután szindróma	LEOPARD-szindróma	Schwannomatózis pozíciós szindróma	Kapilláris-arterio-vénás malformáció szindróma	Auto-szomális domináns értelmi elmaradás 5. típusa
Tünet												
	Optikus glióma	0009734	++	-	-	NA	-	-	-	-	-	-
	Alacsony grádusú glióma/asztrocitóma	0009592	++++	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	Rabdomiosarkóma	0002859	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-
	Neurofibromák	0001067	++++	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Akut mieloid leukémia	0004808	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	Akut limfoblasztos leukémia	0006721	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-
	Schwannóma	0100008	+	-	-	-	-	-	-	++++	-	-
	Juvenilis mielo-monocitás leukémia	0012209	+	++ [RRAS]28	-	-	-	-	-	-	-	-
	Melanóma	0002861	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-
	Felnőttkori emlő-daganat	0003002	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Feokromocitóma	0002666	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Hepatoblasztóma	0002884	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	Hólygkarcinóma	0002862	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
	Non-Hodgkin-limfóma	0012539	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	Egyéb daganat	0002664	+	+	-	-	++	+	+	++	-	-

Malignizációs kockázat

A táblázat a Franklin by Genoox adatbázisa (elérési dátum: 2024. 09. 01.) és az alábbi tanulmányok alapján készült: [18–24, 29, 42–45]

Jelmagyarázat: - nem jellemző tünet/érintettség, + ritkán/nagyon ritkán társuló tünet/érintettség, ++ esetlegesen előforduló tünet/érintettség, +++ jellemző tünet/érintettség, ++++ nagyon jellemző tünet/érintettség, +++++ obligát tünet

ASD: pívári szeptumdefektus, NA: nincs adat, PS: pulmonális szűkület

A központi nyirokrendszeri anomália szindróma azért nem került ebben a táblázatban feltüntetésre, mert a szemléltetett major, minor anomáliák egyike sem jellemző rá, valamint malignizációs rizikó sem társul a betegséghez

Kardiológiai érintettség, veleszületett strukturális szívfejlődési rendellenességek: A RASopátiás betegek mintegy 60–90%-ában fordul elő strukturális szívfejlődési rendellenesség és/vagy hipertrófiás kardiomiopátia (HCM) (29). NS-ben jellemzően HCM vagy pulmonális billentyű szűkület (PS) alakulhat ki (3, 30). Costello-szindrómában a gyermekek mintegy 21%-ában alakul ki szerkezeti szívfejlődési rendellenesség (31), emellett a betegek mintegy 41%-ában alakulhat ki HCM, valamint PS és szupraventrikuláris tahikardia is társulhat (1, 30). CFC-szindrómában is emelkedett a rizikó a HCM és a PS mellett a pitvari sövényhiány kialakulására (1, 30, 32). LEOPARD-szindrómában is gyakrabban alakul ki PS (1).

NF1-ben a gyermekek akár 50%-ában magas vérnyomás alakulhat ki (33). Jobb tengelyállás, bal vagy jobb Tawaraszár-blokk és megnyúlt QT-idő látható LEOPARD-szindrómában, míg repolarizációs zavar és multifokális pitvari tahiarritmia Costello-szindrómában fordul elő (32).

Neurológiai és érzékszervi tünetek közül CFC- és SYNGAP-szindrómában jellemző, NF1-ben alkalmanként előfordul az epilepszia, azonban a többi RASopátiában ritkán jelentkezik (34). Izomhipotónia CFC-szindrómára jellemző, valamint NF1-ben és NS-ben alkalmanként előfordul (14, 35). Halláskárosodás NF1-ben, CFC-szindrómában jellemző, valamint alkalmanként láthatjuk Mazzanti-szindrómában és schwannomatózis-predispozíciós szindrómában is (14).

Neuropszichiátriai tünetek gyakran jelentkeznek ezen betegségekben, kiváltképpen az autizmus-spektrumzavar NF1-ben, az intellektuális és kognitív diszfunkció NF1-ben és CFC-szindrómában (36), valamint a tanulási nehezítettség az NF1-en és CFC-szindrómán kívül gyakran megfigyelhető Legius-szindrómában, és alkalmanként előfordul NS-ben is (37).

Izom- és csontrendszeri érintettség tüneteiből a szkoliózis gyakori NS-ben, illetve megfigyelhető NF1-ben, CFC-ben, schwannomatózis-predispozíciós szindrómában és ritkán Legius- és LEOPARD-szindrómában. NF1-ben jellemző a skeletális diszplázia (38).

Minor anomáliák közül a jellegzetes szabályos szélű, homogén mintázatú, mindkét oldalon elhelyezkedő „café-au-lait” foltok nagyon gyakori tünetek mind NF1-ben, mind Legius-szindrómában, emellett atípusos, szabálytalan szélű „café-au-lait” foltok NS-ben is megfigyelhetők. A Mazzanti- és Costello-szindrómára kifejezetten jellemző a makrocefália, de NF1-ben, CFC-szindrómában és LEOPARD-szindrómában is jellemző, esetlegesen előfordulhat Legius-szindrómában is (39). A hipertelorizmus a LEOPARD-szindróma obligát tünete, míg nagyon jellemző NF1-re, NS-re és jellemző CFC-szindrómában is. Táplálási nehezítettség leggyakrabban Costello-, CFC-szindrómában és NS-ben tapasztalható (40, 41).

DIAGNOSZTIKA

A RASopátiás betegségek korai diagnózisának a jelentősége kiemelten fontos a célzott szűrővizsgálati stratégia mielőbbi felállítására végett (46). Amennyiben a klinikai tünettan, a laboratóriumi és/vagy képzett vizsgálatok, valamint családfa

alapján felmerül RASopátia gyanúja, javasolt mindazon molekuláris genetikai diagnosztikai módszereket alkalmazni, amelyek segítségével nagy valószínűséggel kizárható vagy igazolható az adott RASopátia (47). A 3. táblázat áttekintést nyújt a molekuláris szemszögből az egyes RASopátiákban vizsgálandó kritikus génszakaszokra, öröklődésmenetre, valamint a patogén génvariációk mintázatára nézve. Tekintettel arra, hogy bizonyos RASopátiákra mozaikosság is jellemző (48), célszerű a biológiai mintavétel forrását is átgondolni a diagnosztika szempontjából, az alábbi ajánlásnak megfelelően.

Teszt előtti genetikai tanácsadás

A forward genetika elvének megfelelően a tünetvezérelt RASopátia-diagnosztikai megközelítés javasolt, tekintettel a nem teljes penetranciára és a variábilis expresszivitásra, amely a RASopátiákat jellemzi. Ennek fényében a genetikai anamnézis, minor anomáliák térképezése és négy generációra kiterjedő családfaelemzés alapján a potenciális RASopátia gyanúja felállítható. Kiemelendő, hogy fontos a főként 45 éves kor előtti, családban előforduló daganatmintázat feltérképezését elvégezni.

Az érintett egyéneknél rögzítendő a daganat típusa, a diagnóziskori életkor, illetve, amennyiben elérhető, a szövettani diagnózis (49). Ugyanakkor, az átlagnépességhez gyakrabban társuló kardiomiopátia miatt a családfakészítés során ki kell térni a 60 éves kor előtt előforduló hirtelen szívhalálban érintett egyénekre, valamint képzett eljárásokkal igazolt kardiomiopátiában érintett egyének esetében részletezendő a kardiomiopátia típusa, a diagnóziskori életkor és a kardiomiopátia progressziójának üteme. A családfakészítés során javasolt a spontán vetélések rögzítése anyai ágon, valamint a családban előforduló meddőség és a felmenők közötti rokonházasság előfordulásának rögzítése. Amennyiben felmerül a RASopátia gyanúja, a javasolt molekuláris diagnosztikai ütemtervről, a tervezett vizsgálatok előnyeiről és korlátairól részletes felvilágosításban részesítendő az érintett/törvényes képviselője. Ezt követően a genetikai vizsgálathoz szükséges beleegyező nyilatkozat töltendő ki, a preteszt tanácsadás utolsó lépéseként (49, 50).

A klinikai gyanú felmerülésekor, valamint a beleegyező nyilatkozat aláírását követően rendszerint EDTA-val antikoagulált perifériás vérmintából történik a molekuláris diagnosztika.

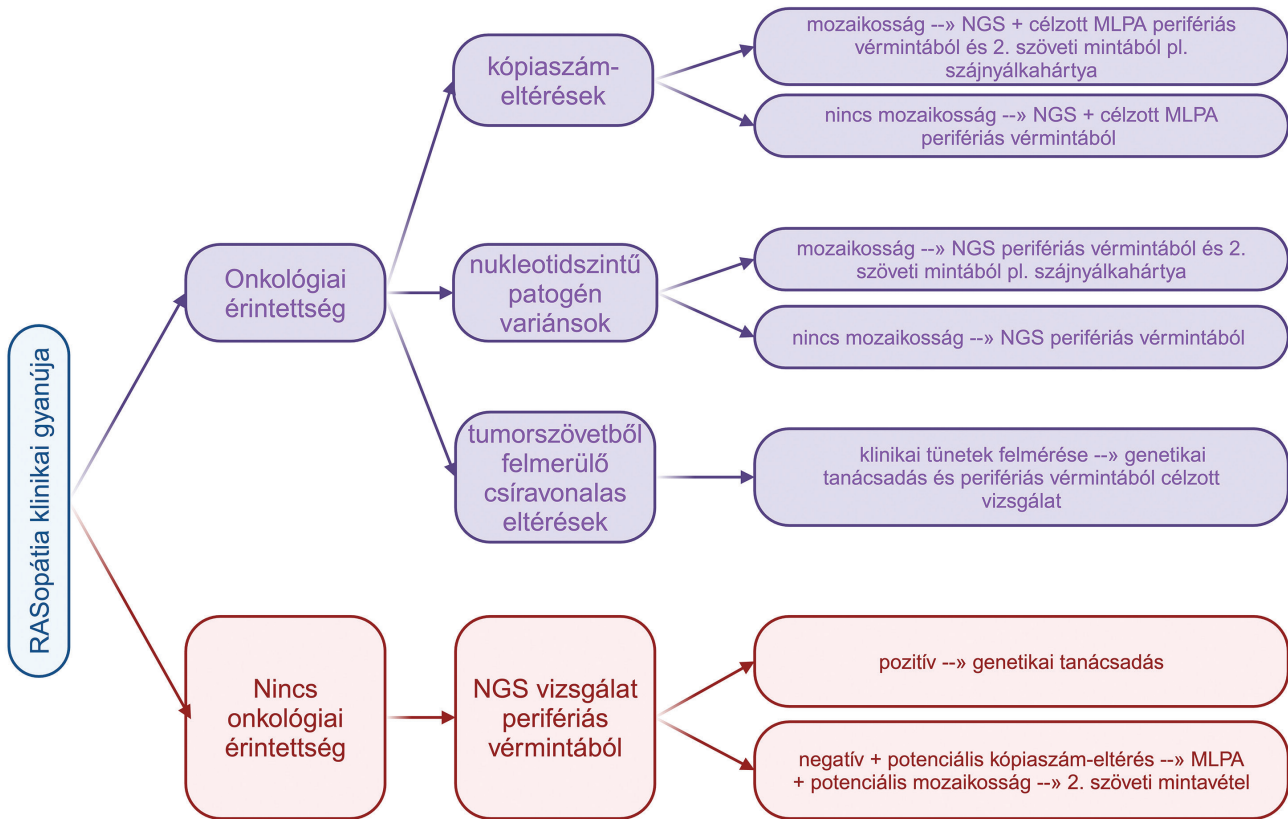
Amennyiben az indexbetegnél onkológiai érintettség felmerül, párhuzamosan érdemes elindítani a nukleotidszintű eltérések kimutatására alkalmas szekvenálásalapú genetikai vizsgálatokat, illetve a 3. táblázatban jelölt, ismert kópiaszám-eltérésekkel járó RASopátiák esetében multiplex ligációfüggő szonda amplifikáció (MLPA) vizsgálatot is. Ezen megközelítéssel a molekuláris diagnosztikai útvonal és időfaktor rövidíthető, amely kritikus jelentőséggel bírhat a már kialakult onkológiai érintettséggel járó esetekben. Ugyanakkor, amennyiben a klinikai genetikai vizsgálat alapján mozaicizmus is felmerül adott RASopátiára, az onkológiai betegek esetében a perifériásvér-mintavétel mellett szájnyalkahártya-mintából is a javasolt vizsgálatokat elvégezni (1. ábra).

3. TÁBLÁZAT. Molekuláris genetikai áttekintő [48, 51, 52]

RASopátia	I-es típusú neurofibromatózis	Noonan-szindróma	Mazanti-szindróma	Legius-szindróma	Cos-tello-szindróma	Kardio-faciokután szindróma	LEO-PARD-szindróma	Schwannomatózis-preziszpozíciós szindróma	Kapilláris-arterio-venás malformáció szindróma	Autoszmális domináns értelmi elmaradás 5. típusa	Központi nyirokrendszeri anomália szindróma
Érintett gének	NF1	PTPN11, RRAS, SOS1, RITI, RAF1, KRAS, BRAF, LZTR1, SOS2, NRAS, RRAS2, MRAS, SPRED2	SHOC2	SPRED1	HRAS	KRAS, BRAF, MEK1, MEK2	PTPN11, BRAF, MEK2, RAF1	LZTR1, SMARCB1	RASA1, EPHB4	SYNGAP1	ARAF, KRAS
Öröklődésmenet	AD	AD, AR	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
Funkcionális hatás	LOF	GOF: PTPN11, RRAS, SOS1, RITI, RAF1, KRAS, BRAF, SOS2, NRAS, RRAS2, MRAS LOF: LZTR1	GOF	LOF	GOF	GOF	GOF	LOF	LOF	LOF	GOF: KRAS LOF: ARAF
Mozaicizmus	++	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+
Hotspot variánsok	-	+	++	-							
SS											
NGS											
NGS											
NGS											
NGS											
NGS											
NGS											
NGS											
MLPA FISH											
MLPA											
MLPA											

A táblázatban minden kategóriában a patogén variánsokat az összes variánsra vetítve elemeztük. A színskála azt mutatja, hogy az összes variáns hányadrésze patogén az adott mutációitípusból. Jelmagyarázat: AD: autoszmális domináns, AR: autoszmális recesszív, LOF: funkcionális recesszív, GOF: funkcióvesztés, SS: Sanger-szekvenálás, NGS: új generációs szekvenálás, MLPA: multiplex ligációigóg szondaamplifikáció, FISH: fluoreszcens in situ hibridizáció





1. ÁBRA. RASopatiák diagnosztikája klinikai gyanú esetén, az onkológiai érintettség függvényében (MLPA: multiplex ligációfüggő szondaamplifikáció, NGS: új generációs szekvenálás)

Amennyiben a RASopátia gyanúja onkológiai betegben merül fel és a komprehenzív onkogenomikai profilalkotás során potenciálisan csírvonalbeli patogén génvariáns kerül azonosításra, genetikai konzílium javasolt. Ennek tükrében, amennyiben az onkológiai érintettség mellett egyéb, az adott RASopatiára jellemző tünettől akár részleges átfedés is felfedhető, javasolt az azonosított génvariáns célzott vizsgálata (remissziós) vérmintában, allogén csontvelő-transzplantált betegek esetében szájnyálkahártya-/hajhagymamintában.

Onkológiai szempontból nem érintett esetekben, amennyiben az első vonalbeli vizsgálat nem vezet kóroki molekuláris eredményre, de a klinikai kép alapján nyomatékos a RASopátia gyanúja és az adott RASopatiában ismert a mozaicizmus előfordulása, javasolt lehet szájnyálkahártya-, hajhagyma-, bőrbioptizás vagy az érintett szövetből történő mintavétel.

Teszt utáni genetikai tanácsadás

A genetikai vizsgálat elkészültével genetikai tanácsadás keretében közzétehető az elvégzett vizsgálatok eredményei. Pozitív eredmény esetén az aktuális nemzetközi irány-

elveknek megfelelően javasolt a molekuláris genetikai eredmény átbeszélése, a már kialakult fenotípussal való összefüggések feltárása, az utánkövetési és gondozási terv kialakítása, szükség szerint a szegregációs vizsgálatok javallata, öröklődésmentes ismertetése [49]. Az emelkedett tumorprediszpozícióval járó betegségek esetén gyermek-onkológiai gondozásba vétel javasolt, növekedési ütem eltérése esetén gyermekendokrinológiai, illetve szükség szerint fül-orr-gégészeti, sebészeti, szemészeti, gasztroenterológiai vagy bőrgyógyászati szakvizsgálat. Összességében, a RASopatiák utánkövetése multidiszciplináris gondozást igényel [47].

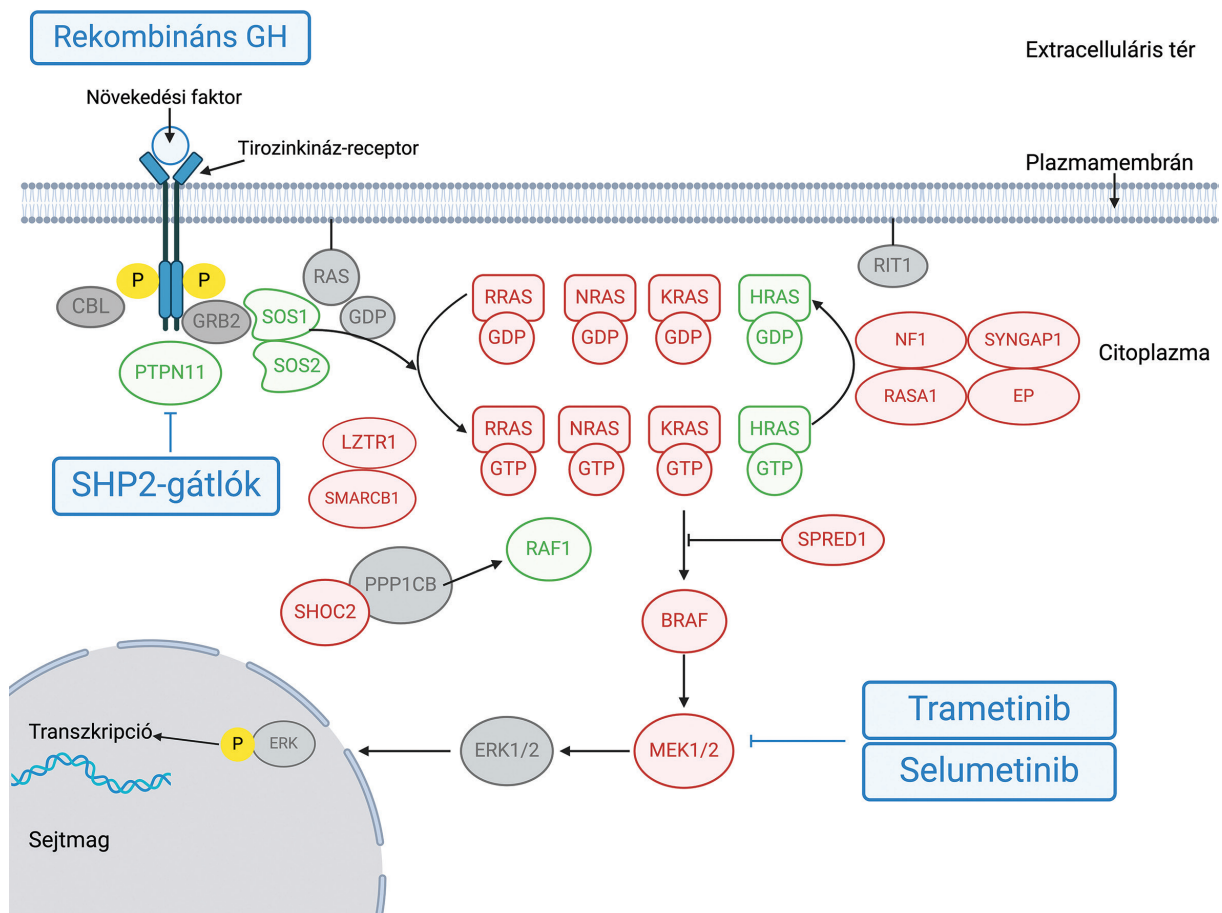
Az indexbetegnél felfedett patogén variáns esetén autoszomális domináns (AD) öröklődést mutató RASopatiákban javasolt a szülőknél szegregációs vizsgálat elvégzése. Amennyiben valamelyik szülőnél is azonosításra kerül patogén eltérés, javasolt az indexbeteg testvéreinek is a célzott szűrése. Ugyanakkor, a családfa alapján további potenciálisan érintett családtagoknál is javasolt a szegregációs vizsgálat elvégzése, az adott betegségben ismert öröklődésmentesnek megfelelően.

Amennyiben valamelyik szülőnél is patogén génavariáns jelenléte kerül igazolásra, gyermekvállalás esetén a célzott preimplantációs géndiagnosztika lehetőségéről és a prenatális célzott szűrési lehetőségekről részletesen tájékoztatandó a szülőpár.

TERÁPIÁS VONATKOZÁSOK

Bizonyos RASopátiákban, pl. NF1-ben és NS-ben már rendelkezésre állnak célzott MEK-inhibitorok, a szelumetinib és off-label a trametinib. Noonan-szindrómában patogén *PTPN11*-génavariánsok esetén adhatók az SHP2-gátlók (53). Ezenkívül számos más preklinikai fázisban lévő gyógyszer használata felmerül, pl. a Ras-aktiváció gátlói preniláció által (alendronát, pamidronát, lovasztatin, atorvasztatin, tipifarnib), direkt Ras-inhibitorok (adagraszib, szotoracib), RAF-inhibitorok (belvarafenib), ERK-inhibitor (ulixertinib), illetve újabb típusú MEK-inhibitorok (binimetinib, kobimetinib, mirdametinib) [1]. A legtöbb RASopátiában alacsony-növekedés kezelésére alkalmazható a növekedéshormon- (GH-) szupp-

lementáció [54, 55]. A GH-szubsztitúció elkezdése akkor javasolt, ha a testmagasság az átlagpopulációhoz viszonyítva -2 SDS alatti [26], és érdemes prepubertáskorban elkezdni a minél kedvezőbb hatás elérése érdekében. A rekombináns humán GH ajánlott dózisa $0,033-0,066$ mg/kg/nap, mellyel $0,85-1,84$ SDS testmagasság-növekedés érhető el [26, 56]. Az eddigi vizsgálatok a GH-kezelés abszolút biztonságosságát mutatják RASopátiákban is. Bár magas kockázatúnak minősülnek a HCM-mel összefüggő mutációban szenvedők (*RAF1*, *RIT1*) [26, 28], több prospektív tanulmány is bizonyította, hogy hosszú távú GH-kezelés mellett sem fordultak elő klinikailag jelentős káros hatások a bal kamra méretének tekintetében, illetve egyéb, a szív működését érintő mellékhatás sem volt észlelhető [56, 57]. Tekintettel arra, hogy a kardiológiai érintettség prevalenciája magasabb RASopátiás betegek esetében, javasolt a szív állapotának rendszeres monitorozása, a kamrafal vastagságának mérése GH-terápiától függetlenül is [57]. Az említett terápiás lehetőségeket a 2. ábrán illusztráljuk.



2. ÁBRA. Terápiás áttekintő összefoglaló (az ábra a BioRender online platformmal készült, Botos P. 2024, <https://BioRender.com/f54r923>). Zöld szín: funkciónyerő [GOF], piros szín: funkcióvesztő [LOF]

4. TÁBLÁZAT. Célzott terápiás és fejlesztési javaslatok [29, 32, 53–55, 58–65]

	RASopátia	I-es típusú neurofibromatózis	Noonan-szindróma	Mazzanti-szindróma	Costello-szindróma	Kardio-facio-kután szindróma	LEOPARD-szindróma	Schwanomatózis-prediszpozíciós szindróma
Célzott terápiás eljárások	MEK-inhibitor	szelumetinib	trametinib	–	–	–	–	–
	SHP2-gátlók	–	PTPN11-gén-variánsoknál	–	–	–	–	–
	GH-pótlás	–	<3 pc alatt	<3 pc alatt	<3 pc alatt	<3 pc alatt	<3 pc alatt	<3 pc alatt
	mTOR-gátlók	–	szirolimusz (HCM)	–	–	–	–	–
Fejlesztési javaslatok		diszlexia, diszkalkulia és figyelemzavar fejlesztése	neurokognitív diszfunkció fejlesztése	neurokognitív diszfunkció fejlesztése	mozgásfejlesztés	mozgásfejlesztés	neurokognitív diszfunkció fejlesztése	NA

Kardiológiai szempontból HCM-ben a szirolimusz mTOR-gátló adása megfontolandó, illetve amennyiben a bal kamra kiáramlási grádiens >50 Hgmm, akkor első vonalban béta-blokkoló terápia vagy vazodilatációt nem okozó kalciumcsatorna-blokkoló, másodvonlatban dizopiramid, harmadvonlatban sebészeti miektómia, illetve negyedvonlatban szívtranszplantáció javasolt [29].

RASopatiák esetén is rendelkezésre állnak és alkalmazhatóak már bizonyos fejlesztések. NF1-ben a specifikus tanulási nehezítettség (specific learning disabilities, SLD) a gyermekek 30–65%-át érinti (fiúgyermekekben gyakoribb), és együtt jár diszlexiával és diszkalkuliával [58]. Az érintett gyermekek vizuális-térbeli képességei, tervezési és koncentrációképeségei gyengébbek az átlagpopulációhoz képest, gyakori közöttük az ADHD (kb. a gyerekek 50%-ában társul az SLD-hez) [59]. A malignitásokról és egyéb egészségügyi információkról való tájékoztatásnál figyelembe kell venni a betegek egyéni megértési képességeit, szükség esetén olyan nyelvezetet használni, amely megfelelő a betegek számára. Érdemes lenne az NF1-es betegeket kiterjesztetten szűrni neuropszichológiai és pszichoszociális rendellenességekre; a kezelésükben neurológus, pszichiáter, pszichológus és szociális munkás bevonása is szükséges [60].

A mentális érintettség széles spektrumon mozog, enyhétől a súlyosig, sok gyermeknél a gyengébb iskolai eredmények lehetnek figyelemfelkeltőek. Általánosan az NF1-es gyerekek intelligenciahányadosa 1 SD-vel marad el az átlagpopulációtól és az egészséges testvéreiktől. (Kivéve a 17q11.2 1.4-megabázis NF1-mikrodeléciós szindrómát, ahol a gyermekek több mint fele kevesebb mint 70-es intelligenciahányadossal rendelkezik.) A többi RASopatiában, úgy, mint NS-ben, Costello- és CFC-szindrómában is leírtak hasonló neurokognitív eltéréseket [58]. Régebben kísérleteztek lovasztatinnal, de a várt eredményt nem sikerült

elérni, ezért jelenleg már nem javasolják [61]. Az NS-ben jelentkező neurokognitív diszfunkcióra lamotrigint terveznek kipróbálni [62].

A PODCI score (pediatric outcomes data collection instrument) vizsgálja a felső végtag használatának képességét, az általános mobilizálási lehetőségeket, sportolást, fájdalom- és komfortérzetet, általános funkciókat és az életminőséget. A CFC- és Costello-szindrómás gyermekek jóval alacsonyabb pontszámokat értek el a normálértékekhez képest, különösen a mozgáshoz kötött kategóriákban, számukra javasolt, különösen a felső végtag korlátozott mozgása miatt, olyan segédeszközök használata, amik a mindennapi önellátást lehetővé teszik. Az egyénileg mérlegelendő megfelelő mértékű sportolás szintén javasolt [63]. A fentebb részletezett célzott terápiás lehetőségeket és fejlesztési javaslatokat a 4. táblázatban foglaljuk össze.

KONKLÚZIÓ, KITEKINTÉS

Az elmúlt két évtized irodalmi adatainak, a géndiagnosztikai módszertani fejlődésnek és új célzott kezelési lehetőségeknek fényében a RASopatiák minél korábbi életkorban felállított pontos molekuláris géndiagnosztikája kiemelten fontos. A gondos multidiszciplináris ellátás keretében az onkológiai és kardiológiai utánkövetés, valamint gondozás mellett, a klinikai genetikai, endokrinológiai, neurológiai, bőrgyógyászati, szemészeti, fül-orr-gégészeti, pszichológiai és további fejlesztési szakemberek bevonásával számos esetleges szövődmény kialakulási rizikója csökkenthető és az életminőség szignifikáns javulása várható. Az elkövetkező években nemzetközi multidiszciplináris irányelvek születésére számíthatunk, a patogén génavariációk okozta funkcionálisdomén-érintettség és fenotípus közötti összefüggések részletesebb feltárásával egyre inkább egyénre szabhatóvá válik a RASopatiás betegek ellátása.

IRODALOM

1. Padhiyar J, Mahajan R, Panda M: RASopathies: evolving concepts in pathogenetics, clinical features, and management. *Indian Dermatol Online J* 15:392-404, 2024
2. Lioncino M, Monda E, Verrillo F, et al: Hypertrophic cardiomyopathy in RASopathies: diagnosis, clinical characteristics, prognostic implications, and management. *Heart Fail Clin* 18:19, 2022
3. Saint-Laurent C, Mazeyrie L, Yart A, Edouard T: Novel therapeutic perspectives in Noonan syndrome and RASopathies. *Eur J Pediatr* 183:1011-1019, 2024
4. Lee TSJ, Chopra M, Kim RH, et al: Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 18:292, 2023
5. Torales LDG, Sempowski BA, Krikorian GL, et al: Central conducting lymphatic anomaly: from bench to bedside. *J Clin Invest* 134:e172839, 2024
6. Evans DG, Mostaccioli S, Pang D, et al: ERN GENTURIS clinical practice guidelines for the diagnosis, treatment, management and surveillance of people with schwannomatosis. *Eur J Hum Genet* 30:812-817, 2022
7. Hirbe AC, Gutmann DH: Neurofibromatosis type 1: A multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol* 13:834-843, 2014
8. Leoni C, Viscogliosi G, Tartaglia M, et al: Multidisciplinary management of Costello syndrome: current perspectives. *J Multidiscip Healthc* 15:1277-1296, 2022
9. Spurlock G, Bennett E, Chuzhanova N, et al: SPRED1 mutations (Legius syndrome): Another clinically useful genotype for dissecting the neurofibromatosis type 1 phenotype. *J Med Genet* 46:431-437, 2009
10. Kehrer-Sawatzki H, Farschtschi S, Mautner VF, Cooper DN: The molecular pathogenesis of schwannomatosis, a paradigm for the co-involvement of multiple tumour suppressor genes in tumorigenesis. *Hum Genet* 136:129-148, 2017
11. Zenker M, Edouard T, Blair JC, Cappa M: Noonan syndrome: improving recognition and diagnosis. *Arch Dis Child* 107:1073-1078, 2022
12. Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, et al: Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations. *Am J Hum Genet* 73:1240-1249, 2003
13. Alfurayh N, Alsaif F, Alballa N, et al: LEOPARD syndrome with PTPN11 gene mutation in three family members presenting with different phenotypes. *J Pediatr Genet* 09:246-251, 2020
14. Scorrano G, David E, Cali E, et al: The cardiofaciocutaneous syndrome: from genetics to prognostic-therapeutic implications. *Genes (Basel)* 14:2111, 2023
15. Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, et al: PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 70:1555-1563, 2002
16. Hebron KE, Hernandez ER, Yohe ME: The RASopathies: from pathogenetics to therapeutics. *Dis Model Mech* 15:2, 2022
17. Thomas S, Bikoyeva V, Abdullah A, et al: Systematic review of pediatric brain tumors in neurofibromatosis type 1: status of gene therapy. *Cureus* 14:e27963, 2022
18. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al: Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med* 23:1506-1513, 2021
19. Ney G, Gross A, Livinski A, et al: Cancer incidence and surveillance strategies in individuals with RASopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 190:530-540, 2022
20. Schraepen C, Donkersloot P, Duyvendak W, et al: What to know about schwannomatosis: a literature review. *Br J Neurosurg* 36:171-174, 2022
21. Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B: Leopard syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 3:13, 2008
22. Palit A, Inamadar AC: RASopathies: Dermatologists' viewpoints. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 88:452-463, 2022
23. Siano MA, Pivonello R, Salerno M, et al: Endocrine system involvement in patients with RASopathies: A case series. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13:1030398, 2022
24. Gripp KW, Lin AE: Costello syndrome: A Ras/mitogen activated protein kinase pathway syndrome (rasopathy) resulting from HRAS germline mutations. *Genet Med* 14:285-292, 2012
25. Kehrer-Sawatzki H, Mautner VF, Cooper DN: Emerging genotype-phenotype relationships in patients with large NF1 deletions. *Hum Genet* 136:349-376, 2017
26. Tamburrino F, Scarano E, Schiavariello C, et al: Endocrinological manifestations in RASopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 190:471-477, 2022
27. Otten BJ, Noordam C: Growth in Noonan syndrome. *Horm Res* 72(Suppl 2):31-35, 2009
28. Dahlgren J, Noordam C: Growth, endocrine features, and growth hormone treatment in noonan syndrome. *J Clin Med* 11:2034, 2022
29. Delogu AB, Limongelli G, Versacci P, et al: The heart in RASopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 190:440-451, 2022
30. Faienza MF, Meliotta G, Mentino D, et al: Cardiac phenotype and gene mutations in RASopathies. *Genes (Basel)* 15:1015, 2024
31. Padhiyar J, Mahajan R, Panda M: RASopathies: evolving concepts in pathogenetics, clinical features, and management. *Indian Dermatol Online J* 15:392, 2024
32. Lioncino M, Monda E, Verrillo F, et al: Hypertrophic cardiomyopathy in RASopathies: diagnosis, clinical characteristics, prognostic implications, and management. *Heart Fail Clin* 18:19-29, 2022
33. Hilal N, Chen Z, Chen MH, Choudhury S: RASopathies and cardiac manifestations. *Front Cardiovasc Med* 10:1176828, 2023
34. Zenker M: Clinical overview on RASopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 190:414-424, 2022
35. Gripp KW, Zand DJ, Demmer L, et al: Expanding the SHOC2 mutation associated phenotype of noonan syndrome with loose anagen hair: Structural brain anomalies and myelofibrosis. *Am J Med Genet A* 161:2420-2430, 2013
36. Kim YE, Baek ST: Neurodevelopmental aspects of rasopathies. *Mol Cells* 42:441-447, 2019
37. Montanaro FAM, Alfieri P, Caciolo C, et al: Neuropsychological features in RASopathies: A pilot study on parent training program involving families of children with Noonan syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 190:510-519, 2022
38. Papadopoulou A, Bountouvi E: Skeletal defects and bone metabolism in Noonan, Costello and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 14:1231828, 2023
39. Wong Ramsey KN, Loichinger MH, Slavin TP, et al: The perinatal presentation of cardiofaciocutaneous syndrome. *Am J Med Genet A* 164:2036-2042, 2014
40. Cao H, Alrejaye N, Klein OD, et al: A review of craniofacial and dental findings of the RASopathies. *Orthod Craniofac Res* 20:32-38, 2017
41. Myers A, Bernstein JA, Brennan ML, et al: Perinatal features of the RASopathies: Noonan syndrome, cardiofaciocutaneous syndrome and Costello syndrome. *Am J Med Genet A* 164:2814-2821, 2014
42. Cavé H, Caye A, Strullu M, et al: Acute lymphoblastic leukemia in the context of RASopathies. *Eur J Med Genet* 59:173-178, 2016
43. Pierpont MEM, Magoulas PL, Adi S, et al: Cardio-facio-cutaneous syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* 134:e1149-e1162, 2014
44. Sleutjes J, Kleimeier L, Leenders E, et al: Lymphatic abnormalities in noonan syndrome spectrum disorders: a systematic review. *Mol Syndromol* 13:1-11, 2022
45. Kratz CP, Franke L, Peters H, et al: Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer* 112:1392-1397, 2015
46. Digilio MC, Lepri F, Baban A, et al: RASopathies: Clinical diagnosis in the first year of life. *Mol Syndromol* 1:282-289, 2011
47. Perrino MR, Das A, Scollon SR, et al: Update on pediatric cancer surveillance recommendations for patients with neurofibromatosis type 1, Noonan syndrome, CBL syndrome, Costello syndrome, and related RASopathies. *Clin Cancer Res* 30:4834-4843, 2024
48. Carli D, Resta N, Ferrero GB, et al: Mosaic RASopathies: A review of disorders caused by somatic pathogenic variants in the genes of the RAS/MAPK pathway. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 190:520-529, 2022
49. Kovács ÁF, Némethi Z, Abonyi T, et al: Enhancing molecular testing for effective delivery of actionable gene diagnostics. *Bioengineering* 9:745, 2022
50. Koster R, Schipper LJ, Giesbertz NAA, et al: Impact of genetic counseling strategy on diagnostic yield and workload for genome-sequencing-based tumor diagnostics. *Genet Med* 26:101032, 2024
51. Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, et al: Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 39:1007-1012, 2007
52. Pierpont EI, Bennett AM, Schoyer L, et al: The 8th International RASopathies Symposium: Expanding research and care practice through global collaboration and advocacy. *Am J Med Genet A* 194:e63477, 2024
53. Wang S, Yu WM, Zhang W, et al: Noonan syndrome/leukemia-associated gain-of-function mutations in SHP-2 phosphatase (PTPN11) enhance cell migration and angiogenesis. *J Biol Chem* 284:913-920, 2009

54. Rohrer TR, Abuzzahab J, Backeljauw P, et al: Long-term effectiveness and safety of childhood growth hormone treatment in Noonan syndrome. *Horm Res Paediatr* 93:380-395, 2021
55. Triantafyllou P, Christoforidis A, Vargiami E, Zafeiriou DI: Growth hormone replacement therapy in Costello syndrome. *Growth Horm IGF Res* 24:271-275, 2014
56. Horikawa R, Ogata T, Matsubara Y, et al: Long-term efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in Noonan syndrome: a 4-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Endocr J* 67:803-818, 2020
57. Noonan JA, Kappelgaard AM: The efficacy and safety of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome: a review of the evidence. *Horm Res Paediatr* 83:157-166, 2015
58. Orraca-Castillo M, Estévez-Pérez N, Reigosa-Crespo V: Neurocognitive profiles of learning disabled children with neurofibromatosis type 1. *Front Hum Neurosci* 8:386, 2014
59. Hyman SL, Arthur E, North KN: Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol* 48:973-977, 2006
60. Granström S, Friedrich RE, Langenbruch AK, et al: Influence of learning disabilities on the tumour predisposition syndrome NF1—Survey from adult patients' perspective. *Anticancer Res* 34:3675-3681, 2014
61. Payne JM, Barton B, Ullrich NJ, et al: Randomized placebo-controlled study of lovastatin in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 87:2575-2584, 2016
62. Jung NH, Egert-Schwender S, Schossow B, et al: Improvement of synaptic plasticity and cognitive function in RASopathies – a monocentre, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, cross-over clinical trial (SynCoRAS). *Trials* 24:383, 2023
63. Johnson B, Goldberg-Strassler D, Gripp K, et al: Function and disability in children with Costello syndrome and cardiofaciocutaneous syndrome. *Am J Med Genet A* 167:40-44, 2015
64. De Blank PMK, Gross AM, Akshintala S, et al: MEK inhibitors for neurofibromatosis type 1 manifestations: Clinical evidence and consensus. *Neuro Oncol* 24:1845-1856, 2022
65. Andelfinger G, Marquis C, Raboisson MJ, et al: Hypertrophic cardiomyopathy in Noonan syndrome treated by MEK-inhibition. *J Am Coll Cardiol* 73:2237-2239, 2019