

INTEGRITA CENTRÁLNEHO A PERIFÉRNEHO NERVOVÉHO SYSTÉMU PRI JUVENILNEJ HYALÍNOVEJ FIBROMATÓZE

MUDr. Dušan Trstenský¹, doc. MUDr. Egon Kurča, PhD.¹, MUDr. Jozef Michalik¹,
MUDr. Milan R. Voško, PhD.¹, MUDr. Ema Kantorová¹, doc. MUDr. Adamicová Katarína, PhD.²,
doc. MUDr. Fetisovová Želmíra, PhD.³

¹Neurologická klinika JLF UK a MFN, Martin

²Ústav patologickej anatómie JLF UK a MFN, Martin

³Dermatovenerologická klinika JLF UK a MFN, Martin

Úvod: Juvenilná hyalínová fibromatóza (JHF) je zriedkavé autozómovo recesívne dedičné ochorenie charakterizované prítomnosťou mnohopočetných subkutánných nodulárnych tumorov, gingiválnou hypertrofiou, flekčnými kontraktúrami končatín a osteolytickými léziami kostí. V niektorých prípadoch je ako príznak JHF taktiež uvedená mentálna retardácia. Vo svete bolo doteraz opísaných približne 70 prípadov ochorenia. Práca, v ktorej by sa autori podrobne zaoberali možným poškodením nervového systému pri JHF, nebola v dostupnej literatúre uverejnená.

Metodika a výsledky: 38-ročný pacient s JHF (diagnóza stanovená na základe klinického nálezu a typického histopatologického obrazu tkaniva excidovaného z tumorov) absolvoval klinické neurologické vyšetrenie, psychologické vyšetrenie, vybrané zobrazovacie vyšetrenia nervového systému (CT a MR mozgu) a vybrané funkčné vyšetrenia nervového systému (⁹⁹Tc HMPAO SPECT, EEG, VEP, BAEP, SEP nervus ulnaris, EMG, urodynamické vyšetrenie). Všetky vykonané vyšetrenia nepotvrdili presvedčivé poškodenie centrálneho a periférneho nervového systému podmienené JHF.

Záver: Zníženie intelektových schopností pacienta pripisujeme dlhotrvajúcemu deficitu primeraných podnetov z vonkajšieho prostredia (sociálna izolácia, deprivácia vzdelania). Kontraktúry a hypotrofie svalov sú dôsledkom primárneho poškodenia väzivových a kostných štruktúr. Pripúšťame iba ľahké iritačné poškodenie vybraných nervov na základe tlakového mechanizmu v určitých polohách pri uvedených muskuloskeletálnych deformitách.

Kľúčové slová: juvenilná hyalínová fibromatóza, hereditárne ochorenia spojivového tkaniva, nervový systém.

Úvod

Juvenilná hyalínová fibromatóza (JHF) je zriedkavé autozómovo recesívne dedičné ochorenie zo skupiny genodermatóz. Celosvetovo bolo doteraz opísaných približne 70 prípadov pacientov s JHF (9), z čoho vyplýva, že ide o raritnú nozologickú jednotku. Etiopatogenéza ochorenia nie je stále celkom známa, doteraz publikované práce vysvetľujú akumuláciu základnej hyalínovej substancie ako dôsledok fokálnej proliferácie mezenchýmových buniek s následnou abnormálnou produkciou a nahromadením glykozamínov a glykoproteínov (3, 11). Rovnako bola dokázaná porucha syntézy kolagénu, ktorá má za následok nedostatok až chýbanie pro- α_2 (I) reťazca a kolagénu typu III v koži (17). Kolagén typu III je súčasťou aj nervového systému. Uverejnené boli aj údaje o poruchách metabolizmu kolagénu typu VI (14). Korelačná genómová väzobná analýza dvoch rodín s JHF v indickom štáte Gujarat nedávno publikovaná kolektívom anglických autorov určuje ako miesto pravdepodobnej lokalizácie génovej mutácie zodpovednej za vznik JHF oblasť chromozómu 4q21 (22). Tohto roku rovnaké pracovisko uverejnilo údaje priamej príčiny JHF, za ktorú autori považujú mutácie génu kódujúceho CMG2 (capillary morphogenesis protein 2). Tento proteín viaže laminín s kolagénom typu IV prostredníctvom domény von Willebrandovho faktora A a jeho porucha spôsobuje zmenu štruktúry bazálnych membrán a tým aj vznik perivaskulárnych hyalinných depozitov (10). Ochorenie charakterizuje prítomnosť mnohopočetných podkožných uzlovitých nádorov, hypertrofie ďasien, flekčných kontraktúr končatín a osteolytických lo-

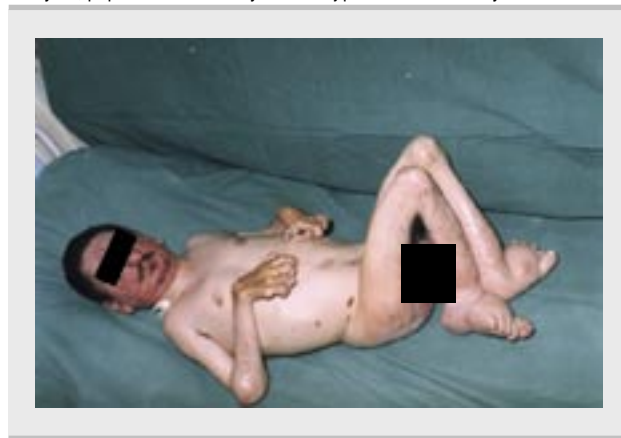
žísk v kostiach (to sú zároveň aj klinické diagnostické kritéria JHF) (16). Podkožné nádory majú oválny tvar s priemerom obvyčajne 1–5 cm a lokalizované sú najmä v oblasti hlavy a krku (20). Tvorí ich ložiskové nahromadenie základnej hyalínovej substancie, ktorá má v elektrónmikroskopickom obraze vzhľad fibrilogramu. Ochorenie začína niekoľko mesiacov po pôrode vznikom a rozvojom flekčných kontraktúr končatín. Charakterizuje ho trvalá progresia poškodenia, pričom intenzita príznakov a celkové zneschopnenie môžu byť v jednotlivých prípadoch rozdielne (6). Podkožné nádory sú síce najčastejšie zmieňovaným príznakom JHF, ale flekčné kontraktúry končatín a hypertrofia ďasien sa manifestujú ešte pred ich vznikom (4, 24). Osteolytické ložiská nepredstavujú obligátny príznak JHF a vyskytujú sa približne v polovici prípadov (13, 24). V skupine pacientov s JHF bol ďalej opísaný nedostatočný vývoj svalstva, svalová slabosť a retardácia rastu. Mentálna retardácia je uvedená v klinickom obraze niektorých pacientov s JHF (20). Dĺžka života je podľa dostupných údajov pri primeranej ošetrovateľskej a opatrovateľskej starostlivosti normálna (13). Dnes nie je známa kauzálna liečba JHF. Estetické aj funkčné aspekty ochorenia podmieňujú indikáciu chirurgického odstránenia podkožných nádorov, ktoré sa často z dôvodu ich recidívy aj viackrát počas života opakuje (26). Vzhľadom k tomu, že doteraz nebola v dostupnej literatúre uverejnená práca s hodnotením stavu nervového systému (centrálneho aj periférneho) pri JHF, sme na našej neurologickej klinike podrobne (klinicky aj paraklinicky) vyšetrili 38-ročného pacienta s JHF.

Kazuistika

Rodičia 38ročného pacienta sú klinicky zdraví a nie sú v žiadnom známom príbuzenskom vzťahu. Obidvaja však pochádzajú z jednej malej relatívne izolovanej obce (počet obyvateľov do 1000). Pacient mal jednu sestru, ktorá po primeranom psychickom a somatickom vývoji zomrela vo veku 13 rokov na leukémiu. Dvaja príbuzní pacienta (bratranec a sesternica) mali závažné ochorenie (neschopnosť chôdze, neschopnosť verbálnej komunikácie, úmrtie vo veku 14 resp. 20 rokov), ale ich stav nikdy nebol podľa udania príbuzných diferenciálne diagnosticky doriešený a ich zdravotná dokumentácia nie je k dispozícii. Pacient je z druhej fyziologickej gravidity. Dva mesiace po pôrode sa objavili a následne sa ďalej rozvíjali kontraktúry končatín (flexorové svalové skupiny), ktoré znemožnili normálny psychomotorický vývoj. Vo veku 4 rokov nebol už pacient pre pokročilé kontraktúry a výrazné deformity skeletu schopný postojá ani chôdze. Vo veku 2 rokov bola počas hospitalizácie opísaná hyperplázia epitelu okolo nozdrí a retroaurikulárne, hypertrofia ďasien (opakovane operatívne korigovaná) a perianálne fibrómy. Vo veku 4 rokov sú už opísané aj podkožné nádory v oblasti hlavy a krku veľkosti slivky. Pre sekundárnu impetiginizáciu s pachydermiou veľkého rozsahu na končatinách bol pacient hospitalizovaný v roku 1994 na dermatovenerologickej klinike v Martine. Vtedy bola po náležitej diferenciálnej-diagnostickej rozvahe vrátane vykonania potrebných pomocných vyšetrení stanovená definitívna diagnóza JHF. Pomocné vyšetrenia zahŕňali: krvný obraz (hypochrómna anémia), zápalové markery v sére, skríning vnútorného prostredia (sekundárna hyperparatyreóza pri kalcifikácii mäkkých tkanív a/alebo nedostatočnom prijíme vápnika potravou, hypoproteínémia), skríning dedičných metabolických porúch, vyšetrenie chromozómového karyotypu, ultrasonografiu vnútorných orgánov, RTG a scintigrafiu skeletu a histopatologické vyšetrenie vzoriek z podkožných nádorov (patognomický nález svedčiaci pre JHF). Nádory v oblasti hlavy a krku boli pacientovi opakovane operatívne odstránené. S cieľom stanoviť alebo vylúčiť diagnózu postihnutia nervového systému pri JHF bol pacient v roku 2000 hospitalizovaný na našej neurologickej klinike.

Pri prijatí udával pacient občasné trpnutie horných končatín od lakťov distálne na mediálnej strane viazané na polohu v ľahu. Iné ťažkosti svedčiace pre možné poškodenie nervového systému pacient neudával. V objektívnom náleze (obrázok 1 – celkový pohľad na pacienta) dominoval polymalformačný syndróm s dysproporciálnym nízkym vzrastom (výška 147 cm, hmotnosť 31 kg), ťažkými artrogryfózami, deformáciami skeletu a s následnou imobilitou. Pacient mal mnohopočetné nebolestivé podkožné nádory v oblasti čela, ušnic, záhlavia, krku, hrudníka, lakťov, rúk a kolien. Ďalej sme pozorovali nadmerne mastný povrch kože, hyperplastické ďasná a kariézny defektný chrup. Kraniálne nervy boli neporušené. Deformácia hrudníka bola podmienená akcentovanou kyfoskoliózou v hrudnom úseku osového orgánu. Horné končatiny boli vo flekčnom a addukčnom postavení s kontraktú-

Obrázok 1. Celkový pohľad na pacienta. Dominuje polymalformačný syndróm s ťažkými artrogryfózami, skeletovými deformitami, početnými podkožnými tumorami na čele, ušniciach, kapiliciu a krku. Ďalej vidíme relatívne väčšiu hlavu, rinofymu, papilomatózne útvary na hornej pere a deformovaný hrudník.



rami v ramennom, lakťovom a zápästnom kĺbe a iba s minimálnou pasívnou hybnosťou (do 10 stupňov) (obrázok 2 – detail hornej končatiny). Dolné končatiny (detailný záber – obrázok 3) boli vo flekčnom postavení s kontraktúrami v bedrovom, kolennom aj členkovom kĺbe a s minimálnou pasívnou hybnosťou. Zistili sme generalizovanú svalovú hypotrofiu bez presvedčivých známkov parézy. Šľachovookosticové reflexy boli (pri kontraktúrach končatín a deformáciach podmienených nádormi) nevýbavné. Rovnako nevýbavné boli aj patologické reflexy. Prsty rúk a nôh boli zväčšené a zhrubnuté. Genitofemorálne a perianálne boli prítomné papilomatózne útvary. Brušné a kremasterové reflexy boli výbavné. Citlivosť bola správna a súmerná pre všetky modalitty.

Pacient vyrastal v starostlivosti rodičov, pričom pre imobilitu (je pripútaný na lôžko) nenavštevoval predškolské ani školské zariadenia. Napriek tomu rád číta, pekne píše, počúva rádio a pozerá televízor. Od roku 1999 má k dispozícii elektrický invalidný vozík, ktorý môže sám ovládať. Toto mu umožnilo prekonať čiastočnú sociálnu izoláciu a poznávanie okolitého sveta. Objektívne psychologicky boli jeho intelektové schopnosti na úrovni mentálnej subnormy (aj z dôvodov sociálnej izolácie, deprivácie a nedostatočnej možnosti získať vzdelanie). Jeho verbálna inteligencia bola vyššia ako performačná (aj pre somatické postihnutie – tomu zodpovedal stupeň konštrukčnej dyspraxie a porucha vizuomotorickej koordinácie). Intelektové schopnosti však mali priaznivé vyhliadky do budúcnosti pri zlepšení kvality života s väčšími možnosťami sociálnej interakcie (elektrický vozík, pobyty v rehabilitačných zariadeniach). Mnesticke schopnosti korelovali s úrovňou inteligencie. Osobnostne bol pacient skôr introvertný typ so známami slabšej sociálnej zrelosti pre sociálnu depriváciu a izoláciu. Počas kontrolnej hospitalizácie s odstupom približne 3 rokov (v roku 2003) sme vlastným pozorovaním potvrdili pôvodný predpoklad priaznivých vyhliadok vývoja intelektových schopností pacienta. Aktívne sa zaujímal o svoje ochorenie ako aj o diagnostické a terapeutické možnosti. Na úrovni svojho vzdelania sa snažil diskutovať s ošetrovujúcim lekárom o príči-

Obrázok 2. Detail hornej končatiny – svalová atrofia, kontraktúry v ramenných, lakťových a zápästných kĺboch. Prsty sú deformované a zhrubnuté s flekčnými kontraktúrami.



Obrázok 3. Detail dolnej končatiny – kontraktúry, nápadne tenké stehenné časti. Na predkoleniach a nohách vidíme pachydermiu a výrazný lymfédém.



nách ochorenia. Všetky nasledujúce vyšetrenia boli vykonané s písomným informovaným súhlasom pacienta.

Zo zobrazovacích vyšetrení CT vyšetrenie neukázalo ložiskové zmeny denzity tkaniva mozgu. MR vyšetrenie rovnako nezobrazilo ložiskové ani celkové zmeny signálu tkaniva mozgu. SPECT vyšetrenie (^{99}Tc HMPAO) vylúčilo poruchu cievnej perfúzie mozgu. Nález na očnom pozadí bol fyziologický. Korneálne opacity (príznak Winchesterovho syndrómu) neboli prítomné. Z elektrofyziologických vyšetrení bol v EEG zázname prítomný alfa rytmus s dobre vyjadrenou areálnou diferenciáciou bez ložiskových a špecifických zmien. Pri stimulácii ľavého a pravého oka metódou zvratu štruktúry (šachovnica) mal zrakový evokovaný potenciál (VEP) fyziologický tvar s absolútnymi hodnotami latencií a amplitúd v norme. Rovnako bol fyziologický nález pri registrácii kmeňových sluchových evokovaných odpovedí (BAEP) obojstranne a pri registrácii somatosenzitívnej evokovanej odpovede (SEP) vyvolanej stimuláciou nervus ulnaris obojstranne. Motorický neurogram nervus ulnaris (tento nerv bol vybraný pre prítomnosť iritačnej senzitivnej klinickej symptomatiky, ktorá mohla poukazovať na jeho poškodenie) mal hodnoty latencií a amplitúd CMAPs primerané rozmerom končatín a jej postaveniu podmienenému kontraktúrami. Rýchlosť vedenia motorickými vláknami predlaktím bola 66 m/s. Ihlová EMG musculus deltoideus nezaznamenala prítomnosť patologickej pokojovej aktivity, nábor motorických jednotiek bol mierne zrýchlený a pri maximálnej vôľovej kontrakcii mala krivka presvedčivý interferenčný charakter s primeranou amplitúdou. Vyšší počet MUAPs s kratším trvaním (na hranici štatistickej významnosti) pripisujeme skôr zmenšenému priemeru svalových vlákien pri dlhotrvajúcej hypoaktivite ako aj pri celkových rozmeroch telesnej schránky pacienta. Uroflowmetrické vyšetrenie nesvedčilo pre poruchu sfinkterovo-detrusorového mechanizmu.

Diskusia

JHF je ochorenie mladších detí, diagnóza JHF však môže byť stanovená až v dospelosti (prípád nášho pacienta). 38-ročný muž má všetky hlavné príznaky JHF. V 2. mesiaci života mal kontraktúry končatín a v 2. roku života sa objavila hyperplázia ďasien a epitelu okolo nozdiar. Vo veku 4 rokov už mal pacient mnohopočetné nádory v oblasti hlavy a krku. Napriek tomu, že nádory neboli v tom období histopatologicky vyšetrené, môžeme odôvodnene predpokladať, že sa jednalo o ďalšie patognomické prejavy JHF. V roku 1994 bolo rádiologicky potvrdené štvrté diagnostické kritérium JHF – mnohopočetné osteolytické lézie kostí. Senzaki a spol. uverejnili v roku 1998 údaje o 39 pacientoch s JHF. Prvým príznakom ochorenia sú flekčné kontraktúry končatín s časom vzniku v priemere vo veku 2,2 mesiaca. Ako druhá v poradí sa objavuje hypertrofia ďasien vo veku od 2 do 30 mesiacov roka (priemer 8,3 mesiaca) a až nakoniec vznikajú mnohopočetné podkožné nádory (v priemere vo veku 22,1 mesiaca). Taktiež zistená hypochrómna anémia a hypoproteinémia nášho pacienta sú v súlade s údajmi v literatúre (2).

Diferenciálna diagnóza JHF zahŕňa v prvom rade Winchesterov syndróm a kongenitálnu generalizovanú fibromatózu. Winchesterov syndróm je charakterizovaný nízkym vzrastom, kontraktúrami v oblasti malých kĺbov, ložiskovými poruchami priehľadnosti rohovky (opacitates corneae) a generalizovanou osteoporózou s rezorpciou kostí zápästia v RTG obraze. Kožné fibrómy pri tomto ochorení chýbajú (21). Pri kongenitálnej generalizovanej fibromatóze sú už pri narodení prítomné mnohopočetné podkožné nádory a rovnako je prítomné aj postihnutie viscerálnych orgánov. Otázkou zostáva, či v prípade kongenitálnej generalizovanej (myo)fibromatózy a ISH sa skutočne jedná o dve rozdielne nozologické jednotky (12). V literatúre je opísaná aj ďalšia podobná nozologická jednotka – infantilná systémová hyalinóza (ISH). Vzhľadom k histologickému obrazu (je rovnaký ako pri JHF) ide s najväčšou pravdepodobnosťou o najťažšiu klinickú formu JHF. Pri tomto syndróme dochádza k postihnutiu viscerálnych orgánov. Deti s ISH majú obvyčajne exsudatívnu enteropatiu a zvýšený sklon k vzniku infekcií. K úmrtiu dochádza spravidla do dvoch rokov života na sepsu a/alebo multiorgánové zlyhanie (7, 8, 23). Podľa recentných údajov je ISH dokázaným alelickým variantom JHF (10). Z ďalších ochorení bolo potrebné ešte vylúčiť najmä vybrané mukopolysacharidózy (tieto však tiež nemajú kožné fibrómy) – napr. mukolipidózu typu II a III. Bez zaujímavosti nie je ani génová väzba týchto mukolipidóz na chromozóm 4q21-23 vzhľadom na umiestnenie génu JHF (gén CMG2) v lokalizácii 4q21. Z vybraných lipidóz prichádza do širšej diferenciálnej-diagnostickej úvahy Farberova choroba (deficit ceramidázy), avšak deti s týmto ochorením spravidla neprežívajú batolivý vek (19, 22). Vývoj ochorenia nášho pacienta, jeho klinický obraz ako aj výsledky histopatologického vyšetrenia (imunohistochemia, elektronmikroskopia) jednoznačne umožnili stanovenie diagnózy JHF (1, 5).

Gén RAP1 (jeho mutácie sú spojené s akútnou T-lymfocytovou leukémiou) je lokalizovaný v regióne 4q21-25. V tomto kontexte je zaujímavý údaj o sestre pacienta, ktorá zomrela vo veku 13 rokov na z dostupných zdrojov bližšie nešpecifikovanú leukémiu (gén JHF CMG2 je v regióne 4q21). Ponúka sa totiž úvaha, či sa v rodine pacienta nemôže jednať o mikrodéleciu v uvedenej oblasti.

Terapia JHF pozostáva z chirurgickej liečby a z ošetrovateľskej starostlivosti. Chirurgická resekcia podkožných nádorov a hyperplastických ňasien bola realizovaná aj v našom prípade (v rokoch 1994, 1995, 1997, 1999, 2000, 2002, 2003). Je zrejmé, že miera rekurencie podkožných nádorov a ďalších patologických útvarov je vysoká (26). Rozsah kontraktúr je možné zmenšiť chirurgicky (kapsulotómie, tenoplastiky), ale zlepšenie je taktiež iba prechodné (17). Pacienti s JHF nemajú skrátenú strednú dobu prežívania za predpokladu primeranej ošetrovateľskej starostlivosti.

Z pohľadu neurológa sme sa zamerali na integritu nervového systému pri JHF. Psychomotorický vývoj pacienta bol ovplyvnený včasným vznikom flekčných kontraktúr končatín (najmä oblasť veľkých kĺbov), pre ktoré ne-

bol už vo veku 4 rokov schopný postoja a chôdza. Následná sociálna izolácia zapríčinila neúplné rozvinutie duševných schopností pacienta. Podrobným psychologickým vyšetrením sme nepotvrdili prítomnosť mentálnej retardácie, ktorú opísali niektorí autori ako sprievodný príznak JHF (20). Intelektové schopnosti pacienta boli síce pri prvom psychologickom vyšetrení v úrovni mentálnej subnormy, ale predpokladali sme možnosť ich zlepšenia po úprave sociálnej situácie pacienta. Dnes je umiestnený v opatrovateľskom domove, kde má aj vďaka elektrickému invalidnému vozíku zásadne väčšie možnosti sociálnej interakcie v porovnaní s obdobím, keď bol doma vo výhradnej starostlivosti rodičov. Naš predpoklad sa potvrdil a pri kontrolnej hospitalizácii s odstupom 3 rokov sme konštatovali jednoznačné zlepšenie psychosociálnych schopností pacienta. S neporušenými psychickými funkciami korešpondoval aj neurologický nález, ktorý (klinické vyšetrenie bolo obmedzené ťažkými kontraktúrami) nesvedčil pre poškodenie centrálného nervového systému. Uvedenú skutočnosť sme potvrdili zobrazovacími (CT, MR, SPECT) a elektrofyziologickými vyšetreniami (EEG, evokované potenciály). Na základe anamnézy (trpnutie horných končatín) ako aj klinického vyšetrenia (kontraktúry, hypotrofia svalov, slabosť, nevýbavnosť šľachovo-okosticových reflexov) sme predpokladali poškodenie periférneho nervového systému. Ťažká artrogyfóza, zhrubnutie kože v dôsledku ukladania hyalínového materiálu ako aj mnohopočetné podkožné nádory neumožnili detailné vyšetrenie funkcie väčšiny periférnych nervov. Neporušená povrchová a hlboká citlivosť a chýbanie anamnestických údajov a klinických príznakov svedčiacich pre prítomnosť autonómnej neuropatie naopak spochybňovali možnosť neuromuskulárneho poškodenia. Vykonanými elektrofyziologickými vyšetreniami (EMG, SEP pri stimulácii nervus ulnaris) sme poškodenie periférneho nervového systému nepotvrdili. Kontraktúry a hypotrofie svalov sú dôsledkom primárneho poškodenia väzivových (fascie, šľachy, kĺbové puzdrá) a kostných štruktúr a fyzickej inaktivity pri vynútenom držaní tela a končatín. Z uvedeného vyplýva aj nevýbavnosť šľachovo-okosticových reflexov, keď je navyše problémové aj definovanie reflexogénnych zón v rámci malformácie končatín. Pacientom udávané občasné parestézie v inervačnej oblasti nervus ulnaris viazané na polohu svedčia podľa nás iba pre ľahké iritačné poškodenie tohto nervu na základe tlakového mechanizmu.

V dostupnej literatúre nebol doteraz jednoznačne definovaný vzťah medzi JHF a možným poškodením nervového systému. Práve v našej kazuistike sme sa pokúsili o vyriešenie tejto otázky. Nepotvrdili sme názory autorov, ktorí považujú mentálnu retardáciu za jeden z klinických príznakov JHF (20). Naše pozorovanie dáva za pravdu tým autorom, ktorí normálny duševný vývoj osôb postihnutých JHF považujú za klinický diferenciálnej-diagnostický znak oddeľujúci JHF od skupiny mukopolysacharidóz (7, 13, 19, 22). Rovnako sme nepotvrdili primárne poškodenie periférneho nervového systému, ale konštatujeme iba jeho postupnú adaptáciu na zmenené skeletové, kĺbové a šľachovo-väzivové pomery.

Literatúra

1. Adamicová K, Fetisovová Ž, Mellová Y, Statelová D, Mišovicová N, Poláček H, Huťka Z, Pěč J. Juvenilná hyalínová fibromatóza. Bratisl Lek Listy 1998; 99: 587–596.
2. Aldred MJ, Crawford PJ. Juvenile hyaline fibromatosis. Oral Surg Med 1987; 63: 71–77.
3. Caputo R, Gelmetti C. Juvenile hyaline fibromatosis. In: Pierini A., Garcia Diaz R., Bustamante R. eds. Pediatric dermatology. Amsterdam: Elsevier Science, 1995: 231–232.
4. Drescher E, Woyke S, Markiewicz C. Juvenile fibromatosis in siblings (fibromatosis hyalina multiplex juvenilis). J Pediatr Surg 1967; 26: 427–430.
5. Fetisovova Z, Adamicova K, Pec M, Mellova Y, Chromej I, Pec J. Dermatological findings in an adult patient with juvenile hyaline fibromatosis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2003; 17 (4): 473–476.
6. Finlay AY, Ferguson SD, Holt PJA. Juvenile hyaline fibromatosis. Brit J Dermatol 1983, 218: 609–616.
7. Glover MT, Lake BD, Atherton DJ. Infantile systemic hyalinosis: newly recognised disorder of collagen? Pediatrics 1991; 87: 228–234.
8. Glover MT, Lake BD, Atherton DJ. Clinical, histologic and ultrastructural findings in two cases of infantile systemic hyalinosis. Pediatr Dermatol 1992; 9: 255–258.
9. Haleem A, Al-Hindi HN, Juboury MA, Hussein HA, Ajlan AA. Juvenile hyaline fibromatosis: morphologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of three siblings. Am J Dermatopathol 2002 Jun; 24 (3): 218–224.
10. Hanks S, Adams S, Douglas J, et al. Mutations in the Gene Encoding Capillary Morphogenesis Protein 2 Cause Juvenile Hyaline Fibromatosis and Infantile Systemic Hyalinosis. Am J Hum Genet, 2003, PubMed, v tlači.
11. Iwata S, Horiuchi R, Maeda H, Ishikawa H. Systemic hyalinosis or juvenile hyaline fibromatosis. Ultra – structural and biochemical study of cultured skin fibroblasts. Arch Dermatol Res 1980, 267: 115.
12. Jacyk W., Wentzel L. Juvenile hyaline fibromatosis in two South African black children. Int J Dermatol 1996; 35: 740–742.
13. Kan AE, Rogers M. Juvenile hyaline fibromatosis: An expanded clinicopathologic spectrum. Pediatr Dermatol 1989, 6: 68–75.
14. Kayashima KI, Katagiri K, Shinkai H, Ono T. Is juvenile hyaline fibromatosis a disease of type VI collagenosis? In: Ishibashi Y, Nakagawa H, Suzuki H, eds. Electron microscopy in dermatology – basic and clinical research. Amsterdam: Elsevier Science. 1994: 329–334.
15. Keser G, Karabalut B, Oksel F, Calli C, Ustun EE, Akalin T, Kocanaogullari H, Gumusdis G, Doganavsargil E. Two siblings with juvenile hyaline fibromatosis: Case reports and review of the literature. Clin Rheumatol 1999; 18: 248–252.
16. Kitano Y. Juvenile hyaline fibromatosis. Arch Dermatol 1976; 112: 86–88.
17. Larralde M, Santos-Munos A, Calb I, Magarinos C. Juvenile Hyaline Fibromatosis. Pediatric Dermatology 2001; 18: 400–402.
18. Lubec B, Steinert I, Breier F, et al. Skin collagen defects in a patient with juvenile hyaline fibromatosis. Arch Dis Child 1995; 73: 246–248.
19. Mancini GMS, Stojanov L, Willmesen R, Kleijer WJ, Huijman JGM, van Diggelen OP, de Klerk JBC, Vuzevski VD, Oranje AP. Juvenile Hyaline Fibromatosis: Clinical Heterogeneity in Three Patients. Dermatology 1999; 198: 18–25.
20. McKee PH. Pathology of the skin. London – Wiesbaden, Mosby – Wolfe 1996: 1714s.
21. Prapanpoch S, Jorgenson RJ, Langlais RP, Nummikoski PV. Winchester syndrome: a case report and literature review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992; 74: 671–677.
22. Rahman N, Dunstan M, Teare MD, Hanks S, Edkins SJ, Hughes J, Bignell GR, Mancini G, Kleijer W, Campbell M, Keser G, Black C, Williams N, Arbour L, Warman M, Superti-Furga A, Futreal AP, Pope FM. The gene for juvenile hyaline fibromatosis maps to chromosome 4q21. Am J Hum Genet 2002; 71: 975–980.
23. Sahn EE, Salinas CF, Sens MA, Key J, Swiger FK, Holbrook KA. Infantile systemic hyalinosis in a black infant. Pediatr Dermatol 1994; 11: 52–60.
24. Senzaki H, Kiyozuka Y, Uemura Y, Shikata N, Ueda S. and Tsubara A. Juvenile hyaline fibromatosis: A report of two unrelated adult sibling cases and a literature review. Pathology International 1998, 48: 230–236.
25. Schaller M, Stnegel-Rutkowski S, Sollberg S, Kind P. Juvenile hyaline fibromatose. Hausartz 1997; 47: 235–257.
26. Woyke S, Domagala W, Markiewicz C. A 19-year follow – up of multiple juvenile hyaline fibromatosis. J Pediatr Surg 1984; 19: 302–304.