

ILNEB szindróma, az integrin $\alpha 3$ mutáció által kiváltott epidermolysis bullosa vese- és tüdőérintettséggel

ILNEB syndrome, integrin $\alpha 3$ mutation with epidermolysis bullosa, kidney and pulmonary involvements

KINYÓ ÁGNES DR., GYULAI ROLLAND DR.

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS

Az epidermolysis bullosa (EB) 4 fő típusát különítjük el a bőrben létrejövő hasadékképződés szintje alapján: simplex EB, junctionalis EB, dystrophiás EB és Kindler szindróma. A bőrtüneteken kívül az egyéb szervek érintettsége mind-egyik EB alcsoportban előfordul, különösen junctionalis EB-ben. Az integrin $\alpha 3$ (ITGA3) gén mutációja által okozott interstitialis tüdőbetegséggel, nefrózis szindrómával és EB-vel járó ILNEB szindrómát 2012-ben írták le először, de az utóbbi évtizedben a gén számos új mutációját detektálták. A betegség klinikai spektruma a súlyos, belszervi tünetekkel és korai halálzással járó formáktól az enyhe, csak bőrtünetekkel járó formákig egyaránt kiterjed.

Kulcsszavak:

epidermolysis bullosa – $\alpha 3$ integrin – ITGA3 – CD151 – ILNEB – nefrózis

SUMMARY

Four major subtypes of epidermolysis bullosa (EB) are defined according to the level of skin cleavage: EB simplex, junctional EB, dystrophic EB and the Kindler syndrome. Mucocutaneous and extracutaneous manifestations are described in all EB types, especially in junctional EB. Interstitial lung disease, nephrotic syndrome and EB (ILNEB syndrome) caused by integrin $\alpha 3$ (ITGA3) mutation was first described in 2012, but further novel mutations of the gene were detected throughout the last decade. The clinical spectrum of the disorder comprises a range from severe extracutaneous manifestation with premature lethality to solely cutaneous fragility.

Key words:

epidermolysis bullosa – integrin $\alpha 3$ – ITGA3 – CD151 – ILNEB – nephrosis

Az epidermolysis bullosa (EB) a genodermatozisosok közé tartozó, a bőrt és a nyálkahártyákat érintő, hólyagképződéssel, eróziókkal járó betegség, melynek kialakulásában eddig 16 gén mutációja ismert (1. táblázat) (1). A betegségcsoportba tartozó tünetek a lokalizált, enyhe formáktól kezdődően a súlyos, generalizált típusig terjednek, ez utóbbiak esetében a halálos kimenetel is előfordul. A kiváltó gén mutációjától függően nem csak a bőr, hanem a tüdő, vese vagy a gasztrointesztinalis traktus lehet érintett, speciális szindrómákat létrehozva ezzel. Az EB betegségcsoporthoz tartozó ILNEB szindróma, vagyis az *interstitial lung disease, nephrotic syndrome and epidermolysis bullosa* (OMIM#614748) 2012-ben került első alkalommal leírásra, és ahogy a nevében is benne van a bőrön megjelenő EB tüneteinek kívül a tüdő és a vese megbetegedésével jár (2). A szindróma kialakulásáért az integrin $\alpha 3$ különböző mutációi felelősek, az integrin $\alpha 3$ (ITGA3) gén érintett szakaszának megfelelően az egészen enyhe, csak bőrtünetekkel járó formától a súlyos, veleszü-

letett interstitialis tüdőkárosodással, légzési elégtelenséggel, súlyos congenitalis nefrózis szindrómával és hólyagos bőrtünetekkel járó, halálos kimenetelű betegséggel is terjed a klinikai spektrum. Kezdetben ez a súlyos, halálos kimenetel volt csak ismert, az elsőként közölt 3 beteg tüneteivel röviddel a születést követően megjelentek, hólyagos bőrtünetek, eróziók, súlyos nefrózis, interstitialis tüdőbetegség és következményes légzési elégtelenség formájában, mely mindhárom esetben korai halálzással eredményezett, a kisdetek a 2 éves kort sem érték meg (2). Az azóta eltelt 10 évben 15 új esetet detektáltak, többnyire az ITGA3 új mutációi kerültek felfedezésre (3-14), és ezúttal olyan enyhébb esetek is leírásra kerültek, melyekben a betegek a felnőttkort is megérték, vagy a betegségük tüneteinek csak felnőttkorban kezdődtek (3, 7, 11). Bár az ITGA3 fehérje mind a bőrben, mind a tüdőben és a vesében is alapvető adhéziós szerepet tölt be, attól függően, hogy a mutáció a fehérje melyik részét érinti, egyes betegekben nem jelentkeznek bőr, tüdő, vagy vese-tünetek (2. táblázat) (2-14).

EB típusa	Öröklődés módja	Érintett gén	Érintett fehérje
EB simplex	Autoszómális domináns	KRT5, KRT14	Keratin 5, Keratin 14
		PLEC	Plectin
		KLHL24	Kelch-like member 24
	Autoszómális recesszív	KRT5, KRT14	Keratin 5, Keratin 14
		DST	Disztonin (Bullous pemphigoid antigén 1 vagy BP230)
		EXPH5	Exophilin 5
		PLEC	Plectin
	CD151	CD151 (tetraspanin 24)	
Junctionalis EB	Autoszómális recesszív	LAMA3, LAMB3, LAMC2	Laminin 332
		COL17A1	Kollagén 17
		ITGA6, ITGB4	$\alpha\beta4$ integrin
		ITGA3	$\alpha3$ integrin
Disztrófiás EB	Autoszómális domináns	COL7A1	Kollagén7
	Autoszómális recesszív	COL7A1	Kollagén 7
Kindler szindróma	Autoszómális recesszív	FERMT1 (KIND1)	Fermitin family homológ 1 (Kindlin 1)

1. táblázat

Az epidermolysis bullosa felosztása a hasadékképződés mélysége és a kiváltó gének alapján

Az ILNEB bőrtünetei

A bőrtünetek az esetek döntő többségében jelen vannak, elsősorban hólyagok, eróziók formájában. A klinikánk által közölt 2 eseten kívül is észleltek csak a pretibialis régióra lokalizációdó bőrtüneteket (1. ábra), de a bőr sérülékenysége a végtagok más felszínein, vagy a törzsen és az arcon is jelentkezhet, főleg mechanikai behatás



1. ábra

Pretibialis epidermolysis bullosának megfelelő hólyagok, eróziók és hegesedés ILNEB szindrómában szenvedő betegünkénél

következtében (2-14). A hólyagos tünetek hipopigmentációval, atrófiával, helyenként hegesedéssel, miliumképződéssel gyógyulnak. Atípusos tünetként anularis erythemás foltokat, valamint foltos alopeciát is írtak le (2, 6, 10). Nyálkahártya érintettséget is észleltek néhány esetben. A szőrzet érintettsége ritka, vékony szálu, gyenge hajszálak formájában jelentkezik, ezen kívül még a szemöldök, szempillák is ritkák, esetleg teljesen hiányoznak. A körömökön distalis onycholysis jellemző.

Veseérintettség

3 eset kivételével a nefrotikus mértékű proteinuria mindig jelen volt (2, 4-6, 8-14). A súlyosabb esetekben congenitalis nefrózistról beszélünk, néhány esetben 4-8 éves korban jelentkezik, míg akár felnőtt korban is kialakulhat, mint az általunk vizsgálat idősebb testvérnél is (11). A nagy mennyiségű fehérjeürítés miatt hipalbuminemia alakulhat ki. A vesebiopszia jellemzően fokalisan szegmentális glomerulosclerosis mutat. A nefrózis szindróma romlásával végstádium veseelégtelenségbe progrediál a betegség, peritoneális dialízis, hemodialízis szükséges, egy esetben sikeres vesetranszplantáció is történt (9). A fokozott fehérjeürítésen kívül számos húgyúti fejlődési rendellenesség is észlelhető, ezeket CAKUT szindróma (*congenital anomalies of kidney and urinary tract*) néven emlegeti az irodalom, pyeloureteralis szűkület, urethra szűkület, policisztás vese, hypodysplasia vagy zsugorvесе.

Tüdőérintettség

Az interstitialis tüdőbetegség, a következményes nehézlégzés, és a légúti fertőzésekre mutatott fokozott hajlam miatt a tüdőérintettség legtöbbször már a születést követően súlyos légzési elégtelenség formájában jelentkezik, leggyakrabban ez okozza a betegek korai halálát is. 3 eset kivételével (7, 11) minden eddig közölt esetben volt légzőszervi érintettség. A 3 kivételes betegnél mind a bőr, mind a vesetünetek későbbi életkorban, nem az első 10 életévben jelentkeztek. 1 betegnél történt tüdőtranszplantáció a beteg 18 éves korában, ő az azóta eltelt 4 évben jó általános állapotban volt (10).

Egyéb anomáliák

A betegség enyhébb formáit mutató, idősebb életkort is megért néhány beteg esetében a fizikális fejlődés a korosztályához képest mind magasságban, mind testsúlyban elmaradt (3, 11). A nasolacrimalis ductus szűkületét mindkét betegünknel észleltük, ezt még 3 másik beteg esetében is leírták. Az általunk vizsgált testvérpár esetében az arc diszmorfiája volt észlelhető, supraorbitalisan a homlokcsont előemelkedésével, infraorbitalisan pedig az arc besüppedésével (2. a, b ábra). Minor anomáliaként syndactylia előfordul.

Szövetteni vizsgálatok

A betegség diagnózisában lényeges szerepe van a bőr vizsgálatának, és ezen belül is a bőrbopszia elvégzésének és elektronmikroszkópos kiértékelésének, valamint az ITGA3 célzott immunhisztokémiai vizsgálatának. Az ITGA3 mutáció révén érintett betegek esetében a betegek bőrének elektronmikroszkópos vizsgálata során vékony, diszkontinuous lamina densa látható (11, 15-17). A subepidermalis hasadékképződés többnyire a lamina lucida szintjében történik, a lamina densa jellemzően a hólyagalapon marad, azonban előfordul, hogy a sejtfragmentumokhoz tapadva látható, ami azt jelzi, hogy a hasadékképződés különböző rétegekben is létrejöhet a bazálmembránban és annak környékén. Ez alapján némi átfedést mutat a Kindler szindrómával, azonban az ITGA3 mutáció által kiváltott EB-t alapvetően mégis a junctionalis csoportba soroljuk. A bazálmembrán fokális megvastagodása mellett a hemidezmoszómák többnyire normális méretűek és számúak, esetleg enyhe mértékben érintettek, míg a hemidezmoszóma-horgonyzó filamentumok kapcsolata nem érintett. Az immunhisztokémiai vizsgálatok során a mutáció típusától függően az ITGA3 festődése teljesen hiányozhat, vagy jelentősen csökkent, míg érdekes módon a $\beta 1$ integrin (ITGB1) festődése többnyire normális intenzitású. Ennek oka az lehet, hogy az ITGB1 más integrin alegységekkel is



2. a, b ábra

Diszmorfiás arc ITGA3 mutációban szenvedő betegünknel

	Szerző és közlés éve	Életkor a diagn. idején	Elhalálozás	ITGA3 mutáció	Aminosav	Bőrtünetek
#1	Christine Has és mtsai, 2012	születéskor	7,5 hónapos	c.1173_1174del	p.Pro392Valfs*2	hólyagok, eróziók
#2		2 napos	2 hónapos	c.1538-1G>A	premature stop	eróziók a gluteuson
#3		2 hónapos	19 hónapos	c.1883G>C	p.Arg628Pro	hólyagok, anularis erythema
#4	Nicolaou és mtsai, 2012	születéskor	7 hónapos	c.1045G>T	p.Ala349Ser	NE
#5	Yalcin és mtsai, 2015	7 napos	6,5 hónapos	c.1387C>T	p.Arg463Trp	eróziók
#6	He és mtsai, 2016	4 hónapos	4 hónapos	c.1383-11T>A	p.461-462insLCR	hólyagok
#7	Colombo és mtsai, 2016	13 éves		c.373G>A; c.821G>A	p.Gly125Arg p.Arg274Gln	atrófiás bőr, erythema, hólyagok
#8		9 éves		c.373G>A; c.821G>A	p.Gly125Arg p.Arg274Gln	erythemás plakkok, atrófiás bőr, hipo/hiperpigmentáció
#9	Lovric és mtsai, 2017	<1 év		c.2593delG	p.Asp865Thrfs*38	NE
#10		4 hónapos		c.1883G>C	p.Arg628Pro	ichthyosis, ektodermális diszplázia
#11	Cohen-Barak és mtsai, 2019	tinédzserkor		c.821G>A	p.Arg274Gln	pretibialis hólyagok, atrófia, milium
#12	Tarur és mtsai, 2020	2 éves	9 éves	c.1825-1, G>A	p.Val609Serfs-Ter31	hólyagok, hegek, ichthyosis
#13	Okamoto és mtsai, 2021	születéskor		c.1226T > G; c.1442_1451 dupACCCTG-CACT	p.Leu409Arg; p.Cys485Profs*40	hólyagok
#14	Alstrup és mtsai, 2021	3 éves		c.317T > G; c.644C > G	p.Met106Arg; p.Pro215Arg	hólyagok a végtagokon, atopiás dermatitis
#15	Liu és mtsai, 2021	8 éves		c.2219 + 4 A > C; c.2518G > A	premature stop; p.Gly840Ser	hipopigmentált makula a nyakon
#16	Kinyó és mtsai, 2021	22 éves		c.T3056C	p.Phe1019Ser	pretibialis hólyagok, eróziók, hegesedés
#17		16 éves		c.T3056C	p.Phe1019Ser	pretibialis hólyagok, eróziók, hegesedés
#18	Sondermann és mtsai, 2021	születéskor	4 éves	c.1922+1G>A; c.3021delG	p.Leu1008Ter	hólyagok és eróziók a végtagokon, posztinflammatorikus hypopigmentáció

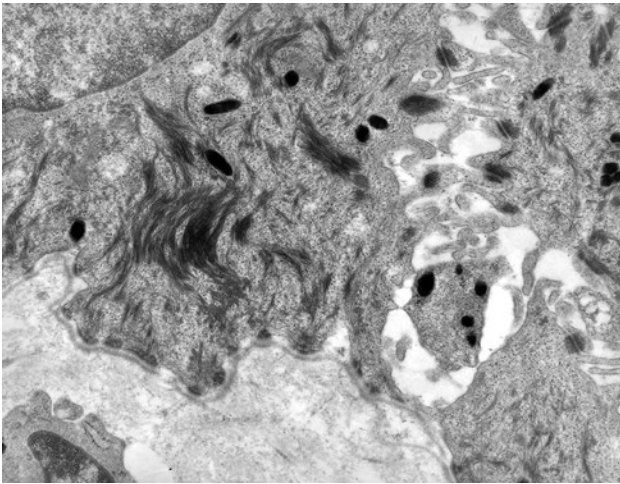
2. táblázat

Az ITGA3 mutációi és az általuk okozott tünetek

Hajtünetek	Körömtünetek	Veseérintettség	Tüdőérintettség	Egyéb eltérés
ritka, vékonyszálú haj, szemöldök, szempilla	disztrófia, onycholysis	veleszületett nefrózis szindróma	légzési elégtelenség	Hypoplasztikus vese
NE	NE	veleszületett nefrózis szindróma	légzési elégtelenség	
NE	disztrófia	veleszületett nefrózis szindróma	légzési elégtelenség	
NE	NE	veleszületett nefrózis szindróma	légzési elégtelenség	Hypoplasztikus vese
ritka haj	disztrófia	veleszületett nefrózis szindróma	légzési elégtelenség	crossed fused renal ectopia
NE	NE	veleszületett nefrózis szindróma	légzési elégtelenség	
ritka, vékonyszálú haj, szemöldök, szempilla	megvastagodott köröm	NE	intersticiális tüdőbetegség, visszatérő légúti fertőzések	nasolacrimalis ductus szűkülete, növésbeli elmaradottság
ritka szemöldök és szempillák	pachyonychia a lábujjakon	NE	intersticiális tüdőbetegség	növésbeli elmaradottság
NI	NI	veleszületett nefrózis szindróma	tachydyspnoe	diszpláziás vese
NI	NI	veleszületett nefrózis szindróma	légső szűkület	
szemöldök, szempillák elvesztése	disztrófia	nincs eltérés	nincs eltérés	hólyagretenció, urethra szűkület, nasolacrimalis ductus szűkülete, syndactylia
szemöldök, szempillák elvesztése, hegesedő alopecia	disztrófia	nefrózis szindróma	intersticiális tüdőbetegség, légzési elégtelenség	hipodiszpláziás vese
ritka haj	disztrófia	nefrózis szindróma	intersticiális tüdőbetegség	vesetranszplantáció
szemöldök hiánya, rövid szempillák, hegesedő alopecia	disztrófia, kék körömök	nefrózis szindróma	intersticiális tüdőbetegség	tüdőtranszplantáció
ritka haj, szemöldök, szempillák elvesztése	disztrófia	nefrózis szindróma; policisztás vese	intersticiális tüdőbetegség	
ritka haj, szemöldök	disztrófia	nefrózis szindróma	NE	nasolacrimalis ductus szűkülete
ritka haj, szemöldök	disztrófia	nefrózis szindróma	NE	pyeloureteralis szűkület, nasolacrimalis szűkület, növésbeli elmaradottság
ritka szemöldök és szempillák		oligoanuria	intersticiális tüdőbetegség	policisztás, diszpláziás vese

2. táblázat

Az ITGA3 mutációi és az általuk okozott tünetek



3. ábra

ITGA3 mutáció által okozott junctionalis epidermolysis bullosa elektronmikroszkópos képe

dimerizálódik. Az általunk vizsgált betegek elektronmikroszkópos vizsgálata során a hemidezmoszómák többnyire megtartottak, de sok helyen hypoplasticusak, és érdekesképpen helyenként hasadékképződés látható a bazális keratinociták között is (3. ábra) (11).

Molekuláris háttér

Az integrinek transzmembrán fehérjék, melyek a sejtek közötti és a sejtek és az extracelluláris mátrix közötti adhézióban alapvető fontosságúak. Többnyire heterodimer formájában léteznek, egy α és egy β láncból épülnek fel. Az ITGA3 gén 34500 bázispárból és 26 exonból áll. Az $\alpha 3$ integrin esetében a fehérje képződését és poszttranszlációs módosulását követően a $\beta 1$ integrinnel együtt alkotnak egy transzmembrán heterodimert, majd az így kialakult komplex kapcsolódik a bazálmembrán komponenseihez, a lamininhez (pl. laminin 511, 521 vagy 332), melyek mind a bőrben, mind a vese glomerulusokban, tubulusokban vagy a podocitákban is megtalálhatók (15). Az $\alpha 3\beta 1$ integrin létfontosságú a vesék, a tüdő és a bőr normál organogenezisében az egyedfejlődés során, valamint a későbbiekben a bőr integritásának és a vesében a glomerulusok barrier funkciójának a fenntartásában (15-18). Az $\alpha 3$ knockout egerek vizsgálata során a mutáns egyedek súlyos vese- és tüdőfejlődési rendellenességgel születtek, bőrük sérülékeny volt, és 24 órán belül elpusztultak (16, 17).

Mind a $\alpha 3$, mind a $\beta 1$ prekursor formájában szintetizálódik, majd az $\alpha 3$ endoplazmás retikulumban történő N-glikolizációját követően az összekapcsolódott α és β alegység a Golgi apparátusba transzportálódik, ahol az α alegység további glikolizációját követően nehéz és könnyűláncra hasítódik, azonban egy diszulfid kötéssel továbbra is összekapcsolódva marad, és ez az érett fehérjekomplex fejeződik ki végül a plazmamembránban. A fehérje végleges formájában egy nagyobb extracelluláris doménnel, egy egyszeres transzmembrán hélix doménnel, és egy rövid citoplazmatikus fark résszel rendelkezik (5). Az

$\alpha 3\beta 1$ komplex kapcsán mindenképp meg kell említeni a hozzá kapcsolódó CD151 tetraspanin fehérjét, ez a kapcsolat ugyancsak alapvető a bazálmembrán stabilitásában, azonban a CD151 csak akkor tud kapcsolódni az $\alpha 3$ integrin alegységhez, ha az még nem alkot komplexet a $\beta 1$ integrinnel. A CD151 mutációja az ILNEB-hez hasonló veseérintettséget és bőrtüneteket okoz, azonban a nefrózis szindróma, a pretibialis EB, a köröm disztrófia és a nasolacrimalis ductus stenosisa mellett siketség és thalassaemia minor is kialakul (19). Az $\alpha 3\beta 1$ defektusát más integrinek (pl. a bőrben az $\alpha 6\beta 4$) részben tudják kompenzálni, a bőrben a morfogenezis nem sérül, azonban a vesében és a tüdőben igen, ezért okoz a fehérje hiánya ezen szervekben súlyos fejlődési rendellenességet, és fatális kimenetelű betegséget.

A szindróma súlyossága nagyon különböző lehet. A funkcionális null-mutációval járó eseteknél a fehérje hiánya letális kimenetelű, ez többnyire 2 éves életkor előtt bekövetkezik a többszervi elégtelenség és a súlyos fertőzések miatt (15). A magasabb életkort megérvő betegek közül 2 esetben a veseérintettség, az általunk is közölt 2 esetben a tüdőérintettség nem volt észlelhető, míg egy beteg esetében csak mérsékelt bőrtünetek voltak, nefrózis szindróma és interstitialis tüdőbetegség nélkül (3, 7, 11). A fenti 5 beteg esetében missense mutáció igazolódott. Bár a frameshift és splicing mutációknál nem meglepő, hogy a fehérje teljesen hiányzik, vagy egyáltalán nem funkcionál, de a missense mutációknál is kritikus poszttranszlációs mechanizmusok is lehetnek érintettek. A p.Ala349Ser esetében bekövetkező glikolizáció megakadályozza az $\alpha 3\beta 1$ heterodimer kialakulását és a sejtfelszíni expresszióját (5), míg a p.Arg628Pro révén a szükséges N-glikolizáció nem megy végbe, ami az $\alpha 3$ nehéz és könnyű láncra való hasításához lenne szükséges, a p.Arg628Pro mutációjánál a fehérje konformáció zavara miatt a fehérje transzportja nem megy végbe az endoplazmás retikulumból a Golgi apparátusba (13). Egyik esetben sem fejeződik ki normál $\alpha 3\beta 1$ a sejt felszínén, míg a sejten belül mutáns $\alpha 3$ halmozódik fel, és ez az érintett betegek korai halálához okozza. Az általunk detektált mutáció esetében az érintett aminosav csere az $\alpha 3$ és a CD151 közötti kapcsolódást érinti, amely ezek szerint nem érinti a tüdő organogenezisét, azonban a vesére és a bőrre hatással van (11).

Összességében az ITGA3 gén 6 frame-shift, 5 splicing és 9 missense mutációja igazolódott az eddigi adatok alapján. A betegek nagy részében homozigóta mutációkat detektáltak, ahogyan a mi betegeinkben is. Bár az eddig közölt adatok alapján a betegséggel érintett családok egy részénél közeli rokonok házassága is előfordult, amely a családon belül a mutációk halmozódásához vezetett, azonban az általunk vizsgált családban nem volt ismert rokonság a szülők között, mégis azonos mutációt hordoztak heterozigóta formában egy konzervált génszakaszon. Ez azt jelentheti, hogy az ITGA3 mutációja jóval gyakoribb, mint gondolnánk. Elképzelhető, hogy az enyhébb formában megjelenő betegek esetében nem minden szerv érintettsége alakul ki, és mivel a genetikai háttérük nem ismert, ezeket a betegeket ismeretlen eredetű interstitialis tüdőbe-

tegséggel vagy nefrózissal kezelik. Érdemes lenne a gén célzott, átfogó vizsgálata nagyobb betegcsoportokon, mivel a genotípus-fenotípus megismerése sokkal pontosabb képet adna ennek az alapvető fehérjének a szerepéről.

IRODALOM

1. *Has C, Bauer JW, Bodemer C és mtsai.*: Consensus re-classification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol.* (2020) *183*, 614-627.
2. *Has C, Sparta G, Kiritsi D és mtsai.*: Integrin alpha3 mutations with kidney, lung, and skin disease. *N Engl J Med.* (2012) *366*, 1508-1514.
3. *Colombo EA, Spaccini L, Volpi L és mtsai.*: Viable phenotype of ILNEB syndrome without nephrotic impairment in siblings heterozygous for unreported integrin alpha3 mutations. *Orphanet J Rare Dis.* (2016) *11*, 136.
4. *He Y, Balasubramanian M, Humphreys N és mtsai.*: Intronic ITGA3 mutation impacts splicing regulation and causes interstitial lung disease, nephrotic syndrome, and epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* (2016) *136*, 1056-1059.
5. *Nicolaou N, Margadant C, Kevelam SH és mtsai.*: Gain of glycosylation in integrin alpha3 causes lung disease and nephrotic syndrome. *J Clin Invest.* (2012) *122*, 4375-4387.
6. *Tarur SU, Srinivasan S, Seeralar A.*: Delayed presentation of respiratory symptoms and prolonged survival in homozygous $\alpha 3$ integrin deficiency. *Indian Pediatr.* (2020) *57*, 268-269.
7. *Cohen-Barak E, Danial-Farran N, Khayat M és mtsai.*: A non-junctional, nonsyndromic case of junctional epidermolysis bullosa with renal and respiratory involvement. *JAMA Dermatol.* (2019) *155*, 498-500.
8. *Lovric S, Fang H, Vega-Warner V és mtsai.*: Nephrotic Syndrome Study Group (2014) Rapid detection of monogenic causes of childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* (2014) *9*, 1109-1116.
9. *Okamoto T, Nakamura A, Hayashi A és mtsai.*: Successful kidney transplantation in a patient with neonatal-onset ILNEB. *Pediatr Transplant.* (2021) *25*, e13971.
10. *Alstrup M, Marks SD, Ek J és mtsai.*: First patient with ILNEB syndrome due to pathogenic variants in ITGA3 surviving to adulthood. *Eur J Med Genet.* (2021) *64*, 104335.
11. *Kinyó Á, Kovács LA, Degrell P és mtsai.*: Homozygous ITGA3 Missense Mutation in Adults in a Family with Syndromic Epidermolysis Bullosa (ILNEB) without Pulmonary Involvement. *J Invest Dermatol.* (2021) *141*, 2752-2756.
12. *Liu Y, Yue Z, Wang H és mtsai.*: A novel ITGA3 homozygous splice mutation in an ILNEB syndrome child with slow progression. *Clin Chim Acta.* (2021) *523*, 430-436.
13. *Yalcin EG, He Y, Orhan D, Pazzagli C, Emiralioglu N, Has C.*: Crucial role of posttranslational modifications of integrin $\alpha 3$ in interstitial lung disease and nephrotic syndrome. *Hum Mol Genet.* (2015) *24*, 3679-3688.
14. *Sondermann W, Büscher R, Forster H és mtsai.*: Skin fragility, renal malformation and interstitial lung disease due to compound heterozygous ITGA3 mutations. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2021) *19*, 899-901.
15. *Has C, He Y.*: Renal-skin syndrome. *Cell Tissue Res.* (2017) *369*, 63-73.
16. *Kreidberg J.A, Donovan MJ, Goldstein SL és mtsai.*: Alpha 3 beta 1 integrin has a crucial role in kidney and lung organogenesis. *Development.* (1996) *122*, 3537-3547.
17. *Margadant C, Raymond K, Kreft M, Sachs N, Janssen H, Sonnenberg A.*: Integrin alpha3beta1 inhibits directional migration and wound re-epithelialization in the skin. *J Cell Sci.* (2009) *122*, 278-288.
18. *Shukrun R, Vivante A, Pleniceanu O és mtsai.*: A human integrin-alpha3 mutation confers major renal developmental defects. *PLoS One.* (2014) *9*, e90879.
19. *Karamatic Crew V, Burton N, Kagan A és mtsai.*: CD151, the first member of the tetraspanin (TM4) superfamily detected on erythrocytes, is essential for the correct assembly of human basement membranes in kidney and skin. *Blood* (2004) *104*, 2217-2223.

Érkezett: 2022. 03. 16.

Közlésre elfogadva: 2022. 03. 21.