

Klinické dysmorfické syndrómy s tumorigenézou

Clinical Dysmorphic Syndromes with Tumorigenesis

Ilenčíková D., Čižárová M., Krajčiová A., Požgayová S., Rybárová A., Kovács L.

II. detská klinika, LF UK a DFNSP Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Genetické zmeny spôsobujú predispozíciu k zvýšenému riziku vzniku nádoru v súvislosti s konštitučnými mutáciami v génoch pre reguláciu rastu alebo opravu DNA. Niektoré detské malignity sú spojené s dysmofiou vyskytujúcou sa na rôznych častiach tela. Fyzikálnym vyšetrením je možné rozpoznať charakteristické znaky genetických dysmorfických ochorení. Medzi ne patrí: nadmerný či nízky vzrast, makrocefália, mikrocefália a dysmorfické zmeny na tvári, očiach, ústach a perách, srdci, v gastrointestinálnom trakte, na obličkách, genitáliách a skelete. Rozpoznanie dysmorfického syndrómu s malignitou iniciuje pátranie po malignite a genetické poradenstvo pre dieťa a jeho rodinu. Preto sa u každého dieťaťa s malignitou odporúča zvážiť možnosť genetického vyšetrenia. Molekulárna diagnostika zárodočných mutácií môže veľmi účinne odhaliť rodiny s vysokým rizikom malignity a poskytnúť pomoc pri primárnej prevencii. Predložená prehľadová práca predstavuje 18 genetických dysmorfických syndrómov s rizikom malignity, popisuje ich klinické znaky, genetický podklad a odporúčania pre sledovanie pacientov s cieľom skorého zachytenia malignít.

Kľúčové slová

genetické dysmorfické syndrómy – MAPK-RAS signálna dráha – malignity v detstve

Summary

Genetic alterations cause predisposition to malignancy by increased cancer risk related to constitutional mutations in growth-regulating or DNA repair genes. Some pediatric malignancies are associated with dysmorphic features in several body areas. Through physical examination, we recognise characteristic signs of genetic dysmorphic disorders, such as somatic overgrowth, undergrowth, macrocephaly, microcephaly and dysmorphic changes of the face, eyes, mouth and lips, heart, gastrointestinal tract, urinary tract, genitalia and skeleton. Recognition of a cancer-associated dysmorphic syndrome allows intensive cancer screening and genetic counselling. Therefore, it is recommended that every child with cancer should be examined by a clinical geneticist. Molecular diagnostics of germinal mutations may very effectively detect families at high risk of malignancy and help provide primary prevention. This work presents clinical syndromes with genetic background and cancer screening recommendations for 18 syndromes with increased cancer risk.

Key words

genetic dysmorphic syndromes – RAS-MAPK signaling pathway – malignance in childhood

Molekulová diagnostika Rasopatií je finančne podporená Ligou proti rakovine SR.

Molecular diagnostics of Rasopathies was supported by The League Against Cancer of the SR.

Autoři deklaruji, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



doc. MUDr. Denisa Ilenčíková, PhD.

II. detská klinika
LF UK a DFNSP Bratislava
Limbová 1
833 40 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: denisa.ilencikova@dfnsp.sk

Obdrženo/Submitted: 24. 4. 2012

Přijato/Accepted: 25. 6. 2012

V etiológii kongenitálnych anomálií sú dysregulované signálne dráhy, ktoré môžu byť zapojené aj v procese tumorigenézy. Mnohé štúdie poukazujú na to, že pacienti s kongenitálnymi anomáliami majú oproti kontrolnej skupine detí zvýšené riziko vzniku malignít. Prvá štúdia, ktorá dokladuje 7,5% incidenciu malignít u 1 073 vyšetrených detí s klinickými genetickými syndrómami, bola publikovaná v roku 2005 Merksom et al [1]. Nakoľko sa jedná o skutočne vysoké číslo, predpokladá sa, že klinicky jasne definované syndrómy s malignitou nie sú v pediatickej praxi dostatočne rozpoznané. Z tohto dôvodu je vhodné, aby každé dieťa s malignitou bolo vyšetrené klinickým genetikom. Klinické syndrómy s dysmorfickými črtami a malignitou môžeme rozdeliť na tie s:

1. nadmerným vzrastom,
2. nízkym vzrastom,
3. rôznorodými dysmorfnými prejavmi a nízkym výskytom malignít,
4. mutáciami v Mitogén-aktivovanej proteín kinázovej (MAPK)-RAS signálnej dráhe (RASopatie).

Dysmorfické syndrómy s malignitou a nadmerným vzrastom

Nadmerná veľkosť je charakterizovaná výškou a váhou so štandardnou odchýlkou 2–3 v závislosti od veku a pohlavia. V práci autorov Lapunzina a Cohena et al [2,13] je medzi syndrómami s nadmernou veľkosťou popisovaný častejší výskyt malignít obličiek, pečene, neuroblastómu, osteosarkómu a leukémií. Patria sem predovšetkým: izolovaná hemihyperplázia (IHH), Beckwith-Wiedemannov syndróm (BWS), Proteusov syndróm (PS), Sotosov syndróm (SS), Simpson-Golabi-Behmelov syndróm (SGBS) a Bannayan-Riley-Ruvalcabov syndróm (BRRS) (tab. 1).

Izolovaná hemihyperplázia (IHH)

Predstavuje klinický prejav nadmernej veľkosti jednej alebo viacerých oblastí ľudského tela. Diferencia sa prejavuje medzi veľkosťou kostí a mäkkého tkaniva.

Genetika. Častým genetickým podkladom IHH býva chromozómová aberácia. Vyskytuje sa častejšie v mozaikovej forme a z molekulárnych mechanizmov sa v sú-

vislosti s fenotypom zistila hypometylácia génu *LIT1* a hypermetylácia *H19* génov (oba sú lokalizované na 11p) [3].

Malignity. U pacientov je zvýšené riziko (6%) vzniku embryonálnych nádorov, predovšetkým Wilmsovho tumoru [4], adrenálnych kortikálnych adenómov a hepatoblastómu, feochromocytómu, testikulárneho karcinómu, nediferencovaných sarkómov a leiomyosarkómu.

Sledovanie. Pravidelná sonografia a fyzikálne vyšetrenie, sérová hladina AFP a β HCG, vyšetrenie moču (hladina vanilmandľovej kyseliny, katecholamínov, metanefrínu a normetanefrínu v plazme) každé 3 mesiace od dovŕšenia 7. roku života [2].

Beckwith-Wiedemannov syndróm (BWS)

Je charakterizovaný klinickým trias: makrosomiou, makroglosiou a omfalokélou. Pacienti majú typické znaky na tvári, medzi ktoré patria prominentné oči, tvárový nevus flammeus, makroglózia, predné záhyby ušného lalôčika a zadné helikálne jamky. Väčšina pacientov s BWS má pôrodnú výšku viac ako 97. percentil vzhľadom na gestačný vek [5]. Tieto zvýšené rastové parametre sa však v období puberty vyrovnajú. Ďalším znakom tohto syndrómu je organomegália, predovšetkým zväčšenie pečene, pankreasu, sleziny, obličiek a adrenálnych žliaz. Mentálna retardácia alebo opozdený psychomotorický vývoj sa vyskytuje v súvislosti s nálezom duplikácie oblasti 11p15 alebo vplyvom nedetekovaných epizód hypoglykémie, ktoré sú popisované u 30–50% prípadov dojčiat s BWS [6].

Genetika. Prejav ochorenia je viazaný na aberáciu chromozómovej oblasti 11p15. BWS býva vo väčšine prípadov sporadický (85%), pričom cytogenetické aberácie (translokácie, inverzie a duplikácie) zahŕňajúce oblasť 11p15 sú prítomné v 1% prípadov. U 10–15% prípadov bol popisovaný autozómovo-dominantný prenos preferenčne z maternálnej línie, preto je odporúčané zrealizovať podrobné a starostlivé genealogické vyšetrenie [7].

Základným genetickým mechanizmom zodpovedným za vznik BWS je abnormálna expresia imprintovaných génov na 11p15. Zmena v dvoch doménach (DMR1 a DMR2), ktoré zahŕňajú im-

printované gény a vedú k zmene ich expresie. Doména DMR1 je lokalizovaná na telomerickom konci v 11p15 obsahuje gén *IGF2* – exprimovaný paternálne a *H19* exprimovaný maternálne. Takmer 25% pacientov vykazuje stratu imprintingu (LOI) *IGF2*, čo spôsobí expresiu oboch paternálnych alel. Druhá doména DMR2, ktorá je voči DMR1 uložená centromericky, zahŕňa nasledovné imprintované gény: *KCNQ1*, *LIT1*, *CDKN1C*, *PHLDA* a *SLC22A18*. U takmer 50% pacientov so sporadickým výskytom BWS je identifikovaná hypometylácia DMR2 a LOI *LIT1* génu (paternálna uniparentálna dizómia – UPD 11p15 tvorí 20%, mutácie v géne *CDKN1C* tvoria 10%, chromozómové prestavby 1% a ostatné prípady predstavujú iné epigenetické mechanizmy [8].

Malignity. Pacienti majú zvýšené riziko vývoja embryonálnych tumorov (5–10%), predovšetkým vo veku od 5–8 rokov [6,9]. Najčastejšie sú tumory obličiek (Wilmsov tumor), hepatoblastóm, rabdomyosarkóm, adrenokortikálne karcinómy a neuroblastómy [10]. Wilmsov tumor sa najčastejšie vyskytuje v asociácii s UPD 11p15 a *H19* hypometyláciou.

Pravidelné sledovanie pacientov s BWS je odporúčané nezávisle od výsledkov molekulárneho vyšetrenia [11]. V čase diagnózy má byť zrealizované vyšetrenie MRI abdomenu a každé 3 mesiace abdominálna sonografia s vyšetrením hladiny sérového AFP [12].

Proteov syndróm (PS)

Je charakterizovaný asymetrickým nadmerným rastom rôznych častí tela [13]. Často sa u pacientov vyvíjajú lipómy, epidermálne névy, vaskulárne a lymfatické anomálie. Na hlave sa môžu nachádzať kraniálne hyperostózy a tvar hlavy je často dolichocefalický. Tvár býva obyčajne dlhá, nízko posadený koreň nosa. Biaseckerom et al [14] boli v roku 2005 stanovené diagnostické kritériá pre PS, a to: hemihyperplázia a lipomatóza.

Genetická podstata nie je doteraz objasnená. Predpokladá sa, že v patogenéze vzniku genetického syndrómu, ako aj vývoja malignít, zohráva úlohu mutácia génu *PTEN* [15]. Prípady sú však skôr sporadické alebo sa jedná o mozaicizmus [16].

Tab. 1. Prehľad ochorení s dysmorfickými znakmi, ktoré sú charakteristické nadmerným a nízkym vzrastom a rôznorodými dysmorfnými črtami a vývojom malignít.

I. Dysmorfické syndrómy s malignitou a nadmernou veľkosťou			
Syndróm	Genetická podstata	Fenotypové prejavy	Asociované neoplázie
izolovaná hemihyperplázia	hypometylácia <i>LIT1</i> , hypermetylácia <i>H19</i> génov	nadmerné zväčšenie jednej alebo viacerých oblastí tela	Wilmsov tumor, adrenálne kortikálne adenómy, hepatoblastóm, feochromocytóm, testikulárny karcinóm, nediferencované sarkómy a leiomyosarkómy
Beckwith-Wiedemannov syndróm	abnormálna expresia imprintovaných génov v oblasti 11p15	makrosomia, makroglosia omfalo-kéla, organomegália, prominentné oči, tvárový nervus flammeus, mentálna retardácia	Wilmsov tumor, hepatoblastóm, rabdomyosarkóm, adrenokortikálne karcinómy, neuroblastómy
Proteusov syndróm	<i>PTEN</i>	asymetrický rast rôznych častí tela, výskyt lipómov, vaskulárne a lymfatické anomálie	ovariálny cystadenóm, testikulárny adenokarcinóm, meningeálne nádory, nádory príušných žliaz
Sotosov syndróm	<i>NSD1</i>	hypertelorizmus, makrodolichocefália, zrýchlený rast, oneskorený vývoj, poruchy správania	leukémie, lymfómy, maligne (Wilmsov tumor, hepatoblastóm, malobunkový nádor pľúc, epidermoidný karcinóm vagíny a difúzny karcinóm žalúdka) aj benígne (fibrómy srdca a ovárií) nádory
Simpson-Golabi-Behmelov syndróm	<i>CPC3</i>	nadmerná veľkosť, organomegália, makroglosia, kongenitálne srdcové defekty, mentálna retardácia	Wilmsov tumor, neuroblastóm, hepatoblastóm, gonadoblastóm
Bannayan-Riley-Ruvalcabov syndróm	<i>PTEN</i>	makrocefália, intestinálna polypóza, penis s pigmentovanými bodkami	lipómy, angioliipómy a hamartóm tenkého čreva
II. Syndrómy s nízkym vzrastom			
Fanconiho anémia	<i>FANCA, FANCC, FANCD, FANCE, FANCF, FANCG, FANCAI, FANCI/BACH1/BRIP1, FANCL, FANCM, FANCN/PALBRIX2</i>	pancytopénia, hyperpigmentácia na krku a trupe (café-au-lait), nízký vzrast, mikrocefália, mikroftalmia, abnormálny vývoj palcov na ruke	hematologické malignity (myelodysplastický syndróm, leukémia), karcinóm hrtana, pažeráka, vulvy, adenóm pečene, hepatóm
ataxia teleangiektázia	<i>ATM</i>	ataxia, teleangiektázie	lymfocytová leukémia, lymfóm u detí, karcinóm prsníka u žien
Nijmegen Breakage syndróm	<i>NBS</i>	vtáčia tvár, mikrocefália už v 1. mesiaci života, poruchy humorálnej a celulárnej imunity	lymfómy (Burkittov lymfóm, DLBCL)
Bloomov syndróm	<i>BLM</i>	motýľovitý exantém na tvári, pigmentové zmeny, imunodeficiencia – hlavne v populácii Židov rodu Aškenázi	Non-Hodgkinove lymfómy, Wilmsov tumor, osteosarkóm
III. Syndrómy s rôznorodými dysmorfnými prejavmi a nízkym výskytom malignít			
Gorlinov syndróm	<i>PTC</i>	makrocefália, telekantus, dvojkľanné alebo chýbajúce rebro, kyfokolióza, ráštep chrbtice, čelustné cysty	karcinóm névu bazálnych buniek, hamartóm, meduloblastóm
Rubinstein-Taybiho syndróm	mutácia génu <i>CBP</i> a jeho homológa <i>EP300</i>	charakteristické črty tváre (šikmá očná štrbina, vysoko klenuté obočie a podnebie), mikrocefália, nízký vzrast, mentálna retardácia, veľké prsty na nohách	oligodendroglióm, meduloblastóm, neuroblastóm, meningióm rabdomyosarkóm a leukémie
Rothmund-Thomsonov syndróm	<i>RECQL4</i>	poikiloderma, skeletálne abnormality	osteosarkóm, zvýšené riziko nádorov kože

Malignity. V spektre malignít prevažujú ovariálny cystadenóm, testikulárny adenokarcinóm, meningeálne nádory a nádory príušných žliaz. Tieto sa prejavujú často viacpočetne u jedného pacienta.

Zo sledovaní je odporúčané sledovanie MRI mozgu každé dva roky, ročne fyzikálne vyšetrenie a abdominálna sonografia. U detí je riziko predčasného úmrtia v dôsledku vaskulopatie, preto sa odporúča antitrombotická liečba [16].

Sotosov syndróm (SS)

Je autozómovo-dominantné ochorenie, ktoré sa však nadmernou veľkosťou prejavuje len relatívne. Výška a obvod hlavy sa nachádzajú na hornej hranici normy (10%) normálnych detí. Hoci kostný vek je často akcelerovaný, po dovŕšení 5. roku života sa skôr znižuje. Väčšina pacientov sa prejavuje oneskoreným vývojom a behaviorálnymi prejavmi. Po narodení sú deti hypotonické a makrodolichocefalické. Majú zrýchlený rast, riedke vlasy, prominentné čelo a bradu. Z očných prejavov býva prítomný hypertelorizmus. Na MR mozgu možno zaznamenať miernu dilatáciu cerebrálnych ventrikúl, na EEG nešpecifické zmeny. V niektorých prípadoch sú pozorované krče.

Genetika. V roku 2002 bol vyklonovaný gén *NSD1* zodpovedný za fenotypový prejav ochorenia. Najčastejším genetickým podkladom je haploinsuficiencia génu, pričom mikrodélie sa nachádzajú v Kaukazskej populácii menej často (6–10%), avšak u Japoncov boli popísané až v 52% prípadov [17].

Malignity. Riziko výskytu malignít sa zvyšuje od 5. roku života a pohybuje okolo 3% [18]. Medzi najčastejšie malignity patria leukémie a lymfómy, pričom embryonálne tumory sa vyskytujú veľmi zriedkavo. Naopak malígne tumory, ktoré boli doteraz popísané, sú veľmi pestré (hepatoblastóm, Wilmsov tumor, malobunkový nádor pľúc, epidermoidný karcinóm vagíny a difúzny karcinóm žalúdka) a patria sem aj benígne tumory (fibrómy srdca a ovárií).

Sledovanie. Každé 4 mesiace sa odporúča fyzikálne vyšetrenie, abdominálna sonografia, vyšetrenie séra a moču.

Simpson-Golabi-Behmelov syndróm (SGBS)

Je charakterizovaný nadmernou veľkosťou diagnostikovanou už prenatálne, hrubými črtami tváre, makroglosiou, organomegáliou, kongenitálnymi srdcovými chybami a mentálnou retardáciou [19].

Genetika. Pilia et al identifikovali v roku 1996 kauzálny gén *CPC3* s lokalizáciou na Xq26, preto sa ochorenie dedí ako X viazané ochorenie [20].

Malignity. Riziko vzniku malignít sa pohybuje okolo 10% a najčastejšie sa jedná o výskyt Wilmsovho tumoru, hepatoblastómu, neuroblastómu, gonadoblastómu [21].

Sledovanie. Odporúča sa ročné fyzikálne vyšetrenie, abdominálna sonografia, analýza moču a biochemický screening pre embryonálne tumory.

Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndróm (BRRS)

Je syndróm rozpoznateľný podľa makrocefálie, pri pôrode veľkými rozmermi, intestinálnou polypózou a vývojom pigmentovaných bodiek na penise [22].

Genetika. Dedičnosť je autozómovo-dominantná a vo väčšine prípadov bola zistená mutácia v géne *PTEN*, podobne ako je to u Cowdenovho syndrómu [23].

Malignity. Práve spektrum malignít odlišuje BRRS od Cowdenovho syndrómu. U BRRS sa vyskytujú predovšetkým benígne tumory: lipómy, angioliipómy a hamartóm tenkého čreva [13], kým u Cowdenovho syndrómu prevažuje výskyt malígnych tumorov (nádory štítnej žľazy, prsníka, ganglioneurómy). Tieto boli u BRRS popísané len mimoriadne zriedkavo [13].

Sledovanie. Ročné fyzikálne vyšetrenie a kolonoskopia po 12. roku života.

Syndrómy s nízkym vzrastom

Nízky vzrast je charakterizovaný výškou a váhou so štandardnou odchýlkou 2–3 v závislosti od veku a pohlavia. Do tejto skupiny zaraďujeme predovšetkým syndrómy charakteristické poruchou dozrievania kostnej drene, najčastejšie na podklade chromozómovej instability (tab. 1). Všetky tieto syndrómy sú spojené s vysokým rizikom malignity a sú známe endogénnou precitlivosťou na rôzne faktory prostredia (žiarenia, chemické látky). Prejav v jadre bunky je cha-

rakteristický spontánnou poruchou integrity chromozómov (tvorbou trhlín, zlomov a prestavbou chromozómov).

Fanconiho anémia (FA)

Ochorenie je charakterizované nízkym vzrastom, mikrocefáliou, mikroftalmiou a abnormálnym vývojom palcov na ruke, ktorý sa niekedy vyskytuje s hypopláziou rádia alebo bez nej. Ďalším významným prejavom je generalizovaná hyperpigmentácia na trupe a krku s typickými škvrkami typu „café-au-lait“ (> 50% prípadov) a niekedy aj s hypopigmentovanými oblasťami. Pri FA je však dominujúcim a vysoko sugestívnym diagnostickým znakom pancytopenia.

Genetika. Ochorenie je autozómovo-recesívne s lokusovou heterogenitou. V kauzálnej súvislosti sa potvrdili mutácie doteraz popísaných génov *FANCA*, *FANCC*, *FANCD*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCAI*, *FANCI*, *BACH1/BRIP1*, *FANCL*, *FANCM* a *FANCN/PALBR12* [24].

Malignity. Kumulatívna incidencia hematologických malignít je až 40% [25]. Obyčajne sa manifestuje najprv aplastickou anémiou, s prechodom do myelodysplastického syndrómu a leukémie. Zo solidných tumorov sa zriedkavo môže vyskytnúť adenóm pečene, hepatóm, karcinóm hrtana, pažeráka či karcinóm vulvy [26,27].

Sledovanie. 6-mesačné pravidelné fyzikálne vyšetrenie, kontroly krvného obrazu, kostnej drene a príprava na transplantáciu kostnej drene.

Ataxia teleangiectázia (Louis-Barr syndróm) (AT)

Toto ochorenie je popri hlavných prejavoch, ktorými sú ataxia a teleangiectázia, asociované aj s malým počtom jednotlivých „café-au-lait“. Pacienti s AT majú približne stonásobne vyššie riziko vzniku malígneho ochorenia ako bežná populácia.

Genetika. Jediný známy gén asociovaný s touto chorobou je tumorsupresorový gén *ATM*, v ktorom bolo popísaných viac než 300 mutácií. Produktom génu je proteín ATM zo skupiny fosfatidylinositol 3-kináz, hrajúci dôležitú úlohu v kontrole nádorového rastu, účasti na kontrole bunkového cyklu a reparačných pochodov [27,28].

Malignity. Viac ako 85 % zo všetkých malignít v detskom veku tvorí lymfocytová leukémia alebo lymfóm. U dospelých s AT sa častejšie vyskytujú rôzne solídne tumory, vrátane karcinómu prsníka u žien [29].

Sledovanie. 6-mesačné pravidelné fyzikálne vyšetrenie, kontroly krvného obrazu, kostnej drene a onkodermatologické vyšetrenie.

Nijmegen Breakage syndróm (NBS)

Typická je mikrocefalia a znaky na tvári (tzv. „vtáčia tvár“ charakteristická ustupujúcim čelom, prominentnou strednou časťou tváre, dlhým nosom, dlhým filtrom a ustupujúcou mandibulou). Ataxia v porovnaní s AT nie je prítomná. Ťažká a progredientná mikrocefalia je nápadná už 1 mesiac po pôrode a prítomná takmer u všetkých detí. Väčšina pacientov má aj väčšie uši a riedke vlasy. Nízky vzrast sa prejavuje predovšetkým po 2. roku života. Je prítomná porucha humorálnej, ako aj celulárnej imunity, preto deti mávajú časté infekty.

Genetika. Podobne ako AT je ochorenie diagnostikované cytogenetiky spontánnymi chromozómovými aberáciami. Jedná sa o autozómovo-recesívne ochorenie. V homozygótnom stave sú za ochorenie zodpovedné mutácie v géne *NBS*. Algoritmus genetického vyšetrenia spočíva najprv vo vyšetrení najčastejších, tzv. slovanských mutácií. V prípade neprítomnosti mutácie je potrebné zrealizovať sekvenčné vyšetrenie celej kódujúcej oblasti génu. Ak ani táto analýza pri jasných klinických znakoch nepotvrdí diagnózu, odporúča sa pokračovať vyšetrením funkčnosti proteínu nibrínu. Toto odporúčanie je dané preto, lebo gén *NBS* (nibrin) je súčasťou proteínového komplexu (MRN) spolu s *MRE11* a *RAD50*, a preto môže byť mutácia lokalizovaná v druhých génoch [27,30].

Malignity. Približne 40 % detí s *NBS* vyvinie lymfómy (Burkittov lymfóm a *DLBCL*) alebo leukémiu ešte pred dovŕšením 20. roku života. Počas života môžu pacienti s *NBS* vyvinúť aj sekundárne malignity – tiež lymfoproliferatívneho charakteru.

Sledovanie. Pre hyperrádiosenzitivitu sa u *NBS* pacientov odporúča vyhýbať

sa ionizujúcemu žiareniu. Aj v liečbe sa uprednostňujú nižšie úvodné dávky cytostatík, s pomalým zvyšovaním dávky a intenzívnejším sledovaním pacientov. Sledovanie trvá mnoho rokov po stanovení diagnózy a pozostáva z 6-mesačného fyzikálneho vyšetrenia a vyšetrenia krvného obrazu.

Bloomov syndróm (BS)

Incidenca ochorenia je 1 : 10 000 a predominantne postihuje populáciu Židov rodu Aškenázi. Na koži sa po expozícii slnečným žiarením objavujú rôzne pigmentové zmeny a dilatované cievy v podkoží. Na tvári býva typický motýľovitý exantém. Ďalšie príznaky sú v dôsledku imunodeficiencie, mentálny deficit býva zriedkavý.

Genetika. Pri cytogenetickom vyšetrení zistíme vyššiu frekvenciu chromozómových zlomov a prestavieb. Uvedené autozómovo-recesívne ochorenie spôsobujú mutácie v géne *BLM*, v dôsledku čoho alterujú alebo redukujú *BLM* proteínovú DNA helikázovú aktivitu ovplyvňujúcim replikačný proces [27,31].

Malignity. Najčastejšie sa vyskytujú Non-Hodgkinove lymfómy, Wilmsov tumor a osteosarkóm.

Sledovanie. 6-mesačné pravidelné fyzikálne vyšetrenie, kontroly krvného obrazu, kostnej drene v kožnej ambulancii.

Syndrómy s rôznorodými dysmorfnými prejavmi a nízkym výskytom malignít

Existuje množstvo dysmorfických syndrómov asociovaných s tumorigenézou, ktoré sú však v súvislosti s výskytom malignity len zriedkavo publikované a v literatúre ich nájdeme najskôr v rubrike kazuistik. Niektoré z nich však predstavujeme ako príklad klinických syndrómov s dysmorfnými črtami, ktoré patria medzi bežnejšie syndrómy s o niečo vyššou frekvenciou malignít (tab. 1).

Gorlinov syndróm (Syndróm névu bazálnych buniek, NBCCS)

Pacienti s *NBCCS* majú charakteristické dysmorfické črty tváre, ako je napríklad: makrocefália, frontálne a temporoparietálne vyčnievajúce čelo a nápadné supraorbitálne brázdny. U 50 % pacientov je prítomná čiastočná makrocefália.

Čelust' je prognatická, koreň nosa je široká a môže sa vyskytnúť aj telekantus alebo dokonca hypertelorizmus. Okrem toho sa u *NBCCS* vyskytuje množstvo rádiologických znakov ako dvojkľanné, fúzané alebo čiastočne chýbajúce rebrá, s výskytom približne u 60 % prípadov. Kyfoskolióza nastáva u 30–40 % a rázštep chrbtice (spina bifida occulta) u 60 % prípadov. Menej frekventovanými znakmi sú krátke metakarpy, pre- alebo postaxiálna polydaktylia, syndaktylia druhého alebo tretieho prstu a Sprengelova deformácia. Až u 90 % pacientov sa do veku 40 rokov vyvinú čelustné cysty (odontogénne keratocysty).

Genetika. Gorlin a Goltz [32] predpokladali autozómovo-dominantnú dedičnosť s úplnou penetranciou a variabilnou expresivitou. Gén pre túto chorobu bol lokalizovaný na 9q22.3 [33]. Gén *PTC* (*PTCH*) bol identifikovaný ako kauzálny gén pre *NBCCS* [34] a zohráva úlohu v hedgehog signálnej dráhe [35]. Mutovaný sa nachádza aj pri sporadickej forme bazálneho bunkového karcinómu.

Malignity. Viacnásobný karcinóm névu bazálnych buniek sa objavuje po puberte, obzvlášť na tvári a krku, ale tiež aj na trupe a ostatných častiach tela. Tak tiež sa môžu objaviť rôzne neoplazmy alebo hamartóm [35]. Asi 5 % detí s *NBCCS* môže vyvinúť meduloblastóm alebo *PNET* (neuroektodermálny tumor). Vrchol incidencie *PNETu* je v 2. roku života [36].

Sledovanie. Každé 3 mesiace kožné vyšetrenie, fyzikálne vyšetrenie a MR mozgu od 1 roku života. Pacienti s *NBCCS* sú nadmerne citliví na rádioterapiu ionizačným žiarením a u niektorých pacientov sa po krátkej expozícii na ožiarených miestach v bazálnych bunkách vyvinulo nezvyčajne veľké množstvo tumorov [37]. Z tohto dôvodu je potrebné vyhnúť sa ordinovaniu RTG a CT zobrazovacím vyšetreniam.

Rubinstein-Taybiiov syndróm (RSTS)

Rubinstein-Taybiiov syndróm (*RSTS*) je charakterizovaný typickými črtami tváre, mikrocefáliou, širokým a často hranatým palcom a veľkými prstami na nohách, nízkym vzrastom a stredne ťažkou až ťažkou mentálnou retardáciou [38]. Prenatálny rast je často normálny, ale výška, váha

a obvod hlavy percentilne klesá v prvých mesiacoch života. V detstve alebo v adolescencii sa môže vyskytovať obezita. IQ skóre je v rozsahu od 25–79, priemerné IQ je medzi 36 a 51. Medzi menej časté nálezy patrí koloboma, katarakta, kongenitálne defekty srdca, obličkové abnormality a kryptorchidizmus [39].

Genetika. Ide o autozómovo-dominantné ochorenie. Pacienti s cytogenetickou aberáciou v 16p13.3 [40] pomohli identifikovať *CBP* gén (CREB viažúci proteín) ako hlavný kauzálny gén pri RSTS [41]. Mikrodelcie *CBP* génu boli nájdené iba v 10%, kým mutácia je prítomná u 30–50% pacientov s RSTS [42].

Malignity. V roku 1995 Miller a Rubinstein [43] opísali pacientov s RSTS, ktorí mali zvýšené riziko tvorby tumorov. Medzi viac ako 700 pacientmi, 17 malo malígne tumory a 19 benígne tumory. Dvanásť z týchto tumorov bolo lokalizovaných v nervovom systéme, zahŕňajúc oligodendroglióm, meduloblastóm, neuroblastóm a meningióm. Iné typy tumorov predstavovali rabdomyosarkóm a leukémie.

Sledovanie. Odporúča sa pravidelné klinické sledovanie podľa neurologickej symptomatológie MR mozgu, aby sa včas rozpoznali vyvíjajúce sa malignity, predovšetkým nervového systému.

Rothmund-Thomsonov syndróm (RTS)

Rothmund-Thomsonov syndróm (RST) je charakterizovaný infantilnou poikilodermiou, riedkymi vlasmi, malou postavou, skeletálnymi a dentálnymi abnormalitami, kataraktou a hypogonadizmom. Skeletálne abnormality zahŕňajú dysplázie, absenciu alebo malformácie kostí (ako napríklad absencia radia), osteopeniu a oneskorené formovanie kostí.

Genetika. Ochorenie je autozómovo-recesívne. Kitao et al [44] identifikovali mutácie v géne *RECQL4* lokalizovanom na 8q24.3.

Malignita. U RTS bola zaznamenaná zvýšená frekvencia malignít hlavne osteosarkómov [45]. Okrem osteosarkómu je tiež známe zvýšené riziko vzniku karcinómu bazálnych buniek a dlaždicovitých buniek [46].

Sledovanie. Skeletálna rádiografia dlhých kostí a vyšetrenie kože by mali

byť povinné do 5. roku pre všetkých pacientov s RTS [47].

Syndrómy s mutáciami v mitogén-aktivovanej proteín-kinázovej (MAPK)-RAS signálnej dráhe (RASopatie)

Nedávne genetické štúdie preukázali, že Noonanovej syndróm (NS) a klinicky sa prekrývajúce ochorenia, ako je kardio-facio-kutánný (CFC), Costellov syndróm (CS) a Noonanovej-neurofibromatóza typ 1 (NFNS), sú spôsobené zárodočnými mutáciami v génoch zapojených do RAS-MAPK dráhy, a preto sa súhrnne označujú ako RASopatie (obr. 1). Z hľadiska klinických príznakov ich možno označiť ako neuro-facio-kardio-kutánné poruchy [48].

RAS (kódované génmi *HRAS*, *KRAS* a *NRAS*) a mitogénom aktivované proteín-kinázy (MAPK) (kódované génmi *RAF*, *MEK* a *ERK*) sú zapojené do signalizačnej dráhy, ktorá prenáša signály z receptorových proteín-kináz (receptory rastových faktorov) do bunkového jadra. *RAS*-GTPázy fungujú ako hlavný molekulový prepínač medzi aktívnym GTP-viažucim a inaktívnym GDP-viažucim stavom. Aktivované receptory rastových faktorov získavajú adaptorové proteíny, ktoré aktivujú guanín nukleotid výmenné faktory (guanine nucleotide exchange factors – GEFs), ako *SOS1*, k presunutiu guanínových nukleotidov z *RAS* a dovoľujú ich pasívne naviazanie ku GTP. V GTP-viažucom stave *RAS* podstupuje konformačné zmeny umožňujúce proteínu viazať a aktivovať efektorové proteíny, ako *RAF*, čím dochádza k aktivácii MAPK signalizačnej dráhy. Táto interakcia je ukončená hydrolyzou GTP na GDP vnútornou GTPázovou aktivitou *RAS*, čím dochádza k obnoveniu *RAS* inaktívnej konformácie. Táto aktivita je zosilnená GTPázou aktivujúcimi proteínmi, akým je neurofibromín, ktorý funguje ako negatívny regulátor *RAS* signalizácie [49]. Diagnostiku jednotlivých RASopatií sťažujú prekrývajúce sa klinické znaky, široké spektrum fenotypových prejavov [50] (tab. 2). Preto sa molekulárna analýza stala dôležitým kľúčom k potvrdeniu klinickej diagnózy a vytvoreniu vyšetrovacích postupov u jednotlivých pacientov.

Noonanovej syndróm (NS)

Je jedným z najčastejších dedičných monogénových ochorení s incidenciou 1 : 1 000–1 : 2 500 živo-narodených detí. Bol prvýkrát opísaný v roku 1963 detskou kardiologičkou Jacqueline Noonanovou [51]. Charakteristickými črtami tohto syndrómu sú predovšetkým: kongenitálne srdcové defekty (pulmonálna stenóza, defekt átriálneho septa a hypertrofická kardiomyopatia), nízky vzrast a kranio-faciálne anomálie (hypertelorizmus, nízko posadené a posteriórne orientované uši, ptóza viečok, ametropia, krátky a široký krk, pterygium coli, nízka vlasová hranica). Často sa objavujú aj deformity hrudníka, hypertenzibilita v kľboch a postihnutie po hlavných orgánov.

Genetika. Hlavným génom zodpovedným za toto ochorenie je *PTPN11* (40–50% prípadov), kódujúci SHP2 – tyrozín fosfatázu nereceptorového typu, ktorá funguje ako pozitívny regulátor RAS-MAPK signalizačnej dráhy. V dôsledku mutácie tohto génu dochádza k zmene vlastností proteínového produktu, ktorej fenotypovým prejavom je hypertrofická kardiomyopatia, pulmonálna stenóza a defekt atriálneho septa [52]. Graham et al v roku 2009 zistili, že jednou z možných príčin vzniku NS môže byť aj duplikácia postihujúca *PTPN11* lokus, vedúca k zvýšeniu SHP2 a následnej dysregulácii vnútro-bunkovej signalizácie [53]. Druhým najčastejšie mutovaným génom pri NS je *SOS1* (10–15% prípadov), ktorého proteínovým produktom je *RAS*-špecifický guanín-nukleotid výmenný faktor. Mutácia v tomto géne sa prejavuje zníženým rastom a skeletálnymi zmenami [54]. Mutácie v géne *RAF1* (5–8% prípadov), ktorý kóduje serín-treonínovú kinázu aktivujúcu *MEK1* a *MEK2*, vedú k hypertrofickej kardiomyopatii [55]. V 2–3% prípadov je za diagnózu NS zodpovedná mutácia v *KRAS* géne, ktorá sa klinicky prejavuje kognitívnymi poruchami a zastoávaním v raste [56]. Za miernejšiu formu NS, ktorej fenotypovým prejavom je mierne zhoršenie kognitívnych schopností, zodpovedajú mutácie v génoch *BRAF* a *MEK1*, ktoré sú však typické pre CFC syndróm [57]. Nedávno boli identifikované gény pre zriedkavé formy NS,

Tab. 2. Prehľad ochorení zo spektra neuro-kardio-facio-kutánných ochorení (RASopatií) a prehľad mutovaných génov v RAS-MAPK signálnej dráhe s klinickými príznakmi a malignitami.

Syndrómy s mutáciami v mitogén-aktivovanej proteín kinázovej (MAPK)-RAS signálnej dráhe (RASopatie)					
Syndróm	Genetická podstata	Najčastejšie typy mutácií	Fenotypové prejavy	Asociované neoplázie	Imunologické poruchy
Noonanovej syndróm	<i>PTPN11</i> (40–50 %)	D61N/G, Y63C/G, A72S/G, T73I, E76D, Q79R, E139D, Y279C, N308D/S, T468M, M504V	hypertrofická kardiomyopatia, pulmonálna stenóza, defekt átrialneho septa	akútna lymfoblastová a myeloidná leukémia, neuroblastómy, rabdomyosarkóm, JMML	systémový lupus erythematosus (SLE), tyreoiditída, autoimúnná hepatitída
	<i>SOS1</i> (10–15 %)	T266K, M269R/T, D309Y, Y337C, G434R, C441Y, P478 R/L, S548R, L550P, R552G/K/S, F623I, P655L, Y702H, W729L, I733F, E846K	znižený rast, skeletálne zmeny, ektodermálne abnormality	zriedkavo	
	<i>RAF1</i> (5–8 %)	R256S, S257L, S259F, T260R/I, P261S/L/A, V263A, D486N/G, T491I/R, S612T, L613V	hypertrofická kardiomyopatia		
	<i>KRAS</i> (2–3 %)	V14I, Q22R, P34L/Q, I36M, T58I, V152G, D153V, F156I	kognitívne poruchy, zaostávanie v raste		
	<i>BRAF</i> (2 %)	E501K, K499E, L597V	zhoršenie kognitívnych funkcií		
	<i>MEK1</i>	D67N	zhoršenie kognitívnych funkcií		
	<i>SHOC2</i>	S2G	strata anagénových vlasov		
	<i>NRAS</i> (< 0,5 %)	T50I, G60E		akútna lymfoblastová a myeloidná leukémia	
	<i>CBL</i>		JMML	akútna myeloidná leukémia, JMML	
Leopard syndróm	<i>PTPN11</i> (90 %)	Y279C/S, A461T, G464A, T468M/P, R498W/L, Q506P, Q510P/E/G	lentiginóza, očný hypertelorizmus, elektrokardiografické abnormality, pulmonálna stenóza, rastová retardácia, abnormálne genitálie, sensorineurálna hluchota	neuroblastómy, myeloidná leukémia, myelodysplázia	
	<i>RAF1</i>	S257L, L613V	hypertrofická kardiomyopatia		
	<i>B-RAF</i>	T241P, L245F			
Kardio-facio-kutánný syndróm	<i>BRAF</i> (75–80 %)	A246P, Q257K/R, S467A, F468S, G469E, L485F, V487G, K499E, E501K/G, G534R, N580D, N581D, F595L, G596V, D638E	výrazné zníženie kognitívnych schopností, prítomnosť ektodermálnych anomálií a mentálnej retardácie, epilepsia, štrukturálne zmeny mozgu		
	<i>MEK1</i> (5–10 %)	F53S, P124L, Y130C			
	<i>MEK2</i> (5–10 %)	F57C, K61E, P128R, G132V			
	<i>KRAS</i> (3–5 %)	Q22E, P34R, G60R, D153V, F156I			predispozícia nejasná: možná akútna lymfoblastová leukémia
Costellov syndróm	<i>HRAS</i> (80–90 %)	G12S/A/V/C/E, G13C, K117R, A146T	mierna mentálna retardácia, hlboké palmárne a plantárne ryhy, kučeravé vlasy, nízky vzrast, kongenitálne srdcové defekty, vysoké riziko vzniku malignít	rabdomyosarkóm, karcinóm močového mechúra, neuroblastóm, ganglioneuroblastóm	
	<i>KRAS</i> <i>BRAF</i>	K5N, V152G, F156L G534R, D638E			
NFNS	<i>NF1</i> (100 %)	nonsense mutácia R1947X, malé a veľké delécie, inzercie, intrónové mutácie	mnohopočetné kožné lézie, neurofibrómy	neurofibrómy, JMML, astrocytómy, feochromocytómy, maligné tumory myelínovej pošvy periférnych nervov	

a to: *CBL* gén, ktorého mutácia je zodpovedná za juvenilnú myelomonocytovú leukémiu (JMML) [58] a *NRAS* (menej ako 0,5% prípadov NS) [59].

Malignity. Za najčastejšie nádory pri NS sa považuje neuroblastóm a akútna lymfoblastová leukémia. Druhoradé sú gliómy (low-grade glioma) a rhabdomyosarkóm [60]. Holandská epidemiologická štúdia z roku 2011 uviedla 3,5-krát vyššie riziko vzniku rakoviny u pacientov s NS a mutáciou v géne *PTPN11* v porovnaní s bežnou populáciou [61]. Aktuálne údaje naznačujú, že NS môže byť spojený so širokým spektrom nádorových ochorení, než sa predtým predpokladalo a rovnako aj s miernym zvýšením rizika vzniku a vývoja malignít.

Kardio-facio-kutánný (CFC)

CFC je možné odlišiť od NS na základe výrazného zníženia kognitívnych schopností, prítomnosti ektodermálnych anomálií, hlavne hyperkeratotických kožných lézií a svetlých kučeravých vlasov, mentálnej retardácie, či menej často sa vyskytujúcej epilepsie a štrukturálnych zmien mozgu.

Genetika. K týmto klinickým prejavom dochádza v dôsledku mutácií v génoch: *BRAF* (75–80%), *MEK1* (5–10%), *MEK2* (5–10%) a *KRAS* (5%) [62].

Malignity. U tohto syndrómu sa v porovnaní s inými RASopatiami predpokladá znížené riziko vzniku neoplázií [63].

Costellov syndróm (CS)

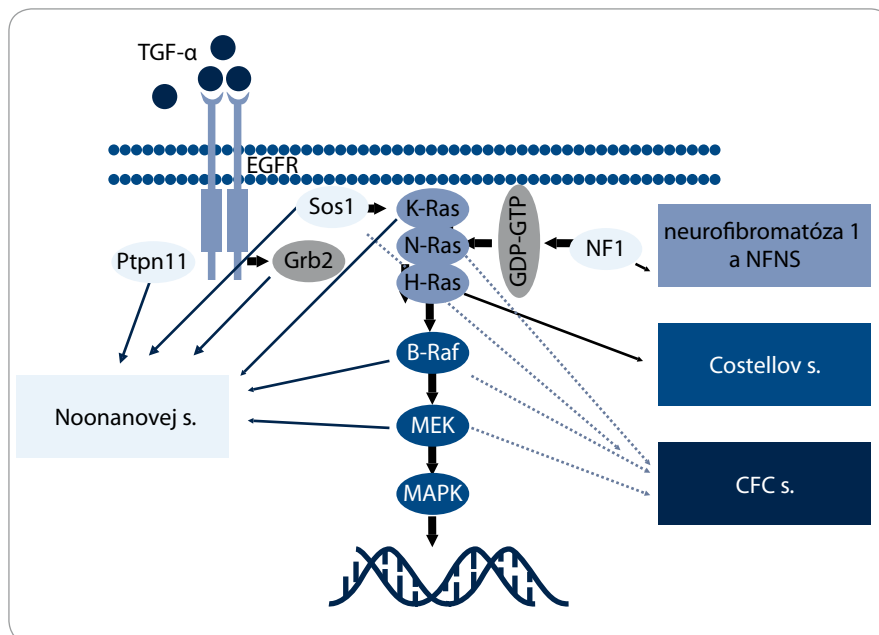
Fenotypovo sa prejavuje miernou alebo strednou mentálnou retardáciou, hlbokými palmárnymi a plantárnymi ryhami, plnými perami, veľkým jazykom, kučera-vými vlasmi, nízkym vzrastom, kongeni-tálnymi srdcovými defektmi [64].

Genetika. Pre CS sú typické mutácie v *HRAS* géne.

Malignity. CS je charakteristický predovšetkým vysokým rizikom vzniku malignít (15–25%): rhabdomyosarkómu, karcinómu močového mechúra a neuroblastómu. U CS pacientov sa môže vyvinúť aj neurinóm akustiku a epitelóm [65].

Noonanovej-neurofibromatóza typ 1 (NFNS)

Hoci NF1 a NS predstavujú dva odlišné syndróny, môžu sa klinicky prekrývať.



Obr. 1. RAS-MAPK signálna dráha ochorení z neuro-kardio-facio-kutánného spektra.

V takomto prípade ide o NFNS, ktorý bol popísaný v roku 1985 Allansonom et al [66]. Klinickým prejavom tohto syndrómu sú: kraniofaciálne anomálie, nízky vzrast, poruchy učenia [23] a s NF1-asociované mnohopočetné kožné lézie a neurofibrómy [67].

Genetika. Z molekulárneho hľadiska je príčina prekrývania klinických prejavov oboch syndrémov jasná. Produkty oboch génov (neurofibromín a SHP-2) sú zapojené do RAS-sprostredkovanej transdukčnej kaskády, kde pôsobia ako antagonisti meniaci bunkovú odpoveď na cytokínové receptory a rastové faktory. Preto sa predpokladá, že je to jedna z hlavných príčin zvýšenej náchylnosti NFNS pacientov k rozvoju hematologických malignít [68]. V roku 2005 DeLuca et al dospeli k záveru, že hlavným génom zodpovedným za vznik NFNS je práve *NF1* gén. Toto tvrdenie pramenilo z lokalizácie mutácie u 17 pacientov s NFNS, z ktorých až u 16 bola mutácia prítomná v *NF1* géne [34]. Zistilo sa, že v prípade mutácie *NF1* génu za vývojové poruchy zodpovedá zárodočná mutácia v jednej alele *NF1* [35], kým kožné lézie a tumory sú výsledkom straty funkcie druhej alely *NF1* génu v dôsledku somatickej mutácie a klonálnej expanzie buniek zbavených schopnosti inhibície RAS-MAPK dráhy neurofibromínom, ktorý je za nor-

málnych okolností negatívnym regulátorom tejto dráhy [69].

Malignity. Hematologické malignity (JMML, akútna leukémia a lymfómy), nádory mozgu (gliómy, pilocytárne astrocytomy).

Sledovanie spoločné pre všetky RASopatie

Očné vyšetrenie pri problémoch každé 2 roky, vyšetrenie sluchu, hrudníka, kardiologické, ortopedické a zubné vyšetrenie od 1. roku života a potom každý rok. Pri riziku malignej hypertermie pri prijíme celkovej anestézie. V prípade myopatie vyšetrenie kreatínkinázy. Krvný obraz a zobrazovacie vyšetrenia pri symptómoch upozorňujúcich na malignitu [70].

V súčasnosti sa mnoho štúdií venuje testovaniu látok, ktoré pôsobia ako inhibítory jednotlivých zložiek RAS-MAPK dráhy. Takýmito látkami sú napr. inhibítory *RAF* a *MEK*, ako PD-325901 a sora-fenib, zabraňujúce vzniku rakoviny [71]. Zistilo sa však, že nie sú vhodné na dlhodobú liečbu. Ďalšími látkami s inhibičnou aktivitou pôsobiace na RAS dráhu sú inhibítory HMG-CoA reductázy či lovastatín, ktorý obnovuje schopnosť učenia sa u myši s mutáciou v *NF1* géne [72]. Veľmi vzrušujúcou oblasťou výskumu je v súčasnosti využitie genetických po-

znatkov v klinickej praxe. Očakávame, že pochopenie molekulovo-genetických mechanizmov vzniku jednotlivých RASopatií a ďalších horeuvedených syndrómov s dysmorfickými črtami prispieje k zlepšeniu diagnostických a terapeutických prístupov u týchto pacientov, predovšetkým malignit.

Literatúra

1. Merks JH, Caron HN, Hennekam RC. High incidence of malformation syndrome in a series of 1,073 children with cancer. *Am J Med Genet A* 2005; 34A(2): 132–143.
2. Lapunzina P. Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes: a comprehensive review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 137C(1): 53–71.
3. Martin RA, Grange DK, Zehnauer B et al. LIT1 and H19 methylation defect in isolated hemihyperplasia. *Am J Med Genet A* 2005; 134A(2): 129–131.
4. Niemitz EL, Feinberg AP, Brandenburg SA et al. Children with idiopathic hemihypertrophy and Beckwith-Wiedemann syndrome have different constitutional epigenotypes associated with Wilms tumor. *Am J Hum Genet* 2005; 77(5): 887–891.
5. Weng EY, Moeschler JB, Graham JM Jr. Logitudinal observations on 15 children with Wiedemann-Beckwith syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 56(4): 366–373.
6. Pettenati MJ, Haines JL, Higgins RR et al. Wiedemann-Beckwith syndrome: presentation of clinical and cytogenetic data on 22 new cases and review of literature. *Hum Genet* 1986; 74(2): 143–154.
7. Slavotinek A, Gaunt L, Donnai D. Paternally inherited duplications of 11p15.5 and Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Med Genet* 1997; 34(10): 819–826.
8. Weksberk R, Shumann C, Smith AC. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet C* 2005; 137C(1): 12–23.
9. Rump P, Zeegers MP, van Essen AJ. Tumor risk in Beckwith-Wiedemann syndrome: a review and meta-analysis. *Am J Med Genet A* 2005; 136(1): 95–104.
10. Bliok J, Glicquel C, Gaston V et al. Epigenotyping as a tool for the prediction of tumor risk and tumor type in patients with Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS). *J Pediatr* 2004; 145(6): 796–799.
11. Choyke PL, Siegel MJ, Craft AW et al. Screening for Wilms tumor in children with Beckwith-Wiedemann syndrome or idiopathic hemihypertrophy. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32(3): 196–200.
12. Evermann DB, Shuman C, Dzolganovski B et al. Serum alpha-fetoprotein levels in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr* 2000; 137(1): 123–127.
13. Cohen MM Jr, Neri G, Weksberg R. *Overgrowth Syndromes*. New York: Oxford University Press 2002: 75–110.
14. Biesecker LG. The multifaceted challenges of Proteus syndrome. *JAMA* 2001; 285(17): 2240–2243.
15. Zhou XP, Marsh DJ, Hampel H et al. Germline and germline mosaic PTEN mutations associated with a Proteus-like syndrome of hemihypertrophy, lower limb asymmetry, arteriovenous malformations and lipomatosis. *Hum Mol Genet* 2000; 9(5): 765–768.
16. Cohen MM Jr, Gorlin RJ. Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome. *Am J Hum Genet* 1991; 40(2): 159–166.
17. Tatton-Brown K, Douglas J, Coleman K et al. Genotype-phenotype associations in Sotos syndrome: an analysis of 266 individuals with NSD1 aberrations. *Am J Hum Genet* 2005; 77(2): 193–204.
18. Hersh JH, Cole TR, Bloom AS et al. Risk of malignancy in Sotos syndrome. *J Pediatr* 1992; 120(4 Pt 1): 572–574.
19. Golabi M, Rosen L. A new X-linked mental retardation-overgrowth syndrome. *Am J Med Genet* 1984; 17(1): 345–358.
20. Pilia G, Hughes-Benzie RM, MacKenzie A et al. Mutations in GPC3, a glypican gene, cause the Simpson-Golabi-Behmel overgrowth syndrome. *Nat Genet* 1996; 12(3): 241–247.
21. Li M, Shuman C, Fei Y et al. GPC3 mutation analysis in a spectrum of patients with overgrowth expands the phenotype of Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 102(2): 161–168.
22. Ruvalcaba RH, Myhre S, Smith DW. Sotos syndrome with intestinal polyposis and pigmentary changes of the genitalia. *Clin Genet* 1980; 18(6): 413–416.
23. Marsh DJ, Dahia PL, Zheng Z et al. Germline mutations in PTEN are present in Bannayan-Zonana syndrome. *Nat Genet* 1997; 16(4): 33–34.
24. Alter BP. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 1: 29–39.
25. Kutler DL, Singh B, Satagopan J et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 2003; 101(4): 1249–1256.
26. Taniguchi T, D'Andrea AD. Molecular pathogenesis of Fanconi anemia: recent progress. *Blood* 2006; 107(11): 4223–4233.
27. Krutičková V, Eckschlager T. Přehled syndromů spojených s rizikem nádorů dětského věku. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): 45–49.
28. Ball LG, Xiao W. Molecular basis of ataxia telangiectasia and related diseases. *Acta Pharmacol Sin* 2005; 26(8): 897–907.
29. Seemanová E, Mišovicová N, Schindler D. Louis-Barové syndrom (ataxia teleangiectasia) v konsanguinní rodině. *Čes Slov Pediatr* 2006; 61(11): 666–668.
30. Callén E, Samper E, Ramírez MJ et al. Breaks and telomeres and TRF2-independent end fusions in Fanconi anemia. *Hum Mol Genet* 2002; 11(4): 439–444.
31. Amor-Guérét M. Bloom syndrome, genomic instability and cancer: the SOS-like hypothesis. *Cancer Lett* 2006; 236(1): 1–12.
32. Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib: a syndrome. *N Engl J Med* 1960; 262: 908–912.
33. Reis A, Küster W, Linss G et al. Localisation of gene for naevoid basal-cell carcinoma syndrome. *Lancet* 1992; 339(8793): 617.
34. Hahn H, Gillies S, Negus K et al. Mutation of the human homolog of drosophila patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* 1996; 85(6): 841–851.
35. Stone DM, Phillips H, Noll M et al. The tumour-suppressor gene patched encodes a candidate receptor for Sonic hedgehog. *Nature* 1996; 384(6605): 129–134.
36. Cowan R, Hoban P, Kelsey A et al. The gene for the naevoid basal cell carcinoma syndrome acts as tumour-suppressor gene in medulloblastoma. *Br J Cancer* 1997; 76(2): 141–145.
37. Featherstone T, Taylor AM, Harnden DG. Studies on the radiosensitivity of cells from patients with basal cell naevus syndrome. *Am J Hum Genet* 1983; 35(1): 58–66.
38. Rubinstein JH, Taybi H. Broad thumbs and toes and facial abnormalities A possible mental retardation syndrome. *Am J Dis Child* 1963; 105: 588–608.
39. Hennekam RC. Rubinstein-Taybi syndrome. *Eur J Hum Genet* 2006; 14(9): 981–985.
40. Lacombe D, Saure R, Taine L et al. Confirmation of assignment of a locus for Rubinstein-Taybi syndrome gene to 16p13.3. *Am J Med Genet* 1992; 44(1): 126–128.
41. Petrij F, Giles RH, Dauwerse HG et al. Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. *Nature* 1995; 376(6538): 348–351.
42. Bartsch O, Schmidt S, Richter M et al. DNA sequencing of CREBBP demonstrates mutations in 56% of patients with Rubinstein-Taybi syndrome (RSTS) and in another patient with incomplete RSTS. *Hum Genet* 2005; 117(5): 485–493.
43. Miller RW, Rubinstein JH. Tumors in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 56(1): 112–115.
44. Kitao S, Shimamoto A, Goto M et al. Mutations in RECQL4 cause a subset of cases of Rothmund-Thomson syndrome. *Nat Genet* 1999; 22(1): 82–84.
45. Cumin I, Cohen JY, David A et al. Rothmund-Thomson syndrome complicated by osteosarcoma. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26(6): 414–416.
46. Piquero-Casals J, Okubo AY, Nico MM. Rothmund-Thomson syndrome in three siblings and development of cutaneous squamous cell carcinoma. *Pediatr Dermatol* 2002; 19(4): 312–316.
47. Wang LL, Levy ML, Lewis RA et al. Clinical manifestations in cohort of 41 Rothmund-Thomson syndrome patients. *Am J Med Genet* 2001; 102(11): 11–17.
48. Tartaglia M, Zampino G, Gelb BD. Noonan syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. *Mol Syndromol* 2010; 1(1): 2–26.
49. Wittinghofer A. Signal transduction via Ras. *Biol Chem* 1998; 379(8–9): 933–937.
50. Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25(1): 161–179.
51. Noonan JA, Ehmke DA. Associated non cardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr* 1963; 63: 468–470.
52. 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* 2002; 70(6): 1555–1563.
53. Graham JM Jr, Kramer N, Bejjani BA et al. Genomic duplication of PTPN11 is an uncommon cause of Noonan syndrome. *Am J Med Genet A* 2009; 149A(10): 2122–2128.
54. Lepri F, De Luca A, Stella L et al. SOS1 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, structural insights on pathogenic effects, and genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat* 2011; 32(7): 760–762.
55. Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA et al. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 2007; 39(8): 1007–1012.
56. Schubert S, Zenker M, Rowe SL et al. Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2006; 38(3): 331–336.
57. Koudova M, Seemanová E, Zenker M. Novel BRAF mutation in a patient with LEOPARD syndrome and normal intelligence. *Eur J Med Genet* 2009; 52(5): 337–340.
58. Martinelli S, De Luca A, Stellacci E et al. Heterozygous germline mutations in the CBL tumor-suppressor gene cause a Noonan syndrome-like phenotype. *Am J Hum Genet* 2010; 87(2): 250–257.
59. Cirstea IC, Kutsche K, Dvorsky R et al. A restricted spectrum of NRAS mutations causes Noonan syndrome. *Nat Genet* 2010; 42(1): 27–29.
60. Kratz CP, Rapisuwon S, Reed H et al. Cancer in Noonan, Costello, cardiofaciocutaneous and LEOPARD syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011; 157(2): 83–89.
61. Jongmans MC, van der Burgt I, Hoogerbrugge PM et al. Cancer risk in patients with Noonan syndrome carrying a PTPN11 mutation. *Eur J Hum Genet* 2011; 19(8): 870–874.
62. Niihori T, Aoki Y, Narumi Y et al. Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Nat Genet* 2006; 38(3): 294–296.
63. van Den Berg H, Hennekam RC. Acute lymphoblastic leukaemia in a patient with cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet* 1999; 36(10): 799–800.
64. Lin AE, Alexander ME, Colan SD et al. Clinical, pathological, and molecular analyses of cardiovascular abnormalities in Costello syndrome: a Ras/MAPK pathway syndrome. *Am J Med Genet A* 2011; 155A(3): 486–507.
65. Gripp KW. Tumor predisposition in Costello syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 137C(1): 72–77.

66. Allanson JE, Hall JG, van Allen MI. Noonan phenotype associated with neurofibromatosis. *Am J Med Genet* 1985; 21(3): 457–462.
67. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda Md, USA, July 13–15, 1987. *Neurofibromatosis* 1988; 1(3): 172–178.
68. Opitz JM, Weaver DD. The neurofibromatosis-Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 1985; 21(3): 477–490.
69. Hüffmeier U, Zenker M, Hoyer J et al. A variable combination of features of Noonan syndrome and neurofibromatosis type 1 are caused by mutations in the NF1 gene. *Am J Med Genet A* 2006; 140(24): 2749–2756.
70. Romano JA, Pierpont ME, Roberts AN et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* 2010; 126(4): 746–759.
71. Maertens O, Brems H, Vandesompele J et al. Comprehensive NF1 screening on cultured Schwann cells from neurofibromas. *Hum Mutat* 2006; 27(10): 1030–1040.
72. Li W, Cui Y, Kushner SA et al. The HMG-CoA reductase inhibitor lovastatin reverses the learning and attention deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1. *Curr Biol* 2005; 15(21): 1961–1967.