

# Syndromy predisponující k nádorům v dětském věku – zkušenosti Kliniky dětské onkologie FN Brno

Syndromes Predisposing to Cancer in Children – the Experience of Pediatric Oncology Department of University Hospital Brno

Bajčiová V.

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

## Souhrn

V dětské populaci se vyskytuje široké spektrum hereditárních nádorových predispozičních syndromů. Časně genetické testování a diagnóza syndromu může pomoci v dispenzarizaci pacienta a zdravotní péči. Sekundární prevence a časná diagnostika nádoru zlepšuje prognózu pacienta a jeho celkové přežití. Centralizované sledování dětských pacientů s hereditárním predispozičním syndromem na pracovišti dětské onkologie nabízí pacientovi a jeho rodině komplexní multidisciplinární péči.

## Klíčová slova

hereditární nádorové predispoziční syndromy – dysmorfie – dětské typy nádorů – genetické testování

## Summary

There is a broad spectrum of hereditary cancer predisposition syndromes affecting pediatric population. Early genetic testing establishing the diagnosis may assist in patient dispensarisation and management. Secondary prevention and prompt diagnosis of cancer improves the prognosis and overall survival. A centralised dispensarisation of pediatric patients with hereditary cancer predisposition syndromes on pediatric oncology department offers complex multidisciplinary care to the patient and his family.

## Key words

hereditary cancer predisposition syndromes – dysmorphology – pediatric cancer – genetic testing

Autorka deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares she has 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 zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Viera Bajčiová, CSc.  
Klinika dětské onkologie  
LF MU a FN Brno  
Černopolní 9  
625 00 Brno  
e-mail: vbajciova@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 14. 7. 2015

Přijato/Accepted: 18. 8. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016562>

## Úvod

V posledních letech prudce stoupají informace o příčinách a mechanismu vzniku nádorových onemocnění. Byly definovány molekulární základy mnoha hereditárních nemocí, které vedly k pochopení mechanismu hereditární predispozice ke vzniku nádoru.

Spektrum a typy nádorů u dětí a mladé generace dospívajících do 20 let věku se zásadně liší od nádorů dospělé a starší populace. Vyvolávající příčiny, stavy a změny vedoucí ke vzniku nádoru mohou být rozdílné od příčin známých z dospělé onkologie, ale molekulárně genetické mechanismy postupné proměny zdravé buňky v nádorovou jsou stejné v každém věku. Dětské typy nádorů mají jiné predispoziční syndromy a stavy asociované se vznikem nádoru ve srovnání s dospělou onkologií.

Správná a včasná diagnóza a poznání hereditární zátěže má význam nejen pro samotné dítě, ale i jeho rodinu. Genetické vyšetření a potvrzení hereditární zátěže u dítěte nese s sebou často celou řadu psychosociálních problémů v rodině – hněv, strach, karcinofobii, deprese, pocit hanby a méněcennosti, pocit ztráty kontroly, izolace a nezřídka pocit viny a obviňování rodičů vzájemně. Severoamerická Společnost klinické onkologie (ASCO) doporučuje genetické testování a vyšetření u dětí pod 15 let pouze v případě, kdy součástí hereditární zátěže jsou nádory vyskytující se v dětském věku a jsou doloženy strategie a postupy snižující riziko rozvoje tohoto nádoru při včasné odhalení genetického rizika. Pokud je syndrom spojen s nádorovým onemocněním projevujícím se až v dospělém a starším věku, je doporučeno genetické testování po 15. roku dítěte [1,2].

## Příčiny vzniku nádorů u dětí

Nádory u dětí patří mezi vzácné nemoci, z celkového počtu zhoubných onemocnění v populaci tvoří pouze 1 %. V ČR je ročně diagnostikováno téměř 85 000 zhoubných onemocnění, ale z nich je pouze 350–380 dětí pod 15 let věku a přibližně stejný počet dospívajících do 20 let věku. Moderní dětská onkologie dnes dokáže vyléčit více než 85 % onkologicky nemocných dětí,

přesto jsou zhoubná onemocnění 2. nejčastější příčinou úmrtí u mladé generace do 20 let věku.

Nádorové onemocnění je komplexní, multifaktoriální a víceúrovňový proces. V dětské onkologii nemají faktory zevního prostředí zásadní význam. Na vzniku nádoru, především u malého dítěte do pěti let věku, se podílejí pouze nepřímo (životní styl rodičů, kouření v rodině, stravovací návyky rodičů, hygienický standard rodiny, stres, pracovní zátěž).

Výskyt dětských typů nádorů je většinou **sporadický (80 %)**, nádory se vyskytnou náhodně bez známé příčiny či identifikace rizikového faktoru. Častější výskyt nádorů u dětí je pozorován u různých vrozených vývojových vad (kardiovaskulárních, urogenitálních, skeletálních). Kumulativní riziko vzniku nádoru roste s věkem. Děti s vrozenou non-chromozomální vývojovou vadou mají až dvojnásobně vyšší riziko vzniku nádoru před dosažením 15 let věku. Největší riziko vzniku nádoru je u vrozených vad urogenitálního systému, mikrocefalií a parciálního, tzv. overgrowth syndromu (hemihypertrofie). U těchto dětí je vyšší riziko tzv. embryonálních typů nádorů (hepatoblastom, nefroblastom, neuroblastom). Biologicky tyto nádory mohou představovat konečnou změnu v poruše naprogramovaného procesu organogeneze v průběhu embryonálního života [3,4].

**Hereditárně** podmíněné nádory tvoří asi 5–10 % nádorů dospělého věku. U dětí lze předpokládat, že hereditární zátěž je vyšší a může být příčinou 15–29 % zhoubných nádorů dětského věku [5].

Podezření na hereditárně podmíněný nádor lze vyslovit na základě vyšetření:

*a) individuálního pacienta* (vícečetné primární nádory, bilaterální nádory v párových orgánech, výskyt vzácného (dospělého) typu nádoru v dětském věku, výskyt velmi vzácného typu nádoru, výskyt nádoru s projevy typickými pro určitý syndrom, výskyt nádoru asociovaného s jinou vzácnou nemocí, nádor asociovaný s vrozenou vývojovou abnormalitou nebo kongenitálním defektem nebo přítomnost dysmorfie);

*b) rodiny* (stejný typ nádoru u příbuzného 1. linie, dva a více příbuzných 1. linie s nádorem stejné lokalizace, známý familiární nádorový syndrom, dva a více příbuzných 2. linie ve stejné lokalizaci, dva a více příbuzných 1. linie se vzácným typem nádoru).

Na základě objevení predispozičních genů pro různé dědičné nádorové syndromy je možné předcházet vzniku nádorů mnohem účinněji než dříve a začít se specializovanou prevencí již v mladém věku, u mnohých syndromů již od dětství. Identifikace dědičné predispozice k nádorům je důležitou součástí cílené onkologické prevence v populaci [6,7].

**Familiární** výskyt nádorů je spojen se zvýšeným výskytem maligních onemocnění v rodině, kde genetickým vyšetřením není zjištěna žádná kauzální germinální mutace. Familiární výskyt může být způsoben blíže neurčenou interakcí gen-prostředí, níže penetrujícími geny nebo kombinací více mechanismů. Je popsán u 10–15 % onkologických pacientů dospělého věku a u méně než 10 % dětských typů nádorů [8,9].

**Hereditárních nádorových predispozičních syndromů** je dosud popsáno kolem 200. Většinou jsou vzácné, s autozomálně dominantním přenosem. Spektrum dědičných nádorových syndromů vedoucích ke vzniku nádoru v dětském věku je poněkud odlišné než v onkologii dospělého věku. Například syndrom familiární adenomatózní polypózy, který u dospělých vede k časnému rozvoji kolorektálního karcinomu, může být příčinou rozvoje hepatoblastomu již v časném věku do tří let. Riziko karcinomu střeva se zvyšuje v období dospívání [10,11].

## Kdy myslet na možnost nádorového predispozičního syndromu

Na možnou účast genetické příčiny onemocnění je nutné myslet prakticky u každého dítěte s maligním nádorem. V běžné praxi mohou lékaři pomoci tzv. varovná znamení, zjištěná rodinnou anamnézou, klinickým vyšetřením a vzeřením dítěte, hodnocením jeho psychomotorického vývoje, případně laboratorním vyšetřením [12].

Tab. 1. Přehled nejčastějších predispozičních nádorových syndromů v dětském věku.

Syndrom	Gen	Prevalence	Klinické znaky	Asociované nádory
NF1	<i>NF1, AD</i>	1 : 3 000	café-au-lait, neurofibromy, Lischovy noduly	gliomy optiku, nádory CNS, sarkomy, NETs, leukemie
TSC	<i>TSC1, TSC2, AD</i>	1 : 5 800	typické kožní změny, hamartomy, angiomyolipomy ledvin, jater	tumory CNS, RCC, HCC
FAP (Gardnerův)	<i>APC, AD</i>	1 : 5–7 000	bolesti břicha, krev a hlen ve stolici, osteomy čelisti	CRC, HBL, desmoidy, sarkomy, papil. karcinom štítné žlázy
Wiedemann-Beckwithův	<i>IGF2</i>	1 : 13 700	makroglosie, nadměrný vzrůst, omfalokéla, visceromegalie	Wilmsův nádor, HBL, NBL
hereditární retinoblastom	<i>RB1</i>	1 : 20 000	nemají specifické klinické znaky	RBL, OS, STS, tumory mozku, MM
Von Hippel-Lindau	<i>VHL, AD</i>	1 : 35–40 000	hemangioblastomy retiny	NETs, RCC, feochromocytom
NF2	<i>NF2, AD</i>	1 : 33–40 000	hamartomy sítnice, neurofibrom, tinnitus, poruchy až ztráta sluchu	benigní a maligní nádory CNS a periferních nervů
Li-Fraumeni	<i>TP53, AD</i>	1 : 50 000	nemají specifické klinické znaky, pozitivní rodinná anamnéza	karcinom prsu, mozku, plic, MM, ACC, CRC, sarkomy, ALL
Nijmegen breakage	<i>NBS1</i>	1 : 70 000	mikrocefalie, typická ptačí tvář, imunodeficit, retardace růstu	leukemie, lymfomy, MBL, neuroblastom
Xeroderma pigmentosum	<i>XPD, XPA, AR</i>	1 : 70 000	hyperpigmentace kůže a spojivek, fotosenzitivita	BCC, SCC, MM, leukemie, sarkomy
Gorlinův	<i>PTCH, AD</i>	1 : 50–100 000	makrocefalie, vysoký vzrůst, malformace žebér, mentální subnorma	BCC, tumory CNS, fibromy srdce, čelistní cysty
WAGR	<i>WT1</i>	1 : 500 000	aniridie, mentální a růstová retardace, anomálie genitálu	Wilmsův tumor
familiární melanom	<i>CDKN2A, CDK4, AD</i>		mnohočetné dysplastické névy bez klinických znaků, pozitivní rodinná anamnéza	MM, nádory pankreatu a prsu
Bloomův	<i>BLM, AR</i>	neznámá, častější u aškenázkých Židů	malý vzrůst, motýlovitá vyrážka, diabetes hypo IgM, fotosenzitivita	ALL, lymfomy, karcinom prsu, plic, kůže

NF1 – neurofibromatóza typ I, NF2 – neurofibromatóza typ II, TSC – komplex tuberózní sklerózy, FAP – familiární adenomatózní polypóza, WAGR – Wilms, aniridie, růstová a psychomotorická retardace, AD – autozomálně dominantní přenos, AR – autozomálně recesivní přenos, ACC – adrenokortikální karcinom, CRC – kolorektální karcinom, RMS – rhabdomyosarkom, MM – maligní melanom, RCC – renální karcinom, HCC – hepatocelulární karcinom, MBL – meduloblastom, BCC – basocelulární karcinom kůže, SCC – spinocelulární karcinom, NETs – neuroendokrinní nádory, OS – osteosarkom, STS – sarkomy měkkých tkání, RBL – retinoblastom, ALL – akutní lymfoblastická leukemie, HBL – hepatoblastom, NBL – neuroblastom

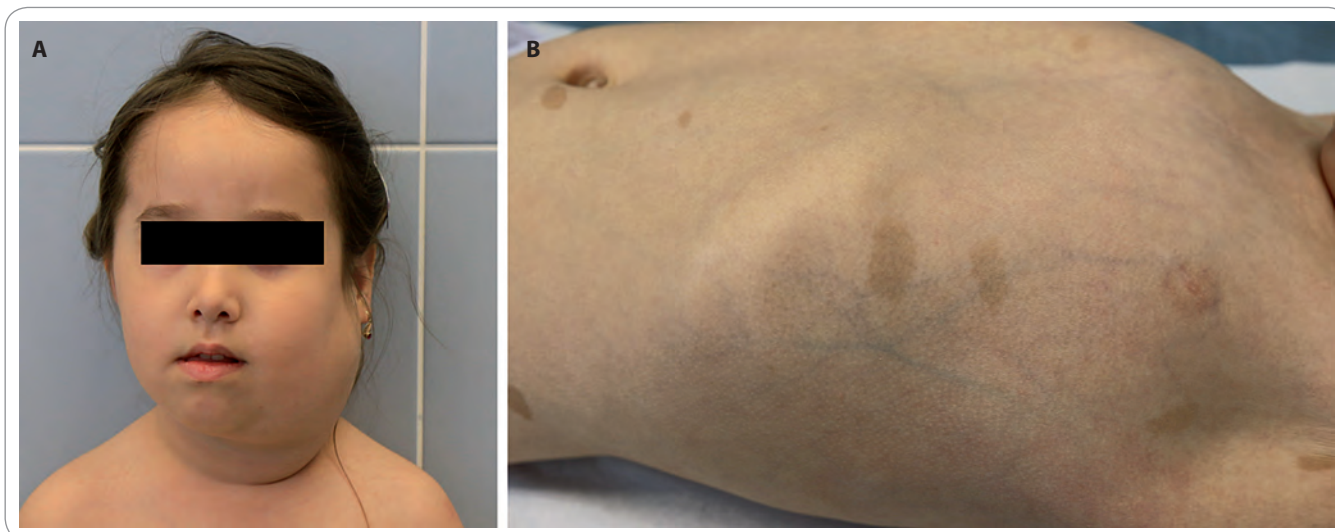
První, kdo detekují příznaky a možné znaky dysmorfizmu, které mohou být projevy a součástí různých genetických syndromů, jsou obvykle pediatri primárního kontaktu. Hereditárních genetických syndromů je celá řada, ale ne všechny jsou asociovány se zvýšeným výskytem onkologických onemocnění v dětském věku. Ty, které jsou asociovány se zvýšeným výskytem jistých typů nádorů, splňují kritéria genetických nádorových predispozičních syndromů. Jejich rozpoznání může být někdy proble-

matické, protože projevy nemusí být vždy plně vyjádřeny a mohou se v různých obměnách objevit i u jiných členů rodiny [13,14].

Různé **projevy dysmorfizmu** typické pro danou genetickou změnu a specifický predispoziční syndrom jsou u dítěte často jeho jediným klinickým projevem. Při hodnocení dysmorfických znaků (tj. abnormálních tělesných známek) u dětí je nutno hodnotit růst (gigantismus nebo naopak snížený růst, proporcionalitu těla), obvod hlavy

(mikro- nebo makrocefalie), čelo (prominence, šikmost), oči (vzdálenost a tvar očních štěrbin, epikantus, aniridie), tvar nosu, uši (tvar, pozici, velikost), ústa, skus, patro, krk a trup (tvar, symetrie, zadní vlasová hranice), genitál dle věku, končetiny (kostní abnormality, proporce velikosti vzhledem k trupu), prsty (polydaktylie, syndaktylie), kůži (café-au-lait, pigmentová znaménka, fibromy, změny pigmentace) [12].

Při nálezu dysmorfie a vyjádření podezření na genetický predispoziční syn-



Obr. 1. Neurofibromatóza typ I. A. plexiformní neurofibrom krku; B. café-au-lait na kůži.

drom je odeslán pacient s rodiči na genetické vyšetření, kde proběhne anamnestické pátrání v rodinné anamnéze (nevyhnutelné jsou údaje o nádorových onemocněních v linii obou rodičů nejméně tří generací). Důležitým údajem je rovněž věk při výskytu nádoru a typy nádorů. Na základě všech údajů lze potvrdit pravděpodobnost určitého dědičného nádorového syndromu a genetik indikuje genetické testování predispozičních genů [15,16]. Při potvrzení predispozičního nádorového syndromu by měla být u dětského pacienta zajištěna dispenzarizace na pracovišti dětské onkologie.

### Přehled nejčastějších nádorových predispozičních syndromů u dětí

Potvrzení přítomnosti specifické germinální mutace u pacienta, případně rodinných příslušníků je důkazem genetického nádorového predispozičního syndromu. Mutace může být zděděná od jednoho z rodičů, nebo může vzniknout u pacienta *de novo*. Rodina je informována o rizicích rozvoje nádorů vázaných na příslušný syndrom, je navržen plán dispenzárních vyšetření dle míry rizika konkrétních typů nádorů v dětském věku [15].

Seznam nejčastějších genetických predispozičních syndromů s rizikem vzniku nádoru v dětském věku je uveden v tab. 1.

### Beckwith-Wiedemannův syndrom

Incidence 1 : 13 700, až 85 % případů je sporadických, pouze 15 % je familiárních. Příčinou jsou různé genetické alterace v oblasti chromozomu 11p15.5. Typickými klinickými projevy je nadměrný vzrůst, makroglosie, organomegalie, umbilikální hernie, novorozenecká hypoglykemie. Vázan je s rizikem vzniku nádoru ledviny (Wilmsův nádor), hepatoblastomu, neuroblastomu, ale i adrenokortikálního karcinomu, rhabdoidního nádoru či rhabdomyosarkomu. Jedná se především o embryonální typy nádorů s vrcholem výskytu do 3–5 let. V sekundární prevenci nádoru je doporučena ultrasonografie břicha každé tři měsíce do šesti let věku [17].

### Neurofibromatóza typ I

Incidence 1 : 3 500, jedná se autozomálně dominantní dědičnost mutace tumor supresorového genu *NF1* (17q11.2). Typickým klinickým projevem jsou café-au-lait skvrny na kůži (počet > 6 s rozměrem > 5 mm), axilární pihy, vícečetné kožní neurofibromy, hamartomy duhovky, kostní anomálie, někdy lehká mentální retardace. Neurofibromatóza typu I (NF1) je asociována se zvýšeným rizikem vzniku především nádorů CNS (gliomy optiku, hamartomy mozku, astrocytomy, plexiformní neurofibromy, ependymomy) ve věku pod 10 let, ve věku dospívání je riziko roz-

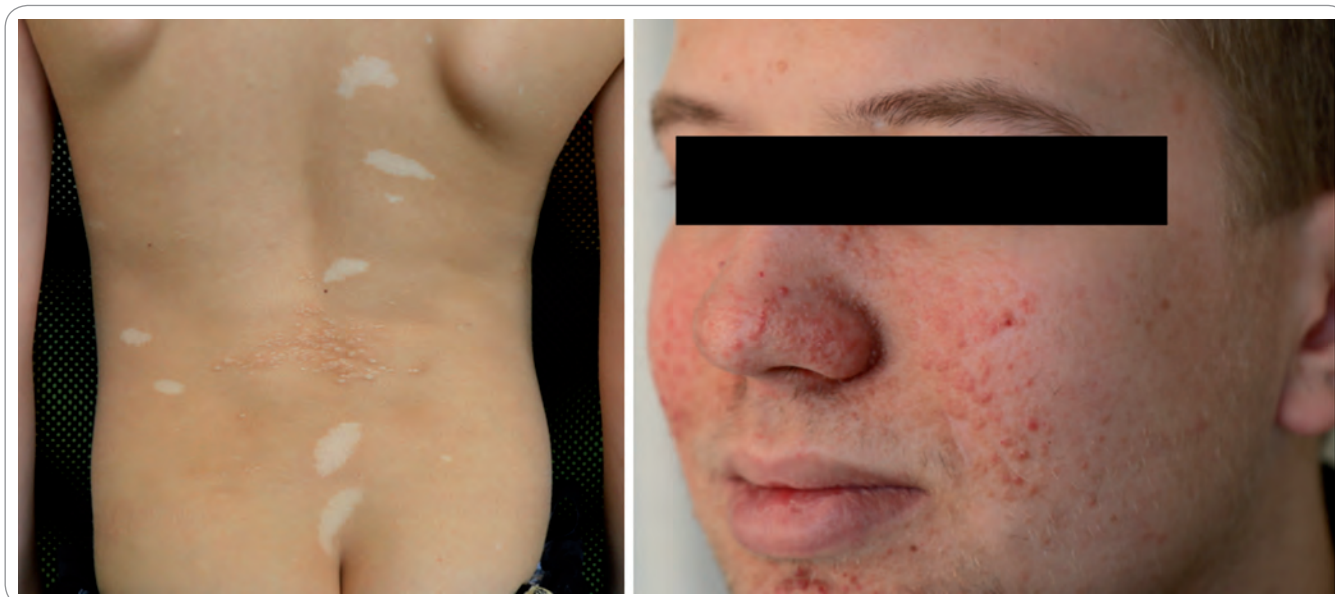
voje fibrosarkomů, endokrinních nádorů a leukemií. Pacienti vyžadují komplexní multidisciplinární sledování (oční, neurologické, evokované potenciály zrakové i sluchové, MRI mozku) (obr. 1) [18,19].

### Komplex tuberózní sklerózy

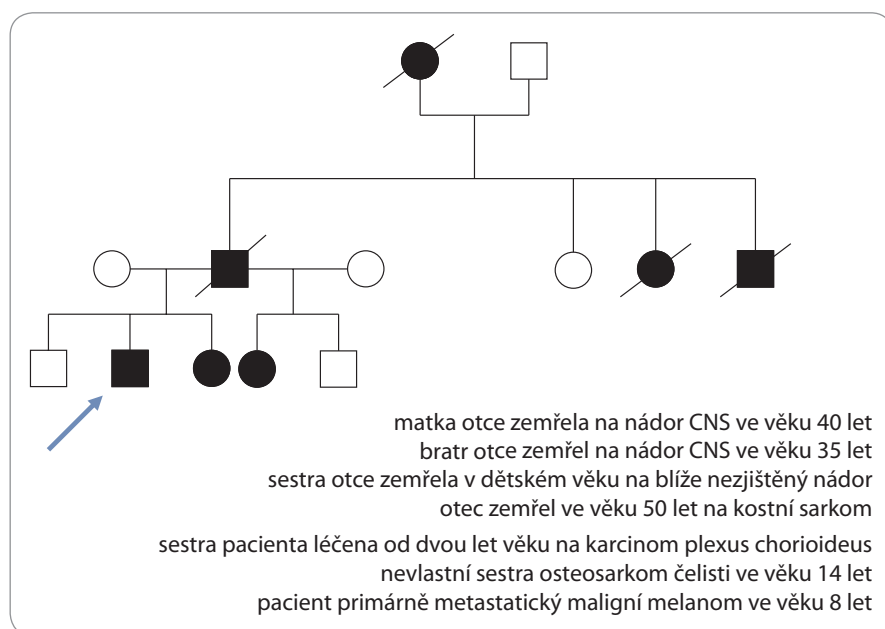
Komplex tuberózní sklerózy (TSC) je autozomálně dominantně dědičný syndrom s incidencí 1 : 5 800. Většinou se jedná o *de novo* mutaci genu *TSC1* (lokus 9q34) nebo *TSC2* (lokus 16p13). Projevuje se tvorbou hamartomů prakticky v kterémkoli orgánu (kůže, mozek, ledviny, srdce). Typické jsou faciální angiofibromy, depigmentace kůže, fibrózní plaky a sítnicové hamartomy (obr. 2). U novorozenců jsou prvním příznakem tuberózní sklerózy vícečetné rhabdomyomy srdce, které většinou spontánně regredují. Indikací k operaci je pouze symptomatický rhabdomyom srdce (arytmie, obstrukční příznaky, poruchy kontraktility). Mezi další projevy patří tvorba častých angiomyolipomů jater a ledvin nebo drobné cysty ledvin. U dospívajících se může projevit velkobuněčný subependymální astrocytom. Je zvýšené riziko vzniku karcinomu ledviny [18].

### Li-Fraumeni syndrom

Incidence je 1 : 50 000 s autozomálně dominantním typem dědičnosti. Dispozice se dědí cestou alely tumor supresorového genu *TP53* s bodovou mutací



Obr. 2. Kožní postižení u tuberózní sklerózy.



Obr. 3. Genetické vyšetření rodiny s Li-Fraumeni syndromem.

(17p13). Nositelé mutace *TP53* nemají specifické klinické změny vizáže, typická je rodinná anamnéza. U Li-Fraumeni syndromu je vysoké riziko vzniku širokého spektra nádorů (v dětském věku především sarkomů kostí a měkkých tkání, nádorů mozku – vzácného karcinomu chorioidálního plexu, kožního maligního melanomu). V dospívajícím a mladém dospělém věku hrozí rozvoj karcinomu prsu, leukemie a různých typů karcinomů (obr. 3) [17,19].

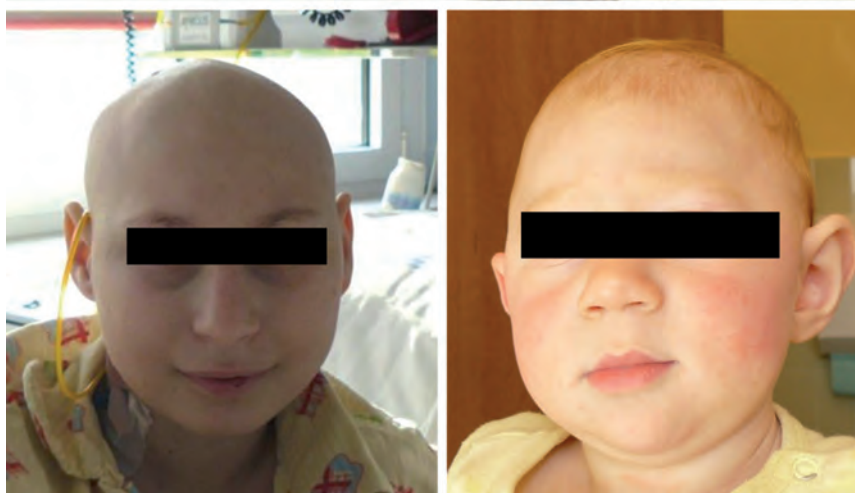
#### Nijmegen-breakage syndrom

Nijmegen-breakage syndrom je způsoben mutací *NBS1* genu s incidencí 1 : 70 000, častější je ve střední a východní Evropě u slovanské populace (Polsko, Čechy, Slovensko, Ukrajina, Rusko). Jedná se o autozomálně recesivní syndrom poruchy opravních (repair) genů. V klinice dominuje především mikrocefalie zvyrazňující se s věkem, faciální dysmorfismus (typická tzv. ptačí tvář „tukana“ s ustupujícím čelem, pro-

minujícím nosem a mikrognacií), růstová retardace, ovariální selhání u dívek, radiosenzitivita a poruchy imunity. Intelekt je obvykle normální nebo lehká subnorma. Hrozí riziko vzniku především hematologických malignit (Hodgkinův lymfom, non-Hodgkinovy lymfomy, leukemie), obvykle po 10. roku věku (obr. 4) [18].

#### Syndrom familiární adenomatózní polypózy

Syndrom familiární adenomatózní polypózy (FAP) je poměrně častý s incidencí 1 : 5 000–7 500. Dědičnost je autozomálně dominantní, příčinou je mutace genu *APC* (lokus 5q21–22) s tvorbou množství (stovek až tisíců) adenomatózních polypů tlustého střeva a rekta již od věku kolem 10 let. Hrozí vysoké riziko maligního zvratu a karcinom střeva již v dětském a adolescentním věku. Endoskopické vyšetření střeva a kolonoskopie se provádějí 1krát ročně od věku 10–12 let, často je v prevenci rozvoje karcinomu nutná totální kolektomie před 20. rokem věku. Genetické vyšetření dětí v rodině s potvrzenou mutací *APC* genu se v současnosti posouvá do nejnížší věkové skupiny pro zvýšené riziko vzniku embryonálního nádoru jater – hepatoblastomu (10–15 % dětí s hepatoblastomem má potvrzenou mutaci *APC* genu) nebo dědičného hepatocelulárního karcinomu ve věku do 15 let. Sou-

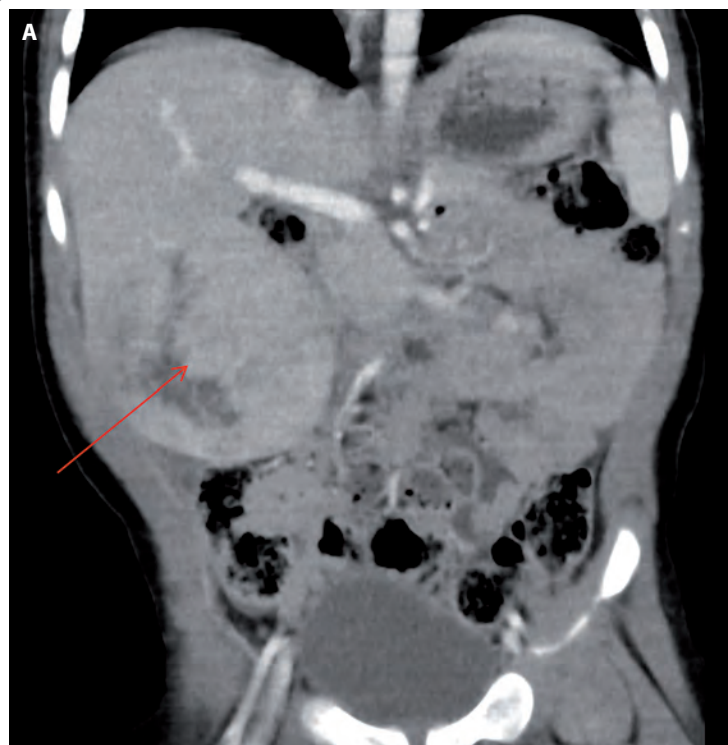


částí syndromu jsou často osteomy čelistí, zubní abnormality nebo desmoidy (obr. 5) [7,18,19]. V současnosti u dětí s potvrzenou mutací APC genu a nálezem mnohočetných polypů a tubulárních střevních adenomů lze použít chemoprevenci vzniku karcinomu střeva, oddálit maligní transformaci, snížit novotvorbu dalších polypů a oddálit tak provedení totální kolektomie do staršího věku podáváním cox-2 inhibitorů (celecoxib) [20,21].

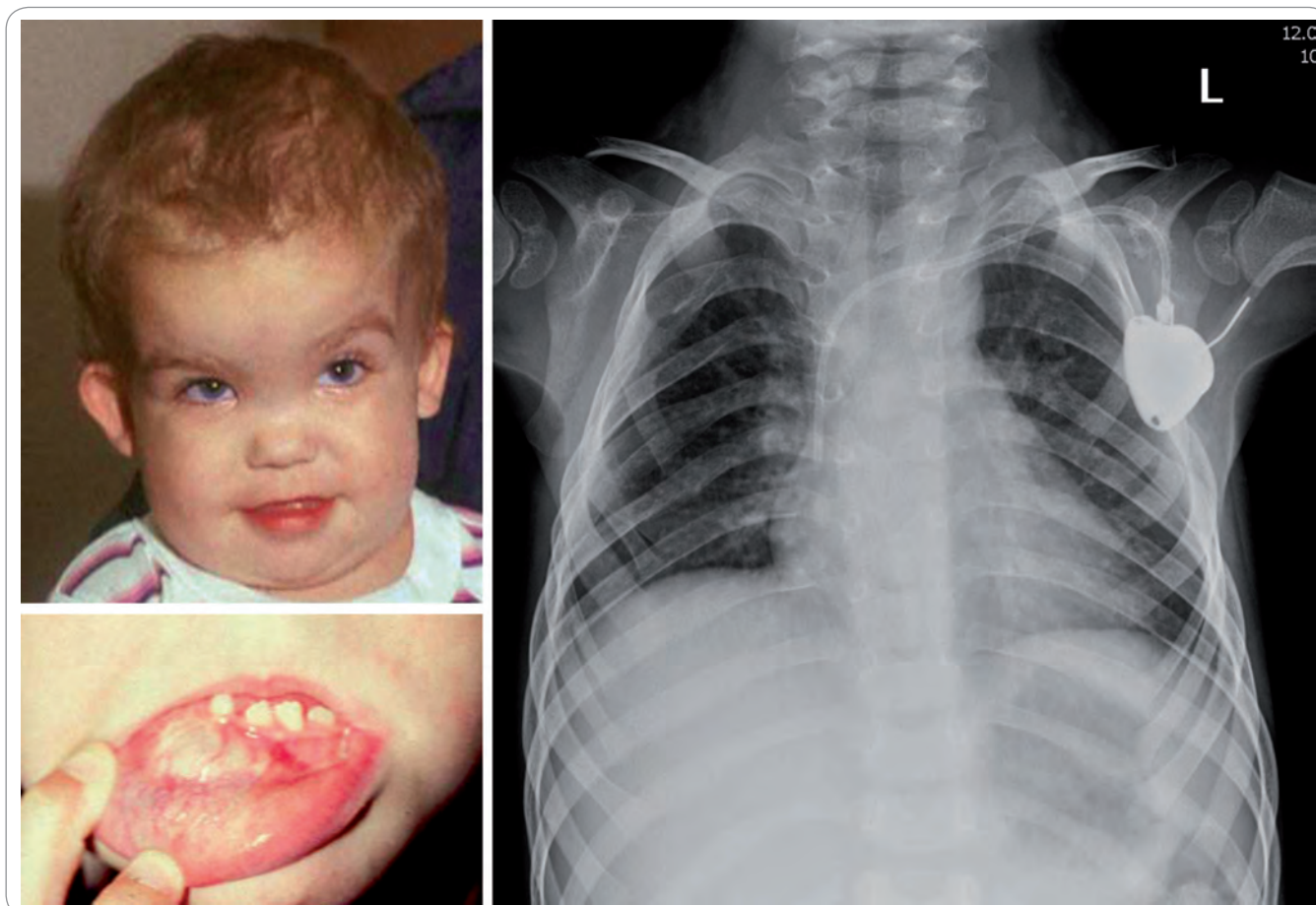
#### Syndrom konstitučního deficitu MMR systému

Bialelické mutace v MMR genech (především *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) mohou způsobovat syndrom konstitučního deficitu MMR systému (CMMR-D). Je charakterizován velmi časným výskytem nádoru tlustého střeva, již ve druhé dekádě života (hereditary non-polyposis colorectal cancer – HNPCC), hematologických malignit (lymfomy a leukemie), nádorů mozku (astrocytomy a glioblastomy) a kožními příznaky NF1 (café-au-lait). První nádorová onemocnění, leukemie a nádory

◀ Obr. 4. Nijmegen-breakage syndrom.



Obr. 5. Familiární adenomatózní polypóza. A. obraz hepatoblastomu u chlapce ve věku 16 měsíců; B. osteom čelisti u dívky, věk 10 let.



Obr. 6. Gorlinův syndrom. Anomálie žebí bilat.; vpravo vidlicovitě rozdělené 2., 3. a 5. žebro, vlevo 3. a 4. žebro.

mozku se mohou objevit již od dvou let věku. V mladém dospělém věku se rovněž vyskytuje endometriální karcinom a nádory močových cest. Téměř u 40 % pacientů s CMMR-D se vyvine meta-chronní sekundární malignita [22,23].

#### Von Hippel-Lindau syndrom

Incidence 1 : 35 000 s autozomálně dominantní dědičností mutace genu *VHL* (lokus 3p25). Typické jsou hemangio-blastomy v retině, mozečku, mozko-vém kmeni a míše už v dětském věku. Z nádorů jsou časté neuroendokrinní nádory, feochromocytom/paragan-gliom, v dospělém věku je zvýšené riziko vzniku karcinomu ledviny. Komplexní preventivní péče musí být zahájena už v dětském věku pro nízký věk výskytu nádorů [17,18].

#### Gorlinův syndrom

Gorlinův syndrom je podmíněn autozomálně dominantním přenosem mu-

tace *PTCH* genu (lokus 9q22.3). Je spojen především s rozvojem meduloblastomu u malých dětí do dvou let, basocelulárním karcinomem kůže do 10 let věku. Typické jsou dysmorfické znaky – makrocefalie, prominující čelo, hypertelorizmus, vysoký vzrůst, malformace žebí (vidlicovitá žebra) a páteře, odontogenní cysty, mentální subnorma (obr. 6) [18].

#### Syndrom familiárního melanomu

Tento syndrom je způsoben autozomálně dominantním přenosem mutace v genu *CDKN2A*, vzácněji v *CDK4* nebo *MC1R*. Na kůži jsou obvykle desítky dysplastických pigmentových névů. Nosiči mutace *CDKN2A* mají celoživotní riziko vzniku melanomu v 60–92 %, kromě toho mají zvýšené riziko vzniku dalších typů nádorů (astrocytom mozku, nádory slinivky). Mutace *CDKN2A* by měla být vyšetřena u všech pacientů

s maligním melanomem v dětském věku [18].

#### Noonanové syndrom

S incidencí 1 : 1 000–2 500 je Noonanové syndrom způsoben autozomálně dominantní mutací *PTPN11* genu na chromozomu 12. V posledních letech se u části pacientů s Noonanové syndromem prokázala mutace *KRAS* genu, zařazuje se tedy mezi tzv. rasopatie. Pro děti je typický nízký vzrůst, vrozené srdeční vady (pulmonální stenóza) a typické dysmorfické rysy – hypertelorizmus, ptóza víček, nížce posazené uši, deformity hrudníku (pectus carinatum), svalová hypotonie a různé stupně mentálního deficitu. Pacienti mají rovněž poruchy srážlivosti krve a jsou ohroženi vznikem hematologických malignit, u dětí převážně akutní leukemií, myelodysplastickým syndromem, případně rozvojem juvenilní myelomonocytární leukemií.

### Soubor pacientů Kliniky dětské onkologie s predispozičními nádorovými syndromy

Na Klinice dětské onkologie FN Brno dispenzarizujeme děti s nádorovými predispozičními syndromy od roku 2009. Za toto relativně krátké časové období sledujeme 33 genetických nádorových predispozičních syndromů u 157 dětí (tab. 2). Zastoupení dle pohlaví bylo bez predominance (počet chlapců 81, počet dívek 76, poměr chlapců a dívek je 1 : 1,06), věk v čase zahájení dispenzarizace byl různý dle typu syndromu a klinických potíží (od novorozeneckého věku po 18 let). V časovém sledu je jednoznačně vidět stoupající počet dispenzarizovaných hereditárních predispozičních syndromů (graf 1).

Z celkového počtu 157 dětí bylo odesláno na ambulanci dětské onkologie primárně s diagnózou nádoru 73 pacientů (46 %), u kterých byl až následně diagnostikován predispoziční nádorový syndrom. V posledních 2–3 letech se zvyšuje počet pacientů odeslaných k dispenzarizaci na základě pozitivní rodinné anamnézy, typických známek dysmorfizmu nebo potvrzené germinální mutace ještě před rozvojem zhoubného onemocnění. Ze sledovaného souboru pacientů zemřelo 11 dětí (7 %). Jedna

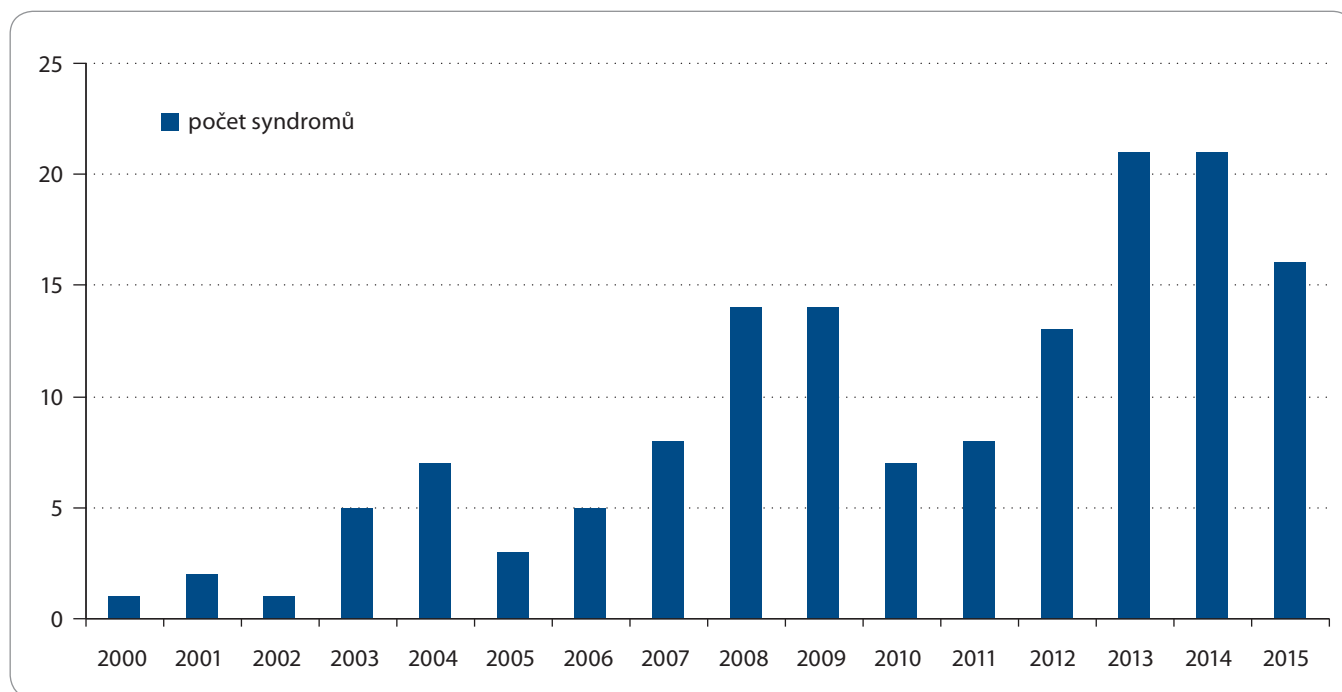
Tab. 2. Nejčastější sledované genetické syndromy na Klinice dětské onkologie FN Brno.

Syndrom	Absolutní počet	%	Průměrný věk
NF1	44	28	1–14 let, medián 5 let
TSC	16	10	1–17 let, medián 2 roky
FAP	16	10	6–18 let, medián 12 let
hereditární retinoblastom	12	8	0–3 roky, medián 6 měsíců
gonadální dysgeneze	8	5	6–18 let, medián 16 let
Nijmegen-breakage	4	3	1–14 let, medián 13 let
Von Hippel-Lindau	4	3	2–13 let, medián 4 roky
Wiedemann-Beckwithův	4	3	1–2 roky, medián 1 rok
NF2	3	2	15–21 let, medián 15 let
Gorlinův	3	2	2–7 let, medián 7 let
Li-Fraumeni	3	2	8–15 let, medián 15 let
Noonanové	3	2	0–8 let, medián 6 let
Xeroderma pigmentosum	3	2	6–15 let, medián 8 let
BRCA1 mutace	2	1	14 měsíců až 15 let, medián 15 let

NF1 – neurofibromatóza typ I, NF2 – neurofibromatóza typ II, TSC – komplex tuberozní sklerózy, FAP – familiární adenomatozní polypóza

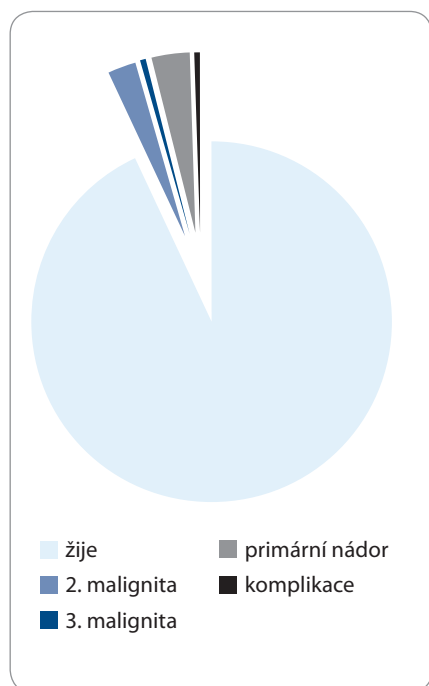
pacientka s neurofibromatózou typu I zemřela na terciární malignitu, čtyři pacienti zemřeli na sekundární malignitu – dvě adolescentní dívky s čistou

formou gonadální dysgeneze (Swyerův syndrom) zemřely na sekundární akutní myeloidní leukemii, jeden chlapec s hereditárním retinoblastomem zemřel na



Graf 1. Počet nově dispenzarizovaných nádorových syndromů na Klinice dětské onkologie FN Brno od roku 01/2000 do 06/2015.





**Graf 2. Příčiny exitů u pacientů s hereditárním predispozičním syndromem a nádorem.**

sekundární osteosarkom sedm let od diagnózy retinoblastomu a jedna dívka s Nijmegen-breakage syndromem zemřela na sekundární non-Hodgkinův lymfom. Jedna dívka s Mafucciho syndromem zemřela ve věku 21 let na komplikaci – hemoragický šok při krvácení do břicha při ruptuře jaterního hemangiomu. Ostatních pět pacientů zemřelo na maligní nádor v souvislosti se svou genetickou zátěží (graf 2).

### Závěr

Hereditární nádorové predispoziční syndromy se v posledních letech stávají novým problémem na poli dětské onkologie, což prokazuje i vlastní soubor pacientů s těmito syndromy. Význam této problematiky dokumentuje fakt, že v roce 2012 na pravidelném setkání ASPHO (American Society of Pediatric Hematology/Oncology) byl organizován workshop věnovaný predispozičním nádorovým syndromům v dětském věku [1].

Dle výsledků analýzy našeho souboru pacientů s hereditární zátěží je téměř u poloviny pacientů predispoziční syndrom nepoznán a na onkologii se ocitnou až s diagnózou zhoubného nádoru.

Dalším problémem je fakt, že i v případech již diagnostikovaného predispozičního syndromu je dětský pacient často sledován u jiného specialisty (např. neurolog, oční lékař, kožní lékař, ortoped, kardiolog atd.), který ovšem málokdy sleduje dítě komplexně z hlediska možného rozvoje nádoru a sleduje pacienta pouze z hlediska své odbornosti.

Klíčovou roli v rozpoznání prvních známek možného genetického predispozičního nádorového syndromu hraje pediatr primárního kontaktu, který nejlépe zná dítě i jeho rodinu.

Ten by měl při potvrzení hereditárního predispozičního syndromu odeslat pacienta k dispenzarizaci na specializované pracoviště dětské onkologie. Dětský onkolog vypracuje plán a časový rozvrh dispenzárních prohlídek, organizuje nejenom zobrazovací vyšetření v doporučených časových intervalech, ale i konziliární a laboratorní vyšetření dle individuální míry rizika a typu syndromu.

Časná identifikace predispozičního syndromu znamená adekvátní genetické poradenství pro rodinu, účinnou sekundární nádorovou prevenci, časnější zachyt nádoru u pacienta a zahájení efektivní onkologické léčby. Je prokázáno, že potvrzení genetického predispozičního nádorového syndromu u dětí s následnou dispenzarizací na onkologii vede ke snížení morbidity a mortality na zhoubné nádory u dětí a dospívajících [12,19].

### Literatura

- Schiffman JD, Keller JL, Jundy E et al. Update on pediatric cancer predisposition syndromes. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(8): 1247–1252. doi: 10.1002/pbc.24555.
- American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003; 21(12): 2397–2406.
- Bjorge T, Cnattingius S, Lie RT et al. Cancer risk in children with birth defects and their families: a population based cohort study of 5.2 million children from Norway and Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(3): 500–506. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2630.

- Botto LD, Flood T, Little J et al. Cancer risk in children and adolescents with birth defects: a population-based cohort study. *PLoS One* 2013; 8(7): e69077. doi: 10.1371/journal.pone.0069077.
- Testa JR, Malkin D, Schiffman JD. Connecting molecular pathways to hereditary cancer risk syndromes. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013; 81–90. doi: 10.1200/EdBook\_AM.2013.33.81.
- Foretová L. Hereditární malignity si zaslouží víc pozornosti než dosud. Kongresová review. XXXIX. brněnské onkologické dny a XXIX. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky, 8.–10. 4. 2015, Brno.
- Závodná K, Milly M, Vavrová L et al. Dědičné nádorové syndromy. *Onkologická* 2015; 10(2): 84–89.
- Frank C, Fallad M, Sundquist J et al. Population landscape of familial cancer. *Sci Rep* 2015; 5: 12891. doi: 10.1038/srep12891.
- Clarke AJ, Gaff C. Challenges in the genetic testing of children for familial cancer. *Arch Dis Child* 2008; 93(11): 911–914. doi: 10.1136/adc.2006.113381.
- Malkin D, Nichols KE, Zellek K et al. Predisposition to pediatric and hematologic cancer: a moving target. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014; e44–e55. doi: 10.14694/EdBook\_AM.2014.34.e44.
- Quinn E, McGee R, Nuccie R et al. Genetic predisposition to neonatal tumors. *Curr Pediatr Reviews* 2015; 11(3): 164–178.
- Škvor J, Průhová Š. Základy klinické genetiky pro klinickou praxi. *Genetika v primární péči: 5–6. Mladá fronta* 2014.
- Papakasama S, Tomlinson GE. Genetic predisposition and screening in pediatric cancer. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49(6): 1393–1413.
- Rao A, Rothman J, Nichols KE. Genetic testing and tumor surveillance for children with cancer predisposition syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20(1): 1–7. doi: 10.1097/MOP.0b013e3282f4249a.
- Foretová L, Petráková K. Dispenzarizace dědičných nádorových syndromů. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): S6–S77.
- Ilenčíková D, Amidová O, Konečný M et al. Genetická konzultácia jako súčasť genetického vyšetrenia. *Onkologická* 2015; 10(2): 74–76.
- Teplick A, Kowalski M, Biegel JA et al. Screening in cancer predisposition syndromes: guidelines for the general pediatricians. *Eur J Pediatr* 2011; 170(3): 285–294. doi: 10.1007/s00431-010-1377-2.
- Foretová L, Macháčková E, Gaillyová R et al. Hereditární nádorová onemocnění. In: Foretová L, Svoboda M, Slabý O et al (eds). *Molekulární genetiky v onkologii*. Praha: Mladá fronta 2014: 116–155.
- Field M, Shanley S, Kirk J. Inherited cancer susceptibility syndromes in paediatric practice. *J Pediatr Child Health* 2007; 4(4): 219–229.
- Lang M, Gasche C. Chemoprevention of colorectal cancer. *Dig Dis* 2015; 33(1): 58–67. doi: 10.1159/000366037.
- Thakkar K, Fishman DS, Gilger MA. Colorectal polyps in childhood. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24(5): 632–637. doi: 10.1097/MOP.0b013e328357419f.
- Ilenčíková D. Syndrom konstitučního deficitu misměč opravného systému (CMMR-D). Kazuistika rodiny s bialelickou MSH6 mutáciou. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl): S34–S38.
- Vasen HF, Ghorbanoghli Z, Bourdeaut F et al. Guidelines for surveillance of individuals with constitutional mismatch repair-deficiency proposed by the European Consortium „Care for CMMR-D“ (C4CMMR-D). *J Med Genet* 2014; 51(5): 283–293. doi: 10.1136/jmedgenet-2013-102238.