

Identifikace rodiny s nosičstvím germinální delece genu *SUFU* na podkladě diagnózy desmoplastického medulloblastomu u batolete

Identification of a Family with *SUFU* Germline Deletion Based on a Case of Desmoplastic Medulloblastoma in an Infant

Šoukalová J.¹, Vejmelková K.², Cermanová T.³, Kašíková K.¹, Mikulášová A.^{1,4}, Janyšková H.⁴, Melichárková K.², Pavelka Z.², Ježová M.⁵, Pospíšilová Š.³, Kuglík P.^{1,4}, Valášková I.¹, Gaillyová R.¹, Štěrba J.², Zitterbart K.²

¹ Oddělení lékařské genetiky, FN Brno

² Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

³ Centrum molekulární biologie a genové terapie, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

⁴ Ústav experimentální biologie, PŘF MU, Brno

⁵ Ústav patologie, LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: Medulloblastom, embryonální neuroektodermální tumor mozečku, je nejčastější zhoubný nádor mozku u dětí. Ročně je diagnostikováno v České republice přibližně 15 případů. Dle histopatologické klasifikace Světové zdravotnické organizace z roku 2007 jsou rozeznávány následující tři podtypy medulloblastomu: klasický, desmoplastický (a jeho krajní varianta, medulloblastom s převažující nodularitou) a velkobuněčný/anaplastický medulloblastom. Molekulárně-genetické analýzy ukázaly, že existují čtyři hlavní podskupiny medulloblastomu označované WNT/Wingless, SHH/sonic Hedgehog, Group 3 a Group 4. V nádorové tkáni medulloblastomů podskupiny SHH se vyskytují somatické mutace genů *SHH*, *PTCH1*, *SUFU*, *SMO* a *TP53*, přičemž u dětí mladších tří let jsou nacházeny nejčastěji mutace genů *PTCH1* a *SUFU*. Převážná většina medulloblastomů jsou sporadická onemocnění, jen v asi 5–10 % případů se nádor vyskytuje jako součást dědičného genetického syndromu. **Případ:** Prezentujeme případ pacientky, u které byl ve věku 21 měsíců diagnostikován nádor zadní jámy lební. Histologické vyšetření prokázalo desmoplastický/nodulární typ medulloblastomu. Léčba zahrnovala radikální neurochirurgickou operaci a adjuvantní chemoterapii, dítě zůstává po léčbě v kompletní remisi onemocnění. Metodou array-CGH byla v DNA izolované z tkáně tumoru detekována bíaleická parciální delece genu *SUFU* (lokus 10q24.32), přičemž monoalelická delece části genu *SUFU* byla nalezena i v DNA izolované z lymfocytů periferní krve pacientky. Nálezy byly u pacientky ověřeny nezávisle metodou kvantitativní PCR (qPCR). Vyšetření genu *SUFU* bylo provedeno také u rodičů a starší sestry pacientky. Ztráta jedné alely v oblasti genu *SUFU* byla prokázána u matky pacientky. Výsledky DNA analýzy tak ukazují na germinální charakter mutace a její hereditární přenos. Předpokládáme souvislost tohoto nálezu s opakovaným výskytem nádorů mozku u rodě matky pacientky. **Závěr:** Zárodečné mutace *SUFU* genu jsou zmiňovány jako predispozice ke vzniku desmoplastických medulloblastomů u dětí mladších tří let, bazaliomů, bazocelulárních karcinomů a meningeomů. Dědičnost predispozice je autozomálně dominantní s neúplnou penetrancí. Dosud ale nebyla stanovena jednotná, na důkazech založená doporučení pro sledování rizik u nosičů této zárodečné mutace. Náš návrh vychází jak z rodinné situace, tak z podobných familiárních případů popsanych v odborné literatuře. Vzhledem k tomu, že germinální mutace genu *SUFU* jsou zodpovědné za přibližně 50 % všech desmoplastických medulloblastomů u dětí do tří let věku, je genetické testování mutací genu *SUFU* doporučeno u všech dětí mladších tří let s desmoplastickým medulloblastomem, resp. medulloblastomem molekulární podskupiny SHH.

Klíčová slova

medulloblastom – hereditární nádorové syndromy – genetické testování – delece genu – gen *SUFU*

Publikace vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu MUNI/A/1552/2014 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytl MŠMT v roce 2015, a dále s podporou prostředků IRP z LF MU (K. Z.) a MZ ČR: AZV NV15-30657A a RVO (FNBr, 6526705).

This publication was written at Masaryk university as part of the project MUNI/A/1552/2014 with the support of the Specific University Research Grant, as provided by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic in the year 2015, with the support by funds from the Faculty of Medicine MU to junior researcher K. Z., and by Ministry of Health of the Czech Republic, grants AZV NV15-30657A and RVO (FNBr, 6526705).

Autoři deklarují, 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 zasílané do biomedicínských časopisů.

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



MUDr. Karel Zitterbart, Ph.D.
Klinika dětské onkologie
LF MU a FN Brno
Černopolní 9
613 00 Brno
e-mail: kzitter@med.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 19. 8. 2015

Přijato/Accepted: 30. 9. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016583>

Summary

Background: Medulloblastoma, an embryonal neuroectodermal tumor of the cerebellum, is the most common malignant brain tumor in children. There are approximately 15 cases diagnosed in the Czech Republic each year. The recent World Health Organization classification recognizes several histopathological subtypes of medulloblastoma: classical, desmoplastic/nodular with its extensive-nodularity variant, and anaplastic/large-cell variant. Further molecular analysis identified four basic subgroups of medulloblastoma: WNT, SHH, Group 3, and Group 4. The subgroup of SHH medulloblastoma is associated with somatic mutations of *SHH*, *PTCH1*, *SUFU*, *SMO* and *TP53*, while the most common mutations found in infants up to three years of age were *PTCH1* and *SUFU*. The majority of medulloblastomas are sporadic diseases, whereas only about 5–10% of all cases occur in connection with hereditary syndromes. **Case:** We present a case of a 21-months old girl diagnosed with a localized posterior fossa tumor. The histopathological examination revealed a desmoplastic/nodular medulloblastoma. The treatment comprised a radical extirpation of the tumor followed by adjuvant chemotherapy. With the use of array-CGH, a partial biallelic deletion of the *SUFU* gene (locus 10q24.32) was detected in the tumor DNA, whereas a monoallelic deletion was found in the peripheral lymphocyte DNA of the patient. These findings were confirmed by an independent qPCR method. Monoallelic germline deletion of *SUFU* was also identified in the patient's mother, who was a healthy carrier. Pedigree of the family suggested a transition of the germline deletion of *SUFU*, since another brain tumors (including one case diagnosed before the age of three years) were identified in previous generations. **Conclusion:** Germline mutations in *SUFU* gene are believed to predispose to infant desmoplastic/nodular medulloblastomas, basal cell carcinomas and meningiomas. The susceptibility gene shows autosomal dominant inheritance with an incomplete penetrance. There is no evidence-based surveillance strategy suggested for the carriers of germline *SUFU* mutations/deletions so far. Our recommendation is based both on a family history of our patient and similar cases described in the literature. Since the germinal mutations in *SUFU* are responsible for up to 50% of all desmoplastic medulloblastomas in children under three years of age, genetic testing of *SUFU* should be encouraged in this population of patients.

Key words

medulloblastoma – hereditary cancer syndromes – genetic testing – gene deletion – *SUFU* gene

Úvod

V ČR je ročně diagnostikován nádor přibližně u 350 dětí. Nádory mozku představují až 30 % všech nádorů u dětí, spolu s akutními leukemiemi jsou v této věkové kategorii nejčastějšími nádorovými onemocněními [1]. Nádory mozku u dětí jsou velmi heterogenní skupinou, jednotlivé histologické typy se odlišují obvyklou lokalizací nádoru, typickým věkem dítěte při diagnóze, symptomatologií i biologickým chováním tumoru [2,3].

Medulloblastom je nejčastější zhoubný nádor mozku dětí. Ročně je diagnostikováno v ČR přibližně 15 případů. Z histopatologického hlediska jde o primitivní neuroektodermální nádor vyrůstající z mozečku (grade 4), se schopností vytvářet vzdálené metastázy v mozkomíšním moku, na mozkových obalech či v parenchymu centrální nervové soustavy (CNS). Dle histopatologické klasifikace Světové zdravotnické organizace z roku 2007 jsou rozeznávány následující podtypy: klasický medulloblastom, velkobuněčný/anaplastický medulloblastom a desmoplastický medulloblastom s jeho krajní variantou, s převažující nodularitou [4,5].

Multimodální léčba medulloblastomu zahrnuje chirurgickou resekci, radioterapii a chemoterapii. Intenzita terapie

závisí na věku dítěte, rozsahu resekce a přítomnosti metastáz. Moderní neurochirurgické postupy, nové techniky radioterapie a kombinovaná adjuvantní chemoterapie zlepšily historicky neuspokojivou prognózu nemoci. Dlouhodobě dnes přežívá přibližně 70–81 % pacientů standardního rizika (dítě starší tří let, s nádorem lokalizovaným a radikálně odoperovaným) a 30–70 % pacientů vysokého rizika [2,3,6]. Přesto však, zejména u dětí mladších tří let s nálezem klasického medulloblastomu a metastatického medulloblastomu, nelze považovat léčebné výsledky za uspokojivé. Závažná je pozdní toxicita terapie u většiny přeživších v oblasti tělesné, kognitivní i psychosociální [7].

Poznání molekulární podstaty nádorového onemocnění vedlo k definici čtyř molekulárních podskupin medulloblastomu: WNT/Wingless, SHH/Sonic Hedgehog, Group 3 a Group 4 [2,6,8]. Dětsí pacienti s medulloblastomem podtypu WNT mají nejlepší prognózu, zatímco pacienti s medulloblastomem podskupiny 3 mají v retrospektivních analýzách prognózu nejhorší. Z pohledu níže prezentované kazuistiky je významné, že desmoplastická varianta medulloblastomu se vyskytuje především u kojenců a batolat: dle metaanalýzy z roku 2012 ve 42 % případů ve srovnání s 28 % v sou-

boru bez věkového rozlišení [6]. Molekulárně-geneticky jde u desmoplastické varianty medulloblastomu kojenců a batolat v cca 90 % o nádor s dysregulací signální dráhy Hedgehog (podskupina SHH) [2]. U medulloblastomů podskupiny SHH se setkáváme v nádorové tkáni s mutacemi genů *SHH*, *PTCH1*, *SUFU*, *SMO* a *TP53*, přičemž u kojenců a batolat jsou nejčastější mutace v genech *PTCH1* a *SUFU* [8,9].

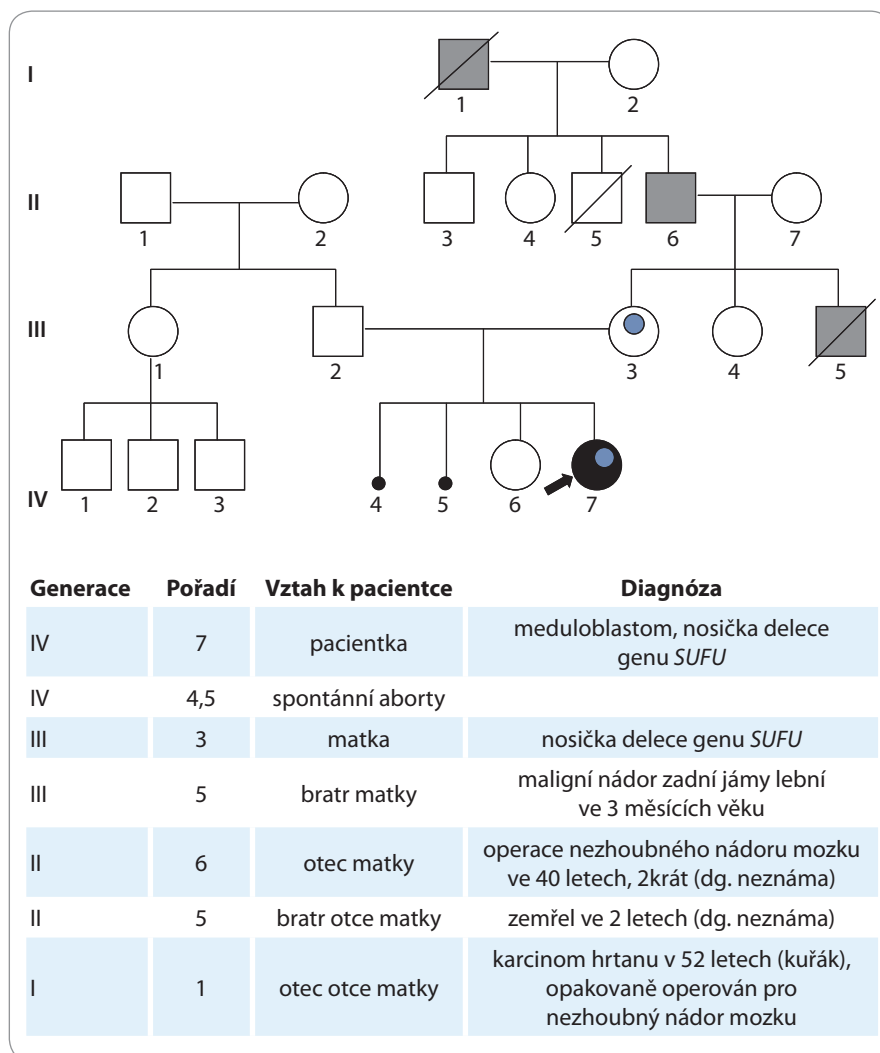
Převážná většina medulloblastomů jsou sporadická onemocnění. Z hlediska nádorových predispozičních stavů je však zcela zásadní skutečnost, že **část medulloblastomů se vyskytuje u dětí s hereditárními genetickými syndromy** (definovaná germinální mutace nádorových supresorů). Procento těchto případů není doposud zcela jasně určeno, dle střizlivých odhadů jde o 5–10 % dětských pacientů s medulloblastomem [10]. Jedná se především o **Gorlinův syndrom**, nazývaný též syndrom bazocelulárního névu (zárodečné mutace *PTCH1*, *PTCH2*). Přítomny u tohoto syndromu bývají kraniofaciální a skeletální anomálie, bazaliomy kůže a desmoplastický medulloblastom. Zárodečné mutace genu *SUFU* jsou taktéž asociovány s některými fenotypovými rysy Gorlinova syndromu, případně též s familiárními meningiomy [11–14]. Dědič-

nost je autozomálně dominantní s neúplnou penetrancí. Dalšími ze známých hereditárních nádorových syndromů, u nichž bývá meduloblastom přítomen, jsou **Li-Fraumeniho syndrom** (*TP53*), **syndrom konstitučního deficitu mismatch repair (MMR) genů** (CMMR-D, Turcotův syndrom typ 1), **Fanconiho anémie** (*BRCA2*, *PALB2*) a **Turcotův syndrom typ 2** (familiární adenomatózní polypóza – APC) [10].

Popis případu

Ve věku 1 roku a 9 měsíců se u dívky rozvíjí mozečková symptomatologie (ztráta dosavadního pohybového stereotypu, nejistota sedu a chůze), přidávají se symptomy intrakraniální hypertenze (zvracení, bolesti hlavy). Zobrazovacím vyšetřením byl diagnostikován nádor zadní jámy lební, došetření prokázalo lokalizované onemocnění. Primární nádor byl neurochirurgem radikálně odstraněn. Histologicky byl popsán desmoplastický/nodulární typ meduloblastomu. Adjuvantní léčba byla vedena s kurativním záměrem dle mezinárodního protokolu Children's Oncology Group (ACNS0334), zahrnovala tři indukční bloky konvenční kombinované chemoterapie (vinkristin, etoposid, cyklofosfamid, cisplatina) a tři bloky konsolidační chemoterapie (thiotepa, karboplatina) v myeloablativních dávkách s podpůrnou reinfuzí autologních progenitorů krvetvorby. Adjuvantní léčba radioterapií nebyla protokolárně v této věkové kategorii v případě dosažení kompletní remise onemocnění indikována. Akutní hematologická a infekční toxicita léčby stupně 3 a 4 byla očekávána. Dívka zůstává v remisi, doba sledování od ukončení léčby je v tuto chvíli krátká, čtyři měsíce.

Z osobní anamnézy pacientky je třeba zdůraznit následující skutečnosti: dívka se rodí ze 4. rizikové gravidity, od 23. týdne těhotenství byla matka opakovaně hospitalizována pro inkompetenci děložního hrdla. Porod proběhl v 38. týdnu gravidity, byl indukován pro preeklampsii a ukončen akutně sekci při alteraci ozev plodu. Porodní hmotnost byla 2 650 g a porodní délka 48 cm, skóre dle Apgarové 2-8-10, dívka byla krátce uložena do inkubátoru v kyslí-



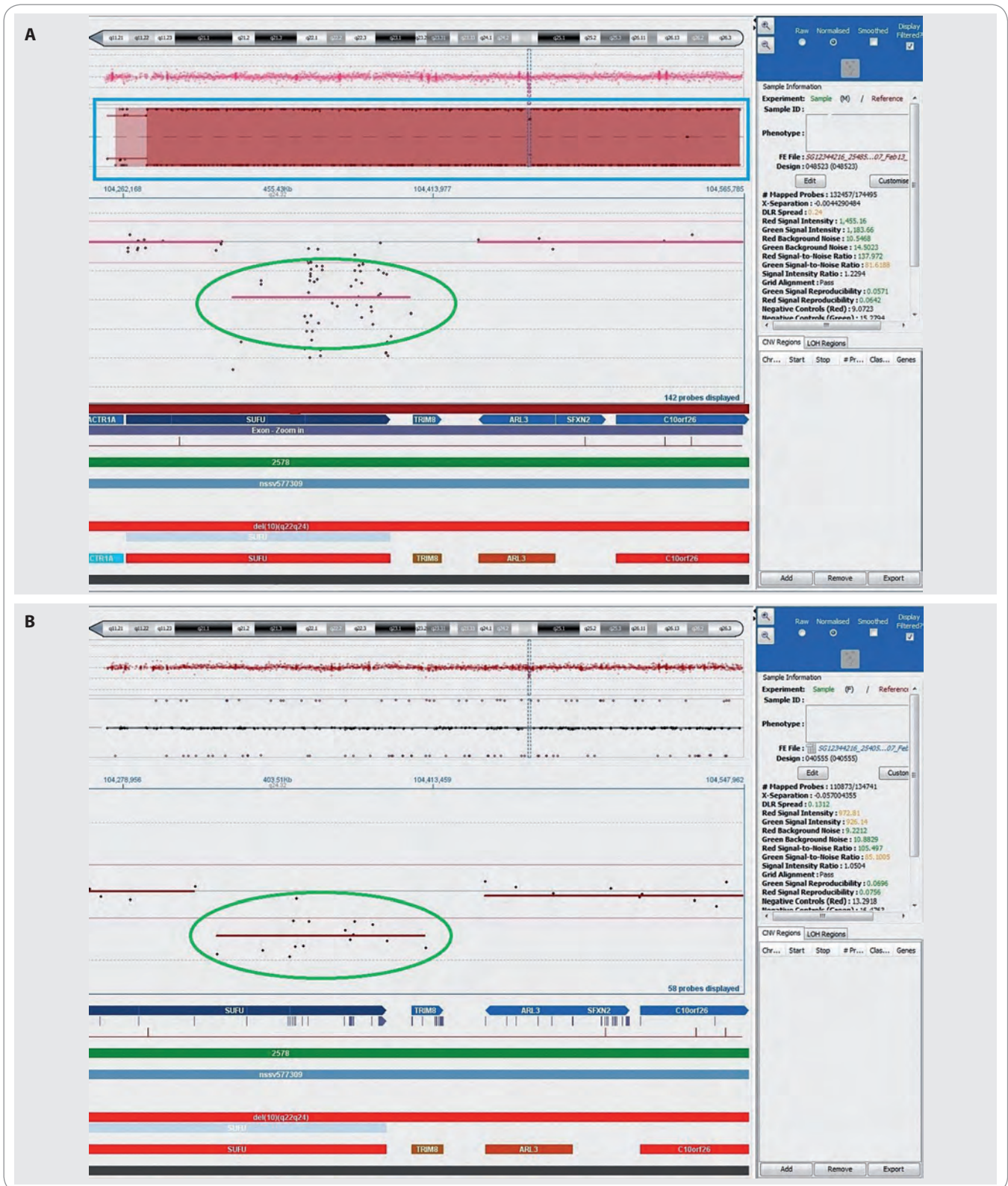
Obr. 1. Genealogické schéma.

kové atmosféře, následná poporodní adaptace již byla bez komplikací, novorozenecký ikterus byl léčen krátkodobě fototerapií. Do domácího ošetřování mohla být dívka propuštěna již šest dní po porodu. Psychomotorický vývoj probíhal do manifestace onemocnění bez pozoruhodností.

Údaje z rodinné anamnézy jsou následující: matka dívky má 31 let, je sledována „se štítnou žlázou“, bez nutnosti hormonální substituce, v dětství prodělala obrnu lícního nervu. V gynekologické anamnéze uvádí kromě dvou porodů další dvě neúspěšná těhotenství, první gravidita skončila spontánním abortem v 17. týdnu při septickém onemocnění, druhé těhotenství zamlklo v 10. týdnu. Otec pacientky má 36 let, je zdravý. Starší sestra pacientky má

nyní 3,5 roku, byla narozena předčasně v 26. týdnu těhotenství, porodní délka 34 cm, porodní hmotnost 700 g. Za nejdůležitější skutečnost ve vztahu k prezentované kazuistice považujeme udávaný opakovaný výskyt nádorů CNS v rodě matky, viz genealogické schéma (obr. 1).

Rodina byla vyšetřena v genetické ambulanci. Eutrofičká pacientka má relativní makrocefalii (98. percentil), s frontální prominencí. Přítomen je lehký hypertelorismus, další somatické nápadnosti nejsou patrné. Faciálně je významná podoba s matkou, která má také makrokranii. Otec i starší sestra pacientky mají obvod hlavy normální. U pacientky bylo indikováno klasické cytogenetické vyšetření (karyotyp), celogenomové vyšetření metodou array-CGH a sekvenování genu *TP53*, zvažována byla i dia-



Obr. 2. Array-CGH, grafický výstup.

A. vyšetření nádorové DNA, q raménko chromozomu 10; B. vyšetření DNA získané z periferní krve, q raménko chromozomu 10. Na obrázcích A i B je vyobrazeno q raménko chromozomu 10 s jasně patrnou delecí části genu *SUFU* mezi lokusy 10q24.2 a 10q25.1 (zvětšení v zeleném ovále). Modrým obdélníkem je zvýrazněna ztráta heterozygoty v případě nádorové tkáně, nicméně beze změny v ploidii. Došlo tedy ke ztrátě normálního q raménka chromozomu 10 a k duplikaci q raménka chromozomu 10 nesoucímu delecí části genu *SUFU*.

agnostika genu *PTCH* při podezření na Gorlinův syndrom. Cytogenetickým vyšetřením byl detekován normální ženský karyotyp. Molekulárně-genetické vyšetření (DNA izolovaná z lymfocytů periferní krve) neprokázalo žádnou mutaci genu *TP53*, která by byla kauzální příčinou Li-Fraumeniho syndromu.

Současně byla zajištěna i vyšetření z tkáně meduloblastomu. **Zásadní informaci přineslo vyšetření nádoru metodou celogenomové hybridizace.** Metoda array-CGH odhalila v tkáni nádoru **bialelickou delecí části genu *SUFU*** na chromozomu 10, lokus 10q24.32 (104,315,002kb-104,402,706kb). Vzhledem ke známé skutečnosti, že germinální mutace či delecce genu *SUFU* jsou zodpovědné za přibližně 50 % všech desmoplastických meduloblastomů u dětí mladších tří let věku [9], a vzhledem ke genealogickým údajům v rodině probandky jsme zvažovali hereditární nádorovou predispozici a byla vyšetřena i DNA izolovaná z lymfocytů periferní krve pacientky. Zde metoda array-CGH prokázala **monoalelickou delecí části genu *SUFU***. Grafický výstup vyšetření array-CGH ukazuje obr. 2.

Ztráta detekovaná v oblasti genu *SUFU* byla následně testována a ověřena pomocí kvantitativní PCR (qPCR) u pacientky, rodičů a sestry pacientky. Zjištěné hodnoty R jsou shrnuty v tab. 1. Pomocí qPCR byla potvrzena ztráta jedné alely v oblasti genu *SUFU* ve vzorku DNA z periferní krve pacientky ($R = 0,495$) a ztráta obou alel této oblasti ve vzorku DNA z tumoru pacientky ($R = 0,025$). Ztráta jedné alely oblasti genu *SUFU* byla rovněž detekována ve vzorku DNA z periferní krve matky ($R = 0,470$). Ve vzorcích DNA z periferní krve otce a sestry pacientky byl potvrzen diploidní charakter testované oblasti genu *SUFU*. Ve všech vzorcích byl potvrzen diploidní charakter kontrolní oblasti v genu *ARL3* ($R \sim 1,000$).

Detailně je metodika obou vyšetření popsána v následujícím textu:

Array-CGH: vyšetřována byla hluboce zamražená tkáň tumoru a periferní krev pacientky. Z těchto materiálů byla izolována DNA přes kolonky kitu Invisorb® Spin Tissue Mini Kit (Qiagen). Jednotlivé kroky vyšetření DNA pomocí celogenomové hybridizace byly provedeny podle

Tab. 1. Výsledné hodnoty R zjištěné pomocí techniky qPCR, jež udávají počet kopií DNA v analyzované oblasti u jednotlivých členů rodiny.

Pacient	Původ DNA	Analyzovaná oblast v oblasti genu	R hodnota	Počet kopií
probandka	periferní krev	<i>ARL3</i>	0,953	2
		<i>SUFU</i>	0,495	1
	meduloblastom	<i>ARL3</i>	0,912	2
		<i>SUFU</i>	0,025	0
matka	periferní krev	<i>ARL3</i>	0,994	2
		<i>SUFU</i>	0,470	1
otec	periferní krev	<i>ARL3</i>	1,042	2
		<i>SUFU</i>	1,230	2
sestra	periferní krev	<i>ARL3</i>	1,022	2
		<i>SUFU</i>	0,940	2

manuálu výrobce použitého čipu (CytoSure™ Array Handbook; 4 × 180 k formats). Získaná DNA tumorové tkáně pacientky i referenční DNA (Human Genomic DNA, Female; Promega) byly značeny fluorochromy Cy5, resp. Cy3 (CytoSure Genomic DNA Labelling Kit; Oxford Gene Technology). Značené DNA byly společně hybridizovány při 65 °C po dobu 40 hod na oligonukleotidové fragmenty uchycené na čipu CytoSure Cancer + SNP Array 4 × 180 k (Oxford Gene Technology). Čip byl scanován na přístroji SureScan (Agilent) a vyhodnocen pomocí softwaru CytoSure Interpret Software (Oxford Gene Technology). Tento software automaticky identifikuje každý spot na čipu a stanoví poměr obou fluorochromů. Jestliže je log₂ normalizovaného poměru fluorochromů větší než 0, hovoříme o ziscích, v opačném případě o ztrátách genetického materiálu.

qPCR: Počet kopií genu *SUFU* byl ověřován pomocí relativní kvantifikace DNA metodou qPCR. Testovány byly vzorky DNA izolované z periferní krve a tumoru pacientky, z periferní krve rodičů a sestry pacientky. Celkem 10 ng každé testované DNA a 10 ng komerčně dostupné referenční DNA (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) bylo smícháno s 12,5 μl Power SYBRgreen PCR Master Mix (Life Technologies, Paisley, UK), 2,5 μl přímého primeru (5 μM) a 2,5 μl zpětného primeru (5 μM) do celkového

objemu 25 μl. V každém vzorku DNA byly amplifikovány odděleně tři genomové oblasti ohraničené třemi páry primerů (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA; referenční genom GRCh37/hg19): 1. oblast v provozním genu *GAPDH* (lokus 12p13.31; přímý primer 5'-CTCCCACCTTTCTCATCC-3'; zpětný primer 5'-CCACATCACCCCTCTACC-3'), 2. kontrolní diploidní oblast v blízkosti chromozomové aberace v genu *ARL3* (lokus 10q24.32, přímý primer 5'-CGGTCATCACCAACAATCAG-3'; zpětný primer 5'-ATTTTACGCCGTCTTGGTGT-3') a 3. oblast v genu *SUFU* (lokus 10q24.32, přímý primer 5'-GGAAGAGCCTCCCCTTCTTA-3'; zpětný primer 5'-AGGACAAAGTGCTCCGGATA-3'). Kvantifikace byla provedena pomocí přístroje StepOne™ Real-Time PCR System (Life Technologies, Paisley, UK) při následujícím nastavení průběhu reakce: 10 min při 95 °C, 40 cyklů 15 sekund při 95 °C a 60 sekund při 60 °C. Vznik specifických amplifikačních produktů byl testován pomocí 1% agarové elektroforézy. Získaná data qPCR byla analyzována pomocí softwaru StepOne Software v2.3 (Life Technologies, Paisley, UK) generující pro každou amplifikační reakci hodnotu CT (počet cyklů, při kterém fluorescence překročí prahovou hodnotu). Počet kopií dané testované oblasti byl pak stanoven na základě výpočtu hodnoty $R = 2^{-\Delta\Delta CT}$, kde $\Delta\Delta CT = \Delta CT$ vzorku - ΔCT reference,

kde $\Delta C_T = C_T$ analyzované oblasti – C_T provozního genu. Jako mezní hodnoty R byly použity $> 1,3$ pro přítomnost třech kopií testované oblasti a $< 0,7$ pro přítomnost jedné kopie testované oblasti.

Diskuze

V našem případě desmoplastického meduloblastomu u batolete jsme metodou array-CGH prokázali v periferní krvi pacientky ztrátu části jedné alely genu *SUFU* a ztrátu obou alel v nádorové tkáni, tato zjištění jsme následně potvrdili pomocí techniky qPCR. Ztráta jedné alely v oblasti genu *SUFU* byla detekována rovněž v periferní krvi matky pacientky. Z těchto výsledků lze usuzovat, že ztráta jedné alely genu *SUFU* u probandky má germinální charakter oocytárního původu, zatímco ztráta druhé alely tohoto genu má charakter somatický. Delece části genu *SUFU* je v příčinné souvislosti se vznikem desmoplastického/nodulárního meduloblastomu. Většina případů germinální nádorové predispozice je dána heterozygotními mutacemi v genu *SUFU* vedoucími ke ztrátě funkce proteinu. Stejně jako v našem případě však byly identifikovány i větší delece: je popsána 2,5 Mb delece zahrnující *SUFU* u pacienta s meduloblastomem a Gorlin-like fenotypem [11,12] i velká heterozygotní delece *SUFU* v rodině s familiárním meduloblastomem [14].

Z genealogických údajů předpokládáme, že zárodečná mutace genu *SUFU* byla příčinou výskytu maligního tumoru mozku v kojeneckém věku u zemřelého bratra matky pacientky a že matka pacientky získala tuto zárodečnou mutaci od svého otce. Tento předpoklad by bylo potřeba ověřit vyšetřením příbuzných matky pacientky. Bylo proto doporučeno vyšetření obou rodičů a sestry matky pacientky vzhledem k 50% riziku nosičství této zárodečné mutace. Tato vyšetření zatím neproběhla.

Zárodečné mutace *SUFU* jsou příčinou nejen predispozice ke vzniku desmoplastických meduloblastomů u dětí mladších tří let, ale také predispozicí k bazaliomům a basocelulárním karcinomům nastupujícím už v druhé dekádě života a meningeomů nastupujícím

již v třetí dekádě života [14,15]. Dědičnost predispozice je autozomálně dominantní s neúplnou penetrancí. S ohledem na zvýšené riziko výskytu nádorů spjatých s germinální mutací či delecí genu *SUFU* je důležitá sekundární onkologická prevence u jejich nositelů. Dosud ale nebyla stanovena jednotná, na důkazech založená doporučení k časně detekci nádorů spjatých s nosičstvím této zárodečné mutace. U malých dětí se známým nosičstvím germinální mutace/delece *SUFU* lze odůvodněně doporučit neurologické vyšetření každé tři měsíce a při atypickém nález, resp. při nově vzniklých symptomech pak neodkladné provedení magnetické rezonance (MRI) mozku. I asymptomatickým nosičům mutace je navrhováno screeningové vyšetření MRI mozku každé tři měsíce od narození do ukončení druhého, resp. třetího roku života [14]. Dále lze nosičům odůvodněně doporučit zejména celoživotní důslednou radioprotekci a fotoprotekci a preventivní prohlídky kožním lékařem jedenkrát ročně jako primární a sekundární prevenci kožních nádorů. U fertálních žen se doporučuje roční preventivní gynekologické vyšetření a ultrazvukové vyšetření malé pánve a břicha (riziko ovariálních fibromů), v dospělosti pak lze navrhnout již od konce druhé, resp. začátku třetí dekády u všech nosičů mutace každoroční neurologické vyšetření a screeningové MRI vyšetření mozku k včasné identifikaci dalších možných nádorů CNS, meningeomů [15].

Závěr

Meduloblastom je nejčastější zhoubný nádor mozku u dětí. U části případů, dle střízlivých odhadů v 5–10 %, se vyskytuje ve spojitosti s hereditárními genetickými syndromy. Vedle Li-Fraumeniho syndromu, syndromu konstitučního deficitu mismatch repair (MMR) genů, Fanconio anémie a Turcotova syndromu typu 2 jde především o Gorlinův syndrom (syndrom bazocelulárního névu). Nejnovější práce uvádějí, že riziko meduloblastomu u Gorlinova syndromu je relativně nízké, pouhá 2 %. Naopak, germinální mutace genu *SUFU* jsou zodpovědné až za 50 % všech desmoplastických

meduloblastomů u dětí mladších tří let věku, a je proto doporučeno genetické testování této hereditární nádorové predispozice u všech dětí mladších tří let s desmoplastickým meduloblastomem, resp. meduloblastomem molekulární podskupiny SHH.

Literatura

1. Bajčiová V, Šmelhaus V, Kodytková D et al. Dětská onkologie se musí opírat o spolehlivá data. *Medical Tribune* 2011; 7(3): C2–C3.
2. Gajjar A, Bowers DC, Karajannis MA et al. Pediatric brain tumors: innovative genomic information is transforming the diagnostic and clinical landscape. *J Clin Oncol* 2015; 33(27): 2986–2998. doi: 10.1200/JCO.2014.59.9217.
3. Pavelka Z, Zitterbart K. Nádory centrálního nervového systému u dětí. *Neurol Prax* 2011; 12(1): 52–58.
4. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 114(2): 97–109.
5. Sumerauer D. Neuropathological diagnostics in pediatric oncology from the clinical point of view. *Cesk Patol* 2012; 48(2): 72–74.
6. Kool M, Korshunov A, Remke M et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol* 2012; 123(4): 473–484. doi: 10.1007/s00401-012-0958-8.
7. Moxon-Emre I, Bouffet E, Taylor MD et al. Impact of craniospinal dose, boost volume, and neurologic complications on intellectual outcome in patients with medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2014; 32(17): 1760–1768. doi: 10.1200/JCO.2013.52.3290.
8. Kool M, Jones D, Jager N et al. Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothened inhibition. *Cancer Cell* 2014; 25(3): 393–405. doi: 10.1016/j.ccr.2014.02.004.
9. Brugières L, Remenieras A, Pierron G et al. High frequency of germline *SUFU* mutations in children with desmoplastic/nodular medulloblastoma younger than 3 years of age. *J Clin Oncol* 2012; 30(17): 2087–2093. doi: 10.1200/JCO.2011.38.7258.
10. Scheinemann K, Bouffet E (eds). *Pediatric neuro-oncology*. New York: Springer-Verlag 2015.
11. Taylor MD, Liu L, Raffel C et al. Mutations in *SUFU* predispose to medulloblastoma. *Nat Genet* 2002; 31(3): 306–310.
12. Pastorino L, Ghiorzo P, Nasti S et al. Identification of a *SUFU* germline mutation in a family with Gorlin syndrome. *Am J Med Genet A* 2009; 149A(7): 1539–1543. doi: 10.1002/ajmg.a.32944.
13. Brugières L, Pierron G, Chompret A et al. Incomplete penetrance of the predisposition to medulloblastoma associated with germ-line *SUFU* mutations. *J Med Genet* 2010; 47(2): 142–144. doi: 10.1136/jmg.2009.067751.
14. Kijima C, Miyashita T, Suzuki M et al. Two cases of nevoid basal cell carcinoma syndrome associated with meningioma caused by a *PTCH1* or *SUFU* germline mutation. *Fam Cancer* 2012; 11(4): 565–570. doi: 10.1007/s10689-012-9548-0.
15. Smith MJ, Beetz C, Williams SG et al. Germline mutations in *SUFU* cause Gorlin syndrome-associated childhood medulloblastoma and redefine the risk associated with *PTCH1* mutations. *J Clin Oncol* 2014; 32(36): 4155–4161. doi: 10.1200/JCO.2014.58.2569.