

VZÁCNÉ HEREDITÁRNÍ SYNDROMY S VYŠŠÍM RIZIKEM VZNIKU NÁDORŮ

RARE HEREDITARY SYNDROMES WITH INCREASED RISK OF CANCER

PLEVOVÁ P.^{1,2}, ŠILHÁNOVÁ E.³, FORETOVÁ L.⁴

¹ODDĚLENÍ LÉKAŘSKÉ GENETIKY, FNŠP OSTRAVA

²ÚSTAV PATOLOGIE & LABORATOŘ MOLEKULÁRNÍ PATOLOGIE, LF UP V OLOMOUCI

³ODDĚLENÍ LÉKAŘSKÉ GENETIKY, FNŠP OSTRAVA

⁴ODDĚLENÍ GENETIKY A EPIDEMIOLOGIE NÁDORŮ, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

Souhrn

Kromě relativně častých syndromů dědičné predispozice k nádorům, které zahrnují hereditární karcinom prsu a vaječníků, hereditární nepolypózní kolorektální karcinom a familiární adenomatózní polypózu, existují také další, mnohem vzácnější syndromy, které také predisponují ke vzniku nádorů. Cílem tohoto článku je uvést přehled těchto syndromů, jejich klinický obraz a určitá doporučení ke sledování osob s těmito syndromy. Zahrnuty jsou syndromy: ataxia teleangiectasia, Nijmegen breakage syndrom, Berlin breakage syndrom, Seckelův syndrom, Bloomův syndrom, Fanconioho anémie, Xeroderma pigmentosum, familiární melanom s nebo bez dysplastických névů, neurokutánní melanóza, Gorlinův syndrom, Rothmund-Thomsonův syndrom, Wernerův syndrom, ezofageální karcinom s tylózou, familiární karcinom žaludku, familiární karcinom pankreatu, neurofibromatóza, familiární chordom, familiární paragangliom, mnohočetná endokrinní neoplázie, familiární karcinoid, mnohočetná osteochondromatóza, familiární karcinom prostaty, familiární karcinom varlete, retinoblastom, tuberozní skleróza, Cowdenův syndrom, Wilmsův tumor, syndromy nadměrného růstu tkáně a Carneyho syndrom.

Klíčová slova: nádory, hereditární predispozice, vzácné syndromy.

Summary

Besides relatively frequent syndromes of hereditary predisposition to cancer that include hereditary breast and ovarian cancer, hereditary nonpolyposis colon cancer and familial adenomatous polyposis, there are also other less frequent syndromes. The aim of this article is to review these syndromes, their clinical symptomatology and recommend screening. Included are ataxia teleangiectasia, Nijmegen breakage syndrome, Berlin breakage syndrome, Seckel syndrome, Bloom syndrome, Fanconi anaemia, Xeroderma pigmentosum, familial melanoma with and without dysplastic nevi, neurocutaneous melanosis, Gorlin syndrome, Rothmund-Thomson syndrome, Werner syndrome, oesophageal cancer with tylosis, familial cancer of stomach, familial cancer of pancreas, neurofibromatosis, familial chordoma, familial paraganglioma, multiple endocrine neoplasia, familial carcinoid, multiple osteochondromatosis, familial prostate cancer, familial testicular cancer, retinoblastoma, tuberous sclerosis, Cowden syndrome, Wilms tumor, overgrowth syndromes and Carney syndrome.

Key words: cancer, hereditary predisposition, rare syndromes.

Kromě relativně častých syndromů dědičné predispozice k nádorům, které zahrnují hereditární karcinom prsu a vaječníků, hereditární nepolypózní kolorektální karcinom a familiární adenomatózní polypózu, existují také další, mnohem vzácnější syndromy, které také predisponují ke vzniku nádorů. Cílem tohoto článku je uvést přehled těchto syndromů, jejich klinický obraz a určitá doporučení ke sledování osob s těmito syndromy. Zatímco u syndromů s relativně častým výskytem v populaci jsou screeningová opatření velmi dobře propracována, u některých vzácnějších syndromů tomu tak není a účinnost screeningových opatření lze těžko ověřit. Nicméně bylo by neetické nenabídnout osobám, o nichž víme, že mají vysoké riziko onemocnění nádorem v určité lokalizaci, screeningová opatření, která mohou vést k časné detekci vzniklého nádoru a snížení morbidit a mortality (1).

Podezření na syndrom dědičné predispozice k nádorům obecně vzniká tehdy, pokud se nádorové onemocnění objeví v neobvykle mladém věku ve srovnání s obvyklým výskytem příslušného typu nádoru, je častý výskyt nádorů v rodině, je pozitivní rodinná anamnéza nádoru téhož typu u blízkých příbuzných, jedna osoba onemocní více než jedním primárním nádorem jakéhokoli typu, nádor je multifokální v jednom orgánu či oboustranně v párových orgánech, vyskytne se nádor u osoby nebo v rodině, v níž se vyskytly vrozené anomálie nebo vady (1).

Jsme si vědomi, že uvedený výčet syndromů dědičné predispozice k nádorům není zdaleka kompletní. Jsou popsány desítky dalších vzácných syndromů, do jejichž klinického obrazu patří zvýšené riziko vzniku nádorů. Avšak jejich uvedení přesahuje rámec tohoto příspěvku.

Syndromy (za názvem každého syndromu je uveden v závorce typ dědičnosti: AD, autozomálně dominantní; AR, autozomálně recesivní; X-vázaná, s vazbou na chromozom X).

1. Syndromy chromozomální nestability

Ataxia teleangiectasia (AR)

Gen (chromozomální lokalizace): *ATM* (11q22.3); zahrnuje komplementační skupiny A, C, D, E.

Klinický obraz: Cerebelární ataxie (přítomna ve 100% případů) je patrná v období, kdy se dítě začíná učit chodit. Zpočátku je ataxie trunkální, postupně se objevuje i ataxie chůze, intenzívní tremor, choreoatetóza/dystonie, seřelá řeč, apraxie očních pohybů, nystagmus a strabismus. Většina postižených osob je upoutána na invalidní vozík ve věku kolem 10 let a dochází k rozvoji progresivní spinální muskulární atrofie ve 20. a 30. letech. Teleangiektázie se obvykle začínají objevovat v oblastech exponovaných slunci a na konjunktivě a objevují se později než začátek příznaků ataxie, typicky po 7. roce

věku. Mezi další kožní příznaky patří skvrny barvy bílé kávy, vitiligo a předčasné stárnutí vlasů, endokrinní dysfunkce včetně intolerance glukózy a hypogonadizmu. Většina pacientů má různý stupeň imunodeficitu se sníženými hladinami imunoglobulinů IgG, IgA a IgE, s predispozicí k infekcím dýchacího traktu. Je běžný také deficit buněčné imunity. Většina osob s ataxia teleangiectasia se dožívá věku kolem 30 let. Příčinou úmrtí bývají nejčastěji nádorová onemocnění a infekce. Dvě třetiny pacientů mají zvýšenou hladinu α -fetoproteinu. Získané chromozomální aberace mohou postihovat až 10% mitóz. **Nádorová onemocnění:** Postihují až třetinu pacientů s ataxia teleangiectasia, v 80% se jedná o onemocnění lymforetikulární tkáně, zejména non-Hodgkinské lymfomy a leukémie (obvykle chronickou lymfocytární leukémií). Dospělí muži, zejména ti s deficitem IgA, mají zvýšené riziko vzniku karcinomu žaludku. Je zvýšeno také riziko vzniku meduloblastomu a gliomů, bazocelulárního karcinomu a karcinomu dělohy.

Heterozygoti pro mutace v genu *ATM* mají přibližně 2,5-3x vyšší riziko vzniku karcinomu prsu oproti obecnému populačnímu riziku (Swift et al., 1987).

Doporučení: Prevence infekcí. Pro heterozygotní ženy screeningová opatření za účelem časné detekce karcinomu prsu od 30 let věku, včetně samovyšetřování prsou, vyšetření mamologem a ultrazvukem 2x ročně. Obdobná vyšetření lze doporučit ženám postiženým ataxia teleangiectasia. Dále je indikováno pravidelné monitorování event. příznaků hematologických malignit, pravidelné kontroly krevního obrazu a gastroscopické vyšetření v případě objevení se gastrointestinální symptomatologie. Pacienti s ataxia teleangiectasia jsou neobvykle přecitlivělí k působení ionizujícího záření a léčba nádorů konvenčními dávkami záření může být fatální (1, 2).

Nijmegen breakage syndrom (AR)

Berlin breakage syndrom (AR)

Gen (chromozomální lokalizace): *NBS1* (8q21)

Syndrom LIG4 (AR)

Gen (chromozomální lokalizace): *LIG4*

Klinický obraz: Nijmegen breakage syndrom je syndrom chromozomální nestability, charakterizovaný mikrocefalií s normální inteligencí, „ptačím“ obličejem, retardací růstu, imunodeficitem, lymforetikulárními abnormitami. Fenotyp Berlin breakage syndromu a syndromu LIG4 je shodný s fenotypem Nijmegen breakage syndromu. Charakteristická je hypersenzitivita buněk k ionizujícímu záření, cytogenetické rysy jsou obdobné jako u ataxia teleangiectasia, přestavby postihují zejména chromozomy 7 a 14. Hladina α -fetoproteinu v séru je normální.

Nádorová onemocnění: Akutní lymfoblastická leukémie, maligní lymfomy, neuroblastom.

Doporučení: Prevence infekcí, pravidelné monitorování event. příznaků hematologických malignit, pravidelné kontroly krevního obrazu (2).

Seckelův syndrom (AR)

Gen (chromozomální lokalizace): *ATR* (3q22-q24) kódující ataxia-teleangiectasia a RAD3-related protein; lokus SKL2 (18p11-q11); lokus SKL3 (14q)

Klinický obraz: Retardace růstu až trpasličtí, mikrocefalie s mentální retardací, „ptačí“ obličej, může být přítomna anémie či jiné hematologické abnormity včetně myelodysplázie. Bývá zvýšená tvorba chromozomálních zlomů.

Nádorová onemocnění: Akutní myeloidní leukémie.

Doporučení: Prevence infekcí, pravidelné monitorování event. příznaků hematologických malignit, pravidelné kontroly krevního obrazu (2).

Bloomův syndrom (AR)

Gen (chromozomální lokalizace): *BLM* neboli *RECQL3* (15q26.1) kódující DNA helikázu

Klinický obraz: Růstový deficit (prenatální a postnatální)

s normálními tělesnými proporcemi, solární faciální erytém, teleangiektázie (motýlovitý erytém), malární hypoplázie, prominence nosu, malá mandibula, dolichocefalická lebka. Vnímavost k infekcím dýchacích cest, bronchiektázie, častý výskyt diabetu, průjmů, zvracení, skvrny barvy bílé kávy, vysoce laděný hlas, azoospermie. Časté jsou obtíže s učením, ale obecně je intelekt v normě. Je výrazně zvýšená (10x nad normu) míra výměny sesterských chromatid a jiné hyperrekombinační mutace, zvýšená míra chromozomálních zlomů.

Nádorová onemocnění: Zvýšená frekvence nádorů ve všech věkových skupinách, akutní leukémie a lymfomy zejména ve věku pod 25 let, po 20 letech věku karcinom jazyka, laryngu, plic, jícnu, tlustého střeva, kůže, prsu a děložního čípku, přičemž věk diagnózy je o 20 i více let nižší než se obecně pro danou diagnózu předpokládá.

Doporučení: Screening příslušných nádorů od věku 20 let (1, 2).

Fanconiho anémie (AR)

Gen (chromozomální lokalizace): *FANCA* (16q24.3), *FANCB* (Xp22.31), *FANCC* (9q22.3), *FANCD1* (13q123), *FANCD2* (3p25.3), *FANCE* (6p22-p21), *FANCF* (11p15), *FANCG* (9p13), *FANCI*, tj. *BACH1* (17q22), *FANCL* (2p16.1), *FANCM* (14q21.3).

Klinický obraz: Progresivní pancytopenie a chromozomální zlomy se zhoršením po expozici alkylujícími látkami. U většiny dětí se manifestuje v dětství (průměrně ve věku 6 let) hematologickými abnormitami, včetně anémie, krvácení a snadné tvorby modřin. 60% osob má mnohočetné kongenitální abnormity včetně nízké porodní hmotnosti, abnormální pigmentace kůže, skeletálních deformit, renálních, neurologických abnormit, mikroftalmie, ušních anomálií/hluchoty, kongenitálních srdečních vad a hypogonadizmu. 25% osob s Fanconiho anémií nemá dysmorfické rysy. Dochází k častým chromatidovým zlomům, tvorbě radiálních chromozomů, endoreduplikací a jiných typů nehomologní rekombinace. Standardní karyotypizace tyto charakteristiky neodhalí. Zvýšení chromozomálních zlomů testem s mitomycinem *C in vitro* spolehlivě identifikuje homozygoty, ale nikoli heterozygoty.

Nádorová onemocnění: Leukémie, obvykle akutní nelymfocytární typ, hepatocelulární karcinom (obvykle důsledek léčby aplastické anémie anabolickými steroidy), spinocelulární karcinom hlavy a krku, jícnu, děložního čípku, vulvy a anu, adenom hlavy. Heterozygoti nemají zvýšené riziko onemocnění nádory. Myelodysplastický syndrom postihuje asi 5% pacientů. Může být zvýšené riziko primárních nádorů mozku.

Doporučení: Pravidelné punkce kostní dřeně, pravidelný screening jaterních enzymů a vyšetření dutiny ústní stomatologem. Lze zvážit také vyšetření jícnu, dolního pharyngu a žaludku (1, 2).

2. Syndromy predispozice predilekčně k nádorům kůže

Xeroderma pigmentosum (AR)

Gen (chromozomální lokalizace): Postiženy jsou geny, které se podílejí na excizních opravách pyrimidinových dimerů v DNA, jejichž tvorba je indukována ultrafialovým zářením. Xeroderma pigmentosum je geneticky heterogenní onemocnění. Je rozeznáváno 7 komplementačních skupin (A-G): gen *XP-A* (9p22.3), *XP-B* (2q21), *XP-C* (3p25), *XP-D* (19q13.2), *XP-E* (11p12-p11), *XP-F* (16p13.3 - p13.13), *XP-G* (13q33); alternativní typ *XP: POLH* (6p21-1-p12).

Klinický obraz: Fotosenzitivita od dětského věku (tvorba puchýřů v 50%) a/nebo tvorba pih (v 50% v 17 měsících věku) s progresivními degenerativními změnami, které vedou k polikodermii, nepravidelné pigmentaci, teleangiektázií, fotofobii a časnému riziku vzniku karcinomu kůže či oka. Kožní změny ve slunci exponovaných oblastech jsou patrné u 50% postižených ve věku 18 měsíců, u 75% ve 4 letech a u 95% v 15 letech.

Přibližně 20% pacientů s Xeroderma pigmentosum má současně neurologické abnormity ve formě hyporeflexie nebo are-

flexie, spasticity, ataxie s manifestací v pozdním věku, choreoatetoidních pohybů, mikrocefalie, progresivní sensorineurální hluchoty nebo abnormálního EEG. Neurologické abnormality nebývají součástí příznaků u komplementačních skupin C, E a F. **Cockaynovův syndrom** je charakterizován trpasličivím, kachexií a mikrocefalií, předčasným stárnutím, progresivní mentální, neurologickou a retinální degenerací a výraznou fotosenzitivitou. Příznaky se mohou začít manifestovat již prenatálně (typ II) nebo po 6-12 měsících normálního vývoje (typ I). Někteří pacienti s Cockaynovým syndromem mohou patřit do vzácných skupin Xeroderma pigmentosum B, D a G. Laboratorně je charakteristická buněčná hypersenzitivita na ultrafialové záření s deficitem excizních oprav DNA. Vyšetření chromozomů je obvykle normální.

Nádorová onemocnění: Bazocelulární a spinocelulární karcinom kůže, často mnohočetné nádory s manifestací většinou do 20 let, průměrný věk vzniku prvních kožních nádorů je 8 let; 50%-ní riziko vzniku maligního melanomu včetně oční manifestace; spinocelulární karcinom špičky jazyka, sarkomy; 10-20x vyšší riziko nádoru vnitřních orgánů, včetně nádorů mozku, plic, žaludku a leukemií.

Doporučení: Pečlivá ochrana před ultrafialovým zářením, pravidelné kožní a oční vyšetření rodiči a lékařem s iniciální fotodokumentací a časnou excizí nádorů. Kultivované buňky od pacientů s Xeroderma pigmentosum jsou hypersenzitivní k určitým chemickým kancerogenům s vazbou na DNA, včetně sloučenin v cigaretovém kouři. Vyloučení expozice těmto škodlivinám je žádoucí (1, 2, 3).

Familiární melanom s nebo bez dysplastických névů (zahrnuje syndrom dysplastických névů, familiární syndrom atypického mateřského znaménka - maligního melanomu a syndrom melanomu - astrocytomy) (AD)

Gen (chromozomální lokalizace): *CMM1* (1p36), melanom a dysplastické névy jsou pravděpodobně pleiotropické účinky tohoto genu. *CMM2* (9p21) = *p16^{ink4a}* = *CDKN2*, asi 20-25% rodin s predispozicí k melanomu souvisí s mutacemi *p16^{ink4a}*; *CMM3* je způsoben mutacemi v genu *CDK4* (12q14), které jsou však vzácné.

Klinický obraz: 10-100 mateřských znamének na horní části trupu a končetinách s variabilitou velikosti (5-15 mm), ohraničení a barvy, dysplastické névy. Rodinná anamnéza invazivního melanomu u alespoň 2 příbuzných 1. stupně. Časný věk diagnózy melanomu a tendence k mnohočetným melanomům jsou charakteristické. Zárodečné mutace *p16^{ink4a}* byly popsány u pacientů s mnohočetnými primárními melanomy bez pozitivní rodinné anamnézy. V některých rodinách s familiárním melanomem se nemanifestuje syndrom dysplastických névů.

Nádorová onemocnění: Maligní melanom, karcinom pankreatu, vzácně astrocytomy.

Doporučení: Samovyšetřování kůže 1x měsíčně, 2x ročně dermatologické vyšetření s fotodokumentací, časná excize suspektních lézí. Ochrana před slunečním zářením, pravidelné použití ochranných krémů proti ultrafialovému záření spektra A a B (1).

Neurokutánní melanóza (pravděpodobně se nedědí podle Mendelových zákonů dědičnosti)

Gen (chromozomální lokalizace): Není znám; pravděpodobně se jedná o důsledek somatické mutace nějakého genu; onemocnění je považováno za kongenitální dysplázii neurální lišty.

Klinický obraz: Onemocnění je charakterizováno rozsáhlými pigmentovými névy s vlasy, infiltrací mening a CNS buňkami, které obsahují melanin. Bývají často křeče, hydrocefalus, intelektuální či motorický deficit.

Nádorová onemocnění: Maligní melanom kůže, míchy nebo intrakraniální.

Doporučení: Sledování kožním lékařem a neurologem (4).

Gorlinův syndrom, syndrom névu z bazálních buněk (AD)

Gen (chromozomální lokalizace): *PTCH* (9q22.3)

Klinický obraz: Charakteristické rysy postižených osob zahrnují vysokou postavu, velkou hlavu s frontálním výrůstkem, hypertelorismus, široký kořen nosu, velkou čelist, dlouhé prsty s krátkými 4. metakarpy, rozštěp rtu a/nebo patra (v 5% případů), oční abnormality včetně strabismu nebo katarakty (v 26% případů), skeletální malformace páteře a žeber, kostní cysty, hydrocefalus, mentální deficit (1-10% případů), může být přítomen srdeční nebo ovariální fibrom. Penetrance je 97%.

Nádorová onemocnění: Bazocelulární karcinom, přičemž 90% osob je postiženo ve věku 40 let (Evans et al., 1993) a 75% ve věku 20 let (Shanley et al., 1994); meduloblastom (5% případů); ovariální karcinom; fibrosarkom. Čelistní cysty u 90% osob do věku 40 let; kožní keratocysty a milia; ovariální fibromy s nebo bez kalcifikací (u 24% postižených žen); srdeční fibromy; lymfomezenterální cysty a hamartomatózní polypy žaludku.

Doporučení: Skrining dermatologem 1 x ročně, eventuálně častěji dle potřeby, je indikován počínaje pubertou. Je indikována časná excize bazocelulárních nádorů. Ochrana před sluncem. Gynekologické vyšetření 1 x ročně v dospělosti. Nutnost myslet na možnost vzniku meduloblastomu u dětí (1).

Rothmund-Thomsonův syndrom (AR)

Gen (chromozomální lokalizace): *RECQL4* (8q24.3) kódující DNA helikázu

Klinický obraz: Atrofie kůže, poikilodermie (mramorová pigmentace), teleangiektázie zejména nad extenzory se začínají objevovat ve 3.-6. měsíci života; katarakta se může rozvinout ve 4.-7. měsíci života; může být přítomen hypogonadismus, dystrofie nehtů, verukózní dyskeratóza, malý vzrůst, anomálie radiálního paprsku a mikrodancie. Intelekt je normální. Mohou být přítomny cytogenetické přestavby chromozomu 8 a bylo popsáno snížení reparace DNA po expozici buněk záření UVC a gama.

Nádorová onemocnění: Kožní malignity včetně spinocelulárního karcinomu, Bowenovy choroby a bazocelulárního karcinomu, osteosarkom; byl popsán adenom parathyreoidey, Hodgkinský lymfom, fibrosarkom a karcinom žaludku.

Doporučení: Skrining není indikován, zvýšená obezřetnost týkající se rizika nádorů kůže a kostí.

Komentář: Existují spekulace o tom, že tento syndrom může být biologicky příbuzný nebo alelický s Wernerovým syndromem (1).

Wernerův syndrom (Adultní progerie) (AR)

Gen (chromozomální lokalizace): *RECQL2* neboli *WRN* (8p12-p11.2) kódující DNA helikázu; jeho mutace spouští předčasnou expresi inhibitorů syntézy DNA a inhibitorů exprese jiných genů. Konečným důsledkem je časná buněčná senescence (stárnutí).

Klinický obraz: Zástava růstu v pubertě, ve 2.-3. dekádě života se může objevit katarakta. Předčasně šedivění a ztráta vlasů, změny na končetinách jako u sklerodermie, snížení svalové hmoty a podkožní tkáně, chronické tlakové vředy nad chodidly a kotníky, předčasná ateroskleróza, diabetes s manifestací v dospělém věku (ve 44% případů), endokrinní selhání, mohou být přítomny lokalizované kalcifikace v měkkých tkáních, průměrná délka života je 47 let, intelekt je normální, stařecký vzhled ve 30-40 letech.

Nádorová onemocnění: sarkomy měkkých tkání, melanomy (často v neobvyklých lokalizacích - intranazálně, na chodidlech), osteosarkomy, hematologické malignity, epiteliální nádory, včetně karcinomu štítné žlázy (folikulární, papilární, anaplastické), karcinom žaludku, prsu, hepatocelulární karcinom, karcinom žlučových cest, meningeom a jiné. Věk onemocnění 20-64 let, poměr epiteliálních k neepiteliálním nádorům (sarkomům) u Wernerova syndromu je 1:1 oproti 10:1 v obecné populaci.

Doporučení: Je doporučován klinický skrining pro melanom, včetně intranazálního vyšetření, a štítné žlázy s počátkem

v adolescenci. Užitečné může být pravidelné hematologické sledování (1, 5).

3. Syndromy predispozice predilekčně k nádorům zažívacího traktu

Ezofageální karcinom s tylózou (neepidermolytická palmo-plantární keratóza, Howel-Evansův syndrom) (AD)

Gen (chromozomální lokalizace): *TEC*, „tylosis with esophageal cancer“ (17q23ter)

Klinický obraz: Neepidermolytická palmo-plantární keratóza je komplexní skupina dědičných onemocnění, která se dělí do typů difúzního, tečkovaného a fokálního podle charakteristického ztlustění kůže (hyperkeratózy) na dlaních a chodidlech. Difúzní typ se vyskytuje v epidermolytické a neepidermolytické formě, přičemž druhý z nich je známý jako tylóza. Právě tato podskupina je spojena s vysokými rizikem vzniku spinocelulárního karcinomu jícnu v jeho střední a distální třetině. U jiných typů palmo-plantární hyperkeratózy není riziko onemocnění nádory zvýšeno. Hyperkeratóza u pacientů s tylózou se manifestuje po 1. roce věku (obvykle ve věku 5-15 let). Průměrný věk diagnózy karcinomu jícnu je u tohoto syndromu 45 let a 95% osob onemocní do 65 let (Howel-Evans et al., 1958). Pravděpodobně existuje synergie mezi kouřením tabáku a mutací genu *TEC*.

Nádorová onemocnění: Spinocelulární karcinom jícnu.

Doporučení: Ačkoli průměrný věk pacientů s karcinomem jícnu je u tohoto syndromu 45 let, nejmladší věk pacienta je 20 let. Je proto doporučována gastrokopie od 20 let každoročně. Abstinence kouření může snížit riziko vzniku karcinomu jícnu. Rodiny s těžkým gastroezofageálním refluxem s rozvojem Barrettova jícnu mohou být také ve vyšším riziku (1).

Familiární karcinom žaludku (AD)

Gen (chromozomální lokalizace): *CDH1* (16q22.1) kódující E- kadherin, kalcium -dependentní adhezivní protein epitelálního typu.

Klinický obraz: Diagnóza je stanovena při výskytu adenokarcinomu žaludku u dvou nebo více příbuzných 1. stupně. Členové rodiny probanda s adenokarcinomem žaludku mají 2-3x vyšší riziko karcinomu žaludku.

Nádorová onemocnění: Adenokarcinom žaludku.

Benigni nádory: Možná intestinální metaplázie sliznice žaludku.

Doporučení: Gastroskopie 1x ročně u osob v riziku od věku o 5-10 let nižšího než je nejmladší případ onemocnění v rodině.

Poznámka: Karcinom žaludku je také součástí spektra nádorů u hereditárního nepolypózního kolorektálního karcinomu a familiární adenomatózní polypózy. V rodinách se dvěma a více případy karcinomu žaludku je nutno zvážit i tyto diagnózy (1).

Familiární karcinom pankreatu (pravděpodobně AD)

Gen (chromozomální lokalizace): Neznámý.

Klinický obraz: Dva nebo více příbuzných 1. stupně s adenokarcinomem pankreatu bez možnosti alternativního vysvětlení (viz poznámka).

Nádorová onemocnění: adenokarcinom pankreatu.

Doporučení: Vyšetřování osob v riziku zobrazovacími metodami od věku o 10 let nižšího než je nejmladší postižený člen rodiny. Pravidelné stanovení hladiny amylázy.

Poznámka: Vyloučení von-Hippel-Lindauovy choroby, hereditárního karcinomu prsu/vaječníků (BRCA1, BRCA2), ataxia teleangiectázia, hereditárního nepolypózního kolorektálního karcinomu, syndromu familiárního melanomu - dysplastických névů, mnohočetné endokrinní neoplázie typu 1 a hereditární pankreatitidy jako příčiny familiárního karcinomu pankreatu (1).

Peutz-Jeghersův syndrom (AD)

Gen: STK11 (19p13.3) kódující serin threonin kinázu

Klinický obraz:

Typické pro syndrom jsou výrazné pigmentace okolo rtů a na sliznicích (přítomné u 95% pacientů), mohou se objevit i na obličejí, předloktí, dlaních a ploskách nohou. Pigmentace začínají v dětství a mohou později ve starším věku blednout. Syndrom se projevuje tvorbou hamartomátózních polypů v žaludku, tenkém (nejčastěji v jejunu) i tlustém střevu, které mohou malignizovat. Polypy se mohou objevit i v nose, bronších, ledvině pánvičce, ureterech i močovém měchýři.

Nádorová onemocnění: nádory zažívacího traktu, nádory děložního čípku, ovarií (z buněk granulózy), testes, slinivky i nádory prsu.

Doporučení: Gastroduodenoskopie je nutno začít v dětství od 10 let, později kolonoskopie. Preventivní operace jsou možné u mnohočetných polypů. Vhodné je provádění ultrazvuku prsů od 20- 25 let, podrobné gynekologické vyšetření včetně transvaginálního ultrazvuku po půl roce, ultrazvuk břišních orgánů, u mužů kontroly testes.

4. Syndromy predispozice predilekčně k nádorům nervové tkáně

Neurofibromatóza typu 1 (NF1) (AD)

Gen (chromozomální lokalizace): *NF1* (17q11.2) kóduje „protein příbuzný s GAP“ neboli neurofibromin. Delece celého genu vede k dysmorfismu a mentální retardaci. Třetina až polovina případů je důsledkem mutací „de novo“.

Klinický obraz: Neurofibromatóza 1. typu se může manifestovat v jakémkoli věku v kterémkoli orgánu. Skvrny barvy bílé kávy jsou někdy přítomny při narození, ale častěji se objevují v pozdním kojeneckém věku nebo časném dětství a zvětšuje se jejich počet a velikost. Pihování v axilách a tříselech je vzácné před pubertou. Neurofibromy mohou být kožní, podkožní nebo hluboké plexiformní, mohou být jednotlivé nebo mnohočetné. Neurofibromy nejsou specifické pro neurofibromatózu 1. typu. Onemocnění se může projevovat křečemi, obtížemi při učení, mentální retardací, malým vzrůstem, skoliózou. Charakteristické jsou Lischovy noduly (hamartomy) na duhovce, ve věku pod 10 let jsou přítomny asi u 10% pacientů, ve 29 letech u 50% a v 60 letech u 100% pacientů. Molekulárně genetické vyšetření je klinicky dostupné a diagnostické. Avšak v negativním případě nelze diagnózu neurofibromatózy 1. typu vyloučit.

Nádorová onemocnění: Neurofibromy včetně plexiformního neurofibromu, bilaterální gliom optického nervu, neurofibrosarkom (maligní schwannom) u 3-15% osob; zvýšené riziko vzniku astrocytomy, karcinoidu (obvykle duodenálního), feochromocytomu, neuroblastomu, meningeomu, neurinomu optického nebo akustického nervu, ependymomu, primitivního neuroektodermálního nádoru, rhabdomyosarkomu (zejména urogenitálního traktu) a nediferencovaných sarkomů, Wilmsova nádoru a leukémie (juvenilní chronické myeloidní). Postižené osoby mohou mít mnohočetné primární nádory.

Doporučení: Monitorování krevního tlaku 2x ročně (hypertenze v důsledku renální vaskulární dysplázie nebo feochromocytomu); pacienti by měli být poučeni, aby hlásili každou rychle se zvětšující bolestivou či novou lézi. Nově vzniklá bolest hlavy, ztráta sluchu, porucha vize nebo jiné neurologické deficity by měly být pečlivě vyšetřeny. Sledování neurologické a oční (včetně vyšetření šterbinovou lampou) (1, 2).

Neurofibromatóza typu 2 (NF2) (AD)

Gen (chromozomální lokalizace): *NF2* (22q12.2)

Klinický obraz: Klinický obraz je velmi variabilní. Průměrný věk onemocnění je přibližně 22 let (Evans et al, 1992). Manifestujícím příznakem může být ztráta sluchu, tinnitus, svalová slabost, skvrny barvy bílé kávy, které bývají v malém počtu, velké a světlé (pouze 1% pacientů má 6 a více skvrn). 80% pacientů má kataraktu. Retinální hamartomy bývají přítomny u 22 % pacientů s neurofibromatózou 2. typu. Mohou být přítomny intradermální neurofibromy (20% pacientů) a vyvýšené, hrubě pigmentované oblasti s nadbytkem vlasů (47%).

Neurileiomatóza je charakterizována mnohočetnými kož-

ními neurilemomy a spinálními schwannomy bez akustických neurinomů nebo jiných známek neurofibromatózy 1. nebo 2. typu. U některých pacientů byly nalezeny zárodečné mutace v genu *NF2*, proto se velmi pravděpodobně jedná o formu neurofibromatózy 2. typu.

Nádorová onemocnění: Gliom, neurofibromy, vestibulární schwannom (akustický neurinom), meningeom, schwannom míchy.

Doporučení: Pravidelné audiometrické a oftalmologické vyšetření pro osoby v riziku nebo postižené. Neurologické vyšetření 1x ročně s vyšetřením suspektních oblastí zobrazovacími metodami (1, 2).

Familiární chordom (AD)

Gen (chromozomální lokalizace): Neznámý (7q33).

Klinický obraz: Nádory mohou vzniknout kdekoli podél embryonálního notochordu, s příznaky u adolescentů nebo později v dospělosti.

Nádorová onemocnění: Chordom, testikulární teratom, pituitární adenom.

Doporučení: NMR hlavy a páteře, první vyšetření v dětství, frekvence vyšetření každých 3-5 let u asymptomatických osob (1, 2).

Familiární paragangliom (AD; pravděpodobně úloha genomického imprintingu, potomci žen - nosiček neonemocní, zatímco 50% potomků mužů - nosičů onemocní)

Gen (chromozomální lokalizace): *SDHD* (11q23), *SDHB* (1p36.1-p35), *SDHC* (1q21), lokus pro PGL2 (11q13)

Klinický obraz, nádorová onemocnění: Paragangliom glomus jugulare nebo glomus vagale, adrenální paragangliom (feochromocytom), nádor glomus caroticum, chemodectom, často mnohočetné nádory.

Doporučení: Ultrazvukové vyšetření oblasti karotid ročně od 18 let, screening močových metanefrinů ročně od 18 let, vyšetření nadledvin zobrazovacími metodami, je-li hladina metanefrinů vysoká, vysoký krevní tlak nebo je pozitivní rodinná anamnéza intraabdominálních nádorů.

Poznámka: Je nutno vyloučit diagnózy von Hippel-Lindauovy choroby, syndromů MEN, neurofibromatózu a Carneyho syndrom (1, 2).

5. Syndromy predispozice predilekčně k nádorům endokrinního systému

Mnohočetná endokrinní neoplázie 1. typu (MEN1) (AD)

Gen (chromozomální lokalizace): *MEN1* (11q13).

Klinický obraz: Vysoká frekvence peptických vředů a endokrinními abnormit, obzvláště hypofýzy, příštítných tělísek, pankreatu a nadledvin. Hyperparathyreoidismus je buď manifestujícím příznakem nebo je diagnostikován simultánně s jinými příznaky v 94% případů. Penetrance je vysoká, až 80% nosičů mutací je postiženo v 5. dekádě života.

Nádorová onemocnění: Duodenální, thymické a bronchiální karcinoidy, bronchiální karcinom, maligní schwannom, ovariální nádory, karcinom ostrůvků pankreatu, adrenokortikální karcinomy; adenomy ostrůvků pankreatu, hyperplázie příštítných tělísek nebo jednotlivé či mnohočetné adenomy, adenomy hypofýzy, nesecernující nebo secernující nejčastěji prolaktin, ale také růstový hormon, ACTH, LH; mnohočetné adrenokortikální adenomy, gastrinomy (obvykle duodena, ale také pankreatu); Cushingův syndrom, feochromocytom, prolaktinom, glukagonom, inzulinom, vazointestinální peptidické nádory, lipomy.

Doporučení: Každoroční vyšetření nosičů mutací nebo osob v riziku starších 15 let, včetně stanovení hladiny prolaktinu, kortizolu, glukózy, kalcia a fosforu. Dále fyzikální vyšetření s pečlivým zhodnocením endokrinního systému. Každé 1-2 roky vyšetření hladiny gastrinu, PTH, 5-hydroxyindolactové kyseliny, metanefrinu v moči, lidského pankreatického polypeptidu, inzulin-like růstového faktoru-I, inzulinu, proinzulinu

u a glukagonu. Pravidelné (každých 3-5 let) vyšetření hypofýzy a pankreatu magnetickou rezonancí. Není známo, v jakém věku by měl být screening ukončen.

Poznámka: Je popisována významná intrafamiliární konsistence klinické manifestace syndromu, která by mohla pomoci při stanovení harmonogramu klinického screeningu v příslušné rodině (1, 6).

Mnohočetná endokrinní neoplázie typu 2A a 2B (MEN2A a MEN2B) a familiární medulární karcinom štítné žlázy (FMTC) (AD)

Gen (chromozomální lokalizace): Protoonkogen *RET* (10q11.2); 95% mutací se nachází v exonech 10 a 11 genu *RET*; 86% případů FMTC mají mutace ve stejných exonech. 90% případů MEN2B je způsobeno jednou mutací v kodonu 918 v exonu 16 genu *RET*.

Klinický obraz: 20% medulárních karcinomů štítné žlázy je důsledkem zárodečných mutací genu *RET*. Nádory na podkladě zárodečné mutace genu *RET* bývají na rozdíl od sporadických nádorů multifokální.

Nádorová onemocnění: Medulární karcinom štítné žlázy, diagnostikován před 40. rokem věku, u syndromu MEN2B se onemocnění manifestuje v mladším věku a je agresivnější. U FMTC je průběh mírnější s počátkem po 50. roce věku. Feochromocytom je přítomen u 10-50% osob s MEN2A a MEN2B. 10-20% osob s MEN2A má hyperparathyreoidismus, který se však vyskytuje u osob s MEN2B velmi vzácně a u FMTC nikdy. U téměř všech pacientů s MEN2B jsou přítomny ganglioneuromy gastrointestinálního traktu a slizniční neurinomy.

Doporučení: U nosičů mutací je indikována profylaktická thyreoidektomie a screening feochromocytomu a hyperparathyreoidismu. Poslední dvě komplikace se objevují téměř vždy později než MTC a profylaktické výkony zde nejsou indikovány. Biochemický screening se stanovením hladiny kalcitoninu po stimulaci pentagastrinem může být diagnostický v 80% případů MEN2A a 85% případů MEN2B, ale 80% osob diagnostikovaných tímto způsobem má invazivní karcinom a 10% již metastatické onemocnění (1, 6).

Familiární karcinoid (dědičnost nejistá, ale pravděpodobně AD)

Gen (chromozomální lokalizace): Neznámý.

Klinický obraz: Založen na rodinné anamnéze. Karcinoid je také součástí von Hippel-Lindauovy choroby, neurofibromatózy, syndromů mnohočetné endokrinní neoplázie 1 a 2, hereditárního nepolypózního kolorektálního karcinomu, důsledkem mutací genu *SDHD*; tyto diagnózy je nutno vyloučit.

Malignity: Multifokální karcinoid.

Doporučení: Pravidelný screening hladiny 5-hydroxyindolactové kyseliny v moči u příbuzných 1. stupně od 30 let věku nebo od věku o 10 let nižšího než byl výskyt nejčasnějšího nádoru v rodině (1).

6. Syndromy predispozice predilekčně k nádorům kostního systému

Mnohočetná osteochondromatóza (zahrnuje mnohočetné hereditární exostózy, enchondromatózu a Ollíerovu chorobu) (AD)

Gen (chromozomální lokalizace): *EXT1* (8q24.11-q24.13), *EXT2* (11p12-p11), *EXT3* (19q)

Klinický obraz: Osteochondromatóza je charakterizována mnohočetnými exostózami (osteochondromy), které jsou chrupavčitými výrůstky v blízkosti diafýz kostí končetin, žeber, lopatky (ale ne lebky), v nichž dojde k osifikaci a následně deformitě. Onemocnění je často spojeno s nižší postavou a penetrance je 100%. 80% onemocnění je diagnostikováno v 10 letech věku. Přibližně 40% pacientů nemá pozitivní rodinnou anamnézu. Při současném výskytu hemangiomů mluvíme o **Mafucciho syndromu**.

Nádorová onemocnění: Chondrosarkom nebo osteosarkom

může vzniknout v exostóze. Velmi vzácně se může vyskytnout ovariální juvenilní nádor z granulosa buněk.

Doporučení: Iničiálně rentgen pánve a ramenního pletence u mladých postižených dospělých pro možnost pozdějšího srovnání. Postižení jedinci by měli být poučeni o nutnosti hlásit jakékoli rychle se zvětšující exostózy nebo bolestivost již přítomné léze.

Poznámka: **Langer-Giedionův syndrom** je vzácný syndrom, charakterizovaný laxitou kůže v kojeneckém věku, dysmorfii obličeje, mentálním deficitem, řídkými vlasy a mnohočetnými mi exostózami, které jsou neodlišitelné od exostóz v rodinách s mutacemi genu *EXT1*. Onemocnění souvisí s velkou delecí oblasti 8q24, která obsahuje gen *EXT1* a další geny (1, 2).

7. Syndromy predispozice predilekčně k nádorům močopohlavního ústrojí

Familiární karcinom prostaty (AD)

Gen (chromozomální lokalizace): *PRCA1* (10q25), *HPC1* (1q24-25)

Klinický obraz: Tři a více příbuzných 1. stupně s karcinomem prostaty nebo 2. stupně (je-li v generaci žena). Odhadované kumulativní riziko vzniku karcinomu prostaty je 88% ve věku 85 let oproti 5%-nímu populačnímu riziku.

Nádorová onemocnění: Karcinom prostaty, zvýšené riziko nádorů CNS v rodinách s vazbou na alelu *HPC1*.

Doporučení: Pravidelný screening vyšetřením rektálně, hladina PSA v séru, transrektální ultrazvukové vyšetření od 40 let.

Poznámka: Riziko vzniku karcinomu prostaty je zvýšeno 3-4x u nosičů mutací v *BRCA* genech. Také androgenový receptor hraje roli v patogenезe vzniku karcinomu prostaty. Riziko karcinomu se zvyšuje se snížením délky mikrosatelitních sekvencí CAG a GCG v exonu 1 genu pro androgenový receptor (1, 2).

Von-Hippel Lindauova choroba

O onemocnění je pojednáno v kapitole tohoto suplementa týkající se nádorů ledvin.

Karcinom z renálních buněk (zahrnuje typ familiární papilární a familiární nepapilární, tj. adenokarcinom ledviny z jasných buněk) (AD)

Gen (chromozomální lokalizace): Protoonkogen *MET* (7q31.1-34) pro papilární typ; lokus 3p14.2 pro nepapilární typ (gen nebyl prozatím identifikován).

Klinický obraz: **Papilární typ:** bilaterální nebo multifokální nádory bez rodinné anamnézy nebo solitární nebo mnohočetné nádory a příbuzný 1. nebo 2. stupně s papilárním karcinomem z renálních buněk. **Nepapilární typ:** diagnóza je založena na rodinné anamnéze a vyloučení von Hippel-Lindauovy choroby a tuberózní sklerózy.

Nádorová onemocnění: Papilární renální karcinom, s určitou pravděpodobností také karcinom žaludku a tlustého střeva, prsu, spinocelulární karcinom plic, karcinom pankreatu a karcinom žlučových cest. Nepapilární karcinom vzniká asi o 10 let dříve než je průměrný věk sporadického onemocnění (které vzniká ve věku 50-70 let), nádory jsou často multifokální a oboustranné.

Doporučení: V případě nepapilárního karcinomu je nutno vyloučit VHL a tuberózní sklerózu. Vyšetření ledvin každé 1-2 roky od 35 let věku nebo od věku o 10 let nižšího než je věk nejmladšího nemocného v rodině (1).

Familiární karcinom varlete (pravděpodobně AD)

Gen (chromozomální lokalizace): Neznámý, susp. 12q22, 4q12.

Klinický obraz: Oboustranné karcinomy jsou 3 - 4x častější u familiárních než nefamiliárních případů. Familiární případy vznikají v mladším věku. Kumulativní riziko pro bratra pacienta je asi 2,2% ve věku 50 let a 4,1% ve věku 60 let.

Nádorová onemocnění: Seminomatózní a neseminomatózní

nádory ze zárodečných buněk, v některých rodinách jsou u žen popsány ovariální nádory ze zárodečných buněk.

Doporučení: 1x měsíčně samovyšetřování varlat, 1x ročně vyšetření klinikem od věku o 10 let nižšího než je věk nejmladšího pacienta v rodině. Účinnost stanovení nádorových markerů, alfa-fetoproteinu a HCG není ověřena (1, 2).

8. Syndromy predispozice predilekčně k nádorům oka

Retinoblastom (AD)

Gen (chromozomální lokalizace): *RB1* (13q14.1-q14.2). Produkt genu *RB1* je negativním regulátorem buněčného růstu.

Klinický obraz: Asi 60% retinoblastomů jsou unilaterální a nehereditární formy, 15% unilaterální hereditární a 25% bilaterální hereditární. Muži a ženy jsou postiženy rovnoměrně. Asi 20-30% osob se zárodečnou mutací mají mutace „*de novo*“. Onemocnění se manifestuje strabismem, leukokorií; 90% případů je diagnostikováno do 3 let, průměrný věk při diagnóze je 12 měsíců u bilaterálního a 18 měsíců u unilaterálního onemocnění.

Nádorová onemocnění: Retinoblastom, s 90% penetrancí. Incidence nekulárního nádoru může být kolem 25% 30 let po diagnóze. Nejčastějšími nekulárními nádory jsou osteosarkom, fibrosarkom, chondrosarkom, epitheliální maligní nádor, Ewingův sarkom, leukémie, lymfom, melanom, mozkový nádor, pinealoblastom, retinom, lipom.

Doporučení: Osoby v riziku by měly být vyšetřeny oftalmologicky po narození a poté každých 8-12 týdnů do 2 let věku. Od 2 let je vyšetření indikováno každých 6 měsíců do 12 let věku a poté 1x ročně. V rodinách s negativní rodinnou anamnézou by měli být rodiče a všichni sourozenci podrobeni základnímu vyšetření. Přes vysoké riziko dalších primárních nádorů není doporučován specifický screening (1).

9. Tuberózní skleróza (AD)

Gen (chromozomální lokalizace): *TSC1* (9q34) kódující protein hamartin; *TSC2* (16p13.3) kódující protein tuberin.

Klinický obraz: Onemocnění je charakterizované přítomností hamartomů ve více orgánových systémech. Klinická manifestace onemocnění zahrnuje epilepsii, obtíže s učením, výchovné problémy a kožní léze. Mnoho pacientů má ledvinné léze, obvykle angiomyolipomy, které bývají mnohočetné a bilaterálně lokalizované a mohou způsobovat klinické problémy sekundárně v důsledku krvácení, komprese nebo náhrady zdravé tkáně ledviny a v konečném důsledku může vést k renálnímu selhání. Mohou se také vyskytnout cysty v ledvinách. Při narození jsou ve většině případů přítomny diagnosticky důležité bílé makuly ve tvaru jasanového listu, někdy patrné jen při použití Woodovy lampy. Kožními projevy mohou být adenoma sebaceum (faciální angiofibromy) a šagrénové skvrny. Frekvence unguálních fibromů se zvyšuje s věkem. Bývá přítomna hypoplázie skloviny charakterizovaná jamkami ve sklovině

Nádorová onemocnění: Hamartomy srdce (histologicky rhabdomyomy) a číchového ústrojí jsou obzvláště charakteristické pro tuberózní sklerózu u kojenců, hamartomy sítnice, kortikální tuber. Incidence dětských nádorů mozku se pohybuje mezi 5-14%, více než 90% těchto nádorů jsou subependymální astrocytomy. Ojedinele byly popsány ependymomy a astrocytom 3. mozkové komory. Může se vyskytnout také renální karcinom a velmi vzácně byl popsán Wilmsův tumor, dále adrenální angiomyolipom, adrenální adenom, paragangliom, pankreatický adenom, adenom parathyreoidey.

Doporučení: Sledování neurologem, kardiologem, dermatologem, ultrazvukové vyšetření břicha v pravidelných intervalech (7).

10. Cowdenův syndrom (AD)

Gen (chromozomální lokalizace): *PTEN* (10q23.31).

Klinický obraz: Onemocnění je charakterizováno výskytem kožních a střečních hamartomatózních lézí, může být přítom-

na makrocefalie, mírný mentální deficit či manifestace formou **Lhermitte-Duclosovy choroby** (megalocefalie, epilepsie, dysplastický gangliocytom mozečku). Penetrance onemocnění je 100% ve 20 letech věku.

Nádorová onemocnění: Karcinom prsu, nádory štítné žlázy (zejména papilární karcinom), hamartomatózní léze, včetně papilomů rtů a sliznic, akirální keratóza kůže, papuly v dutině ústní, trichilemomy, hamartomy prsou a střeva, lipom, fibrom, nádory urogenitálního systému a tlustého střeva.

Doporučení: Skríníng štítné žlázy, včetně vyšetření endokrinologem a ultrazvukového vyšetření, samovyšetřování prsou, ultrazvukové vyšetření prsou od 20 let věku, od 30-35 let vyšetření prsou magnetickou rezonancí event. mamograficky (6).

11. Wilmsův tumor a syndromy nadměrného růstu tkání

Syndromy nadměrného růstu tkání jsou charakterizovány hmotností, výškou nebo obvodem hlavy nad 97. percentilem nebo 2-3 standardními odchylkami oproti průměru pro věk a pohlaví (8).

Wilmsův tumor (nefroblastom) (AD)

Gen (chromozomální lokalizace): *WT1* (11p13), *WT2* (11p15.5); *WT3* je navrhován pro familiární případy bez vazby na první dva lokusy.

Klinický obraz: 10-30% postižených dětí má oboustranné nebo multifokální onemocnění. Wilmsův tumor vzniká obvykle u dětí ve věku pod 5 let, ale může se vyskytnout i v dospělosti. Je odhadováno, že méně než 1% všech případů Wilmsova tumoru je důsledkem zdědění mutace genu od rodiče. Většina mutací jsou zárodečné mutace vzniklé „*de novo*“.

Oboustranný Wilmsův tumor je často spojen s vrozenými anomáliemi. **WAGR syndrom** zahrnuje kombinaci Wilmsova tumoru s aniridií, anomáliemi močopohlavního ústrojí a mentální retardací. Odlišná od tohoto syndromu je **asociace Wilmsova nádoru a sporadické aniridie**. Pacienti se sporadickou aniridií mají riziko vzniku Wilmsova nádoru 1:3. Wilmsův tumor je také součástí **Beckwith-Wiedemannova syndromu** (AD), extrémně vzácného syndromu charakterizovaného asymetrickou organomegálií, která často postihuje jazyk a břišní orgány, pupečnickovou hernii a novorozeneckou hypoglykémii (gen *KIP2* (*CDKN1C*) (11p15.5), gen *NSD1* (5q35)). Wilmsův tumor je také součástí vzácného **Denys-Drashova syndromu**, kdy je nádor doprovázen pseudohermafroditismem a progresivní glomerulonefritidou s následným renálním selháním. Ještě vzácnějším syndromem je **Perlmanův syndrom**, recesivně dědičné onemocnění, charakterizované renálními hamartomy, makrosomií, visceromegálií a jinými kongenitálními abnormitami. **Familiární hemihypertrofie**, dědičná AD nebo multifaktoriálně, je charakterizovaná hemihypertrofií, ipsilaterálním zvětšením ledvin, cystami, hydronefrózou, skoliózou a myelomeningokélou.

Příčinou WAGR a Denys-Drashova syndromu jsou mutace genu *WT1*. Zatímco u WAGR syndromu se jedná často o delece, které postihují také sousední gen aniridie, u Denys-Drashova syndromu se častěji jedná o bodové mutace. Dalším lokusem predispozice k WT je 11p15, který je spojen s Beckwith-Wiedemannovým syndromem.

Nádorová onemocnění: Wilmsův tumor; u Beckwith-Wiedemannova syndromu také další embryonální nádory - hepatoblastom, adrenokortikální karcinom, gonadoblastom. Zvýšené riziko nádorů močopohlavního ústrojí jiných než je Wilmsův tumor u příbuzných 1. a 2. stupně.

Doporučení: U Beckwith-Wiedemannova syndromu fyzikální vyšetření břicha, ultrazvukové vyšetření břicha, stanovení hladiny α -fetoproteinu co 6 měsíců do 6 let věku. U ostatních osob v riziku rozvoje Wilmsova nádoru ultrazvuk ledvin co 4-6 měsíců do 6 let věku (1, 6).

Syndrom Proteus

Gen (chromozomální lokalizace): Neznám; hypotéza

o somatickém mozaicismu, kdy v nemozaikovém stavu je onemocnění letální. U jednoho pacienta byla nalezena mutace v genu *PTEN* (10q23.31).

Klinický obraz: Syndrom je charakterizován zvýšeným růstem kostí a měkkých tkání pokračuje postnatálně. Hypolipoplázie, lokalizovaná depozita tukové tkáně, CNS manifestace, mentální deficit, oftalmologická manifestace, plicní cysty a renální a urologické abnormity.

Nádorová onemocnění: Ve věku kolem 20-30 let i později; epidermální névy, vaskulární malformace kapilárního, venózního nebo lymfatického typu, lipomy, hyperostózy, ovariální cystadenomy, meningeomy, testikulární nádory, monomorfní adenom glandula parotis, astrocytom, nádor optického nervu, pinealom, intraduktální papilom prsu, leiomyom, mezoteliom, endometriální karcinom.

Doporučení: sledování gynekologem a neurologem (2, 9).

Syndrom Costello

Gen (chromozomální lokalizace): Může být způsoben mutacemi v genu *HRAS* (11p15.5).

Klinický obraz: Jedná se o syndrom nadměrného růstu charakterizovaný relativně vysokou porodní hmotností a makrocefálií. Postnatální období je charakterizováno neprosíváním, abnormálním neurologickým nálezem s hypotonií, nystagmem a opožděním vývoje, srdečními anomáliemi včetně supraventrikulární tachykardie, hypertrofické kardiomyopatie a malým vzrůstem v důsledku částečného či kompletního deficitu růstového hormonu. U třetiny pacientů může být přítomna srdeční hypertrofie.

Nádorová onemocnění: Vestibulární schwannom, rhabdomyosarkom, neuroblastom, karcinom močového měchýře z přechodných buněk; frekvence výskytu nádorů je kolem 7-21%. Nejčastějšími nádory v dětství jsou papilomy v periorální a perianální oblasti, byl popsán kalcifikovaný epitelom a zánětlivý fibroidní polyp žaludku, osteofibrózní dysplázie, parathyreoidální adenom.

Doporučení: Gynekologický skríníng (10).

Bannayan Riley Ruvalcaba syndrom (AD)

Gen (chromozomální lokalizace): Delece a mutace genu *PTEN* (10q23.31).

Klinický obraz: Hamartomatózní stav s makrocefálií, střevní polypózou, opožděním vývoje, lipomy, pigmentovými skvrnami mužského genitálu.

Nádorová onemocnění: Karcinom štítné žlázy, prsu, ganglioneurom, lipomy, angiolipomy, hemangiomyolipomy, hamartomatózní polypy.

Doporučení: Mamologické sledování, pravidelné vyšetření štítné žlázy (8).

Syndrom makrocefalie - cutis marmorata (AD)

Gen (chromozomální lokalizace): Neznám.

Klinický obraz: Makrocefalie, cutis marmorata a jiné anomálie včetně nadměrného růstu, hemihyperplázie, vaskulárních malformací rtů a/nebo filtra, syndaktylie, abnormitami pojivové tkáně a opožděním vývoje.

Nádorová onemocnění: V 5-6% případů; akutní leukémie, meningeom, retinoblastom a Wilmsův tumor.

Doporučení: Oftalmologický skríníng, ultrazvukové vyšetření břicha (8).

11. Jiné syndromy

Familiární Morbus Hodgkin (není jasně definována, možná AR)

Gen (chromozomální lokalizace): Neznámý.

Klinický obraz, nádorová onemocnění: 2 a více příbuzných 1. nebo 2. stupně s M. Hodgkin.

Doporučení: Nezná konsenzus, snad pravidelné fyzikální vyšetření.

Poznámka: Ačkoli příčina M. Hodgkin je pravděpodobně infekční, pravděpodobně existuje geneticky určená predispozice k onemocnění. V postižených rodinách mají příbuzní ve věku pod 45 let 7x vyšší riziko onemocnění než je riziko populární (1).

Carneyho syndrom (Něvy, atriální myxom, myxoidní neurofibromy a efelides (syndrom NAME) nebo lentigines, atriální myxomy, mukokutánní myxom a modré névy (syndrom LAMB) (AD)

Gen (chromozomální lokalizace): typ I: *PRKARIA* (17q23-q24), typ II: lokus 2p16

Klinický obraz: Syndrom je suspekt při nálezů více než jedné charakteristické léze u probanda nebo jedné léze u probanda a charakteristické léze u příbuzného 1. stupně.

Nádorová onemocnění: Velkobuněčný kalcifikující nádor ze Sertoliho buněk a nádory z Leydigových buněk, karcinom štítné žlázy, kolorekta a pankreatu. Pigmentová nodulární adrenální kortikální dysplázie s Cushingovým syndromem, stopkaté myxomy kůže, adenomy hypofýzy, které mohou secernovat růstový hormon. Prolaktinom. Charakteristický je kalcifikující pigmentový neuroektodermální nádor (psamomatózní melanotický schwannom). Srdeční myxomy bývají

v polovině případů mnohočetné. Myxoidní leiomyomy dělohy, folikulární adenomy štítné žlázy. Skvrnitá pigmentace kůže, obzvláště obličej, očních víček, spojivky, sklér, vulvy, glans penis, dorzou rukou a nohou. Bukální sliznice je postižena zřídka na rozdíl od Peutz-Jeghersova syndromu. Pigmentové léze zahrnují například drobné černohnědé makuly, skvrny barvy bílé kávy či modré névy. Pigmentové léze mohou blednout s věkem. Mohou být přítomny myxomy na očních víčkách či pigmentové lentigines na karunkule.

Doporučení: Echokardiografické vyšetření každých 3-5 let, vyšetření kůže a sliznic s biopsií papulárních lézí, je-li zapotřebí potvrdit diagnózu, stanovení hladiny kortizolu po dexamethasonovém supresivním testu k vyloučení autonomní adrenální kortikální funkce, sledování hladiny IGF-I a prolaktinu, pravidelné vyšetření varlat a vyšetření štítné žlázy.

Poznámka: Tzv. Carneyho triáda, která zahrnuje multicentrické leiomyosarkomy žaludku, plicní chondromy a extraadrenální paragangliomy, postihuje primárně mladé ženy a nesouvisí s Carneyho syndromem. Genetická příčina triády není známa (1, 2).

Poděkování: Práce byla podpořena grantem MSM 6198959216 a MZO 00209805

Literatura:

1. Lindor NM, Greene MH a Mayo Familial Cancer Program. The concise handbook of family cancer syndromes. J Natl Cancer Inst 1998; 90:1039-71.
2. Databáze Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
3. Mángalo T, Sarasin A. Xeroderma pigmentosum: From symptoms and genetics to gene-based skin therapy. Cells Tissues Organs 2004;177:189-98.
4. Pascual-Castroviejo I. Neurocutaneous Melanosis. In: Gomez MR, ed. Neurocutaneous Diseases. A Practical Approach. Butterworth Publishers. USA, 1987: 329-334.
5. Goto M. Werner's Syndrome. In: Gomez MR, ed. Neurocutaneous Diseases. A Practical Approach. Butterworth Publishers. USA, 1987: 241-246.
6. Offit K. Clinical Cancer Genetics. Risk Counseling and management. Wiley-Liss, Inc., New York, 1998:125-48.
7. Gomez MR. Tuberous Sclerosis. In: Gomez MR, ed. Neurocutaneous Diseases. A Practical Approach. Butterworth Publishers. USA, 1987: 241-246.
8. Lapunzina P. Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes. A comprehensive review. Am J Med Genet 2005;137C:53-71.
9. Cohen MM Jr. Proteus syndrome: An update. Am J Med Genet 2005;137C:38-52.
10. Gripp KW. Tumor predisposition in Costello syndrome. Am J Med Genet 2005;137:72-77.