

Rizika hematoonkologických onemocnění u syndromu Noonanové

Terézia Tureková^{1,2}, Danica Zapletalová^{1,2}, Hana Bernatíková^{1,2}, Martin Baláž^{1,2}, Klára Drábová^{1,2}

¹Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice, Brno

²Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Syndrom Noonanové je časté dědičné onemocnění s heterogenním genetickým podkladem a velkou variabilitou v klinických projevech. Postižení pacienti mají kromě různých vrozených vad a abnormalit i zvýšené riziko rozvoje maligního onemocnění v dětském věku. V následujících kazuistikách prezentujeme dvě typické hematoonkologické diagnózy, pojící se se syndromem Noonanové – tranzientní myeloproliferativní poruchu a akutní lymfoblastickou leukemii. Odlišnosti v anamnéze, cestě k diagnóze i průběhu léčby hematoonkologického onemocnění nás navedly k hledání genetického podkladu potíží s následným potvrzením syndromu Noonanové.

Klíčová slova: syndrom Noonanové, juvenilní myelomonocytární leukemie, akutní lymfoblastická leukemie, tranzientní myeloproliferativní porucha.

Risks of hemato-oncological diseases in Noonan syndrome

Noonan syndrome is a common hereditary condition with a heterogeneous genetic background and great variability in clinical manifestations. In addition to various birth defects and abnormalities, the affected patients have also an increased risk of developing a malignant disease in childhood. In the following case reports, we present two typical hemato-oncological diagnoses associated with Noonan syndrome – transient myeloproliferative disorder and acute lymphoblastic leukemia. Differences in the case history, diagnostic process and the course of treatment led us to search for the genetic basis of the difficulties with the subsequent confirmation of Noonan's syndrome.

Key words: Noonan syndrome, juvenile myelomonocytic leukemia, acute lymphoblastic leukemia, transient myeloproliferative disorder.

Úvod

Syndrom Noonanové (NS) patří mezi poměrně běžná dědičná onemocnění s prevalencí 1 : 1 000–2 500 (1). Dědí se téměř výlučně autozomálně dominantně a přibližně ve dvou třetinách jde o de novo vzniklou patogenní variantu (2). Muži a ženy jsou postižení se stejnou frekvencí. Syndrom Noonanové je nejčastějším zástupcem skupiny nemocí zvaných RASopatie, které jsou podmíněné patogenní variantou na některém z proteinů v RAS-mitogenem aktivované proteinkinázové (Ras-MAPK) dráze (3). Samotný syndrom

Noonanové je geneticky i klinicky heterogenní skupinou. V současné době je kauzální patogenní varianta identifikována u 90 % pacientů, u 50 % pacientů je nalezena mutace v genu PTPN11, přibližně u 10 % v genu SOS1 a u 10 % v genu LZTR1. Vzácněji se vyskytují patogenní varianty v genech RAF1, NRAS, SHOC2, KRAS a dalších (4).

Pacienti se syndromem Noonanové mají až 8x vyšší riziko rozvoje malignity v dětském věku oproti běžné populaci (5). Týká se to především hematologických malignit a nádorů CNS, dále se vyskytují neuroblastomy

a embryonální rhabdomyosarkomy (5, 6). Typickou malignitou, která se pojí s NS, je tranzientní myeloproliferace podobající se juvenilní myelomonocytární leukemii (JMML). Jedná se o velmi vzácné onemocnění novorozeneckého a kojeneckého věku. Nemoc je charakterizovaná poruchou krvetvorby v monocytární a myelocytární krevní řadě se znaky myelodysplazie a myeloproliferace. Je typická variabilním průběhem – ve většině případů dochází ke spontánnímu vymizení, výjimečně může mít agresivní průběh s fatálním koncem (7).

MUDr. Terézia Tureková

Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta, Masarykova univerzita Brno
turekova.terezia@fnbrno.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(5):312-315

Článek přijat redakcí: 7. 10. 2023

Článek přijat k publikaci: 27. 10. 2023

Cílem článku je prezentovat kazuistiku pacientů NS, kteří vyvinuli hematologickou malignitu. Odlišnosti v diagnóze nebo v průběhu léčby nás navedly k provedení genetického vyšetření s následným potvrzením diagnózy syndromu Noonanové.

Kazuistika 1

Novorozená dívka z 2. fyziologické gravidity, porozena v termínu spontánně záhlavím, porodní váha 3 500 g, délka 47 cm, byla vyšetřována pro obtížnou poporodní adaptaci s nutnou podpurnou péčí na JIP. V krevním obraze byla zachycena leukocytóza $31,0 \times 10^9/l$. Pro suspektní adnatní infekci byl empiricky nasazen ampicilin s rychlým zlepšením klinického stavu. Výsledky hemokultur byly negativní. Antibiotika byla podávána po dobu 5 dní a další průběh byl nekomplikovaný. Z rodinné anamnézy bylo zjištěno, že otec pacientky se v mládí léčil růstovým hormonem pro malý vzrůst, starší sestra dívky je sledována na kardiologii pro stenózu plicní chlopně a blok pravého Tawarova raménka.

Pacientka ve věku 7 týdnů přichází k hospitalizaci kvůli došetření neprosívání – opakované zvracení a nedostatečné přírůstky na váze. V průběhu hospitalizace je dívka opakovaně febrilní, klinicky je patrná hepatomegalie + 3 cm a splenomegalie + 2 cm. V krevním obraze postupně narůstá leukocytóza s relativní monocytózou 36% při negativním CRP. V moči zachycen nález *E. coli* $> 10^5/l$, rezistentní na ampicilin, proto byla zahájena terapie cefalosporiny II. generace. I přes antibiotickou léčbu leukocytóza progreduje až do maximální hodnoty $51 \times 10^9/l$, prohlubuje se anémie, hemoglobin 86 g/l, hraniční hod-

nota trombocytů $154 \times 10^9/l$, mikroskopicky bylo přítomno 5% nediferencovaných blastů. Bylo vysloveno podezření na JMML, čemuž odpovídala i vysoká hladina fetálního hemoglobinu (HbF) 70%. Následně byl doplněn odběr periferní krve a kožních fibroblastů ke genetickému vyšetření. V aspirátu kostní dřene (KD) byl obraz buněčně bohaté dřene se zmnoženou vyzrávající granulocytární řadou, s fyziologickým počtem blastů, nález odpovídal spíše reaktivním změnám. Leukocytóza dále neprogredovala, hodnota oscillovala kolem $40 \times 10^9/l$.

S týdenním odstupem byl opakován odběr KD včetně trepanobiopsie, kde byly přítomny dysplastické změny v myeloidní a monocytární řadě.

V mezidobí se na antibiotické terapii upravil močový nález. Laboratorně byla potvrzena alergie na bílkovinu kravského mléka. Po výměně základní mléčné formule za extenzivní hydrolyzát došlo ke zlepšení tolerance mléka a pacientka začala pomalu přibývat na váze. Hodnota leukocytů spontánně klesla až do fyziologických hodnot. Pacientka byla propouštěna domů s leukocyty $14,7 \times 10^9/l$, Hb 97 g/l a trombocyty $607 \times 10^9/l$, mikroskopicky bez přítomnosti blastů v periferní krvi.

Za měsíc dívka přišla ke kontrolnímu vyšetření, kde byl nalezen fyziologický krevní obraz a hodnota HbF 15% odpovídala normě. Současně byly uzavřeny výsledky genetického vyšetření s nálezem germinální patogenní varianty c.1472C > 1 na genu PTPN11 v heterozygotní formě. Nález odpovídá diagnóze Noonanova syndromu. Stejná varianta byla následně identifikována u otce i sestry pacientky. Stav byl uzavřen jako tranzitní myeloprolife-

rativní porucha (tMPD) imitující JMML u dítěte s RASopatií, se spontánní úpravou.

V dalších letech u pacientky nedošlo k recidivě potíží. V současné době je i se svou sestrou v multioborové dispenzární péči a obě jsou léčeny růstovým hormonem.

Kazuistika 2

Chlapec z 2. gravidity, v průběhu těhotenství odběr plodové vody pro podezření na trizomii 21. chromozomu, vyšetřením karyotypu nebyla diagnóza potvrzena. Porod proběhl v termínu a bez komplikací s normální poporodní adaptací. Pacient byl později dispenzarizován na neurologii pro pomalejší vývoj.

Ve věku 2,5 roku přichází k lékaři pro protrahovaný respirační infekť se subfebriliemi a výraznou únavou, postupně přibývají petechie a sufuze bez předchozího traumatu. V krevním obraze byla nalezena trombocytopenie $8 \times 10^9/l$ a anémie 64 g/l, leukocyty $11 \times 10^9/l$ s lymfocytózou 94% a hlubokou neutropenií 0%. V kostní dřeni byl nález 95% B-lymfocytárních blastů. Diagnóza byla uzavřena jako hyperdiploidní common B-akutní lymfoblastická leukemie (ALL) s negativními fúzními geny, bez infiltrace CNS, bez lymfadenopatie či hepatosplenomegalie. Vstupní kardiologické vyšetření bylo s normálním nálezem. Pacient zahájil onkologickou léčbu dle aktuálně platného protokolu AEIOP-BFM ALL 2009, iniciálně s lehkými laboratorními známkami syndromu nádorového rozpadu – hyperfosfatemie 2,83 mmol/l a hyperurikemie 408 $\mu\text{mol/l}$, stav byl upraven na zvýšené hydrataci a po podání rasburikázy.

Obř. 1. Pacient se syndromem Noonanové – typický fenotyp. Zdroj: archiv Kliniky dětské onkologie. Publikováno se souhlasem zákonných zástupců pacienta



Léčba byla od začátku prováděna četnými, zejména infekčními, komplikacemi včetně několika febrilních neutropenií. Nejvýznamnější komplikací bylo život ohrožující krvácení do gastrointestinálního traktu (GIT), progredující až do obrazu hemoragického šoku. Endoskopickými vyšetřeními včetně kamerové kapsle bylo nalezeno difuzní toxické poškození sliznic v celém průběhu GIT, s maximem v oblasti jejunu, kde byly přítomny i četné ulcerózní formace. Klinický stav si vyžádal masivní hematologickou podporu, do jeho zvládnutí bylo podáno celkem 243 transfuzních přípravků, přičemž léčba trvala 19 dní.

Pro náchylnost ke krvácivým komplikacím a vývojové opoždění s růstem pod 3. percentilem bylo provedeno genetické vyšetření s nálezem germinální patogenní varianty c.794>A na genu PTPN11, čímž byla potvrzena diagnóza syndromu Noonanové. Stejná mutace byla posléze nalezena u otce a sestry pacienta, u obou je patrný malý vzrůst bez dalších přidružených kardiologických či onkologických onemocnění.

Odpověď na leukemickou léčbu byla i přes četné komplikace výborná a již 33. den léčby pacient dosáhl molekulární remise onemocnění. Remise trvá do současnosti, pacient dochází na pravidelné kontroly do onkologické ambulance a je nadále dispenzarizován v odborných ambulancích.

Diskuze

Klinické projevy syndromu Noonanové jsou velmi variabilní v závislosti nejen na typu patogenní mutace, ale i na její konkrétní variantě. Diagnóza tak může být stanovena v jakémkoliv věku. Typickými antropometrickými známkami jsou vysoké čelo, hypertelo-

rizmus, nížce posazené ušní boltce, pokleslé oční koutky, vysoce klenuté obočí a epikanty. Více než 80 % pacientů má vrozenou srdeční vadu (8), nejčastěji stenózu pulmonální chlopně. U 20 % pacientů se vyvine hypertrofická kardiomyopatie, vyskytují se i defekty síňového septa a různé EKG abnormality (9). Typický je malý vzrůst, u části pacientů se vyskytují deformity hrudníku, poruchy lymfatického systému a kryptorchismus. Častější je výskyt refrakterních očních vad a hluchoty. Postižení intelektu má velkou variabilitu, většina pacientů má lehce snížené IQ, častý je pomalejší psychomotorický vývoj, poruchy autistického spektra a ADHD (10). Pacienti s variantami na genu PTPN11 mají sklon ke zvýšené krvácivosti a tvorbě modřin, u některých z nich byl prokázán parciální deficit faktoru VII (11).

Nejčastějším onemocněním hematopoézy u pacientů se syndromem Noonanové je tranzitní myeloproliferativní porucha podobající se na JMML. Typicky bývá diagnostikovaná v novorozeneckém nebo raném dětském období. tMPD je polyklonální stav, který se obvykle spontánně upraví během několik měsíců až let (3). Odhaduje se, že cca 10 % případů progreduje do agresivní formy JMML (3), toto riziko je obzvláště vysoké u pacientů s konkrétními patogenními variantami na genech PTPN11 a KRAS (12).

JMML (u pacientů bez RASopatie) je vzácné klonální onemocnění dětského věku, které má sdílené znaky myelodysplastických a myeloproliferativních malignit. Roční incidence činí 1,2 případů na milion (13). Klinický i hematologický obraz, stejně jako průběh onemocnění, je velmi různorodý. Typicky se manifestuje leukocytózou a monocytózou, trombocytopenií, přítomností nezralých prekurzorů v periferní krvi, přičemž počet blastů

v kostní dřeni nepřesahuje 20%. Je přítomna akumulace monocytů a granulocytů v orgánech, především ve slezině, dále i v játrech, plicích, střevě a kůži. Část pacientů má zvýšený HbF, což je považováno za nepříznivý prognostický faktor (14). V současnosti je známých 5 kauzálních somatických mutací (PTPN11, NRAS, KRAS, NF1 a CBL), které se nachází u přibližně 95 % všech JMML (7) a jejich vyšetření je zahrnuto v diagnostických kritériích vydaných WHO v roce 2016 (15).

Po dlouhou dobu byla alogení transplantace krvetvorné tkáně (aloHSCT) jedinou kurativní léčbou JMML. Díky aloHSCT lze dosáhnout dlouhodobé remise u přibližně poloviny pacientů, i když procento posttransplantačního relapsu je vysoké, 30 % pacientů následně profituje z 2. transplantace a je schopno dosáhnout dlouhodobé remise (3). V současnosti pokrok v poznání nemoci odhaluje i další možnosti léčby. V závislosti na kauzální mutaci lze s úspěchem využít hypometylační látku azacitidin – užívá se u JMML s patogenní variantou v genu KRAS, kde může jako jediný lék navodit trvalou remisi. Dále se používá jako přemostující agens před aloHSCT u pacientů s mutací v genu PTPN11 a NF1. Naopak pacienti s patogenní variantou na genu CBL mívají obvykle indolentnější průběh s možnou spontánní remisí, a proto bývá iniciálně zvolena vyčkávací strategie (14).

V kontrastu se vzácnou JMML je akutní lymfoblastická leukemie nejčastější hematologickou malignitou dětského věku s roční incidencí 1:25 000. Přibližně 85 % tvoří leukemie z B-lymfocytů a zbylých 15 % z T-lymfocytů. Dle recentně publikovaných výsledků z protokolu ALL IC-BFM 2009 až 95 % pacientů B-ALL středního rizika dlouhodobě přežívá. Signifikantně horší je prognóza u B-ALL vy-

Tab. 1. Převzato z (17)

Lokalizace nádoru	Doporučený věk	Typ vyšetření	Interval
Leukemie MDS	od narození	klinické vyšetření krevní obraz + diferenciální rozpočet	3 měsíce do 1 roku dále à 6 měsíců 3 měsíce do 1 roku dále à 6 měsíců
Koagulopatie	od narození	koagulační profil, hematologické sledování	3 měsíce do 1 roku dále à 6 měsíců, event dle klinického stavu
Rhabdomyosarkom	od narození	klinické pediatrické vyšetření ultrazvuk při klinickém podezření	3 měsíce do 1 roku 6 měsíců do 6 let věku dále 1x ročně
Neuroblastom	od narození	klinické pediatrické vyšetření ultrazvuk při klinickém podezření	3 měsíce do 1 roku 6 měsíců do 6 let věku dále 1x ročně
Nádory CNS	od narození	klinické pediatrické vyšetření neurologické vyšetření MRI mozku	3 měsíce do 1 roku 6 měsíců do 6 let věku dále 1x ročně nebo dle klinického obrazu 6 měsíců při opoždění PM vývoje při klinické suspekci

sokého rizika, kdy dlouhodobě přežívá jen 68% pacientů (16).

Specifika ALL u pacientů se NS jsou všeobecně příznivá – vždy se jedná o ALL z B-lymfocytární řady, ve většině případů je přítomná hyperdiploidie s počtem chromozomů více než 50. Častá je také přítomnost prognosticky příznivého fúzního genu ETV6-RUNX1 (6). Pacienti jsou léčeni standardně bez úpravy terapie oproti ostatním pacientům s ALL, v České republice dle aktuálně platného protokolu Mezinárodní pracovní skupiny BFM (International BFM Study Group). Na onkologickou léčbu odpovídají velmi dobře, v průběhu léčby jsou častější různé komplikace, zejména krvácivé a infekční. Po léčbě jsou pacienti náchylnější k chemoterapií indukovaným cytopeniím, ze kterých se část vyvine do sekundárního myelodysplastického syndromu (6).

Zajímavé je pozorování, že ani u jednoho z pacientů v prezentovaných kazuistikách nebyla diagnóza NS známa před onkologickým onemocněním. U rodičů obou pacientů byla dokonce diagnóza nalezena až v dospělosti – díky onkologickému onemocnění jejich dítěte. Fenotyp NS může být vyjádřen s vel-

kou variabilitou a typické obličejové znaky jsou znatelné až po 1. roce života. Nicméně, další komorbidity jako malý vzrůst, neprosplívání v kojeneckém věku, výskyt vrozených srdečních vad či suspektní rodinná anamnéza mohou k diagnóze navést. Vzhledem k jejímu relativně častému výskytu je i úkolem praktických dětských lékařů na tuto diagnózu pomýšlet a při podezření odeslat dítě ke genetickému vyšetření. Následná diagnóza NS pak dává porozumění mnohým dalším potížím, se kterými se postižené dítě může setkávat – pomalejší psychomotorický vývoj, porucha zraku a sluchu, horší paměť a porucha pozornosti, potíže s mluvením a vyslovováním a snížené sociální schopnosti mohou působit potíže ve škole a dělat adaptaci ve společnosti náročnější. Časná diagnóza také umožňuje zařadit pacienta do dispenzární péče příslušných odborných ambulancí, a tak bez prodlení řešit přidružené komplikace, včetně správně načasované terapie růstovým hormonem. Pro signifikantně vyšší riziko maligních onemocnění u dětí se NS je doporučeno systematické sledování a onkologický screening v dětském věku, i když v současnosti nejsou jasné de-

finována mezinárodně uznávána pravidla tohoto sledování. Všeobecně je doporučeno komplexní preventivní pediatrické vyšetření se zaměřením na uzlinové oblasti, velikost jater a sleziny spolu s vyšetřením krevního obrazu včetně diferenciálního rozpočtu a koagulací. Interval v prvním roce života by měl činit 3 měsíce, ve druhém roce pak 6 měsíců (17). Zejména rizikovou skupinou je skupina pacientů s patogenními variantami v genu CBL, na kodonu 61 a c.218C>T genu PTPN11 a na lokusu c.173C>T na genu KRAS, kteří mají vysoké riziko rozvoje JMML (12).

Závěr

Syndrom Noonanové je častým, klinicky i geneticky velmi heterogenním onemocněním. Díky významné fenotypické variabilitě není vždy snadné tuto diagnózu rozpoznat. Je proto vhodné pomýšlet na NS v rámci diferenciální diagnostiky u jiných patologických stavů, které bývají s onemocněním spojeny. Znalost příčinné patogenní varianty nám pomůže odhadnout, jaké spektrum komplikací můžeme u dítěte s NS očekávat, a následně je aktivně vyhledávat, případně jim i předcházet.

LITERATURA

- Mendez HM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review. *Am J Med Genet.* 1985;21(3):493-506.
- Tartaglia M, Cordeddu V, Chang H, et al. Paternal germline origin and sex-ratio distortion in transmission of PTPN11 mutations in Noonan syndrome. *Am J Hum Genet.* 2004;75(3):492-497.
- Niemeyer CM. RAS diseases in children. *Haematologica.* 2014;99(11):1653-1662.
- Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics.* 2010;126(4):746-759.
- Kratz CP, Franke L, Peters H, et al. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer.* 2015;112(8):1392-1397.
- Cavé H, Caye A, Strullu M, et al. Acute lymphoblastic leukemia in the context of RASopathies. *Eur J Med Genet.* 2016;59(3):173-178.
- Wintering A, Dvorak CC, Stieglitz E, et al. Juvenile myelo-

- monocytic leukemia in the molecular era: a clinician's guide to diagnosis, risk stratification, and treatment. *Blood Adv.* 2021;5(22):4783-4793.
- Calcagni G, Limongelli G, D'Ambrosio A, et al. Cardiac defects, morbidity and mortality in patients affected by RASopathies. CARNET study results. *Int J Cardiol.* 2017;245:92-98.
- Prendiville TW, Gauvreau K, Tworog-Dube E, AE, et al. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. *Arch Dis Child.* 2014;99(7):629-634.
- Pierpont EI. Neuropsychological Functioning in Individuals with Noonan Syndrome: a Systematic Literature Review with Educational and Treatment Recommendations. *J Pediatr Neuropsychol.* 2016;2(1):14-33.
- Artoni A, Selicorni A, Passamonti SM, et al. Hemostatic abnormalities in Noonan syndrome. *Pediatrics.* 2014;133(5):e1299-1304.
- Villani A, Greer MLC, Kalish JM, et al. Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and

- Other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2017;23(12):e83-90.
- Meynier S, Rieux-Laucat F. After 95 years, it's time to eRA-Se JMML. *Blood Rev.* 2020;43:100652.
- Mayerhofer C, Niemeyer CM, Flotho C. Current Treatment of Juvenile Myelomonocytic Leukemia. *J Clin Med.* 2021;10(14):3084.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-405.
- Campbell M, Kiss C, Zimmermann M, Riccheri C, Kowalczyk J, Felice MS, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental-Berlin-Frankfurt-Münster 2009 Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2023;41(19):3499-3511.
- Bajčiová V. Dědičné nádorové syndromy v dětské onkologii. Praha: Current Media; 2020.