

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 podpůrnou 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 neprospívání – 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 vyzářující granulocytární řadou, s fyziologickým počtem blastů, nález odpovídal spíše reaktivním změnám. Leukocytóza dále neprogredovala, hodnota oscilovala 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 > T 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 infekční se subfeбриemi 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.

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

