

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, níže 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 několika 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 prekursorů 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 suspexi