

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 chemoterapii 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, neprosívání 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 prodlžení 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 uznávaná 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.

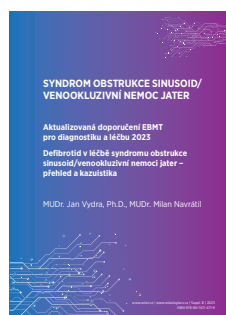
LITERATURA

1. Mendez HM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review. *Am J Med Genet.* 1985;21(3):493-506.
2. 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.
3. Niemeyer CM. RAS diseases in children. *Haematologica.* 2014;99(11):1653-1662.
4. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics.* 2010;126(4):746-759.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Prendiville TW, Gauvreau K, Tworog-Dube E, AE, et al. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. *Arch Dis Child.* 2014;99(7):629-634.
10. 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.
11. Artoni A, Selicorni A, Passamonti SM, et al. Hemostatic abnormalities in Noonan syndrome. *Pediatrics.* 2014;133(5):e1299-1304.
12. 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.
13. Meynier S, Rieux-Laucat F. After 95 years, it's time to eRA-Se JMML. *Blood Rev.* 2020;43:100652.
14. Mayerhofer C, Niemeyer CM, Flotho C. Current Treatment of Juvenile Myelomonocytic Leukemia. *J Clin Med.* 2021;10(14):3084.
15. 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.
16. 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.
17. Bajčiová V. Dědičné nádorové syndromy v dětské onkologii. Praha: Current Media; 2020.

VĚRNÝM ČTENÁŘŮM



SUPPLEMENTUM

SYNDROM OBSTRUKCE SINUSOID/ VENOOKLUZIVNÍ NEMOC JATER

MUDr. Jan Vydra, Ph.D., MUDr. Milan Navrátil