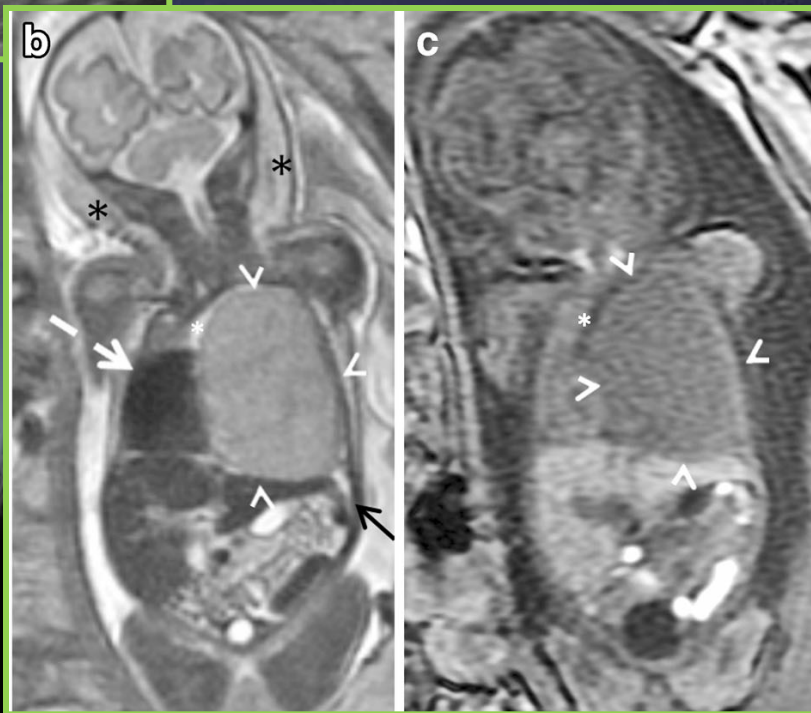
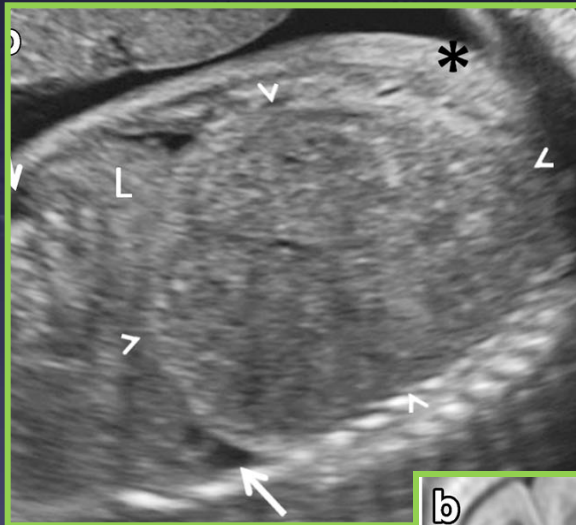


Dědičné nádorové syndromy s možnou manifestací prenatalně

Plevová P., Grečmalová D.

Prenatálně diagnostikovaná nádorová onemocnění



**Kongenitální
peribronchiální
myofibroblastický
tumor.**

Calvo-Garcia et al.
Pediatr Radiol (2014)
44:479–483.

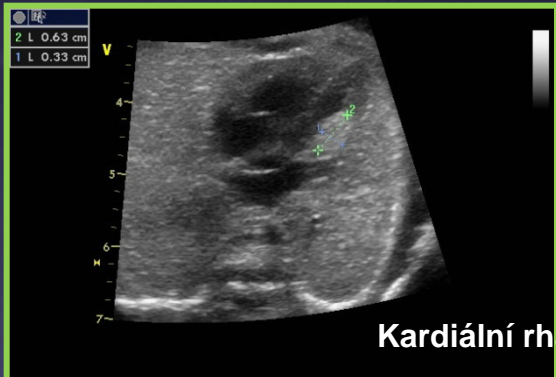


Epulis

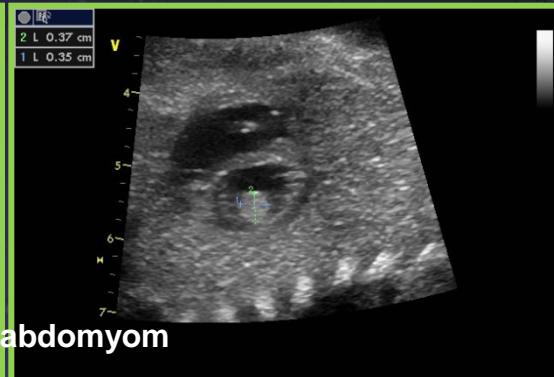
<http://anesthesia-resident.blogspot.cz/2013/05/image-of-month.html>

Tuberózní skleróza

50-85% kardiálních rhabdomyomů souvisí s TS
(kazuisticky popsán RM u Beckwith Wiedemannova sy)



Kardiální rhabdomyom

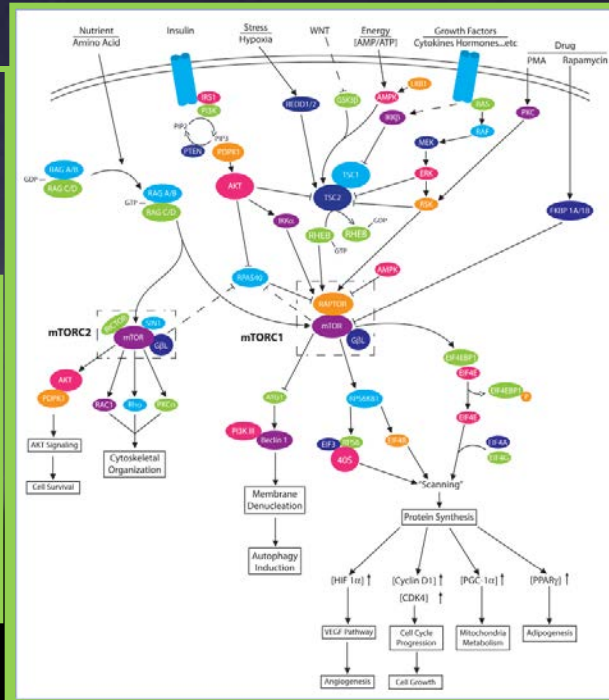


AD dědičnost
Mutace genů

TSC1 (pro hamartin),
TSC2 (pro tuberin)

Testování : OLG FN Olomouc

aktivace signální dráhy
mTOR (mammalian target
of rapamycin) s rozvojem
hamartomatózních lézí



<http://www.novusbio.com/mTOR-pathway>

Postnatální projevy

Adenoma sebaceum

Hypopigmentované skvrny

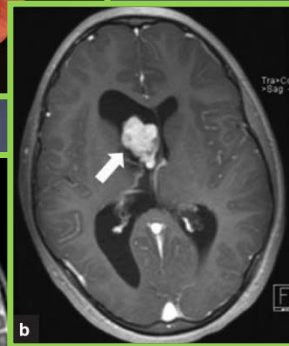
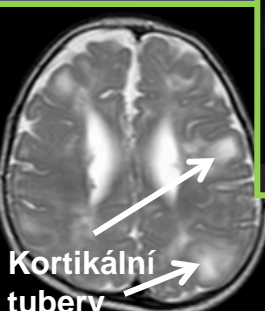
Angiolipom ledviny

Šangrénové skvrny

Unguální keratom

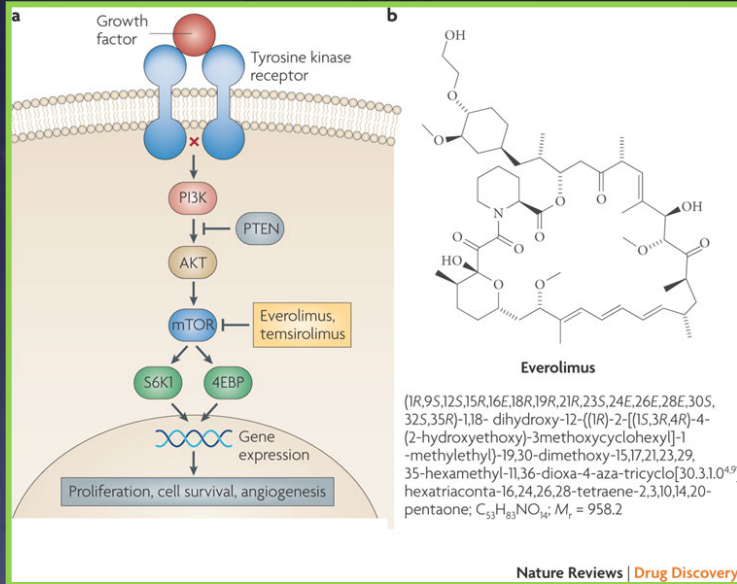
Kortikální tubery

Subependymální nodul

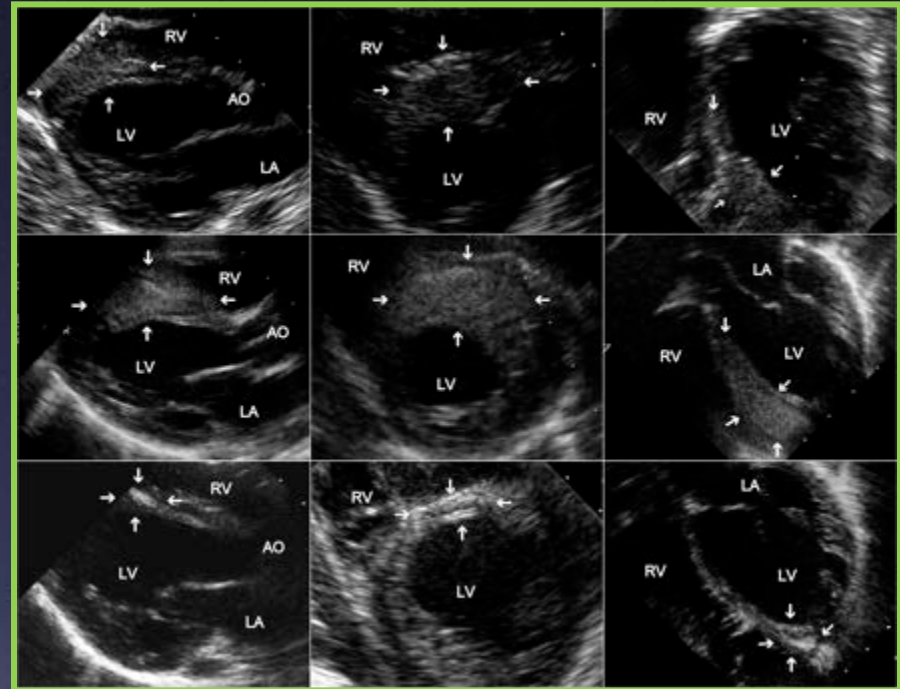


Kardiální rhabdomyomy – léčba everolimem

Většina RM spontánně regreduje během 1. roku života



<http://www.selleckchem.com/blog/Everolimus-as-a-mTOR-inhibitor.html>



Věk

1 rok

5 let

Po 13 měs. léčby everolimem

Léčba inhibitory mTOR postnatálně

Tiberio et al. Pediatrics 2011;127:e1335 -e1337

– everolimus (původně léčba subependymálních giant-cell astrocytomů a renálních angiomyolipomů)

Kazuistiky – regrese srdečního RM u 6-ti letého dítěte (Tiberio et al. Pediatrics 2011)
– inoperabilní symptomatický RM (Dogan et al. J Trop Pediatr 2014)
– předčasně narozený novorozenec s mnohočetnými RM srdce (a atrézií plicnice a velkým komorovým defektem) (Mlczech et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2014)

Neurofibromatóza 1. typu

AD dědičnost
Gen *NF1* (pro
neurofibromin)
Testování : ÚBLG FN
MotoI, OLG FN Brno

Kazuistika McEwing et al. Prenatal
Diagnosis 2006;26:1110-1114.

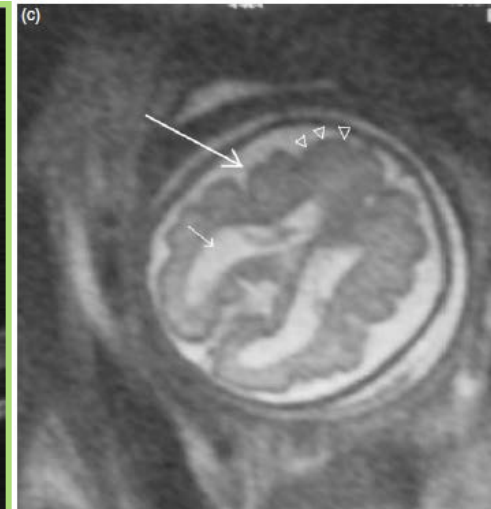
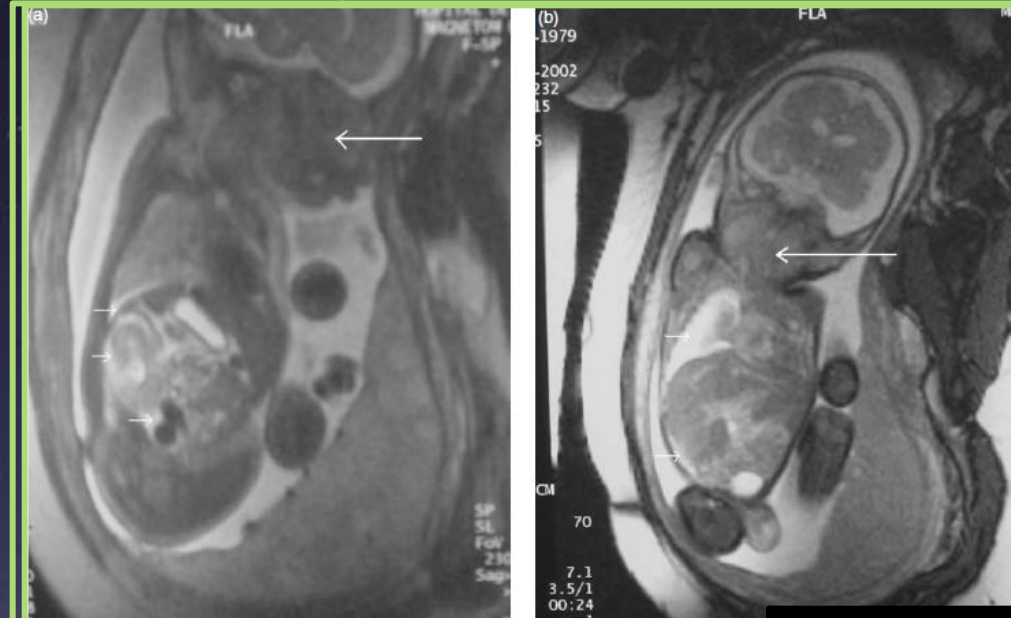
27.t.těh. polyhydramnion,
hydrocephalus, kardiomegalie,
hypertrofie myokardu

29.t.těh. + pleurální efúze bilat.

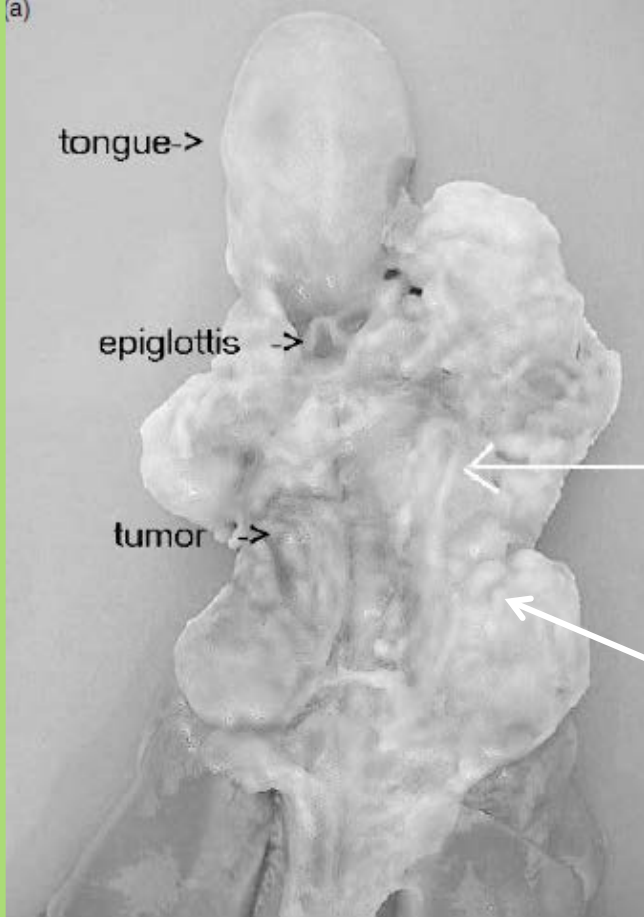
31.t.těh. + makroglosie, farynx-
hypoechogenní masa, ztlustění krku,
perikardiální efúze, ascites

32.t.těh. – těhotenství ukončeno

Otec: NF1. typu



Neurofibromatóza 1. typu

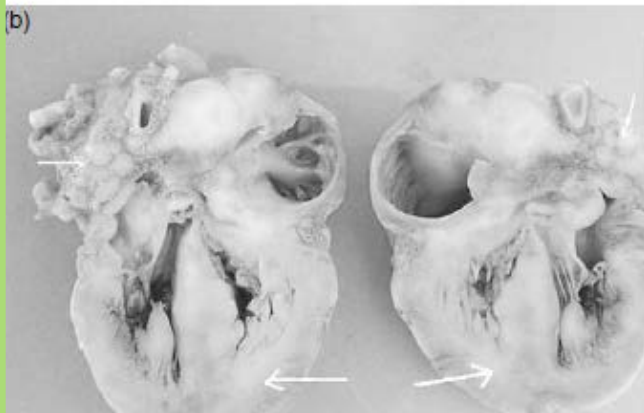


Plexiformní neurinom

Postnatální projevy



Neurofibromy



McEwing et al. Prenatal Diagnosis
2006;26:1110-1114.



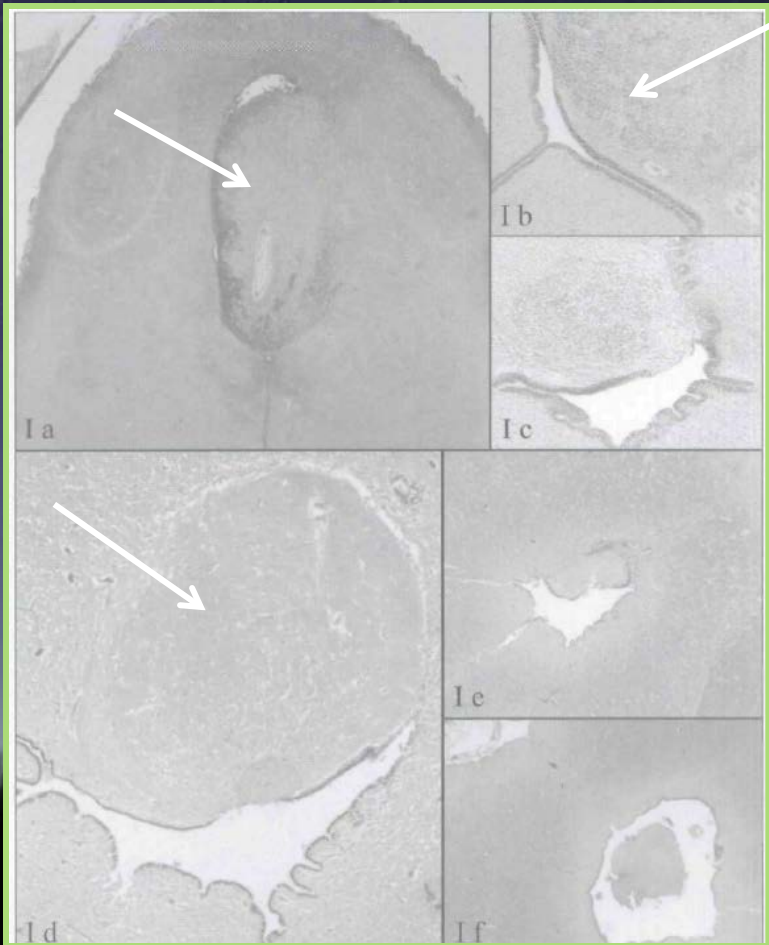
Gliom optického nervu



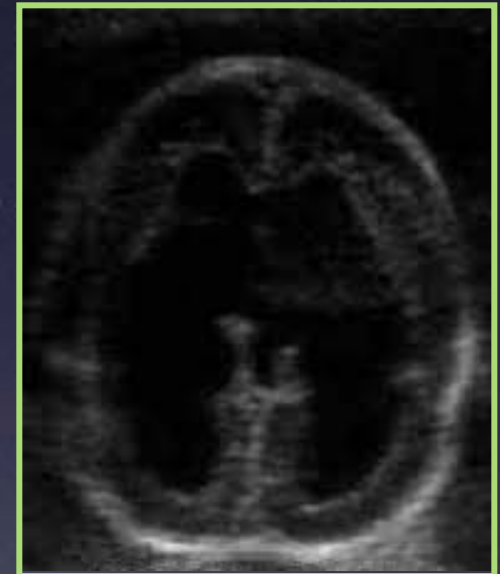
Skvrny „café
au lait“

Neurofibromatóza 1. typu

Obstruktivní léze aqueduktu – pilocytární nebo low-grade astrocytomy, gliomy, hamartomy, glióza, gangliomy



Fetální
glioneurální
hamartom

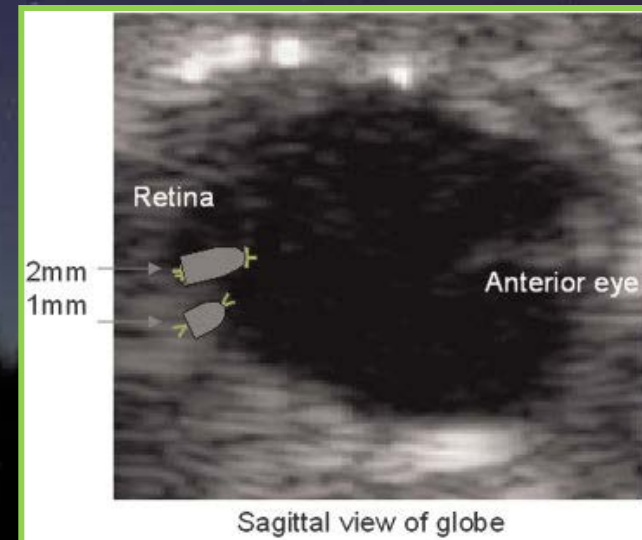
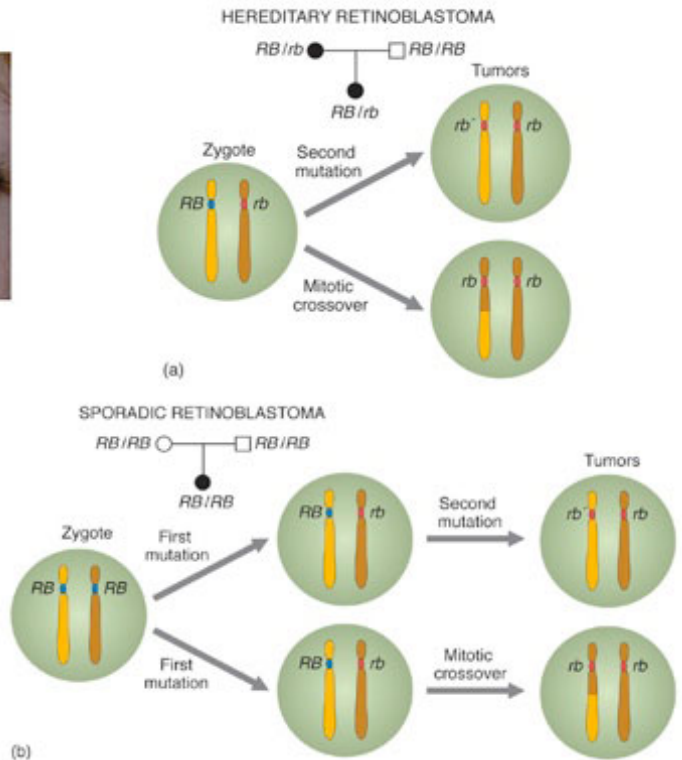


<http://sonoworld.com/TheFetus/>

Hereditární retinoblastom

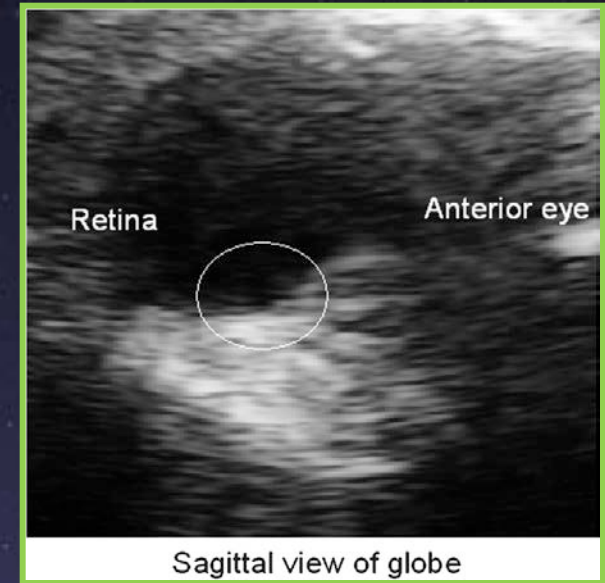
Zárodečné mutace v genu *RB1*

- AD, 1:20 000
- Testování: OLG FN Brno
- 40 % dědičných
- „doubling time“ 7 dní
- někdy nádory pokročilé již v době porodu
- časná detekce prenatálně ?
- prenatální detekce hyperechogenních lézí záleží na velikosti (výška nad 1-2 mm) a morfologii (minimálně elevované versus elevované)

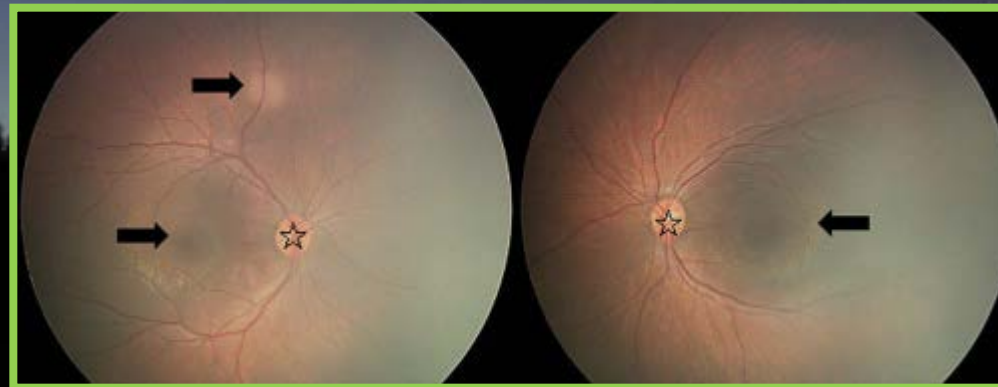


Hereditární retinoblastom – prenatální skríníng

- 6 plodů s rizikem retinoblastomu
- **HR-UZV** očí fétu od 16.-18.t.těh. á 4 týdny do 32.t.těh., pak á 2 týdny
- **fetální NMR** od 16.-18.t.těh. á 8 týdnů
- postnatálně potvrzen u 1 novorozence (3 léze, 1 dg. UZV prenatálně (2-3 mm, 37.t.těh.), další 2 nikoli)
- prenatální UZV a fetální NMR – málo senzitivní pro minimálně elevované léze, UZV senzitivnější pro elevované léze než NMR



Paquette et al. AJP Rep. 2012
Nov;2(1):55-62.

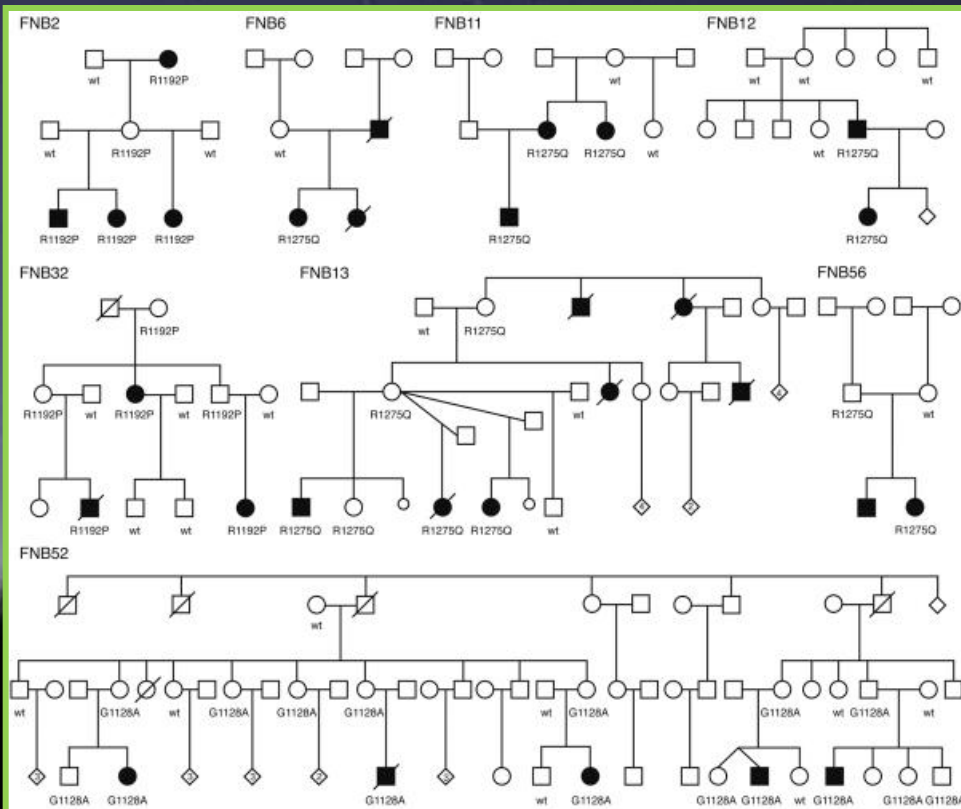


Hereditární neuroblastom



<http://indianpediatrics.net/mar2002/mar-308.htm>

- 1-2% nově dg. případů je familiárních – IR 9,7 pro sourozence probanda – časnější věk, mnohočetné primární nádory
- gen *PHOX2B* – menšina hereditárních NB
- gen *ALK* (anaplastic lymphoma kinase gene)
- Testování: Gennet Praha



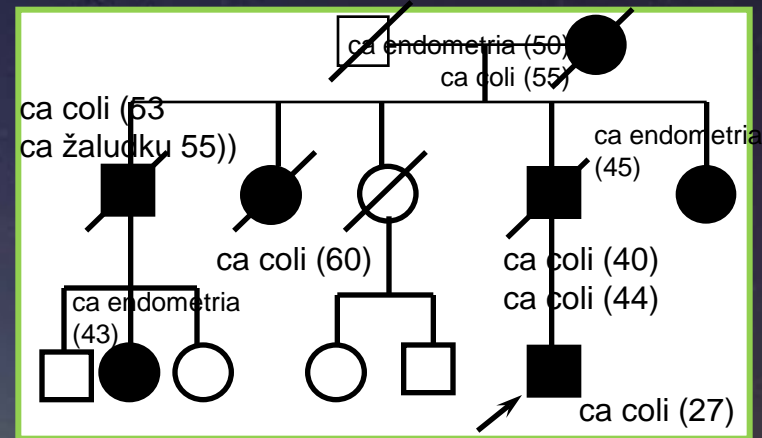
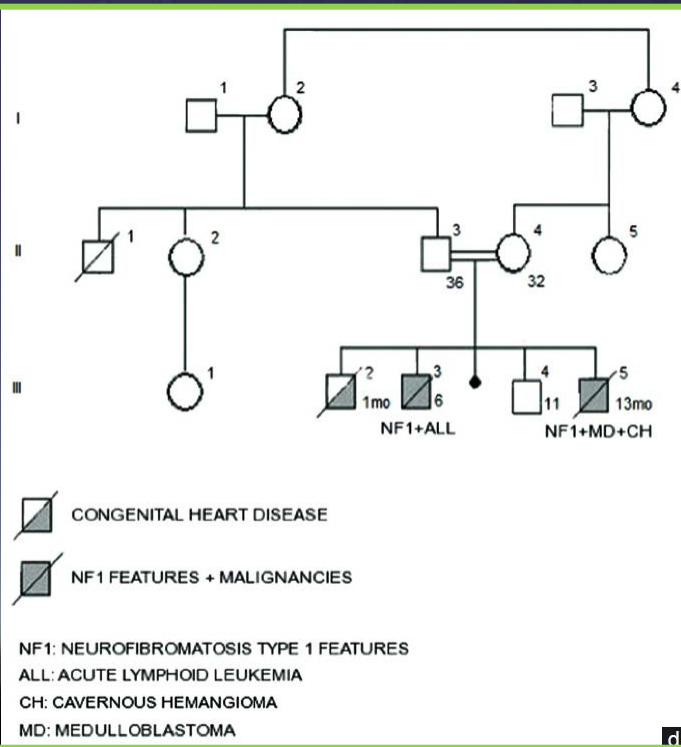
8 rodin s familiárním neuroblastomem – missense mutace v genu *ALK*

Syndrom konstituční insuficience systému oprav chybného párování bází

Bialelická mutace genů pro Lynchův syndrom

Geny:
PMS2: 60%
MSH6: 20%
MLH1/MSH2: 20%

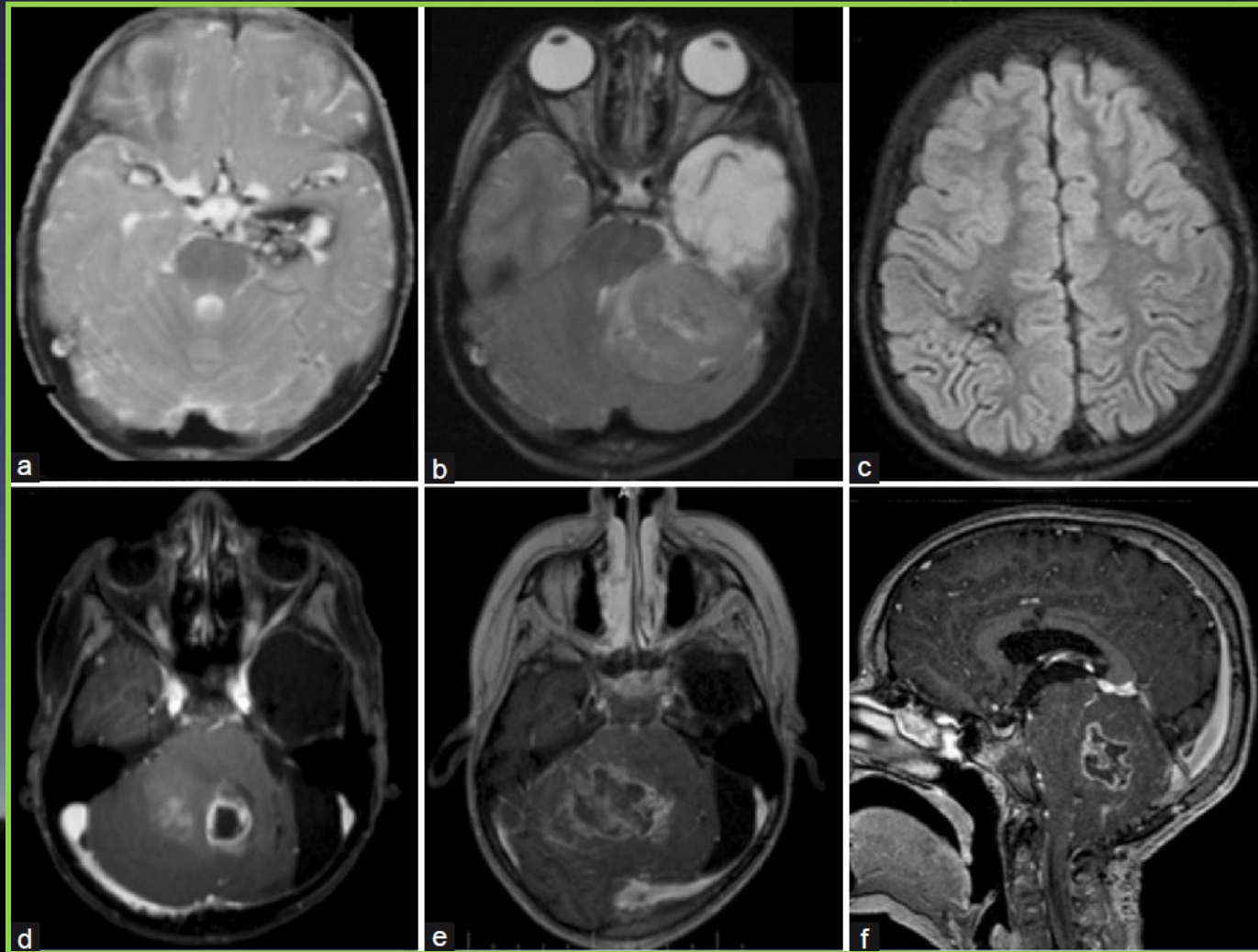
Lynchův syndrom
 (hereditární nepolypózní kolorektální karcinom)



Testování:
PMS2: v ČR neodstupné
MLH1, MSH2, MSH6:
 ÚBLG FN Motol, MOÚ
 Brno, Agel Nový Jičín

Geny:
MLH1/MSH2: 80%
MSH6: 15%
PMS2: 5%

Syndrom konstituční insuficience systému oprav chybného párování bází



Syndrom konstituční insuficience systému oprav chybného párování bází

2013: 146 případů

Nádory:

Zhoubné:

Hematologické: HNL, ALL, AML (CML)

Tumory mozku: high grade gliomy, astrocytomy, CNS-PNET, meduloblastom

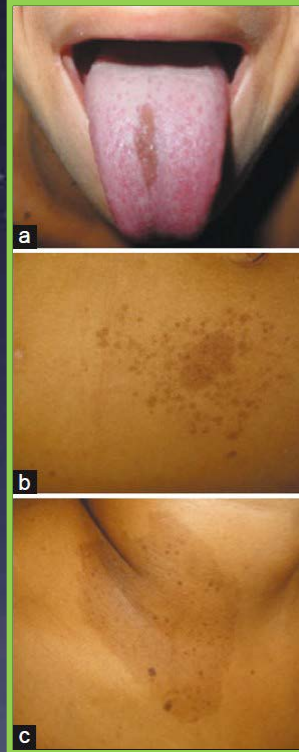
Karcinomy: tlusté a tenké střevo, endometrium, uropoetický systém, vaječníky

Jiné: neuroblastom, Wilmsův tumor, rabdomyosarkom, osteosarkom

Nezhoubné:

Polypy v colon, jinde v GIT

Pilomatrikomy



Vrozené vývojové vady:

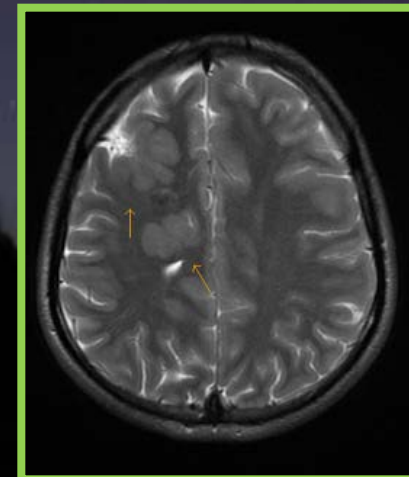
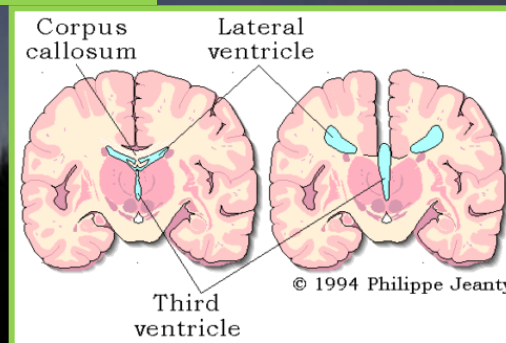
Ageneze corporis callosi s/bez heterotopie šedé hmoty mozkové

Kavernózní hemangiomy mozku

Kapilární hemangiom kůže

Asplenie

Defekt komorového septa



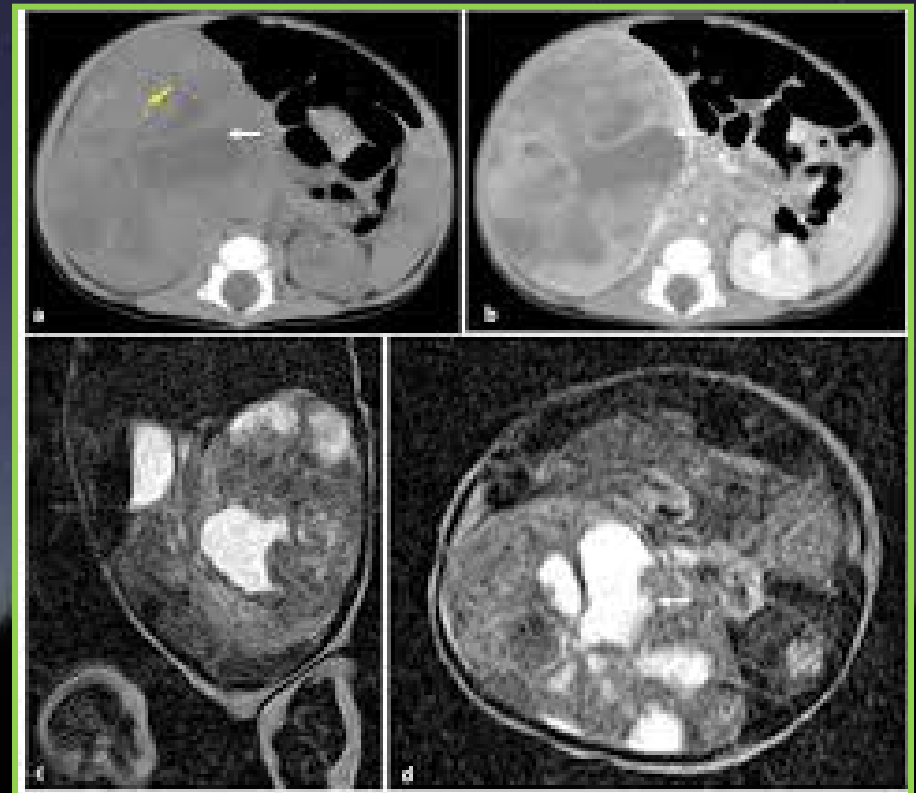
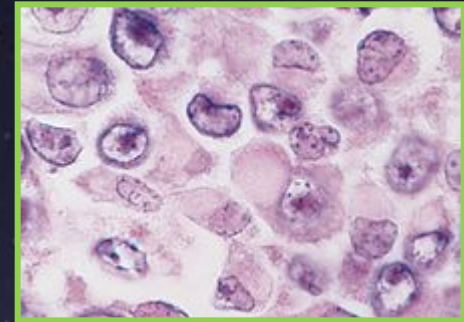
Syndrom predispozice k rhabdoidním tumorům

Gen *SMARCB1*

AD, *de novo* mutace

Testování: v ČR nedostupné

**Renální a extrarenální
zhoubné maligní
rhabdoidní tumory a
nádory CNS (ca
choroidálního plexu,
meduloblastom,
centrální primitivní
neuroektodermální
nádor)**

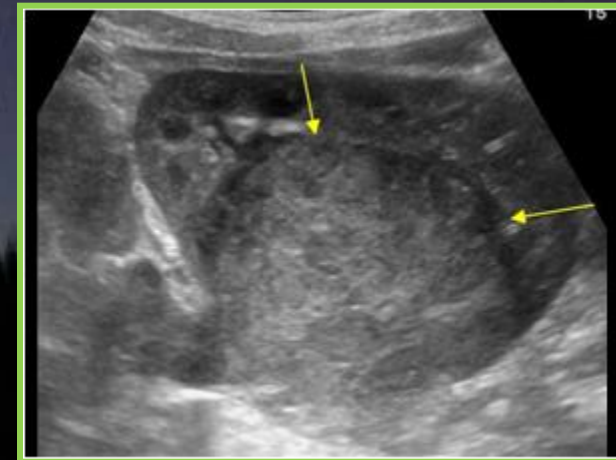
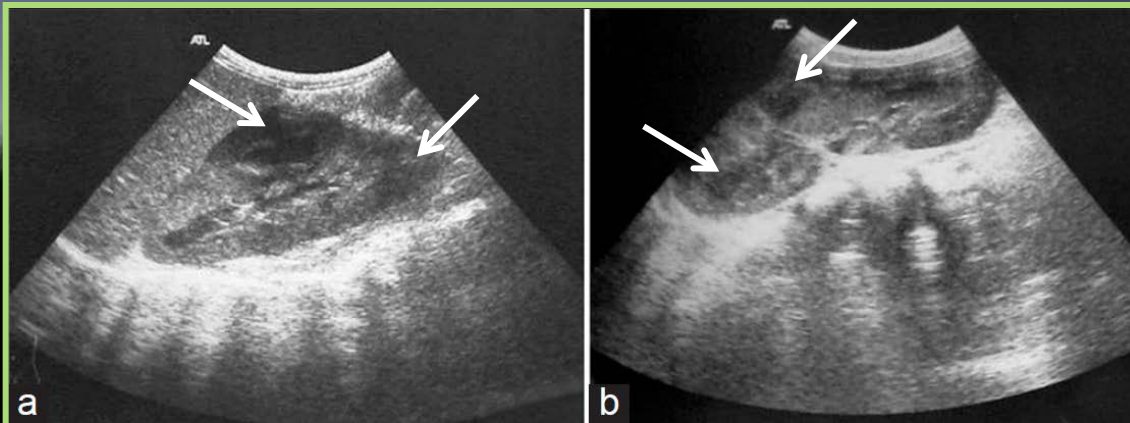


Familiární nefroblastom

- Prenatálně dg. bilaterální nefroblastomatóza
- Otec a jeho 4 sourozenci nefroblastomatóza nebo Wilmsův tumor ledviny
- Array-CGH – duplikace v oblasti 2p24.3 o velikosti 569 kb zahrnující geny *DDX1* a *MYCN*
- Fievet et al. Eur J Med Genet 2013 Dec;56(12):643-7.

Nefroblastomatóza – difúzní nebo multifokální **persistence nefrogenních zbytků v ledvinách** (tj. ložisek metanefrogenního blastému) **po 36. t. těh.** (tj. po dokončení nefrogeneze) – riziko maligní transformace do Wilmsova tumoru (předchází 41 % unilat. WT a > 90 % bilat. WT) (Anand et al. In J Med Paed Oncol 2012;33:242-9.)

Nefroblastom



Závěr

- **Geneticky podmíněná nádorová onemocnění jsou vzácná, lze očekávat manifestaci syndromů, které se prozatím prenatálně nemanifestovaly**
- **Souvislost mezi narušením normálních vývojových procesů a onkogenezí**
 - Kloaka, hypoplázie končetin – teratomy
 - Downův syndrom – leukémie (nižší riziko jiných nádorů)
 - Hemihypertrofie, Beckwith-Wiedemannův syndrom - Wilmsův tumor
 - Aniridie - Wilmsův tumor, tumory CNS
 - **Děti s vrozenou vývojovou vadou** obecně mají **3 x vyšší riziko** rozvoje nádorů (nádory z germinálních bb., retinoblastom, sarkomy měkkých tkání, leukémie, neuroblastom)
- **Prenatální období je rizikové z hlediska rozvoje nádorů postnatálně**
 - kouření otce
 - abusus marihuany matkou (vyšší riziko neuroblastomu)
 - neepiteliální ovariální nádory – 2-4x vyšší riziko u žen narozených předčasně (pod 37.t.těh.)

Děkuji Vám za pozornost