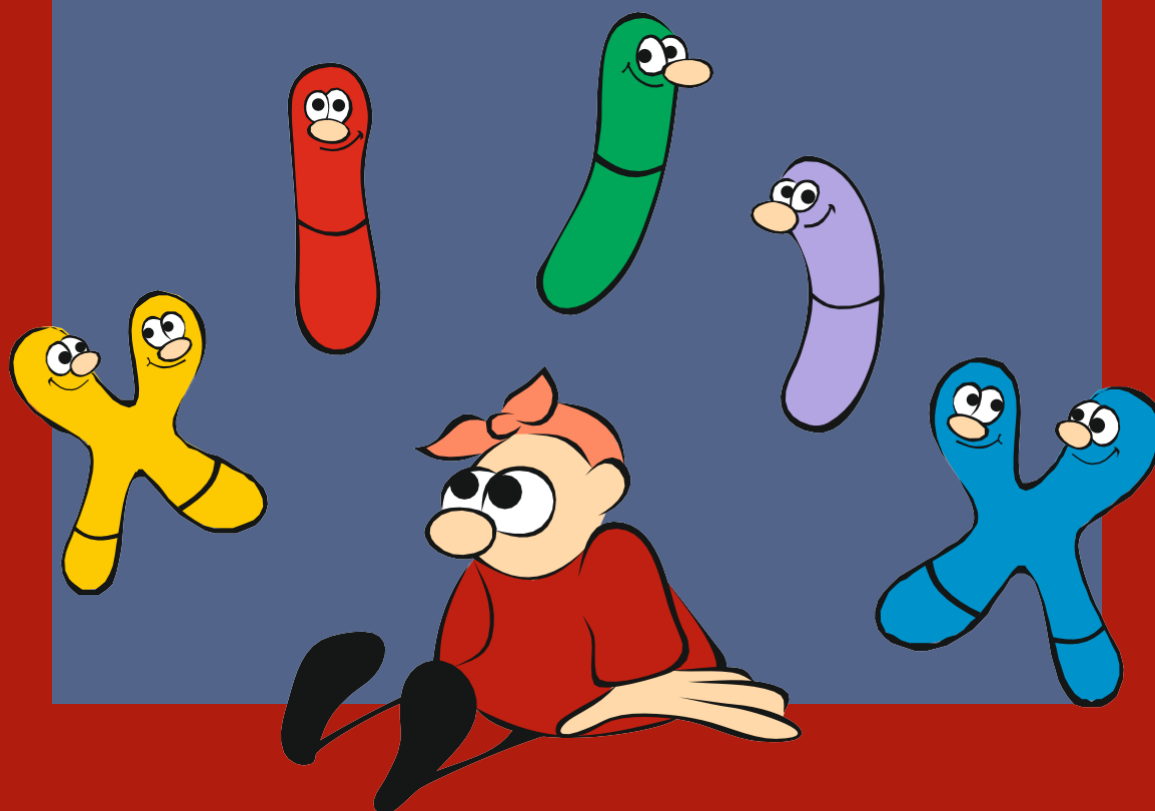


# Predyspozycje do nowotworzenia

## Dlaczego moje dziecko ma nowotwór?



### **AUTORKI:**

MGR JOANNA KALIŃSKA

DR HAB. MED. EWELINA GOWIN

PROF. DR MED. DANUTA JANUSZKIEWICZ - LEWANDOWSKA

### **OPRACOWANIE GRAFICZNE:**

MGR ART. PLAST. MONIKA BURCHARDT

## Kiedy Twoje dziecko zachorowało na nowotwór pojawiło się wiele pytań:

---

- Co spowodowało nowotwór u mojego dziecka?
- Czy moje dziecko rozwinie kolejny nowotwór?
- A co z moimi pozostałymi dziećmi?
- Czy w mojej rodzinie jest zwiększone ryzyko zachorowania na raka?

Temat predyspozycji do rozwoju nowotworu i rekomendacji postępowania u pacjentów z potwierdzonymi predyspozycjami jest szczególnie istotny w przypadku dzieci i młodzieży. Dzięki wiedzy pogłębianej od kilku lat poznano szereg zespołów, w przebiegu których ryzyko rozwoju nowotworu jest bardzo duże. Nadzór nad tą grupą dzieci pozwala na wczesne wykrywanie nowotworu, co może skutkować znacznie lepszymi wynikami leczenia.

Wiedza o predyspozycji do nowotworów u dzieci gwałtownie rośnie w miarę odkrywania nowych genów, a znane zespoły chorobowe zyskują nowe rekomendacje odnośnie prowadzenia badań przesiewowych. Rozwój szeroko rozumianych technik genetycznych, umożliwiających zastosowanie paneli do sekwencjonowania dużej liczby genów, mikromacierzy i sekwencjonowania całego genomu powoduje, że coraz więcej dzieci z zespołami predysponującymi do nowotworów zostaje zidentyfikowanych.

Wyleczalność dzieci z chorobami nowotworowymi zwiększyła się znacząco w ostatnich latach. Mając na uwadze możliwą obecność u ozdowieńców zmian germinalnych w genomie, tym dobitniej należy poradzić sobie z problemami i wyzwaniem tej szczególnej populacji.

- To w tej grupie dzieci i nastolatków, a dalej młodych dorosłych konieczna jest ocena ryzyka ponownego wystąpienia nowotworu i to zarówno u ozdowieńców jak i ich potomstwa.
- To tej grupie pacjentów należy zapewnić szczególną edukację i doradztwo medyczne.

Pomimo stale rosnącej wiedzy o zespołach predyspozycji do nowotworzenia, istnieje nadal niedostatek wytycznych dotyczących badań przesiewowych i dalszego postępowania z tą grupą chorych. Mamy nadzieję, że w przyszłości genetyczne badania będą mogły być wykonywane u wszystkich dzieci chorych na raka po to, by wcześniej wykrywać czywręcz zapobiegać wystąpieniu nowotworu.

W poradniku przedstawiliśmy najczęstsze zespoły predyspozycji do nowotworzenia u dzieci i młodych dorosłych, wskazaliśmy drogi możliwego postępowania, które mają na celu umożliwienie wykrycia nowotworu we wczesnym stadium rozwoju.

Naszym celem jest:

- pomóc Tobie ustalić, czy Twoje dziecko może być zagrożone wystąpieniem nowotworu,
  - zapobiegać nowotworowi u Twojego dziecka,
  - wykryć nowotwór wcześniej,
  - uzyskać najlepszy możliwy wynik leczenia.

Co to jest zespół predyspozycji do nowotworu?

- To wrodzona skłonność do rozwoju nowotworu.
- To rodzinnie występująca predyspozycja do nowotworu.
- To mutacja genetyczna, która zwiększa szanse zachorowania na nowotwór w młodszym wieku, w porównaniu do ryzyka dla populacji ogólnej.

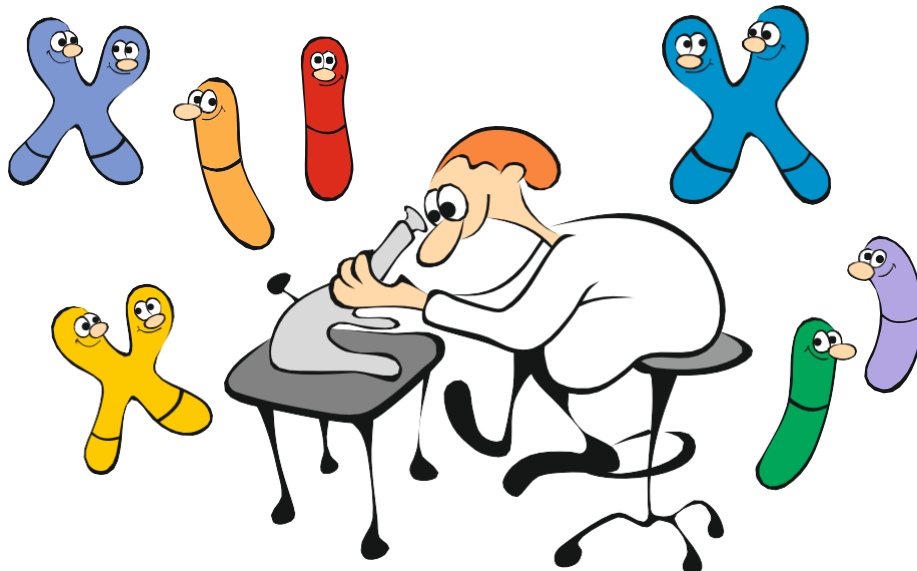
Kiedy należy myśleć o predyspozycji do nowotworzenia?

Podejrzanie jest szczególnie mocne w przypadku:

- istotnego wywiadu rodzinnego na temat występowania nowotworu we wczesnym wieku lub tego samego lub pokrewnego typu nowotworu u wielu bliskich krewnych,
- występowania nowotworu o silnym uwarunkowaniu genetycznym (siatkówczak, guz chromochłonny, guz rhabdoidalny, rak kory nadnerczy, blastoma opłucnej i płuc, rak rdzeniasty tarczycy),
- wystąpienia nowotworu wieloogniskowego, obustronnego,
- wystąpienia guza we wczesnym okresie życia dziecka (nowotwór typowy dla dorosłych u dziecka, mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy u dziecka poniżej 3 roku życia,
- wystąpienia wielu nowotworów, szczególnie gdy drugi nowotwór ma pochodzenie hematopoetyczne (białaczki, chłoniaki),
- wystąpienia u jednego lub więcej członków rodziny we wczesnym wieku zespołu niewydolności szpiku lub zespołu mielodysplastycznego (MDS),
- dziecka z nowotworem i opóźnieniem rozwojowym / autyzmem, wadami wrodzonymi lub cechami dysmorficznymi, takimi jak zmiany skórne, makroglosia (powiększenie języka), makrocefalia (powiększenie obwodu głowy) lub plamy typu kawy z mlekiem,
- braku oczekiwanej odpowiedzi na leczenie nowotworu,
- występowania nadmiernej toksyczności leczenia nowotworu.

## Testy genetyczne

- pomagają zidentyfikować mutacje genetyczne, pomagają
- zidentyfikować zagrożonych członków rodziny,
- zwiększają szanse na wczesne wykrycie, wczesną interwencję i przeżycie.



Rysunek: Pani doktor patrząca przez mikroskop, wokół uśmiechnięte chromosomy.

Po rozpoznaniu dziedzicznego zespołu predyspozycji do nowotworzenia

- rodziny stają w obliczu cierpienia i niepokoju o nowe zachorowanie na raka u ich dziecka oraz informacji na temat zwiększonego ryzyka rozwoju drugich nowotworów u dziecka oraz u innych członków rodziny,
- to cierpienie można złagodzić częściowo przez kompleksowe doradztwo genetyczne oraz informacje na temat ryzyka zachorowania na raka w celu zaplanowania badań przesiewowych i profilaktycznego postępowania,
- poradnictwo genetyczne powinno być procesem ciągłym i zalecamy, aby pacjenci otrzymywali powtarzające się porady genetyczne w wieku młodzieńczym i ponownie, gdy nadejdzie moment planowania rodziny.

**Pamiętaj!**

Jeśli Ty lub Twój lekarz sądzicie, że Twoje dziecko może mieć wrodzoną postać nowotworu lub może mieć zwiększone ryzyko zachorowania na raka, a rozważasz posiadanie dzieci chcesz lepiej zrozumieć potencjalne ryzyko dla swoich dzieci, poproś o konsultację w poradni genetycznej.

### Neurofibromatoza typu 1

Neurofibromatoza typu 1 (NF1), zwana inaczej nerwiakowatowłókniowatością, jest wywołana mutacją w genie NF1, znajdującym się na chromosomie 17, genie, którego produkt białkowy uczestniczy w procesie wzrostu i dzielenia się komórek. Choroba występuje z częstotścią jeden na 3000 żywych urodzeń, pojawia się zarówno u dziewczynek jak i u chłopców wszystkich ras, a charakteryzuje się występowaniem:

- zmian skórnych, takie jak plamy cafe-au-lait (jasnobrązowe plamy na skórze) i piegiw okolicy pach lub pachwin,
- guzków Lisch'a (guzkowate zmiany tęczęwki oka), nieprawidłowości
- szkieletowych, w tym skoliozy i stawów rzekomych, powiększenia
- obwodu głowy,
- trudności w uczeniu się dziecka,
- nadciśnienia,
- napadów padaczkowych,
- udaru mózgu i zmian w naczyniach krwionośnych mózgu.

Osoby z NF1 są narażone na zwiększone ryzyko rozwoju niektórych łagodnych nowotworów układu nerwowego, w szczególności:

- neurofibroma (łagodne nowotwory nerwów w postaci guzków pod skórą),
- glejaków szlaku wzrokowego (guzy tworzące się wzdłuż nerwu wzrokowego),
- glejaków o niskim stopniu złośliwości w innej lokalizacji (guzy mózgu).

Inne nowotwory występujące w przebiegu NF1 to:

- złośliwe guzy osłonek nerwów obwodowych,
- pheochromocytoma (guzy nadnerczy),
- białaczka, zwłaszcza młodzieńcza białaczka mielomonocytoza, rak
- piersi,
- guzy typu GIST (nowotwory tworzące się w przewodzie pokarmowym),
- mięsak prążkowanokomórkowy (guzy tkanek miękkich).

W jaki sposób dziedziczy się neurofibromatoza typu 1?

Okolo 50 procent osób z neurofibromatozą typu 1 odziedziczyło zmienioną kopię genu NF1 od rodzica, który również ma neurofibromatozę typu 1. U pozostałych 50 procent osób, nerwiakowłóknikowatość typu 1 jest wynikiem rozwoju "nowej" mutacji w genie NF1. Osoby – nosiciele jednej zmienionej kopii genu NF1 mają 50 procent szans na przekazanie tej samej zmiany każdemu ze swoich dzieci.

Kiedy należy podejrzewać neurofibromatozę typu 1?

Jeśli u Twojego dziecka stwierdzono:

- sześć lub więcej plam „kawy z mlekiem” mierzących co najmniej:
  - 5 milimetrów w największej średnicy u osób przed pokwitaniem,
  - 15 milimetrów w największej średnicy u osób po przebytym okresie pokwitania,
- dwa lub więcej guzków neurofibroma lub jeden o charakterze neurofibromaplexiforme,
- piegi pod pachami lub w pachwinach,
- glejak nerwu wzrokowego,
- dwa lub więcej guzków Lisch'a tęczówki,
- specyficzne zmiany kostne, takie jak dysplazja skrzydłowo-klinowa (nieprawidłowość kości czaszki) lub stawy rzekome kości piszczelowej,

**udaj się do Poradni Genetycznej celem porady i wykonania badań genetycznych.**

Rysunek: Chłopiec z brązowymi plamami pod pachą.



**Pamiętaj!**

Wyniki badań genetycznych poza potwierdzeniem NF1 u Twojego dziecka mogą dostarczyć ważnych informacji dla innych członków rodziny. Jeśli zostanie zidentyfikowana mutacja odpowiedzialna za nerwiakowłóknikowatość typu 1, krewni pierwszego lub drugiego stopnia mogą zostać przebadani pod kątem tej samej zmiany genetycznej.

## Zalecane badania profilaktyczne

Chociaż większość guzów związanych z neurofibromatozą typu 1 jest łagodna, osoby z NF1 powinny być monitorowane pod kątem rozwoju nowotworów. Niekiedy guzy te mogą powodować komplikacje, takie jak utrata widzenia. Ważne jest również monitorowanie guzów pod kątem oznak, które mogą świadczyć o przemianie w kierunku zmian złośliwych.

Zalecany protokół badań przesiewowych dla pacjentów NF1 obejmuje: coroczną

- ocenę stanu ogólnego (w tym monitorowanie ciśnienia krwi),
- coroczne badania okulistyczne, zwłaszcza we wczesnym dzieciństwie, rzadziej u starszych dzieci i dorosłych,
- regularną ocenę postępów rozwojowych i szkolnych u dzieci, monitorowanie
- osób z zaburzeniami ośrodkowego układu nerwowego, układu kostnego lub układu sercowo-naczyniowego przez odpowiedniego lekarza specjalistę (w tym, jeśli lekarz uzna za właściwe, wykonywanie badań MR, USG i innych),
- poradę lekarza genetyka dla osób w okresie reprodukcyjnym.

## Neurofibromatoza typu 2

Neurofibromatoza typu 2 (NF2) jest spowodowana przez mutacje w genie NF2, który znajduje się na chromosomie 22. Białko kodowane przez gen NF2 uczestniczy głównie w kontroli wzrostu i dzielenia się oraz śmierci komórek. Choroba ta występuje z częstością jeden na 60 000 żywych urodzeń, pojawia się zarówno u dziewczynek jak i u chłopców wszystkich ras, a charakteryzuje się występowaniem:

- nerwiaków (łagodne guzy tworzące się wzdłuż nerwów) w mózgu, rdzeniu kręgowym i innych obszarach ciała,
- nerwiaków nerwu przedsionkowego,
- oponiaków (łagodne nowotwory rozwijające się w oponach otaczających mózg i rdzeń kręgowy),
- wyściółczaków lub gwiazdziaków (nowotwory powstające w mózgu lub rdzeniu kręgowym),
- zaćmy w młodym wieku lub tzw. hamartoma siatkówki (łagodne guzy oka), mononeuropatii lub polineuropatii (uszkodzenie jednego lub wielu nerwów).

W jaki sposób dziedziczy się neurofibromatoza typu 2?

Około 50 procent osób z neurofibromatozą typu 2 odziedziczyło zmienioną kopię genu NF2 od rodzica, który również ma neurofibromatozę typu 2. U pozostałych 50 procent osób, nerwiakowłóknikowatość typu 2 jest wynikiem rozwoju "nowej" mutacji w genie NF2. Osoby – nosiciele jednej zmienionej kopii genu NF2 mają 50 procent szans na przekazanie tej samej zmiany każdemu ze swoich dzieci.

Kiedy należy podejrzewać neurofibromatozę typu 2?

Jeśli u Twojego dziecka przy braku rodzinie występującej NF2 stwierdzono:

- obustronne guzy typu schwannoma wzdłuż nerwu przedsionkowego,
- jednostronny guz typu schwannoma wzdłuż nerwu przedsionkowego i dowolne ze zmian:
  - oponiak,
  - schwannoma,
  - glejak,
  - neurofibroma,
  - zaćma,
- wiele oponiaków i jednostronny guz typu schwannoma wzdłuż nerwu przedsionkowego,
  - nerwiak,
  - glejak,
  - neuroblastoma,
  - zaćma

udaj się do Poradni Genetycznej celem porady i wykonania badań genetycznych.

### **Pamiętaj!**

Wyniki badań genetycznych poza potwierdzeniem NF2 u Twojego dziecka mogą dostarczyć ważnych informacji dla innych członków rodziny. Jeśli zostanie zidentyfikowana mutacja odpowiedzialna za nerwiakowłókniakowatość typu 2, krewni pierwszego lub drugiego stopnia mogą zostać przebadani pod kątem tej samej zmiany genetycznej.

### Zalecane badania profilaktyczne

Osoby z neurofibromatozą typu 2 zwykle rozwijają guzy wzdłuż nerwów w mózgu, rdzeniu kręgowym i innych częściach ciała. Często guzy te muszą być usunięte, aby zapobiec poważnym problemom medycznym, ale zwykle są łagodne. W nielicznych przypadkach nowotwory te ulegają zezłośliwieniu.

Zalecany protokół badań przesiewowych dla pacjentów z NF2 obejmuje:

- coroczne badanie MR mózgu (poczynając do wieku 10 lat do co najmniej 40 roku życia),
- badanie MR rdzenia kręgowego przy rozpoznaniu i powtórne w przypadku pojawienia się objawów,
- coroczna ocena słuchu od momentu diagnozy NF2,
- coroczne badanie wzroku, zwłaszcza we wczesnym dzieciństwie, rzadziej u starszych dzieci i dorosłych,
- monitorowanie osób z zaburzeniami ośrodkowego układu nerwowego, układu kostnego przez odpowiedniego lekarza specjalistę (w tym, jeśli lekarz uzna za właściwe, wykonywanie badań MR, USG i innych),
- poradę lekarza genetyka dla osób w okresie reprodukcyjnym.

## Zespół Li-Fraumeni

Zespół Li-Fraumeni (LFS) jest rzadko występującym schorzeniem dziedzicznym w przebiegu, którego istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów. Zespół ten jest wywołany mutacją w genie TP53, zlokalizowanym na chromosomie 17. Normalną rolą genu TP53 jest wytwarzanie białka regulującego wzrost i podział komórek. Zespół ten pojawia się zarówno u dziewczynek jak i u chłopców wszystkich ras, a charakteryzuje się występowaniem:

- nowotworów związanych z zespołem Li-Fraumeni u dzieci lub młodych dorosłych,
- młodszych w porównaniu do osób zdrowych w populacji ogólnej,
- wielu nowotworów w ciągu życia, określonych
- rodzajów nowotworów jak:
  - mięsaki tkanek miękkich,
  - osteosarcoma (guzy kości),
  - rak piersi,
  - nowotwór mózgu,
  - guzy kory nadnerczy,
  - ostre białaczki,

- innych, rzadziej występujących postaci nowotworów jak:
  - czerniak,
  - rak płuca, żołądka, okrężnicy, trzustki, przełyku i tarczycy, guzy
  - zarodkowe,
  - chłoniak.

W jaki sposób dziedziczy się zespół Li-Fraumeni?

Około 50 procent osób z zespołem Li-Fraumeni odziedziczyło zmienioną kopię genu TP53 od rodzica, który również ma zespół Li-Fraumeni. U pozostałych 50 procent osób, zespół Li-Fraumeni jest wynikiem rozwoju "nowej" mutacji w genie TP53. Osoby – nosiciele jednej zmienionej kopii genu TP53 mają 50 procent szans na przekazanie tej samej zmiany każdemu z swoich dzieci.

Kiedy należy podejrzewać zespół Li-Fraumeni? Jeśli:

- u Twojego dziecka stwierdzono nowotwór w młodszym niż spodziewanym wieku,
- wielu członków rodziny w dwóch lub więcej pokoleniach choruje z powodu nowotworu, zwłaszcza ze spektrum zespołu Li-Fraumeni,
- członkowie rodziny mieli dwa lub więcej nowotworów podczas życia,
- osoby w rodzinie chorują na rzadką postać raka

udaj się do Poradni Genetycznej celem porady i wykonania badań genetycznych.

**Pamiętaj!**

Wyniki badań genetycznych poza potwierdzeniem zespołu Li-Fraumeni u Twojego dziecka mogą dostarczyć ważnych informacji dla innych członków rodziny. Jeśli zostanie zidentyfikowana mutacja odpowiedzialna za zespół Li-Fraumeni, krewni pierwszego lub drugiego stopnia mogą zostać przebadani pod kątem tej samej zmiany genetycznej.

Zalecane badania profilaktyczne

Zalecenia dla osób z rodzin dotkniętych zespołem obejmują:

- coroczne kompleksowe badanie lekarskie u dzieci i dorosłych,
- badania przesiewowe w kierunku raka piersi u kobiet od wieku 25 lat,
- badania przesiewowe w kierunku raka jelita grubego od wieku 25 lat,
- porada lekarza genetyka dla osób w okresie reprodukcyjnym,
- unikanie radioterapii w celu zmniejszenia ryzyka wtórnych nowotworów wywołanych promieniowaniem.

## Zespół Beckwitha - Wiedemanna

Zespół Beckwitha-Wiedemanna (BWS - Beckwith - Wiedemann syndrome) jest zaburzeniem genetycznym, zwykle rozpoznawanym w momencie urodzenia. Zespół Beckwitha-Wiedemanna występuje u około 1 na 11 000 urodzeń, z taką samą częstościąu chłopców oraz dziewcząt i wywołany jest zmianami w metylacji i ekspresji jednego lub więcej genów w regionie chromosomu 11. Inne zmiany mogą obejmować delecje (brakujący materiał genetyczny), duplikacje (dodatkowy materiał genetyczny), translokacje (geny w niewłaściwym miejscu) i inwersje (zmieniony materiał genetyczny).

Cechy zespołu Beckwitha - Wiedemanna obejmują:

- dużą masę urodzeniową (makrosomia),
- przerost jednej strony lub jednej części ciała (hemihypertrophia / hemihyperplasia),
- powiększony język (makroglossia),
- niski poziom cukru we krwi (hipoglikemia) w okresie noworodkowym, a czasem długotrwała hipoglikemia (z powodu hiperinsulinizmu),
- wady w ścianie brzusznej takie jak przepuklina pępkowa lub przepuklina pachwinowa,
- powiększone narządy jamy brzusznej, takie jak nerki, wątroba i trzustka,
- zmarszczki płatka ucha lub za uchem,
- zwiększone ryzyko zachorowania na niektóre nowotwory w dzieciństwie.

Przyczyny i ryzyko wystąpienia zespołu Beckwitha - Wiedemanna

- w 85% przypadków zespół Beckwitha-Wiedemanna występuje przypadkowo i bez rodzinnej historii choroby,
- osoby ze sporadycznym zespołem Beckwitha-Wiedemanna i izolowanym połowicznym przerostem ciała prawdopodobnie nie przełożą choroby swoim dzieciom,
- rodzice dzieci ze sporadycznym zespołem Beckwitha-Wiedemanna lub izolowaną hemihipertrofią nie są narażeni na zwiększone ryzyko posiadania innych dzieci z tym zespołem,
- u około 15% pacjentów z zespołem Beckwitha-Wiedemanna choroba może być przekazywana z rodziców na dzieci,
- w takich przypadkach istnieje 50% szans, że rodzic dotknięty chorobą Beckwitha - Wiedemanna lub będący nosicielem przeniesie nieprawidłowość genetyczną na dziecko,
- większość przypadków dziedzicznych zespołu Beckwitha-Wiedemanna wiąże się z mutacją w genie CDKN1C zlokalizowanym na chromosomie 11.



Rysunek: Dziecko z większą jedną dłonią i ręką.

### Pamiętaj!

- przerost połowiczny ciała może występować jako izolowana cecha zespołu Beckwitha - Wiedemanna,
- wszystkie dzieci z przerostem połowicznym ciała powinny mieć poradę lekarzagenetyka w celu ustalenia prawidłowej diagnozy,
- badania genetyczne mogą również pomóc w:
  - ustaleniu, czy i w jaki sposób te zaburzenia występują w rodzinie,
  - dostarczeniu informacji o szansie wystąpienia zespołu u innych dzieci,
- prawidłowy wynik badania genetycznego nie wyklucza rozpoznania zespołu Beckwitha - Wiedemanna - zaleca się wówczas wykonanie badań z innej tkanki niż krew.

Dzieci z zespołem Beckwitha - Wiedemanna i izolowanym przerostem połowicznym ciała mają zwiększone ryzyko zachorowania na niektóre nowotwory w dzieciństwie. Ryzyko zachorowania szacuje się na około 10 procent. Nowotwory występujące u dzieci z zespołem Beckwitha - Wiedemanna i izolowanym przerostem połowicznym ciała to:

- guz Wilmsa (nowotwór nerki); 95% guzów Wilmsa występuje u pacjentów z zespołem Beckwitha - Wiedemanna do 7 roku życia dziecka,
- hepatoblastoma (nowotwór wątroby), zwykle rozwija się przed 2 rokiem życia dziecka,
- rak kory nadnerczy, zwykle rozwija się przed 2 rokiem życia dziecka, neuroblastoma
- (zwojak zarodkowy),
- mięsak prążkowanokomórkowy (guz tkanek miękkich).

## Zalecane badania profilaktyczne

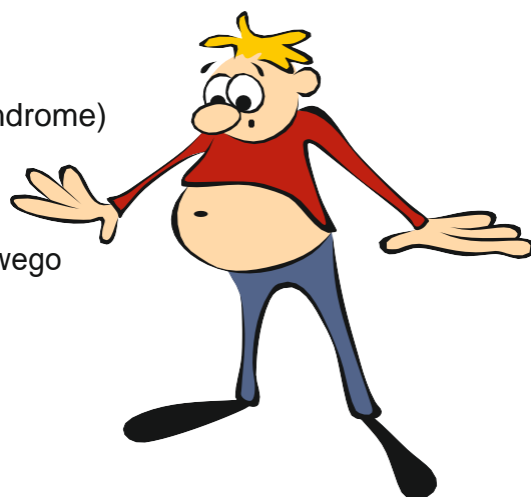
Zalecenia dla dzieci z zespołem Beckwitha - Wiedemanna lub izolowanym przerostem ciała obejmują:

- regularne badania przesiewowe w celu wczesnego wykrycia potencjalnych nowotworów:
  - USG jamy brzusznej należy wykonywać co trzy miesiące do ukończenia 8 lat,
  - do 4 roku życia badanie USG powinno obejmować obraz wątroby, nerek i innych narządów wewnętrznych jamy brzusznej,
  - pomiar stężenia alfa - fetoproteiny we krwi (AFP) należy wykonywać co trzy miesiące, aż do ukończenia przez dziecko 4 lat,
- niektóre dzieci z zespołem Beckwitha - Wiedemanna lub izolowanym przerostem połowiczym ciała mogą potrzebować leczenia przez innych lekarzy specjalistów
  - terapii chorób nowotworowych,
  - leczenia ortopedycznego (przy dużych różnicach w długości kończyn),
  - leczenia chirurgii plastycznej u dzieci z powiększonym językiem, zwłaszcza przy problemach z karmieniem, mową i snem,
  - leczenia endokrynologicznego hipoglikemii,
  - porady lekarza genetyka dla osób w okresie reprodukcyjnym.

### Zespoły WT1 związane z guzem Wilmsa

Zespoły WT1 związane z guzem Wilmsa stanowią grupę dziedzicznych zaburzeń wywołanych przez zmiany w genie WT1. Pacjenci z tymi zespołami mają większe ryzyko rozwoju złośliwego guza nerki WT1 znanego jako guz Wilmsa.

- zespół WAGR
- zespół Denys - Drash (DDS - Denys - Drash syndrome)
- zespół Frasier (FS - Frasier syndrome)
- zespół nieprawidłowości układu moczowo - płciowego



Rysunek: Chłopiec z dużym brzuszkiem.

Zalecenia dla dzieci z zespołami WT1 związanymi z guzem Wilmsa obejmują:

- regularne badania przesiewowe w celu wczesnego wykrycia potencjalnego guza:
  - USG jamy brzusznej należy wykonywać co trzy miesiące do ukończenia 8 lat,
  - do 4 roku życia badanie USG powinno obejmować obraz wątroby, nerek i innych narządów wewnętrznych jamy brzusznej,
- niektóre dzieci z zespołami WT1 związanymi z guzem Wilmsa mogą potrzebować leczenia przez innych lekarzy specjalistów celem:
  - leczenia endokrynologicznego,
  - leczenia urologicznego,
  - leczenia nefrologicznego,
  - leczenia neurologicznego,
  - leczenia psychologicznego,
  - porady lekarza genetyka dla osób w okresie reprodukcyjnym.

## Zespół Downa

Zespół Downa to zespół wad wrodzonych spowodowany obecnością dodatkowego fragmentu lub całego chromosomu 21. Częstość zespołu Downa szacuje się na 1 przypadek na 800 - 1000 żywych urodzeń.

Zespół Downa charakteryzuje się szeregiem cech, spośród których najczęstsze to:

- umiarkowane małowłowie,
- krótka szyja,
- płaski profil twarzy,
- mongoidalne ustawienie skośnych, wąskich szpar powiekowych, zmarszczka
- nakątna w obrębie kątów nosa,
- nisko osadzone, skośne, szeroko rozstawione oczy,
- zez, oczopląs, zaburzenia refrakcji, wrodzona zaćma, atrezja przewodu łzowego, mały,
- krótki nos z szeroką nasadą,
- osłabione napięcie mięśniowe,
- wystający język,
- nisko osadzone, małe małżowiny uszne,

- zaburzenia słuchu,
- niedorozwój umysłowy,
- pojedyncza bruzda dłoni, nazwana też bruzdą małpią,
- wrodzone wady serca, przewodu pokarmowego, układu kostnego i moczowopłciowego,
- niedoczynność tarczycy,
- zaburzenia odporności.
  
- zaburzenia słuchu,
- niedorozwój umysłowy,
- pojedyncza bruzda dłoni, nazwana też bruzdą małpią,
- wrodzone wady serca, przewodu pokarmowego, układu kostnego i moczowopłciowego,
- niedoczynność tarczycy,
- zaburzenia odporności.



Rysunek: Dziecko z cechami zespołu Downa (mongoidalne ustawienie szpar powiekowych) nosi okulary.

U wielu dzieci z zespołem Downa:

- obserwowane są nieprawidłowości w produkcji komórek krwi,
- chociaż białaczka rozwija się tylko u mniejszości z tych dzieci, ryzyko rozwoju białaczki u dziecka z zespołem Downa jest znacznie większe niż u zdrowych dzieci,
- dzieci z zespołem Downa mają 150-krotnie zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej białaczki szpikowej i 30-krotnie podwyższone ryzyko wystąpienia ostrej białaczki limfoblastycznej,
- u około 8-10% noworodków z zespołem Downa występuje przejściowe zaburzenie mieloproliferacyjne (TMD - transient myeloproliferative disorder), zaburzenie to spontanicznie ustępuje w około 70% przypadków, ale w 30% pozostałych przechodzi do ostrej białaczki.

Zalecane badania profilaktyczne

Zalecenia dla dzieci z zespołem Downa obejmują regularne badania morfologii krwi co 2-3 miesiące do 5 roku życia. Niektóre dzieci z zespołem Downa mogą potrzebować leczenia przez innych lekarzy specjalistów celem:

- leczenia endokrynologicznego,
- leczenia urologicznego,
- leczenia nefrologicznego,
- leczenia neurologicznego,
- leczenia psychologicznego,
- porady lekarza genetyka.

## Wrodzony zespół niedoboru naprawy (CMMRD) i Zespół Lyncha

Wrodzony zespół niedoboru naprawy (CMMRD - Constitutional Mismatch Repair Deficiency) to rzadkie schorzenie, związane z mutacją w obrębie genów MLH1, MSH2, MSH6 lub PMS2 i rzadko w genie EPCAM.

W zespole tym dziecko ma bardzo duże szanse rozwinąć: nowotwór

- mózgu,
- chłoniaka limfoblastycznego,
- białaczkę,
- polipy i nowotwory w przewodzie pokarmowym,
- nowotwory w żeńskich narządach rozrodczych w macicy i jajnikach.

Jeśli u Twojego dziecka występują:

- zmiany skórne, na przykład plamy typu "cafe au lait" (płaskie, brązowe obszary na skórze) lub plamy skóry, które są jaśniejsze niż ogólny odcień skóry,
- zespół zaburzeń odporności,
- niedobór immunoglobuliny typu A,
- więcej niż jeden nowotwór

udaj się do Poradni Genetycznej celem porady i wykonania badań genetycznych.

Co powinniśmy wiedzieć o zespołach CMMRD i Lyncha?

- Większość dzieci z CMMRD dziedziczy mutacje genów MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 i EPCAM od swoich rodziców.
- Rodzice dziecka z zespołem CMMRD mają 25% szansy na posiadanie kolejnego dziecka z tym samym zespołem.
- W zespole CMMRD mutacje zachodzą na obu allelach genów (mutacja homozygotyczna).
- Dla osób z zespołem CMMRD dokładne ryzyko zachorowania na nowotwór nie jest obecnie znane - oczekuje się, że będzie ono bardzo wysokie.
- Ponieważ zespół CMMRD może wywoływać wiele różnych nowotworów, trudno jest przewidzieć, jaki rodzaj raka i kiedy rozwinie się u dziecka z tym zespołem.

Zalecenia terapeutyczne i postępowania dla dzieci z zespołem CMMRD i Lyncha obejmują:

- pełne badanie fizykalne przez lekarza co 6 miesięcy,
- badanie przesiewowe przewodu pokarmowego, w tym kolonoskopia, gastroscopia w celu poszukiwania i usuwania polipów oraz wykrywania raka okrężnicy co 12 miesięcy,
- badanie MR mózgu co 12 miesięcy,
- obrazowanie jamy brzusznej (USG, MR) co 6 miesięcy,
- obrazowanie klatki piersiowej (MR) co 12 miesięcy,
- wykonanie morfologii krwi co 6 miesięcy,
- kobiety z zespołem Lyncha mogą rozważyć co 6 miesięcy wykonywanie badania ginekologicznego,
- zdrowe odżywianie z dużą ilością owoców i warzyw, unikanie
- palenia lub używania produktów tytoniowych,
- ograniczenie nasłonecznienia,
- stosowanie kremów przeciwsłonecznych i odzieży ochronnej (długie rękawy, kapelusz) na słońcu,
- unikanie narażenia na promieniowanie, jeśli to możliwe, poradę
- lekarza genetyka dla osób w okresie reprodukcyjnym.

Osoby z zespołem CMMRD i zespołem Lyncha powinny uważnie obserwować ogólne objawy, które mogą sygnalizować rozwój nowotworu, takie jak:

- niewyjaśniona utrata masy ciała,
- zmęczenie,
- gorączka, o niewyjaśnionej etiologii, która nie znika, nocne
- poty,
- utrata apetytu,
- bóle głowy, wymioty, zaburzenia widzenia, które nie ustępują,
- powiększone węzły chłonne,

- W zespole Lyncha mutacja dotyczy jednego allelu genu (mutacja heterozygotyczna).
- Zespół Lyncha znany jest jako dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością.
- Osoby z zespołem Lyncha są bardziej podatne na rozwój polipów jelita grubego i niektórych rodzajów raka, takich jak rak jelita grubego, macicy, jajnika i jelita cienkiego; chorują najczęściej jako dorośli.
- problemy z oddychaniem,
- krew w stolcu,
- ból w jamie brzusznej.

### Zespół von Hippel - Lindau (VHL)

Zespół von Hippel - Lindau (VHL) jest chorobą dziedziczną wywołaną mutacją w genie VHL, który znajduje się na chromosomie 3. Białko kodowane przez gen VHL jest odpowiedzialne za podziały i śmierć komórki, a także odgrywa kluczową rolę w regulacji rozwoju naczyń krwionośnych.

Co powinniśmy wiedzieć o zespole von Hippel - Lindau?

- około 80% pacjentów z zespołem von Hippel-Lindau dziedziczy zmienioną kopię genu VHL od rodzica, który również ma zespół Von Hippel-Lindau,
- u pozostałych 20% pacjentów zespół Von Hippel-Lindau wynika z rozwoju "nowej" mutacji w genie VHL, w tym przypadku osoby dotknięte chorobą będą pierwszymi w swojej rodzinie, które niosą tę zmianę genetyczną,
- osoby z mutacją genu VHL mają 50% szansy na przeniesienie tej samej zmiany na każde z jej dzieci,
- dzieci, które odziedziczyły zmienioną kopię genu, będą miały zespół von Hippel-Lindau i będą narażone na ryzyko rozwoju nowotworów związanych z tym zespołem,
- Zespół VHL charakteryzującą się obecnością łagodnych i złośliwych nowotworów, w tym:

- hemangioblastoma (łagodne guzy naczyń krwionośnych) umiejscowione w rdzeniu kręgowym, mózgu i siatkówce oka,
- pheochromocytoma (guzy nadnerczy),
- gruczolaków i raków oraz torbieli trzustki,
- torbieli i raka nerki,
- łagodnych guzów torbielowatych w męskim i żeńskim układzie rozrodczym.

Jeśli u Twojego dziecka:

- stwierdzono rodzinną historię zespołu von Hippel - Lindau, wystąpiły zmiany:
  - hemangioblastoma mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki,
  - hemangioblastoma i torbiel nerki lub trzustki lub rak nerki,
  - guz chromochłonny nadnerczy (pheochromocytoma),
  - guz neuroendokryny trzustki

udaj się do Poradni Genetycznej celem porady i wykonania badań genetycznych.

Pamiętaj!

Wyniki badań genetycznych poza potwierdzeniem zespołu von Hippel-Lindau u Twojego dziecka mogą dostarczyć ważnych informacji dla innych członków rodziny. Jeśli zostanie zidentyfikowana mutacja odpowiedzialna za zespół von Hippel-Lindau, krewni pierwszego lub drugiego stopnia mogą zostać przebadani pod kątem tej samej zmiany genetycznej.

#### Zalecane badania profilaktyczne

Wiele guzów związanych z zespołem von Hippel-Lindau jest łagodnych, należy je uważnie obserwować lub leczyć, ponieważ ich wzrost może powodować inne problemy.

Na przykład hemangioblastoma siatkówki może prowadzić do utraty wzroku, a guzy chromochłonne mogą powodować wysokie ciśnienie krwi. Wykazano, że regularne badania przesiewowe i odpowiednie postępowanie terapeutyczne (zabiegi) zmniejszają śmiertelność i zachorowalność z tego powodu.

Zalecany protokół postępowania terapeutycznego i badań przesiewowych dla pacjentów z zespołem von Hippel-Lindau obejmuje:

- coroczne kompletne badanie fizykalne,
- coroczne monitorowanie ciśnienia tętniczego i pomiar metoksykatecholamin w osoczu rozpoczynając w wieku 5 lat (dla osób z pozytywnym wywiadem rodzinnym guza chromochłonnego),
- coroczne badania okulistyczne, rozpoczynając w wieku 5 lat (dla osób z pozytywnym wywiadem rodzinnym guza chromochłonnego), aby wykluczyć obecność hemangioblastoma siatkówki,
- jeśli istnieje podejrzenie hemangioblastoma, częstotliwość badań okulistycznych powinna być zwiększona,
- coroczna ocena MR brzucha i miednicy począwszy od wieku 8-11 lat (dla osób z pozytywnym wywiadem rodzinnym guza chromochłonnego),
- ocena audiologiczna dla osób z rozpoznany problemem słuchu,
- coroczne MR mózgu i kręgosłupa począwszy od początku dojrzewania (wiek około 11 lat) oraz przed i po ciąży,
- unikanie stosowania wyrobów tytoniowych, które zwiększają ryzyko wystąpienia raka nerki,
- poradę lekarza genetyka dla osób w okresie reprodukcyjnym.

### Zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (MEN1)

Zespół MEN1 jest chorobą genetyczną, wywołaną mutacją w genie MEN1 (multiple endocrine neoplasia), który znajduje się na chromosomie 11. Występuje u około 1 na 30 000 osób. Białko kodowane przez gen MEN1 uczestniczy w procesie dzielenia się i śmierci komórek, a także odgrywa zasadniczą rolę w regulacji replikacji i naprawy DNA.

W przebiegu zespołu MEN1 jest podwyższone ryzyko wystąpienia łagodnych złośliwych guzów:

- endokrynnych:
  - przytarczyc,
  - przysadki mózgowej,
  - żołądka, jelit lub trzustki,
  - nadnerczy,

- nieendokrynnych:
  - angiofibroma twarzy,
  - lipoma (łagodne guzy tkanki tłuszczowej),
  - oponiaki i wyściółczaki (guzy mózgu),
  - leiomyoma (łagodne guzy mięśni gładkich).

W jaki sposób dziedziczy się zespół MEN1?

- Około 90% pacjentów z MEN1 dziedziczy zmienioną kopię genu MEN1 od rodzica, który również ma MEN1.
- U pozostałych 10% pacjentów z MEN1 choroba wynika z "nowej" mutacji w genie MEN1.
- U tych pacjentów, osoby dotknięte chorobą będą pierwszymi w swojej rodzinie, które niosą tę zmianę genetyczną.
- Osoba z mutacją w jednej kopii genu MEN1 ma 50% szansę na przekazanie zmiany na swoje dzieci.
- Dzieci, które odziedziczyły zmienioną kopię genu, będą miały MEN1 i będą narażone na ryzyko rozwoju zmian związanych z tym zespołem.
- Ocenia się, że 80-90% osób z rozpoznaniem rodzinnego MEN1 będzie miało wykrywalną mutację w genie MEN1.
- Niepowodzenie w identyfikacji zmiany w genie MEN1 nie wyklucza klinicznej diagnozy MEN1.

Jeśli u Twojego dziecka stwierdzono:

- guz przytarczyc,
- guz przysadki,
- nowotwór żołądka, jelit lub trzustki

udaj się do Poradni Genetycznej celem porady i wykonania badań genetycznych.

Wyniki badań genetycznych poza potwierdzeniem zespołu MEN1 u Twojego dziecka mogą dostarczyć ważnych informacji dla innych członków rodziny. Jeśli zostanie zidentyfikowana mutacja odpowiedzialna za zespół MEN1, krewni pierwszego lub drugiego stopnia mogą zostać przebadani pod kątem tej samej zmiany genetycznej.

#### ■ Zalecane badania profilaktyczne

Osoby z MEN1 są bardziej narażone na rozwój nowotworów endokrynych i nieendokrynych. Guzy te są często łagodne, jednak mogą wymagać usunięcia lub leczenia, ponieważ mogą powodować objawy wynikające z ucisku na pobliskie narządy lub wskutek nadmiernego wydzielania hormonów (u blisko 100% pacjentów z guzami przytarczyc występuje nadczynność przytarczyc po 50 roku życia).

W niektórych przypadkach nowotwory związane z MEN1 złośliwieją - u około 10% osób z MEN1 rozwijają się rakowiaki oraz guzy przewodu pokarmowego, typu gastrinoma.

Wytyczne dotyczące postępowania u osób z zespołem MEN1 obejmują:

- coroczne badania oceny poziomu wapnia, parathormonu, gastryny i prolaktyny,
- dodatkowe badania obrazowe, takie jak USG, KT lub MR w kierunku rakowiaka, guzów trzustki, przysadki,
- unikanie palenia papierosów,
- zalecenia dotyczące badań przesiewowych mogą rozpocząć się już w wieku 5 lat dla dzieci zagrożonych MEN1,
- poradę lekarza genetyka dla osób w okresie reprodukcyjnym.

## Zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (MEN2)

MEN2 (multiple endocrine neoplasia) jest dziedzicznym zespołem nowotworowym, dotyczącym około 1 na 35 000 osób, wywołanym mutacją w genie RET zlokalizowanym na chromosomie 10. Prawdziwe rozpowszechnienie MEN2 jest prawdopodobnie niedoszacowane, ponieważ choroba może nie być rozpoznawana u niektórych osób.

Ważne jest wczesne rozpoznanie tego dziedzicznego zespołu nowotworowego, ponieważ często wiąże się ono z wysokim ryzykiem wystąpienia nowotworów, które mogą wystąpić w młodszy niż w spodziewanym wieku.

MEN2 obejmuje dwa podtypy, które różnią się mutacją w genie RET, rodzajem nowotworu, i wieku jego wystąpienia:

### ■ MEN2A

- osoby z MEN2A mają zwiększone ryzyko raka rdzeniastego tarczycy, guza chromochłonnego (guza nadnerczy) i pierwotnej nadczynności przytarczyc,
- wszystkie guzy mogą rozwinąć się w dzieciństwie, jednak najczęściej pheochromocytoma i nadczynność przytarczyc występują w okresie dorosłości.

### ■ MEN2B

- osoby z MEN2B obserwowane są rzadziej niż z MEN2A,
- przebieg raka rdzeniastego tarczycy może być wysoce agresywny - występuje w młodszy wieku, zazwyczaj rozwija się w okresie niemowlęcym lub we wczesnym dzieciństwie,
- 50% dzieci rozwija guz chromochłonny nadnerczy,
- częste występowanie ganglioneuroma przewodu pokarmowego.

W jaki sposób dziedziczy się zespół MEN2?

- około 95% osób z MEN2A odziedziczyło mutację po rodzicach,
- 5% osób z MEN2B jest pierwszym w swojej rodzinie, u którego zdiagnozowano chorobę, osoby z zespołem MEN2 mają 50% szansy na przeniesienie tej samej zmiany genetycznej na każde z ich przyszłych dzieci,
- większość dzieci, które odziedziczyły zmieniony gen RET, rodzi się i rozwija normalnie, ale istnieje większe ryzyko rozwoju łagodnych lub złośliwych nowotworów endokrynnych w ciągu ich życia,
- nie wszyscy pacjenci z MEN2 mają wykrywalną zmianę w genie RET - brak identyfikacji zmiany w genie RET nie wyklucza diagnozy MEN2.

Jeśli u Twojego dziecka występuje:

- rak rdzeniasty tarczycy,
- cechy nadczynności przytarczyc:
  - zmęczenie,
  - osłabienie,
  - dezorientacja,
  - zwiększone oddawanie moczu,
  - nudności,
  - zmniejszenie apetytu,
  - zaparcia,
  - nieprawidłowy rytm serca,
  - ból kości,
  - kamica nerkowa,
- objawy guza chromochłonnego:
  - bóle głowy,
  - uderzenia gorąca,
  - nadmierne pocenie się,
  - zwiększona częstotliwość bicia serca (kołatanie serca),
  - drżenia,
  - nudności,
  - osłabienie,
  - lęk,
- niezdolność do wytwarzania łez,
- zmniejszone napięcie mięśniowe,



Rysunek: Zmęczone dziecko siedzi z misiem na podłodze.



Rysunek: Dziecko leży w łóżku i obficie się poci.



Rysunek: Dziecko ze zmartwioną miną trzyma się za bolące kolano i plecy.

- zaburzenia takie jak:
  - długa wąska twarz,
  - smukły kształt ciała (może być niski wzrost),
  - guzki na ustach, na języku lub wewnętrznych policzkach jamy ustnej (nerwiaki błony śluzowej),
  - skolioza

udaj się do Poradni Genetycznej celem porady i wykonania badań genetycznych.

Pamiętaj!

Wyniki badań genetycznych poza potwierdzeniem zespołu MEN2 u Twojego dziecka mogą dostarczyć ważnych informacji dla innych członków rodziny. Jeśli zostanie zidentyfikowana mutacja odpowiedzialna za zespół MEN2, krewni pierwszego lub drugiego stopnia mogą zostać przebadani pod kątem tej samej zmiany genetycznej. Określenie rodzaju mutacji pomoże lekarzom lepiej przewidzieć przebieg choroby u Twojego dziecka, w tym ryzyko rozwoju raka rdzeniastego tarczycy, nadczynności przytarczyc i guza chromochłonnego, a także dostosować plany leczenia i długoterminowe monitorowanie.

#### Zalecane badania profilaktyczne

Ponieważ wiele objawów MEN2 nie jest widocznych aż do osiągnięcia wieku dorosłego, badania przesiewowe pod kątem powiązanych guzów mają kluczowe znaczenie dla optymalizacji zdrowia pacjenta. Ocena przez specjalistę jest niezbędna do prawidłowej diagnozy i leczenia, w tym do ustalenia, kiedy należy rozważyć leczenie chirurgiczne.

Pamiętaj!

- Choć nie ma lekarstwa na MEN2, istnieją możliwości zminimalizowania objawów i zmniejszenia ryzyka wystąpienia niektórych nowotworów u dziecka.
- Wczesne i regularne badania przesiewowe są najważniejszą drogą pozwalającą pacjentom z MEN2 prowadzić zdrowe życie.

Wytyczne dotyczące postępowania u osób z zespołem MEN2 obejmują: coroczne

- USG tarczycy i przytarczyc oraz USG jamy brzusznej,
- coroczne badanie krwi w celu oceny stężenia białek związanych z rakiem rdzeniastym tarczycy (kalcytonina i antygen rakowo-łożyskowy - CEA) co 3-6 miesięcy,

- coroczne badanie poziomów hormonów związanych z nadprodukcją adrenaliny we krwi lub moczu (metanefryny) co 3-6 miesięcy,
- zalecenia dotyczące badań przesiewowych mogą rozpocząć się już w wieku 5 lat dladzieci zagrożonych MEN2,
- wyprzedzające usunięcie tarczycy u osób z potwierdzonym zespołem MEN2, usunięcie przytarczyc przy cechach ich nadczynności,
- usunięcie nadnerczy z guzem pheochromocytoma, opiekę endokrynologiczną, kardiologiczną, suplementację witaminą D i preparatami wapnia,
- poradę lekarza genetyka dla osób w okresie reprodukcyjnym.

## Rodzinnie występująca neuroblastoma

Neuroblastoma (NBL) to nowotwór rozwijający się z komórek nerwowych, który dotyka głównie niemowlęta i małe dzieci. Neuroblastoma najczęściej rozwija się jako zmiana w jamie brzusznej w nadnerczach lub jako guz przykręgosłupowy mogący się umiejscawiać w różnych miejscach od podstawy czaszki aż do miednicy. Większość przypadków neuroblastoma występuje sporadycznie, jednak w 1-2% przypadków podatność na rozwój neuroblastoma może być dziedziczna.

Dzieci z rodzinnie występującym neuroblastoma:

- mają większą częstość występowania wielu pierwotnych guzów,
- są diagnozowane w młodszym wieku niż dzieci ze sporadyczną postacią choroby.

Predyspozycja do neuroblastoma rodzinnie występującej jest spowodowana przez mutacje w genie:

- kinazy ALK, umiejscowionym na chromosomie 2 (blisko 90% postaci),
- PHOX2B zlokalizowanym na chromosomie 4 (z równoczesnym występowaniem choroby Hirschsprunga oraz wrodzonego zespołu centralnej hipowentylacji (CCHS - *congenital central hypoventilation syndrome* "kłątwa Ondyny").

Osoby ze zmienionym genem ALK lub PHOX2B są narażone na zwiększone ryzyko rozwoju neuroblastoma. Ryzyko powstania guza jest najwyższe w okresie niemowlęcym i zmniejsza się w późnym dzieciństwie. Uważa się, że u około 50-60 procent osób ze zmianą w genie ALK rozwinię się neuroblastoma. Brak jest informacji na temat ryzyka wystąpienia raka u osób dorosłych, u których występuje mutacja ALK lub PHOX2B. Doroślinosiciele mogą mieć zwiększone ryzyko rozwoju guzów w późniejszym życiu, w tym szczególnie raka płuc, tak jak ma to miejsce w przypadku innych rodzinnie występujących zespołów nowotworowych.

Zalecane badania profilaktyczne:

Aktualnie nie ma ustalonych wytycznych dotyczących badań przesiewowych w kierunku nowotworów u dzieci z mutacją ALK lub PHOX2B, ale zaleca się:

- USG brzucha i pomiar stężenia metabolitów katecholamin w moczu co 1-2 miesiące u niemowląt w wieku do 1 roku,
- USG jamy brzusznej i pomiar poziomu metabolitów katecholamin w moczu co 3-4 miesiące u dzieci w wieku od 1 do 10 lat,
- poradę lekarza genetyka dla osób w okresie reprodukcyjnym.

## Zespół DICER1

Zespół DICER1 jest zaburzeniem genetycznym związanym ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów głównie w płucach, nerkach, jajnikach i tarczycy.

W zespole DICER1:

- występuje mutacja genu DICER1,
- mutacja ta jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący, co oznacza, że osoba niosąca mutację genu DICER1 ma 50% szansy na przekazanie tej zmiany na każde z przyszłych dzieci,
- dzieci, które odziedziczyły zmienioną kopię genu, mają zespół DICER1, jednak nie wszystkie rozwiną guzy typowo związane z zespołem, 80% pacjentów z zespołem DICER1 dziedziczy zmutowaną kopię genu DICER1 od rodzica,
- u 20% pacjentów zespół DICER1 wynika z pojawienia się "nowej" mutacji w genie DICER1, osoby te będą pierwszymi w swojej rodzinie, które będą nosicielami zmutowanego genu, a każde z ich przyszłych dzieci będzie mieć 50% szans na odziedziczenie tej samej zmiany genetycznej.

U osób z zespołem DICER1 występuje zwiększone ryzyko rozwoju:

- pleuropulmonary blastoma, to torbielowaty guz płuc, często diagnozowany w momencie narodzin lub w ciągu pierwszych kilku miesięcy życia (guz ten rzadko rozwija się po ukończeniu 7 roku życia),
- pleuropulmonary blastoma jest najczęstszym rodzajem guza związanego z mutacją genu DICER1,
- wola wieloguzkowata, a rzadziej raka tarczycy,
- nefroma (torbielowaty guz łagodny nerki),
- guza Wilmsa,
- raka anaplastycznego nerki,

- guzów jajnika,
- mięsaka prążkowanokomórkowego szyjki macicy (rzadziej o innym umiejscowieniu), nowotworów
- mózgu (pineoblastoma i blastoma przysadki mózgowej).

Kiedy należy podejrzewać zespół DICER1?

Jeśli:

- u Twojego dziecka wykryto pleuropulmonary blastoma, wole wieloguzkowe tarczycy, nefroma, guz jajnika z komórek Sertoli - Leydiga lub guz mózgu (pineoblastoma lub blastoma przysadki mózgowej),
- inny członek rodziny ma zdiagnozowany któryś z wyżej wymienionych typów nowotworów

udaj się do Poradni Genetycznej celem porady i wykonania badań genetycznych.

Zalecane badania profilaktyczne

W przypadku pacjentów z zespołem DICER1 badania kontrolne powinny obejmować:

- obrazowanie klatki piersiowej:
  - TK klatki piersiowej należy wykonać, gdy dziecko ma 3-6 miesięcy, jeśli wyniki są prawidłowe, należy wykonać drugie badania TK klatki piersiowej w wieku do 3 lat,
  - dodatkowo należy wykonywać prześwietlenie klatki piersiowej co sześć miesięcy, aż do ukończenia przez dziecko 8 lat; następnie co 12 miesięcy do wieku 12 lat,
- badanie USG tarczycy:
  - pierwsze badanie należy wykonać przed ukończeniem 8 roku życia,
  - jeśli wstępne badanie USG jest prawidłowe, kolejne badania USG tarczycy należy wykonywać co dwa lata,
  - w przypadku pacjentów leczonych chemioterapią USG tarczycy należy wykonywać co roku przez pierwsze pięć lat po leczeniu, a następnie co dwa lata, jeśli USG jest prawidłowe,
- USG nerek należy wykonywać co sześć miesięcy do ukończenia 8 lat; następnie co 12 miesięcy do wieku 12 lat,
- USG miednicy należy wykonywać raz lub dwa razy w roku, poczynając od wczesnego dzieciństwa i kontynuując zwykle do wieku 40 lat,
- badanie MR mózgu wykonuje się, jeśli u dziecka występują:

- bóle głowy,
- wymioty,
- osłabienie lub podwójne widzenie,
- trudności z patrzeniem w górę,
- wczesne dojrzewanie płciowe, zespół Cushinga,



Rysunek: Dziecko zasłania usta z powodu mdłości i wymiotów.

- obrazowanie głowy i szyi wykonuje się, jeśli dziecko ma niedrożność nosa, poradę
- lekarza genetyka dla osób w okresie reprodukcyjnym.

## Rodzinna polipowatość gruczolakowata

Rodzinna polipowatość gruczolakowata (ang. Familial adenomatous polyposis, FAP) jest dziedzicznym zespołem predyspozycji do wystąpienia raka spowodowanym mutacją w genie APC zlokalizowanym na 5 chromosomie. FAP dotyczy jednakowo mężczyzn i kobiet, a jego częstość występowania wynosi od 1 na 7 000 do 1 na 22 000 osób.

Dla zespołu FAP charakterystyczne jest:

- występowanie polipów żołądkowo-jelitowych w jelicie cienkim i grubym,
- w przypadku braku leczenia wystąpienie w prawie 100% przypadków raka okrężnicy przed 40 rokiem życia,
- wyższe ryzyko zachorowania przez całe życie na raka jelita cienkiego, tarczycy, wątroby, trzustki, mózgu, pęcherzyka żółciowego i żołądka.

Oprócz “klasycznego” zespołu FAP istnieje kilka powiązanych zespołów:

- zespół Gardnera, który charakteryzuje się:
  - obecnością wielu polipów żołądkowo - jelitowych, rozpoczynających się średniow wieku 16 lat,
  - występowaniem innych zmian, takich jak kostniaki (guzy kości), nieprawidłowości zębowe, guzy tkanek miękkich i wrodzony przerost nabłonka barwnikowego siatkówki.

- zespół Turcot, który charakteryzuje się:
  - obecnością wielu polipów żołądkowo - jelitowych,
  - występowaniem innych zmian, takich jak guzy mózgu (medulloblastoma).

Jeśli u Twojego dziecka występują:bóle

- brzucha,
- skurcze jelit,
- wymioty z krwią,
- krwawienie z odbytu

udaj się do lekarza gastroenterologa celem porady i wykonania badań gastrokopii i kolonoskopii.

W jaki sposób dziedziczy się zespół FAP?

Mutacja genu APC jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący, co oznacza, że osoba z mutacją genu APC ma 50% szansy na przekazanie tej samej zmiany na każde z przyszłych dzieci. Dzieci, które odziedziczyły zmienioną kopię genu, mają FAP i mają zwiększone ryzyko zachorowania na raka okrężnicy i inne cechy związane z zespołem FAP. Około 70% pacjentów z zespołem FAP dziedziczy zmienioną kopię genu APC od rodzica, który również ma FAP. U pozostałych 30% pacjentów zespół FAP wywołany jest pojawieniem się "nowej" mutacji w genie APC. Chociaż osoby te będą pierwszymi w swojej rodzinie, które będą nosicielami zmutowanego genu, każde z ich przyszłych dzieci będzie mieć 50% szans na odziedziczenie tej samej zmiany genetycznej.

Zalecane postępowanie terapeutyczne i badania profilaktyczne.

W przypadku pacjentów z zespołem FAP leczenie i badania kontrolne powinny obejmować:

- w przypadku większości osób z FAP leczenie będzie ostatecznie obejmować operację w celu usunięcia całości lub części okrężnicy, operacja ma na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka okrężnicy i jest zwykle wykonywana w wieku do 30 roku życia,
- coroczne badanie lekarskie przez lekarza,
- kolonoskopię lub/i gastrokopię w celu wykrycia polipów okrężnicy co 1-2 lata, począwszy od wieku 10-12 lat,
- zalecenia przesiewowe dotyczące nowotworów wątroby, trzustki:
  - USG jamy brzusznej co 3 miesiące od niemowlęctwa,
  - badanie stężenia alfa - fetoproteiny (AFP) w surowicy co trzy miesiące od niemowlęctwa do wieku 4-5 lat,

- coroczne badanie USG tarczycy, poczynając od późnych lat młodzieńczych,
- prowadzenie zdrowego trybu życia,
- unikanie używania tytoniu i nadmiernego spożywania alkoholu, utrzymywanie
- prawidłowej masy ciała,
- poradę lekarza genetyka dla osób w okresie reprodukcyjnym.

## Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH)

HLH (*hemophagocytic lymphohistiocytosis*) jest rzadkim zaburzeniem, w którym układ odpornościowy działa nieprawidłowo. W rezultacie dochodzi do uszkodzenia wątroby, śledziony, szpiku kostnego i mózgu. Bez leczenia HLH może prowadzić do ciężkiego uszkodzenia narządów i śmierci. HLH rozpoznaje się u mniej niż 1 na 50 000-100 000 dzieci rocznie, występuje równie często u chłopców i dziewcząt.

Istnieją dwa główne typy HLH:

- Pierwszy typ nazywany jest "rodzinnym" (lub pierwotnym) HLH. Jest to choroba dziedziczna, co oznacza, że może być przekazywana z pokolenia na pokolenie w rodzinie. Objawy rodzinnej HLH zwykle rozpoczynają się w ciągu kilku tygodni lub miesięcy po urodzeniu.
- Drugi typ nazywany jest "nabytym" (lub wtórnym) HLH. Ten typ zwykle występuje u starszych dzieci i dorosłych.

Niektóre z bardziej powszechnych objawów HLH to:

- częste, wysokie gorączki,
- powiększenie śledziony, wątroby lub węzłów chłonnych, łatwe
- siniaczenie lub krwawienie (niska liczba płytek krwi),
- błądź (niski poziom hemoglobiny),
- zmęczenie,
- bóle głowy, drażliwość lub inne zmiany neurologiczne.

Co jest przyczyną HLH?

- mutacje genów PRF1, UNC13D, STX11 i STXBP2,
- mutacje w tych genach stanowią około 60-70% rodzinnych przypadków HLH,
- w pozostałych 30-40% osób z rodzinną HLH nie zidentyfikowano mutacji określonych genów,
- rodzice dziecka z rodzinną HLH:
  - mają 25% szansę na posiadanie kolejnego dziecka z tą chorobą,
  - mają 50% szansę na posiadania dziecka, które jest nosicielem heterozygotycznej mutacji jednego z genów PRF1, UNC13D, STX11 lub STXBP2.

## Zalecane postępowanie terapeutyczne i badania profilaktyczne

W przypadku pacjentów z HLH leczenie i badania powinny obejmować:

- w każdym przypadku HLH należy dążyć do porady genetycznej i wykonania testów genetycznych celem potwierdzenia/wykluczenia mutacji w genach PRF1, UNC13D, STX11 lub STXBP2,
- po wstępnym leczeniu sterydami, chemioterapią i cyklosporyną dzieci z rodzinną HLH zwykle przechodzą allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych - daje to największą szansę na wyleczenie,
- w przypadku dzieci z nabytym HLH celem jest identyfikacja i leczenie podstawowej przyczyny (np. infekcji, nowotworu lub zaburzeń autoimmunologicznych), często z zastosowaniem sterydów i chemioterapii,
- poradę lekarza genetyka dla osób w okresie reprodukcyjnym.

## Retinoblastoma

Retinoblastoma jest rzadko występującym nowotworem oka u dzieci. Większość przypadków siatkówczaka (około 60%) obejmuje tylko jedno oko, ale u niektórych dzieci siatkówczak może występować obustronnie. Choroba występuje najczęściej u dzieci w wieku poniżej 4 lat i stanowi około 3 procent wszystkich nowotworów u dzieci w wieku od urodzenia do 18 lat. Średni wiek dzieci zdiagnozowanych z siatkówczakiem wynosi 18 miesięcy, chłopcy i dziewczęta są dotknięci w równym stopniu.

Jeśli zauważysz u Twojego dziecka:

- białą (leukocoria) lub czerwoną źrenicę zamiast normalnej czerni, zez,
- różnobarwne tęczówki, słabe
- widzenie

poproś swojego lekarza o konsultację okulistyczną.

Retinoblastoma może występować w jednej z dwóch postaci:

- dziedzicznej,
- niedziedzicznej, tzw. sporadycznej,

Około 40% pacjentów z retinoblastoma ma dziedziczną postać choroby, wywołaną mutacją genu RB1, który znajduje się na chromosomie 13.

W dziedzicznej postaci retinoblastoma:

- około 85-90% dzieci rozwija wiele guzów, które atakują oba oczy (obustronna choroba),
- pozostałe 10-15% pacjentów z dziedzicznym siatkówczakiem rozwija tylko jeden guz oka (choroba jednostronna),
- w ciągu pierwszych pięciu lat życia u prawie wszystkich dzieci, u których obecna jest mutacja w genie RB1, rozwinię się retinoblastoma,
- dzieci te mają również podwyższone ryzyko rozwinięcia się guzów w szyszynce, drugich pierwotnych nowotworów jak raka kości lub mięśni, w późniejszym okresie życia.

Jak dziedziczny jest siatkówczak rodzinie występujący?

- W 10-20 % przypadków siatkówczaka rodzinie występującego, dzieci dziedziczą zmianę w genie RB1 od chorego rodzica.
- W wielu przypadkach u dziecka rozwija się „dziedziczny” retinoblastoma w wyniku "nowej" mutacji genu RB1. Takie dziecko będzie pierwszą osobą w rodzinie, która ma dziedziczną postać siatkówczaka.
- Wszystkie dzieci z dziedzicznym siatkówczakiem mają 50% szansy na przekazanie zmiany w genie RB1 na każde z ich potomstwa.

Zalecane postępowanie terapeutyczne i badania profilaktyczne

W przypadku osób zagrożonych rozwojem retinoblastoma leczenie i badania powinny obejmować:

- badania okulistyczne prowadzone przez okulistę posiadającego wiedzę na temat siatkówczaka zaraz po urodzeniu, a następnie co trzy do czterech tygodni do wieku 1 roku, dalej co 3 miesiące do 5 roku życia,
- badanie MR mózgu co 6 miesięcy do 5 roku życia,
- badanie genetyczne celem określenia występowania mutacji w genie RB1.

Pamiętaj!

Wyniki badań genetycznych mutacji w genie RB1 mogą dostarczyć ważnych informacji dla innych członków rodziny. Znajomość specyficznej zmiany, która jest obecna u osoby chorej na siatkówczaka, pozwala innym członkom rodziny na badanie w celu ustalenia, czy również one są nosicielami mutacji w genie RB1.

Brak jest zaleceń dotyczących nadzoru starszych dzieci z dziedzicznym siatkówczakiem, u których występuje ryzyko rozwinięcia drugiego nowotworu złośliwego. Jednak zaleca się, aby osoby te:

- prowadziły zdrowy tryb życia,
- unikały używania produktów tytoniowych i nadmiernego nasłonecznienia,
- zachowały czujność w przypadku niewyjaśnionego bólu,
- uzyskały poradę lekarza genetyka dla osób w okresie reprodukcyjnym.

## Zespół predyspozycji do guzów typu rhabdoid

Nowotwory typu rhabdoid są agresywnymi nowotworami, które mogą występować sporadycznie lub jako część dziedzicznego zespołu nowotworowego znanego jako zespół predyspozycji do nowotworu typu rhabdoid (RTPS - Rhabdoid tumour Predisposition Syndrome), wywołanego mutacją w genie SMARCB1, zlokalizowanym na chromosomie 22. Nowotwory typu rhabdoid zwykle rozwijają się u niemowląt i małych dzieci, a najczęściej spotykanymi lokalizacjami jest mózg i nerka.

Osoby z zespołem RTPS:

- są narażone na zwiększone ryzyko rozwoju guzów typu schwannoma (łagodne guzy nerwów obwodowych),
- około 30-35% dzieci, u których zdiagnozowano nowotwór typu rhabdoid, ma zespół RTPS,
- dzieci z zespołem RTPS mają większą szansę na rozwój wielu guzów i częściej są diagnozowane w młodszym wieku niż dzieci z guzami rhabdoidalnymi.

W jaki sposób dziedziczy się RTPS?

- Niewielki odsetek osób z zespołem predyspozycji RTPS dziedziczy zmienioną kopię genu SMARCB1 od rodzica, który również nosi tę samą mutację genetyczną.
- W większości przypadków RTPS wynika z rozwoju "nowej" mutacji. Osoby te dotknięte chorobą będą pierwszymi w swojej rodzinie, którzy będą nosili tę zmianę genetyczną i mają 50% szansy na przeniesienie tej samej zmiany na każdą jej dzieci.
- Dzieci, które odziedziczyły zmienioną kopię genu SMARCB1, będą miały zespół RTPS i dlatego będą narażone na zwiększone ryzyko rozwinięcia się nowotworów typu rhabdoid i / lub schwannoma.

Pamiętaj!

Rozpoznanie zespołu RTPS należy rozważyć u każdej osoby z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku guzów rhabdoid i / lub schwannoma, zwłaszcza u osób z mnogimi pierwotnymi nowotworami. Poproś lekarza Twojego dziecka o skierowanie do Poradni Genetycznej celem konsultacji wykonania badań genetycznych.

Ataksja-teleangiektazja (AT) jest rzadkim dziedzicznym schorzeniem, występuje u jednego na 40 000 do 100 000 żywych urodzeń i dotyka w równym stopniu mężczyzn i kobiety wszystkich ras. Spowodowana jest mutacją w genie ATM zlokalizowanym na chromosomie 11. Białko kodowane przez gen ATM uczestniczy w regulacji podziałów i śmierci komórek oraz koordynuje naprawę DNA.

Zespół AT charakteryzuje się:

- obecnością postępującej ataksji mózdkowej (brak koordynacji),
- trudnością w poruszaniu oczami z boku na bok,
- nieprawidłowymi ruchami, takimi jak mimowolne ruchy rąk, nóg i twarzy oraz powolne ruchy rąk, stóp i innych części ciała,
- telangiektazjami (rozszerzone naczynia krwionośne) na białkach oczu i skórze,
- zaburzeniami układu odpornościowego powodującego częste infekcje, wrażliwością na promieniowanie jonizujące,
- zwiększonym ryzykiem rozwoju białaczki i chłoniaka oraz niektórych innych nowotworów, jak rak piersi.

W jaki sposób dziedziczona jest ataksja - telangiektazja?

Ponieważ AT dziedziczy się autosomalnie recesywnie, oboje rodzice mają jedną normalną kopię genu ATM i jedną zmienioną kopię genu ATM. Zmieniony gen ATM musi następnie zostać przekazany od każdego z rodziców, aby dziecko miało AT. Jeśli oboje rodzice noszą mutację ATM, każde z ich przyszłych dzieci będzie miało: 25% szansy na posiadanie AT, 50% szans na bycie bezobjawowym nosicielem, który może być narażony na zwiększone ryzyko raka piersi.

Jeśli Twoje dziecko wykazuje:

- postępującą dysfunkcję mózdku – brak koordynacji ruchów rąk, równowagi, niewyraźną mowę,
- trudność w przesuwaniu oczu z boku na bok,
- niestabilny chód,
- niezdolność do utrzymania normalnej postawy,
- mimowolne ruchy, skurcze mięśni,
- rozszerzone naczynia krwionośne na białkach oczu i na skórze (zwykle obecne w wieku 6 lat),

- częste infekcje,
- przedwczesne starzenie się z siwieniem włosów,
- nieprawidłowości hormonalne (takie jak cukrzyca typu II, niski wzrost i opóźnione dojrzewanie)

udaj się do Poradni Genetycznej celem porady i wykonania badań genetycznych.



Rysunek: Dziecko mające problemy z zachowaniem równowagi.

Pamiętaj u osób z zespołem AT:

- stwierdza się w 5-15% komórek translokacje (nieprawidłowości chromosomalne) między chromosomami 7 i 14,
- nieprawidłowy wynik testu łamliwości chromosomów,
- około 90% będzie miało mutacje z udziałem genu ATM,
- brak identyfikacji zmian w genie ATM nie wyklucza diagnozy AT,
- ryzyko rozwoju nowotworu wynosi blisko 40%, a białaczka i chłoniaki występują najczęściej i stanowią 85% wszystkich nowotworów złośliwych u osób z AT,
- mogą być obecne inne nowotwory jak rak jajnika, piersi, tarczycy, ślinianki przyusznej, żołądka oraz czerniak i leiomyoma (guzy mięśni gładkich).

Zalecane postępowanie terapeutyczne i badania profilaktyczne

W przypadku pacjentów z zespołem AT zaleca się:

- Okresowe wizyty lekarskie w celu monitorowania wczesnych objawów nowotworów, takich jak białaczka i chłoniak.
- Rutynowe obserwacje lekarskie dotyczące stanu odporności, jeśli u pacjenta wystąpią nawracające infekcje.
- Oprócz przestrzegania niniejszych wytycznych, należy zachęcać dzieci i dorosłych z AT do:
  - prowadzenia jak najzdrowszego stylu życia,
  - unikania ekspozycji na słońce i promieniowanie jonizujące,
  - unikania radioterapii i radiomimetycznych środków chemioterapeutycznych.

Dla osób, które są nosicielami mutacji w genie ATM, zaleca się:

- nadzór nad wystąpieniem raka piersi,
- unikanie narażenia na działanie promieniowania (np. mammografia),
- aby nosiciele mutacji genu ATM byli świadomi, że mogą mieć większe szanse na rozwój choroby wieńcowej i powinni mieć odpowiedni nadzór kardiologiczny w wieku dorosłym.

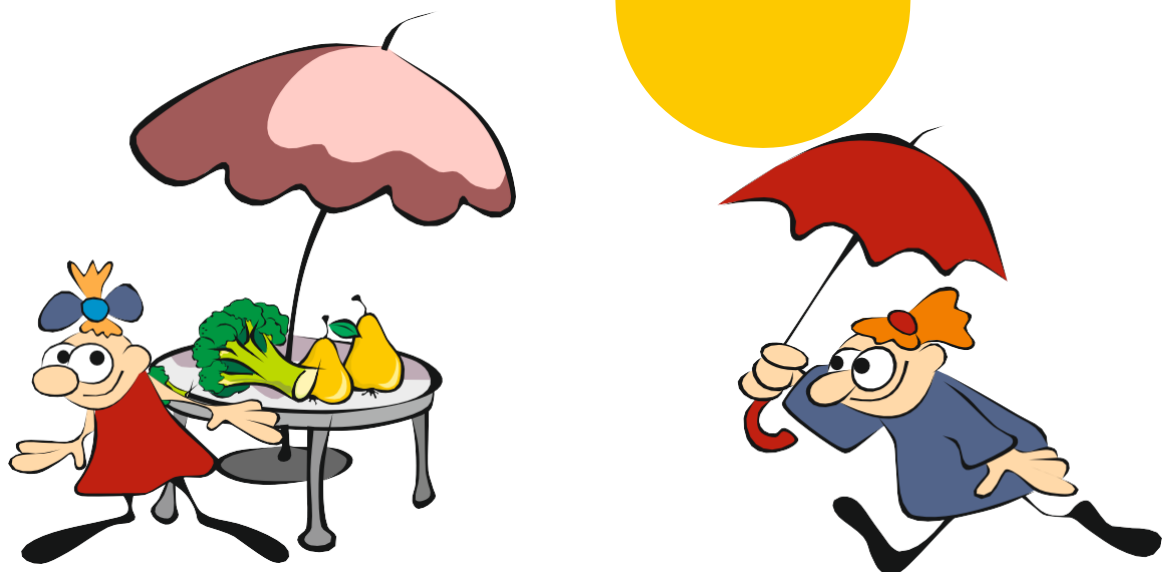
## Pamiętaj!

Jeśli u Twojego dziecka lekarz podejrzewa lub rozpoznał jeden z poniższych zespołów:

- Ataksja telangiektazja (AT),
- Dziedziczny nerwiak zarodkowy (neuroblastoma)
- Dziedziczny zespół paraganglioma-pheochromocytoma
- Limfohistiocytozę hemofagocytarną (HLH)
- Neurofibromatozę typu 1 lub 2 (NF1 lub Nf2)
- Niedokrwistość Fanconiego
- Niedokrwistość Blackfana-Diamonda
- Połowiczy przerost ciała
- Rodzinie występujący siatkówczak (retinoblastoma)
- Rodzinną polipowatość gruczolakowatą (FAP, APCC)
- Stwardnienie guzowate
- Wrodzony zespół centralnej hipowentylacji (CCHS)
- Wrodzony zespół niedoboru naprawy (CMMRD)
- Zespół Beckwitha-Wiedemanna (BWS)
- Zespół DICER1
- Zespół Downa
- Zespół Gorlina
- Zespół Li-Fraumeni

- Zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X
- Zespół Lyncha
- Zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 lub 2 (MEN typu 1 lub 2)
- Zespół Nevoid Basal Cell Carcinoma
- Zespół Nijmegen (Nijmegen breakage syndrome, NBS)
- Zespół Noonan
- Zespół nowotworowy hamartoma (zespół PTEN; PHTS; zespół Cowdena)
- Zespół Peutz-Jeghersa (PJS)
- Zespół predyspozycji do guzów typu rhabdoid
- Zespół TAR
- Zespół von Hippel-Lindau
- Zespół związany z mutacjami genu RAS
- Zespoły WT1 związane z guzem Wilmsa

- udaj się do Poradni Genetycznej celem porady i wykonania badań genetycznych,
- odwiedź Poradnię Onkologiczną celem porady i wykonania zalecanych badań profilaktycznych.



Rysunek: Dzieci chroniące się przed słońcem - jedno z nich chowa się pod parasolem ogrodowym a drugie trzyma parasol w ręce.

Piśmiennictwo:

Childhood cancer predisposition syndromes - A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology.

Ripperger T, Bielack S S, Borkhardt A i wsp.  
Am J Med Genet 2017; 9999:1-21.

Genetic Counselor Recommendations for Cancer Predisposition Evaluation and Surveillance in the Pediatric Oncology Patient.

Druker H, Zelle K, McGee RB i wsp.  
Clin Cancer Res 2017; 23(13): e91-e97.

The genomic landscape of pediatric cancers: Implication for diagnosis and treatment.

Sweet-Cordero EA, Biegel JA.  
Science. 2019; 363(6432): 1170-1175.

Therapeutic implications of germline genetic findings in cancer.

Thavaneswaran S, Rath E, Tucker K i wsp.  
Nat Rev Clin Oncol. 2019; s41571-019-0179-3.

Genetic Predisposition to Neuroblastoma.

Barr EK, Applebaum MA.  
Children (Basel). 2018; 5(9).

Families' and health care professionals' attitudes towards Li-Fraumeni syndrome testing in children: A systematic review.

Warby M, Wakefield CE, Vetsch J, Tucker KM.  
Clin Genet. 2019; 95(1): 140-150.

Recognizing and Managing Children with a Pediatric Cancer Predisposition Syndrome: A Guide for the Pediatrician.

Coury SA, Schneider KA, Schianda J, Tan WH.  
Pediatr Ann. 2018; 47(5): e204-e2016.

Pediatric leukemia susceptibility disorders: manifestations and management.

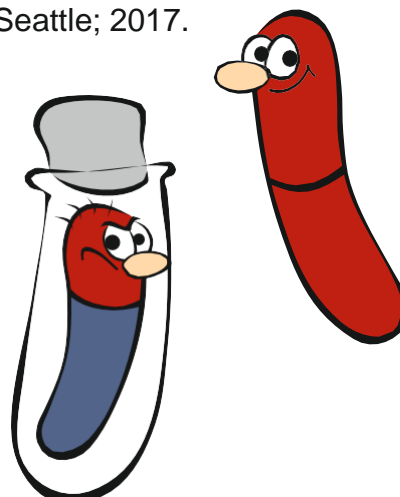
McReynolds LJ, Savage SA.  
Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017; 2017(1): 242-250.

Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome.

Nemes K, Bens S, Bourdeaut F i wsp.  
In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA i wsp.  
GeneReviews Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2017.

<https://www.pancare.eu/en/>

Rysunek: Dwa chromosomy - jeden uśmiechnięty a drugi zamknięty w próbówce i niezadowolony.





**Fundacja Wspierania Zdrowia Dzieci i Młodzieży** działa na rzecz ochrony i promocji zdrowia poprzez wskazywanie wytycznych jak należy wzmacniać zdrowie i jego potencjał, jak również poprzez działania, mające na celu nauczenie społeczeństwa jak to robić prawidłowo.

Ideą Fundatorów jest nie tylko promowanie zdrowego stylu życia, ale także wdrażanie priorytetów współczesnej promocji zdrowia w populacji osób zdrowych, osób z grup ryzyka zachorowania na choroby przewlekłe oraz wśród pacjentów i ich rodzin.

Naszą misją jest podejmowanie działań, rozwijanie i propagowanie inicjatyw i postaw sprzyjających rozwojowi skutecznej profilaktyki, diagnostyki i terapii chorób u dzieci i młodzieży, ze szczególnym uwzględnieniem chorób infekcyjnych, nowotworowych, wrodzonych i nabytych zaburzeń odporności.

Fundacja skupia wokół swoich idei lekarzy, personel medyczny, rodziców, terapeutów, przedstawicieli nauki i medycyny, którzy zainteresowani są szerzeniem wiedzy na temat wypracowania standardów prewencyjnych i edukacyjnych dla dzieci i młodzieży z chorobami przewlekłymi i istotnymi populacyjnymi problemami zdrowotnymi.

NIP 7812008053

KRS 0000837330

e-mail: [fundacjawzdim@gmail.com](mailto:fundacjawzdim@gmail.com)

<https://www.facebook.com/fundacjawspieraniazdrowiadzieciimlodziezy>

Innowacja powstała w ramach inkubatora innowacji społecznych „Inkubator Wielkich Jutra”.



Niniejszy materiał opublikowany jest na licencji CC BY 4.0 (Creative Commons-Uznanie autorstwa-4.0 Międzynarodowe (CC BY 4.0)).

Szczegóły licencji znajdziesz pod adresem:

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.pl>

Projekt „Innowacje w samorządzie” jest realizowany w ramach programu Fundusze Europejskie dla Rozwoju Społecznego 2021-2027 współfinansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego Plus.