

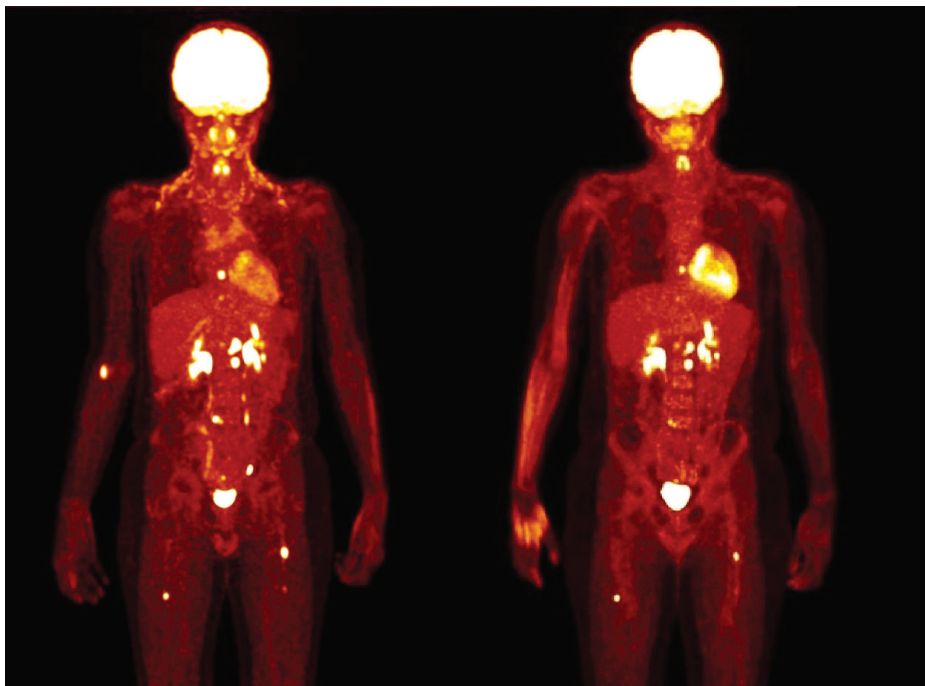
lu, představuje diagnostický a terapeutický oříšek nejen u dětí. Její příčiny jsou heterogenní (infekční, autoimunní, hypersenzitivní a toxické), ale u dětí významně převažují myokarditidy virového původu. Manifestace a průběh se velmi liší od subklinického průběhu po srdeční selhání refrakterní na léčbu, arytmie, anginózní projevy či náhlou srdeční smrt (4, 5). Velmi raritní, nicméně literárně popsanou příčinou klinicky závažné myokarditidy jsou katecholaminy secernující tumory. Katecholaminy a jejich oxidační produkty mohou mít na myokard toxický efekt. Chronická expozice myokardu katecholaminům vede k down-regulaci β -adrenergních receptorů, a tedy snižuje funkci myofibril (histologicky lze nalézt nekrózy, infiltraci neutrofilů a fibrózy). MRI srdce je metodou volby k objektivizaci radiologických známek myokarditidy či kardiomyopatií, které může dlouhodobá expozice katecholaminům indukovat (6–8).

Skupina nádorů vycházející z neuroendokrinní chromafinní tkáně zahrnuje nádory dřevě nadledvin (feochromocytomy) a tumory sympatických či parasympatických paraganglií (paragangliomy) v oblasti břicha, hrudníku či krku. Typicky se tyto nádory projevují hypertenzí (u 90 % pacientů), palpítacemi, cefaleou, pocením, bledostí či psychickými změnami, příznaky mohou být záchvatovité či setrvalé, ale také se nemusí objevit vůbec. Právě díky variabilitě a nízké specifitě symptomů může být diagnóza těchto onemocnění protrahovaná (9–11).

K podezření na přítomnost paragangliomu/feochromocytomu obvykle vede anamnéza a fyzikální vyšetření pacienta se zaměřením na hodnoty TK a další projevy excessu katecholaminů. Diagnostické jsou pak zobrazovací metody (sonografie, MRI či CT) a hladina metanefrinů (metabolitů katecholaminů) v krevní plazmě (v současnosti preferována před 24hodinovým sběrem moči) (12). Definitivní diagnóza je určena vždy na základě histologického vyšetření. Další zobrazovací a nukleárně medicínské metody jsou využívány k určení stadia onemocnění.

Obvykle se tyto nádory chovají benigně a jsou lokalizované. Kompletní chirurgické odstranění tumoru pro ně představuje kurativní léčebnou metodu. Avšak u 10–15 % pacientů jsou již při diagnóze přítomny vzdá-

Obr. 3. PET-MRI před zahájením a po 9 sériích chemoterapie (parciální odpověď)



lené metastázy. V těchto případech je léčba multimodální (chemoterapie, radionuklidová léčba, cílená léčba, imunoterapie) a 5leté celkové přežití pacientů se dle jednotlivých studií pohybuje mezi 35 a 60 % (10, 13).

Vzhledem k tomu, že náš pacient v současnosti zareagoval na chemoterapii CVD příznivě, při trvající dobré odpovědi a toleranci je vhodné v ní pokračovat až do délky 20 cyklů (dle současných terapeutických doporučení). V případě progresu onemocnění se pak jako nevhodnější uvádí změna cytostatik na temozolomid nebo terapie personalizované na základě somatického a germinálního celoxomového vyšetření (použití PARP inhibitorů, tyrosin-kinázových inhibitorů (sunitinib, cabozantinib) či imunoterapie (pembrolizumab)) (9). V některých případech pacienti profitují z radionuklidové terapie ($[^{177}\text{Lu}]$ – DOTATATE či $[^{131}\text{I}]$ – MIBG v závislosti na výsledku diagnostických vyšetření). Další možností může být zařazení do klinické studie.

Studie v posledním desetiletí prokázaly genetickou predispozici u 30–40 % pacientů a somatické genové alterace u dalších 35–40 % pacientů s paragangliomy/feochromocytomy. Hereditární formy se vyskytují v mladším věku než sporadické a častěji vykazují maligní chování. Celkově je u dětí diagnostikováno 10–20 % celkového počtu těchto nádorů, až u 80 % z nich je nalezena

nádorová predispozice. Nejčastěji se jedná o mutace v genech *VHL*, *SDHB*, *SDHD* a *NF1*. Genetické vyšetření patří ke standardům vyšetření u paragangliomu/feochromocytomu a typ genetické mutace má vliv na klinické chování a management těchto pacientů. U dětí s vysokou mírou hereditárních forem je důležité vyšetřit i sourozence s ohledem na onkologickou prevenci a potřebnost zachytu časného stadia tumoru (9, 13).

U našeho pacienta byla potvrzena germinální mutace v *SDHB* genu, tedy nejčastěji asociovaná genetická predispozice s metastatickým paragangliomem. Výskyt této predispozice u dalších rodinných příslušníků vyžaduje jejich důkladné vyšetření a pravidelné celoživotní sledování (klinické, radiologické a biochemické). Nosiči *SDHB* mutace jsou sledováni nejen pro riziko rozvoje paragangliomu či feochromocytomu (celoživotní riziko 40 %, z toho 10 % maligních), ale i renálního karcinomu (riziko 3–5 %), gastrointestinálního stromálního tumoru (riziko 1 %), vzácněji i jiných malignit (10, 13–15). Dalším důvodem genetického vyšetření je možnost personalizované léčby dle recentně publikované klasifikace paragangliomů a feochromocytomů, která rozlišuje 3 skupiny těchto tumorů na základě jejich genetické alterace, a z toho vyplývajícího fenotypu a biologického chování (9).