

УДК 616. 345-003.6

**М. Р. Лозинська**  
**І. В. Хавунка<sup>1</sup>**  
**В. І. Шуварська<sup>2</sup>**

## ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ФЕНОТИП ПАЦІЄНТІВ ІЗ СИНДРОМОМ ПЕЙТЦА-ЄГЕРСА

ДУ «Інститут спадкової патології  
НАМН України», м.Львів

1- Львівська обласна клінічна лікарня

2 - Львівський міжобласний медико-генетичний центр

**Ключові слова:** генеалогічний аналіз, синдромом Пейтца-Єгерса, меланінова пігментація, рак тонкої і товстої кишок.

**Резюме.** Проведено клінічне обстеження, генеалогічний аналіз та генетичне консультування сімей трьох пробандів та їх близько споріднених родичів із синдромом Пейтца-Єгерса. Середній вік маніфестації кишкових симптомів хвороби становив 20,5(7-34) років. Характерними для цього синдрому були конгломерати поліпів і кишкові інвагінації. У двох родичів пробанда із синдромом Пейтца-Єгерса діагностували рак тонкої і товстої кишок у молодому віці. Меланінова пігментація була важливим позакишковим маркером цього захворювання.

### Вступ

В 1921 р. Пейтц (Peutz) вперше описав синдром, при якому спостерігалась асоціація кишкових поліпів із пігментними плямами на губах, слизовій ротової порожнини та на інших ділянках тіла. Згодом, Єгерс (Jeghers) визначив основні симптоми захворювання, притаманні хворим із цим синдромом. Характерною особливістю гамартонних поліпів при синдромі Пейтца-Єгерса (СПЄ) є наявність в їх стромі гладком'язових волокон, що галузяться [1, 5]. Синдром виявляють у різних етнічних групах приблизно з однаковою частотою в осіб різної статі – 1:10000-25000 новонароджених [2]. Маніфестаційні ознаки СПЄ у 95% пацієнтів виникають у період статевого дозрівання. Для жінок із цим синдромом характерна гіперестрогенія, порушення менструального циклу, а для чоловіків – гінекомастія [7]. У 40-70% пацієнтів із клінічно діагностованими випадками синдрому СПЄ виявляють мутації гена-супресора пухлин *STK11* (*serine/threonine kinase 11*), що знаходиться на хромосомі 19p13.3. Цей ген відіграє важливу роль у клітинному метаболізмі і контролює апоптоз [6]. Відомо, що у пацієнтів із СПЄ на фоні поліпозу зростає вірогідність розвитку раку товстої кишки (РТК), тонкої кишки, шлунка, грудної залози, яєчників, матки [1, 3]. Незважаючи на високий ризик онкологічних захворювань при СПЄ та автосомно-домінантний тип успадкування з високою пенетрантністю в Україні на сьогодні не проводиться генетичне консультування та молекулярно-генетичне обстеження пробандів та осіб групи ризику.

### Мета дослідження

Вивчити клінічні і генетичні особливості пацієнтів із СПЄ та виявити особи групи ризику.

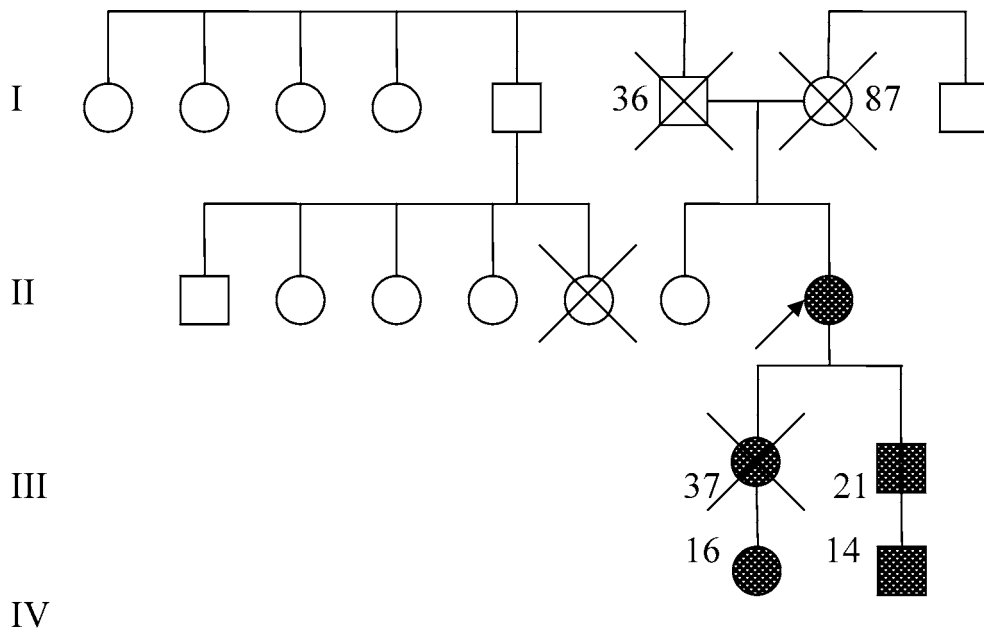
© М. Р. Лозинська, І. В. Хавунка, В. І. Шуварська, 2013

### Матеріал і методи

Проведено клінічне обстеження, генеалогічний аналіз та генетичне консультування трьох сімей пробандів із СПЄ протягом 2010-2012 років. Пацієнти віком від 7 до 34 років були мешканцями Львівської області. Осіб чоловічої статі було 2, жіночої – 5. Діагноз було встановлено на основі загально-клінічного, ендоскопічного, променевого та лабораторного методів діагностики. Пацієнти були відібрані згідно з критеріями діагностики СПЄ, запропонованими Tomlinson I.P. (1997), які включали: 1) патогістологічне підтвердження діагнозу гамартонного поліпозу; 2) наявність меланінової пігментації; 3) сімейний характер захворювання.

### Обговорення результатів дослідження

Проведено клінічне обстеження та генеалогічний аналіз сімей трьох пробандів із синдромом СПЄ. У пробанда (№1, ММІ), жінки віком 34 роки, діагностували множинні поліпи дванадцятипалої кишки і провели резекцію ураженої ділянки протяжністю 20 см. Пацієнтка мала меланінову пігментацію на шкірі обличчя навколо губ та на пальцях рук. Інформація про те, що хтось із близько споріднених родичів батьків пробанда помер від онкологічних захворювань, відсутня. У доньки пробанда з меланіновою пігментацією шкіри на обличчі у віці 14 років було проведено операцію – резекцію ураженої множинними поліпами ділянки тонкої кишки, а у 32 роки діагностовано саркому дванадцятипалої кишки. Жінка померла у віці 37 років. У сина пробанда теж виявили характерну для СПЄ пігментацію навколо губ. У віці 21 рік у нього діагностували поліпи тонкої кишки, а у 35 років – поліпи товстої кишки з малігнізацією. За даними літе-



**Рисунок.** Родовід сім'ї пробанда (ММІ) з синдромом Пейтца -Стерса  
 ● - синдром Пейтца -Стерса

ратури симптоми хвороби з'являються раніше у чоловіків [2]. Жінці-пробанду було рекомендовано привести онуків на консультацію до генетика та провести ендоскопічні обстеження. У внучки у віці 16 років виявили СПС з характерною меланіновою пігментацією навколо губ, слизової оболонки ротової порожнини, на пальцях рук і ніг, поліпи шлунка і жовчевого міхура, а у внука у 10 років поряд з меланіновою пігментацією на обличчі, діагностували поліпи шлунка та тонкої кишки. На рисунку наведено родовід сім'ї пробанда (№1, ММІ).

Мати наступного пробанда (№2, БСБ) – дівчинки 7 років, народженої від 3-ї вагітності, звернулася на консультацію з приводу відставання дитини у фізичному розвитку (маса тіла 14 кг), множинних пігментних плям на руках, грудях, плечах та підвищеної гіперактивності. Дитина скаржилася на біль у животі та часті рідкі дефекації з кров'ю. При колоноскопії було виявлено множинні поліпи у різних відділах товстої кишки: у сигмоподібній і в низхідному відділі товстої кишки та поодинокі – у сліпій та поперечно-ободовій кишці. У результаті ендоскопічного обстеження інших органів шлунково-кишкового тракту поліпів не було виявлено. Дитині встановлено діагноз – СПС та проведено операцію: резекцію ділянки товстої кишки з найбільшою кількістю поліпів. При опитуванні матері було виявлено, що у неї друга вагітність завершилася замиранням плоду на ранньому терміні, можливо зумовленого виявленими TORCH-інфекціями: токсоплазмою та хламідіями. У матері, батька пробанда та їх близькоспоріднених родичів не

було симптомів СПС та ніхто з них не хворів на онкологічні захворювання. Таким чином, у дитини мутація виникла *de novo*.

У сім'ї пробанда (№3, ВУМ) діагноз СПС було встановлено у віці 29 років. Пацієнтка звернулася на консультацію у зв'язку з самовільними викиднями на ранніх термінах вагітності (5-6 тижнів), хоча мала здорову дитину від 2-ї вагітності віком 3 роки. У пацієнтки у віці 4 роки з'явилася меланінова пігментація на губах, а згодом – навколо губ, на слизовій поверхні ротової порожнини, навколо очей і перенісся. У результаті УЗД черевної порожнини, було виявлено кісти лівого і правого яєчників, гепатомегалію та рухомий об'ємний утвір, не пов'язаний з яєчниками. Жінці рекомендували провести комп'ютерну томографію черевної порожнини, заочеревинного простору та малого таза для виключення новоутворень, зокрема, лімфоми, визначити пухлинні маркери (СА-125) та звернутись на консультацію до проктолога. У результаті комп'ютерної томографії було виявлено множинні поліпозні формування шлунка. В клубовій кишці на всьому її протязі виявлене нерівномірне потовщення її стінки і множинні поліпозні утворення розміром 20-30 мм, що виступали в просвіт кишки. У проекції сліпої та висхідної ободової кишок спостерігали потовщення стінки із стенозом просвіту, в проекції лівої половини поперечно-ободової та низхідної кишок виявили пристінкові поліпи розміром 12-20 мм, а в проекції сигмоподібної кишки був внутрішньокишковий інфільтрат із зоною некрозу та стеноз просвіту

кишки. В результаті ендоскопічного обстеження було підтверджено множинні поліпи шлунка, різних відділів товстої кишки діаметром від 0,8 до 3 см, деформацію сигмоподібної кишки та злукуючу хворобу. На проміжку від 10 до 20 см від заднього проходу діагностували конгломерати поліпів діаметром до 1,5 см. У результаті комплексної консультації проктолога, ендоскопістів та генетика, було встановлено діагноз СПЄ. У матері пробанда віком 53 роки було виявлено меланінову пігментацію на спині, а баба по лінії матері померла від раку шлунка у віці 61 років.

Вік маніфестації кишкових симптомів захворювання у пацієнтів із СПЄ становив 20,5(7-34) років. У цих пацієнтів спостерігали поліпи в різних відділах шлунково-кишкового тракту: у шлунку, дванадцятипалій, тонкій кишці, жовчовому міхурі та в різних відділах товстої кишки. Характерним для СПЄ були конгломерати поліпів та тонко-тонкокишкові і тонко-товстокишкові інвагінації. У зв'язку з високою частотою виникнення раку тонкої і товстої кишок при СПЄ необхідно виконувати фіброгастроуденоскопію починаючи з 25 років з інтервалом 3 роки, а колоноскопію " починаючи з 18 років із таким самим інтервалом, капсульну ендоскопію починаючи з 20 років та щорічне УЗД внутрішніх органів. Адже відносний ризик виникнення РТК при цьому синдромі вищий у 18 разів, а раку тонкої кишки – у 520 разів порівняно із загальною популяцією [4]. Для виявлення раку грудної залози на ранніх термінах рекомендовано регулярно проводити мамографію. Необхідним є також створення в Україні бази даних та банку зразків ДНК із периферійної крові пацієнтів із СПЄ для проведення молекулярно-генетичного тестування.

### Висновки

1. У пацієнтів із СПЄ поліпи знаходились у різних відділах шлунково-кишкового тракту: у шлунку, дванадцятипалій, тонкій кишці, жовчовому міхурі та в різних відділах товстої кишки. Характерним для цього захворювання були конгломерати поліпів та кишкові інвагінації.

2. Середній вік маніфестації кишкових симптомів при СПЄ становив 20,5(7-34) років. У двох родичів пробанда із даним синдромом було виявлено злаякісні новоутворення тонкої і товстої кишок у молодому віці.

3. Для раннього виявлення онкологічних захворювань пацієнтам із СПЄ необхідне регулярне проведення ендоскопічних обстежень, УЗД вну-

трішніх органів, мамографії, визначення пухлинних маркерів і обов'язкова консультація генетика для виявлення групи ризику.

**Література.** 1. Ривкин В.Л., Кирьянов И.В., Никитин А.М., Лукин В.В. Полипы и полипоз толстой кишки / «МЕД-ПРАКТИКА-М», М. – 2005. – 151 с. 2. Delaini G.G. Intestinal polyps and polyposis. From genetics to treatment and follow up / Delaini G.G, Skricka T., Colucci G. // Italia: Springer-Verlag. – 2009. – 243 p. 3. Hearle N. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome / Hearle N., Schumacher V., Menko H.F. Et al. // Clin. Cancer Res. – 2006. – 12(10). – P.3209-15. 4. van Lier M.G.F., Vagner A., Mathus-Vliegen E.M.H. et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – 105(6). – P. 1258-1264. 5. Podralska M. Hereditary predisposition for the occurrence of hamartomatous polyposis / Podralska M., Cichy W., Banasiewicz T., PBP) // Postopy nauk medycznych. – 2010. – 7. – P. 562-569. 6. Vaahtomeri K, Mdkeld T. Molecular mechanisms of tumor suppression by LKB1 // FEBS Lett. – 2011. – 585(7). – P. 944-951. 7. Vol Allmen D. Intestinal polyposis syndromes: progress in understanding and treatment // Curr. Opin. Pediatr. – 2006. – 18(3). – P. 316-320.

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ФЕНОТИП ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ПЕЙТЦА-ЕГЕРСА

*М.Р. Лозинская, И.В.Хавунка, В.И.Шуварская*

Проведено клиническое обследование, генеалогический анализ и генетическое консультирование семей трех пробандов и их близких родственников с синдромом Пейтца-Егерса. Средний возраст манифестации кишечных симптомов болезни составлял 20,5(7-34) лет. Характерным для этого заболевания были конгломераты полипов и кишечные инвагинации. У двоих родственников пробанда с этим синдромом было диагностировано рак тонкой и толстой кишки в молодом возрасте. Меланиновая пигментация была важным внешним маркером заболевания.

**Ключевые слова:** генеалогический анализ, синдромом Пейтца-Егерса, меланиновая пигментация, рак тонкой и толстой кишки.

### THE GENETIC PECULIARITIES AND PHENOTYPE OF THE PATIENTS WITH PEUTZ-JEGHERS SYNDROME

*M. R. Lozynska, I. V. Khavunka, V. I. Shuvarska*

Abstract. The clinical investigation, genealogical analysis and genetic consulting of three families of the probands with Peutz-Jeghers syndrome and its relatives with this syndrome were carried out. The medium age of the disease manifestation of the colon symptoms was 20.5(7-34) years. The typical features of the disease were the conglomerate of polyps and the intestinal invaginations. Two relatives of the proband with Peutz-Jeghers syndrome had cancer of the small intestine and large bowel in the young age. The melanin pigmentation was the significant extraintestinal marker of this syndrome.

**Key words:** genealogical analysis, Peutz-Jeghers syndrome, melanin pigmentation, intestine cancer.

**Institute of the Hereditary Pathology of NAMS of Ukraine (Lviv)**

*Clin. and experim. pathol. - 2013. - Vol.12, №2 (44). - P.114-116.*

*Надійшла до редакції 17.05.2013*

*Рецензент – проф. В.Ф.Мислицький*

*© М. Р. Лозинська, І. В. Хавунка, В. І. Шуварська, 2013*