

УДК 616.345-056.7-07:616-006.5-031.81:575.224.2

*М. Р. Лозинська
Н. В. Маркевич
Л. Ю. Лозинська¹
О. О. Монько²*

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

¹Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького

²Львівська обласна клінічна лікарня

СПЕКТР АНОМАЛІЙ І ПРИРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ МНОЖИННИМ АДЕНОМАТОЗНИМ ПОЛІПОЗОМ ТА КОЛОРЕКТАЛЬНИМ РАКОМ, НЕ ПОВ'ЯЗАНИМ ІЗ ПОЛІПОЗОМ

Ключові слова: множинний аденоматозний поліпоз, колоректальний рак, природжені вади розвитку, «позитивний» сімейний анамнез.

Резюме. Проведено клінічне обстеження і генеалогічний аналіз пробандів із множинним аденоматозним поліпозом та пацієнтів із колоректальним раком, не пов'язаним із поліпозом. У 8(25,8%) хворих на поліпоз та у 7(4,5%) хворих на рак, не пов'язаний з поліпозом, було виявлено аномалії і природжені вади розвитку. Характерними для групи пробандів із поліпозом були аномалії лицеві частини черепа і сечостатевої системи. У половини з них було підтверджено спадкову форму захворювання. У хворих на рак, не пов'язаний із поліпозом, домінували аномалії опорно-рухового апарату. Всі пацієнти цієї групи були чоловічої статі, а в 3(42,9%) з них виявлено «позитивний» сімейний анамнез за раком товстої кишки.

Вступ

Множинний аденоматозний поліпоз є клінічно і генетично гетерогенним захворюванням, що часто супроводжується позакишковими симптомами і має різний індекс малигнізації. Клінічним варіантом сімейного аденоматозного поліпозу (САП) з високим ризиком виникнення раку товстої кишки (РТК) є синдром Гарднера. Для цього синдрому характерними є аномалії лицеві частини черепа (зубів, щелеп, піднебіння) й пухлини кісток [2, 3, 9]. Популяційна частота синдрому Гарднера з автосомно-домінантним типом успадкування серед мешканців Європи становить 1:15000 живонароджених, а в Україні є невідомою [1, 5]. Приблизно у 80% пацієнтів із цим синдромом виявлено мутації гена *APC*. У нормі ген кодує білок – супресор пухлинного росту, що відіграє важливу роль у канонічному Wnt/в-катеніновому сигнальному шляху. Продукти гена непрямо регулюють транскрипцію великої кількості генів клітинної проліферації через їхню взаємодію з транскрипційним фактором в-катеніну [3, 5, 6]. Механізми виникнення скелетної патології, зокрема, аномалій і природжених вад розвитку при синдромі Гарднера, стали зрозумілими в останні роки. Було доведено значення білкового продукту гена *APC*, як основного регулятора рівня в-катеніну і його ролі в регуляції кісткової маси та формуванні остеосклеротичного фенотипу [7].

Відомо, що мутації гена *APC* є ключовою і найбільш ранньою подією, початковим етапом канцерогенезу і при спорадичному РТК. Ці мутації призводять до хромосомної нестабільності, що виникає в результаті комбінації дефектів мітозу і апоптозу [9].

Мета дослідження

вивчити особливості спектру аномалій і природжених вад розвитку, як можливих позакишкових маркерів захворювання у пробандів і групі ризику пацієнтів із множинним аденоматозним поліпозом і РТК, не пов'язаним із поліпозом.

Матеріал і методи

Нами проведено клінічне обстеження, генеалогічний аналіз і опрацювання медичної документації 155 пацієнтів із РТК без поліпозу та 31 пробандів із множинним аденоматозним поліпозом із кількістю поліпів наближеною до 100 і більше. У 18 пацієнтів, що мали поліпоз, розвинувся РТК. Діагноз захворювання було встановлено на основі загально-клінічного, ендоскопічного, променевого та лабораторного методів дослідження. У 13 пацієнтів із поліпозом було встановлено САП, причому в 9 осіб діагноз підтверджено за допомогою молекулярно-генетичного методу. Критерії відбору пацієнтів у групу із множинним аденоматозним поліпозом були наступ-

ними: 1) ендоскопічне виявлення поліпів, що наближено становили 100 чи більше; 2) морфологічно підтверджений діагноз. У випадку підозри на САП враховували додаткові критерії: 4) «позитивний» сімейний анамнез захворювання підтверджений за допомогою генеалогічного аналізу; 5) дифузне розміщення поліпів у різних відділах товстої кишки.

Обговорення результатів дослідження

Серед 155 пацієнтів із РТК без множинного аденоматозного поліпозу в 7(4,5%) осіб було виявлено природжені аномалії розвитку. Середній вік встановлення основного діагнозу в пацієнтів із аномаліями розвитку становив 53 (33-73) роки. Всі пацієнти цієї групи були чоловічої статі, а в 3 (42,9%) з них за допомогою генеалогічного аналізу було підтверджено позитивний сімейний анамнез за РТК. Результати дослідження наведено в табл. 1.

Згідно з результатами, наведеними в табл. 1, у пацієнтів із РТК і природженими аномаліями розвитку в спектрі домінували аномалії опорно-рухового апарату (ОРА) та сечостатевої системи. Вік манифестації захворювання у трьох пацієнтів із аномаліями – непропорційним вкороченням верхніх кінцівок, був менше 50 років і всі мали позитивний сімейний анамнез за РТК. Двоє з цих пацієнтів мали не високий зріст (нижче 160 см). У одного пацієнта із РТК було виявлено ваду се-

чостатевої системи. У сім'ї хворого БАД (табл. 1, №7) у двох рідних братів діагностували рак легень у віці 47 і 67 років. На основі генеалогічного аналізу у одного пацієнта чоловічої статі зі спадковою формою РТК без природжених аномалій розвитку, у сина було підтверджено аплазію лівої нирки. У літературі описані випадки поєднання РТК із аномалій розвитку сечостатевої системи [4].

У групі пробандів із поліпозом природжені аномалії й вади розвитку діагностували у 8(25,8%) осіб та у чотирьох їхніх близько споріднених родичів із поліпозом. Середній вік пробандів, яким встановили діагноз поліпоз і аномалії розвитку, становив 40(15-65) років, що виявився на 13 років меншим порівняно з віком у групі пацієнтів із РТК і аномаліями розвитку без поліпозу. У 4(50,0%) осіб було встановлено синдром Гарднера, причому у двох із них діагноз було підтверджено молекулярно-генетично, а в решти – ДНК-діагностики ще не проведено. Цікаво, що сестру пробанда (СТМ) було скеровано на ДНК-діагностику у віці 13 років на основі наявності характерних для синдрому Гарднера – аномалій зубів та опорно-рухового апарату, що успадкувалися по лінії батька, а маркерну мутацію підтвердили ще до проявів кишкових симптомів захворювання. У трьох пацієнтів цієї групи (№№ 2, 4, 8, табл.2) на ґрунті поліпозу розвинувся РТК. Спектр аномалій і природжених вад розвитку у

Таблиця 1

Природжені аномалії розвитку в пацієнтів із колоректальним раком, що не пов'язаний із множинним аденоматозним поліпозом

Код пацієнта	Вік (у роках)	Стать	Локалізація пухлин	Спектр природжених аномалій розвитку
1. СЛТ*	33	ч	поперечно-ободова кишка (печінковий кут)	Q.71.8 Аномалії ОРА (верхніх кінцівок): вкорочені плече, передпліччя, кисть і фаланги пальців. Зріст 159 см. Вкорочена шия. Аномалії зубів.
2. ПІБ.*	46	ч	синхронний рак сліпої і прямої кишки	Q.71.8 Аномалії ОРА (верхніх кінцівок): вкорочені плече, передпліччя, кисть і фаланги пальців. Зріст 158 см. Вкорочена шия.
3.ГЮЙ*	39	ч	поперечно-ободова кишка	Q.71.8 Аномалії ОРА (верхніх кінцівок): вкорочені плече, передпліччя, кисть і фаланги пальців. Вкорочена шия.
4. МВС	72	ч	пряма кишка	Q.72.8. Аномалії ОРА (нижніх кінцівок): природжена аномалія колінного суглобу (розгинальна деформація колінного суглобу пов'язана з природженою недорозвиненою зв'язкою наколінника)
5.ФОТ	73	ч	пряма кишка	Q.21.1 Природжена вада серця: дефект міжпередсердної перетинки
6. ЖВЮ	45	ч	пряма кишка	Природжена аномалія розміщення органів: Q43.0 аномалія кишкової трубки (дивертикул Меккеля)
7. БАД	65	ч	пряма кишка	Природжена аномалія сечостатевої системи: Q.60.0 аплазія лівої нирки

Примітка. ОРА - опорно-руховий апарат; * - спадкова форма раку

Зв'язок множинного аденоматозного поліпозу товстої кишки з аномаліями й природженими вадами розвитку

Код пацієнта/ вік/стать	Спектр аномалій та природжених вад розвитку	
	у пробандів	у родичів пробандів
1. СТМ*/15/ж	1) <i>Лицева частини черепа:</i> а) аномалії росту і розвитку зубів (кількості і форми). б) готичне піднебіння; 2) <i>опорно-руховий апарат:</i> а) арахнодактилія.	сестра пробанда: 1) а); б); 2) а). батько пробанда: 1) а); б); 2) а).
2. САС*/43/ч	<i>Лицева частини черепа:</i> а) аномалії росту і розвитку зубів (кількості, розмірів і форми); б) вада піднебіння (готичне); в) аномалія прикусу (прогнатичний).	син пробанда: 1) а); б); 2) а).
3. СГВ/ 31/ж	<i>Сечовидільна система:</i> а) Q63.0 додаткова нирка. б) Q62.5 подвоєння сечоводу. в) Q62.0 гідронефроз.	—
4. КПП/65/ч	<i>Розміщення органів:</i> Q43.0 аномалія кишкової трубки (дивертикул Меккеля)	—
5. ПІМ/18/ч	1) <i>Розміщення органів:</i> Q89.3 синдром Картагенера.	—
6. ПМП/31/ж	<i>Лицева частини черепа:</i> порушення структури зубів (гіпоплазія емалі зубів)	—
7. ДМЗ*/47/ж	<i>Сечо-видільна система:</i> Q63.0-1 неповне подвоєння лівої нирки	—
8. ПМП/31/ж	<i>Лицева частини черепа:</i> порушення структури зубів (гіпоплазія емалі зубів)	—
9. ДМЗ*/47/ж	<i>Сечовидільна система:</i> Q.63.0-1 неповне подвоєння лівої нирки	—
10.МПФ*/48/ч	1) <i>Лицева частини черепа:</i> а) аномалії росту і розвитку зубів (розмірів і форми); б) Q75.1 черепно-лицевий дизостоз. 2) <i>сечовидільна система:</i> Q.63.0-1 неповне подвоєння лівої нирки	дочка пробанда: 1) а); б).

Примітка. * - позначено пацієнтів, у яких встановлено САП (синдром Гарднера)

групі пробандів із множинним аденоматозним поліпозом наведено в табл. 2.

Серед аномалій розвитку найчастішими в групі пацієнтів із поліпозом були аномалії лицевої частини черепа (табл. 2), які можуть бути позакишковими маркерами захворювання у пацієнтів із синдромом Гарднера. На сьогодні підтверджено значення в-катеніну в патофізіології численних скелетних аномалій. Вчені припускають, що синдромом Гарднера може бути моделлю для розуміння Wnt/в-катенінового сигнального шляху у формуванні кісткової маси і її збереженні в людини [7, 8, 10]. Другою за частотою у групі пацієнтів із аденоматозним поліпозом були аномалії сечовидільної системи, причому найчастіше траплялося неповне подвоєння лівої нирки. Двоє пацієнтів із поліпозом мали аномалії розміщення органів (пацієнти (КПП) №4 і (ПМІ) №5, табл. 2).

Висновки

1. У 8(25,8%) хворих на множинний аденоматозний поліпоз та в 7(4,5%) хворих на колоректальний рак було виявлено аномалії й природжені вади розвитку. Середній вік підтвердження діагнозу у хворих на рак, не пов'язаний з поліпозом із аномаліями розвитку, становив 53(33-73) роки і був на 13 років більшим, ніж у пацієнтів із поліпозом.

2. Найчастішими в групі пацієнтів із множинним аденоматозним поліпозом були аномалії лицевої частини черепа та сечостатевої системи, які можуть використовуватися як позакишкові маркери захворювання у цій групі пацієнтів та у випадках спадкових захворювань в їх близько споріднених родичів.

3. У хворих на рак товстої кишки, не пов'язаний із поліпозом, домінували аномалії опорно-рухового апарату. Всі пацієнти цієї групи були чоло-

вічої статі, а в 3(42,9%) з них виявлено позитивний сімейний анамнез за раком товстої кишки.

Перспективи подальших досліджень

Обов'язковим для пацієнтів із множинним аденоматозним поліпозом при виявленні аномалій і природжених вад розвитку є проведення генеалогічного аналізу для виявлення групи ризику та виконання молекулярно-генетичного дослідження. Природжені вади розвитку є важливими позакишковими маркерами не лише при синдромах спадкового поліпозу, але й при асоціації природжених аномалій із раком товстої кишки. Можливо, що сімейні аномалії опорно-рухового апарату і сечовидільної системи можуть бути додатковими маркерами для скринінгу колоректального раку.

Література. 1. Basaran G., Erkan M. One of the rarest syndromes in dentistry: Gardner syndrome / G.Basaran, M. Erkan // *Eur. J. Dent.* – 2008. –2. – P. 208-212. 2. Chimenos-Kstner E., Pascual M., Blanco I., Finestres F. Hereditary familial polyposis and Gardner's syndrome: Contribution of the odontostomatology examination in its diagnosis and a case description / E. Chimenos-Kstner, M. Pascual, I. Blanco [et al.] // *Med. Oral Patol. Cir. Buca.* “ 2005. “ 10. “ P. 402-409. 3. Delaini G.G., Skshiiika T., Colucci G. Intestinal polyps and polyposis. From genetics to treatment and follow up / G.G Delaini, T. Skshiiika, G. Colucci // *Italia: Springer-Verlag.* “ 2009. “ 243 p. 4. Friedman J.M. Genetics and epidemiology. Congenital abnormalities and cancer/ J.M. Friedman // *Am. J. Hum. Genet.* – 1997. – 60. – P. 469-473. 5. Half E., Bercovich D., Rosen P. Familial adenomatous polyposis / E. Half, D. Bercovich, P. Rosen // *Orphanet Journal of Rare Diseases.* – 2009. – 4. – P. 4-22. 6. Kerr S.E., Thomas C.B., Thibodeau S.N. et al. APC germline mutations in individuals being evaluated for familial adenomatous polyposis: a review of the Mayo clinic experience with 1591 consecutive tests / S.E. Kerr, C.B. Thomas, S.N. Thibodeau // *J. Mol. Diagn.* – 2013. – 15(1). – P. 31-43. 7. Mascai C.E., Foster B.K., Xian C.J. Role of Wnt-signaling in bone growth, remodeling skeletal disorders and fracture repair/ C.E. Mascai, B.K. Foster, C.J. Xian // *J. Cell Physiol.* – 2008. – 215(3). – P. 578-87. 8. Miclea R.L., Karperien M., Langers A.M. APC mutations are associated with increased bone mineral density in patients with familial adenomatous polyposis / R.L. Miclea., M. Karperien, A.M. Langers // *J. Bone Miner. Res.* – 2010. – 25(12). – P. 2348-56. 9. Fearon E.R. Molecular genetic of colorectal cancer // *Annu. Rev. Pathol.* – 2011. – V 6. – P. – 479-507. 10. Wijn M.A., Keller J.J., Giardiello F.M., Brand H.S. Oral and maxillofacial manifestations of familial adenomatous polyposis / M.A. Wijn, J.J. Keller, F.M. Giardiello, H.S. Brand // *Oral Dis.* – 2007. – 13(4). – P. 360-5.

СПЕКТР ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЙ РАЗВИТИЯ В ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННЫМ АДЕНОМАТОЗНЫМ ПОЛИПОЗОМ И КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ, НЕ СВЯЗАННЫМ С ПОЛИПОЗОМ

*М.Р. Лозинская, Н.В. Маркевич,
Л.Ю. Лозинская, А.А. Монько*

Резюме. Проведено клиническое обследование и генеалогический анализ пробандов с множественным аденоматозным полипозом, а также с колоректальным раком, не связанным с полипозом. У 8(25,8%) пациентов с полипозом и у 7(4,5%) больных раком было выявлено аномалии и врожденные пороки развития. Наиболее характерными для группы пробандов с полипозом были аномалии развития лицевой части черепа и мочеполовой системы. У половины больных было подтверждено наследственную форму заболевания. У больных раком, не связанным с полипозом, доминировали аномалии опорно-двигательного аппарата. Все пациенты с аномалиями развития этой группы были мужского пола, а у 3(42,9%) из них было выявлено позитивный семейный анамнез по раку толстой кишки.

Ключевые слова: множественный аденоматозный полипоз, колоректальный рак, врожденные пороки развития, позитивный семейный анамнез.

SPECTRUM OF THE CONGENITAL ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH MULTIPLE ADENOMATOUS POLYPOSIS AND COLORECTAL CANCER WITHOUT ASSOCIATION WITH POLYPOSIS

*M.R. Lozynska, N.V. Markevych,
L.Y. Lozynska, O.O. Monko*

Abstract. The clinical investigation and genealogical analysis of the probands with multiple adenomatous polyposis as well as colorectal cancer without polyposis were carried out. Congenital abnormalities were found in 8(25,8%) patients with polyposis and in 7(4,5%) patients with colorectal cancer without polyposis. The typical features for the probands with polyposis were the facial congenital abnormalities and the defects of urino-genital system. The hereditary form of the disease was confirmed in half of these patients. The musculoskeletal system disorders were dominated in the group of patients with cancer without polyposis. All patients with congenital abnormalities of this group were males, and positive familial anamnesis for cancer was revealed in 3(42,9%) persons of them.

Key words: colorectal cancer, congenital abnormalities, multiple adenomatous polyposis, positive familial anamnesis.

SI «Institute of the Hereditary Pathology of NAMS of Ukraine», Lviv

Clin. and experim. pathol. - 2013. - Vol.12, №4 (46). -P.75-78.

Надійшла до редакції 01.12.2013

Рецензент – проф. П.В.Сенютович

© М. Р. Лозинська, Н. В. Маркевич, Л. Ю. Лозинська, О. О. Монько, 2013