

doi: 10.31146/2415-7813-endo-63-2-46-52.

СЕМЕЙНЫЙ АДЕНОМАТОЗНЫЙ ПОЛИПОЗ, АССОЦИИРОВАННЫЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ НОВООБРАЗОВАНИЕМ

КРАТКИЙ ОБЗОР И ОПИСАНИЕ СОБСТВЕННОГО КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

МОСКВА

Шарапова Е. В.¹, Семенова В. В.^{1,2,3}, Наседкина Т. В.², Бelysheva Т. С.¹, Михайлова С. Н.¹, Малихова О. А.^{1,4},
Гусарова О. А.¹, Лозовая В. В.¹, Туманян А. О.¹.

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» МЗ РФ

² НИИ «ФГБУН институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта Российской академии наук»

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» МЗ РФ

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ

FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS ASSOCIATED WITH MALIGNANCY

BRIEF REVIEW AND DESCRIPTION OF OWN CLINICAL OBSERVATION

E. V. Sharapova¹, V. V. Semenova^{1,2,3}, T. V. Nasedkina³, T. S. Belysheva¹, S. N. Mikhailova¹, O. A. Malikhova^{1,4}, O. A. Gusarova¹,
V. V. Lozovaya¹, A. O. Tumanyan¹

¹ Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation

² Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Science

³ Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

АННОТАЦИЯ

Семейный аденоматозный полипоз (САП) является редким генетическим заболеванием, которое наследуется по аутосомно-доминантному типу. Данное заболевание вызывается герминальной мутацией в гене APC, однако в 20-30% случаев заболевание возникает из-за мутаций de novo. Существует несколько форм заболевания от тяжелой, которая характеризуется выраженным количеством полипов на всем протяжении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) до слабовыраженной (аттенуированной) формы САП, насчитывающей менее 100 эпителиальных образований толстой кишки. По данным различной научной литературы риск малигнизации эпителиальных образований достигает 100%. Выявленные эпителиальные образования ЖКТ подлежат эндоскопическому или хирургическому лечению. САП также характеризуется новообразованиями внекишечной локализации, что характеризует его как мультисистемный синдром.

Существует высокий риск развития врожденной гипертрофии пигментного эпителия сетчатки, остеомы костей, фибромы, ангиофибромы носа, карциномы щитовидной железы, гепатобластомы, опухоли головного мозга и опухоли поджелудочной железы. Врожденная гипертрофия сетчатки является самым ранним внекишечным проявлением САП. Рак щитовидной железы у лиц молодого возраста, как правило, диагностируется первым и служит основанием для комплексной эндоскопической диагностики ЖКТ. В данной работе представлен редкий случай САП у ребенка 14 лет, ассоциированного со злокачественными новообразованиями внекишечных локализаций.

Ключевые слова: семейный аденоматозный полипоз, полипы, карцинома щитовидной железы, детская онкология.

BACKGROUND

Familial adenomatous polyposis (FAP) is a rare genetic disorder that is inherited in an autosomal dominant fashion. This disease is caused by a germline mutation in the APC gene, but in 20-30% of cases the disease occurs due to de novo mutations. There are several forms of the disease from severe, which is characterized by a pronounced number of polyps throughout the gastrointestinal tract (GIT) to a mild (attenuated) form of FAP, with less than 100 colonic polyps. According to various scientific literature, the risk of malignancy of epithelial formations reaches 100%. Identified epithelial formations of the gastrointestinal tract will lie down for endoscopic or surgical treatment. FAP is also characterized by neoplasms of extraintestinal localization, which characterizes it as a multisystem syndrome. There

is a high risk of developing congenital retinal pigment epithelium hypertrophy, bone osteoma, fibroma, angiofibroma of the nose, thyroid carcinoma, hepatoblastoma, brain tumor and pancreatic tumor. Congenital retinal hypertrophy is the earliest extraintestinal manifestation of FAP. Thyroid cancer in young people, as a rule, is diagnosed first and serves as the basis for a comprehensive endoscopic diagnosis of the gastrointestinal tract. We present a rare case of FAP in a 14-year-old child associated with malignant neoplasms of extraintestinal localizations.

Key words: familial adenomatous polyposis, polyps, thyroid carcinoma, pediatric oncology, endoscopy.

ВВЕДЕНИЕ

Семейный аденоматозный полипоз – это редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, с распространенностью 1 к 10000 новорожденных, характеризуется наличием тубулярных аденом в толстой кишке. Предрасположенность к САП вызывается герминальной мутацией в гене APC. [1, 2]. Риск наследования герминальной мутации потомками составляет 50%. Примерно в 20-30% случаев заболевание возникает из-за мутаций de novo. Данный синдром поражает одинаково и мужчин и женщин [3].

Выделяют несколько форм данного синдрома – тяжелую, умеренно тяжелую и слабовыраженную форму. Тяжелая форма САП характеризуется полипами от 2000 до 5000, которые располагаются в левой половине толстой кишки. Для данной формы характерно раннее появление полипов и их быстрая малигнизация. Риск малигнизации полипов к 35 годам составляет 95%, а к 40 годам осуществляется в 100% случаях [4,5]. Умеренная форма определяется наличием сотен и более аденоматозных полипов, которые также располагаются в левых в отделах толстой кишки. Слабовыраженная форма САП характеризуется небольшим числом (20-100) аденом, которые локализируются в правой половине толстой кишки,

которые появляются в более позднем (старше 15 лет) возрасте.

САП – мультисистемный синдром, включающий как доброкачественные, так и злокачественные новообразование органов [6]. Пациенты имеют высокий риск развития других кишечных и внекишечных проявлений, таких как полипы дна желудка, полипы двенадцатиперстной кишки, врожденная гипертрофия пигментного эпителия сетчатки, остеомы костей, фибромы, ангиофибромы носа, карциномы щитовидной железы, гепатобластомы, опухоли головного мозга и опухоли поджелудочной железы [7,8]. Врожденная гипертрофия сетчатки может присутствовать при рождении, является наиболее распространенным и самым ранним внекишечным проявлением САП, встречается у 75% пациентов. Клинически описывается как по крайней мере одно темно пигментированное поражение в сетчатке и может присутствовать с двух сторон.

По данным мировой литературы, у 1/3 пациентов с САП карцинома щитовидной железы диагностируется первым по отношению к идентификации синдрома, что является основанием для поиска аденом в толстой кишке у лиц с ранним развитием РЩЖ. рак щитовид-

ной железы диагностируется примерно у 2,6% пациентов с САП [9].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка, 14 лет, из анамнеза жизни известно, что ребенок от 3 беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания. Роды на 32 неделе беременности с ранним отхождением вод. Масса тела при рождении 2400, длина тела 43 см. При рождении состояние ребенка было тяжелым за счет асфиксии, выхаживание в течение 1 месяца в отделении патологии новорожденных. В дальнейшем развивалась по возрасту. Онкологический семейный анамнез отягощен. В родословной у матери ребенка папиллярный рак щитовидной железы в 35 лет. У дедушки со стороны матери полипы толстого кишечника, рак поджелудочной железы в 60 лет. У сестры пробанда – ВПС, стеноз легочной артерии. Из анамнеза заболевания известно, что ребенок болен с 14 лет, когда появилась припухлость в области шеи справа. Обратились к эндокринологу по месту жительства. По рекомендации эндокринолога выполнено УЗИ шеи, выявлен узлы обеих долей щитовидной железы. Для консультации и дообследования направлены в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л. А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДОиГ). В НИИ ДОГ ребенок комплексно обследован:

Выполнено УЗИ щитовидной железы и регионарных лимфатических узлов: щитовидная железа увеличена в объеме за счет узловых образований. В средних отделах

правой доли определяется узел размером 30х20х22 мм, эхогенность средняя, неоднородной структуры, в центре жидкостная полость 16х9х8 мм. В верхних отделах правой доли – узел 10х7х10 мм, в нижних отделах – 5х5х5 мм. В левой доле щитовидной железы, выходя за контур, расположен гипоэхогенный узел, 8х5х5 мм, неоднородный, с участками кальцинации. При ЦДК в узле регистрируется кровоток. (Рис. 1, 2).

По данным УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства – без патологии. РКТ органов грудной полости – очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Учитывая данные УЗИ щитовидной железы проведена, тонкоигольная пункционная биопсия узлов щитовидной железы. По данным цитологического исследования – в пунктате на фоне кистозного содержимого встречаются единичные скопления из клеток тиреоидного эпителия в виде папиллярных и фолликулярных структур, в части с признаками атипии. Таким образом, принимая во внимание результаты визуализирующих методов обследования, а также данные цитологического исследования, пациентке проведено оперативное лечение в объеме тиреоидэктомии с микрохирургическим невролизом возвратного гортанного нерва с центральной лимфодиссекцией шеи.

Протокол операции: Кожный разрез на 2 см выше яремной вырезки, длиной 7 см. Послойно отсепарованы кожно-мышечные лоскуты. Мобилизованы медалильные края грудино-ключично-сосцевидных мышц с обеих сторон шеи. Раздвинуты грудино-подъязычные мышцы,

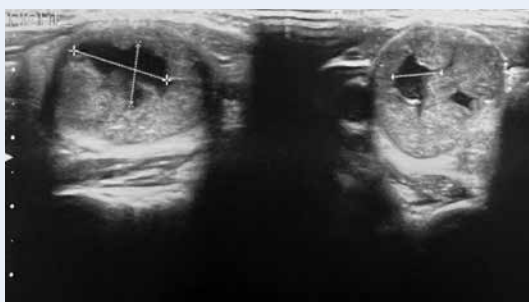


Рис. 1. УЗИ правой доли щитовидной железы. Продольное и поперечное сканирование
Fig. 1. Ultrasound of the right lobe of the thyroid gland. Longitudinal and transverse scanning



Рис. 2. УЗИ левой доли щитовидной железы. Оценка кровотока узлов
Fig. 2. Ultrasound of the left lobe of the thyroid gland. Evaluation of the blood flow of the nodes

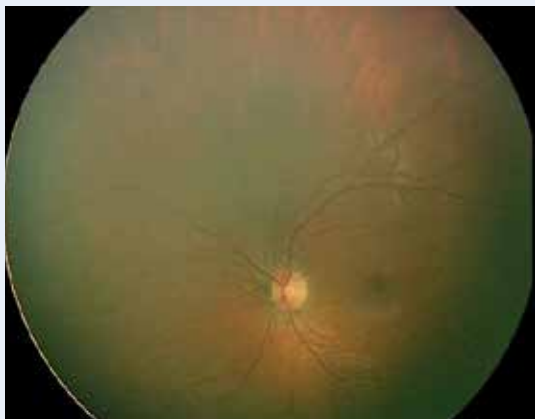


Рис. 3. Снимок ретиальной камеры глазного дна. «Паркетное» глазное дно. Диффузно участки гипертрофии пигментного эпителия
Fig.3. A picture of the retinal camera of the fundus. «Parquet» eye bottom. Diffuse areas of hypertrophy of the pigment epithelium



Рис. 4. Эндоскопическая картина множественных эпителиальных образований поперечно-ободочной кишки
Fig.4. Endoscopic picture of multiple epithelial formations of the transverse colon

грудино-щитовидные мышцы, обнажена щитовидная железа. Щитовидная железа увеличена в размерах. В правой доле щитовидной железы определяется плотное узловое образование размерами 3х3 см, в левой доле плотное образование до 1,5х1,0 см. Паратрахеальные лимфатические узлы размерами до 0.6 см, мягко-эластичные, с двух сторон. Тупым и острым путем произведено выделение правой доли щитовидной железы. Перевязаны и прошиты сосудистые пучки правой доли. Выполнен невролиз правого возвратного нерва. Нерв был отделен от паратрахеальных узлов и прослежен от входа в мышцы гортани до яремной вырезки. Паращитовидные железы справа, верхняя и нижняя сохранены на питающих сосудах. Мобилизована левая доля щитовидной железы. Перевязаны и прошиты сосудистые пучки левой доли. Выполнен невролиз левого возвратного нерва. Нерв был отделен от паратрахеальных узлов и прослежен от входа в мышцы гортани до яремной вырезки. Паращитовидные железы слева, верхняя и нижняя сохранены на питающих сосудах. Произведено удаление центральной клетчатки шеи с паратрахеальными и претрахеальными, преларингеальными лимфатическими узлами. Гемостаз. Швы на передние мышцы шеи. Послойное ушивание раны. В ране оставлено 2 резиновых выпускника. Внутрικοжный шов. Асептическая повязка.

Послеоперационный период протекал гладко. Резиновые выпускники удалены на 2-е

послеоперационные сутки. По данным гистологического заключения: в правой доле щитовидной железы опухолевый узел имеет строение папиллярного неинкасулированного мультифокального рака, columnar cell варианта. За пределы капсул железы опухоль не распространяется. В левой доле отмечается мультифокальный рост аналогичного рака. В 7 лимфатических узлах метастазов не обнаружено.

Учитывая отягощенный семейный анамнез проведено молекулярно-генетическое исследование панели генов «Наследственные опухолевые синдромы». Материал исследования – периферическая венозная кровь ребенка. Результат: в ДНК из лейкоцитов периферической крови ребенка выявлен ранее описанный вариант однонуклеотидной замены, приводящей к образованию стоп-кодона в 9 экзоне гена APC: с. 847C>T, p.Arg283Ter в гетерозиготном состоянии. Таким образом, выявленный вариант замены в гене APC относится к патогенным и с высокой вероятностью ассоциирует с семейным аденоматозным полипозом кишечника. Папиллярный неинкасулированный мультифокальный рак щитовидной железы у ребенка является компонентом данного варианта замены гена APC. Учитывая подтвержденный синдром в рамках обследования ребенку проведен осмотр глазного дна на ретиальной камере под широким зрачком: OU – диффузно по всему глазному



Рис. 5А. Эндоскопическая картина эпителиального образования толстой кишки, морфологически соответствующего аденоме (2 тип по классификации NICE). При осмотре в режиме белого света с увеличением определяются ветвящиеся белые крипты, окруженные расширенными сосудами

Fig. 5A. Endoscopic picture of an epithelial formation of the colon, morphologically corresponding to an adenoma (type 2 according to NICE classification). When viewed in white light mode with magnification, branching white crypts surrounded by dilated vessels are determined



Рис. 5В. Эндоскопическая картина эпителиального образования толстой кишки, морфологически соответствующая аденоме (2 тип по классификации NICE). При осмотре в узкоспектральном режиме с увеличением лучше визуализируются темные расширенные коричневые сосуды, окружающие белесоватые крипты

Fig. 5B. Endoscopic picture of the epithelial formation of the colon, morphologically corresponding to an adenoma (type 2 according to NICE classification). When viewed in a narrow-spectrum mode with magnification, the dark dilated brown vessels surrounding the whitish crypts are better visualized



Рис. 6А. Эндоскопическая картина эпителиального образования толстой кишки, морфологически соответствующего гиперпластическому полипу (1 тип по классификации NICE). При осмотре в режиме белого света с увеличением определяются изолированные кружевные сосуды и равномерный рельеф слизистой оболочки.

Fig. 6A. Endoscopic picture of an epithelial formation of the colon, morphologically corresponding to a hyperplastic polyp (type 1 according to NICE classification). When viewed in white light mode with magnification, isolated lacy vessels and a uniform relief of the mucous membrane are determined.



Рис. 6В. Эндоскопическая картина эпителиального образования толстой кишки, морфологически соответствующая гиперпластическому полипу (1 тип по классификации NICE). При осмотре в узкоспектральном режиме с увеличением лучше визуализируются регулярный капиллярный рисунок, без расширения, сетчатого типа.

Fig. 6B. Endoscopic picture of the epithelial formation of the colon, morphologically corresponding to a hyperplastic polyp (type 1 according to NICE classification). When viewed in a narrow-spectrum mode with magnification, a regular capillary pattern is better visualized, without expansion, of a mesh type.

дну участки гипертрофии пигментного эпителия (Рис. 3)

Для исключения предопухолевой и опухолевой патологии верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), пациенту было выполнено комплексное эндоскопическое исследование – ЭГДС и толстокишечная эндоскопия. При ЭГДС в пищеводе, желудке и 12-перстной кишке органической патологии не выявлено. При колоноскопии, на всем протяжении толстой кишки определялись множественные эпителиальные образования, овальной и округлой формы, на суженных и широких основаниях, размерами от 3 до 30 мм в диаметре, соответствующих 1 и 2 типам ямочного и сосудистого рисун-

ков согласно классификации NICE (Рис. 4, 5А, 5В, 6А, 6В).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для синдрома аденоматозного полипоза характерен высокий риск развития злокачественных новообразований, таких как на примере нашего клинического наблюдения – рак щитовидной железы. Генетическое консультирование – основной диагностический подход к пациентам с подозрением на синдром наследственного полипоза. Эндоскопическое наблюдение с регулярным удалением полипов – основной метод лечения пациентов с синдромом аденоматозного полипоза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, Joslyn G, Stevens J, Spirio L, Robertson M. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell*. 1991;66:589-600.
2. Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, Miki Y, Ando H, Horii A, Koyama K, Utsunomiya J, Baba S, Hedge P. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science*. 1991;253(5020):665-669.
3. Dinarvand P, Davaro EP, Doan JV, Ising ME, Evans NR, Phillips NJ, Lai J, Guzman MA. Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations. *Arch Pathol Lab Med*. 2019 Nov;143(11):1382-1398.
4. Lal G, Gallinger S. Familial adenomatous polyposis. *Semin. Surg Oncol*. 2000;18(4):314-323.
5. Wood LD, Salaria SN, Cruise MW, Giardiello FM, Montgomery EA. Upper GI Tract Lesions in Familial Adenomatous Polyposis (FAP) Enrichment of Pyloric Gland Adenomas and Other Gastric and Duodenal Neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(3):389-393.
6. Cetta F, Cetta D, Petracci M, Cama A, Fusco A, Barbarisi A. Childhood hepatocellular tumors in FAP. *Gastroenterology*. 1997;113(3):1051-1052.
7. Gruner BA, DeNapoli TS, Andrews W, Tomlinson G, Bowman L, Weitman SD. Hepatocellular carcinoma in children associated with Gardner syndrome or familial adenomatous polyposis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998;20(3):274-278.
8. Chenbhanich J, Atsawarungruangkit A, Korpaisarn S, Phupitakphol T, Osataphan S, Phowthongkum P. Prevalence of thyroid diseases in familial adenomatous polyposis: a systematic review and meta-analysis. *Fam Cancer*. 2019;18:53-62.
9. Xu M, Zheng Y, Zuo Z, Zhou Q, Deng Q, Wang J, Wang D. De novo familial adenomatous polyposis associated thyroid cancer with a c.2929delG frameshift deletion mutation in APC: a case report and literature review. *World J Surg Oncol*. 2023 Mar 2;21(1):73.