

Gastrointestinální polypózní syndromy

MUDr. Přemysl Falt, MUDr. Petr Fojtík, MUDr. Martin Kliment

Centrum péče o zažívací trakt, Vítkovická nemocnice, a. s., Ostrava

Kolorektální karcinom patří mezi nejčastější nádory. Asi v 5 % případů vzniká v rámci genetických chorob, ke kterým patří střevní polypózy a hereditární nepolypózní kolorektální karcinom. Polypózní syndromy jsou charakterizovány výskytem mnohočetných polypů sliznice tlustého střeva, ale i jiných částí trávicí trubice. Polypy odpovídají buď adenomům s rizikem maligní transformace, nebo hamartomům, které malignizují zřídka. Hamartomatózy však bývají provázeny vysokým rizikem asociovaných nádorů.

Klíčová slova: hereditární kolorektální karcinom, polypózní syndromy, familiární adenomatózní polypóza.

Gastrointestinal polypous syndromes

Colorectal carcinoma is one of the most frequent neoplastic diseases. In about 5 % of patients, it is caused by genetically defined syndromes. Familial adenomatous polyposis and hereditary non-polyposis colorectal cancer are the most important ones. Polypous syndromes are characterised by the development of numerous polyps of the colorectal mucosa but also of another parts of the digestive tract. From a histological point of view polyps are either premalignant adenomas or hamartomas with low risk of malignant transformation. However, hamartomatous syndromes are associated with increased risk for extraintestinal tumors.

Key words: hereditary colorectal cancer, polypous syndromes, familial adenomatous polyposis.

Interní Med. 2009; 11(12): 558–560

Úvod

Kolorektální adenokarcinom (KRK) patří v České republice mezi nejčastější nádorová onemocnění (1). V 70 % případů se onemocnění vyskytuje bez pozitivní rodinné anamnézy (tzv. **sporadická forma**), dalších 25 % nemocných udává výskyt KRK v příbuzenstvu (tzv. **familiární forma**). Asi 5 % případů (tzv. **hereditární forma**) vzniká v rámci preexistujících genetických chorob, ke kterým patří **polypózní syndromy** a **hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (Lynchův syndrom)**.

Termín polypóza používáme při přítomnosti vícečetných polypů střevní sliznice (obvykle více než 100). Polypy histologicky odpovídají **adenomům** nebo tzv. **hamartomům**. Adenomy lze v jednoduchosti popsat jako lokální proliferaci epitelu sliznice a vznik hamartomů vysvětlujeme abnormální diferenciací zárodečného materiálu. Zatímco možná maligní transformace adenomů je všeobecně známá, hamartomy malignizují zřídka.

Familiární adenomatózní polypóza

Etiopatogeneze

FAP (Familial Adenomatous Polyposis) je autozomálně dominantní onemocnění s vysokou penetrancí způsobené vrozenou mutací tumor-supresorového genu APC (Adenomatous Polyposis Coli) na dlouhém raménku 5. chromozomu (5q21). Jeho produkt fyziologicky degraduje transkripční

faktor β -katenin, který stimuluje buněčnou proliferaci. Mutace genu vede nejčastěji ke vzniku dysfunkčního zkráceného proteinu („truncated APC protein“). V případě FAP každá buňka obsahuje jednu mutovanou alelu, stačí tedy poškození druhé alely k úplnému vyřazení tumor-supresorového efektu APC proteinu a ke vzniku mnohočetných adenomů. Sporadické adenomy vznikají obdobně následnými mutacemi obou alel APC genu v jednotlivých somatických buňkách. Mutace v N-terminální části APC genu mohou způsobit **atenuovanou formu FAP (AFAP = Attenuated Familial Adenomatous Polyposis)** s opožděným nástupem vzniku menšího množství polypů (<100) s převahou výskytu v pravé části tračníku. Asi třetina pacientů s klinickou diagnózou AFAP však vykazuje intaktní APC gen a bíaleickou mutaci tzv. MYH genu. Až 75 % nemocných s FAP udává výskyt polypů nebo nádoru tlustého střeva u příbuzných před 40. rokem života (2, 3). Ve zbytku případů se jedná o *de novo* mutace, nedostatečnou znalost rodinné anamnézy, předčasnou smrt rodiče nebo nejistou paternitu.

Epidemiologie

Prevalence se odhaduje na 1:10 000. FAP je odpovědná asi za 1 % výskytu KRK. Postižení obou pohlaví je stejné. Vzhledem k prakticky 100% riziku maligního zvratu některého z adenomů je neléčená FAP prognosticky velmi závažné onemocnění.

Klinický obraz

Polypóza tlustého střeva se objevuje obvykle ve 2. dekádě života (obrázek 1). K rozvoji KRK dochází do 40. roku života, jeho vznik kolem 20. roku ale není vzácností. V případě atenuované formy bývá celý vývoj zpožděn o 15–20 let. Nemocní jsou obvykle dlouhou dobu asymptomatictí, může se objevit enteroragie, průjem nebo dyspeptické obtíže. O něco později než polypóza kolon se vyvíjí postižení dalších částí trávicí trubice. Častým nálezem jsou **benigní polypy těla a fundu žaludku** (obrázek 2) tvořené cysticky dilatovanými žlázkami. Ve vysokém procentu se objevují **adenomy dvanáctníku a žaludku** s maligním potenciálem. Typickou lokalizací je oblast Vaterské papily (obrázek 3). **Duodenální adenokarcinom** je druhou nejčastější příčinou smrti nemocných s FAP. Obdobné léze se mohou objevit i v dalších částech tenkého střeva, jejich maligní potenciál

Obrázek 1. Mnohočetné adenomové polypy vzestupného tračníku pacientky s FAP, histologicky tubulární adenomy místy s „high grade“ intraepiteliální neoplazií



Obrázek 2. Benigní polypy těla žaludku u pacienta s FAP



Obrázek 3. Ampulom u pacienta s FAP, histologicky tubulární adenom s lehkou dysplazií



je ale nízký. V případě tzv. **Gardnerovy varianty FAP** jde o kombinaci polypózy a výrazných extraintestinálních příznaků. Typické jsou *osteomy lebečních kostí, zubní anomálie, epidermoidní cysty a fibromy*. V různé míře však lze tyto projevy nalézt téměř u všech nemocných s FAP. Vysoce specifická je *kongenitální hypertrofie pigmentového epitelu sítnice* (CHRPE = congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium), která se vyskytuje asi u 80% pacientů a předchází rozvoji polypózy. Pokud je CHRPE u probanda přítomna, svědčí její nálezy u potomků pro přítomnost mutace APC genu. Dále je u nemocných patrná tendence ke zvýšené fibroprodukcii s možným vznikem *intraabdominálních desmoidních tumorů* (cca v 10–40%). Jde o nemetastazující, ale lokálně agresivní onemocnění s relativně vysokou letalitou v důsledku útlaku retroperitoneálních struktur. Jejich vznik může být stimulován intraabdominálními chirurgickými zákroky. Po karcinomech duodena jsou druhou nejčastější příčinou smrti pacientů po kolektomii (4). Vzhledem

ke generalizované poruše tumor-supresorové aktivity pozorujeme *zvýšené riziko vzniku neoplazií jiných lokalizací*. Typické jsou nádory gynekologické oblasti, jater (hepatoblastom), štítné žlázy, příštítných tělísek, pankreatu a nadledvin.

Turcotův syndrom je geneticky heterogenní stav charakterizovaný asociací hereditárního KRK a mozkového nádoru. V případě mutace APC genu jde o klinickou variantu FAP, nálezy mutace některého z „mismatch repair“ genů stav zařazuje do Lynchova syndromu.

Diagnostika

Zásadní je pečlivé odebrání *anamnézy* s důrazem na případný rodinný výskyt polypů nebo nádorů tlustého střeva. *Fyzikální vyšetření* může odhalit extraintestinální projevy onemocnění. Některé polypy mohou být hmatné „per rectum“. K diagnóze FAP obvykle vede *kolonoskopie* nebo *sigmoideoskopie*. Počet polypů se pohybuje řádově ve stovkách až tisících. Diagnóza je velmi pravděpodobná při nálezů více než 100 adenomových polypů. Vzhledem k častému postižení gastroduodena je nezbytné vyšetření *horní endoskopií*, k zobrazení oblasti Vaterovy papily se používají přístroje s boční optikou. *Vyšetření očního pozadí* může odhalit přítomnost CHRPE. *Rtg skeletu* je užitečné při podezření na Gardnerovu variantu FAP. *Genetické vyšetření* obvykle potvrzuje diagnózu. Nejčastěji se provádí molekulárně genetické vyšetření APC genu. U příbuzných probanda lze použít nepřímou analýzu s použitím genetických markerů v blízkosti APC genu (5). Další možností je detekce zkrácených proteinových produktů na základě in vitro proteosyntézy (protein truncation test) (6).

Léčba a sledování

Zásadní je *časný záchyt rozvoje polypózy* u geneticky potvrzených nosičů – doporučena je sigmoideoskopie každé 1–2 roky od 10–12 let věku, po detekci polypů se provádí pravidelná kolonoskopie s polypektomiemi větších polypů. Prognosticky nejvýznamnější je *preventivní chirurgické řešení* před typickým věkem nástupu KRK a po dosažení duševní zralosti (většinou kolem 20. roku). Provádí se subtotální kolektomie nebo totální proktokolektomie s trvalou ileostomií nebo ileo-pouch-anální anastomózou. Volba výkonu závisí zejména na míře postižení rekta polypózou (7, 8). Každopádně je nezbytné další endoskopické sledování ileálního rezervoáru nebo ponechané rektální sliznice. I v případě nepotvrzené mutace je u příbuzného pacienta s FAP vhodná kolonoskopie po 20. roce života.

Vzhledem k výskytu gastroduodenálních adenomů se ve věku 25–30 let zahajuje pravidelná *gastroduodenoskopická dispenzarizace* (každé 1–3 roky). Léčba těchto lézí je problematická, o endoskopické nebo chirurgické intervenci rozhoduje jejich počet, velikost a histologická struktura (Spiegelmanova kritéria) (4). Dále je na místě pravidelná *sonografie břicha a štítné žlázy*.

Přestože některé COX-2 *selektivní inhibitory* (celecoxib) významně redukuje počet kolo- rektálních adenomů u nemocných s FAP, hlavní léčebnou modalitou zůstává kolektomie. Farmakoterapie může být přínosná v případě jejího neprovedení nebo ke kontrole polypózy rektální sliznice po subtotální kolektomii (7). Účinnost chemoprolaxe na regresi duodenální polypózy se zdá být omezená (4, 6).

Ostatní polypózní syndromy

MYH polypóza

MAP (MYH Associated Polyposis) je od roku 2002 známá adenomatózní polypóza tlustého střeva s autosomálně recesivním způsobem přenosu. Je způsobena germinálními mutacemi obou alel MYH genu, který patří mezi tzv. mutátorové geny (v tomto případě „base-excision-repair“ gen). Mutace MYH genu bývají potvrzeny přibližně u třetiny pacientů s nálezem 15–100 adenomů a u 8% pacientů s více než 100 polypy bez nálezů mutace APC genu (8). Klinický obraz je tedy konzistentní s atenuovanou nebo méně často „klasickou“ formou FAP. Možnost MAP by tedy měla být zvažována při nálezů menšího množství adenomových polypů (3–100), v případě rodinné anamnézy bez dominantního vzoru dědičnosti a při nepotvrzené mutaci APC genu. U nemocných je doporučována obdobná péče jako u pacientů s FAP (7, 9).

Peutz-Jeghersův syndrom

Peutz-Jeghersův syndrom je autosomálně dominantní choroba způsobená mutací tumor-supresorového genu STK11/LKB1. Onemocnění je asi desetinásobně méně časté než FAP. Syndrom je charakterizovaný kombinací mukokutánních melaninových pigmentací a gastrointestinální hamartomatózní polypózy. Četné pigmentové skvrny velikosti do 5 mm (lentigines) jsou přítomny u 95% pacientů a bývají v typických lokalizacích – na bukalní sliznici, červení rtů, periorálně, na nosních křídlech, víčkách, dlaních, ploskách nohou a v anogenitální oblasti (10). Zatímco kožní skvrny v období puberty blednou a mohou zcela vymizet, nálezy na bukalní sliznici přetrvávají do dospělosti. Různě velké polypy se

mohou nacházet v průběhu celé trávicí trubice (dominantně v tenkém a tlustém střevě) a vzácněji i v jiných orgánech (nosní sliznice, bronchiální strom, močový měchýř, žlučník). Častou komplikací bývají *obstrukce tenkého střeva*, *intususcepcce* provázené kolikovitými bolestmi břicha, *enteroragie* a *chronická anemizace*. Malignizace samotných polypů je relativně vzácná, nemocní však mají *výrazně zvýšené riziko jiných neoplazií* (jícnu, žaludku, tenkého a tlustého střeva, pankreatu, prsu, vaječníku, dělohy, varlat, štítné žlázy, plic a kůže). Celoživotní riziko asociovaného nádorového onemocnění je přes 90 %. Pro rozsah postižení je léčba svízelná. Pacienti v průběhu života obvykle podstupují četné chirurgické zákroky pro intestinální komplikace a jiné nádory. Klíčové je *pravidelné sledování* příslušnými specialisty k časnému zachytu komplikací (4).

Juvenilní polypóza

Tento hamartomatózní syndrom s autosomálně dominantní dědičností a variabilní penetrancí je charakterizován stopkatými polypy s obsahem primitivní („juvenilní“) vazivové tkáně. Ve většině případů jsou polypy solitární s nejčastější lokalizací v rektosigmatu, vzácněji v tenkém střevě nebo žaludku. Tzv. generalizovaná juvenilní polypóza však postihuje celý průběh trávicí trubice. Diagnóza je stanovena při přítomnosti více než 5 polypů, při pozitivní rodinné anamnéze stačí nález pouze 1 juvenilního polypu. V průběhu života je výrazně zvýšené riziko KRK a karcinomu žaludku (11).

Cowdenové syndrom

Syndrom mnohočetných hamartomů neboli Cowdenové syndrom je autosomálně dominantně dědičné onemocnění způsobené mutací tumor-supresorového genu PTEN. Celosvětově bylo publikováno přes 300 případů. Charakteristický je výskyt *kožních a slizničních abnormalit* (obličejové tricholemony, mnohočetné drobné fibromy ústní sliznice, akné, keratóza) (10), dále adenomů a cyst štítné žlázy, fibrocystických změn prsů, ovariálních cyst, myomů dělohy, makrocefalie, neurologických poruch a dalších. Asi 75 % pacientů vykazuje *hamartomatózní polypózu trávicí trubice*. Dominuje postižení tlustého střeva, polypy však bývají i v tenkém střevě, žaludku a jícnu. Maligní potenciál hamartomů je malý, závažný je výskyt jiných maligních onemocnění, zejména *karcinomu prsu* (až ve třetině případů), *štítné žlázy* a endometria. Zásadní je pomyslet na onemocnění při přítomnosti specifických kožních změn a pravidelné sledování k časnému zachytu nádorových

komplikací, někdy je zvažována i preventivní bilaterální mastektomie (12).

Cronkhite-Canada syndrom

Cronkhite-Canada syndrom je vzácná klinická jednotka nejasné etiologie. Některá fakta ukazují na autoimunitní povahu onemocnění, genetická příčina nebyla odhalena. Zatím bylo popsáno několik stovek případů, převažují pacienti starší 50 let a většina z nich pocházela z Japonska. Klinickému obrazu dominují *exudativní hyperplastická polypóza* sliznice žaludku, tenkého a tlustého střeva provázená epizodickými bolestmi břicha a malabsorpcí s následnou progresivní kachektizací, rozvratem vnitřního prostředí a možným letálním zakončením. Dále jsou popisovány *kožní změny* (alopecie, dystrofie nehtů, hyperpigmentace) a *neurologické poruchy*. Terapie je symptomatická, známý je příznivý efekt systémové kortikoterapie (12).

Bannayan-Riley-Ruvalcaba (Bannayan-Zonana) syndrom

Jde o velmi vzácný autosomálně dominantně dědičný syndrom, pro který je typická makrosomie a makrocefalie novorozence s následnou psychomotorickou retardací v kombinaci s mnohočetnými podkožními lipomy, hemangiomy a gastrointestinální hamartomatózní polypózou. Dále jsou popisovány abnormality mozku, očí, skeletu, svalová hypotonie, pigmentace genitálu a další (11). Asi v 60 % případů byla prokázána mutace PTEN genu (12).

Pro úplnost zmiňujeme další klinické jednotky zasahující do diferenciální diagnostiky polypózních syndromů. **Hyperplastické polypy** představují většinu polypózních lézí tlustého střeva dospělých. Na rozdíl od dřívějších představ jsou určité histologické varianty („serrated adenomas“) provázeny rizikem maligního zvratu. Hyperplastická polypóza je relativně vzácné onemocnění, etiologicky je zvažována hypermetylace mutátorových genů a/nebo abnormalita na krátkém raménku 1. chromozomu. **Zánětlivá polypóza** vzniká v rámci chronických zánětlivých střevních onemocnění v důsledku regenerativních slizničních změn. V praxi se nejčastěji vyskytuje u nespecifických střevních zánětů – ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby s postižením tlustého střeva. Asi u 60 % nemocných s běžnou variabilní imunodeficiencí (CVID = Common Variable ImmunoDeficiency) se vyskytuje tzv. **lymfoidní nodulární hyperplazie** charakterizovaná mnohočetnými lymfatickými uzlíky v lamina propria mucosae tenkého střeva. Obdobný obraz můžeme zřídka vidět i u pacientů

s deficitem IgA. **Lymfomatózní polypóza** je vzácná forma nehodgkinského lymfomu se vznikem mnohočetných polypů v průběhu trávicí trubice.

Neurofibromatóza je heterogenní skupina autosomálně dominantních neurokutánních chorob. Jedním z projevů neurofibromatózy 1. typu (Recklinghausenova choroba) mohou být mnohotné neurofibromy a leiomyomy gastrointestinálního traktu. Difúzní výskyt lipomů ve stěně trávicí trubice (**gastrointestinální lipomatóza**) je raritní. **Colitis cystica profunda** je benigní onemocnění se submukózními cystickými lézemi naplněnými hlenem s dominantním postižením rekta, důležité je histologické odlišení od mucinózního adenokarcinomu. Další zajímavou jednotkou, která makroskopicky může imitovat střevní polypózu, je **pneumatosis cystoides intestinalis**. Je způsobená přítomností plynem naplněných pseudocyst ve střevní stěně. Etiologie je rozmanitá, nejzávažnější je invazivní bakteriální zánět střevní stěny.

Literatura

1. Bednařík O. Diagnostika a léčba nádorů tlustého střeva a konečníku. Interní Med. 2008; 10(4): 172–178.
2. Varesco L. Familial adenomatous polyposis: genetics and epidemiology. Tech Coloproctol 2004; 8: 305–308.
3. Wehbi M, Yang VW, Obideen K, et al. Familial Adenomatous Polyposis. <http://www.emedicine.com/med/topic769.htm>
4. Anaya DA, Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA. Extracolonic Manifestations of Hereditary Colorectal Cancer Syndromes. Clinics in Colon and Rectal Surgery. 2008; 21(4): 263–272.
5. Sršeň Š, Sršňová K. Základy klinické genetiky a její molekulární podstata. Osveta Martin 2000: 91–92.
6. Konvalinka D, Vrtěl R, Hyjánek J, Šantavý J. Presymptomatická diagnostika familiární adenomatózní polypózy (FAP) pomocí Protein Truncation Testu (PTT). Čes. a slov. Gastroenterol. a Hepatol. 2003; 57(4): 132–139 E.
7. Neal Ellis C. Colonic Adenomatous Polyposis Syndromes: Clinical Management. Clinics in Colon and Rectal Surgery. 2008; 21(4): 256–262.
8. Penka I, Kala Z. Chirurgická léčba kolorektálního karcinomu. Onkologie 2008; 2(1): 12–16.
9. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis and germ-line mutations in MYH. NEJM 2003; 348(9): 791–799.
10. Viktorinová M, Ditrichová D. Kožní projevy interních chorob. Interní Med. 2005; 5: 242–249.
11. Khan AN, MacDonald S. Polyposis Syndromes. <http://www.emedicine.com/radio/topic567.htm>
12. Miller C. Cowden Disease. <http://www.emedicine.com/derm/topic86.htm>
13. Serwin AB, Mysliwiec H. Cronkhite-Canada Syndrome. <http://www.emedicine.com/derm/topic729.htm>
14. Lukáš M. Využití selektivních inhibitorů COX-2 (koxibů) v gastroenterologii. Farmakoterapie 2007; 1: 55–59.

MUDr. Přemysl Falt

Centrum péče o zažívací trakt
Vítkovicá nemocnice, a.s.
Zálužanského 1192/15, 703 84 Ostrava
faltprem@centrum.cz

