

Juvenilný polypózny syndróm

Juvenile Polyposis Syndrome

Vasovčák P.¹, Foretová L.², Puchmajerová A.¹, Křepelová A.¹

¹ Ústav biologie a lékařské genetiky, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

² Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

Súhrn

Juvenilný polypózny syndróm (JPS) je autozomálne dominantné ochorenie, charakterizované výskytom juvenilných polypov a predispozíciou k nádorom gastrointestinálneho traktu (GIT). Typickým znakom juvenilných polypov, ktorý absentuje u iných syndrémov s predispozíciou ku kolorektálnym karcinómom, sú cysticky dilatované žliazky vyplnené mucinóznym sekrétom. Kauzálnou príčinou vzniku tohto ochorenia sú zárodočné mutácie génov *SMAD4* a *BMPR1A*, ktoré možno nájsť až u 40 % pacientov s JPS. Hereditárna hemoragická teleangiektázia (HHT) a vyššia frekvencia polypov v žalúdku je spájaná hlavne s mutáciami génu *SMAD4*.

Kľúčové slová

juvenilný polyp – nádory GIT – hereditárna hemoragická teleangiektázia – *SMAD4* – *BMPR1A*

Summary

Juvenile polyposis syndrome (JPS) is an autosomal dominant disorder characterized by the occurrence of juvenile polyps and predisposition to cancer of the gastrointestinal tract (GIT). Characteristic feature of juvenile polyps are irregular cystic glands filled with mucus not observed in other colorectal cancer syndromes. Germline mutations in the *SMAD4* and *BMPR1A* genes are found in 40% of the JP individuals. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) and higher frequency of gastric polyposis are associated mostly with *SMAD4* mutations.

Key words

juvenile polyp – GIT tumors – hereditary hemorrhagic telangiectasia – *SMAD4* – *BMPR1A*

Zodpovedné gény: *SMAD4* (*MADH4*) – chr.18q21.2; *BMPR1A* – chr.10q23.2

Typ dedičnosti: autozomálne dominantný

Genetické testovanie indikuje klinický genetik.

Pracovisko poskytujúce analýzu génov v ČR (pracovník zodpovedný za analýzu génov):

Ústav biologie a lékařské genetiky, FN v Motole, Praha

(RNDr. Peter Vasovčák, PhD., pevas78@centrum.cz) – mutačná analýza génov *SMAD4* a *BMPR1A*

Práca bola podporená projektom koncepčného rozvoja výskumnej organizácie 00064203, Európskym fondom pre regionálny rozvoj a štátnym rozpočtom Českej republiky (OP VaVpl – RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101).

This study was supported by the project of the research organisation 00064203, by the European Regional Development Fund and by the national budget of the Czech Republic (OP VaVpl – RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



RNDr. Peter Vasovčák, PhD.

Ústav biologie a lékařské genetiky

Fakultní nemocnice v Motole

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

e-mail: peter.vasovcak@fnmotol.cz

Obdrženo/Submitted: 26. 4. 2012

Přijato/Accepted: 25. 6. 2012

Charakteristika syndrómu

Juvenilný polypózny syndróm (JPS, OMIM 174900) je autozomálne dominantné ochorenie charakteristické množstvom početnými juvenilnými (hamartomatóznymi) polypmi vyskytujúcimi sa v priebehu celého gastrointestinálneho traktu (GIT), predovšetkým v hrubom čreve a konečníku, menej často v žalúdku a tenkom čreve [1]. Medzi najčastejšie symptómy JPS patrí rektálne krvácanie, anémia, bolesti brucha, hnačka, zápcha, prolaps rektálnych polypov, avšak mnoho pacientov môže byť asymptomatických. Juvenilné polypy sú najčastejšie sa vyskytujúcim typom polypov u detí (s frekvenciou až 5 % spomedzi všetkých detí do 10. roku života), i keď tieto polypy sú zvyčajne solitárne a nezapadajú do obrazu JPS [2]. Incidencia JPS sa odhaduje na 1 : 100 000 [3]. Z histopatologického hľadiska sú typickým znakom juvenilných polypov cysticky dilatované žliazky vyplnené mucinóznym sekrétom, infiltrácia lymfocytov a absencia vejárovito prerastajúcej hladkej svaloviny do lamina propria, ktorá ich odlišuje od polypov u pacientov s Peutz-Jeghersovým syndrómom (PJS) [1]. Boli klasifikované tri typy juvenilnej polypózy: 1. generalizovaná juvenilná polypóza (polypy v celom GIT); 2. juvenilná polypóza s výskytom polypov obmedzeným na hrubé črevo a konečník; 3. juvenilná polypóza detí (generalizovaná forma s polypmi v celom GIT, s nástupom ochorenia okolo 2. roku života a mimoriadne nepriaznivou prognózou) [4]. Familiárne prípady predstavujú 20–50 % z celkového počtu JPS, s výnimkou výlučne sporadických prípadov juvenilnej polypózy detí [2]. Pacienti s JPS majú zvýšené riziko vzniku nádorov GIT a pankreasu, iné formy nádorového ochorenia bývajú vzácne [1,5]. Kumulatívne riziko vzniku rakoviny sa odhaduje na 68 % do 60. roku života [6]. Zárodočné mutácie v génoch *SMAD4* a *BMPR1A* sú nachádzané približne u 50–60 % pacientov s JPS [7,8]. Ďalším génom, ktorý by sa mohol podieľať na vzniku JPS, je *ENG* [8,9], avšak jeho význam v patogenéze tohto ochorenia je nejasný a molekulárno-genetická analýza pre diagnostické účely sa štandardne nevykonáva.

Indikácia k vyšetreniu *SMAD4* a *BMPR1A* génov

Kritéria podľa Jass et al, Histopathology, 1988 [1].

Klinická diagnóza JPS u pacienta spĺňajúceho aspoň jedno z nasledujúcich kritérií:

1. > 5 juvenilných polypov v kolorekte,
2. množstvom početných juvenilných polypov v celom GIT,
3. akýkoľvek počet juvenilných polypov a pozitívna rodinná história JPS.

Korelácia genotypu a fenotypu

Pacienti so zárodočnou mutáciou génu *SMAD4* majú vyššiu frekvenciu výskytu polypov žalúdka s následným 20% rizikom vzniku rakoviny. Relatívne často (~ 20 % prípadov) u nich bývajú zaznamenané aj cievne malformácie vo forme hereditárnych hemoragických teleangiektázií (HHT) [10].

Odporúčenia pre sledovanie a ďalšie možné profylaktické opatrenia

Monitorovanie krvného obrazu, sledovanie prítomnosti krvi v stolici a/alebo anémia, bolesti brucha, zápcha, hnačky a endoskopické vyšetrenia:

- Hrubé črevo a konečník
Kolonoskopické vyšetrenie v 1 až 3-ročných intervaloch (frekvencia v závislosti od pozitívneho nálezu).
Začiatok od 10.–15. roku života (resp. od prvých symptómov).
- Žalúdok
Gastroduodenoskopia v 1 až 3-ročných intervaloch (frekvencia v závislosti od pozitívneho nálezu).
Začiatok od 10.–15. roku života (resp. od prvých symptómov).
- Tenké črevo a pankreas
Sono tenkého čreva, ak sa vylúči obštrukcia tenkého čreva, kapsulová enteroskopia. Z iných vyšetrení pripadá do úvahy MR enterografia a jednorázovo CT enteroklýza, resp. CT enterografia (RTG žiarenie!). Pri podozrení na polypy a indikácií k biopsii alebo k terapeutickému výkonu (polypektómii) je indikovaná enteroskopia.
- Sledovanie krvného obrazu a možných cievnych malformácií, vrátane RTG hrudníka, MR mozgu a sonografie pečene (zvlášť pre *SMAD4* poz.) [11]

U pacientov s polypózou (> 50–100 polypov), ťažkým gastrointestinálnym krvácaním, dysplastickými juvenilnými polypmi a u familiárnych prípadov s výskytom kolorektálneho karcinómu v rodine sa odporúča profylaktické chirurgické riešenie, ktoré zahŕňa subtotálnu kolektómiu s ileorektálnou anastomózou alebo totálnu proktokolektómiu s ileo-pouch-análnou anastomózou [12,13].

V rodinách s potvrdenou zárodočnou mutáciou je vhodné uskutočniť cieľenú molekulárno-genetickú analýzu u ostatných členov rodiny v riziku (ideálne medzi prvou a druhou dekadou života) s cieľom poskytnúť včasné preventívne sledovanie a prípadne profylaktické opatrenia u prípadov s pozitívnym nálezom.

Prenatálne testovanie je možné v rodinách, kde je kauzálna mutácia známa. Preimplantačná diagnostika je možná.

Literatura

1. Jass JR, Williams CB, Bussey HJ et al. Juvenile polyposis a precancerous condition. Histopathology 1988; 13(6): 619–630.
2. Chow E, Macrae F. A review of juvenile polyposis syndrome. J Gastroenterol Hepatol 2005; 20(11): 1634–1640.
3. Burt RW, Bishop DT, Lynch HT et al. Risk and surveillance of individuals with heritable factors for colorectal cancer. WHO Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer. Bull World Health Organ 1990; 68(5): 655–665.
4. Sachatello CR, Griffen WO Jr. Hereditary polypoid diseases of the gastrointestinal tract: a working classification. Am J Surg 1975; 129(2): 198–203.
5. Howe JR, Mitros FA, Summers RW. The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. Ann Surg Oncol 1998; 5(8): 751–756.
6. Jass JR. Juvenile polyposis. In: Spiegelman AD, Thomson JP (eds). Familial adenomatous polyposis and other polyposis syndromes. London: Edward Arnold 1994: 203–214.
7. Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S et al. High proportion of large genomic deletions and a genotype phenotype update in 80 unrelated families with juvenile polyposis syndrome. J Med Genet 2007; 44(11): 702–709.
8. van Hattem WA, Brosens LA, de Leng WW et al. Large genomic deletions of *SMAD4*, *BMPR1A* and *PTEN* in juvenile polyposis. Gut 2008; 57(5): 623–627.
9. Brosens LA, van Hattem WA, Kools MC et al. No *TGFBR1* germline mutations in juvenile polyposis patients without *SMAD4* or *BMPR1A* mutation. Gut 2009; 58(1): 154–156.
10. Gallione CJ, Richards JA, Letteboer TG et al. *SMAD4* mutations found in unselected HHT patients. J Med Genet 2006; 43(10): 793–797.
11. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in *MADH4* (*SMAD4*). Lancet 2004; 363(9412): 852–859.
12. Oncel M, Church JM, Remzi FH et al. Colonic surgery in patients with juvenile polyposis syndrome: a case series. Dis Colon Rectum 2005; 48(1): 49–55.
13. Scott-Conner CE, Hausmann M, Hall TJ et al. Familial juvenile polyposis: patterns of recurrence and implications for surgical management. J Am Coll Surg 1995; 181(5): 407–413.