

Familiárna adenomatózna polypóza - mimočrevné prejavy

Familiárna adenomatózna polypóza (FAP) je autozomálne dominantné dedičné ochorenie charakterizované desiatkami až stovkami (v niektorých prípadoch tisíckami) adenomatóznymi polypov hrubého čreva a konečníka, vznikajúcich v priebehu druhej dekády života. Skoro u každého pacienta dochádza k malignému zvratu niektorého z polypov, pokiaľ nie je včas začatá liečba. Preto je nevyhnutné poznať všetky príznaky, vrátane mimočrevných, ktoré môžu slúžiť kučasnej diagnóze tohto syndrómu.

Kolorektálne karcinómy bývajú obvykle mnohopočetné a vznikajú v mladom veku. Menej agresívnu variantu FAP, tzv. atenuovanú formu charakterizuje menší počet črevných polypov (10 až 100) vznikajúcich v neskoršom veku, s nižším rizikom ich zhubného zvratu. Príčinou klasickej i atenuovanej formy FAP býva zárodočná mutácia APC (adenomatózna polyposis coli) genu lokalizovaného na dlhom ramienku 5. chromozómu v oblasti 5q21-q22. Približne v 75 % sa táto mutácia dedí, zatiaľ čo v ostatnej štvrtine vzniká de novo (sporadicky).

Pacienti s FAP bývajú dlhú dobu bez klinických ťažkostí, eventuálne sa u nich objavuje krvácanie z konečníka alebo anémia. Vznik samostatného karcinómu sa môže prejaviť dlhodobou zápchou alebo hnačkou, bolesťami brucha a úbytkom na váhe. U väčšiny pacientov s FAP sa vyskytujú mimočrevné príznaky, ako zhubné (maligné), tak aj nezhubné (benigne). Najčastejšie ide o polypy tenkého čreva a žalúdka, ktoré sú spojené s rizikom ich zhubného zvratu. Ďalšie menej časté malignity sa nachádzajú v štítnej žľaze, mozgu, pečeni a pankreatobiliárnom trakte. Nezhubné prejavy môžu postihovať kožu, mäkké tkanivá a kosti. Vyskytujú sa aj zhubné anomálie a postihnutia sietnice oka. Gardnerov syndróm je klinický (respektíve fenotypický) variant FAP s nápadnými mimočrevnými príznakmi, ktoré môžu slúžiť ako marker pre skoré odhalenie ochorenia, a tak v konečnom dôsledku viesť k záchrane života pacienta. Prakticky u väčšiny chorých s FAP je možné nájsť aspoň niektorý z príznakov Gardnerovho syndrómu.

Kožné a povrchové mäkkotkaninové prejavy

Najvýznamnejším kožným nálezom u Gardnerovho syndrómu sú mnohopočetné infundibulárne (epidermoidné) cysty, ktoré sa vyskytujú u viac ako polovice pacientov. Cysty vznikajú v skorom veku, vzácné môžu byť prítomné už pri narodení a najčastejšie sú lokalizované na tvári, vo vlasovej časti hlavy a na končatinách (obr. 1). Histopatologicky sa vo väčšine prípadov nelíšia od svojich sporadických (náhodných) protikladov, avšak u niektorých cystických štruktúr v spojení s Gardnerovým syndrómom boli opísané rysy napodobňujúce pilomatrixom, kožný adnexálny nádor s diferenciáciou do vlasových štruktúr (obr. 2). Táto matrikálna diferenciácia u infundibulárnych cyst je vždy pre

odčítajúceho patológa vodítkom k podozreniu na tento syndróm. Mnohopočetné pilomatrixomy boli tiež popísané u pacientov s FAP, ale ich nálež nie je špecifický, pretože sa môžu vyskytovať aj v rámci iných syndrómov.

Typickým povrchovým mäkkotkanivovým prejavom u pacientov s FAP/Gardnerovým syndrómom je tzv. nuchálny typ fibrómy, ktorý postihuje rovnako obe pohlavia a ďalej tzv. non-nuchálna varianta fibrómy asociovaná s FAP. Prvopopis týchto charakteristických lézií vo svetovej literatúre patrí práve pracovníkom nášho laboratória (Michal M. a spol. *Nuchal type fibroma. Cancer 1999;85:155-63*). Napriek názvu sa tieto mäkkotkaninové tumory najčastejšie vyskytujú v rámci Gardnerovho syndrómu extranuchálne, teda mimo šijovú oblasť chrčba (Michal M. a spol. *Non-nuchal-type fibroma associated with Gardner's syndrome. A hitherto-unreported mesenchymal tumor different from fibromatosis and nuchal-type fibroma. Pathol Res Pract 2000;196:857-60*), bývajú často mnohopočetné a spravidla vznikajú v prvej dekáde života (Michal M. a spol. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Nuchal-type fibroma. Lyon 2002,75*). Kliniky sa prezentujú ako opuch alebo nápadná podkožná rezistencia (Michal M. a spol. *Gardner's syndrome associated fibromas. Pathol Int 2004;54:523-6*). Histopatologicky ide o fibrózu proliferáciu mäkkých tkanív podkožia, do ktorej môže byť typicky zavzaté tukové tkanivo, periférne nervy alebo adnexálne štruktúry (obr. 3).

V rámci FAP/Gardnerovho syndrómu boli popísané aj iné kožné prejavy (napríklad lipomy, leiomyomy, neurofibromy, desmoid tumory, pigmentové kožné lézie, bazocelulárny karcinóm), ktorých nálež ale nie je špecifický pre daný syndróm.

Gastrointestinálne prejavy mimo oblasti hrubého čreva a konečníka

Najčastejším mimočrevným prejavom FAP je nálež gastrointestinálnych polypov vrátane adenómov. Lézie žalúdka sú typicky neadenomatózne benigne polypy vznikajúce zo žliazok fundu, vyskytujúce sa zhruba u 50 % prípadov FAP. Tieto lézie nemajú maligný potenciál. Adenomatózne polypy žalúdka predstavujú asi iba 10 % prípadov a najčastejšie vznikajú v spodnej tretine žalúdka, v tzv. antré. Z týchto polypov môže

vzniknúť karcinóm.

Adenomatózne polypy dvannástnika sa nachádzajú u 30-70 % prípadov FAP, najčastejšie postihujú periampulárnu oblasť. Tieto lézie tiež ohrozujú svojich nositeľov malígnym zvratom. Všeobecne je u pacientov s FAP 100 až 330-krát vyššie riziko vznikov karcinómov tenkého čreva v porovnaní s ostatnou populáciou. Práve tieto zhubné nádory tenkého čreva sú druhou najčastejšou príčinou úmrtia pacientov s FAP a to hneď po pokročilom kolorektálnom karcinóme a karcinóme v štádiu metastáz.

Desmoid (agesivná fibrómatóza) je typickou komplikáciou profylaktickej kolektoomie alebo inej traumy u pacienta s FAP. V porovnaní s bežnou populáciou sa u týchto chorých vyskytuje 1000 x častejšie. Histopatologicky ide o lokálne agresívnu proliferáciu fibroblastov a myofibroblastov, najčastejšie postihujúcu dutinu brušnú (zhruba v 80 % prípadov), brušnú stenu (v 10 až 15 %) a eventuálne iné oblasti mimo brucha (zhruba v 5 % prípadov). Napriek tomu, že desmoid nemetastázuje, jeho komplikácie v prípadoch intraabdominálnej lokalizácie (napr. obštrukcia čreva a močového, perforácia črevnej steny, krvácanie, vznik enterokutánnej fistuly) môžu byť životu ohrozujúce.

Očné prejavy

U 70 až 80 % pacientov s FAP je prítomná tzv. kongenitálna hypertrofia pigmentového epitelu sietnice (CHRPE). Ide o mnohopočetné prejavy postihujúce sietnicu oboch očí, ktoré predstavujú patologický nálež u FAP. CHRPE je obvykle prítomná od narodenia a je úplne asymptomatická. Vo väčšine prípadov nemá maligný potenciál, napriek tomu bolo popísaných niekoľko nízko maligných adenokarcinómov pigmentového epitelu sietnice, vychádzajúcich z ložísk CHRPE.

Ústne a maxilofaciálne prejavy

U FAP sa často vyskytujú osteómy, odontómy a abnormálne zubné nálezy. Osteómy často postihujú ako dolnú tak hornú čeľusť, bývajú mnohopočetné a vznikajú okolo puberty. Väčšina z nich nespôsobuje svojmu nositeľovi žiadne ťažkosti, niektoré ale môžu viesť k zdurení postihnutej čeľusti, k narušeniu otvárania úst, k poruche reči.

Odontómy sú nezhubné nádory tvorené všetkými zložkami vyvíjajúceho sa zubu. Môžu byť mnohopočetné, najčastejšie postihujú premolárnu oblasť dolnej

a hornej čeľusti (obr. 4 A). Častým nálezom je i nadpočetný chrup. Tieto zuby sú obvykle malé, kolíkovitého tvaru (obr. 4 B).

Štítna žľaza

Incidenca nádoru štítnej žľazy u FAP je 1-2 %, s priemerným vekom diagnózy medzi 25. až 30. rokom života. Postihnuté je prevažne ženské pohlavie. Skoro patognomickým nálezom u FAP je tzv. kribiformný morulárny variant papilárneho karcinómu štítnej žľazy. (obr. 5).

Centrálna nervová sústava

Najčastejším tumorom postihujúcim CNS u FAP je meduloblastom mozočku, ktorý vzniká spravidla u žien mladších ako 20 rokov. Riziko jeho vzniku je 92-krát vyššie ako u bežnej populácie.

Turcotov syndróm je označenie pre primárny tumor CNS, vznikajúci u pacientov s kolorektálnymi adenómami a karcinómami. Vzhľadom k tomu, že niektorí autori používajú toto označenie pre pacientov s FAP a iní pre osoby s hereditárnym nepolypóznym kolorektálnym karcinómom (HNPPC: tzv. Lynchov syndróm), rozlišujú sa v súčasnej dobe dve podjednotky tohto syndrómu. Prvý je asociovaný s glioblastomami postihujúcich pacientov s HNPPC a zárodočnou mutáciou v jednom z tzv. mismatch repair (MMR) génov, druhý s meduloblastomami, vzácné glioblastomami vznikajúcimi v súvislosti s FAP a zárodočnou mutáciou v APC géne.

Pečeň a pankreas

Ďalšie maligné nádory sa môžu vyskytovať v pečeni (hepa-

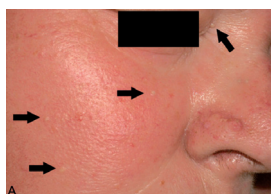
toblastom) alebo postihovať pankreas (mucinózný adenokarcinóm). Ide o pomerne vzácne komplikácie, ale je treba zdôrazniť, že osoby s FAP sú vznikom týchto tumorov ohrozené vo väčšej miere ako bežná populácia.

Záver

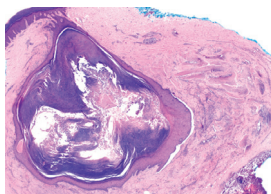
Podozrenie na FAP a jeho fenotypickú variantu, tzv. Gardnerov syndróm, vyslovuje najčastejšie gastroenterológ, dermatológ a patológ, identifikácia týchto pacientov a ich pokrvných príbuzných vyžaduje ďalšie vyšetrenia, ktoré je možné robiť iba na špecializovaných patologických pracoviskách disponujúcich molekulárne-biologickými metódami. Ide o genetické testovanie na prítomnosť mutácie v APC géne. U pacientov s mnohopočetnými kolorektálnymi polypmi, u ktorých sa nepreukáže zárodočná mutácia v tomto géne v rámci diferenciálnej diagnostiky je nutné myslieť na recesívne dedičnú polypózu podmienenú bielikou vrodenuou mutáciou v géne MYH (synonymum MUTYH), ktorý je lokalizovaný na 1. chromozóme.

Po stanovení diagnózy nasleduje pravidelné sledovanie (dispensarizácia) a terapia týchto pacientov, ktorá by mala byť vždy tímovou spoluprácou medzi onkológom, gastroenterológom, chirurgom, patológom, dermatológom a eventuálne ďalšími špecialistami.

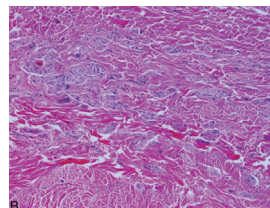
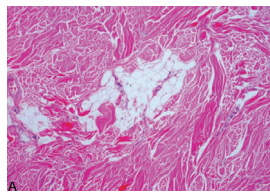
Znalosť mimočrevných príznakov FAP ktoré často predchádzajú alebo vznikajú súčasne s kolorektálnymi polypmi je nesmierne dôležitá, pretože umožňuje skoré odhalenie týchto chorých a ich pokrvných príbuzných, ktorí sú nositeľmi zárodočnej mutácie a ich následnú adekvátnu liečbu. ■



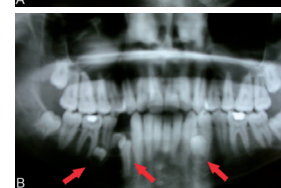
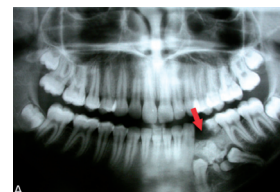
Obr. 1 A: Mnohopočetné nenápadné kožné cysty tváre (viď. šípky); B: Drobná pologuľovitá papula žltéhozedej farby pod usným laľočkom-epidermoidná cysta (viď. šípka);



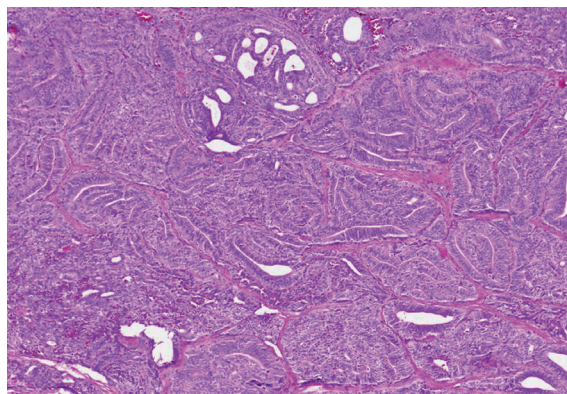
Obr. 2: Infundibulárna (epidermoidná) cysta kože s črtami pilomatrikálnych štruktúr (farbenie H&E).



Obr. 3: Nuchálny fibróm tvorený náhodne usporiadanými hrubými kolagénovými vláknami, so zavzatým ložiskom tukového tkaniva (A) a štruktúrami nervu (B) (farbenie H&E).



Obr. 4 A: Zložený odontom v ľavej polovici dolnej čeľusti (viď. šípka); B: Nadpočetné premoláre v mandibule (dva nadpočetné premoláre v pravej polovici a jeden v ľavej polovici dolnej čeľusti, viď. šípky).



Obr. 5: Kribiformný morulárny variant papilárneho karcinómu štítnej žľazy - kribiformné a tubulárne nádorové štruktúry obklopené tenkou sklerotickou stromom (farbenie H&E).