

■ Prevence kolorektálního karcinomu

Familiární adenomatózní polypóza – mimostřevní projevy

Familiární adenomatózní polypóza (FAP) je autozomálně dominantně dědičné onemocnění charakterizované desítkami až stovkami (v některých případech tisíci) adenomatózních polypů tlustého střeva a konečníku, vznikajících během druhé dekády života. Téměř u každého pacienta dochází k malignímu zvratu některého z polypů, pokud není včas zahájena léčba. Proto je nezbytné znát všechny příznaky, včetně mimostřevních, které mohou sloužit k časně diagnostice tohoto syndromu.

Kolorektální karcinomy bývají obvykle mnohočetné a vznikají v mladém věku. Méně agresivní variantu FAP, takzvanou atenuovanou formu, charakterizuje menší počet střevních polypů (10 až 100) vznikajících v pozdějším věku, s nižším rizikem jejich zhoubného zvratu. Příčinou klasické i atenuované formy FAP bývá zárodečná mutace APC (adenomatous polyposis coli) genu lokalizovaného na dlouhém raménku 5. chromozomu v oblasti 5q21–q22. Přibližně v 75 procentech se tato mutace dědí, zatímco ve zbylé čtvrtině vzniká de novo (sporadicky).

Pacienti s FAP bývají dlouhou dobu bez klinických potíží, eventuálně se u nich objevuje krvácení z konečníku či chudokrevnost. Vznik samotného karcinomu se může projevit dlouhodobou zácpou či průjmy, bolestí břicha a úbytkem na váze. U většiny pacientů s FAP se vyskytují mimostřevní příznaky, jak zhoubné (maligní), tak nezhoubné (benigní). Nejčastěji jde o polypy tenkého střeva a žaludku, které jsou spojeny s rizikem jejich zhoubného zvratu. Další méně časté malignity se nacházejí ve štítné žláze, mozku, játrech a pankreatobiliárním traktu. Nezhoubné projevy mohou postihovat kůži, měkké tkáně a kosti. Vyskytují se i zubní anomálie a postižení sítnice oka.

Gardnerův syndrom je klinická (respektive fenotypická) varianta FAP s nápadnými mimostřevními příznaky, které mohou sloužit jako marker pro včasné odhalení onemocnění, a tak v konečném důsledku vést k záchraně života pacienta. Prakticky u většiny nemocných FAP je možné nalézt alespoň některý z příznaků Gardnerova syndromu.

Kožní a povrchové měkkotkáňové projevy

Nejvýznamnějším kožním nálezem u Gardnerova syndromu jsou mnohočetné infundibulární (epidermoidní) cysty, které se vyskytují u více než poloviny pacientů. Cysty vznikají v časném věku, vzácně mohou být přítomny již při narození, a nejčastěji jsou lokalizovány na obličeji, ve kstici a na končetinách (obr. 1). Histopatologicky se ve většině případů neliší od svých sporadických (náhodných) protějšků, avšak u některých cystických struktur ve spojení s Gardnerovým syndromem byly popsány rysy napodobující pilomatrixom, kožní adnexální nádor s diferenciací do vlasových struktur (obr. 2). Tato matrikální diferenciacie u infundibulárních cyst je vždy pro odečítajícího patologa vodítkem k podezření na tento syndrom. Mnohočetné pilomatrixomy byly také popsány u pacientů s FAP, avšak jejich nálezy nejsou specifické, neboť se mohou vyskytovat i v rámci jiných syndromů.

Typickým povrchovým měkkotkáňovým projevem u pacientů s FAP/Gardnerovým syndromem je takzvaný nuchální typ fibromu, který postihuje stejnoměrně obě pohlaví, a dále takzvaná non-nuchální varianta fibromu, asociovaná s FAP. Prvopopis těchto charakteristických lézí ve světové literatuře náleží právě pracovníkům naší laboratoře (Michal M. a spol. *Nuchal type fibroma. Cancer* 1999;85:155–63). Navzdory názvu se tyto měkkotkáňové tumory nejčastěji vyskytují v rámci Gardnerova syndromu extranuchálně, tedy mimo šíjovou oblast zad (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), bývají často mnohočetné a zpravidla vznikají v první dekádě života (Michal M. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Nuchal-type fibroma. Lyon* 2002, 75). Klinicky se prezentují jako otok či nápadná podkožní rezistence (Michal M a spol. *Gardner's syndrome associated fibromas. Pathol Int* 2004;54:523–6). Histopatologicky jde o fibrózní proliferaci měkkých tkání podkoží, do které může být typicky zavzata tuková tkáň, periferní nervy či adnexální struktury (obr. 3).

V rámci FAP/Gardnerova syndromu byly popsány i jiné kožní projevy (například lipomy, leiomyomy, neurofibromy, desmoid tumory, pigmentové kožní léze, bazocelulární karcinom), jejichž nálezy však není specifický pro daný syndrom.

Gastrointestinální projevy mimo oblast tlustého střeva a konečníku

Nejčastější mimostřevní manifestací FAP je nálezy gastrointestinálních polypů včetně adenomů. Léze žaludku jsou typicky neadenomatózní benigní polypy vznikající ze žlázek fundu, vyskytují se zhruba u 50 procent případů FAP. Tyto léze nemají maligní potenciál. Adenomatózní polypy žaludku představují asi jen 10 procent případů a nejčastěji vznikají ve spodní třetině žaludku, v takzvaném antru. Z těchto polypů může vzniknout karcinom.

Adenomatózní polypy dvanáctníku se nacházejí u 30 až 70 procent případů FAP, nejčastěji postihují periampulární oblast. Také tyto léze ohrožují své nositele maligním zvratem. Obecně je u pacientů s FAP 100 až 330krát vyšší riziko vzniku

karcinomu tenkého střeva ve srovnání s obecnou populací. Právě tyto zhoubné nádory tenkého střeva jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí pacientů s FAP, a to hned po pokročilém kolorektálním karcinomu a karcinomu ve stadiu metastáz.

Desmoid (agresivní fibromatóza) je typickou komplikací profylaktické kolektomie či jiného traumatu u pacientů s FAP. V porovnání s běžnou populací se u těchto nemocných vyskytuje tisíckrát častěji. Histopatologicky jde o lokálně agresivní proliferaci fibroblastů a myofibroblastů, nejčastěji postihující dutinu břišní (zhruba v 80 procentech případů), břišní stěnu (v 10 až 15 procentech) a eventuálně jiné oblasti mimo břicho (ve zhruba pěti procentech případů). Přestože desmoid nemetastazuje, jeho komplikace v případě intraabdominální lokalizace (například obstrukce střeva a močovodu, perforace střevní stěny, krvácení, vznik enterokutánní píštěle) mohou být život ohrožující.

Oční projevy

U 70 až 80 procent pacientů s FAP je přítomna takzvaná kongenitální hypertrofie pigmentového epitelu sítnice (CHRPE). Jde o mnohočetné projevy postihující sítnici obou očí, které představují patognomický nálezy u FAP. CHRPE je obvykle přítomna od narození a je zcela asymptomatická. Ve většině případů nemá maligní potenciál, avšak bylo popsáno několik níže maligních adenokarcinomů pigmentového epitelu sítnice, vycházejících z ložisek CHRPE.

Ústní a maxilofaciální projevy

U FAP se často vyskytují osteomy, odontomy a abnormální zubní nálezy. Osteomy obvykle postihují jak dolní, tak horní čelist, bývají mnohočetné a vznikají kolem puberty. Většina z nich nezpůsobuje svému nositeli žádné potíže, některé však mohou vést k tvrdému zduření postižené čelisti, k narušení otvírání úst, k poruše řeči.

Odontomy jsou nezhoubné nádory tvořené všemi složkami vyvíjejícího se zubu. Mohou být mnohočetné, nejčastěji postihují premolární oblast dolní a horní čelisti (obr. 4 A). Častým nálezem je i nadpočetný chrup. Tyto zuby jsou obvykle malé, kolíkovitého tvaru (obr. 4 B).

Štítná žláza

Incidence nádorů štítné žlázy u FAP je jedno až dvě procenta, s průměrným věkem diagnózy mezi 25. až 30. rokem života. Postiženo je převážně ženské pohlaví. Téměř patognomickým nálezem u FAP je takzvaná kribriformní morulární varianta papilárního karcinomu štítné žlázy (obr. 5).

Centrální nervová soustava

Nejčastějším tumorem postihujícím centrální nervovou soustavu u FAP je meduloblastom mozečku, který vzniká zejména u žen mladších 20 let. Riziko jeho vzniku je 92krát vyšší než u běžné populace.

Turcotův syndrom je označení pro primární tumor centrální nervové soustavy, vznikající u pacientů s kolorektálními adenomy a karcinomy. Vzhledem k tomu, že někteří autoři používají toto označení pro pacienty s FAP a jiní pro osoby s hereditárním nepolypózním kolorektálním karcinomem (HNPCC; takzvaný Lynchův syndrom), rozlišují se v současné době dvě podjednotky tohoto syndromu. První je asociována s glioblastomy postihujícími pacienty s HNPCC a zárodečnou mutací v jednom z takzvaných mismatch repair (MMR) genů, druhá s meduloblastomy, vzácně glioblastomy vznikajícími v souvislosti s FAP a zárodečnou mutací v APC genu.

Játra, slinivka břišní

Další maligní tumory se mohou vyskytovat v játrech (hepatoblastom) či postihovat slinivku břišní (mucinózní adenokarcinom). Jde o poměrně vzácné komplikace, avšak je třeba zdůraznit, že osoby s FAP jsou vznikem těchto tumorů ohroženy ve větší míře než běžná populace.

Závěr

Podezření na FAP a jeho fenotypickou variantu, takzvaný Gardnerův syndrom, vyslovuje nejčastěji gastroenterolog, dermatolog a patolog. Identifikace těchto pacien-

tů a jejich pokrevních příbuzných vyžaduje další vyšetření, které lze provádět jen na specializovaných patologických pracovištích disponujících molekulárně-biologickými metodami. Jde o genetické testování na přítomnost mutace v APC genu. U pacientů s mnohočetnými kolorektálními polypy, u kterých se neprokáže zárodečná mutace v tomto genu, zahrnuje diferenciálně-diagnostická rozvaha takzvanou recesivně dědičnou polypózu podmíněnou bialelickou zárodečnou mutací v genu MYH (synonymum MUTYH), který je lokalizován na 1. chromozomu.

Po stanovení diagnózy následuje pravidelné sledování (dispenzarizace) a terapie těchto pacientů, která by měla být vždy týmovou spoluprací mezi onkologem, gastroenterologem, chirurgem, patologem, dermatologem a eventuálně dalšími specialisty.

Znalost mimostřevních příznaků FAP, které často předcházejí anebo vznikají současně s kolorektálními polypy, je nesmírně důležitá, neboť umožňuje včasné odhalení těchto nemocných a jejich pokrevních příbuzných, kteří jsou nositeli zárodečné mutace, a jejich následnou adekvátní léčbu. ■

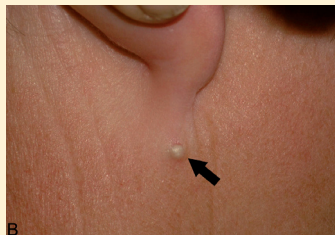
prof. MUDr. Michal Michal^{1,2}
MUDr. Denisa Kacerovská, PhD.^{1,2}
doc. MUDr. Dmitry Kazakov, CSc.^{1,2}

¹ Biopická laboratoř, s. r. o., Plzeň,

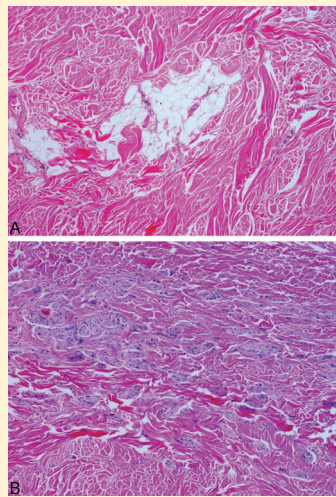
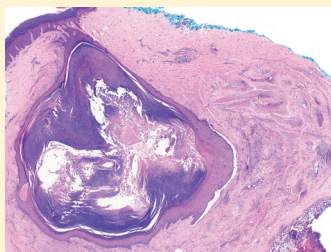
² Šiklův patologicko-anatomický ústav, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Plzeň



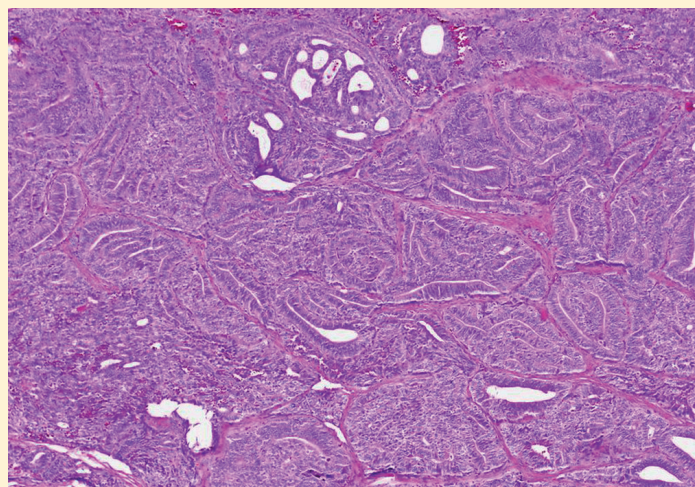
Obr. 1 A: Mnohočetné, nenápadné kožní cysty na obličeji (viz šípky); B: Drobná polokulovitá papula žlutobělavé barvy pod ušním boltcem představující kožní epidermoidní cystu (viz šípka).



Obr. 2: Infundibulární (epidermoidní) cysta v kůži, s rysy napodobující pilomatrikální struktury (barvení H&E).



Obr. 4 A: Složený odontom v levé polovině dolní čelisti (viz šípka); B: Nadpočetné premolary v mandibule (dva nadpočetné premolary v pravé polovině a jeden v levé polovině dolní čelisti, viz šípky).



Obr. 5: Kribriformní morulární varianta papilárního karcinomu štítné žlázy – kribriformní a tubulární nádorové struktury obklopené úzkým sklerotickým stromatem (barvení H&E).