

*Ю.А. Шелыгин, Н.И. Поспехова, В.П. Шубин, В.Н. Кашиников, С.А. Фролов,
А.М. Кузьминов, О.А. Майновская, И.Ю. Сачков, А.С. Цуканов*

Пилотное клинико-генетическое исследование российских пациентов с синдромом Пейтца-Егерса

ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва

Синдром Пейтца-Егерса – редкий наследственный синдром, характеризующийся наличием гамартмных полипов в желудочно-кишечном тракте и, как правило, кожно-слизистой пигментацией. Впервые исследованы клинико-генетические характеристики российских пациентов с синдромом Пейтца-Егерса. Обнаружено 4 наследственные мутации в гене *STK11* у пробандов из 6 семей. Три из этих мутаций не были описаны ранее. Клинические особенности данной группы пациентов заключались в частом поражении полипами толстой кишки и желудка (62,5% и 75%, соответственно) наряду с тонкой кишкой; а также высокой встречаемостью злокачественных новообразований (62,5%). Описанные особенности позволяют заподозрить синдром Пейтца-Егерса и рекомендовать проведение молекулярно-генетического исследования.

Ключевые слова: синдром Пейтца-Егерса, гамартмные полипы, ген *STK11*

Синдром Пейтца-Егерса – редкий наследственный синдром, характеризующийся наличием гамартмных полипов в желудочно-кишечном тракте и, как правило, кожно-слизистой пигментацией. Тип наследования аутосомно-доминантный. Частота встречаемости данного синдрома составляет 1:50000-200000 новорожденных [4]. Примерно 95% больных уже с детства имеют пигментацию кожи вокруг рта и слизистой оболочки щек, что существенно помогает в установлении диагноза. Кроме того пигментные пятна в младенческом возрасте могут возникать в перианальной области, а также на тыльной и ладонной стороне кистей и стоп, хотя после полового созревания эти пятна могут исчезать, оставаясь только на лице [2]. Около 96% пациентов имеют характерные гамартмные полипы в тонкой кишке, у 25% больных они встречаются в желудке и у 30% — в толстой кишке [7].

Помимо желудочно-кишечного тракта гамартмные полипы у больных могут обнаруживаться в бронхах, желчном и мочевом пузырях и мочеточнике [11]. Полипы при синдроме Пейтца-Егерса отличаются от остальных наличием в

строме древовидно ветвящихся пучков гладких мышц, исходящих из собственной мышечной пластинки слизистой оболочки. Гладкомышечные пучки покрыты удлинёнными и разветвлёнными железами, выстланными зрелым эпителием [1]. Для синдрома Пейтца-Егерса характерен повышенный риск развития рака молочной железы (54%), толстой кишки (39%), поджелудочной железы (36%), желудка (29%), яичника (21%), тонкой кишки (13%), шейки матки (10%) и других органов [3].

Трудность в постановке правильного диагноза обусловлена недостаточной осведомлённостью врачей ввиду редкой встречаемости синдрома. В то же время, именно раннее диагностирование синдрома позволяет выполнять плановый клинический мониторинг больного и избежать проведения у него экстренных оперативных вмешательств.

Для прицельного поиска пациентов с синдромом Пейтца-Егерса регулярно разрабатывались и внедрялись критерии отбора. Одни из последних рекомендаций сводятся к поиску трех и более характерных гамартмных полипа в тонкой кишке; типичной пигментации кожи и слизистых оболочек; семейной истории синдрома Пейтца-Егерса. Диагноз может быть установлен у пациента, соответствующего одновременно любым двум критериям [7].

Синдром Пейтца-Егерса обусловлен герминальными мутациями в гене *STK11* (серин/треонин киназа), который в 1998 году D. Jenne с соавт. идентифицировали на 19 хромосоме в регионе 19p13.3 [8]. В 1999 году Z. Wang с коллегами показали, что *STK11* является геном-супрессором опухоли [12]. Данный ген кодирует белок, который включает 433 аминокислоты и принимает участие в регуляции клеточного цикла, апоптозе, а также играет важную роль в поддержании метаболизма и полярности клетки [2]. В зависимости от популяционных особенностей, а также применяемых методов молекулярно-генетического исследования частота обнаруженных наследственных мутаций у пациентов с синдромом Пейтца-Егерса варьирует в пределах 30-80%, чаще 70% [5,9].

Для носителей мутации разработаны рекомендации пожизненного клинического мониторинга, которые включают проведение колоноскопии с 18 лет (1 раз в 2-3 года); маммографии с 25 лет (ежегодно); ультразвукового обследования поджелудочной железы с 30 лет (1 раз в 1-2 года); эзофагогастродуоденоскопии с 8 лет (1 раз в 2-3 года); капсульной эндоскопии тонкой кишки с 8 лет (1 раз в 2-3 года); гинекологического обследования с 18 лет (ежегодно). В случае обнаружения полипов показана эндоскопическая полипэктомия или иссечение новообразований [9].

На данный момент не имелось описания клинико-генетических характеристик российских пациентов с синдромом Пейтца-Егерса; ликвидация этого пробела послужила задачей данного исследования.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили клинико-генетические данные о 8 пациентах из 6 семей с установленным диагнозом синдром Пейтца-Егерса (три человека являлись кровными родственниками) (табл. 1). Среди них было 7 женщин и 1 мужчина в возрасте от 29 до 63 лет. Все больные находились на лечении или клиническом мониторинге в ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России с ноября 2013 по февраль 2015 года.

Молекулярно-генетическое исследование включало: выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови с использованием набора «ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА» («ДНК-технология», Россия); проведение секвенирования гена *STK11* на секвенаторе нового поколения Junio 454 («Roche», Швейцария); подтверждение выявленных мутаций на генетическом анализаторе ABI PRISM 3500 («Life Technologies», США). Поиск мутаций у 3 кровных родственников (двое из них — члены одной семьи) проводился на том же генетическом анализаторе.

Клинико-инструментальное обследование заключалось в изучении семейного анамнеза и истории заболевания, эзофагогастродуоденоскопии, эндоскопическом обследовании толстой кишки, капсульной эндоскопии тонкой кишки, УЗИ и компьютерной томографии грудной клетки и брюшной полости. Диагноз «синдром Пейтца-Егерса» был подтвержден у всех пациентов после проведения морфологического исследования удаленных полипов.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования герминальные мутации в гене *STK11* были обнаружены в 4 семьях из 6 (табл. 1). Поскольку по данным литературы частота встречаемости мутаций у пациентов с синдромом Пейтца-Егерса составляет 70% [5,9], это статистически не различается с нашими данными ($p>0,05$). Среди найденных мутаций встретились 1 мутация сайта сплайсинга (с.598-1G>A, рис. 1) и 2 делеции (p.311del4 и p.337delGT); все они приводят к появлению укороченного белка, таким образом, их патогенность не нуждается в подтверждении. Генетический вариант p.L67P является миссенс-мутацией, чья патогенность была показана в работе А. Hemminki и коллег [6]. Три мутации, обнаруженные нами (с.598-1G>A, p.311del4, p.337delGT), не найдены в базе данных Human Gene Mutation Database (HGMD®).

Кроме того, молекулярно-генетическое исследование гена *STK11* было проведено у одного родственника пациента с герминальной мутацией. Этой мутации обнаружено не было, что позволило исключить его из дальнейшего клинического мониторинга. Интересным является тот факт, что у него на лице имелись пигментные

Таблица 1.
Сведения об обследованных пациентах

Пациент	Пол	Год рождения	Диагноз в возрасте, лет	Пигментация	Полипы в тонкой кишке	Семейная история	Мутация в гене STK11
И.	Ж	1954	25	Есть	Есть	Есть	c.598-1G>A
К.	Ж	1980	24	Есть	Есть	Есть	p.311del4
Л.	Ж	1980	19	Есть	Есть	Нет	–
Н.	Ж	1985	14	Есть	Есть	Нет	p.L67P
Т.	Ж	1973	16	Есть	Есть	Есть	–
Ю. *	Ж	1951	29	Есть	Есть	Нет	p.337delGT
Б. *	Ж	1973	12	Есть	Есть	Есть	
Ю. *	М	1975	10	Есть	Есть		

* Кровные родственники

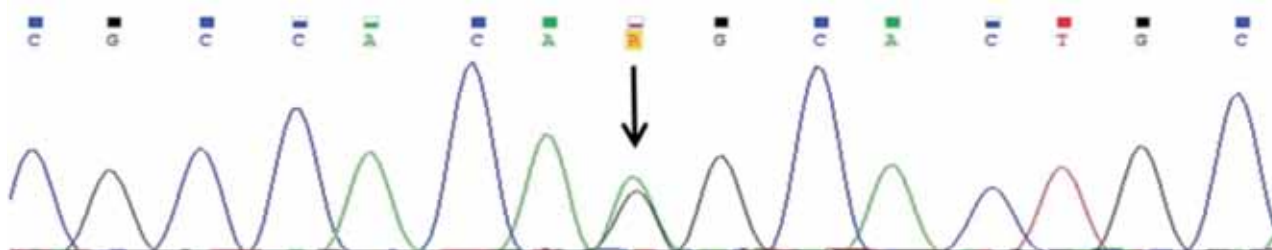


Рис. 1. Сиквенс гена *STK11* у пациента с мутацией с.598-1G>A (указана стрелкой).

пятна, которые при тщательном осмотре оказались эфелидами (веснушками).

С целью отражения особенностей клинической картины синдрома Пейтца-Еггерса были проанализированы такие характеристики пациентов как возраст и обстоятельства постановки клинического диагноза, плановость/экстренность проведения хирургического вмешательства, соответствие международным критериям отбора, наличие гамартомных полипов в толстой кишке и желудке, количество проведенных эндоскопических полипэктомий, а также локализация и возраст при выявлении рака (табл. 1, 2).

Важно отметить, что у части наших пациентов (2/8) клинический диагноз впервые был установлен при выполнении экстренного хирургического вмешательства. В то же время, экстренного хирургического лечения не удалось избежать и еще 4 больным, диагноз у которых был установлен ранее — при плановом обследовании. Таким образом, 6 из 8 пациентов перенесли экстренные вмешательства, сопровождавшиеся резекцией различных отделов тонкой кишки. Следует отметить, что для постановки своевременного диагноза у пациентов с синдромом Пейтца-Еггерса с целью оказания им планового лечения в специализированных центрах многих стран мира приняты клинические критерии, включающие наличие гамартомных полипов в тонкой кишке, кожно-слизистую пигментацию и отягощенный семейный анамнез [7,9].

Рассмотрение обследованных пациентов с точки зрения упомянутых критериев показывает, что у всех 8 отмечалась типичная пигментация кожи губ и слизистых оболочек (табл. 1). Согласно данным зарубежных исследователей, этот признак встречается в 95% наблюдений [2]. Количество гамартомных полипов в тонкой кишке у наших пациентов существенно превышало 3 (от 5 до 30 и более). При сборе семейного анамнеза выяснилось, что в трех семьях был болен один из родителей пробанда.

Таким образом, все наши пациенты удовлетворяли минимум двум из представленных крите-

риев, то есть правильный диагноз мог быть им установлен задолго до проведения экстренной операции.

Своевременная постановка диагноза представляется крайне важной, из-за необходимости начала раннего клинического мониторинга. В нашем случае даже тем пяти пациентам, у кого семейный анамнез был отягощен, правильный диагноз был установлен в среднем в возрасте 17,4 года (10 — 25 лет). Пациентам, не имеющим пораженных родственников, диагноз был поставлен в среднем в возрасте 20,6 лет (14 — 29 лет). Таким образом, ни у одного из пациентов клинический диагноз не был установлен в возрасте до 8 лет, а именно этот возраст предполагает первое проведение как эзофагогастродуоденоскопии (1 раз в 2-3 года), так и капсульной эндоскопии тонкой кишки (1 раз в 2-3 года) [9]. Более того, у половины наших пациентов диагноз был установлен после 18 лет, когда согласно клиническим рекомендациям уже необходимо начинать проведение колоноскопии (1 раз в 2-3 года), а также ежегодные гинекологические обследования у женщин [9]. Наконец, у двоих пациенток диагноз был установлен в 25 и 29 лет, что обусловило несвоевременное начало проведения ежегодной маммографии [9].

Обращает на себя внимание частота встречаемости полипов в толстой кишке у обследуемых пациентов (62,5%; 5/8), которая в 2 раза превысила показатели, описанные зарубежными авторами (около 30%) [7]. При этом число полипов у пациентов составило от 5 до 100 и более (рис.2, 3), а количество проведенных им полипэктомий — от 1 до 28 (табл. 2). Эти данные еще раз подтверждают важность периодического проведения эндоскопического обследования пациентов.

Множественные полипы развились в желудке у 6 из 8 больных (75%), а количество проведенных им полипэктомий составило от 0 до 4. Эти данные также выделяют российских пациентов в сравнении с другими европейцами, у которых

Таблица 2.
Клинические характеристики пациентов

Пациент	Полипы в тонкой кишке / Число операций на тонкой кишке	Полипы в толстой кишке / Число полипэктомий	Полипы в желудке / Число полипэктомий	Локализация рака / Возраст при выявлении (лет)
И.	5 / 2	Более 100 / 28	Множественные / Нет	Молочная железа / 48 Слепая кишка / 58
К.	Более 40 / 3	20 / 4	30 / 4	Нет
Л.	10 / 1	Нет / Нет	Множественные / 3	Молочная железа / 31
Н.	20 / 2	Более 20 / 8	Множественные / 1	Яичники / 17
Т.	10 / 1	Более 20 / 10	Множественные / 3	Шейка матки / 40
Ю.	10 / 3	5 / 1	Множественные / 1	Нет
Б.	5 / 1	Нет / Нет	Нет / Нет	Нет
Ю.	5 / 2	Нет / Нет	Нет / Нет	Нет



Рис. 2. Гамартомный полип в толстой кишке у пациента с синдромом Пейтца-Егерса, выявленный при эндоскопическом обследовании

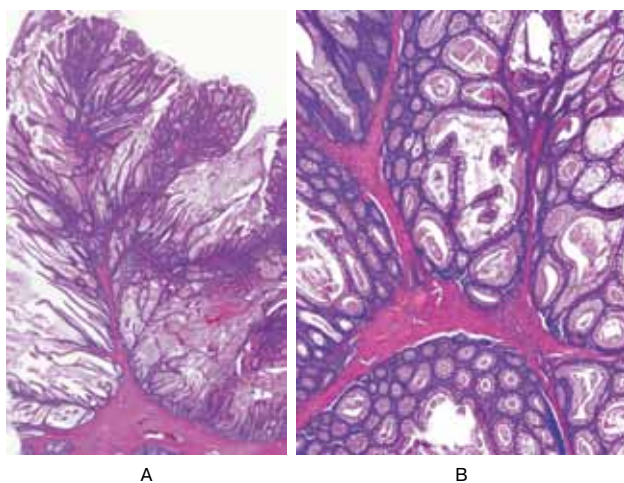


Рис. 3. Гамартомный полип толстой кишки: характерные ветвящиеся гладкомышечные прослойки, разделяющие эпителиальный компонент полипа на дольки. Окраска гематоксилином и эозином, А – увеличение 50; В – увеличение 100

частота поражения полипами желудка составляет 25% [7].

Злокачественные новообразования среди 8 обследованных пациентов диагностированы в 5 случаях с учетом первично-множественного метастазного рака слепой кишки у одной больной. Описанная частота встречаемости рака (62,5%) значительно превосходит показатели одного из наиболее репрезентативных исследований Н. Mehenni, в котором рак был выявлен только в 32 случаях у 149 пациентов (21,5%) ($p=0,0184$) [10]. Средний возраст выявления первого рака у наших больных составил 34 года (17-48 лет). Стоит отметить, что риск развития рака именно в этом возрасте у других европейских пациентов не превышает 10% [10]. Согласно выводам зарубежных авторов у пациентов с синдромом Пейтца-Егерса наиболее высок риск развития рака молочной железы [3], который был обнаружен и у двух наших пациенток. У одной из них развился первично-множественный ме-

тахронный рак слепой кишки. Еще у одной больной диагностирован рак шейки матки, а у второй — рак яичников, причем в возрасте 17 лет. Это обстоятельство может указывать на желательность проведения гинекологического обследования у российских пациенток в более раннем возрасте, чем 18 лет (согласно зарубежным рекомендациям [9]).

Тяжесть описанной клинической картины при синдроме Пейтца-Егерса указывает на необходимость повышенного внимания со стороны врачей ко всем членам семьи, в которой был установлен данный синдром, уже с раннего возраста и на важность проведения у них молекулярно-генетического исследования с целью организации пожизненного клинического мониторинга.

Заключение

По полученным данным, частота герминальных мутаций в гене STK11 у российских пациентов составила 66,6% (4/6); три мутации описаны впервые. К клиническим особенностям анализируемой группы пациентов с синдромом Пейтца-Егерса необходимо отнести наличие пигментации кожи вокруг рта и слизистой оболочки щек; частое поражение полипами толстой кишки и желудка (62,5% и 75%, соответственно) наряду с поражением тонкой кишки, а также высокую частоту встречаемости злокачественных новообразований (62,5%), среди которых у женщин, в основном, развивается рак молочной железы. Эти особенности позволяют заподозрить у обследуемого и его кровных родственников синдром Пейтца-Егерса и рекомендовать проведение молекулярно-генетического исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника // Москва: «Триада-Х». – 1998. – 441 с.
2. Beggs A., Latchford A., Vasen H. et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management // Gut. — 2010. — Vol. 59. — P. 975–986.
3. Giardiello F., Brensinger J., Tersmette A. et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome // Gastroenterology. – 2000. — Vol. 119. — P. 1447–1453.
4. Giardiello F., Trimbath J. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — Vol. 4. — P. 408–415.
5. Hearle N., Schumacher V., Menko F. et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome // Clin. Cancer Res. – 2006. — Vol. 12. — P. 3209–3215.
6. Hemminki A., Markie D., Tomlinson I. et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome // Nature – 1998. – Vol. 391. – P. 184–187.

7. Jaspersion K., Tuohy T., Neklason D. et al. Hereditary and Familial Colon Cancer // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 138. — P. 2044–2058.
8. Jenne D., Reimann H., Nezu J. et al. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase // *Nature Genet.* — 1998. — Vol. 18. — P. 38-43.
9. Kastrinos F., Syngal S. Inherited colorectal cancer syndromes // *Cancer J.* — 2011. — Vol. 17. — P. 405-415.
10. Mehenni H., Resta N., Park J. et al. Cancer risks in LKB1 germline mutation carriers // *Gut*. — 2006. — Vol. 55. — P. 984-990.
11. Vogel T., Schumacher V., Saleh A. et al. Extraintestinal polyps in Peutz-Jeghers syndrome: presentation of four cases and review of the literature. Deutsche Peutz-Jeghers-Studiengruppe // *Int. J. Colorectal Dis.* — 2000. — Vol. 15. — P. 118-123.
12. Wang Z., Ellis I., Zauber P. et al. Allelic imbalance at the LKB1 (STK11) locus in tumours from patients with Peutz-Jeghers' syndrome provides evidence for a hamartoma-(adenoma)-carcinoma sequence // *J. Pathol.* — 1999. — Vol. 188. — P. 9-13.

Поступила в редакцию 31.07.2015 г.

*Yu.A.Shelygin, N.I.Pospekhova, V.P.Shubin,
V.N.Kashnikov, S.A.Frolov, A.M.Kuzminov,
O.A.Mainovskaya, I.Yu.Sachkov, A.S.Tsukanov*

Pilot clinical and genetic study of Russian patients with Peutz-Jeghers syndrome

A.N.Ryzhikh State Research Center of Coloproctology
Moscow, Russia

Peutz-Jeghers syndrome is a rare hereditary syndrome characterized by presence of hamartoma polyps in intestinal tract and usually by mucocutaneous pigmentation. Clinical-genetic characteristics of Russian patients with Peutz-Jeghers syndrome were studied for the first time. Four germline mutations in STK11 gene were found in probands from six families and three of them had not been described previously. Clinical pattern of disease in Russian patients included: frequent polyposis of colon and stomach (62,5% and 75%, respectively) along with small bowel; frequent presence of malignant tumors (62,5%). These clinical aspects can help physicians to find out Peutz-Jeghers syndrome. Molecular-genetic testing of individuals should be recommended.

Key words: Peutz-Jeghers syndrome, hamartoma polyps, STK11 gene