

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-1-107-116>

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ MutYH-АССОЦИИРОВАННОГО ПОЛИПОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ (клинический случай)

Цуканов А.С.¹, Пикунов Д.Ю.^{1,2}, Тобоева М.Х.^{1,2}, Кузьминов А.М.¹,
Майновская О.А.¹, Кашников В.Н.¹, Шубин В.П.¹

¹ ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России,
г. Москва, Россия

(директор – академик РАН, профессор, д.м.н. Ю.А. Шелыгин)

² ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва, Россия;
(ректор – член-корр. РАН, профессор, д.м.н. Д.А. Сычев)

MutYH-ассоциированный полипоз – это наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, при котором в толстой кишке пациента развиваются десятки, а порой и сотни полипов. Причиной развития синдрома являются биаллельные мутации в гене MutYH. Для окончательной постановки диагноза MutYH-ассоциированного полипоза, при выявлении у больного 2 гетерозиготных мутаций в гене MutYH необходимо подтвердить, что они находятся на разных родительских хромосомах. В данной работе приводятся трудности диагностики MutYH-ассоциированного полипоза, обусловленные невозможностью изучить образцы ДНК родителей, а также описывается процесс решения этой сложной ситуации.

[Ключевые слова: MutYH-ассоциированный полипоз, колоректальный рак, биаллельные мутации]

Для цитирования: Цуканов А.С., Пикунов Д.Ю., Тобоева М.Х., Кузьминов А.М., Майновская О.А., Кашников В.Н., Шубин В.П. Трудности диагностики MutYH-ассоциированного полипоза толстой кишки (клинический случай). Колопроктология. 2020; т. 19, № 1 (71), с. 107-116

DIAGNOSTIC DIFFICULTIES IN MutYH-ASSOCIATED POLYPOSIS (case report)

Tsukanov A.S.¹, Pikunov D.Yu.^{1,2}, Toboeva M.Kh.^{1,2}, Kuzminov A.M.¹, Majnovskaya O.A.¹, Kashnikov V.N.¹,
Shubin V.P.¹

¹ Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia,
Moscow, Russia

MutYH-associated polyposis (MAP) is hereditary syndrome with autosomal recessive inheritance, caused by biallelic mutation in MutYH gene and characterized by presence of multiple (20 and more) polyps in the bowel and increased life-time risk of colorectal cancer. At the same time finding 2 heterozygous mutations in MutYH gene (by Sanger method) doesn't mean the diagnosis of MAP because of need to confirm their biallelic location. This case-report demonstrates difficulties in diagnostic of MAP caused by inability to investigate parent DNA samples and our options for solution of this problem.

[Key words: MutYH-associated polyposis, colorectal cancer, biallelic mutations]

For citation: Tsukanov A.S., Pikunov D.Yu., Toboeva M.Kh., Kuzminov A.M., Majnovskaya O.A., Kashnikov V.N., Shubin V.P. Diagnostic difficulties in MutYH-associated polyposis (case report). Koloproktologia. 2020; v. 19, no. 1 (71), pp. 107-116

Адрес для переписки: Цуканов А.С., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России,

123423, Москва, ул. Саляма Адила, д. 2; e-mail: tsukanov81@rambler.ru

Среди наследственных форм колоректального рака значительную роль играют аденоматозные полипозные синдромы, наиболее часто встречающимися из которых являются семейный аденоматоз толстой кишки и MutYH-ассоциированный полипоз [1]. Важность отбора и наблюдения за пациентами с данными синдромами обусловлена высоким риском (до

100%) развития у них рака на фоне наличия десятков и сотен полипов в толстой кишке [2,3]. При этом, несмотря на то, что синдромы имеют сходную клиническую картину, генетические причины, обуславливающие их возникновение, существенно отличаются. Так, семейный аденоматоз толстой кишки наиболее часто является следствием наличия моноаллельной

наследственной мутации в гене *APC*, который играет ключевую роль в WNT-пути, а также в адгезии клеток, апоптозе и регуляции транскрипции [4]. При этом выявление герминальной мутации в гене *APC* у больного является достаточным критерием для установки диагноза и определения тактики лечения.

Несколько по-другому обстоит дело при диагностике *MutYH*-ассоциированного полипоза толстой кишки, который имеет аутосомно-рецессивный тип наследования [5,6]. Для проявления клинической картины необходимо наличие 2 мутаций в обоих аллелях гена *MutYH* (*MYH*), т.е. в обеих хромосомах первой пары (1p34.1). Такой генотип может возникнуть лишь при передаче ребенку по одной мутации от каждого из родителей (Рис. 1).

Но даже выявление у пациента при молекулярно-генетическом исследовании 2 гетерозиготных мутаций в гене *MutYH* не дает возможности однозначно установить диагноз. Это обусловлено тем, что в силу технологических особенностей метод секвенирования 1 поколения (по Сэнгеру) не позволяет определить принадлежность выявленных мутаций одному либо

разным аллелям, вследствие чего возможный вариант с расположением обеих мутаций на одном аллеле может быть ошибочно признан патогенным (Рис. 2). Таким образом, *MutYH*-ассоциированный полипоз толстой кишки является более редким синдромом по сравнению с семейным аденоматозом толстой кишки, в связи с чем не все вопросы, касающиеся молекулярно-генетических причин, клинической картины и лечебной тактики у подобного рода пациентов, имеют четкие ответы [7,8]. Именно наличие трудностей в диагностике побудило нас представить собственное клинко-генетическое наблюдение пациентки с *MutYH*-ассоциированным полипозом.

Пациентка Б., 42 лет, поступила в клинику с жалобами на периодическое выделение крови и слизи со стулом. Анамнез заболевания прослеживался в течение нескольких месяцев. Пациентка обратилась в поликлинику по месту жительства, где при тотальной колоноскопии у нее было выявлено наличие около 20 полипов во всех отделах толстой кишки до 2,5 см в диаметре. Было выполнено эндоскопическое удаление 2 наиболее крупных из них (по данным гистологического исследования новообразования были представлены тубулярными аденомами с дисплазией эпителия тяжелой степени). Для дальнейшего лечения пациентке было рекомендовано обратиться в наш Центр. При колоноскопии во всех отделах толстой кишки выявлено 20 полипов 0,2-0,7 см, часть которых при осмотре в белом свете и режиме i-Scan расценены как аденомы (IIIL тип по Кудо, по Сано – II), остальные – как гиперпластические (0-IIa). Помимо этого, в слепой и восходящей ободочной кишке выявлены 2 латерально-стелющиеся опухоли (LST-G) 2 см и 3 см в диаметре, соответственно, возвышающиеся над уровнем слизистой на 3 мм (при осмотре в белом свете и режиме i-Scan ямки эпителия IIIS-Vi типа по Кудо, по Сано – II). При СКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза патологических образований выявлено не было.

Поскольку при эндоскопическом исследовании толстой кишки у больной 42 лет было выявлено наличие более 20 полипов, то у нее было заподозрено генетически-обусловленное заболевание. Для установления наследственных причин было необходимо тщательно собрать семейный анамнез, а также провести молекулярно-генетическое исследование. Из особенностей семейного анамнеза стоит отметить отсутствие достоверных данных о наличии у ближайших кровных родственников пациентки жалоб, указывающих на выявление полипов кишечника, злокачественных новообразований различных локализаций. Исключением может служить лишь ее дядя по материнской линии, у которого был диагностирован рак желудка в возрасте 60 лет. Важно отметить, что многие родственники погибли в молодом возрасте

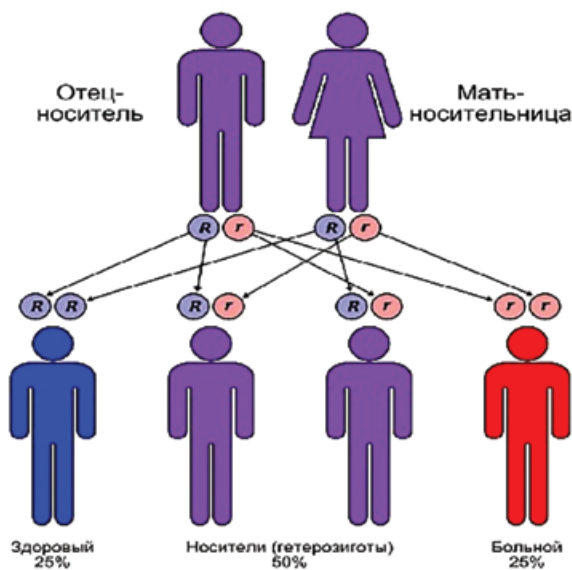


Рисунок 1. Схема наследования аутосомно-рецессивного признака и реализации его в заболевание

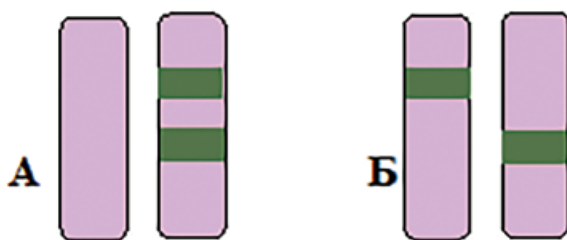


Рисунок 2. Гетерозиготные мутации в гене *MutYH*: А – моноаллельный вариант, Б – биаллельный (патогенный) вариант

от несвязанных с заболеванием кишечника причин: родная сестра умерла в возрасте 36 лет (несчастный случай), родной брат умер в возрасте 40 лет (несчастный случай); мать пациентки умерла в возрасте 42 лет (от септических осложнений после экстракции зуба), отец умер в возрасте 54 лет (от цирроза печени). У пациентки есть 2 детей: сын 15 лет и дочь 7 лет, причем отцы у них разные.

Таким образом, принимая во внимание отсутствие явных указаний на наличие новообразований в кишечнике у ближайших кровных родственников, количество выявленных полипов, их структуру, возраст больной, было принято решение о проведении молекулярно-генетического исследования, при этом целесообразно было начинать ДНК-диагностику с изучения гена *MutYH* [8]. В результате исследования в нем было найдено 2 гетерозиготные мутации с неясной локализацией на одном или разных аллелях:

p.R231H и p.G382D. Вариант p.G382D (Рис. 3А) является одной из двух наиболее частых патогенных мутаций, встречающихся у европейцев [9]. Патогенное значение мутации p.R231H (Рис. 3Б) установлено ранее в работе Grasso F. [10]. Тем не менее, для окончательного диагноза *MutYH*-ассоциированного полипоза необходимо было установить, находятся ли эти мутации в биаллельном состоянии (на разных хромосомах) или в моноаллельном (на одной хромосоме) (Рис. 2). Наиболее простым способом выяснения этого вопроса является ДНК-диагностика родителей пациентки, однако это оказалось невозможно, поскольку их нет в живых. В связи с этим были обследованы сын и дочь нашей больной. В результате проведенного молекулярно-генетического исследования сына установлено, что у него имеются обе данные мутации (p.R231H и p.G382D), что указывает скорее на их локализацию на 1 хромосоме, которая и могла наследоваться от

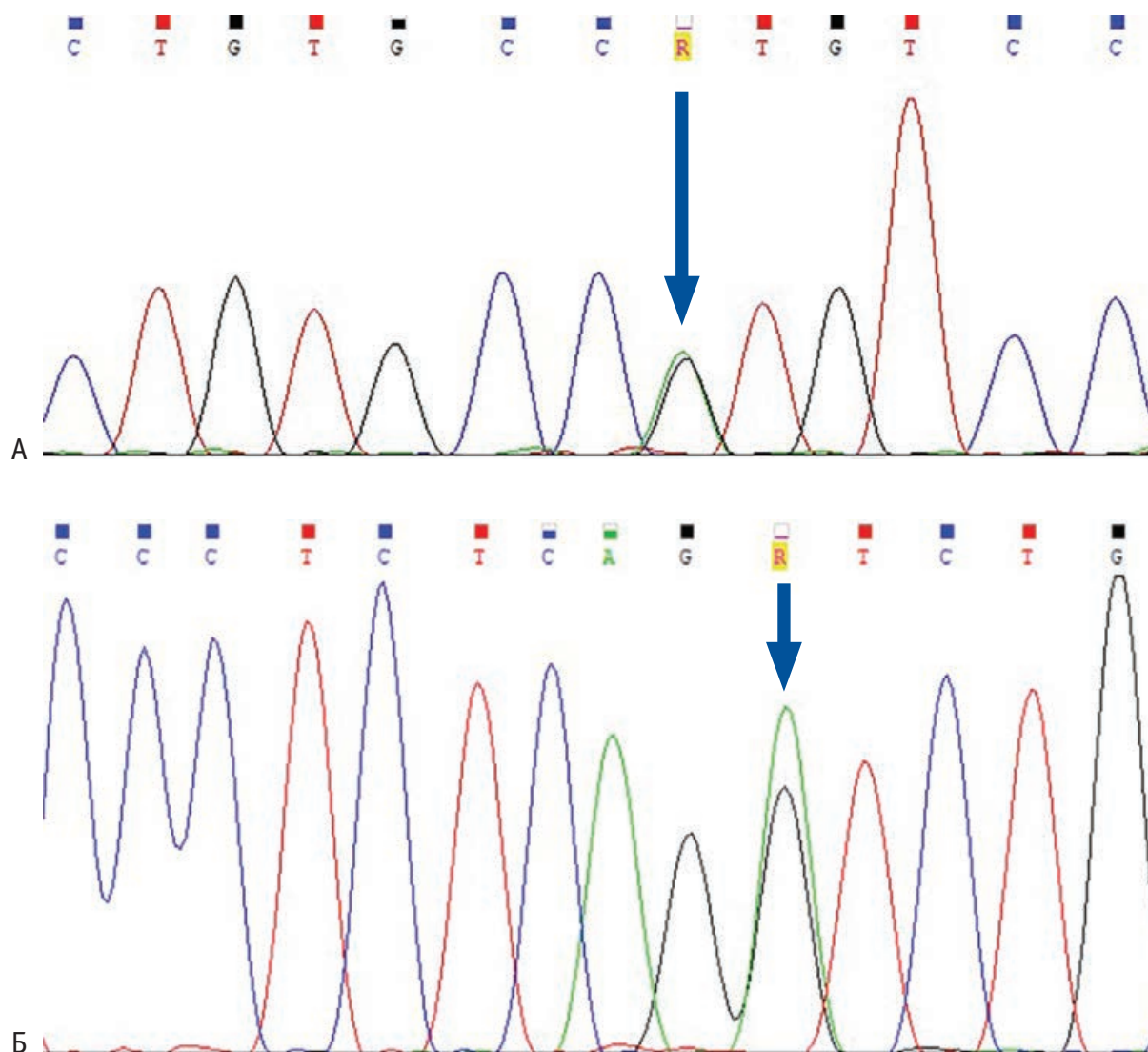


Рисунок 3. Сиквенсы фрагментов гена *MutYH*. Стрелками указаны наследственные миссенс-мутации p.R231H (А) и p.G382D (Б)

матери. Однако нельзя было исключить и тот вариант, что одна мутация у него получена от матери, а вторая от отца. При этом у дочери была выявлена только 1 мутация p.G382D. Данная мутация также могла передаться дочери, как от матери, так и от отца.

В этой связи было принято решение обследовать отцов сына и дочери. У детей отцы были разными. Оказалось, что отец старшего сына погиб в возрасте 36 лет (причина не установлена), а получить образцы крови его родителей не представлялось возможным. Была взята кровь второго мужа нашей пациентки (отца младшей дочери) и при выполнении ДНК-диагностики гена *MutYH* выяснилось, что мутаций в нем нет. Таким образом, только после обследования отца второго ребенка генетическая картина у матери и дочери проявилась окончательно: дочери вариант p.G382D передался от матери, у которой мутации находились на разных хромосомах, а нормальный аллель – от отца. Следовательно, старший сын также унаследовал только одну из мутаций от матери, а вторую от своего отца (Рис. 4). В этой связи у сына также диагностирован *MutYH*-ассоциированный полипоз.

Несмотря на, казалось бы, полную клинико-генетическую картину, неразрешенные вопросы в данной семье все-таки остались: неизвестно какую именно из мутаций p.R231H и p.G382D сын унаследовал от матери, а какую от отца, а второй вопрос – сколько мутаций (одна или две) было у его отца. Ведь если у отца также было 2 мутации в гене *MutYH*, то нельзя исключать, что причиной его смерти мог явиться именно *MutYH*-ассоциированный полипоз. С другой стороны, вероятность встречи в популяции 2 человек с одинаковыми наследственными синдромами, обусловленными биаллельными мутациями существенно ниже, чем встреча одного больного с биаллельными мутациями и человека только с одной мутацией в том же гене. В любом случае на дальнейшую тактику ведения клинического мониторинга старшего сына нашей пациентки это не окажет никакого влияния – ему показано выполнение эндоскопического обследования толстой кишки уже с возраста 25 лет каждые 1-2 года, как и у любого другого пациента с *MutYH*-ассоциированным полипозом [11].

В отношении описываемой больной Б. с установленным диагнозом *MutYH*-ассоциированного полипоза и крайне высоким риском развития колоректального рака, было принято решение о выполнении профилактического хирургического вмешательства в объеме колэктомии с формированием илеоректального анастомоза.

При изучении удаленного препарата толстой кишки выявлено, что в левых отделах ободочной кишки имелись множественные (8) полипы диаметром 0,5-0,7 см на широких основаниях, с гладкими поверхностями серо-розового цвета, эластичной консистенции.

В поперечной ободочной кишке имелись четыре полипа диаметром 0,5-0,7 см на широких основаниях аналогичного вида; в правых отделах выявлены девять полипов диаметром от 0,5 до 2,5 см на широких и суженных основаниях. По данным морфологического исследования все макроскопически описанные образования в толстой кишке были представлены тубулярными аденомами, в поперечной ободочной,

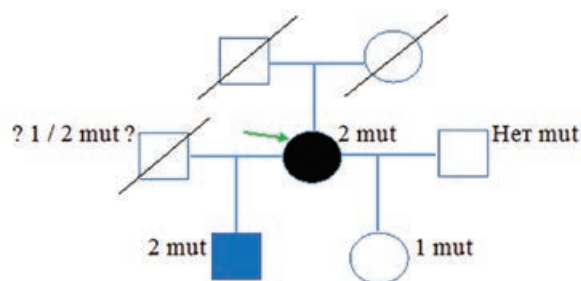


Рисунок 4. Родословная пациентки (указана стрелкой) с *MutYH*-ассоциированным полипозом

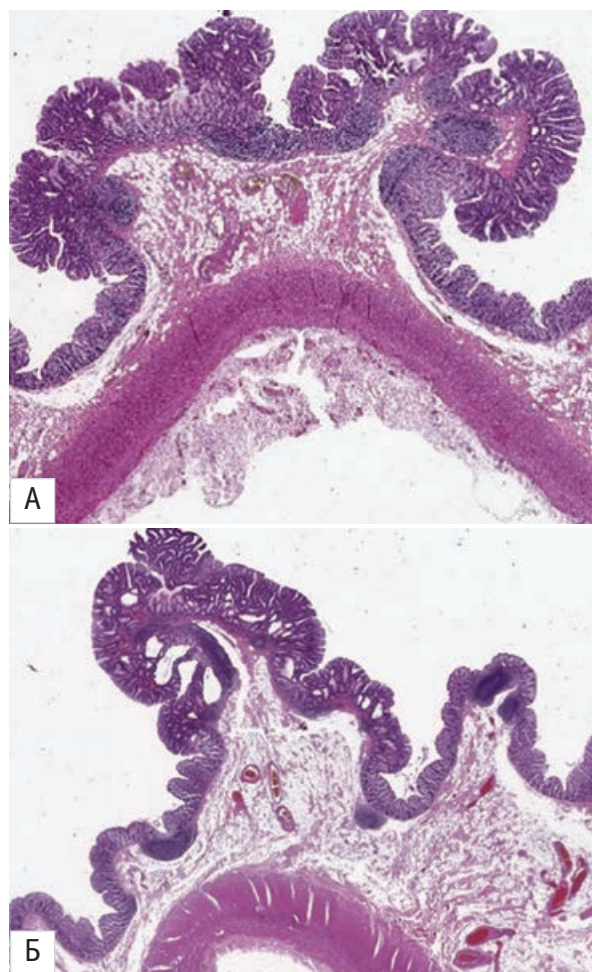


Рисунок 5. Гистологическая структура полипов ободочной кишки (А – полип нисходящей кишки, Б – полип восходящей кишки), окраска гематоксилином и эозином, увеличение хб

нисходящей и сигмовидной кишке обнаружены тубулярные аденомы с дисплазией эпителия слабой степени, в правых отделах ободочной кишки – тубулярные аденомы с интраэпителиальной неоплазией высокой степени (Рис. 5). Шестьдесят два лимфоузла брыжейки кишки имели нормальную структуру.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Стул восстановился на 3-е сутки. В лабораторных показателях грубых отклонений от нормы не было. На 9-е сутки пациентка была выписана из стационара. В дальнейшем у нее планируется проведение пожизненного клинического мониторинга в рамках Реестра наследственных форм колоректального рака.

В заключении необходимо отметить, что проведенное клинико-генетическое исследование продемонстрировало, насколько непростым заболеванием является *MutYH*-ассоциированный полипоз, а также тот

факт, что для решения имеющихся при нем сложных вопросов обязательно обследование не только всех кровных родственников (родители/дети), но и других членов семьи (мужья/жены) носителей мутаций.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Концепция и дизайн исследования – Цуканов А.С., Шубин В.П., Пикунов Д.Ю.

Сбор и обработка материала – Цуканов А.С., Пикунов Д.Ю., Тобоева М.Х., Майновская О.А.

Написание текста – Цуканов А.С., Пикунов Д.Ю., Тобоева М.Х.

Редактирование – Шубин В.П., Кузьминов А.М., Кашников В.Н.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Syngal S, Brand R, Church J. et al. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *American journal of gastroenterology*. 2015 Feb;110(2):223-62 doi: 10.1038/ajg.2014.435
2. Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Фролов С.А., Кузьминов А.М. Семейный аденоматоз толстой кишки. *Хирург*. 2017; № 3, с. 14-24.
3. Тобоева М.Х., Шельгин Ю.А., Фролов С.А. и соавт. *MutYH*-ассоциированный полипоз толстой кишки. *Терапевтический архив*. 2019; т. 91, № 2, с. 97-100. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000124.
4. Fearnhead N, Britton M, Bodmer W. The ABC of APC. *Human Molecular Genetics*. 2001 Apr; 10(7):721-33.
5. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, et al. Inherited variants of MYH-associated with somatic G:C/T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet*. 2002;30(2):227-32.
6. David SS, O'Shea VL, Kundu S. 2007. Base-excision repair of oxidative DNA damage. *Nature*; 2007 Jun 21;447(7147):941-50.

7. Cleary SP, Cotterchio M, Jenkins MA, et al. Germline *MutY* human homologue mutations and colorectal cancer: a multisite case-control study. *Gastroenterology*. 2009 Apr; 136(4):1251-1260. doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.050.
8. Цуканов А.С. Стратегия комплексного молекулярно-генетического изучения наследственных форм колоректального рака российских пациентов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.: ФГБУ «МГНЦ». 2017; 48 с.
9. Nielson M, Morreau H, Vasen H, et al. *MutYH*-associated polyposis (MAP). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;79(1):1-16. doi: 10.1016/j.critrevonc.2010.05.011.
10. Grasso F, Giacomini E, Sanchez M et al. Genetic instability in lymphoblastoid cell lines expressing biallelic and monoallelic variants in the human *MutYH* gene. *Hum Mol Genet*. 2014 Jul 15;23(14):3843-52. doi: 10.1093/hmg/ddu097.
11. Kastrinos F, Syngal S. Inherited Colorectal Cancer Syndromes. *Cancer J*. 2011;17(6):405-415. doi: 10.1097/PP0.0b013e318237e408.

REFERENCES

1. Syngal S, Brand R, Church J. et al. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *American journal of gastroenterology*. 2015 Feb;110(2):223-62 doi: 10.1038/ajg.2014.435
2. Tsukanov A.S., Shelygin Yu.A., Frolov S.A., Kuzminov A.M. Familial adenomatous polyposis. *Surgeon*. 2017; № 3, pp. 14-24 (in Russ.).
3. Toboeva, M.Kh., Shelygin, Yu.A., Frolov, S.A. et al. *MutYH*-associated polyposis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 91(2); pp. 97-100. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000124. (in Russ.).
4. Fearnhead N, Britton M, Bodmer W. The ABC of APC *Human Molecular Genetics*. 2001 Apr; 10(7):721-33.
5. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, et al. Inherited variants of MYH-associated with somatic G:C/T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet*. 2002;30(2):227-32.
6. David SS, O'Shea VL, Kundu S. 2007. Base-excision repair of oxidative DNA damage. *Nature*; 2007 Jun 21;447(7147):941-50.

7. Cleary SP, Cotterchio M, Jenkins MA, et al. Germline *MutY* human homologue mutations and colorectal cancer: a multisite case-control study. *Gastroenterology*. 2009 Apr; 136(4):1251-1260. doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.050.
8. Tsukanov A.S. Strategy of molecular-genetic investigation of hereditary colorectal cancer in Russian patients. Autoref. of D.Sc.-thesis, 2017; 48 p. (in Russ.).
9. Nielson M, Morreau H, Vasen H, et al. *MutYH*-associated polyposis (MAP). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;79(1):1-16. doi: 10.1016/j.critrevonc.2010.05.011.
10. Grasso F, Giacomini E, Sanchez M et al. Genetic instability in lymphoblastoid cell lines expressing biallelic and monoallelic variants in the human *MutYH* gene. *Hum Mol Genet*. 2014 Jul 15;23(14):3843-52. doi: 10.1093/hmg/ddu097.
11. Kastrinos F, Syngal S. Inherited Colorectal Cancer Syndromes. *Cancer J*. 2011;17(6):405-415. doi: 10.1097/PP0.0b013e318237e408.

Дата поступления статьи – 30.10.2019

После доработки – 10.12.2019

Принято в печать – 10.01.2020