https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-2-72-80

Check for updates CC BY 4.0

Генотип-фенотипические характеристики при синдроме Пейтца-Егерса

Янова Т.И.[1], Бодунова Н.А.[1], Хатьков И.Е.[1], Цуканов А.С.[2], Ходос Н.Г.[1], Павлов И.А.[1], Недолужко И.Ю.[1], Савельева Т.А.[2], Данишевич А.М.[1], Полякова В.В.[1]

[1]ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ (шоссе Энтузиастов, д. 86, г. Москва, 111123, Россия)
[2]ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адиля. д. 2, 123423, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ *ВВЕДЕНИЕ: синдром Пейтца-Егерса (СПЕ, PEUTZ-JEGHERS SYNDROME; PJS; OMIM#175200) относится к наследственным опухолевым синдромам и характеризуется возникновением гамартомных полипов желудочно-кишечного тракта, меланоцитарной пигментацией кожи и слизистых оболочек, а также высокой предрасположенностью к развитию злокачественных опухолей различной локализации. Несмотря на то, что в настоящий момент клинические особенности СПЕ хорошо изучены, природа вариабельности фенотипических проявлений заболевания до конца не описана.*

ЦЕЛЬ: определить клинические особенности у пациентов с СПЕ в зависимости от типа мутации в гене STK11.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: в статье описаны клинические и генетические данные 3 пациентов в возрасте 21, 28 и 39 лет с клиническими признаками СПЕ. Все пациенты прошли медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностику гена STK11 методами NGS и MLPA.

РЕЗУЛЬТАТЫ: у двух обследованных диагностированы протяженные делеции ex2-8 и ex1 в гене STK11, у одного пациента выявлен вариант сайта сплайсинга c.921-1G>A. Вариант ex2-8 ранее не встречался в международных базах данных. При оценке клинико-генетических характеристик обследованных, наиболее тяжелое течение заболевания отмечалось у пациента с протяженной делецией 2–8 экзонов, у которого обнаружено большое количество полипов, а в анамнезе отмечено несколько оперативных вмешательств. Однако в данном случае меланоцитарная пигментация с возрастом стала менее выражена, в отличие от пациентов с мутацией сайта сплайсинга и делецией одного экзона. При этом ни в одном наблюдении не произошло злокачественной трансформации полипов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: результаты ДНК-диагностики позволили подтвердить клинический диагноз СПЕ, установленный по различным фенотипическим признакам и составить персонализированный план наблюдения пациентов. Расширенная оценка генотип-фенотипической корреляции будет возможна при разработке единого регистра носителей мутаций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *синдром Пейтца-Егерса, полипоз желудочно-кишечного тракта, гамартомные полипы, меланоцитарная пигментация, мутация сайта сплайсинга, протяженная делеция, ген STK11*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: *авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Янова Т.И., Бодунова Н.А., Хатьков И.Е., Цуканов А.С., Ходос Н.Г., Павлов И.А., Недолужко И.Ю., Савельева Т.А., Данишевич А.М., Полякова В.В. Генотип-фенотипические характеристики при синдроме Пейтца-Егерса. *Колопроктология.* 2022; т. 21, № 2, с. 72–80. https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-2-72-80

Genotype-phenotypic correlation of Peutz-Jeghers syndrome

Tatiana I. Yanova[1], Natalya A. Bodunova[1], Igor E. Khatkov[1], Alexey S. Tsukanov[2], Nikita G. Khodos[1], Ivan A. Pavlov[1], Ivan Yu. Nedoluzhko[1], Tatiana A. Savelyeva[2], Anastasia M. Danishevich[1], Vera V. Polyakova[1]

[1]GBUZ Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov MHD (Shosse Entuziastov, 86, Moscow, 111123, Russia)
[2]Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

ABSTRACT *INTRODUCTION: Peutz-Jeghers syndrome (PEUTZ-JEGHERS SYNDROME; PJS; OMIM#175200) is hereditary tumor syndrome and is characterized by the occurrence of hamartomatous polyps of gastrointestinal tract, melanocytic pigmentation of the skin and mucous membranes, as well as a high predisposition to malignant tumors of various locations. Despite the fact that the clinical features of PJS are currently well understood, the nature of the variability*

in the phenotypic manifestations of the disease has not been fully described.
AIMS: to determine the phenotypic and clinical features in patients with PJS depending on the type of mutation in the STK11 gene.
PATIENTS AND METHODS: the clinical and genetic data of 3 patients aged 21, 28 and 39 years with clinical signs of PJS are presented. All patients underwent medical genetic counseling and molecular genetic diagnostics of the STK11 gene using NGS and MLPA methods.
RESULTS: large deletions of ex2-8 and ex1 in the STK11 gene were revealed in two patients, and one patient showed a splice site variant c.921-1G > A. The identified variant ex2-8 has not previously been described in international databases. When evaluating the clinical and genetic features, the most severe picture of the disease was in a patient with an extended deletion of exons 2-8, large number of polyps and surgical procedures in history. However, in this case, melanocytic pigmentation became less with age, in contrast to patients with a splice site mutation and a single exon deletion. No cancers were detected in the patients.
CONCLUSION: the molecular genetic test made it possible to confirm the clinical diagnosis of PJS, based on various phenotypic features, and to work out the personalized plan for follow-up. Evaluation of the genotype-phenotype correlations will be possible with the development of a unified register of mutation carriers.

KEYWORDS: *Peutz-Jeghers syndrome, gastrointestinal polyposis, hamartoma polyps, melanocytic hyperpigmentation, splicing site mutation, deletion, STK11 gene*

CONFLICT OF INTEREST: *The authors declare no conflict of interest.*

FOR CITATION: Yanova T.I., Bodunova N.A., Khatkov I.E., Tsukanov A.S., Khodos N.G., Pavlov I.A., Nedoluzhko I.Yu., Danishevich A.M., Savelyeva T.A., Polyakova V.V. Genotype-phenotypic correlation of Peutz-Jeghers syndrome. *Koloproktologia.* 2022;21(2):72–80. (in Russ.). https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-2-72-80

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: *Янова Т.И., Центр персонализированной медицины, ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, шоссе Энтузиастов, д. 86, Москва, 111123, Россия; e-mail: t.yanova@mknc.ru;*
ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: *Yanova T. I., Center for Personalized Medicine, GBUZ Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov MHD, 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; e-mail: t.yanova@mknc.ru*

Дата поступления — 01.02.2022 *После доработки — 21.03.2022* *Принято к публикации — 21.05.2022*
Received — 01.02.2022 *Revised — 21.03.2022* *Accepted for publication — 21.05.2022*

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Пейтца-Егерса (СПЕ, PEUTZ-JEGHERS SYNDROME; PJS; OMIM# 175200) — редкий наследственный аутосомно-доминантный синдром, характеризующийся возникновением от десятков до сотен гамартомных полипов в тонкой кишке (60–90%), желудке (15–30%) и толстой кишке (50–64%), меланоцитарной пигментацией кожи и слизистых (95% случаев), а также повышенным риском развития злокачественных новообразований (ЗНО). Распространенность синдрома в популяции колеблется от 1:25 000 до 1:200 000 новорожденных [1]. На сегодняшний день критерии постановки клинического диагноза включают в себя [2,3]:

- наличие трех и более гамартомных полипов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- меланоцитарную пигментацию кожи лица и/или слизистых;
- отягощенный семейный анамнез заболеваниями из спектра СПЕ.

Разнообразие этих критериев и вариабельность клинической картины СПЕ не всегда позволяют установить диагноз без молекулярно-генетического исследования. Особенности течения данного синдрома обусловлены нарушениями в гене *STK11*, который кодирует белок серин-треонинкиназу 11, принимающий участие в регуляции клеточного метаболизма, поляризации клеток и ответе на повреждение ДНК. Ген *STK11* находится на 19p13.3, включает 9 кодирующих экзонов. Герминальные мутации в гене *STK11* приводят к потере функции продукта гена, в частности, активации сигнального пути PIK3CA/AKT/ mTOR и канцерогенезу [4]. Идентификация патогенного варианта в гене *STK11* позволяет подтвердить диагноз, а также установить носительство среди родственников пациента, снизить частоту проведения экстренных оперативных вмешательств и риск возникновения ЗНО [5]. В целом, риск развития ЗНО различных локализаций в 15 раз выше у пациентов с СПЕ в сравнении с общей популяцией, и к 65 годам может достигать 93% [6,7].

В настоящее время не существует патогенетически обоснованной терапии синдрома Пейтца-Егерса. Основная тактика ведения пациентов заключается в динамическом наблюдении и предупреждении развития фатальных осложнений.

Зачастую диагноз СПЕ устанавливается в случае экстренных хирургических вмешательств, таких как инвагинация тонкой кишки, кишечная непроходимость, кровотечения в ЖКТ, что подчеркивает важность ранней диагностики патологии [8,9]. На сегодняшний день отсутствие достоверных данных

Таблица 1. *Клинические характеристики и результаты обследования пациентов*
Table 1. *Clinical characteristics and results of check-up*

Пациенты /Примеры	А.	Б.	В.
Меланоцитарная пигментация	слизистая оболочка губ	слизистая оболочка губ, щек, кожа вокруг губ, периорбитально, тыльная поверхность кистей и ладони	периорбитально
Возраст выявления полипоза	11 месяцев	28 лет	24 года
Локализация полипов	Ж, ТнК, ТК	Ж, ТнК, ТК	Ж, ТнК, ТК
Общее кол-во гамартомных полипов в течение жизни	> 70	> 40	> 20
Вариант в гене *STK11* (NM_000455.5)	ex2-8 del [g.(?_001169421)_(001174101_?)del]	ex1 del [g.(?_001156776)_(001157954_?)del]	chr19:1222984G>A, c.921-1G>A
Клиническая значимость варианта	Pathogenic	Pathogenic	Pathogenic
ЗНО у родственников I-II степени родства	нет	РТК (II-2), ЗНО ГМ (I-2), РМЖ (II-3)	нет
Количество операций в анамнезе	15	1	3

СОКРАЩЕНИЯ: Ж — желудок, ТнК — тонкая кишка, ТК — толстая кишка, РМЖ — рак молочной железы, РТК — рак толстой кишки, ГМ — головной мозг; (II-2) — мать пациентки Б, (I-2) — бабушка по отцовской линии пациентки Б, (II-3) — тетка по материнской линии.

о фенотип-генотипической корреляции не позволяет прогнозировать течение заболевания и риск развития ЗНО [10–11], дальнейшее изучение этого вопроса, возможно, приведет к улучшению прогноза для таких пациентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В статье представлены клинические и генетические данные 3 пациентов в возрасте 21, 28 и 39 лет с клиническими признаками СПЕ. Все пациенты прошли медико-генетическое консультирование, в результате которого было рекомендовано проведение ДНК-диагностики гена *STK11* методом NGS (next generation sequencing) на секвенаторе Illumina MiSeq. Анализ методом MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) был выполнен с использованием набора MRC Holland, SALSA MLPA Probemix P101-B4 STK11 в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом, от каждого больного было получено информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническое наблюдение 1

Пациент А., 21 год, обратился на консультацию к генетику для подтверждения наследственной природы полипоза. Из анамнеза известно, что впервые в возрасте 11 месяцев на фоне выпадения слизистой прямой кишки при дефекации, выявлено объемное образование, которое было удалено; при гистологическом исследовании расценено как ворсинчатая аденома. С 7 лет у пациента наблюдались эпизоды появления крови в стуле, железодефицитной анемии. В возрасте 14 лет диагностированы множественные диффузные полипы желудка, тонкой и толстой кишки, а также был клинически установлен диагноз СПЕ. Далее многократно проводилась плановая эндоскопическая полипэктомия желудка, тонкой и толстой кишки. В возрасте 21 года при рентгенологическом исследовании бариевой взвесью в средней трети тощей кишки выявлен инвагинат с полипами размерами 1,6 и 2,0 см, в проксимальных петлях подвздошной кишки — полип до 3,5 см, также на всем протяжении тонкой кишки определялись тени мелких полипов диаметром 0,3–0,8 см; просвет тонкой кишки на всем протяжении был равномерный. В связи с угрозой возникновения тонкокишечной непроходимости пациент был оперирован в плановом порядке. Выполнена лапаротомия, произведено расправление инвагината, 3 энтеротомии и удалено 7 наиболее крупных полипов диаметром до 3,5 см. По данным морфологического исследования удаленных полипов диагностированы гамартомы.

При осмотре обращает на себя внимание светло-коричневая пигментация слизистых губ, которая, со слов пациента, более ярко была выражена в детском возрасте. Семейный анамнез отягощен многократными операциями по поводу тонкокишечной непроходимости у отца в возрасте 16, 20 и 45 лет, которому с учетом клинических данных был установлен диагноз СПЕ без подтверждения молекулярно-генетической диагностикой. У полусибсов братьев 6 и 9 лет со стороны отца выявлены гамартомные полипы желудка, пигментации кожи и слизистой рта.

Учитывая результаты эндоскопического и гистологического исследования, отягощенный семейный анамнез, данные фенотипа, установлен предположительный диагноз — СПЕ. Фенотипические данные пациента и семейный анамнез представлены на рисунке 1.

Пациент предоставил данные проведенного молекулярно-генетического исследования сибсов: каузативных вариантов в кодирующей части гена *STK11* не выявлено. Пробанду был выполнен поиск протяженных делеций/дупликаций в гене *STK11* методом MLPA, что позволило определить мутацию ex2-8 del [g.(?_001169421)_(001174101_?)del] и подтвердить диагноз синдрома Пейтца-Егерса (Табл. 1).

Клиническое наблюдение 2

Пациентке Б., 28 лет, при появлении жалоб на спастические боли в эпигастрии, проведено обследование (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, МСКТ органов брюшной полости). В результате выявлены инвагинация червеобразного отростка в просвет слепой кишки и множественные инвагинаты в тонкой кишке, обусловленные множественными гамартомными полипами. Кроме того, обнаружена экзофитная ворсинчатая опухоль селезеночного изгиба ободочной кишки, 8 × 3 × 5 см, и 3 полипа сигмовидной кишки до 4, 5 и 7 см в диаметре на длинных ножках (Рис. 2, 3).

Пациентка в плановом порядке оперирована. При интраоперационной ревизии выявлены инвагинаты тонкой кишки, выполнено расправление инвагинатов тощей кишки, энтеротомия, удаление двух полипов до 3 см в диаметре на длинных ножках, сегментарная резекция подвздошной кишки с формированием ручного илео-илеоанастомоза «бок-в-бок», резекция купола слепой кишки с аппендикулярным отростком и резекция левых отделов ободочной кишки с формированием ручного трансверзо-сигмоидного анастомоза «бок-в-бок» в связи с невозможностью эндоскопического удаления новообразований нисходящей и сигмовидной кишки. При морфологическом исследовании новообразований толстой кишки выявлена тубуло-ворсинчатая аденома с дисплазией эпителия low grade. Полипы червеобразного отростка тонкой кишки представлены гамартомами.

Учитывая характерную для СПЕ пигментацию у пробанда, семейный анамнез (Рис. 1) и результаты проведенных исследований, пациентка направлена на консультацию генетика. На основании имеющихся фактов было принято решение выполнить поиск

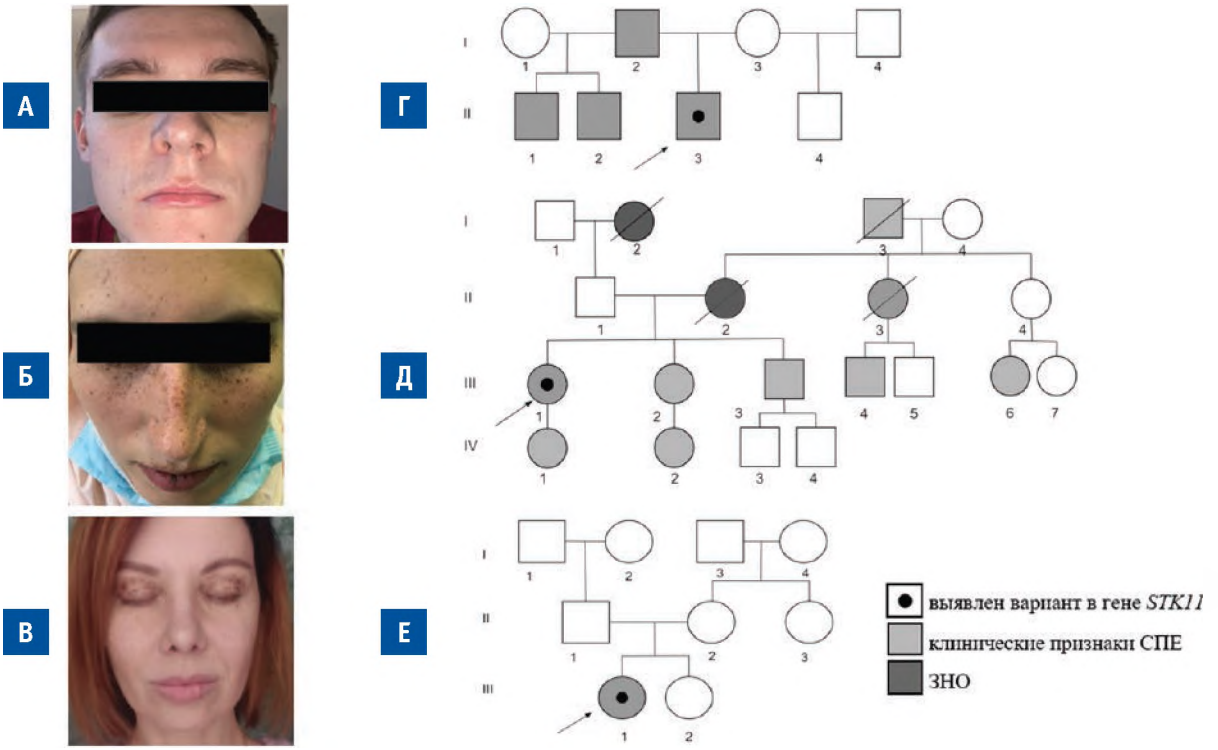

Рисунок 1. *А — Светло-коричневая пигментация губ пациента А, Г — Родословная пациента А; Б — Гиперпигментация кожи лица пациентки Б, Д — Родословная пациентки Б; В — Гиперпигментация кожи вокруг глаз пациентки В, Е — Родословная пациентки В.*

Figure 1. *A — Light brown lip pigmentation of patient A, Г — Pedigree of patient A; Б — Hyperpigmentation of the facial skin of patient B; Д — Pedigree of patient B; B — Hyperpigmentation of the skin around the eyes of patient B, E — Pedigree of patient B.*

мутаций в гене *STK11* методом NGS. В итоге патогенных и вероятно-патогенных вариантов не выявлено. С целью поиска протяженных делеций/дупликаций далее проведен анализ гена *STK11* методом MLPA. Выявлена мутация ex1 del [g.(?_001156776)_(001157954_?) del]. Подробные клинико-анамнестические данные и результаты ДНК-диагностики пациентки приведены в таблице 1. На основании результата молекулярно-генетического исследования был подтвержден диагноз СПЕ.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка В., 39 лет, обратилась на консультацию к генетику для уточнения прогноза течения заболевания (Рис. 1). Из анамнеза известно, что с 2006 года она наблюдается у гастроэнтеролога по поводу железодефицитной анемии, неоднократно выполнялось эндоскопическое удаление полипов желудка. В ноябре 2019 г. пациентка была госпитализирована бригадой скорой медицинской помощи с клиникой тонкокишечной непроходимости, по поводу которой в экстренном порядке выполнена лапаротомия, резекция инвагината тонкой кишки. При контрольной эзофагогастродуоденоскопии в 2020 г. выявлен диффузный полипоз желудка, множественные полипы двенадцатиперстной кишки. По данным гистологического исследования получены фрагменты железистого полипа желудка, гиперпластические полипы двенадцатиперстной кишки. По результатам колоноскопии выявлен полип сигмовидной кишки диаметром 4–5 мм на суженном основании, гистологически — аденоматозный полип.

Выполнен поиск патогенных и вероятно патогенных мутаций в генах, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами и наследственными полипозами, в частности, исследование кодирующей последовательности генов *STK11, MutYH, APC*. В гене *STK11* выявлена мутация c.921-1G>A (Табл. 1). На основании генетического тестирования пациентке установлен диагноз СПЕ и рекомендовано регулярное обследование кишечника для исключения роста новых полипов.

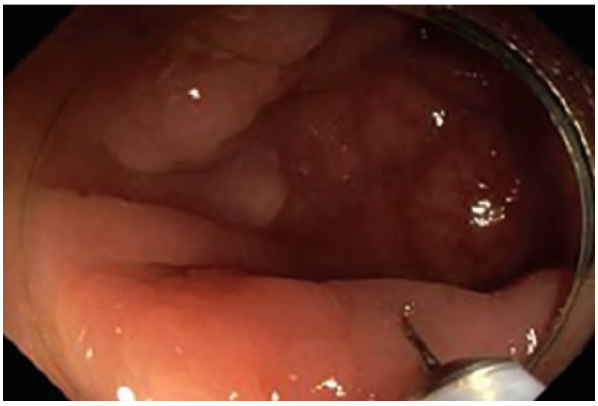

Рисунок 2. *Эндоскопическая картина гамартомного полипоза толстой кишки пациентки Б*
Figure 2. *Endoscopy of colorectal polyposis (patient B)*

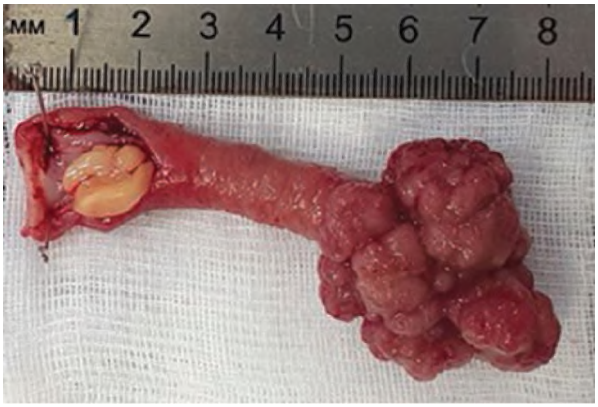

Рисунок 3. *Макропрепарат инвагинированного аппендикса с гамартомными полипами пациентки Б*
Figure 3. *Removed specimen of appendix intussusceptions with Peutz-Jeghers polyps of patient B*

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании рассмотрены клинические данные трех пациентов с выявленными мутациями в гене *STK11*, с молекулярно-генетически подтвержденным СПЕ. Все варианты приводят к нарушению функции белка STK11. Вариант ex2-8 del, ранее не описанный в международных базах данных, приводит к укорочению (truncating mutation) и нарушению функции белка, что обуславливает клиническую значимость. Вариант сайта сплайсинга c.921-1G>A и протяженная делеция ex1 ранее описаны у пациентов с синдромом Пейтца-Егерса, колоректальным раком, аденокарциномой поджелудочной железы, полипозом ЖКТ [12–15]. По приведенным в литературе сведениям нельзя провести сравнительный анализ данных пациентов, поскольку в каждой статье освещены различные аспекты СПЕ. Например, Resta N. et al. [12] описали пациентку с СПЕ, с неотягощенным семейным анамнезом, отсутствием ЗНО в личном анамнезе и наличием варианта c.921-1G>A в гене *STK11*. Bannon S.A. et al. [13] проводили исследование генов, ассоциированных с ЗНО поджелудочной железы. Среди выявленных вариантов была протяженная делеция ex1 в гене *STK11* у пациента с аденокарциномой поджелудочной железы. Ngeow J. et al. [15] выявили такой же генетический вариант у пациента с гамартомными полипами, при этом других клинических проявлений СПЕ в обеих статьях не описано.

При сравнении клинико-генетических характеристик наших пациентов наиболее тяжелое течение заболевания, проявлявшееся большим количеством полипов

Таблица 2. *Риск развития ЗНО и рекомендации National Comprehensive Cancer Network по динамическому наблюдению пациентов с СПЕ*
Table 2. *Cancer risk and National Comprehensive Cancer Network follow-up guidelines for Peutz-Jeghers syndrome*

Локализация ЗНО	Кумулятивный риск развития ЗНО в течение жизни, %	Возраст начала скрининга, лет	Методы динамического наблюдения	Интервалы динамического наблюдения
Молочная железа	32–54	30	– Клинический осмотр онколога-маммолога – Маммография и МРТ молочных желез	– 1 раз в 6 мес. – Ежегодно
Желудок	29	8–10*, но не позже 18	– ЭГДС	Каждые 2–3 года**
Тонкая кишка	13	8–10*, но не позже 18	– КТ/МРТ энтерография или видеокапсульная эндоскопия	Каждые 2–3 года**
Толстая кишка	39	8–10*, но не позже 18	– Колоноскопия	Каждые 2–3 года**
Поджелудочная железа	11–36	30–35	– УЗИ ОБП или МРТ/МРХПГ	Ежегодно
Шейка матки (злокачественная аденома)	10	18–20	– Гинекологический осмотр – Цитологическое исследование с окраской по Папаниколау	Ежегодно
Тело матки	10	18–20	– Гинекологический осмотр – Цитологическое исследование с окраской по Папаниколау	Ежегодно
Яичники (Опухоль полового канатика с кольцевыми канальцами)	18–21	~8	– Гинекологический осмотр – Цитологическое исследование с окраской по Папаниколау	Ежегодно
Яички (Опухоль из клеток Сертоли)	9	~10	– Урологический осмотр	Ежегодно
Легкие	7–17	специфические рекомендации отсутствуют		

* *Возможно более раннее начало периодических обследований при наличии клинических признаков поражения*
** *Допустимо уменьшение временных интервалов между обследованиями в случае большего количества или размеров полипов*
СОКРАЩЕНИЯ: МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия, КТ — компьютерная томография, УЗИ — ультразвуковое исследование, ОБП — органы брюшной полости, МРХПГ — магнитно-резонансная холангио-панкреатография.

и оперативных вмешательств в анамнезе, отмечалось у носителя протяженной делеции 2–8 экзонов. Однако стоит отдельно отметить, что у описанного пациента меланоцитарная пигментация с возрастом стала менее выражена, в отличие от пациентов с точковой мутацией и делецией первого экзона.

Известно, что у пациентов с СПЕ повышен риск развития ЗНО различных локализаций, на основании этого составлены рекомендации по динамическому наблюдению носителей герминальных мутаций в гене *STK11* (Табл. 2) [16–21]. Несмотря на то, что, по данным литературы, носительство truncating-мутаций коррелирует с более высоким риском развития рака в сравнении с носителями миссенс-вариантов у описанных нами больных ЗНО не наблюдалось. Это может быть связано с молодым возрастом обследованных, не прогрессирующим течением заболевания, а также их персонализированным ведением, включающим периодическое обследование и удаление выявленных полипов, что, вероятно, снизило риск развития ЗНО. Целесообразно назначать ДНК-иследование родственникам пациента для формирования групп высокого риска.

Согласно данным литературы, наиболее часто выявляются точковые мутации в гене *STK11*, однако около 15–20% случаев СПЕ связано с протяженными делециями/инсерциями [22,23]. В соответствии с этим, а также учитывая отсутствие данных о возможном генетическом варианте на основании клинической картины отдельного пациента, первым этапом обследования является поиск точковых мутаций. Следовательно, в случае отсутствия каузативного варианта при исследовании методом NGS-секвенирования, необходимо использовать дополнительный метод диагностики — MLPA. Именно благодаря этому методу нам удалось подтвердить диагноз у двух описанных в статье пациентов.

На сегодняшний день многочисленные исследования направлены на изучение влияния расположения мутаций на структуру белка и тяжесть клинических проявлений [10,24] для установления корреляции между тяжестью течения СПЕ и молекулярным вариантом в гене *STK11*. В равной мере предпринимаются усилия, направленные на выявление зависимости риска развития ЗНО от типа мутации в гене *STK11* [25,26]. Zhao Na et al. сообщают о проведенном ими функциональном анализе влияния на структуру финального продукта варианта c.921-2A>C, расположенного в том же сайте сплайсинга, как и мутация у пациентки Б. Данный вариант рассматривается как причина заболевания у двух пациентов 5 и 35

лет с вариабельным фенотипом СПЕ [27]. Orellana P. et al., а также Шелыгин Ю.А. и соавт. описали мутации сайта сплайсинга и делеции гена *STK11*, при которых у большинства пациентов присутствовала гиперпигментация и полипоз желудка, тонкой и толстой кишки, а возраст постановки диагноза составлял от 1 до 37 лет [5,28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая малую распространенность синдрома Пейтца-Егерса, необходимо создание единого регистра пациентов — носителей патогенных вариантов в гене *STK11*, ассоциированных с СПЕ, что позволит выявить генотип-фенотипические корреляции, а также разработать план персонализированного наблюдения и лечения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Бодунова Н.А., Цуканов А.С., Хатьков И.Е, Полякова В.В., Янова Т.И.*
Сбор и обработки материалов: *Савельева Т.А., Павлов И.А., Ходос Н.Г., Недолужко И.Ю., Полякова В.В., Янова Т.И.*
Статистическая обработка: *Полякова В.В., Янова Т.И.*
Написание текста: *Полякова В.В., Янова Т.И.*
Редактирование: *Цуканов А.С., Данишевич А.М., Савельева Т.А., Полякова В.В., Янова Т.И.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Natalya A. Bodunova, Alexey S. Tsukanov, Igor E. Khatkov, Vera V. Polyakova, Tatiana I. Yanova*
Collection and processing of materials: *Tatiana A. Savelyeva, Ivan A. Pavlov, Nikina G. Khodos, Ivan Yu. Nedoluzhko, Vera V. Polyakova, Tatiana I. Yanova*
Statistical processing: *Vera V. Polyakova, Tatiana I. Yanova*
Text writing: *Vera V. Polyakova, Tatiana I. Yanova*
Editing: *Alexey S. Tsukanov, Anastasia M. Danishevich, Vera V. Polyakova, Tatiana I. Yanova*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Янова Т.И. — врач-генетик Центра персонализированной медицины, ORCID: 0000-0001-5146-6925
Полякова В.В. — врач-гастроэнтеролог, младший научный сотрудник Центра персонализированной медицины, ORCID: 0000-0003-1782-2118
Хатьков И.Е. — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор ГБУЗ Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова ДЗМ, ORCID: 0000-0002-4088-8118
Цуканов А.С. — д.м.н., руководитель отдела лабораторной генетики ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8571-7462
Ходос Н.Г. — врач-хирург отделения высокотехнологичной хирургии и хирургической эндоскопии, ORCID: 0000-0003-0611-3762
Павлов И.А. — к.м.н., врач-эндоскопист отделения оперативной эндоскопии, ORCID: 0000-0002-9680-4876
Недолужко И.Ю. — к.м.н., врач-эндоскопист, хирург отделения оперативной эндоскопии, ORCID: 0000-0003-2647-4362
Данишевич А.М. — врач-генетик Центра персонализированной медицины, ORCID: 0000-0002-3573-8342
Савельева Т.А. — врач-колопроктолог 1-го хирургического отделения (общей колопроктологии) ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9934-3596
Бодунова Н.А. — к.м.н., заведующая Центром персонализированной медицины, ORCID: 0000-0002-3119-7673

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Tatiana I. Yanova — Clinical Geneticist of The Center for Personalized Medicine, ORCID: 0000-0001-5146-6925
Vera V. Polyakova — Gastroenterologist, Junior Researcher at the Center for Personalized Medicine, ORCID: 0000-0003-1782-2118
Igor E. Khatkov — Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Moscow Clinical Scientific Practical center named after A.S. Loginov» of the Health department of Moscow. ORCID: 0000-0002-4088-8118
Alexey S. Tsukanov — MD, PhD Department of Laboratory Genetics Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, ORCID: 0000-0001-8571-7462
Nikina G. Khodos — surgeon, Department of High-Tech Surgery and Surgical Endoscopy, ORCID: 0000-0003-0611-3762
Ivan A. Pavlov — PhD, Endoscopist, Operative Endoscopy Department, ORCID:0000-0002-9680-4876
Ivan Yu. Nedoluzhko — PhD, Endoscopist, Surgeon of the Department of Operative Endoscopy, ORCID: 0000-0003-2647-4362
Anastasia M. Danishevich — geneticist, Center for Personalized Medicine, ORCID: 0000-0002-3573-8342
Tatiana A. Savelyeva — coloproctologist, 1st Surgical Department (General Coloproctology) Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, ORCID: 0000-0001-9934-3596
Natalya A. Bodunova — PhD in Medical Sciences, The Head of The Center for Personalized Medicine, ORCID: 0000-0002-3119-7673

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Т.А., Пикунов Д.Ю., Кузьминов А.М., Цуканов А.С. Синдром Пейтца-Егерса: что стало известно за 125 лет изучения? (обзор литературы). *Колопроктология*. 2021;20(2):85–96. DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-2-85-96
2. Klimkowski S, Ibrahim M, Ibarra Rovira JJ, et al. Peutz-Jeghers Syndrome and the Role of Imaging: Pathophysiology, Diagnosis, and Associated Cancers. *Cancers (Basel)*. Published 2021 Oct 13. 2021;13(20):5121. DOI: 10.3390/cancers13205121
3. Peutz-Jeghers syndrome: Clinical manifestations, diagnosis, and management — UpToDate. Accessed January 31, 2022. https://www.uptodate.com/contents/peutz-jeghers-syndrome-clinical-manifestations-diagnosis-and-management?csi=46aececd-533a-4c64-84cd-16f34bb78b49&source=contentShare
4. Zyla RE, Hahn E, Hodgson A. Gene of the month: STK11. *J Clin Pathol*. 2021;74(11):681–685. DOI: 10.1136/jclinpath-2021-207906
5. Шелыгин Ю.А., Поспехова Н.И., Шубин В.П. и соавт. Пилотное клинико-генетическое исследование российских пациентов с синдромом Пейтца-Егерса. *Вопросы онкологии*. 2016;62(1):112–116.
6. Lehur PA, Madarnas P, Devroede G, et al. Peutz-Jeghers syndrome. Association of duodenal and bilateral breast cancers in the same patient. *Dig Dis Sci*. 1984;29(2):178–182. DOI: 10.1007/BF01317062
7. Bennett JA, Young RH, Howitt BE, et al. A Distinctive Adnexal (Usually Paratubal) Neoplasm Often Associated With Peutz-Jeghers Syndrome and Characterized by STK11 Alterations (STK11 Adnexal Tumor): A Report of 22 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2021;45(8):1061–1074. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001677
8. Кайбышева В.О., Ивашкин В.Т., Баранская Е.К. и соавт. Синдром Пейтца-Егерса: обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011;21(2):54–61.
9. Тупыленко А.В., Лохматова М.Е., Олдаковский В.И. и соавт. Синдром Пейтца-Эггерса как причина железодефицитной анемии у ребенка 5 лет: диагностическое значение капсульной энтероскопии. *Детская гематология. Онкология и иммунопатология*. 2017;16(3):59–62.
10. Tacheci I, Kopacova M, Bures J. Peutz-Jeghers syndrome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021;37(3):245–254. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000718
11. Daniell J, Plazzer JP, Perera A, et al. An exploration of genotype-phenotype link between Peutz-Jeghers syndrome and STK11: a review. *Fam Cancer*. 2018;17(3):421–427. DOI: 10.1007/s10689-017-0037-3
12. Resta N, Pierannunzio D, Lenato GM, et al. Cancer risk associated with STK11/LKB1 germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients: results of an Italian multicenter study. *Dig Liver Dis*. 2013;45(7):606–611. DOI: 10.1016/j.dld.2012.12.018
13. Bannon SA, Montiel MF, Goldstein JB, et al. High Prevalence of Hereditary Cancer Syndromes and Outcomes in Adults with Early-Onset Pancreatic Cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2018;11(11):679–686. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-18-0014
14. Salloch H, Reinacher-Schick A, Schulmann K, et al. Truncating mutations in Peutz-Jeghers syndrome are associated with more polyps, surgical interventions and cancers. *Int J Colorectal Dis*. 2010;25(1):97–107. DOI: 10.1007/s00384-009-0793-0
15. Ngeow J, Heald B, Rybicki LA, et al. Prevalence of germline PTEN, BMPR1A, SMAD4, STK11, and ENG mutations in patients with moderate-load colorectal polyps. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1402–1409.e14095. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.001
16. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):223–263. DOI: 10.1038/ajg.2014.435
17. Oncel M, Remzi FH, Church JM, et al. Benefits of 'clean sweep' in Peutz-Jeghers patients. *Colorectal Dis*. 2004;6(5):332–335. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2004.00623.x
18. Belsha D, Urs A, Attard T, et al. Effectiveness of Double-balloon Enteroscopy-facilitated Polypectomy in Pediatric Patients With Peutz-Jeghers Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(5):500–502. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001576
19. Blanco-Velasco G, Hernández-Mondragón OV, Blancas-Valencia JM, et al. Safety and efficacy of small bowel polypectomy using a balloon-assisted enteroscope in pediatric patients with Peutz-Jeghers syndrome. Seguridad y eficacia de la polipectomía en intestino delgado utilizando enteroscopio asistido por balones en pacientes pediátricos con síndrome de Peutz-Jeghers. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2018;83(3):234–237. DOI: 10.1016/j.rgmx.2017.07.003
20. Wang YX, Bian J, Zhu HY, et al. The role of double-balloon enteroscopy in reducing the maximum size of polyps in patients with Peutz-Jeghers syndrome: 12-year experience. *J Dig Dis*. 2019;20(8):415–420. DOI: 10.1111/1751-2980.12784
21. Li BR, Sun T, Li J, et al. Primary experience of small bowel polypectomy with balloon-assisted enteroscopy in young pediatric Peutz-Jeghers syndrome patients. *Eur J Pediatr*. 2020;179(4):611–617. DOI: 10.1007/s00431-019-03534-1
22. Wu BD, Wang YJ, Fan LL, et al. Clinical and Genetic Analyses of 38 Chinese Patients with Peutz-Jeghers Syndrome. *Biomed Res Int*. 2020;2020:9159315. DOI: 10.1155/2020/9159315
23. Borun P, De Rosa M, Nedoszytko B, et al. Specific Alu elements involved in a significant percentage of copy number variations of the STK11 gene in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Fam Cancer*. 2015;14(3):455–461. DOI: 10.1007/s10689-015-9800-5
24. Gu GL, Zhang Z, Zhang YH, et al. Detection and analysis of common pathogenic germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome. *World J Gastroenterol*. 2021;27(39):6631–6646. DOI: 10.3748/wjg.v27.i39.6631
25. Jiang YL, Zhao ZY, Li BR, et al. STK11 gene analysis reveals a significant number of splice mutations in Chinese PJS patients. *Cancer Genet*. 2019;230:47–57. DOI: 10.1016/j.cancergen.2018.11.008
26. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res*. 2006;12(10):3209–3215. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0083
27. Zhao N, Wu H, Li P, et al. A novel pathogenic splice site variation in STK11 gene results in Peutz-Jeghers syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2021;9(8):e1729. DOI: 10.1002/mgg3.1729
28. Orellana P, López-Köstner F, Heine C, et al. Large deletions and splicing-site mutations in the STK11 gene in Peutz-Jeghers Chilean families. *Clin Genet*. 2013;83(4):365–369. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2012.01928.x

REFERENCES

1. Savelyeva T.A., Pikunov D.Yu., Kuzminov A.M., Tsukanov A.S. Peutz-Jeghers syndrome: what has been known for 125 years of research? (review). *Koloproktologia*. 2021;20(2):85–96. (in Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-2-85-96
2. Klimkowski S, Ibrahim M, Ibarra Rovira JJ, et al. Peutz-Jeghers Syndrome and the Role of Imaging: Pathophysiology, Diagnosis,

and Associated Cancers. *Cancers (Basel)*. Published 2021 Oct 13. 2021;13(20):5121. DOI: 10.3390/cancers13205121
3. Peutz-Jeghers syndrome: Clinical manifestations, diagnosis, and management — UpToDate. Accessed January 31, 2022. https://www.uptodate.com/contents/peutz-jeghers-syndrome-clinical-manifestations-diagnosis-and-management?csi=46aececd-533a-4c64-84cd-16f34bb78b49&source=contentShare
4. Zyla RE, Hahn E, Hodgson A. Gene of the month: STK11. *J Clin Pathol*. 2021;74(11):681–685. DOI: 10.1136/jclinpath-2021-207906
5. Shelygin Yu.A., Pospekhova N.I., Shubin V.P. et al. Pilot clinical and genetic study of Russian patients with Peitz-Jaegers syndrome. *Questions of oncology*. 2016;62(1):112–116. (in Russ.).
6. Lehur PA, Madarnas P, Devroede G, et al. Peutz-Jeghers syndrome. Association of duodenal and bilateral breast cancers in the same patient. *Dig Dis Sci*. 1984;29(2):178–182. DOI: 10.1007/BF01317062
7. Bennett JA, Young RH, Howitt BE, et al. A Distinctive Adnexal (Usually Paratubal) Neoplasm Often Associated With Peutz-Jeghers Syndrome and Characterized by STK11 Alterations (STK11 Adnexal Tumor): A Report of 22 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2021;45(8):1061–1074. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001677
8. Kaibysheva V.O., Ivashkin V.T., Baranskaya E.K. et al. Peitz-Jaegers syndrome: literature review and description of own clinical observation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2011;21(2):54–61. (in Russ.).
9. Tupylenko A.V., Lokhmatova M.E., Oldakovskiy V.I. et al. Peutz-Eggers syndrome as a cause of iron deficiency anemia in a 5-year-old child: diagnostic value of capsule enteroscopy. Children's hematology. *Oncology and immunopathology*. 2017;16(3):59–62. (in Russ.).
10. Tacheci I, Kopacova M, Bures J. Peutz-Jeghers syndrome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021;37(3):245–254. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000718
11. Daniell J, Plazzer JP, Perera A, et al. An exploration of genotype-phenotype link between Peutz-Jeghers syndrome and STK11: a review. *Fam Cancer*. 2018;17(3):421–427. DOI: 10.1007/s10689-017-0037-3
12. Resta N, Pierannunzio D, Lenato GM, et al. Cancer risk associated with STK11/LKB1 germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients: results of an Italian multicenter study. *Dig Liver Dis*. 2013;45(7):606–611. DOI: 10.1016/j.dld.2012.12.018
13. Bannon SA, Montiel MF, Goldstein JB, et al. High Prevalence of Hereditary Cancer Syndromes and Outcomes in Adults with Early-Onset Pancreatic Cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2018;11(11):679–686. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-18-0014
14. Salloch H, Reinacher-Schick A, Schulmann K, et al. Truncating mutations in Peutz-Jeghers syndrome are associated with more polyps, surgical interventions and cancers. *Int J Colorectal Dis*. 2010;25(1):97–107. DOI: 10.1007/s00384-009-0793-0
15. Ngeow J, Heald B, Rybicki LA, et al. Prevalence of germline PTEN, BMPR1A, SMAD4, STK11, and ENG mutations in patients with moderate-load colorectal polyps. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1402–1409.e14095. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.001
16. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):223–263. DOI: 10.1038/ajg.2014.435
17. Oncel M, Remzi FH, Church JM, et al. Benefits of 'clean sweep' in Peutz-Jeghers patients. *Colorectal Dis*. 2004;6(5):332–335. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2004.00623.x
18. Belsha D, Urs A, Attard T, et al. Effectiveness of Double-balloon Enteroscopy-facilitated Polypectomy in Pediatric Patients With Peutz-Jeghers Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(5):500–502. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001576
19. Blanco-Velasco G, Hernández-Mondragón OV, Blancas-Valencia JM, et al. Safety and efficacy of small bowel polypectomy using a balloon-assisted enteroscope in pediatric patients with Peutz-Jeghers syndrome. Seguridad y eficacia de la polipectomía en intestino delgado utilizando enteroscopio asistido por balones en pacientes pediátricos con síndrome de Peutz-Jeghers. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2018;83(3):234–237. DOI: 10.1016/j.rgmx.2017.07.003
20. Wang YX, Bian J, Zhu HY, et al. The role of double-balloon enteroscopy in reducing the maximum size of polyps in patients with Peutz-Jeghers syndrome: 12-year experience. *J Dig Dis*. 2019;20(8):415–420. DOI: 10.1111/1751-2980.12784
21. Li BR, Sun T, Li J, et al. Primary experience of small bowel polypectomy with balloon-assisted enteroscopy in young pediatric Peutz-Jeghers syndrome patients. *Eur J Pediatr*. 2020;179(4):611–617. DOI: 10.1007/s00431-019-03534-1
22. Wu BD, Wang YJ, Fan LL, et al. Clinical and Genetic Analyses of 38 Chinese Patients with Peutz-Jeghers Syndrome. *Biomed Res Int*. 2020;2020:9159315. DOI: 10.1155/2020/9159315
23. Borun P, De Rosa M, Nedoszytko B, et al. Specific Alu elements involved in a significant percentage of copy number variations of the STK11 gene in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Fam Cancer*. 2015;14(3):455–461. DOI: 10.1007/s10689-015-9800-5
24. Gu GL, Zhang Z, Zhang YH, et al. Detection and analysis of common pathogenic germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome. *World J Gastroenterol*. 2021;27(39):6631–6646. DOI: 10.3748/wjg.v27.i39.6631
25. Jiang YL, Zhao ZY, Li BR, et al. STK11 gene analysis reveals a significant number of splice mutations in Chinese PJS patients. *Cancer Genet*. 2019;230:47–57. DOI: 10.1016/j.cancergen.2018.11.008
26. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res*. 2006;12(10):3209–3215. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0083
27. Zhao N, Wu H, Li P, et al. A novel pathogenic splice site variation in STK11 gene results in Peutz-Jeghers syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2021;9(8):e1729. DOI: 10.1002/mgg3.1729
28. Orellana P, López-Köstner F, Heine C, et al. Large deletions and splicing-site mutations in the STK11 gene in Peutz-Jeghers Chilean families. *Clin Genet*. 2013;83(4):365–369. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2012.01928.x