

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-2-25-33>



Ювенильный полипоз под маской семейного аденоматоза толстой кишки

Пикун Д.Ю., Логинова А.Н., Кузьминов А.М., Тобоева М.Х.,
Барин А.А., Цуканов А.С.

ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саяма Адилья, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

РЕЗЮМЕ Наследственные полипозные синдромы — генетически детерминированные состояния, характеризующиеся развитием у пациента множественных полипов на протяжении желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто встречающимся является семейный аденоматоз толстой кишки. В то же время одним из заболеваний, маскирующимся под него, можно считать синдром ювенильного полипоза, относящийся к гамартомным полипозным синдромам, однако по эндоскопической картине зачастую напоминающий одну из форм аденоматозного полипоза. Представлено клиническое наблюдение за семьей, у членов которой на протяжении нескольких лет подозревали наличие семейного аденоматоза толстой кишки, и лишь проведение полноэкзомного секвенирования помогло установить диагноз синдрома ювенильного полипоза. При этом у заболевших был выявлен ранее не описанный в литературе патогенный вариант в гене SMAD4 — c.705dupA (p.Gly236ArgfsTer28).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ювенильный полипоз, аденоматозный полипозный синдром, семейный аденоматоз толстой кишки, гамартомный полипозный синдром, ген SMAD4, полноэкзомное секвенирование

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Пикун Д.Ю., Логинова А.Н., Кузьминов А.М., Тобоева М.Х., Барин А.А., Цуканов А.С. Ювенильный полипоз под маской семейного аденоматоза толстой кишки. *Колопроктология*. 2022; т. 21, № 2, с. 25–33. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-2-25-33>

Juvenile polyposis in a family with «familial adenomatous polyposis» — an accidental find or a natural phenomenon?

Dmitry Yu. Pikunov, Anna N. Loginova, Alexander M. Kuzminov, Margarita Kh. Toboeva, Alexey A. Barinov, Alexey S. Tsukanov

Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

ABSTRACT Hereditary polyposis syndromes are genetically determined conditions characterized by multiple polyps observed in patients throughout the gastrointestinal tract. The most common is familial adenomatous polyposis. At the same time, the juvenile polyposis syndrome found under it can be considered the most common in hamartomatous polyposis syndromes, however, according to the endoscopic picture, it often causes one of the forms of adenomatous polyposis. A clinical case of the family with suspected familial adenomatous polyposis for years, and only complete exome sequencing revealed juvenile polyposis syndrome. A previously unknown pathogenic mutation in the SMAD4 gene was detected — c.705dupA (p.Gly236ArgfsTer28).

KEYWORDS: juvenile polyposis, adenomatous polyposis syndrome, familial adenomatous polyposis, hamartomatous polyposis syndrome, SMAD4, whole-exome sequencing

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Pikunov D.Yu., Loginova A.N., Kuzminov A.M., Toboeva M.Kh., Barinov A.A., Tsukanov A.S. Juvenile polyposis in a family with «familial adenomatous polyposis» — an accidental find or a natural phenomenon?. *Koloproktologia*. 2022;21(2):25–33. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-2-25-33>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Пикун Дмитрий Юрьевич, ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саяма Адилья, 2, Москва, 123423, Россия; тел.: +7 (916)182-32-28; e-mail: pikunov.gnck@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Pikunov D.Yu., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; tel.: +7 (916)182-32-28; e-mail: pikunov.gnck@mail.ru

Дата поступления — 04.02.2022
Received — 04.02.2022

После доработки — 24.03.2022
Revised — 24.03.2022

Принято к публикации — 21.05.2022
Accepted for publication — 21.05.2022

ВВЕДЕНИЕ

Наследственные полипозные синдромы представляют собой целую группу генетически детерминированных состояний, характеризующихся развитием у пациента множественных полипов на протяжении желудочно-кишечного тракта. Кроме того, больные с этой патологией имеют повышенный риск развития как колоректального рака, так и опухолей внекишечной локализации. Злокачественные опухоли толстой кишки, обусловленные наличием наследственного полипозного синдрома, составляют до 2–3% в общей статистике колоректального рака [1,2]. По характеру формирующихся в желудочно-кишечном тракте полипов полипозные синдромы подразделяют на аденоматозные и гамартонные [3]. Наиболее часто встречающимся и в большей степени изученным в этой группе заболеваний является семейный аденоматоз толстой кишки (САТК) — синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленный наличием мутации в гене *APC* и характеризующийся появлением множественных (от нескольких десятков до нескольких тысяч) аденоматозных полипов в толстой кишке. Согласно общепринятым данным риск развития колоректального рака при САТК достигает 70–100% [2], таким образом, семейный аденоматоз толстой кишки можно считать облигатно предраковым состоянием. Важно отметить, что по данным разных авторов частота выявления мутации в гене *APC* при САТК составляет 70–85% [4,5]. При этом в ряде случаев при характерной клинической картине генетическое исследование указывает на отсутствие мутации в генах *APC* и *MutYH*, ответственных за проявления аденоматозного полипозного синдрома. Подобная ситуация требует продолжения диагностического поиска с включением в дифференциальный ряд других редких наследственных полипозных синдромов. Одним из заболеваний, маскирующихся под САТК, можно считать синдром ювенильного полипоза (СЮП), относящийся к гамартонным полипозным синдромам, однако по эндоскопической картине зачастую напоминающий одну из форм аденоматозного полипозного синдрома [6].

Синдром ювенильного полипоза (OMIM # 174900) — редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, которое характеризуется наличием множественных ювенильных полипов в желудочно-кишечном тракте. Полипы встречаются, преимущественно, в толстой кишке (98%), желудке (14%), двенадцатиперстной кишке (7%), тощей и подвздошной кишке (7%) [7]. Количество выявляемых полипов

весьма вариабельно: у некоторых пациентов за всю жизнь их может быть всего четыре или пять; у других членов той же семьи может достигать 100 и более [8]. Помимо ювенильных полипов у пациентов могут встречаться аденоматозные полипы, что сильно затрудняет диагностику заболевания [6]. При этом термин «ювенильный полип» определяет его гистологическую структуру, а не возраст появления полипов. Так наличие единичных ювенильных полипов не рассматривается в качестве принадлежности к наследственному СЮП и может выявляться у 2–3% детей и подростков [9]. Ещё одной характерной для СЮП чертой является повышенный риск развития у пациентов злокачественного новообразования толстой кишки и рака желудка, который достигает 40–50% и 20%, соответственно [9,10]. Частота встречаемости СЮП составляет от 1:100 000 до 1:160 000 человек [11]. Молекулярно-генетической причиной развития СЮП в 60% случаев является наличие наследственной мутации в одном из генов: *SMAD4*, локализованного на хромосоме 18q21, или *BMPRI1A*, расположенного на хромосоме 10q22. Оба гена участвуют в сигнальном каскаде семейства TGFβ, который играет ключевую роль в подавлении роста клеток и апоптозе [12]. При этом около 25% впервые диагностированных случаев носят спорадический характер и связаны с мутациями *de novo* [7,12]. Согласно информации одной из наиболее полных баз данных о мутациях в геноме человека HGMD Professional 2021.1 в мире описан всего лишь 141 патогенный вариант в гене *SMAD4* и 160 — в гене *BMPRI1A*.

Благодаря весьма вариабельной клинической картине и редкой встречаемости, диагностика СЮП зачастую бывает затруднена. В настоящей статье мы приводим свой опыт наблюдения за семьей, в которой на протяжении нескольких лет подозревали наличие семейного аденоматоза толстой кишки, и лишь проведение полноэкзомного исследования помогло установить диагноз синдрома ювенильного полипоза, при этом у заболевших был выявлен новый, ранее не описанный в литературе, патогенный вариант в гене *SMAD4*.

Описание клинического случая

Первым членом семьи Р., обратившимся в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, стала пациентка III.1 (Рис. 1). В 2019 г. в возрасте 59 лет она была консультирована в научно-консультативной поликлинике. Из анамнеза стало известно, что с 13 лет отмечала выделение крови при дефекации, была обследована по месту

жительства, при колоноскопии выявлен крупный полип сигмовидной кишки, вследствие чего в 1975 г. выполнена резекция сигмовидной кишки. При контрольном обследовании через 3 года после операции у пациентки отмечено появление полипов в правых отделах ободочной кишки. Направлена в Центр колопроктологии, где на основании наличия множественных полипов в толстой кишке с преимущественным расположением в правых отделах и молодого возраста обратившейся пациентки установлен диагноз семейного аденоматоза толстой кишки. В силу принятой на тот момент тактики лечения, основываясь на клинической картине заболевания, в 1980 г. пациентке выполнена правосторонняя гемиколэктомия. В дальнейшем при динамическом наблюдении по месту жительства отмечено появление новых полипов в оставшихся отделах толстой кишки, а также появление и рост полиповидных образований в желудке, в связи с чем в 1986, 1996, 2006, 2007, 2011 гг. производили их эндоскопическое удаление. В 2012 г. в связи с неконтролируемым ростом полипов в желудке пациентке произведена лапароскопически-ассистированная резекция 2/3 желудка по Бильрот-1. При дальнейшем наблюдении в оставшейся культе желудка диагностирован рост полипов, и в 2014 г. выполнено удаление культи желудка с реконструкцией по Ру.

При колоноскопии в 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России в оставшихся отделах толстой кишки выявлено наличие 2 полипов 1,5 см и 2,5 см в диаметре без эндоскопических признаков малигнизации. Учитывая анамнез пациентки, ранее установленный диагноз

семейного аденоматоза толстой кишки (однако без генетической верификации в силу отсутствия технической возможности проведения исследования), у пациентки был повторно тщательно собран семейный анамнез, а также проведено молекулярно-генетическое исследование, при котором мутаций в генах *APC* и *MutYH* выявлено не было.

Принимая во внимание особенности семейного анамнеза, а также несколько необычную для семейного аденоматоза толстой кишки клиническую картину заболевания у самой пациентки, было принято решение о проведении полноэкзомного секвенирования. В результате выполненного исследования обнаружен вариант с.705dupA (p.Gly236ArgfsTer28) в 6 экзоне гена *SMAD4*, ранее не описанный в мировой литературе. Наличие мутации подтверждено с помощью секвенирования по методу Сэнгера (Рис. 2). В других генах, изменения в которых ведут к образованию полипов в органах желудочно-кишечного тракта, мутаций выявлено не было. Таким образом, проведенное генетическое исследование позволило установить у пациентки III.1 наличие синдрома ювенильного полипоза. Пациентке произведено эндоскопическое электрохирургическое удаление выявленных при эндоскопии новообразований. По данным гистологического исследования, полипы имели строение тубулярной и тубуло-ворсинчатой аденомы толстой кишки со слабой/lowgrade дисплазией эпителия. Послеоперационный период протекал без осложнений, в дальнейшем было рекомендовано регулярное динамическое наблюдение.

У пациентки имеется сын 41 года (IV.1). Учитывая наследственный характер заболевания у матери, ему

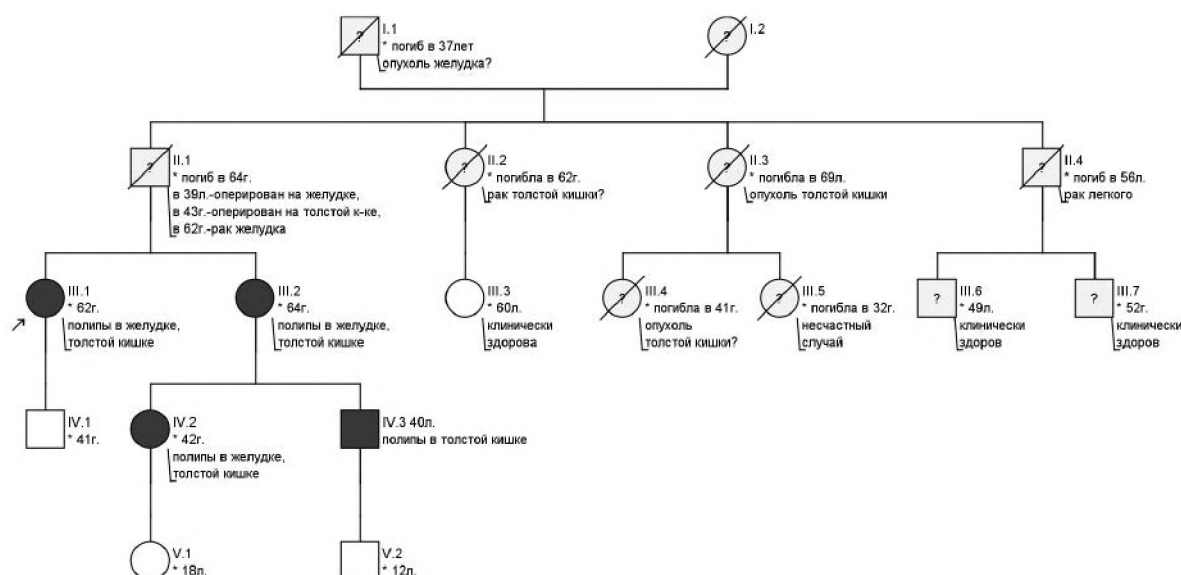


Рисунок 1. Родословная семьи Р.

Figure 1. The R. family tree

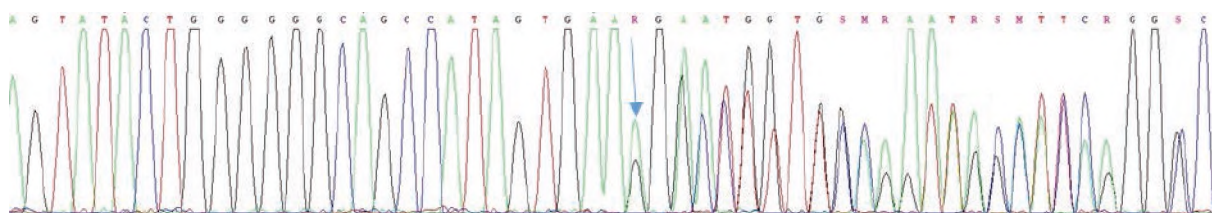


Рисунок 2. Фрагмент нуклеотидной последовательности гена *SMAD4*. Начало мутации *c.705dupA* указано стрелкой
Figure 2. Sanger sequencing of *SMAD4* gene. The beginning of *c.705dupA* mutation is indicated by an arrow

также выполнено генетическое исследование, направленное на поиск мутации в гене *SMAD4*, — по результатам исследования искомая мутация не была обнаружена. Проведенное комплексное эндоскопическое исследование (ЭГДС, колоноскопия) также не выявило патологических образований в желудке и толстой кишке.

При тщательном сборе семейного анамнеза установлены ближайшие родственники пациентки со схожей клинической картиной течения заболевания (Рис. 1). Так родная старшая сестра пробанда (пациентка III.2) дважды перенесла резекцию желудка в возрасте 35 и 39 лет по поводу неконтролируемого роста полипов в нем. В последующем у нее в толстой кишке обнаружено 4 полипа до 3,5 см в Д, в возрасте 46 лет произведена эндоскопическая полипэктомия, результаты гистологического исследования удаленных полипов, к сожалению, неизвестны. Пациентка приглашена в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» для обследования. При эндоскопическом исследовании верхних отделов желудочно-кишечного тракта роста полипов не выявлено. При колоноскопии в ободочной кишке на всем протяжении обнаружено в общей сложности 10 полипов размерами 0,3–1,0 см, на широких основаниях, с налетом фибрина на поверхности (Рис. 3), с эндоскопической картиной, соответствующей ювенильным полипам. В плановом порядке пациентке эндоскопически

удалены наиболее крупные полипы. При гистологическом исследовании микроскопическая картина соответствует ювенильным полипам. Проведенное генетическое исследование подтвердило наличие мутации в гене *SMAD4*.

В свою очередь, у пациентки III.2 имеется двое детей, которые в рамках функционирующего в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Регистра больных с наследственными формами колоректального рака [13] были приглашены для обследования. Необходимо отметить, что у обоих детей при генетическом исследовании также обнаружено наличие мутации в гене *SMAD4*. При сборе анамнеза выяснилось, что дочь (пациентка IV.2) в возрасте 16 лет перенесла эндоскопическое удаление 6 полипов ободочной кишки до 1,5 см в Д (гистологическое строение их неизвестно). В 18 лет при ЭГДС выявлены множественные полипы желудка, не поддающиеся эндоскопической санации, вследствие чего произведена субтотальная резекция желудка. В дальнейшем при периодически проводимом обследовании значимых изменений выявлено не было. Выполненная в нашем Центре колоноскопия показала наличие в толстой кишке нескольких полипов: в нисходящей кишке — полиповидное образование размером 0,5 см в Д с неопределенным ямочным рисунком (Рис. 4а), в сигмовидной кишке — 3 полиповидных образования размером до 1,0 см в Д,

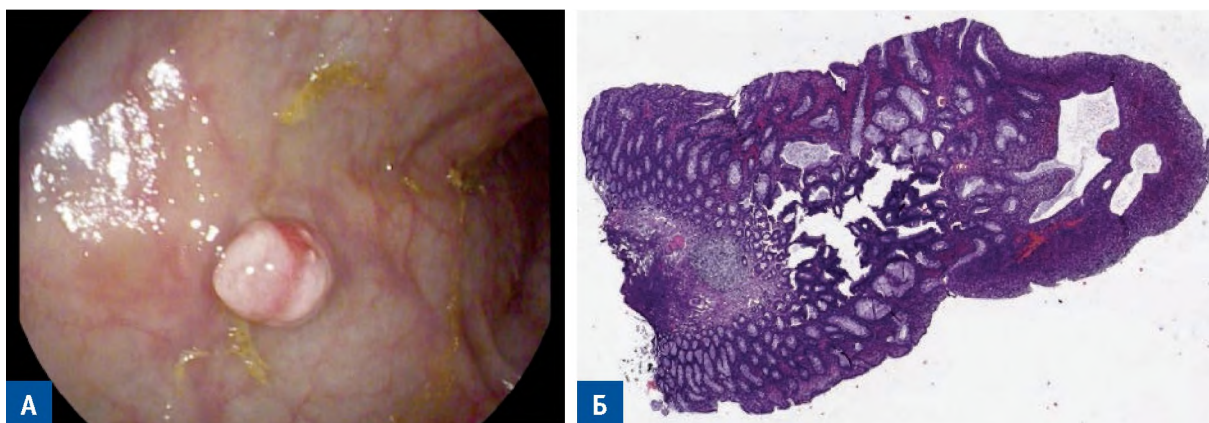


Рисунок 3. Ювенильный полип ободочной кишки пациентки III.2: А — эндоскопическая картина, Б — микропрепарат (окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$)

Figure 3. Juvenile colon polyp of patient III.2: A — endoscopic picture, Б — micro-specimen (staining with hematoxylin and eosin, $\times 40$)

на общей инфильтрированной ножке, с ямочным рисунком, соответствующим типу IIIL-IV по Kudo (Рис. 4б). Выполнено эндоскопическое удаление выявленных полипов. При гистологическом исследовании морфологическая картина соответствует ювенильному полипу в нисходящей кишке и тубулярно-ворсинчатой аденоме с дисплазией эпителия слабой степени/lowgrade в сигмовидной кишке (Рис. 5).

При эндоскопическом обследовании верхних отделов желудочно-кишечного тракта в зоне гастро-еюнального анастомоза выявлено два полипа до 1,0 см в Д, подлежащие эндоскопическому удалению.

У сына больной III.2 (пациент IV.3) в возрасте 14 лет в ободочной кишке по месту жительства было выявлено 15 полипов до 3,5 см в Д, произведено их

эндоскопическое удаление (гистологическое строение неизвестно). В дальнейшем на протяжении более 20 лет пациент нигде не наблюдался. При колоноскопии в нашем Центре в слепой кишке выявлено 4 полипа до 0,4 см в Д с эндоскопической картиной, соответствующей ювенильным полипам (Рис. 6). При выполнении ЭГДС патологических образований не выявлено. Учитывая небольшие размеры полипов толстой кишки, от их эндоскопического удаления решено воздержаться, пациенту был рекомендован динамический контроль. Необходимо отметить, что у детей пациентов IV.2 и IV.3 (18 и 12 лет, соответственно) при генетическом исследовании мутации гена *SMAD4* не обнаружено.

Из семейного анамнеза также следует, что отец проба (пациент II.1) в 39 лет перенес резекцию

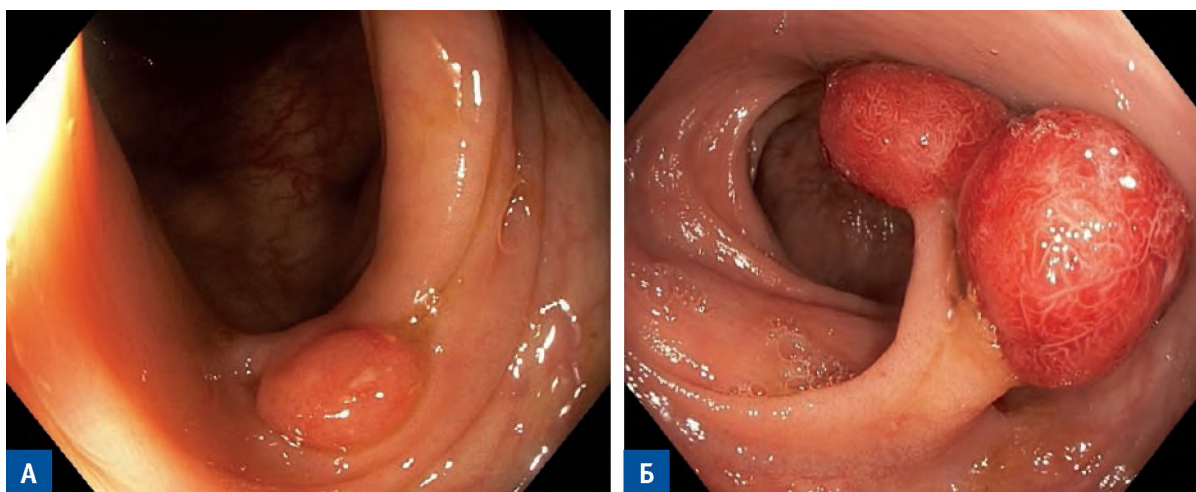


Рисунок 4. Эндоскопическая картина толстой кишки у пациентки IV.2: А — ювенильный полип 0,5 см в Д нисходящей кишки; Б — аденоматозные полипы сигмовидной кишки

Figure 4. Colonoscopy in patient IV.2: А — juvenile polyp of 0.5 cm in the descending colon; Б — adenomatous polyps of the sigmoid colon

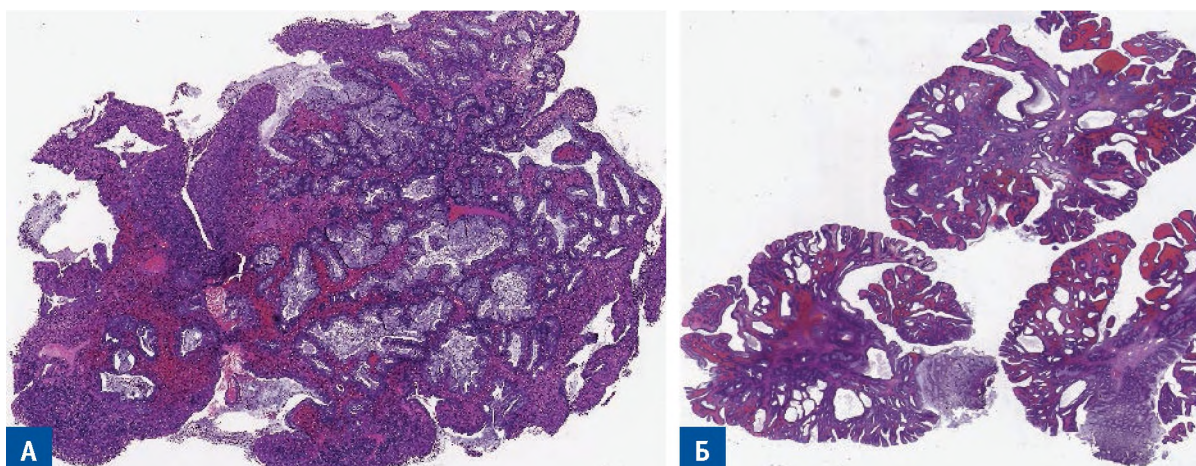


Рисунок 5. Микропрепараты пациентки IV.2: А — ювенильный полип нисходящей кишки (×40); Б — тубулярно-ворсинчатые аденомы сигмовидной кишки (×20). Окраска гематоксилином и эозином

Figure 5. Micro-specimens of patient IV.2: А — juvenile polyp of the descending colon (×40); Б — tubular villous adenomas of the sigmoid colon (×20). Stained with hematoxylin and eosin

сигмовидной кишки (причина операции неизвестна), а в 43 года — резекцию желудка по Бильрот-2 (причина операции также неизвестна). В возрасте 64 лет был диагностирован рак культи желудка с генерализацией процесса, что явилось причиной смерти. Кроме того, у его родных 2 сестер и 1 брата (субъекты II.2, II.3 и II.4), по словам родственников, были обнаружены предположительно злокачественные опухоли различной локализации (рак толстой кишки, рак легких), которые стали причинами гибели пациентов в возрасте 62, 69 и 56 лет, соответственно.

Помимо этого, дед пробанда по отцовской линии (субъект I.1) в возрасте 37 лет перенес операцию на желудке, причиной которой предположительно стала опухоль (объем вмешательства неизвестен). Через несколько месяцев после операции он погиб (причина смерти также осталась неизвестной).

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром ювенильного полипоза является редко встречающимся заболеванием. В соответствии с общепринятыми критериями диагноз может быть установлен при подтверждении у пациента одного из следующих признаков: 1) наличие 5 или более ювенильных полипов в толстой кишке; 2) наличие множественных ювенильных полипов на протяжении всего желудочно-кишечного тракта; 3) любое количество ювенильных полипов при наличии СЮП в семейном анамнезе [7,14]. Согласно данным критериям, обратившаяся в наш центр пациентка III.1 не имела никаких оснований для установления диагноза СЮП: выявленные на тот момент 2 крупных

образования в толстой кишке имели строение тубулярной и тубуло-ворсинчатой аденомы, указаний на наличие ювенильных полипов на протяжении желудочно-кишечного тракта не было, равно как и точных сведений о СЮП в семейном анамнезе. Более того, клинические данные вполне могли соответствовать ранее установленному диагнозу семейного аденоматоза толстой кишки. И только лишь генетическое исследование, позволившее исключить наличие у пациентки III.1 мутации в генах *APC* и *MutYH*, а также выявить патогенный вариант в гене *SMAD4*, дало возможность установить в семье диагноз ювенильного полипоза. Несмотря на то, что вариант с.705dupA (p.Gly236ArgfsTer28) в 6 экзоне гена *SMAD4* ранее не был описан в мировой литературе, его патогенность не вызывает сомнений, т.к. мутация представлена дупликацией одного нуклеотида, которая приводит к сдвигу рамки считывания, вызывая образование преждевременного стоп-кодона. Фенотипическая картина у носителей мутации в семье Р. подтверждает данные различных авторов, свидетельствующих о значительно более частом поражении ювенильными полипами верхних отделов желудочно-кишечного тракта при обнаружении мутации в гене *SMAD4* по сравнению с носителями мутаций в гене *BMPRI1A* [6,9,15]. Так Blatter R. с соавт. в результате ретроспективной оценки литературных данных о более чем 600 пациентах с синдромом ювенильного полипоза заявляют о значительно более высокой частоте обнаружения ювенильных полипов в желудке (39% vs.13% ($p = 0,001$), а также более клинически тяжелом проявлении заболевания у носителей мутации в гене *SMAD4* по сравнению с носителями мутации в гене *BMPRI1A*, соответственно [16]. И действительно, в семье Р. практически у каждого пациента с подтвержденным наличием мутации имело место поражение желудка, приводившее, прежде всего, к необходимости его резекции, и лишь после этого возникали показания к вмешательствам на других отделах желудочно-кишечного тракта. В то же время у обследованных членов семьи Р. не оказалось другого наиболее характерного для носителей мутации в гене *SMAD4* симптома — наличия наследственных геморрагических телеангиозктазий [17], которые могут проявляться только при мутации в *SMAD4* (выявляются у 34% пациентов) и не описаны при наличии варианта в гене *BMPRI1A* [16].

По характеру формирующихся в желудочно-кишечном тракте новообразований ювенильный полипоз относится к гамартозным полипозным синдромам [18]. При этом гамартозные кишечные полипы образуются из нормальных тканей стенки кишки в необычном их сочетании с нарушением соотношения тканевых элементов и преобладанием стромы, в то время как в аденоматозных полипах патологический



Рисунок 6. Эндоскопическая картина толстой кишки пациента IV.3. Ювенильные полипы слепой кишки

Figure 6. Colonoscopy of patient IV.3. Juvenile polyps of the caecum

процесс затрагивает исключительно лишь эпителиальный слой [18,19]. В наблюдаемой нами семье Р. в толстой кишке у обследованных пациентов на момент эндоскопического исследования преобладали аденоматозные полипы, что затрудняло диагностику. При анализе литературных данных необычное на первый взгляд наличие у больных СЮП аденоматозных полипов нашло свое объяснение. Еще в 1994 г. Subramony С. с соавт. отмечали, что ювенильные полипы размером менее 1 см имеют морфологическую картину, характерную для гамартомного полипа, однако при увеличении размеров от 1 до 2,9 см увеличивается частота встречаемости эпителия с дисплазией легкой или средней степени, а при размерах полипа более 3 см большинство ювенильных полипов покрыты в основном диспластическим эпителием, визуально маскируясь под вид аденомы [20]. Помимо этого, ряд авторов подтверждает достаточно частую встречаемость полипов другого типа у больных с СЮП [21], некоторые даже выделяют отдельный вид полипозного синдрома — наследственный смешанный полипозный синдром (hereditary mixed polyposis syndrome — HMPs), отмечая при этом его обусловленность мутациями в гене *BMPT1A* [22,23]. Так Blatter R. с соавт. приводят данные о 37,6–82,2% пациентов с СЮП, у которых имело место наличие других видов полипов (в основном, аденом и гиперпластических полипов), однако при относительно одинаковой частоте встречаемости мутаций в генах *SMAD4* и *BMPT1A* [16].

В представленной нами семье Р. у трех родственников предположительно имел место рак толстой кишки, ставший причиной гибели в возрасте 41, 62 и 69 лет, а также у двух членов семьи был обнаружен рак желудка в возрасте 37 и 64 года. Среди обследованных в нашем центре 8 членов семьи (4 из которых являются носителями мутации в гене *SMAD4*) в возрасте 12–64 лет ни у одного не выявлено злокачественных образований. Согласно литературным данным, риск развития колоректального рака у больных с СЮП составляет 17–22% к 35-летнему возрасту, а пожизненный риск развития рака желудка и 12-перстной кишки — 10–21% [3]. В отличие от семейного аденоматоза толстой кишки, являющегося облигатным предраковым заболеванием, СЮП не обладает таким высоким онкологическим риском, вследствие чего в качестве лечения применяют более щадящие методики, зависящие от степени клинических проявлений. Так основным методом лечения является эндоскопическое удаление выявляемых полипов, а поводом для хирургического вмешательства является лишь неконтролируемый рост полипов и/или их озлокачествление [7,8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе изучения необычного течения заболевания в семье с ранее установленным диагнозом семейного аденоматоза толстой кишки была выявлена патогенная мутация с.705dupA (p.Gly236ArgfsTer28) в 6 экзоне гена *SMAD4*, ранее не описанная в мировой литературе. Благодаря этому появилась возможность установить диагноз синдрома ювенильного полипоза, который, номинально относясь к гамартомным наследственным полипозным синдромам, имеет широкую фенотипическую вариабельность. При этом вероятность обнаружения в толстой кишке помимо ювенильных полипов также аденоматозных и гиперпластических полипов маскирует заболевание и создает предпосылки для диагностических ошибок. Это указывает на возможность включения в диагностический поиск у больных с клинической картиной аденоматозного полипозного синдрома проведение генетического анализа не только на наличие мутаций в генах *APC* и *MutYH*, но и *SMAD4* и *BMPT1A*.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Пикун Д.Ю., Цуканов А.С.

Сбор и обработка материала: Логинова А.Н., Тобоева М.Х., Барин А.А.

Написание текста: Пикун Д.Ю.

Редактирование: Цуканов А.С., Кузьминов А.М.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Dmitry Yu. Pikunov, Alexey S. Tsukanov

Collection and processing of materials: Anna N. Loginova, Margarita Kh. Toboeva, Alexey A. Barinov

Text writing: Dmitry Yu. Pikunov

Editing: Alexey S. Tsukanov, Alexander M. Kuzminov

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Пикун Д.Ю. — 0000-0001-7040-6979

Логинова А.Н. — 0000-0002-7248-111X

Кузьминов А.М. — 0000-0002-8489-1853

Тобоева М.Х. — 0000-0002-2956-805X

Барин А.А. — 0000-0002-1443-960X

Цуканов А.С. — 0000-0001-8571-7462

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Dmitry Yu. Pikunov — 0000-0001-7040-6979

Anna N. Loginova — 0000-0002-7248-111X

Alexander M. Kuzminov — 0000-0002-8489-1853

Margarita Kh. Toboeva — 0000-0002-2956-805X

Alexey A. Barinov — 0000-0002-1443-960X

Alexey S. Tsukanov — 0000-0001-8571-7462

ЛИТЕРАТУРА

1. Цуканов А.С., Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И. и соавт. Принципы диагностики и персонализированного лечения наследственных форм колоректального рака. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2019;74(2):118–124. DOI: [10.15690/vramn1083](#)
2. Lung MS, Trainer AH, Campbell I, Lipton L. Familial colorectal cancer. *Internal Medicine Journal*. 2015;45:482–491. DOI: [10.1111/imj.12736](#)
3. Campos FG, Figueiredo MN, Martinez CAR. Colorectal cancer risk in hamartomatous polyposis syndromes. *World J Gastrointest Surg*. 2015;7(3):25–32. DOI: [10.4240/wjgs.v7.i3.25](#)
4. Rivera B, González S, Sánchez-Tomé E, et al. Clinical and genetic characterization of classical forms of familial adenomatous polyposis: A Spanish population study. *Ann Oncol*. 2011;22(4):903–909. DOI: [10.1093/annonc/mdq465](#)
5. Цуканов А.С. Стратегия комплексного молекулярно-генетического изучения наследственных форм колоректального рака у российских пациентов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.: ФГБУ «МГНЦ»; 2017; 48 с.
6. Gao XH, Li J, Zhao ZY, Xu XD6 Et al. Juvenile polyposis syndrome might be misdiagnosed as familial adenomatous polyposis: a case report and literature review. *BMC Gastroenterology*. 2020;20:167. DOI: [10.1186/s12876-020-01238-7](#)
7. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:223–62. DOI: [10.1038/ajg.2014.435](#)
8. Haidle JL, Howe JR. Juvenile polyposis syndrome. in Gene Reviews® [Internet], University of Washington, Seattle, WA, USA, Last Update: 2017.
9. Macaron C, Leach BH, Burke CA. Hereditary colorectal cancer syndromes and genetic testing. *J Surg Oncol*. 2015;111(1):103–11. DOI: [10.1002/jso.23706](#)
10. Stoffel EM, Boland CR. Genetics and genetic testing in hereditary colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2015;149(5):1191–1203.e2. DOI: [10.1053/j.gastro.2015.07.021](#)
11. Latchford AR, Neale K, Phillips RK, Clark SK. Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and long-term outcome. *Dis Colon Rectum*. 2012;55:1038–1043. DOI: [10.1097/DCR.0b013e31826278b3](#)
12. Chow E, Macrae F. A review of juvenile polyposis syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(11):1634–1640. DOI: [10.1111/j.1440-1746.2005.03865.x](#)
13. Пикунов Д.Ю., Тобоева М.Х., Цуканов А.С. Роль регистров наследственных форм колоректального рака в выявлении групп риска и улучшении результатов лечения. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):16–22. DOI: [10.18786/2072-0505-2018-46-1-16-22](#)
14. Guillen-Ponce C, Serrano R, Sanchez-Heras AB, Teule A. et al. Clinical guideline seom: hereditary colorectal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(12):962–71. DOI: [10.1007/s12094-015-1439-z](#)
15. Sayed MG, Ahmed AF, Ringold JR, et al. Germline SMAD4 or BMPR1A mutations and phenotype of juvenile polyposis. *Annals of Surgical Oncology*. 2002;9:901–906. DOI: [10.1007/BF02557528](#)
16. Blatter R, Tschupp B, Aretz S, et al. Disease expression in juvenile polyposis syndrome: a retrospective survey on a cohort of 221 European patients and comparison with a literature-derived cohort of 473 SMAD4/BMPR1A pathogenic variant carriers. *Genet Med*. 2020;22:1524–1532. DOI: [10.1038/s41436-020-0826-1](#)
17. Schwenter F, Faughnan ME, Grading AB, et al. Juvenile polyposis, hereditary hemorrhagic telangiectasia, and early onset colorectal cancer in patients with SMAD4 mutation. *J Gastroenterol*. 2012;47(7):795–804. DOI: [10.1007/s00535-012-0545-8](#)
18. Calva D, Howe JR. Hamartomatous polyposis syndromes. *Surg Clin North Am*. 2008;88:779–817. DOI: [10.1016/j.suc.2008.05.002](#)
19. Савельева Т.А., Пикунов Д.Ю., Кузьминов А.М., Цуканов А.С. Синдром Пейтца-Егерса: что стало известно за 125 лет изучения? (обзор литературы). *Колoproктология*. 2021;20(2):85–96. DOI: [10.33878/2073-7556-2021-20-2-85-96](#)
20. Subramony C, Scott-Conner CE, Skelton D, Hall TJ. Familial juvenile polyposis. Study of a kindred: evolution of polyps and relationship to gastrointestinal carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 1994;102(1):91–97. DOI: [10.1093/ajcp/102.1.91](#)
21. Shaco-Levy R, Jaspersen KW, Martin K, et al. Morphologic characterization of hamartomatous gastrointestinal polyps in Cowden syndrome, Peutz-Jeghers syndrome, and juvenile polyposis syndrome. *Hum Pathol*. 2016;49:39–48. DOI: [10.1016/j.humpath.2015.10.002](#)
22. O'Riordan JM, O'Donoghue D, Green A, et al. Hereditary mixed polyposis syndrome due to a BMPR1A mutation. *Color Dis*. 2010;12(6):570–573. DOI: [10.1111/j.1463-1318.2009.01931.x](#)
23. Cao X, Eu KW, Kumarasinghe MP, et al. Mapping of hereditary mixed polyposis syndrome (HMPS) to chromosome 10q23 by genome wide high-density single nucleotide polymorphism (SNP) scan and identification of BMPR1A loss of function. *J Med Genet*. 2006;43(3):e13. DOI: [10.1136/jmg.2005.034827](#)

REFERENCES

1. Tsukanov A.S., Shelygin Yu.A., Achkasov S.I. et al. Principles of diagnosis and personalized treatment of hereditary colorectal cancer. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2019;74(2):118–124. (In Russ.). DOI: [10.15690/vramn1083](#)
2. Lung MS, Trainer AH, Campbell I, Lipton L. Familial colorectal cancer. *Internal Medicine Journal*. 2015;45:482–491. DOI: [10.1111/imj.12736](#)
3. Campos FG, Figueiredo MN, Martinez CAR. Colorectal cancer risk in hamartomatous polyposis syndromes. *World J Gastrointest Surg*. 2015;7(3):25–32. DOI: [10.4240/wjgs.v7.i3.25](#)
4. Rivera B, González S, Sánchez-Tomé E, et al. Clinical and genetic characterization of classical forms of familial adenomatous polyposis: A Spanish population study. *Ann Oncol*. 2011;22(4):903–909. DOI: [10.1093/annonc/mdq465](#)
5. Tsukanov A.S. Strategy of complex molecular genetic study of hereditary forms of colorectal cancer in Russian patients: Abstract. Dis. ... Doctor of Medical Sciences. M.: FSBI "MGNC"; 2017; 48 p.
6. Gao XH, Li J, Zhao ZY, Xu XD6 Et al. Juvenile polyposis syndrome might be misdiagnosed as familial adenomatous polyposis: a case report and literature review. *BMC Gastroenterology*. 2020;20:167. DOI: [10.1186/s12876-020-01238-7](#)
7. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:223–62. DOI: [10.1038/ajg.2014.435](#)
8. Haidle JL, Howe JR. Juvenile polyposis syndrome. in Gene Reviews® [Internet], University of Washington, Seattle, WA, USA, Last Update: 2017.
9. Macaron C, Leach BH, Burke CA. Hereditary colorectal cancer syndromes and genetic testing. *J Surg Oncol*. 2015;111(1):103–11. DOI: [10.1002/jso.23706](#)
10. Stoffel EM, Boland CR. Genetics and genetic testing in hereditary colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2015;149(5):1191–1203.e2. DOI: [10.1053/j.gastro.2015.07.021](#)

11. Latchford AR, Neale K, Phillips RK, Clark SK. Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and long-term outcome. *Dis Colon Rectum*. 2012;55:1038–1043. DOI: [10.1097/DCR.0b013e31826278b3](#)
12. Chow E, Macrae F. A review of juvenile polyposis syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(11):1634–1640. DOI: [10.1111/j.1440-1746.2005.03865.x](#)
13. Pikunov D.Yu., Toboeva M.Kh., Tsukanov A.S. The role of hereditary colorectal cancer registries in identification of high risk patients and treatment improvement. *Almanac of clinical medicine*. 2018;46(1):16–22. (In Russ.). DOI: [10.18786/2072-0505-2018-46-1-16-22](#)
14. Guillen-Ponce C, Serrano R, Sanchez-Heras AB, Teule A. et al. Clinical guideline seom: hereditary colorectal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(12):962–71. DOI: [10.1007/s12094-015-1439-z](#)
15. Sayed MG, Ahmed AF, Ringold JR, et al. Germline SMAD4 or BMPR1A mutations and phenotype of juvenile polyposis. *Annals of Surgical Oncology*. 2002;9:901–906. DOI: [10.1007/BF02557528](#)
16. Blatter R, Tschupp B, Aretz S, et al. Disease expression in juvenile polyposis syndrome: a retrospective survey on a cohort of 221 European patients and comparison with a literature-derived cohort of 473 SMAD4/BMPR1A pathogenic variant carriers. *Genet Med*. 2020;22:1524–1532. DOI: [10.1038/s41436-020-0826-1](#)
17. Schwenter F, Faughnan ME, Gradingner AB, et al. Juvenile polyposis, hereditary hemorrhagic telangiectasia, and early onset colorectal cancer in patients with SMAD4 mutation. *J Gastroenterol*. 2012;47(7):795–804. DOI: [10.1007/s00535-012-0545-8](#)
18. Calva D, Howe JR. Hamartomatous polyposis syndromes. *Surg Clin North Am*. 2008;88:779–817. DOI: [10.1016/j.suc.2008.05.002](#)
19. 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](#)
20. Subramony C, Scott-Conner CE, Skelton D, Hall TJ. Familial juvenile polyposis. Study of a kindred: evolution of polyps and relationship to gastrointestinal carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 1994;102(1):91–97. DOI: [10.1093/ajcp/102.1.91](#)
21. Shaco-Levy R, Jaspersen KW, Martin K, et al. Morphologic characterization of hamartomatous gastrointestinal polyps in Cowden syndrome, Peutz-Jeghers syndrome, and juvenile polyposis syndrome. *Hum Pathol*. 2016;49:39–48. DOI: [10.1016/j.humpath.2015.10.002](#)
22. O’Riordan JM, O’Donoghue D, Green A, et al. Hereditary mixed polyposis syndrome due to a BMPR1A mutation. *Color Dis*. 2010;12(6):570–573. DOI: [10.1111/j.1463-1318.2009.01931.x](#)
23. Cao X, Eu KW, Kumarasinghe MP, et al. Mapping of hereditary mixed polyposis syndrome (HMPS) to chromosome 10q23 by genome wide high-density single nucleotide polymorphism (SNP) scan and identification of BMPR1A loss of function. *J Med Genet*. 2006;43(3):e13. DOI: [10.1136/jmg.2005.034827](#)