

Polypózy trávicího traktu

V. Jirásek

IV. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.

Souhrn: Článek uvádí přehled hereditárních polypózních syndromů trávicího traktu, jejich podrobnější genetické mechanismy. Stručně jsou uvedeny základní projevy onemocnění, včetně extragastrointestinálních znaků. Jsou uvedeny podstatné diagnostické postupy. Terapie těchto chorobných stavů je buď operační, nebo endoskopická.

Klíčová slova: hereditární polypózy trávicího traktu – syndrom Peutzův-Tourainův-Jeghersův – juvenilní polypóza – hyperplastická polypóza – familiární adenomatózní polypóza – atenuovaná polypóza – MUTYH sdružená polypóza

Digestive tract polyposes

Summary: The article provides an overview of hereditary polyposis syndromes of the digestive tract and genetic mechanisms in greater detail. A brief summary of the basic symptoms of the condition, including extra-gastrointestinal signs, is given. Significant diagnostic procedures are listed. The therapy for these disease conditions is either operative or endoscopic.

Key words: hereditary polyposes of the digestive tract – Peutz-Touraine-Jeghers syndrome – juvenile polyposis – hyperplastic polyposis – familial adenomatous polyposis – attenuated polyposis – MUTYH associated polyposis

Pro přehlednost je třeba uvést základní rozdělení polypózních syndromů: hereditární polypózy dělíme na:

- hamartomatózní polypózy:
 - Peutzův-Tourainův-Jeghersův syndrom
 - juvenilní polypóza
 - hyperplastická polypóza
- adenomatózní polypózy:
 - familiární adenomatózní polypóza (FAP)
 - atenuovaná familiární polypóza (ATFAP)
 - MUTYH sdružená polypóza (MAP)

Hereditární polypózy

Hamartomózní polypózy

Syndrom Peutzův-Tourainův-Jeghersův (PTJ)

První publikace zřejmě o tomto onemocnění se objevily koncem 19. století (Conner 1895, Hutchinson 1896). První skutečný popis dědičné střevní polypózy s mukokutánními pigmentacemi byl publikován Peutzem v roce 1921 [1]. Práce psaná v holandštině zcela unikla pozornosti, též publikace Tourainova a Coudera ve francouzštině je opomíjena [2]. Teprve práce Jegherse, McKusicka a Katze o 4 roky později definitivně pronikla (1949) [3].

PTJ představuje autozomálně dominantně dědičnou polypózu trávicího traktu s melaninovými pigmentacemi kůže a sliznic v typických lokalizacích. Je to onemocnění vzácné, asi 10krát méně časté než familiární adenomatózní polypóza, výskyt se odhaduje se 1/50 000–100 000 obyvatel. Podstatou polypů jsou hamartomy. Pro tyto polypy je charakteristické prstovité větvení hladké svaloviny do vrstvy povrchového epitelu sliznice.

Od roku 1998 je známo, že příčinou onemocnění je zárodečná mutace v genu STK 11, který kóduje serin-threoninkinázu. Gen je lokalizován v chromozomu 19p13.3, patří mezi tumor supresorové geny.

Polypózou je postiženo především tenké střevo, nejvíce jejunum, méně duodenum a ileum. Méně často jsou přítomny polypy v tlustém střevě a v žaludku, jícen je ušetřen. Pigmentace bývají v červeni rtů, na křídlech nosních, na víčkách a cirkumorálně. Skvrny jsou někdy patrné na ploskách nohou a na dlaních. Tyto mukokutánní pigmentace jsou v některých případech nápadné, jindy sotva patrné.

Postižení probíhá zprvu asymptomaticky, v průběhu doby se objevují koliko-

vité nebo málo určité bolesti v břiše jako projev nekompletní intususcepce. Ke střevní invaginaci nejspíše dochází v ileu. Náhlá příhoda může vrcholit kompletním střevním uzávěrem, urgentní chirurgická intervence je pak nezbytná. Nečekaným projevem méně často může být krvácení do trávicího traktu, buď okultní, nebo zjevné. Vzácněji může být rektální prolaps podmíněný objemným rektálním polypem. Přibližně 2/3 postižených prodělají chirurgické řešení ileózních stavů před dobou dospělosti.

Pro rozpoznání PTJ je rozhodující klinický obraz, t.j. typické pigmentace a endoskopický a bioptický průkaz hamartomových polypů trávicího traktu. O rozsahu postižení a dalších podrobnostech mohou rozhodnout další zobrazovací metody (kapslová endoskopie, dvojbalónková enteroskopie, CT a MR enteroskopie a koloskopie). Přesné určení genové mutace je dostupné metodami genetické analýzy.

Terapeuticky se uplatňuje endoskopická polypektomie dostupných polypů, která je také nejúčinnější prevencí ileózních stavů a krvácení do trávicí trubice. Pokud již dojde ke střevnímu uzávěru, je žádoucí ušetřit nemocného resekce střeva, pokud to situace dovolí.

Vhodným řešením je odstranění všech dostupných polypů z enterotomie. Při zvládnutí metody dvojbalónkové enteroskopie se lze pokusit o odstranění co největšího rozsahu polypů. Existují pokusy o ovlivnění tvorby polypů farmaky (selektivní COX-2 inhibitory, everolimus), výsledky jsou však dosud málo přesvědčivé a širší praxí neověřené.

Nejpodstatnějším problémem u nemocných s PTJ je vysoké riziko zhoubných nádorů. Přibližně od 20. roku života stoupá u těchto nemocných pravděpodobnost výskytu maligních nádorů. Nejčastěji se vyskytují nádory gastrointestinálního traktu a prsu, ale také gynekologické karcinomy, pankreatu a dalších orgánů.

Podstatným řešením je předání nemocného a celé jeho rodiny do specializovaného zařízení, které disponuje kvalifikovanými odborníky a s odpovídajícím přístrojovým vybavením. Pravidelné kontroly by se měly provádět v intervalu 2–3 let. Vyšetření musí být komplexní a týká se všech orgánů se zvýšeným rizikem. Vyšetření zahrnuje endoskopii GIT, CT kontrastní enterografii, mamografii, cílené gynekologické vyšetření včetně cytologie a USG. Podrobnosti programu nutno upřesnit dle jednotlivých nemocných. Je žádoucí, aby se nemocný podílel na dodržování termínů vyšetření [4–6].

Juvenilní polypóza (JP)

Juvenilní polypóza (JP) je ještě vzácnější polypózou. Základní charakteristikou je přítomnost mnohočetných hamartomových polypů v trávicím traktu. Označení juvenilní značí vývojovou nezralost, nikoliv výskyt v mladém věku. Přítomnost pouhých 5 juvenilních polypů v tlustém střevě nebo prokázaný rodinný výskyt postačí k označení juvenilní polypózy. Juvenilní polypy se nejspíše vyskytnou v rektu nebo v tlustém střevě, zcela zřídka i v orálních partiích GIT.

Příčinou je mutace v genech BMP1A a SMAD4. Onemocnění se dědí

autozomálně dominantně. Diagnózu potvrzují testy molekulární genetiky.

Může jít o náhodný nález při endoskopickém vyšetření, nebo polypy jsou příčinou zjevného nebo okultního krvácení do trávicího traktu, může docházet pouze k pozvolné anemizaci. Projevy střevní obstrukce jsou výjimečné. U juvenilních polypů existuje zvýšené riziko vzniku nádorového bujení, nejspíše trávicího traktu. Postižené jedince je vhodné kontrolovat endoskopicky každé 2–3 roky [4,7].

Hyperplastická polypóza

Hyperplastické polypy v tlustém střevu jsou běžným nálezem zejména u starších osob. Poměrně vzácně se vyskytují početné hyperplastické polypy, které jsou rozptýleny v celém tlustém střevě. Hyperplastická polypóza byla prvně popsána v roce 1980 původně jako metaplastická polypóza. Pro označení hyperplastická polypóza je dohodnut počet 20–30 polypů různé velikosti v průběhu celého tračníku. Až dosud je hyperplastická polypóza pokládána za nehereditární onemocnění, i když je familiární výskyt v ojedinělých případech popsán. U této polypózy nejsou popsány žádné extraintestinální projevy, jak je to pravidlem u familiární adenomatózní polypózy. Průběh může být symptomatický, nebo se vyskytují průjmy, případně enteroragie. Solitární hyperplastické polypy se pokládají za benigní. U hyperplastické polypózy je opakovaně popsán současný výskyt adenokarcinomu. Není však rozhodnuto, zda jde o maligní transformaci původního hyperplastického polypu nebo o maligní zvrát ojedinělého adenomu v terénu hyperplastické polypózy [4,7].

Adenomatózní polypózy Familiární adenomatózní polypóza (FAP)

Genetika

FAP je příčinou pouze asi 1 % kolorektálních karcinomů, ale i tak není onemocněním nikterak vzácným. Obvyklý odhad prevalence v populaci je 1 : 10 000. Z praktického hlediska

to znamená, že v každém běžném okrese by se měly vyskytovat nejméně 1–2 rodiny.

Příčinou je mutace v zárodečném APC genu (**A**denomato**u**s Polypo**s**is Coli), který je lokalizován na dlouhém raménku 5. chromozomu (5q21). Tato informace pro praxi znamená, že patologická mutace se objevuje v každé generaci, není vázána na pohlaví a teoreticky je postiženo 50 % potomků nemocného jedince. Tento teoretický předpoklad mendelovské zákonitosti (autozomálně dominantní typ) se však nemusí vždy uplatnit. Limitací je především malý počet dětí v rodině a také vznik nových mutací APC genu. Penetrance onemocnění je prakticky 100% do 50. roku věku.

APC gen je tumor supresorový gen, který kóduje vznik APC proteinu, jenž se významně podílí na základních aktivitách buněčného cyklu (mj. regulace hladiny β -kateninu, iniciace zárodečných a somatických mutací) [8,9].

Atenuovaná familiární polypóza (AFAP) je vzácnější varianta střevní polypózy. Příčinou je zárodečná mutace v APC genu, která se nalézá v jeho 3' a 9' koncových partiích. Extrakolické změny nebývají vyznačeny, oční pigmentové změny nejsou přítomny. Onemocnění se projevuje později, často až po 40. roce, rovněž k malignizaci adenomů dochází o 10–15 let později. Počet polypů je zřetelně menší (5–100), adenomy jsou ploché, vyskytují se obvykle v pravém tračníku, rektum nebývá postiženo [4,7,9,10].

MUTYH asociovaná polypóza (MAP)

Příčinou mnohočetné adenomatózní polypózy mohou být také zárodečné mutace v genu MUTYH. Tento gen je lokalizován na krátkém raménku 1. chromozomu (1p34.3), patří do opravného systému buňky, ve kterém se korigují mutace vzniklé oxidativním stresem.

Vzniká tak klinický obraz oslabené (atenuované) polypózy. Onemocnění se však dědí autozomálně recesivně. Prakticky to znamená, že postižení může pře-

skočit generaci, vyskytuje se horizontální šíření (více postižených sourozenců), ale nelze vyloučit, že postižený jedinec bude v celé rodině jediný [7,9,11,12]. Fenotyp MAP je obtížně odlišitelný od FAP a AFAP. Počet adenomů může být různý od několika až po několik set. U většiny se polypy nacházejí v levém tračníku. Poměrně často se vykytují také hyperplastické polypy.

Klinický obraz FAP

Anamnéza. Rodinná anamnéza je pro poznání tohoto onemocnění vysloveně klíčová. Nápadný musí být údaj o úmrtí blízkého rodinného příslušníka ve věku před 50. rokem života. Přibližně v 25 % případů může být rodinná anamnéza v tomto smyslu negativní. Většinou jde o nové mutace, ale příčiny zdánlivě negativní rodinné anamnézy mohou být také jiné (předčasné úmrtí některého z rodičů z jiných příčin, nedostatečná znalost rodiny, chybějící dokumentace, ale i skutečnost, že „pater semper incertus“). Pokud jde již o rodinu suspektní z FAP, je vhodnější vypracovat rovnou **podrobný rodokmen** s nezbytnými podrobnostmi nejbližších příbuzných (rok narození, věk v době úmrtí, údaje o nemocech). Základní údaje je třeba získat o příbuzných I. stupně (rodiče, sourozenci, děti) a pokud možno i od příbuzných II. stupně (prarodiče, pravnuci a rodní strýci a tety). Na této činnosti by měl už participovat kvalifikovaný klinický genetik.

FAP je onemocnění, které zůstává dlouho skryté. Většinou se polypy v tračníku objevují až v době puberty. Patrně nejčasnější výskyt polypů u FAP, který byl popsán, je ve 4 měsících života, avšak nesmí překvapit ani vznik polypů až ve 3. dekádě života.

První obtíže se objevují obvykle ve 2. nebo 3. dekádě života. Prvním příznakem je nejčastěji průjem. Zpočátku jsou jen častější defekace, později se stolice stává kašovitou až vysloveně průjmovou. Mnozí nemocní si postupné změny ani nevšimnou, jiní změny registrují. Druhým častým projevem je krev

ve stolici. To by již měla být změna varovná. Vysvětlení, že jde nejspíše o hemoroidy, je vysloveně nebezpečné. První obtíže, zejména krev ve stolici, může signalizovat už maligní zvrát. Většina karcinomů se vyvine do 6 let po vzniku střevní symptomatologie [13].

Somatické vyšetření. Při pozorném vyšetření by neměly uniknout banální znaky, jako jsou drobné kožní nádory (fibromy, lipomy, sebaceózní cysty) nebo jizvy po jejich exstirpaci, právě tak nepravidelná dentice. Podrobnosti o extrakolických znacích FAP jsou uvedeny níže v oddíle Extrakolické projevy onemocnění.

Diagnostika. Rozhodujícím vyšetřením je koloskopické vyšetření s nezbytným histologickým průkazem adenomů. Mnohočetná polypóza znamená počet polypů větší než 100. Pro rychlou orientaci stačí v typických případech rektoskopie, ale s nezbytnou histologickou verifikací. U klasické FAP je rektum vždy postiženo.

V zachycené rodině je třeba vyšetřit nejdříve symptomatické osoby se suspektními příznaky. Koloskopické vyšetření má význam provést kolem 20. roku (pokud nejsou jiné důvody pro časnější vyšetření). Ve výjimečných případech se mohou polypy objevit až po 20. roce. Rovněž počet polypů u nedospělých jedinců může být menší než 100.

Jestliže při prvním záchytu postiženého člena FAP rodiny je diagnóza jasná, není třeba usilovat o proniknutí do terminálního ilea nebo odbírat velké množství polypů. Stejně je kolektomie v blízké době nezbytná.

Při proniknutí koloskopem do terminálního ilea mohou být patrné drobnější polypy. Bývají to zmnožené lymfatické folikly, odlišení od adenomů je jen histologické.

Druhým nezbytným vyšetřením je orální endoskopie. V žaludku u nemocných s FAP je poměrně častým nálezem polypóza z cystické dilatace žlázek těla žaludku (viz dále). Adenomy v žaludku nejsou nápadněji častější. Avšak duodenum je po kolorektální oblasti dru-

hým nejčastějším sídlem adenomů (a také karcinomů, viz dále).

Běžně se endoskopie horní části trávicího traktu provádí axioskopem. Moderní přístroje umožňují zobrazení všech částí žaludku. Pro revizi duodena je však vhodnější použít duodenoskop, přístroj s laterální optikou. Zejména oblast papily bude lateroskopem dokonale přehledná a biopsie bude přesnější. U dobře připraveného pacienta (premedikace, psychologická příprava, spolupráce sestry) lze doporučit zaměnit oba typy přístrojů během jednoho vyšetření.

Podrobné vyšetření zahrnuje další postupy [14]:

- standardní laboratorní vyšetření (moč, krevní obraz, standardní biochemický soubor),
- RTG snímky dlouhých kostí, lebky a pantomogram čelistí,
- ultrasonografické vyšetření (USG břicha, ledvin a nadledvin, štítné žlázy),
- oftalmologické vyšetření (oční pozadí),
- odběr krve na speciální genetické vyšetření (informovaný souhlas je nezbytný).

Extrakolické projevy onemocnění [22]

- adenomy orálních partií GIT,
- zvýšená fibroprodukce, desmoidní tumory,
- kostní změny (hyperostóza),
- anomálie dentice,
- tumory měkkých tkání,
- oční změny (mnohočetná ložiska kongenitální hypertrofie pigmentového epitelu sítnice – congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium – CHRPE),
- adenomy nadledvin,
- tumory mozku (Turcotův syndrom).

Žaludeční polypy. U nemocných FAP je poměrně častý nález cystické polypózy žaludečního těla, v oblasti, kde jsou přítomny kyselinotvorné žlázy. Jde o naprosto benigní polypózu, podstatou je cystická dilatace žlázek [15]. Obraz u rozvinutých případů je impresivní. Jsou patrné desítky až snad stovky drobných polokulovitých po-

lypů velikosti do 5 mm, bez dyplastických projevů epitelu. K tomuto endoskopickému nálezu není žádný klinický korelát. Cystická polypóza žaludku jako znak související s FAP byla prvně popsána v roce 1978. Výskyt této žaludeční polypózy se udává ve 23–56 %. V naší sestavě nemocných s FAP, kteří absolvovali orální endoskopii a nikdy neužívali účinné inhibitory žaludeční sekrece, bylo 31 % s tímto nálezem (počty nemocných 17/55) [13]. Je zřejmé, že tato vazba není výlučná, cystická polypóza je také prokazatelně častější u nemocných léčených účinnou léčbou inhibitory protonové pumpy. Pro tyto stavy Fixa navrhuje název cystická polypóza žaludku [16].

Adenomy žaludku se nevyskytují příliš často, hlavním místem postižení mnohočetnou adenomatózou je tlusté střevo, na druhém místě stojí duodenum.

Adenomy duodena (orální části GIT).

Po tlustém střevě je duodenum nejčastějším sídlem adenomatózních polypů.

Postupem doby se stala endoskopická revize orální části trávicí trubice nezbytnou částí řádného vyšetření nemocných s FAP. Mikroskopické dyplastické změny v duodenu a v peripulární oblasti jsou mimořádně časté, jsou lokalizovány většinou aborálně od Vaterovy papily, takže u pacientů s FAP je podezříván určitý mutagenní efekt žluči. V duodenu se vyskytují adenomy, jejichž struktura se neliší od adenomů v tlustém střevě. V endoskopickém pohledu však určitý rozdíl oproti polypům v tračníku existuje. U mnohých nemocných jsou duodenální adenomy útvary široce přisedlé, nepravidelného tvaru. Adenomy v duodenu mohou být velmi drobné, sotva uchopitelné pro bioptickou verifikaci. V některých případech jde o vyslovenou mnohočetnou polypózu, jindy je polyp jediný, a to obvykle v oblasti Vaterovy papily. Údaje v literatuře o počtu nemocných s prokázanými adenomy duodena mají široké rozpětí (30–90 %) [10,17]. V naší sestavě 56 nemocných s FAP, kteří absolvovali orální endoskopii, byly adenomy prokázány u 23 případů, t.j. ve

41 % [13]. Zřejmě také rozhoduje věk vyšetření. U velmi mladých nemocných se adenomy nemusejí ještě zobrazit, nebo jsou tak malé, že snadno uniknou pozornosti.

Pro praxi je užitečná klasifikace závažnosti duodenální polypózy dle Spiegelmana, která vychází ze základních charakteristik (počet a velikost polypů, typ adenomu, stupeň dysplazie) a podle tohoto doporučení lze volit termíny kontrolních vyšetření a vhodnou terapii [18,20].

Zůstává nerozhodnuto, zda o tíži postižení duodena rozhoduje, v které části APC genu je lokalizována mutace (exon 15 APC genu?). Celá patogeneze tvorby duodenálních adenomů zůstává nedostatečně řešena [23].

Zvýšená fibroprodukce. Nadprodukce vaziva se projevuje vznikem desmoidních tumorů, difúzní retroperitoneální fibrózou a vznikem postoperačních adhezí a stenóz.

A) Desmoidní nádory vznikají klonální proliferací myofibroblastů, rostou infiltrativně a nemetastazují. Jejich výskyt je velmi úzce spojen s familiární adenomatózní polypózou. Vyskytují se přibližně 1 000krát častěji než v běžné populaci [21,24]. Nejméně u 1/4 nemocných s FAP lze zaznamenat přítomnost desmoidního tumoru. Vznik desmoidů urychluje předchozí abdominální chirurgická intervence. Každý pacient s FAP absoluuje kolektomii, obvykle se desmoidní nádor objeví do 2 let po operaci. Mutace APC genu se obvykle objeví mezi kodony 1,444 a 1,578 [21]. Tumory vznikají v břišní stěně, intraperitoneálně, v radixu mezenteria, v retroperitoneálním prostoru. Desmoidní tumor může působit komplikace útlakem sousedních orgánů a struktur, může být příčinou střevní obstrukce, nikdy však nemetastazuje. Desmoidy v břišní stěně obvykle nedělají obtíže. V dutině břišní je jejich vývoj nevyzpytatelný, mohou utlačovat sousední orgány, vedou k obstrukci pasáže, jindy se jejich vývoj zastaví. Jsou popsány případy i spontánního vymizení.

B) Retroperitoneální fibróza je hroživou komplikací, jejíž řešení je obtížné. Hrozí obstrukce ureterů a renální selhání, zavedení stentu nemusí být vždy úspěšným řešením [13,24].

C) Pooperační adheze je třeba počítat mezi rysy základního onemocnění. Jistěže se adheze mohou vyskytnout po jakékoliv operaci, ale nemocní s FAP jsou touto komplikací ohroženi nápadně často. Např. sledujeme FAP rodinu, kde všichni kolektomovaní jedinci ve 3 generacích prodělali operaci pooperačního ileu z adhezí. Rovněž stenóza konečníku po založení ileorektální anastomózy je projevem zvýšené fibroprodukce. Tato hlediska zvýšené fibroprodukce literatura nezmiňuje [25].

Kostní změny. Změny na kostech u nemocných FAP jsou vesměs benigní. V našem sledovaném souboru 71 nemocných byl RTG negativní nález na skeletu pouze u 4 nemocných. Kostní změny mají rysy hyperostózy. Na dlouhých kostech je patrné ztlustění kompakty s vyklenutím a zvlněním jejich kontur. Kostní změny jsou nejlépe patrné v proximálních částech femurů, na kalvě mohou být hrbolovité exostózy. Endokranióza je charakterizována zesílením kalvy ve frontální a parietální oblasti, zesílením kompakty a zúžením diploe a řadou dalších drobných změn ve smyslu hyperostózy. Ve vedlejších nosních dutinách se vyskytují osteomy a další kostní změny na kostech lebky [26].

Změny na dlouhých kostech se uvádějí v literatuře jen výjimečně. Nízké údaje o prevalenci kostních změn nespíše svědčí o málo důkladném nebo nekvalifikovaném RTG vyšetření. O změnách ve smyslu endokraniózy jsme nenašli žádnou zmínku.

Zubní změny. Optimálním vyšetřením pro posouzení zubních změn je ortopantomografie čelistí. Častěji na mandibule jsou patrna mnohočetná sklerotická ložiska, přespočetná a retinové zuby, osteomy různé velikosti, odontomy a cysty v čelistech.

Tumory měkkých tkání (soft tissue tumors). Do klinického obrazu FAP patří fibromy, lipomy, epidermoidní (sebaceózní) cysty. U některých nemocných s FAP již při pečlivé anamnéze zjišťujeme, že si z kosmetických důvodů nechali odstranit většinou malý podkožní nádor.

V našem souboru tomu tak bylo u 27 % nemocných. Patrně nejčastější jsou lipomy, které mohou být i vícečetné, právě tak i fibromy jsou běžné. Vždy jde o nádory benigní, které jen zřídka dosahují úctyhodných rozměrů [27]. Tyto nádory měkkých tkání se vyskytují téměř v 1/2 případů. Patrně pouze v jediné práci byl výskyt těchto benigních nádorů sledován prospektivně a s patřičným kontrolním souborem. Tyto kožní afekce byly zjištěny u 48,2 % FAP, u kontrolního souboru v 34,5 %. Pouze mnohočetné lipomy a kombinované kožní změny byly signifikantně častější. Výskyt těchto kožních změn by mohl hrát roli v presymptomatické diagnostice, při pátrání v širší rodině nositele mutace APC genu [28].

Pigmentové oční změny nazývané též kongenitální hypertrofie pigmentového epitelu sítnice (congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium – **CHRPE**) [30] patří od roku 1980 mezi extraintestinální znaky FAP, je tomu tak i v české populaci. Oftalmologický náález je příznačný. Na očním pozadí jsou přítomna ostře ohraničená šedočerně pigmentovaná ložiska, buď jednotlivá, nebo mnohočetná (až 10). Pro vizus nemají žádný význam, nevyskytují se centrálně. Zejména náález bilaterálních nebo mnohočetných pigmentových skvrn je téměř patognomonický [21]. O přítomnosti CHRPE rozhoduje lokalizace mutace v APC genu (kodon 460–1 444). V naší sestavě byl pozitivní oční náález pigmentových skvrn u 91 % vyšetřených [31]. Údaje v literatuře o výskytu těchto očních změn jsou rozdílné (40–90 %), u jednotlivých souborů zřejmě nebyla používána stejná metodika hodnocení. V současnosti by měla být používána Berkova klasifikace [29].

Oční náález je důležitým diagnostickým prostředkem, který se uplatňuje zejména při vyhledávání rizikových jedinců v příbuzenstvu. Oční změny jsou prokazatelné již u malých dětí. Náález pigmentových skvrn se dědí stejně jako mutace APC genu. Pokud nemocný s FAP s pozitivním náálezem CHRPE bude mít dítě, pak pozitivní oční náález u dítěte znamená praktickou jistotu, že i dítě bude patřit mezi postižené jedince. Samozřejmě, absolutní jistotu přinese jen vyšetření metodami molekulární genetiky, nebo kolo-skopický průkaz polypózy. Nutno však respektovat skutečnost, že polypózní adenomy se mohou vyvinout až během dospívání, ale pozitivní oční náález lze zjistit již krátce po narození. Nebyl zjištěn žádný průkazný vztah mezi výskytem kožních lézí, výskytem CHRPE a tíží průběhu polypózy.

Jiné možné sdružené projevy FAP. U některých nemocných se popisují digiti Hippocratici, případně též nehty tvaru hodinového sklíčka. Jistě tyto změny nejsou časté a je sporné, zda vůbec patří do klinického obrazu FAP [32].

Sdružené neoplazie. Nemocní s FAP mají mnohonásobně vyšší riziko výskytu nejrůznějších neoplazií, než zřídka i maligních. O mnohém rozhoduje lokalizace mutace v genu, důležitá je rodinná anamnéza. Především je nutno na možnost asymptomaticky probíhajících nádorů myslet. To znamená provádět pečlivě periodické prohlídky, respektovat domluvené termíny a více využívat vyšetření, která minimálně zatěžují nemocného (ultrasonografie, biochemická vyšetření).

Adenom nadledvin může být zcela asymptomatický a je náhodným náálezem, jindy se hormonální aktivita prosadí. Rovněž papilární karcinom štítné žlázy se vyskytuje mnohonásobně častěji. Právě tak u nemocných s FAP se může častěji vyskytnout karcinom pankreatu nebo žaludku. U žen jsou důležité gynekologické prohlídky s využitím příslušné techniky (kolposkopie, cytologie, USG, mamografie) [17,19,21].

Ojedinelý je popis nazofaryngeálních angiofibromů, které mají být u nemocných FAP 25krát častější než u kontrolní populace srovnatelné dle věku.

Korelace fenotyp – genotyp. Difúzní polypóza, při níž je sliznice poseta tisíci polypy, se nazývá také koberecový typ (carpet like), jde o mutaci v APC genu v kodonu 1 250–1 464. Klasická FAP bývá při mutacích v oblasti kodonu 168–1 580. Extrakolické projevy jsou spojovány s mutacemi v oblasti kodonů 1 395–1 578, desmoidy se objevují při změnách v kodonech 1 445–2 000. Oční pigmentové změny bývají lokalizovány mezi kodony 457 a 1 444. Ate-nuovaná polypóza (AFAP) se objevuje při mutacích na obou koncích APC genu [10,12].

Diferenciální diagnostika. Při nálezu mnohočetné polypózy tlustého střeva je nutno uvažovat též o jiných polypózách. Je radno nespolehat se jen na klíšťkovou biopsii, ale získat polypektomicky celý útvar. Základní diferenciace je v rukách zkušeného patologa, který rozhodne, zda jde o hamartomy, nebo adenomy, a zjistí další morfologické podrobnosti (stupeň dysplazie, mikroskopické strukturální rozdíly).

Významně může pomoci pečlivé somatické vyšetření (jizvy po odstraněných benigních kožních tumorech z kosmetických důvodů). Přehlédnuté pigmentové skvrny u PTJ syndromu jsou zřetelné vitium artis.

Při podezření na hereditární onemocnění je užitečná konzultace klinického genetika na specializovaném pracovišti. Ten by pak měl převzít odpovědnost za organizaci molekulárně genetického vyšetření.

Terapie. Základní léčbou FAP je proktokolektomie. Tato indikace vyplývá z podstaty onemocnění, k malignímu zvratu adenomů tlustého střeva dochází většinou mezi 40. a 50. rokem (ale i dříve), pokud nedojde k preventivní kolektomii. Nebezpečí vzniku malignity stoupá s věkem. Proto k chirurgickému řešení je třeba přistoupit co nejdříve od stanovení diagnózy. Pokud nejsou zvláštní důvody, je možno

vyčkat do věku časně dospělosti (přibližně kolem 20. roku). Jde-li o jedince z rodiny s kolorektálním karcinomem, je možno se orientačně rozhodovat podle věku vzniku karcinomu v takové rodině. Zřejmě existuje tzv. fenomén anticipace: malignita v mladší generaci vzniká dříve než v generaci předchozí. Příkladem je situace 1 rodiny z našeho souboru: v I. generaci byl pro kolorektální karcinom operován muž více než 50letý, jeho dcera měla karcinom rektu ve 23 letech, u jejího syna byl zjištěn karcinom rektu již v 16 letech.

Operačním výkonem volby je ve většině případů proktokolektomie s vytvořením anastomózy s ileálním vakem (ileopouchanální anastomóza). Výhodou tohoto řešení je zachování análních svěračů. Většinou se provádí též dočasná pojistná ileostomie, která se po určité době jednoduchou operací zruší.

Totální prokterektomie s terminální ileostomií je podstatně méně častý výkon, který se provádí v případech, u nichž nelze provést výkon zachraňující anální svěrače, např. při karcinomu análního kanálu nebo při kobercovém typu polypózy. Je to výkon pro mnohé pacienty sotva přijatelný, avšak opakovaně jsem byl pozitivně překvapen, jak dobře se nemocní s trvalou ileostomií vyrovnávají. Tyto operační výkony lze provádět též laparoskopicky [33–36].

Terapie duodenální polypózy. Při posuzování rozsahu duodenální polypózy se osvědčuje Spigelmanova klasifikace. V léčbě je nutno postupovat především s přihlédnutím ke zvláštnostem jednotlivých případů, k vybavení přístrojovou technikou, ke zkušenostem operačního týmu atd.

Endoskopická léčba umožňuje odstranění jednotlivých polypů kličkou, argon plazma koagulací, YAG laserem, termickou ablací, ve vhodných případech lze provést mukosektomii. Není to řešení definitivní, periodické endoskopické kontroly jsou nezbytné.

Chirurgická léčba umožňuje z duodenotomického přístupu provést mnohočetné polypektomie nebo ampulektomie. Je používána též duodenektomie

šetřící pankreas a pylorus. Nejradikálnější je pankreatikoduodenektomie. Existují výkony šetřící pylorus.

Farmakologická léčba vychází z poznatku, že nesteroidní antirevmatika vedou k ústupu tvorby adenomatózních polypů v rektu a tlustém střevě. Až dosud publikované výsledky nepřinesly ověřený důkaz o účinnosti této léčby v oblasti duodena. Počty kontrolovaných případů jsou nevelké a výsledky nejsou přesvědčivé nebo jsou negativní.

Doporučené kontroly. Pacient s FAP musí být doživotně pravidelně kontrolován. Je třeba zaznamenat nové skutečnosti v osobní i rodinné anamnéze. Somatické vyšetření nesmí být formální (palpace, kožní změny, dentice). Provádí se 1krát ročně.

Ultrasonografické vyšetření břicha, ledvin, nadledvin a štítné žlázy 1krát ročně.

CT, event. MR vyšetření podle individuálního rizika (1krát za 3 roky).

Endoskopie horní části trávicího traktu (dle vstupního endoskopického vyšetření) – začátek sledování od 25 roků. Dle Spigelmanovy klasifikace stadium 0–1 za 5 let, stadium II za 3 roky, stadium III–IV 1krát za rok. Kapslová endoskopie pro kontroly je nevhodná, chybí nezbytná biopsie a přesnost [17,19,37].

Literatura

1. Peutz JL. Over een zeer merkwaardige gecombineerde familiale polyposis van de slimvliezen van den tractus intestinalis met die van de neuskeelholte en gepard met eigenaardige pigmentaties van huid en slijmvliezen. *Nederl Maandschr Voor Geneesk* 1921; 10: 134–146.
2. Touraine H, Couder F. Syndrome de Peutz (lento-polypose digestive). *Ann Derm Syph (Paris)* 1945; 5: 313.
3. Jeghers H, McKusick VA, Katz KH. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits. A syndrome of diagnostic significance. *N Engl J Med* 1949; 241: 993–1005.
4. Jaspersen KW, Tuohy TM, Neklason DW et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2044–2058.
5. Kresanová E, Hlavatý T, Huorka M et al. Diagnostika a léčba pacientů s Peutzovým-Jeghersovým syndromem. *Čes Slov Gastroent Hepatol* 2010; 64: 14–21.
6. van Lier MG, Wagner A, Matus-Vliegen EM et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance re-

commendations. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1258–1264.

7. Lipton L, Tomlinson I. The genetics of FAP and FAP like syndromes. *Fam Cancer* 2006; 5: 221–226.

8. Bülow S, Berk T, Neale K et al. The history of familial adenomatous polyposis. *Fam Cancer* 2006; 5: 213–220.

9. Kohoutová M. Genové změny v prekancerózách. In: Černoch F et al (eds). *Prekancerózy v trávicím traktu*. Praha: Grada 2012: 27–43.

10. Rozen P, Macrae F. Familial adenomatous polyposis: the practical applications of clinical and molecular screening. *Fam Cancer* 2006; 5: 227–235.

11. Senda T, Shimomura A, Iizuka-Kogo H. Adenomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor gene as multifunctional gene. *Anat Sci Int* 2005; 80: 121–131.

12. Plevová P, Štekrová J, Kohoutová M et al. Familiární adenomatózní polypóza. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl 1): S516–S519.

13. Jirásek V. Polypy v gastrointestinálním traktu (klinické aspekty). In: Jablonská M et al (eds). *Kolorektální karcinom*. Praha: Grada Publishing 2000: 286–302.

14. Jirásek V. Vyšetření u familiární adenomatózní polypózy. *Vnitř Lék* 2002; 48: 552–555.

15. Burt RW. Gastric fundic polyps. *Gastroenterology* 2003; 125: 1462–1469.

16. Fixa B, Vaňásek T, Volfová M et al. Cystická polypóza žaludku (polypy ze žlázek fundu) – vztah k nepřítomnosti infekce *Helicobacter pylori* a k užívání léků snižujících žaludeční aciditu. *Čas Lék Česk* 2012; 151: 196–200.

17. Brosens LA, Keller JJ, Offerhaus GJ et al. Prevention and management duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2005; 54: 1034–1043.

18. Domizio P, Talbot IC, Spigelman CB et al. Upper gastrointestinal pathology in familial adenomatous polyposis: results from a prospective study of 102 patients. *J Clin Pathol* 1990; 43: 738–743.

19. Klímová K, Trna J, Tomášek J. Současné vyšetřovací metody v diagnostice a sledování familiárních polypóz. Vyšetření tenkého střeva. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl 1): S60–S64.

20. Spigelman A, Phillips R. Surveillance of the duodenum in patients with familial adenomatous polyposis. *Gut* 1998; 42: 144–145.

21. Groen EJ, Roos A, Mutinghe F et al. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2439–2450.

22. Jirásek V, Chmel J, Dufek V. Extrakolické změny u hereditární adenomatózní polypózy tlustého střeva. *Čas Lék Česk* 1981; 120: 1239–1242.

23. Will OC, Man RF, Phillips RK et al. Familial adenomatous polyposis and the small bowel: a loco-regional review and current management strategies. *Pathol Res Pract* 2008; 204: 449–458.

24. Hlavatá Z, Porsok Š. Agresivní fibromatóza: geneticko-biologické koreláce. *Klin Onkol* 2012; 25: 91–95.

25. Sturt NJ, Clark SK. Current ideas in desmoid tumours. *Fam Cancer* 2006; 5: 275–285.

26. Jirásek V, Chmel J. Bone changes in hereditary adenomatosis coli. *Acta Univ Carol Med* 1986; 32: 473–479.

27. Jirásek V. Střevní polypózy. In: Mařatka Z (ed). Gastroenterologie. Praha: Karolinum 1999; 283–289.
28. Burger B, Cattani N, Trueb S et al. Prevalence of skin lesions in familial adenomatous polyposis: a marker for presymptomatic diagnosis? *Oncologist* 2011; 16: 1968–1705.
29. Berk T, Cohen KD, McLeod RS et al. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium as a marker for FAP. *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 253–257.
30. Blair NP, Trempe CL. Hypertrophy of retinal pigment epithelium associated with Gardner's syndrome. *Am J Ophthalmol* 1980; 90: 661–667.
31. Stibor V, Jirásek V, Bedřich P et al. Oční změny u Gardnerova syndromu. *Česk Oftalmol* 1991; 47: 388–393.
32. Bitter J, Grünbaumová L, Zuvačková J. Familiární polypóza tlustého střeva a paličkovité prsty. *Česk Gastroenterol Výž* 1975; 29: 341–346.
33. Church J. Ileoanal pouch neoplasia in familial adenomatous polyposis: an underestimated threat. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1708–1713.
34. Church J. In which patients do I perform IRA and why? *Fam Cancer* 2006; 5: 237–240.
35. Kartheuser A, Stangherlin P, Brandt D et al. Restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis revisited. *Fam Cancer* 2006; 5: 241–260.
36. Guidance on gastrointestinal surveillance for high risk genetic disorders. *Gut* 2010; 59: 666–669.
37. Jirásek V. Prevence kolorektálního karcinomu u familiární adenomatózy tračníku. In: Jablonská M et al (eds). *Kolorektální karcinom*. Praha: Grada Publishing 2000: 318–320.

doc. MUDr. Václav Jirásek, CSc.

www.vfn.cz

e-mail: jirasek.vacl@seznam.cz

Doručeno do redakce: 9. 6. 2013

**Na www.vnitrnilekarstvi.cz
naleznete v záložce On-line publikace
ještě následující příspěvek:**

Z ODBORNÉ LITERATURY

Perušičová J.

Diabetes mellitus a mozek. Průvodce pro každodenní praxi.

Praha: Maxdorf 2013. Počet stran 103. ISBN 978-80-7345-336-7.