

Pregledni članek / Review article

**NOVOSTI PRI OBRAVNAVI IN SLEDENJU OTROK
S HEREDITARNIMI POLIPOZNIMI SINDROMI PREBAVIL****UPDATED RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT AND
FOLLOW-UP OF CHILDREN WITH HEREDITARY
GASTROINTESTINAL POLYPOSIS SYNDROMES**M. Koder¹, M. Homan²*(1) Zdravstveni dom Celje, Celje, Slovenija**(2) Klinični oddelek za pediatrično gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko,
Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Katedra za pediatrijo,
Medicinska fakulteta Ljubljana, Ljubljana, Slovenija***IZVLEČEK**

Pri otroku s številnimi polipi v prebavilih in s pozitivno družinsko anamnezo polipov in rakavih bolezni v prebavilih in drugih organih utemeljeno sumimo na hereditarni polipozni sindrom (HPS), ki zahteva genetsko testiranje. Ob pozitivnem izvidu genetskega testiranja moramo otroka ustrezno obravnavati in slediti v daljšem obdobju. Glede na vrsto mutacije moramo obravnavati tudi ožje družinske člane. Najbolj pogosti hereditarni polipozni sindromi prebavil so družinska adenomatozna polipoza (angl. *familial adenomatous polyposis*, FAP), Peutz-Jeghersov sindrom, sindrom juvenilne polipoze in Cowdenov sindrom. Genetsko testiranje priporočamo v naslednjih primerih: pri pozitivni družinski anamnezi, če je v debelem črevesu in danki več kot 10 adenomov ali če so prisotne značilne zunajčrevesne manifestacije FAP. Ob pozitivnem izvidu genetskega testiranja pri otrocih, starih 10 let ali več, enkrat na leto opravimo kolonoskopijo. Ker se karcinom debelega črevesa razvije pri vseh bolnikih s FAP, v prispevku navajamo absolutne in relativne indikacije za profilaktično odstranitev debelega črevesa in danke ter predstavljamo tudi priporočila za sledenje bolnikov po operaciji. Ker je pri bolnikih s FAP tveganje adenokarcinoma dvanajstnika za kar 100- do 330-krat večje kot v splošni populaciji, moramo pri bolnikih s FAP od 25. do 30. leta starosti dalje izvajati redno endoskopijo zgornjih prebavil z duodenoskopijo. Pogostost preiskave narekuje stopnja polipoze dvanajstnika. Sledenje bolnikov s Peutz-Jeghersovim sindromom je smiselno zaradi povečanega tveganja rakavih bolezni v prebavilih in zunaj njih ter zaradi zapletov, povezanih s polipi. Izsledki novejših raziskav kažejo, da lahko z zgodnjim presejanjem odkrijemo hamartome, še preden povzročajo simptome

(npr. invaginacijo), zato je tudi zdravljenje manj invazivno. V prispevku podajamo tudi trenutna priporočila glede obravnave in sledenja najbolj pogostih hereditarnih polipoznih sindromov prebavil.

Ključne besede: polipi, neoplastični sindromi, dedni, intususcepcija.

ABSTRACT

If a child has multiple gut polyps and a positive family history of cancer in the gastrointestinal tract and other organs, there is a strong suspicion that he has a hereditary polyposis syndrome (HPS). In this case, genetic testing is crucial. If the genetic testing is positive, the child must be treated appropriately and followed-up over a prolonged period. Depending on the type of mutation, close family members must also be treated and followed-up. The most common hereditary gastrointestinal polyposis syndromes are familial adenomatous polyposis (FAP), Peutz-Jeghers syndrome, juvenile polyposis syndrome and Cowden syndrome. Individuals who have a personal history of > 10 colorectal adenomas, a family history of FAP or FAP-type extracolonic manifestations should undergo FAP assessment. If genetic testing is positive, children should undergo annual colonoscopy, beginning at 10 years of age. Since all patients with FAP develop carcinoma of the large intestine, in this review article, a list of indications for prophylactic colorectal surgery and recommendations for postoperative follow-up are stated. In patients with FAP, the risk of developing adenocarcinoma of the duodenum is 100 to 330 times greater than in the general population. Therefore, upper gastrointestinal endoscopy with duodenoscopy should start at the age of 25-30 years. The investigation should be repeated every 0.5 - 4 years depending on the degree of duodenal polyposis. Follow-up of patients with Peutz-Jeghers syndrome is recommended because of the increased risk of cancers in the gastrointestinal tract and in other systems and due to complications associated with the polyps. The results of recent studies show that early screening can detect hamartomas even before they cause symptoms (e.g. invagination) when treatment is less invasive. In this review article, a summary of current recommendations for the management and follow-up of the most common hereditary polyposis syndromes is presented.

Key words: polyps, neoplastic syndromes, hereditary, intussusception.

UVOD

Polipi v otroštvu se kažejo z nebolečo krvavitvijo iz spodnjih prebavil. Predvsem hamartomi lahko povzročijo invaginacijo črevesa (1). Diagnostične preiskave vključujejo kolonoskopijo, odvzem vzorca polipa in patohistološko opredelitev sprememb v črevesu. Večinoma gre za solitarne in benigne tvorbe, a moramo – zlasti pri pozitivni družinski anamnezi – pomisliti tudi na hereditarni polipozni sindrom s polipi z različno stopnjo malignega potenciala. V prispevku posredujemo povzetek najnovjših priporočil za obravnavo in sledenje otrok s hereditarnimi polipoznimi sindromi prebavil.

ADENOMI

Družinska adenomatozna polipoza

Pri bolnikih z družinsko polipozo kolona (FAP) je v debelem črevesu navadno več kot sto majhnih adenomov. Bolezen se deduje avtosomno dominantno; gre za mutacijo gena APC. Poznamo tudi posebne oblike FAP (atenuirana oblika FAP in MUTYH-pri-družena polipoza, ki se deduje avtosomno recesivno).

Genetsko testiranje priporočamo pri družinski anamnezi FAP, če odkrijemo več kot 10 adenomov v debelem črevesu in danki ali ob prisotnosti značil-

Tabela 1. Sledenje otrok staršev, ki so zboleli za FAP (1).

Table 1. Follow-up of children with a positive family history of FAP (1).

Otroci v starosti 10 let	
genotipizacija možna	mutacija gena APC + : kolonoskopija enkrat letno
	mutacija gena APC - : kolonoskopija pri 25 letih
genotipizacija ni možna	kolonoskopija od 10. leta enkrat letno
dokazana FAP	EGDS na 3 leta oz. enkrat letno (prisotni polipi)
	kolonoskopija rezervoarja za blato oz. danke enkrat letno

Legenda: EGDS – ezofagogastrroduodenoskopija, FAP – družinska adenomatозна polipoza.

nih zunajčrevesnih manifestacij FAP (adenomi dvanajstnika, dezmoidni tumorji, papilarni rak ščitnice, kongenitalna hipertrofija pigmentnega epitela mrežnice, epidermalne ciste, osteomi) (2). Pri otrocih staršev s FAP genetske preiskave, če je mogoče, opravimo v 10. letu starosti. Čeprav je pri otroku, ki nima mutacije gena APC, verjetnost karcinoma črevesa enaka kot v splošni populaciji, pri starosti 25 let svetujemo kolonoskopijo. Ob prisotnosti mutacije kolonoskopijo od 10. leta starosti dalje izvajamo enkrat na leto (1) (Tabela 1).

Po trenutno veljavnih ameriških priporočilih naj bi pri bolnikih s FAP prvo kolonoskopijo opravili pri 10.–12. letu starosti in nato na 1–2 leti. Najdba adenoma zahteva nadaljnje sledenje s kolonoskopijo. Če s spremljanjem začnemo kasneje, že od začetka izvajamo kolonoskopijo enkrat na leto (2).

Pri vseh bolnikih s FAP se razvije karcinom debelega črevesa. Karcinom debelega črevesa in hudi simptomi (kronična driska, krvavitev iz spodnjih prebavil, bolečine v trebuhu) so absolutna indikacija za operativno zdravljenje. Relativne indikacije so multipli adenomi, večji od 6 mm, značilno povečanje števila adenomov, displastični adenomi in slab nadzor nad adenomi. V preteklosti so kolon pri asimptomatskih bolnikih z blago obliko bolezni večinoma odstranili v poznem mladostništvu ali v zgodnji odraslosti, danes pa se zaradi večje varnosti posega in možnosti laparoskopskega pristopa za poseg odločimo že prej, po 14. letu starosti (17). S posegom počakamo pri večji nagnjenosti k razvoju dezmoidnih tumor-

jev (18). Kirurški možnosti sta kolektomija z oblikovanjem anastomoze med črevesom in zadnjikom ali proktokolektomija z oblikovanjem rezervoarja za blato (2). Na mestu anastomoze ali rezervoarja za blato lahko adenomi recidivirajo (1), zato po operaciji priporočamo proktoskopijo enkrat na leto.

Pri skoraj vseh bolnikih s FAP se v dvanajstniku razvijejo adenomi. Odkar pri FAP profilaktično izvajamo kirurško odstranitev debelega črevesa in danke, je eden glavnih vzrokov umrljivosti adenokarcinom dvanajstnika (8–11). Pri bolnikih s FAP je tveganje adenokarcinoma dvanajstnika za 100- do 330-krat večje kot v splošni populaciji (12), zato je od 25. do 30. leta dalje potrebna endoskopska preiskava zgornjih prebavil z duodenoskopijo. Pogostost preiskave narekuje stopnja polipoze dvanajstnika.

Kandidati za operativno odstranitev dvanajstnika so bolniki s krožnimi oz. invazivnimi spremembami, bolniki s spremembami z visoko stopnjo displazije in bolniki z adenokarcinomi (12). Pred operacijo zaradi možnih adenomov priporočamo endoskopijo dvanajstnika, predvsem periampularnega področja (11). Tehnika, pri kateri povežemo konec s koncem, ima prednost pred drugimi tehnikami, saj je tako proksimalni jejunum manj izpostavljen škodljivim vplivom žolča in encimov trebušne slinavke. Dve leti po duodenektomiji naj bi po izsledkih Alderliesta s sod. ponovno začeli s sledenjem (11). Predel neopapile naj bi še posebej pozorno pregledali s pediatričnim kolonoskopom ali z balonskim enteroskopom (11).

Priporočila glede endoskopskega zdravljenja sprememb nižje stopnje displazije so manj jasna. Izsledki prospektivnih kontroliranih raziskav v prihodnosti bodo pokazali, ali imajo endoskopske metode zdravljenja prednost pred izključno endoskopskim spremljanjem bolnikov (12).

Pri FAP priporočamo ultrazvočni (UZ) pregled ščitnice enkrat na leto. Bolniki s FAP imajo večje tveganje hepatoblastoma, predvsem v prvih petih letih življenja. Trenutno priporočajo presejanje z določitvijo vrednosti fetoproteina alfa in ultrazvočno preiskavo trebuha na 3–6 mesecev v prvih 5–10 letih starosti. Ob pozitivni družinski anamnezi glede hepatoblastoma je smiselno genetsko testiranje, presejanje pa naj bi izvajali od starosti 6 mesecev do starosti 6 let (2).

HAMARTOMI

Peutz-Jeghersov sindrom

Peutz-Jeghersov sindrom (PJS) je redek hereditarni polipozni sindrom, za katerega so značilni hamartomski polipi vzdolž celotne prebavne cevi ter hiperpigmentacije ustne sluznice in kože okrog ustnic. Deduje se avtosomno dominantno. Gre za mutacijo gena *STK11* (prej gena *LKB1*), ki leži na kromosomu 19p13.3. Pojavnost PJS je 1/8.500–120.000 rojstev (13, 14).

Mukokutane hiperpigmentacije ugotavljamo pri kar 95 % bolnikov, a z odraščanjem pogosto izginejo. Od peg se razlikujejo po temnejši barvi in razširjenosti tudi čez rob ustnice. Pojavljajo se okrog ust, nosu, perianalno ter na prstih rok in nog (3).

Večina hamartomov se nahaja v jejunumu (15). Veliki so od nekaj milimetrov do 6–7 cm. Pri večini bolnikov se bolezen izrazi z zaporo ali s krvavitvijo iz črevesa. Poleg zapletov, povezanih s polipi, je pri PJS večje tudi tveganje raka prebavil in rakavih boleznih zunaj prebavne cevi. Umrljivost zaradi raka

prebavil je pri bolnikih s PJS kar 13-krat večja kot v splošni populaciji, umrljivost zaradi rakavih boleznih zunaj prebavil pa večja za 9-krat (16). Sledenje bolnikov s PJS je tako smiselno zaradi večjega tveganja rakavih boleznih in zaradi zapletov, povezanih s polipi.

Ameriška in evropska priporočila so glede sledenja bolnikov s PJS trenutna precej enotna. Priporočajo kolonoskopijo in endoskopijo zgornjih prebavil, ki ju prvič opravimo v starosti 8 let. Če že takrat odkrijemo hamartome, endoskopijo ponavljamo na tri leta do 50. leta starosti, nato pa na 2 leti. Če ob prvi endoskopiji polipov ni, sledi ponovna endoskopija v starosti 18 let in nato na tri leta do 50. leta starosti. Kapsulno videoskopijo izvajamo od 8. leta dalje, in sicer enkrat na tri leta (2, 3).

Izsledki van Lierove raziskave (15) nakazujejo možnost, da bi se z zgodnjo odstranitvijo polipov, ki jih najdemo z magnetnoresonančno enterografijo ali endoskopijo z video kapsulo, s pomočjo balonske enteroskopije izognili intususcepciji, ki jo sicer zdravimo na kirurški način (15).

V retrospektivni raziskavi sta Hoffenburg in Goldsteinova zaključila, da naj bi bolnike s PJS od 4. ali 5. leta starosti sledili s kapsulno endoskopijo, zgornjo endoskopijo in kolonoskopijo ter nato preiskave ponavljali na 2–3 leta (13).

Pri PJS je večje tudi tveganje raka dojke in raka rodil. Zato priporočamo samopregledovanje dojke od 18. leta starosti enkrat na mesec, od 25.–50. leta starosti magnetnoresonančno slikanje (MRI) dojke enkrat na leto ter nato mamografijo enkrat na leto. Od rojstva do 12. leta starosti enkrat na leto pregledamo testise in ob nepravilnosti opravimo tudi ultrazvočni pregled (UZ). Priporočamo tudi ginekološki pregled, bris materničnega vratu in pelvični/transvaginalni UZ enkrat na leto po 25. letu starosti. V ameriških smernicah po 30. letu priporočajo tudi sledenje zaradi nevarnosti raka trebušne slinavke. Posebnih priporočil za sledenje raka pljuč ni (2, 3) (Tabela 2).

Tabela 2. Priporočila za sledenje bolnikov s Peutz-Jeghersovim sindromom.

Table 2. Recommendations for follow-up of PJS patients.

	Vrsta preiskave	Starost (leta)	Časovni interval (leta)
Želodec	EGDS	8	3
Tanko črevo	kapsulna endoskopija, MR-enterografija	8	3
Debelo črevo	kolonoskopija	8	3
Dojka	MRI dojk do 50. leta, nato mamografija	25	1
Testis	klinični pregled, morda UZ testisov	do 12	1
Jajčnik	UZ	25	1
Trebušna slinavka	endoskopski UZ	30	1

Legenda: EGDS – ezofagogastroduodenoskopija; UZ– ultrazvočni pregled; MRI – magnetnoresonančno slikanje; MR-enterografija – magnetnoresonančna enterografija.

Sindrom juvenilne polipoze

O sindromu juvenilne polipoze (JPS) govorimo, če v debelem črevesu odkrijemo pet ali več juvenilnih polipov, če najdemo juvenilne polipe v prebavni cevi zunaj debelega črevesa ali če prepoznamo juvenilne polipe (ne glede na število) ob pozitivni družinski anamnezi (2, 4). Juvenilni polip je hamartom, ki se od PJS razlikuje po odsotnosti gladkomišičnih celic v stromi (1). Gre za mutacijo genov *SMAD4* ali *BMPRIA*, ki nosijo zapis za beljakovine za zaviranje rasti tumorjev (2). Genetsko testiranje je pomembno tudi za razlikovanje med JPS in Cowdenovo boleznijo ali Bannayan-Riley-Ruvalcabovim sindromom, pri katerem so prav tako prisotni juvenilni polipi. Nosilci mutacije imajo zelo veliko tveganje karcinoma debelega črevesa in tudi večje tveganje karcinoma želodca, dvanajstnika in trebušne slinavke (2).

Najpogosteje ugotavljamo JPS debelega črevesa, ki se klinično izrazi v prvih dveh desetletjih življenja. Pri generalizirani JPS najdemo polipe tudi v želodcu in tankem črevesu. Vsi dojenčki z JPS umrejo v prvem letu življenja (1).

Bolezen se klinično najpogosteje izrazi s krvavitvijo iz spodnjih prebavil in slabokrvnostjo, lahko pa tudi z drisko, bolečinami v trebuhu itd. (2, 5, 6).

Priporočljivo je, da kolonoskopijo prvič opravimo pri 12. letu in nato na 3 leta, dokler ne najdemo polipov. Sledi polipektomija enkrat na leto. Vse polipe, večje od 5 mm, moramo odstraniti.

Zaradi spremljanja polipov v želodcu moramo od 12. leta dalje na 1–3 leta izvajati endoskopsko preiskavo zgornjih prebavil. Ker se karcinom tankega črevesa in karcinom trebušne slinavke pojavljata redko, posebno spremljanje ni potrebno. Priporočamo le občasno kapsulno endoskopijo (2). Če polipi začnejo povzročati simptome ali je spremljanje polipov težavno, je indicirana kolektomija z oblikovanjem črevesno-analne stome ali proktokolektomija z oblikovanjem rezervoarja za blato. Pri nosilcih mutacije *SMAD4* pregledamo tudi srčno-žilni sistem zaradi morebitne dedne hemoragične teleangi-ektazije (2).

Cowdenov sindrom

Cowdenov sindrom in njegovo različico Bannayan-Riley-Ruvalcabov sindrom uvrščamo med PTEN hamartomske tumorske sindrome. Pri večini bolnikov najdemo polipe, ki se razlikujejo histološko (juvenilni polipi, ganglionevromi, adenomi, vnetni polipi ipd.). Za Cowdenov sindrom sta patognomonični difuzna glikogena akantoza požiralnika in polipoza debelega črevesa (2). Bolnikom svetujemo

Tabela 3. Sledenje bolnikov s Cowdenovim sindromom (2).

Table 3. Follow-up of patients with Cowden syndrome (2).

	Preiskava	Starost (leta)	Časovni interval (leta)
Debelo črevo	kolonoskopija	15	2
Zgornja prebavila in tanko črevo	ezofagogastroduodenoskopija	15	2–3
Ščitnica	ultrazvok	mladostništvo	1
Dojka	samopregledovanje	25	mesečno
	MRI/mamografija	30–35	1
Maternica	UZ	30–35	1
Ledvice	UZ, urin	18	1
Melanom	pregled	18	1

Legenda: MRI – magnetnoresonančno slikanje; UZ – ultrazvočni pregled.

sledenje stanja v debelem črevesu, zgornjih prebavilih in tankem črevesu ter tudi ščitnice, dojke, maternice, ledvic in melanoma (Tabela 3).

DRUGO

Drugi polipi (hiperplastični polipi, vnetni polipi in limfoidni polipi) so navadno solitarne tvorbe brez malignega potenciala, zato po endoskopski odstranitvi nadaljnje sledenje ni potrebno.

ZAKLJUČEK

Približno desetina otrok s polipi v prebavilih ima hereditarni polipozni sindrom. Te bolnike moramo pravočasno prepoznati, saj jih morajo zdraviti in slediti različni subspecialisti. Le tako lahko pomembno zmanjšamo obolevnost in smrtnost zaradi kirurških zapletov in predvsem zaradi razvoja malignoma.

LITERATURA

- Homan M, Luzar B, Orel R. Polipoza prebavil. Izbrana poglavja iz pediatrije 17. Ljubljana: Katedra za pediatrijo 2005; 95–104.
- Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(2): 223–62.
- Beggs AD, Latchford AR, Vasen HFA, Molslein G, Alonso A, Aretz S et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010; 59(7): 975–86.
- 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(10): 1038–43.
- Schreibman IR, Baker M, Amos C, McGarrity TJ. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(2): 476–90.
- Chow E, Macrae F. A review of juvenile polyposis syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20(11): 1634–40.
- Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. *J Genet Couns* 2009; 18(1): 13–27.
- Ruo L, Coit DG, Brennan MF, Guillem JG. Long-term follow up of patients with familial adenomatous polyposis undergoing pancreaticoduodenal surgery. *J Gastrointest Surg* 2002; 6(5): 671–5.

9. Bjork J, Akerbrant H, Iselius L, Bergman A, Engwall Y, Wahlstrom J et al. Periapillary adenomas and adenocarcinomas in familial adenomatous polyposis: cumulative risks and APC gene mutations. *Gastroenterol* 2001; 121(5): 1127–35.
10. Iaquinto G, Fornasarig M, Quaia M, Giardullo N, Donofrio V, Iaquinto S et al. Capsule endoscopy is useful and safe for small-bowel surveillance in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2008; 67(1): 61–7.
11. Alderlieste YA, Bastiaansen BA, Mathus-Vliegen EMH, Gouma DJ, Dekker G. High rate of recurrent adenomatosis during endoscopic surveillance after duodenectomy in patients with familial adenomatous polyposis. *Fam Cancer* 2013 Dec; 12(4): 699–706.
12. Jaganmohan S, Lynch PM, Raju RP, Ross WA, Lee JE, Raju GS et al. Endoscopic management of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis – a single center experience. *Dig Dis Sci* 2012; 57(3): 732–7.
13. Goldstein SA, Hoffenberg EJ. Peutz-Jeghers Syndrome in childhood: need for updated recommendations? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56(2): 191–5.
14. van Lier MGF, Wagner A, Mathus-Vliegen EMH, Kuipers EJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(6): 1258–64.
15. van Lier MGF, Mathus-Vliegen EMH, Wagner A, van Leerdam ME, Kuipers EJ. High cumulative risk of intussusception in patients with Peutz-Jeghers syndrome: time to update surveillance guidelines? *Am J Gastroenterol* 2011; 106(5): 940–5.
16. Homan M, Dolenc Stražar Z, Orel R: Peutz-Jeghers syndrome. A case report. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2005; 14(1): 26–9.
17. Tudyka VN, Clark SK: Surgical treatment in familial adenomatous polyposis. *Ann Gastroenterol* 2012; 25(3): 201–6.
18. Warrier SK, Kalady MF. Familial adenomatous polyposis: challenges and pitfalls of surgical treatment. *Clin Colon Rectal Surg* 2012; 25(2): 83–9.

Kontaktna oseba/Contact person:

doc. dr. Matjaž Homan, dr. med.

KO za gastroenterologijo, hepatologijo in
nutricionistiko

Pediatrska klinika

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Bohoričeva 20

SI-1525 Ljubljana

Slovenija

E-pošta: matjaz.homan@guest.arnes.si

Prispelo/Received: 29. 5. 2018**Sprejeto/Accepted: 5. 7. 2018**