

Научная статья

УДК 617.7

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-2-39-44>

Офтальмологические проявления семейного аденоматозного полипоза толстой кишки

А.А. Яровой, А.В. Котельникова, В.А. Яровая, А.Д. Матяева, О.Е. Краснова

НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, Москва

РЕФЕРАТ

Цель. Описать редкий клинический случай двусторонних офтальмологических проявлений семейного аденоматозного полипоза (САП) толстой кишки. **Материал и методы.** Был проведен комплекс мультимодальной визуализации, включающий следующие методы: фоторегистрацию на фундус-камере Visucam 500 (Zeiss, Германия) и педиатрической ретинальной камере RetCam 3 (Clarity, США). **Результаты.** САП — наследственное заболевание толстой кишки, характеризующееся наличием множественных полипов из клеток слизистой оболочки, которые в 100% случаев малигнизируют в аденокарциному без своевременного лечения. Существуют формы САП, протекающие с офтальмологическими прояв-

лениями, обнаружение которых может послужить сигналом для того, чтобы заподозрить и вовремя диагностировать эту патологию. Мы описываем клинический случай выявления пигментных пятен глазного дна у детей, у матери которых был диагностирован генетически подтвержденный САП. **Выводы.** Наличие хаотично разбросанных пигментных новообразований на глазном дне, имеющих форму кометы, может быть признаком САП. Всем пациентам из группы риска, имеющим в семейном анамнезе аденокарциному толстого кишечника, необходимо проводить офтальмологическое обследование как скрининговый метод диагностики.

Ключевые слова: семейный аденоматозный полипоз, аденокарцинома толстой кишки, пигментные новообразования глазного дна

Для цитирования: Яровой А.А., Котельникова А.В., Яровая В.А., Матяева А.Д., Краснова О.Е. Офтальмологические проявления семейного аденоматозного полипоза толстой кишки. Российская детская офтальмология. 2023;2: 39–44.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-2-39-44>

Автор, ответственный за переписку: Анастасия Викторовна Котельникова, nastzue@gmail.com

ABSTRACT

Original article

Ophthalmological manifestations of familial adenomatous colon polyposis

A.A. Yarovoy, A.V. Kotelnikova, V.A. Yarovaya, A.D. Matyaeva, E.O. Krasnova

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation

Purpose. To describe a rare clinical case of bilateral ophthalmic manifestations of familial adenomatous polyposis of the colon. **Material and methods.** A multimodal imaging complex was carried out, which included the following methods: photo registration on the fundus camera Visucam 500 (Zeiss, Germany) and pediatric retinal camera RetCam 3 (Clarity, USA). **Results.** Familial adenomatous polyposis (FAP) is a hereditary disease of the colon characterized by adenomatous colon polyps, which in 100% of cases malignize into adenocarcinoma without proper early management. There are some forms of FAP with the eye

fundus signs, which can serve as a signal to suspect and diagnose this disease. We report a case of fundus pigment spots in siblings whose mother was diagnosed with genetically confirmed FAP.

Conclusions. The presence of randomly scattered pigmented neoplasms in the fundus, shaped like a comet, may be a sign of FAP. All patients at risk with a family history of adenocarcinoma of the large intestine should undergo an ophthalmological examination as a screening diagnostic method.

Key words: familial adenomatous polyposis, adenocarcinoma of the colon, fundus pigment spots

For quoting: Yarovoy A.A., Kotelnikova A.V., Yarovaya V.A., Matyaeva A.D., Krasnova E.O. Ophthalmological manifestations of familial adenomatous colon polyposis. Rossiyskaya detskaya oftalmologiya. 2023;2: 39–44. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-2-39-44>

Corresponding author: Anastasiya V. Kotelnikova, nastzue@gmail.com

Семейный аденоматозный полипоз (САП) – заболевание толстой кишки, характеризующееся наличием множественных полипов из клеток слизистой оболочки, которое в 100% случаев малигнизирует в аденокарциному без своевременного лечения [1]. Заболевание поражает как детей, так и лиц трудоспособного возраста [2, 3]. В большинстве случаев передается по аутосомно-доминантному пути, вовлекая в патологический процесс целые поколения семей [4]. В зависимости от формы САП первые клинические симптомы могут появляться как в раннем детстве, так и подростковом возрасте, а малигнизация в аденокарциному может наступать в возрасте 25–56 лет [2]. Знание семейного анамнеза позволяет отслеживать пациентов с высоким риском развития САП и своевременно проводить им диагностические и профилактические мероприятия в отношении этого заболевания [5]. К сожалению, в 30% случаев САП возникает первично и может долгое время оставаться незамеченным вплоть до появления аденокарциномы толстой кишки [6]. Существуют формы САП, протекающие с внекишечными проявлениями, в том числе и офтальмологическими, выявление которых может послужить сигналом для того, чтобы заподозрить и вовремя диагностировать эту патологию [5, 7].

ЦЕЛЬ

Описать редкий клинический случай двусторонних офтальмологических проявлений семейного аденоматозного полипоза толстой кишки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен комплекс мультимодальной визуализации, включающий следующие методы: фоторегистрацию на фундус-камере Visucam 500 (Zeiss, Германия) и педиатрической ретинальной камере RetCam 3 (Clarity, США).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка 13 лет направлена во ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (г. Москва) с подозрением на новообразование сосудистой оболочки глаза. Активных жалоб она и ее родители не предъявляли. В условиях медикаментозного мидриаза был выполнен осмотр глазного дна обоих глаз, в ходе которого как справа, так и слева были выявлены интенсивно пигментированные очаги (рис. 1), некоторые из них – с нечеткими контурами, напоминающими по форме комету, локализованные в различных секторах глазного дна. Размер очагов варьировался от точечных гиперпигментаций до 1,5 диаметра диска зрительного нерва.

Учитывая нетипичную картину новообразований, было принято решение об осмотре матери 34 лет, в ходе которого были выявлены подобные пигментированные пятна глазного дна, что и у дочери (рис. 2).

Сбор анамнеза позволил выявить наличие у матери наследственного заболевания – САП, по при-

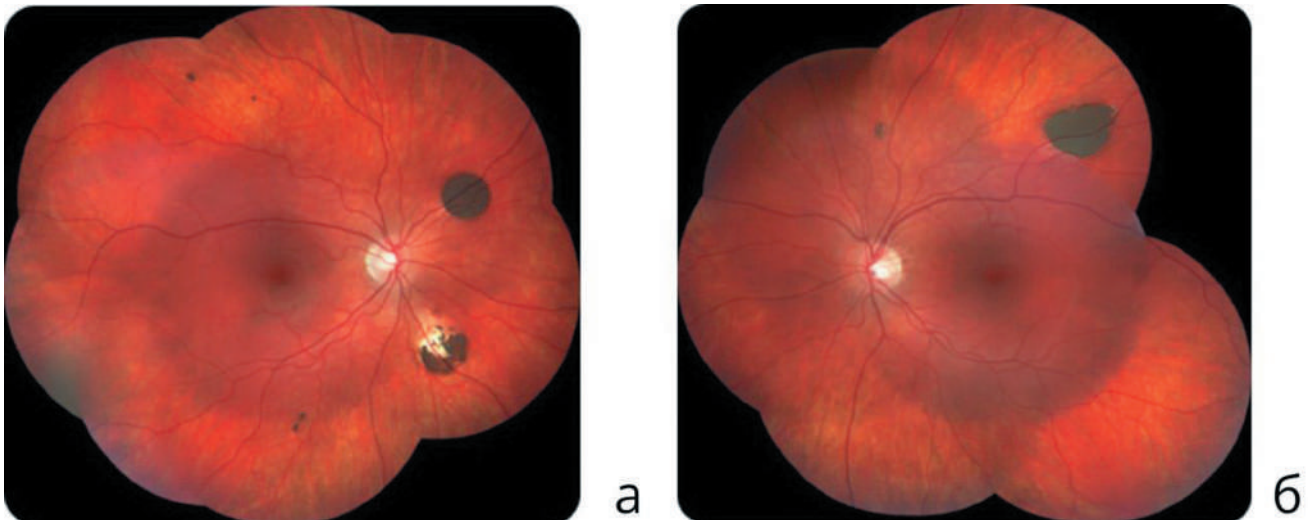


Рис. 1. а – правый глаз, б – левый глаз

Fig. 1. a – right eye, b – left eye

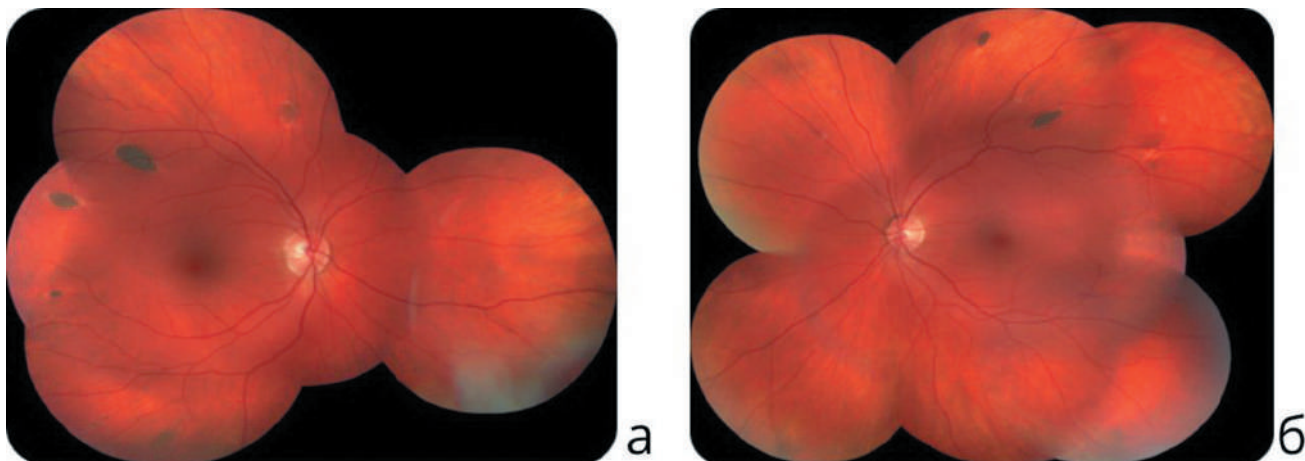


Рис. 2. а – правый глаз, б – левый глаз

Fig. 2. a – right eye, b – left eye

чине которого ранее ей была выполнена лапароскопическая колонпроктэктомия. По результатам гистологического исследования был выявлен аденоматоз толстой кишки с дисплазией эпителия низкой и высокой степеней (рис. 3).

Матери провели генетическое консультирование, в ходе которого была обнаружена мутация в гене APC, в кодоне 1864. О том, что у детей может развиваться подобное заболевание, мать не знала.

Из анамнеза также установлено то, что в семье есть еще один ребенок, девочка 9 лет, которую тоже была осмотрена; в ходе осмотра были обнаружены пигментированные новообразования, как у ее матери и старшей сестры (рис. 4).

Учитывая наличие у матери САП, всем детям провели генетическое консультирование, в результате которого установлено наличие мутации в гене APC в кодоне 1864, как и у матери, что подтверждает наличие САП у обоих детей и высокий риск развития аденокарциномы толстой кишки.

ОБСУЖДЕНИЕ

САП в большинстве случаев наследуется по ауто-сомно-доминантному пути. Мутация, запускающая это заболевание, происходит в гене APC, локализованном на большом плече 5-й хромосомы. Этот ген, присутствующий у всех людей, кодирует белок, который выполняет функцию онкосупрессора. Он регулирует деление клеток в тканях, в том числе в толстой кишке [8]. Делеции и/или точечные мутации в гене являются основными формами генетических нарушений [2]. От того, между какими кодонами расположена мутация, зависит форма проявления САП. Выделяют классическую форму, при которой первые клинические признаки появляются в 14–16 лет, а

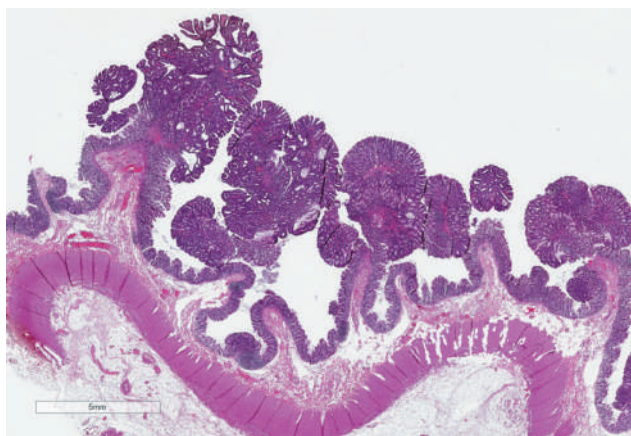


Рис. 3. Обзорное фото микропрепарата кишечной стенки с наличием булабовидных расширений вершин складок слизистой, представленных аденоматозными полипами, напоминающими строением типичные солитарные аденомы толстой кишки

Fig. 3. An overview photo of a micropreparation of the intestinal wall with the presence of club-shaped extensions of the apices of the mucosal folds, represented by adenomatous polyps, resembling the structure of typical solitary adenomas of the large intestine

озлокачествление – к 30–40 годам, тяжелую форму, при которой первые симптомы проявляются в раннем детском возрасте, а малигнизация наступает к 18–25 годам, и ослабленную, менее агрессивную форму САП, при которой появление рака возникает к 56 годам [1]. По классическому пути заболевание будет развиваться, в случае если мутация находится между кодонами 437–1249 и 1465–1596, тяжелая форма – между кодонами 1250–1464, ослабленная форма заболевания характерна при наличии мута-

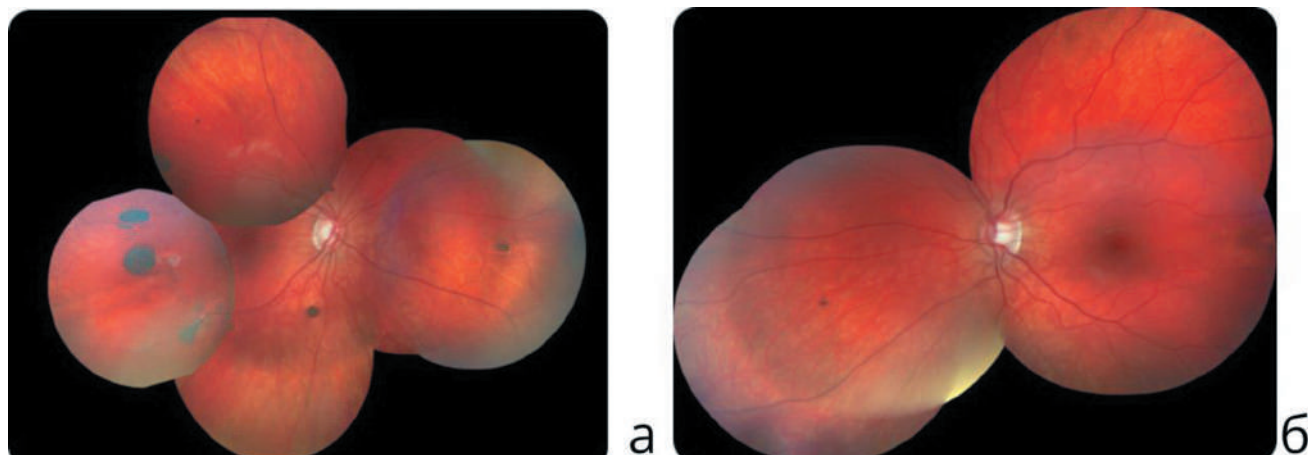


Рис. 4. а – правый глаз, б – левый глаз

Fig. 4. a – right eye, b – left eye

ции между кодонами 0–436 и 1597–2843. Согласно проведенному генетическому исследованию в рассматриваемом клиническом случае у пациентки выявлена мутация в гене APC, соответствующая ослабленной форме заболевания [4].

Синдром Гарднера (Gardner's syndrome) – вариант САП с внекишечными проявлениями, такими как наличие подкожных фибром, дермоидных кист [9], а также офтальмологических клинических признаков – кист век, орбитальных остеом, наличие пигментных новообразований на глазном дне, которые были выявлены у ребенка и матери ребенка на обоих глазах. Последний признак также ассоциирован с синдромом Тюрко (Turcot's syndrome), который сочетает в себе САП и глиомы центральной нервной системы [10].

Пигментные новообразования на сетчатке – патогномичный признак для САП и встречается в 70% случаев у пациентов с САП [10, 11]. При этом при их выявлении наличие САП подтверждается почти в 100% случаев [12]. Стоит отметить то, что характерные пигментные пятна появляются уже во внутриутробном периоде развития, что подтверждается в случае исследования глазного дна у недоношенного младенца [13].

Учитывая то, что полипы в 100% случаев озлокачиваются в аденокарциному толстого кишечника [2, 6], необходима диагностика заболевания на ранних этапах. Новоявление этого заболевания часто сопряжено с трудностями, главное из которых – его бессимптомное течение. Клиническая картина в виде диспептических расстройств и ректальных кровотечений может проявляться как на стадии созревания полипа, так и на стадии перерождения его в опухоль [2]. В связи с этим важное значение в диагностике приобретает анамнез заболевания и оценка наличия

внекишечных проявлений. Детям из групп риска с отягощенной наследственностью по наличию САП рекомендовано проведение офтальмологического обследования и скрининговой колоноскопии с 10-летнего возраста [5]. Нужно подчеркнуть то, что обнаружение пигментных новообразований на глазном дне у таких детей говорит о возможном наличии САП, при этом их отсутствие не исключает наличие этого заболевания [10].

Особое внимание также необходимо уделить терминологии в отношении пигментных новообразований на сетчатке, ассоциированных с САП. Некоторые авторы обозначают их термином «врожденная гипертрофия пигментного эпителия», который был применен N.P. Blair, C.L. Trempe [11], впервые описавшими связь между САП и пигментными новообразованиями глазного дна. Эти новообразования действительно весьма похожи и могут напоминать мультифокальную форму врожденной гипертрофии пигментного эпителия, однако на самом деле таковыми не являются [7, 14]. Данные пигментные новообразования отличаются гистологически: при врожденной гипертрофии пигментного эпителия пигментные эпителиальные клетки высокие и плотно упакованы сферическими меланосомами по сравнению с клетками, имеющими нормальное строение, у которых меланосомы мелкие и слегка вытянутые по форме [15]. В свою очередь, среди пигментных новообразований, ассоциированных с САП, выделяют три гистологических типа клеток: монослой гипертрофированных клеток, узел клеток пигментного эпителия, расположенный между базальной мембраной ПЭС и внутренним коллагеновым слоем мембраны Бруха, и многослойный узел гиперпластических клеток [16]. В работе L. Kasner и соавт. отмечается наличие аномальных гранул пигмента в клетках пигментного эпителия, что указывает

на генерализованный дефект меланогенеза [14]. Кроме этого, клинически пигментные новообразования при САП могут иметь вытянутую форму, напоминающую комету, как правило, располагаются на разных участках глазного дна. Для мультифокальной формы врожденной гипертрофии пигментного эпителия характерно секторальное строение [7]. Стоит указать, помимо того, на то, что истинная врожденная гипертрофия пигментного эпителия никогда не сопровождается САП [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наличие хаотично разбросанных пигментных новообразований на глазном дне, имеющих форму кометы, может быть признаком САП.

Всем пациентам из группы риска, имеющим в семейном анамнезе аденокарциному толстого кишечника, необходимо проводить офтальмологическое обследование в качестве скринингового метода диагностики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. Orphanet journal of rare diseases. 2009;4(1): 1–23. doi: 10.1186/1750-1172-4-22
2. Дурлештер В.М., Крячко А.А., Корочанская Н.В., Чугузов К.Д. Семейный аденоматозный полипоз толстой кишки (обзор литературы). Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2019;4: 35–44. [Durlshter VM, Kryachko AA, Korochanskaya NV, Chuguzov KD. Familial adenomatous polyposis of colon (literature review). Vestnik hirurgicheskoy gastroenterologii. 2019;4: 35–44. (In Russ.)]
3. Waller A, Findeis S, Lee MJ. Familial adenomatous polyposis. Journal of Pediatric Genetics. 2016;5(02): 078–083. doi: 10.1055/s-0036-1579760
4. Пасевич Д.М., Сушков С.А., Семенов В.М. Молекулярно-генетические аспекты злокачественных новообразований толстой кишки. Новости хирургии. 2016;24(2): 184–192. [Pasevich DM, Sushkou SA, Semenov VM. Molecular genetic aspects of malignant colon tumor. Novosti Khirurgii. 2016;24(2): 184–192. (In Russ.)]
5. Ganesh A, Kaliki S, Levin AV, Shields CL. Epiretinal membrane and retinal pigment epithelial lesions in a young child and detection of de novo APC mutation. Archives of Ophthalmology. 2012;130(8): 1071–1073. doi: 10.1001/archophthalmol.2012.217
6. Sammour T, Hayes IP, Hill AG, et al. Familial colorectal cancer syndromes: an overview of clinical management. Expert review of gastroenterology & hepatology. 2015;9(6): 757–764. doi: 10.1586/17474124.2015.1026328
7. Liu Y, Moore AT. Congenital focal abnormalities of the retina and retinal pigment epithelium. Eye. 2020;34(11): 1973–1988. doi: 10.1038/s41433-020-0902-4
8. Ma H, Brosens LA, Offerhaus GJA, et al. Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. Pathology. 2018;50(1): 49–59. doi: 10.1016/j.pathol.2017.09.004
9. Jones EL, Cornell WP. Gardner's syndrome: Review of the literature and report on a family. Archives of Surgery. 1966;92(2): 287–300. doi: 10.1001/archsurg.1966.01320200127020
10. Traboulsi EI, Apostolides J, Giardiello FM, et al. Pigmented ocular fundus lesions and APC mutations in familial adenomatous polyposis. Ophthalmic genetics. 1996;17(4): 167–174. doi: 10.3109/13816819609057890
11. Blair NP, Trempe CL. Hypertrophy of the retinal pigment epithelium associated with Gardner's syndrome. American Journal of Ophthalmology. 1980;90(5): 661–667. doi: 10.1016/s0002-9394(14)75133-5
12. Traboulsi EI, Krush AJ, Gardner EJ, et al. Prevalence and importance of pigmented ocular fundus lesions in Gardner's syndrome. New England Journal of Medicine. 1987;316(11): 661–667. doi: 10.1056/NEJM198703123161104
13. Aiello LP, Traboulsi EI. Pigmented fundus lesions in a preterm infant with familial adenomatous polyposis. Archives of Ophthalmology. 1993;111(3): 302–303. doi: 10.1001/archophth.1993.01090030020012
14. Kasner L, Traboulsi EI, Delacruz Z, Green WR. A histopathologic study of the pigmented fundus lesions in familial adenomatous polyposis. Retina (Philadelphia, Pa.). 1992;12(1): 35–42. doi: 10.1097/00006982-199212010-00008
15. Lloyd WC 3rd, Eagle RC Jr, Shields JA, et al. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium: electron microscopic and morphometric observations. Ophthalmology. 1990;97(8): 1052–1060. doi: 10.1016/S0161-6420(90)32464-8
16. Regillo CD, Eagle RC Jr, Shields JA, et al. Histopathologic findings in congenital grouped pigmentation of the retina. Ophthalmology. 1993;100(3): 400–405. doi: 10.1016/S0161-6420(93)31635-0

Информация об авторах

Андрей Александрович Яровой — д.м.н., заведующий отделом офтальмоонкологии и радиологии, yarovoyaa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2219-7054>

Анастасия Викторовна Котельникова — врач-аспирант, nastzue@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7816-5559>

Вера Андреевна Яровая — к.м.н., врач-офтальмолог отделения офтальмоонкологии и радиологии, verandreevna@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8937-7450>

Ангелина Дмитриевна Матяева — врач-ординатор, matyaeva.lina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7543-619X>

Екатерина Олеговна Краснова — врач-ординатор, ekaterinamedpro@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5319-4898>

Information about the authors

Andrey A. Yarovoy — Doct. of Sci. (Med.), Head of the Ophthalmic Oncology and Radiology Department, yarovoyaa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2219-7054>

Anastasiya V. Kotelnikova — PhD Student, nastzue@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7816-5559>

Vera A. Yarovaya — PhD (Med.), Ophthalmologist of Ophthalmic Oncology and Radiology Department, verandreevna@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8937-7450>

Angelina D. Matyaeva — Resident, matyaeva.lina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7543-619X>

Ekaterina O. Krasnova – Resident, ekaterinamedpro@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5319-4898>

Вклад авторов в работу:

А.А. Яровой: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

А.В. Котельникова: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста, оформление списка литературы.

В.А. Яровая: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи.

А.Д. Матяева: написание текста, оформление списка литературы.

Е.О. Краснова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста.

Author's contribution:

A.A. Yarovoy: editing, final approval of the version to be published, significant contribution to the concept and design of the work.

A.V. Kotelnikova: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of the material, statistical data processing, writing, review of publications on the topic of the article, writing of the bibliography.

V.A. Yarovaya: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of the material, review of publications on the topic of the article.

A.D. Matyaeva: review of publications on the topic of the article, writing of the bibliography.

E.O. Krasnova: writing of the text, review of publications on the topic of the article.

Финансирование: Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Авторство: Все авторы подтверждают, что они соответствуют действующим критериям авторства ICMJE.

Согласие пациента на публикацию: Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

Конфликт интересов: Отсутствует.

ORCID ID: А.В. Котельникова, 0000-0001-7816-5559

Funding: The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Authorship: All authors confirm that they meet the current ICMJE authorship criteria.

Patient consent for publication: No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

ORCID ID: A.V. Kotelnikova, 0000-0001-7816-5559

Поступила: 05.01.2023.

Переработана: 26.05.2023.

Принята к печати: 27.06.2023.

Originally received: 05.01.2023.

Final revision: 26.05.2023.

Accepted: 27.06.2023.