

Синдром Пейтца–Егерса: мультидисциплинарный подход в диагностике на примере клинического случая

Т.С. Бельшева¹, Т.В. Наседкина^{2,3}, Т.Т. Валиев^{1,4}, Н.В. Матинян¹, О.А. Малихова^{1,4}, В.В. Семенова¹⁻³, В.М. Козлова¹, Т.П. Казубская¹, Я.В. Вишневская¹, С.Н. Михайлова¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук»; Россия, ГСП-1, 119991, Москва, ул. Вавилова, 32; ³ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1; ⁴ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контактные данные: Татьяна Сергеевна Бельшева klinderma@bk.ru

Синдром Пейтца–Егерса (СПЕ) является редким наследственным заболеванием (генодерматозом) с аутомно-доминантным типом наследования, обусловленным мутациями в гене *STK11*. В статье описан алгоритм диагностики СПЕ у детей на примере клинического случая. У пациентки 5 лет с характерной для СПЕ пигментацией слизистой в области губ, не имеющей отягощенного семейного анамнеза, проведено генетическое тестирование и выявлена мутация *de novo* в гене *STK11* (с.543C>G, р.N181K). С учетом возможного полипоза при СПЕ выполнено эндоскопическое обследование желудочно-кишечного тракта, при котором обнаружены полипы желудка, в том числе множественные гамартомные полипы, что полностью соответствует клиническим критериям заболевания.

Представленный клинический пример свидетельствует о необходимости коллегиального наблюдения больных с СПЕ с привлечением дерматолога, генетика, врача эндоскопической диагностики, детского онколога (в том числе в связи с высоким риском развития злокачественных новообразований по мере взросления ребенка).

Ключевые слова: синдром Пейтца–Егерса, полипы, гиперпигментация, диагностика

Для цитирования: Бельшева Т.С., Наседкина Т.В., Валиев Т.Т., Матинян Н.В., Малихова О.А., Семенова В.В., Козлова В.М., Казубская Т.П., Вишневская Я.В., Михайлова С.Н., Варфоломеева С.Р. Синдром Пейтца–Егерса: мультидисциплинарный подход в диагностике на примере клинического случая. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021;8(4):95–102.

Peutz–Jeghers syndrome: a multidisciplinary approach to diagnosis based on a clinical case

T.S. Belysheva¹, T.V. Nasedkina^{2,3}, T.T. Valiev^{1,4}, N.V. Matinyan¹, O.A. Malikhova^{1,4}, V.V. Semenova¹⁻³, V.M. Kozlova¹, T.P. Kazubskaya¹, Ya.V. Vishnevskaya¹, S.N. Mikhailova¹, S.R. Varfolomeeva¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

²Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32 Vavilova St., Moscow, 119991, GSP-1, Russia;

³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia; ⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Peutz–Jeghers syndrome (PJS) is a rare autosomal dominant disease (genodermatosis) caused by germline mutations in *STK11* gene. The article describes an algorithm for PJS diagnostics in children using a clinical case as an example. A 5-year-old female patient without any family history underwent a genetic testing because of the buccal mucosa pigmentation, which is the one of the major signs of PJS. *De novo* mutation in the *STK11* gene was found (c.543C>G, p.N181K). Taking into account the high risk of polyposis in PJS, an endoscopic examination of the gastrointestinal tract was performed. Gastric polyps were found, including multiple hamartoma polyps, which fully met the clinical criteria of the disease.

The reported case shows an importance of multidisciplinary approach to PJS management. Multidisciplinary team should include dermatologist, clinical geneticist, endoscopist, and pediatric oncologist due to the high risk of developing malignancies as the child grows older.

Key words: Peutz–Jeghers syndrome, polyposis, hyperpigmentation, diagnostics

For citation: Belysheva T.S., Nasedkina T.V., Valiev T.T., Matinyan N.V., Malikhova O.A., Semenova V.V., Kozlova V.M., Kazubskaya T.P., Vishnevskaya Ya.V., Mikhailova S.N., Varfolomeeva S.R. Peutz–Jeghers syndrome: a multidisciplinary approach to diagnosis based on a clinical case. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;8(4):95–102.

Информация об авторах

Т.С. Бельшева: д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

Т.В. Наседкина: д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, ведущий научный сотрудник НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: tanased06@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>, SPIN-код: 3741-8214

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Н.В. Матинян: д.м.н., заведующая отделением анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-код: 9829-6657

О.А. Малихова: д.м.н., заведующая отделом эндоскопии НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины РМАНПО, e-mail: malikhova@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>

В.В. Семенова: врач-генетик НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, аспирант лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, врач-генетик НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: sulphuridum@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>, SPIN-код: 9014-2847

В.М. Козлова: врач-генетик научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: valentina-mk2011@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>

Т.П. Казубская: старший научный сотрудник лаборатории клинической цитологии отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: oncogen5@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5856-0017>, SPIN-код: 5224-5820

Я.В. Вишневская: к.м.н., врач патологоанатомического отделения НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: yana_vishn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4066-179X>

С.Н. Михайлова: к.м.н., заведующая научно-консультативным отделением НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: astra-sn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Information about the authors

T.S. Belysheva: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Scientific Advisory Division Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

T.V. Nasedkina: Dr. of Sci. (Biol.), Leading Researcher Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Leading Researcher Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: tanased06@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>, SPIN-code: 3741-8214

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor at the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

N.V. Matinyan: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology-Resuscitation and Intensive Care Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-code: 9829-6657

O.A. Malikhova: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Endoscopy Department of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine at Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: malikhova@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>

V.V. Semenova: Geneticist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Graduate Student of the Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Geneticist Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sulphuridum@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>, SPIN-code: 9014-2847

V.M. Kozlova: Geneticist of the Scientific Advisory Department Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: valentina-mk2011@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>

T.P. Kazubskaya: Senior Researcher Laboratory of Clinical Cytology Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: oncogen5@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5856-0017>, SPIN-code: 5224-5820

Ya.V. Vishnevskaya: Cand. of Sci. (Med.), Pathologist Pathology Department Research Institute of Clinical Oncology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yana_vishn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4066-179X>

S.N. Mikhailova: Cand. of Sci. (Med.), Head of Scientific Advisory Division Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: astra-sn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

Т.С. Бельшева, Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи

Т.В. Наседкина: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, составление резюме

Н.В. Матинян: обработка научного материала

О.А. Малихова: сбор и обработка научного материала, написание текста статьи

В.В. Семенова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, проведение молекулярно-генетического исследования

В.М. Козлова, Т.П. Казубская: обзор публикаций по теме статьи

Я.В. Вишневская: проведение гистологического исследования

С.Н. Михайлова, С.Р. Варфоломеева: научное редактирование статьи

Authors' contributions

T.S. Belysheva, T.T. Valiev: development of the concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text of the article

T.V. Nasedkina: development of the concept and design of the study, collection and processing of material, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, composing a resume

N.V. Matinyan: processing of scientific material

O.A. Malikhova: collection and processing of scientific material, writing the text of the article

V.V. Semenova: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, conducting molecular genetics research

V.M. Kozlova, T.P. Kazubskaya: review of publications on the topic of the article

Ya.V. Vishnevskaya: conducting a histological examination

S.N. Mikhailova, S.R. Varfolomeeva: scientific edition of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Генетические основы синдрома Пейтца-Егерса

Синдром Пейтца-Егерса (СПЕ) (синоним — перифрициальный лентигиноз) — редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, для которого характерно нарушение пигментации кожи и слизистых, образование гамартомных полипов желудочно-кишечного (ЖКТ), дыхательного и мочеполового трактов, повышенный риск развития онкологических заболеваний в течение жизни. Согласно данным литературы, СПЕ встречается с частотой 1 случай на 50 000–200 000 новорожденных [1]. Развитие СПЕ связано с наличием патогенных мутаций в гене *STK11* (прежнее название — *LKB1*), который расположен на хромосоме 19p13.3 и состоит из 10 экзонов, 9 из которых кодируют серин-треонин киназу, состоящую из 433 аминокислот [2]. Потеря функции *STK11* приводит к нарушению полярности клеток, активирует эпителиально-мезенхимальный переход, нарушает процессы апоптоза, ангиогенеза и нормального прохождения клеточного цикла, что в конечном итоге ведет к накоплению вторичных изменений в эпителии кишечника и формированию гамартомных полипов [3]. Согласно данным литературы, патогенные мутации в гене *STK11* обнаруживают у 75–94 % пациентов с клинической картиной СПЕ. В 64 % случаев встречаются точечные мутации, в 30 % — крупные делеции [4]. Около 55 % больных не имеют отягощенного семейного анамнеза, в связи с чем можно предположить, что в половине случаев образование мутаций в гене *STK11* происходит *de novo* [5].

Клинические проявления

К основным клиническим проявлениям СПЕ относят нарушение пигментации кожи и слизистых, полипоз ЖКТ, дыхательного и мочеполового трактов и повышенный риск развития онкологических заболеваний.

Наиболее широко используемые диагностические критерии СПЕ, основанные на клинических признаках, представлены в табл. 1.

Нарушение пигментации кожи и слизистых

Как правило, признаки нарушения пигментации при СПЕ проявляются в младенчестве или раннем детском возрасте и характеризуются наличием пигментных пятен — лентиги. Лентиги локализуются на красной кайме губ, особенно на нижней (94 % пациентов), слизистой оболочке полости рта, на коже вокруг рта, щек (66 %), кистей и стоп (74 % и 64 % соответственно). Размер пятен, как правило, составляет от 1 до 5 мм, они имеют круглую или овальную форму и окраску от темно-коричневой до синевато-коричневой. В ряде случаев пигментные пятна встречаются также на гениталиях, в перианальной области, на коже век и слизистой конъюнктивы [10–12].

Таблица 1. Клинические критерии в диагностике СПЕ [6]

Table 1. Diagnostic criteria of PJS [6]

Критерии Tomlinson, Houlston [7] <i>Tomlinson, Houlston criteria [7]</i>
1. Два и более СПЕ-ассоциированных полипов в ЖКТ или <i>Two or more PJS-associated gastrointestinal polyps or</i>
2. Один СПЕ-ассоциированный полип в ЖКТ в сочетании с классической СПЕ-пигментацией или отягощенным семейным анамнезом <i>One PJS-associated gastrointestinal polyp with either classical PJS pigmentation or a positive family history of PJS</i>
Критерии Всемирной организации здравоохранения, 2000 [8] <i>WHO criteria, 2000 [8]</i>
А: Наличие в семье случаев СПЕ и <i>Positive family history of PJS and</i>
1. Любое количество гистологически верифицированных полипов или <i>Any number of histologically confirmed polyps or</i>
2. Характерная для СПЕ пигментация кожи и слизистых <i>Pigmentation of skin and mucous membranes characteristic of PJS</i>
Б: Отсутствие семейного анамнеза СПЕ и <i>No family history of PJS and</i>
1. Не менее 3 гистологически верифицированных полипов или <i>3 histologically confirmed PJS polyps or</i>
2. Любое количество полипов и характерная для СПЕ пигментация <i>Any number of histologically confirmed polyps and specific skin and mucous membranes characteristic of PJS</i>
Критерии Beggs et al., 2010 [9] <i>Beggs et al. criteria, 2010 [9]</i>
1. Два и более гистологически верифицированных полипа или <i>Two or more histologically confirmed PJS polyps or</i>
2. Любое количество полипов при наличии у пациента близких родственников с СПЕ или <i>Any number of PJS polyps in an individual who has a family history of PJS in close relatives or</i>
3. Характерная для СПЕ пигментация у пациента при наличии близких родственников с СПЕ или <i>Specific skin and mucous membranes characteristic of PJS in a patient who has a positive family history of PJS in close relatives or</i>
4. Любое количество полипов при наличии у пациента характерной для СПЕ пигментации <i>Any number of PJS polyps in an individual who has specific skin and mucous membranes characteristic of PJS</i>

Гистологически кожные проявления СПЕ характеризуются увеличением количества пигмента меланина в клетках базального слоя эпидермиса, которое сопровождается увеличением числа меланоцитов. В верхних отделах дермы визуализируются меланофаги в большом количестве, иногда меланин располагается внеклеточно [13].

Дифференциальный диагноз у детей с СПЕ проводят с синдромом LEOPARD, наследственными формами лентигиноза, в старшей возрастной группе — с синдромом Ложье–Хунцикера (Laugier–Hunziker syndrome, LHS), для которого не характерно образование полипов кишечника [14, 15].

Полипы

При СПЕ полипы ЖКТ обнаруживаются у большинства пациентов. Они образуются в первой декаде жизни, в 33 % случаев их обнаруживают в возрасте до 10 лет, у 50–60 % больных — до 20 лет [12]. Чаще всего они локализируются в тонкой и толстой кишке (64 % пациентов), также встречаются в желудке и прямой кишке (49 % и 32 % соответственно) [16, 17]. Как правило, полипы расположены группами, их размер может варьировать от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. У детей полипоз кишечника может проявляться такими неспецифическими симптомами, как анемия, наличие крови в кале, признаками мальабсорбции [18]. Нередко манифестация СПЕ связана с клинической картиной острой кишечной непроходимости, желудочно-кишечного кровотечения. Риск развития тонкокишечной непроходимости у детей до 18 лет при СПЕ составляет 68 % [19]. В течение жизни полипы могут малигнизироваться. Пациентам с установленным диагнозом СПЕ рекомендовано регулярное наблюдение с применением эндоскопических методов визуализации ЖКТ, начиная с возраста 8 лет [9].

Риск онкологических заболеваний

Согласно данным литературы, при СПЕ риск развития злокачественных новообразований (ЗНО) в течение жизни составляет 55–85 % [20, 21]. Чаще всего у пациентов с СПЕ развивается колоректальный рак, кумулятивный риск к возрасту 60 лет составляет 28 % [22]. Повышен риск рака пищевода, желудка, поджелудочной железы, тонкого кишечника. Помимо того, отмечается повышение риска развития ЗНО внекишечной локализации. Так, риск рака молочных желез равен таковому у носителей патогенных мутаций в генах *BRCA1/2* и является крайне высоким. Описаны случаи рака легких, яичников, матки, яичек [23, 24].

Клинический случай

Пациентка Ц., 5 лет, обратилась в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 16 августа 2021 г. по поводу пигментных пятен в области красной каймы и слизистой нижней губы. Со слов матери пациентки, пятна появились в возрасте 2 лет, со временем их количество увеличилось.

При визуальном осмотре на красной кайме и слизистой нижней губы визуализировались множественные темно-коричневые пятна округлой и овальной формы, диаметром от 2 до 5 мм. Аналогичное солитарное пятно на красной кайме верхней губы, также единичное пятно серого цвета определялось в области межзубного десневого сосочка — между первым и вторым молочными резцами слева по нижнему зубному ряду (рис. 1). При дерматоскопическом исследовании лентигиноза отмечалась монохромность — линии и точки коричневого цвета, симметричность — пятна имеют однотипное распределение пигмента и дерматоскопических структур (рис. 2).



Рис. 1. Пациентка Ц. с СПЕ: множественные лентигио в области красной каймы и слизистой оболочки нижней губы (а), единичное лентигио в области межзубного десневого сосочка — между первым и вторым молочными резцами слева по нижнему зубному ряду, солитарное лентигио красной каймы верхней губы (б)

Fig. 1. Patient C. with PJS: multiple lentiginos in the area of the vermillion border and the mucous membrane of the lower lip (a), a single lentiginos in the area of the interdental gingival papilla — between the first and second milk incisors on the left along the lower jaw, solitary lentiginos of the vermillion border of the upper lip (b)

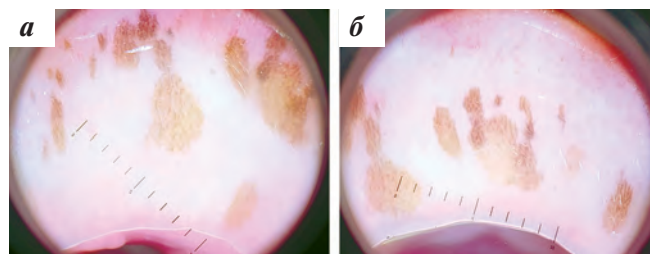


Рис. 2. Дерматоскопическая картина лентигиноза области красной каймы и слизистой оболочки нижней губы у пациентки Ц. с СПЕ, × 10

Fig. 2. Dermatoscopic picture of lentiginosis of the area of the vermillion border and the mucous membrane of the lower lip in patient C. with PJS, × 10

Психомоторное и физическое развитие ребенка соответствовало норме, половые органы сформированы по женскому типу, грубых пороков развития не выявлено.

Общее состояние было относительно удовлетворительным, температура тела нормальная. Периферические лимфатические узлы при осмотре и пальпации не увеличены. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хорошо проводилось во все отделы, хрипов не было. Тоны сердца ясные, ритмичные, гемодинамика стабильная. Живот симметричен, участвовал в дыхании, мягкий, безболезненный при поверхностной и глубокой пальпации. Физиологические отправления в норме.

Клиническая картина, отмеченная на дерматоонкологическом приеме, послужила поводом заподозрить у ребенка СПЕ. Пациентка проконсультирована врачом-генетиком, назначено молекулярно-генетическое исследование. Оно проводилось путем секвенирования панели 415 генов, ассоциированных с известными онкологическими синдромами, методом секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS) на приборе NextSeq500 (Illumina, США). Выявлена герминальная мутация в гетерозиготном состоянии в гене *STK11* (с.543C>G, p.Asn181Lys, rs730881973), ранее описанная в литературных источниках как вероятно патогенный или патогенный вариант у пациентов с СПЕ [25, 26].

Проведен сегрегационный анализ — исследование образцов периферической крови пациентки, матери, отца и двух сибсов на предмет наличия выявленной мутации в гене *STK11* методом секвенирования по

Сэнгеру. Подтверждено наличие данной мутации у пациентки, в то время как ни у кого из родственников она не выявлена. Это доказывает происхождение мутации *de novo* и может служить подтверждением предварительного диагноза. Поскольку родители не являются носителями мутации, риск рождения второго больного ребенка в семье является минимальным.

С учетом высокого риска полипоза ЖКТ выполнено обследование в объеме эзофагогастродуоденоскопии с гистологическим исследованием, ректосигмоколоноскопии. По данным эзофагогастродуоденоскопии — выявлены эпителиальные образования тела желудка (рис. 3). Антральный эрозивный гастрит. Единичное эпителиальное образование двенадцатиперстной кишки. По данным ректосигмоколоноскопии при осмотре толстой кишки органической патологии не выявлено.

При гистологическом исследовании гастробиоптата определялись множественные мелкие (1–3 мм) гамартомные полипы желудка, при микроскопии представленные гиперплазированными участками железистого эпителия с преобладанием тубулярных желез разного размера из высоких цилиндрических клеток, характерных для покровно-ямочного эпителия, а также единичных криптоскопических структур. Ядерная атипия и митозы отсутствовали. В строме — очаговая умеренно выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация, небольшие очаговые скопления липобластов (рис. 4).

Обсуждение

Представленный в данной статье клинический случай демонстрирует, насколько важным является тщательный анализ дерматологических признаков, ассоциированных с генетическими синдромами, поскольку они могут являться первым заметным симптомом заболевания. При наличии клинических симптомов СПЕ мутации в гене *STK11* выявляют в 60–100 % случаев [5]. Отсутствие патогенных вариантов *STK11* у пациентов при выраженных клинических проявлениях связывают с генетической гете-

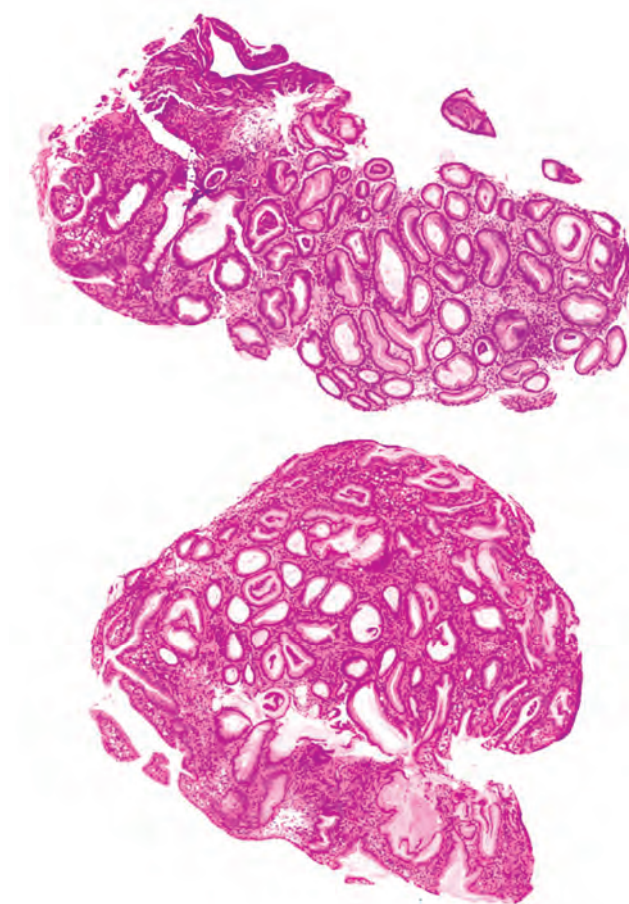


Рис. 4. Гистологический препарат гастробиоптата: множественные мелкие (1–3 мм) гамартомные полипы желудка. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$

Fig. 4. Histological preparation of gastrobiopsy specimen: multiple small (1–3 mm) hamartoma polyps of the stomach. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 20$

рогенностью, наличием мутаций в некодирующих областях генома или мозаицизмом [27].

Поскольку ген *STK11* является на сегодняшний день единственным известным геном, ассоцииро-

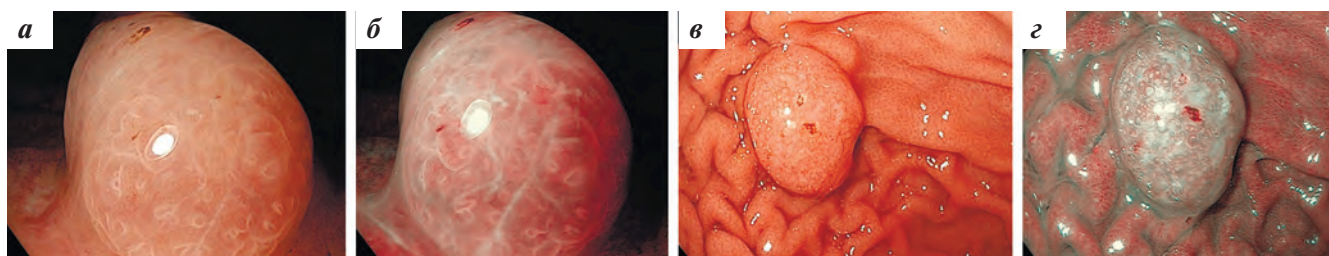


Рис. 3. Гиперпластический полип верхней трети тела желудка: а — осмотр в белом свете, $\times 115$. Отмечается крупнозвездчатая форма желудочных ямок, характерная для гиперпластических изменений слизистой оболочки желудка. Размер полипа около 1,0 см; б — осмотр в узкоспектральном режиме, $\times 115$. Крупнозвездчатая форма желудочных ямок, характерная для гиперпластических изменений слизистой оболочки желудка, различима четче при осмотре в узком спектре света; в — образование располагается ближе к передней стенке желудка по большей кривизне, осмотр в белом свете без увеличения. Полип на широком основании размером около 1,8 см в диаметре; г — образование располагается ближе к передней стенке желудка по большей кривизне, осмотр в узкоспектральном режиме без увеличения. Полип на широком основании размером около 1,8 см в диаметре

Fig. 3. Hyperplastic polyp of the upper third of the body of the stomach: a — examination in white light, $\times 115$. There is a coarse-stellate shape of the gastric fossae, characteristic of hyperplastic changes in the gastric mucosa. The size of the polyp is about 1.0 cm; б — examination in a narrow-spectrum mode, $\times 115$. The large-stellate shape of the gastric pits, characteristic of hyperplastic changes in the gastric mucosa, is more distinct when viewed in a narrow spectrum of light; в — the formation is located closer to the anterior wall of the stomach along the greater curvature, examination in white light without magnification. Polyp on a broad base, about 1.8 cm in diameter; г — the formation is located closer to the anterior wall of the stomach along the greater curvature, examination in a narrow-spectrum mode without magnification. A polyp on a broad base, about 1.8 cm in diameter

ванным с СПЕ, все большее внимание при постановке диагноза уделяется генетическому скринингу даже в тех случаях, когда нет полного соответствия клиническим критериям заболевания. Согласно рекомендациям Рабочей группы по полипозу Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Polyposis Working Group), генетическое исследование проводится у детей и подростков при наличии пигментных пятен на губах и слизистых оболочках, позволяющих заподозрить СПЕ [28]. Алгоритм по ведению пациента с характерной пигментацией СПЕ представлен на рис. 5.

В разработанном алгоритме генетическому тестированию отводится важная роль в диагностике СПЕ, однако в случае, если мутация не обнаружена, предлагается тем не менее провести диагностическое исследование ЖКТ для подтверждения или исключения диагноза, исходя из клинических критериев. На сегодняшний день нет данных, насколько велик риск обнаружить у ребенка СПЕ при наличии только пигментации кожи и слизистых оболочек, этот признак не является патогномоничным для СПЕ и встречается также при синдроме Карни (Карнея) (complex Carney) [29] и синдроме LEOPARD [14]. Тем не менее наличие этого признака является важным и достаточным основанием для дальнейшего обследования пациента.

Именно такой подход был использован при консультировании ребенка в описанном клиническом случае, а проведенный генетический анализ позволил установить точный диагноз по наличию патогенного варианта в гене *STK11*. Дополнительное обследование пациента было выполнено уже исходя из этого диагноза. При подтвержденном СПЕ рекомендуется проводить как можно более раннее исследование состояния ЖКТ (не позднее возраста 8 лет), даже при отсутствии клинических проявлений в виде ректальных кровотечений и болей. В дальнейшем они должны повторяться каждые 6 мес – 3 года с учетом клинических и эндоскопических проявлений заболевания. Перечень исследований, необходимых при наблюдении лиц с СПЕ, представлен в табл. 2.

Следует иметь в виду, что инвагинация тонкого кишечника и кишечная непроходимость, обусловленные полипозом, являются одним из наиболее частых и серьезных осложнений при СПЕ в детском возрасте. В представленном случае у пациента были выявлены единичные гиперпластические и множественные мелкие гамартомные полипы желудка, что полностью соответствует клиническим диагностическим критериям СПЕ. При дальнейшем ведении больного необходимо учитывать данное генетическое заболевание и риски развития возможных осложнений, в том числе и ЗНО [6, 9, 28].

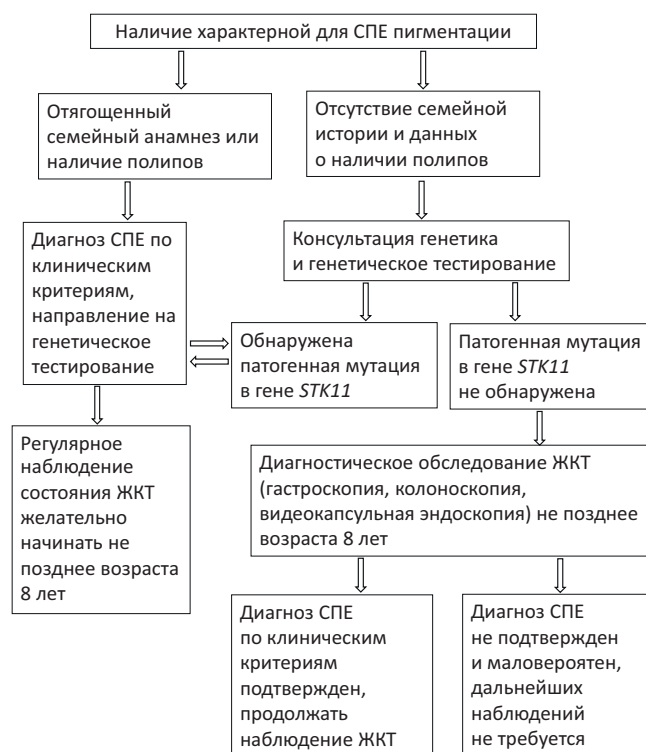


Рис. 5. Алгоритм ведения пациента с пигментацией слизистых оболочек при подозрении на СПЕ [29]

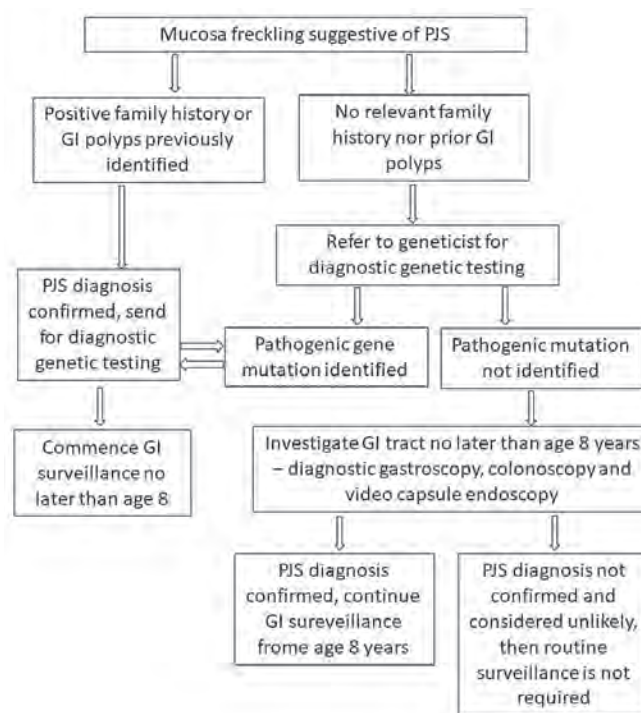


Fig. 5. Management of a child with mucosal freckling suggestive of PJS (GI – gastrointestinal) [29]

Таблица 2. Рекомендации по наблюдению больных с СПЕ в зависимости от пола и с учетом риска развития ЗНО (Giardiello F.M., Trimboth J.D., 2006 с дополнениями Валиева Т.Т., Бельшевой Т.С., Малиховой О.А., 2021)

Table 2. Recommendations for the observation of patients with PJS depending on gender and taking into account the risk of developing cancer (Giardiello F.M., Trimboth J.D., 2006 with additions Valiev T.T., Belysheva T.S., Malikhova O.A., 2021)

Возраст, годы Age, years	Пол Gender	
	мужской male	женский female
0–12	Ежегодный осмотр, сбор анамнеза, общий анализ крови <i>History and physical examination with routine blood tests annually</i>	
	Осмотр и ультразвуковое исследование (УЗИ) яичек 1 раз в 2 года (при наличии клинических показаний — чаще) <i>Examination and ultrasound of the testicles every two years (more often in the presence of clinical symptoms)</i>	—
5–8	Эзофагогастродуоденоскопия, ректосигмоколоноскопия: - при отсутствии полипов повторять исследование каждые 2–3 года - при обнаружении полипов повторять исследование каждые 6 мес - при отсутствии полипов, но генетическом подтверждении СПЕ повторять исследование каждые 1–2 года <i>Esofagogastrroduodenoscopy, rectosigmoidoscopy: - if polyps are not found, continue every 2–3 years - if polyps are found, continue every 6 months - if polyps are not found, but molecular diagnosis is confirmed, continue every 1–2 years</i>	
	Ежегодный осмотр, сбор анамнеза, общий анализ крови <i>History and physical examination with routine blood tests annually</i>	
13–18	Осмотр и УЗИ яичек 1 раз в 2 года (при наличии клинических показаний — чаще) <i>Examination and ultrasound of the testicles every two years (more often in the presence of clinical symptoms)</i>	Осмотр и пальпация молочных желез; осмотр врача-гинеколога 1 раз в год <i>Examination and palpation of the mammary glands; examination by a gynecologist once a year</i>
	Ежегодный осмотр, сбор анамнеза, общий анализ крови <i>History and physical examination with routine blood tests annually</i>	
19–21	Осмотр и УЗИ яичек 1 раз в 2 года (при наличии клинических показаний — чаще) <i>Examination and ultrasound of the testicles every two years (more often in the presence of clinical symptoms)</i>	УЗИ женских половых органов, УЗИ органов малого таза 1 раз в год <i>Ultrasound of female genital organs, ultrasound of the pelvic organs once a year</i>
	Ежегодный осмотр, сбор анамнеза, общий анализ крови. Эзофагогастродуоденоскопия, ректосигмоколоноскопия. При отсутствии полипов необходимо повторять исследование каждые 1–2 года. При обнаружении полипов — каждые 6 мес. <i>History and physical examination with routine blood tests annually. Esofagogastrroduodenoscopy, rectosigmoidoscopy. In the absence of polyps, the study should be repeated every 1–2 years. If polyps are found, every 6 months. Ultrasound, computed and magnetic resonance imaging according to indications</i>	
Старше 21 Over 21 years old	Исследование крови на определение маркера СА 19-9 <i>Serum CA 19-9</i>	УЗИ женских половых органов, УЗИ органов малого таза, маммография 1 раз в год. Исследование крови на определение маркеров СА 19-9, СА-125 1 раз в год <i>Ultrasound of female genital organs, ultrasound of the pelvic organs, mammography once a year. Blood test for the determination of markers CA 19-9, CA-125 once a year</i>

Примечание. По показаниям возможно расширение спектра инструментальных и лабораторных обследований.

Note. According to the indications, it is possible to expand the range of instrumental and laboratory examinations.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schreibman I.R., Baker M., Amos C., McGarrity T.J. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(2):476–90. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40237.x. PMID: 15667510.
- Hemminki A., Markie D., Tomlinson I., Avizienyte E., Roth S., Loukola A., Bignell G., Warren W., Aminoff M., Höglund P., Järvinen H., Kristo P., Pelin K., Ridanpää M., Salovaara R., Toro T., Bodmer W., Olschwang S., Olsen A.S., Stratton M.R., de la Chapelle A., Aaltonen L.A. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz–Jeghers syndrome. *Nature.* 1998;391(6663):184–7. doi: 10.1038/34432. PMID: 9428765.
- Altamish M., Dahiya R., Singh A.K., Mishra A., Aljabali A.A.A., Satija S., Mehta M., Dureja H., Prasher P., Negi P., Kapoor D.N., Goyal R., Tambuwala M.M., Chellappan D.K., Dua K., Gupta G. Role of the Serine/Threonine Kinase 11 (*STK11*) or Liver Kinase B1 (*LKB1*) Gene in Peutz–Jeghers Syndrome. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2020;30(3):245–52. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2020033451. PMID: 32749111.
- Aretz S., Stienen D., Uhlhaas S., Loff S., Back W., Pagenstecher C., McLeod D.R., Graham G.E., Mangold E., Santer R., Propping P., Friedl W. High proportion of large genomic *STK11* deletions in Peutz–Jeghers syndrome. *Hum Mutat.* 2005;26(6):513–9. doi: 10.1002/humu.20253. PMID: 16287113.
- Zhao H.M., Yang Y.J., Duan J.Q., Ouyang H.J., Liu L., Yi L.C., Xiao Z.H., Zheng Y., Peng L., Attard T.M., Li D.Y., You J.Y. Clinical and Genetic Study of Children With Peutz–Jeghers Syndrome Identifies a High Frequency of *STK11* De Novo Mutation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(2):199–206. doi: 10.1097/MPG.0000000000002166. PMID: 30334930.

6. Wagner A., Aretz S., Auranen A., Bruno M.J., Cavestro G.M., Crosbie E.J., Goverde A., Jelsig A.M., Latchford A., Leerdam M.E.V., Lepisto A., Puzzone M., Winship I., Zuber V., Möslin G. The Management of Peutz–Jeghers Syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. *J Clin Med*. 2021;10(3):473. doi: 10.3390/jcm10030473. PMID: 33513864.
7. Tomlinson I.P., Houlston R.S. Peutz–Jeghers syndrome. *J Med Genet*. 1997;34(12):1007–11. doi: 10.1136/jmg.34.12.1007. PMID: 9429144.
8. Aaltonen L.A., Jarvinen H., Gruber S.B., Billaud M., Jass J.R. Tumours of the small intestine: Peutz–Jeghers syndrome. In *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics. Tumours of the Digestive System*. IARC Press: Lyon, France, 2000.
9. Beggs A.D., Latchford A.R., Vasen H.F., Moslein G., Alonso A., Aretz S., Bertario L., Blanco I., Bülow S., Burn J., Capella G., Colas C., Friedl W., Möller P., Hes F.J., Järvinen H., Mecklin J.P., Nagengast F.M., Parc Y., Phillips R.K., Hyer W., Ponz de Leon M., Renkonen-Sinisalo L., Sampson J.R., Stormorken A., Tejpar S., Thomas H.J., Wijnen J.T., Clark S.K., Hodgson S.V. Peutz–Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010;59(7):975–86. doi: 10.1136/gut.2009.198499. PMID: 20581245.
10. McGarrity T.J., Amos C. Peutz–Jeghers syndrome: clinicopathology and molecular alterations. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63(18):2135–44. doi: 10.1007/s00018-006-6080-0. PMID: 16952058.
11. Traboulsi E.I., Maumenee I.H. Periorbital pigmentation in the Peutz–Jeghers syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1986;102(1):126–7. doi: 10.1016/0002-9394(86)90229-1. PMID: 3728618.
12. Jeghers H., McKusick V.A., Katz K.H. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits; a syndrome of diagnostic significance. *N Engl J Med*. 1949;241(26):1031–6. doi: 10.1056/NEJM194912292412601. PMID: 15398245.
13. Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н. Патоморфология болезней кожи: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2003. С. 320. [Tsvetkova G.M., Mordovtseva V.V., Vavilov A.M., Mordovtsev V.N. Pathomorphology of Skin Diseases: A Guide for Physicians. М.: Medicine, 2003. P. 320. (In Russ.)].
14. Sarkozy A., Conti E., Digilio M.C., Marino B., Morini E., Pacileo G., Wilson M., Calabrò R., Pizzuti A., Dallapiccola B. Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentigines LEOPARD syndrome. *J Med Genet*. 2004;41(5):e68. doi: 10.1136/jmg.2003.013466. PMID: 15121796.
15. Lampe A.K., Hampton P.J., Woodford-Richens K., Tomlinson I., Lawrence C.M., Douglas F.S. Laugier–Hunziker syndrome: an important differential diagnosis for Peutz–Jeghers syndrome. *J Med Genet*. 2003;40(6):e77. doi: 10.1136/jmg.40.6.e77. PMID: 12807976.
16. Kopacova M., Tacheci I., Rejchrt S., Bures J. Peutz–Jeghers syndrome: diagnostic and therapeutic approach. *World J Gastroenterol*. 2009;15(43):5397–408. doi: 10.3748/wjg.15.5397. PMID: 19916169.
17. Goldstein S.A., Hoffenberg E.J. Peutz–Jeghers syndrome in childhood: need for updated recommendations? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(2):191–5. doi: 10.1097/MPG.0b013e318271643c. PMID: 23325439.
18. Hinds R., Philp C., Hyer W., Fell J.M. Complications of childhood Peutz–Jeghers syndrome: implications for pediatric screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39(2):219–20. doi: 10.1097/00005176-200408000-00027. PMID: 15269641.
19. van Lier M.G., Mathus-Vliegen E.M., Wagner A., van Leerdam M.E., Kuipers E.J. High cumulative risk of intussusception in patients with Peutz–Jeghers syndrome: time to update surveillance guidelines? *Am J Gastroenterol*. 2011;106(5):940–5. doi: 10.1038/ajg.2010.473.
20. Hearle N., Schumacher V., Menko F.H., Olschwang S., Boardman L.A., Gille J.J., Keller J.J., Westerman A.M., Scott R.J., Lim W., Trimboth J.D., Giardiello F.M., Gruber S.B., Offerhaus G.J., de Rooij F.W., Wilson J.H., Hansmann A., Möslin G., Royer-Pokora B., Vogel T., Phillips R.K., Spigelman A.D., Houlston R.S. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz–Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res*. 2006;12(10):3209–15. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0083. PMID: 16707622.
21. van Lier M.G., Westerman A.M., Wagner A., Looman C.W., Wilson J.H., de Rooij F.W., Lemmens V.E., Kuipers E.J., Mathus-Vliegen E.M., van Leerdam M.E. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz–Jeghers syndrome. *Gut*. 2011;60(2):141–7. doi: 10.1136/gut.2010.223750. PMID: 21205875.
22. Giardiello F.M., Brensinger J.D., Tersmette A.C., Goodman S.N., Petersen G.M., Booker S.V., Cruz-Correa M., Offerhaus J.A. Very high risk of cancer in familial Peutz–Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1447–53. doi: 10.1053/gast.2000.20228. PMID: 11113065.
23. Boardman L.A., Pittelkow M.R., Couch F.J., Schaid D.J., McDonnell S.K., Burgart L.J., Ahlquist D.A., Carney J.A., Schwartz D.I., Thibodeau S.N., Hartmann L.C. Association of Peutz–Jeghers-like mucocutaneous pigmentation with breast and gynecologic carcinomas in women. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(5):293–8. doi: 10.1097/00005792-200009000-00002. PMID: 11039077.
24. Zheng Z., Xu R., Yin J., Cai J., Chen G.Y., Zhang J., Zhang Z.T. Malignant tumors associated with Peutz–Jeghers syndrome: Five cases from a single surgical unit. *World J Clin Cases*. 2020;8(2):264–75. doi: 10.12999/wjcc.v8.i2.264. PMID: 32047774.
25. Ylikorkala A., Avizienyte E., Tomlinson I.P., Tiainen M., Roth S., Loukola A., Hemminki A., Johansson M., Sistonen P., Markie D., Neale K., Phillips R., Zaubner P., Twama T., Sampson J., Järvinen H., Mäkelä T.P., Aaltonen L.A. Mutations and impaired function of *LKB1* in familial and non-familial Peutz–Jeghers syndrome and a sporadic testicular cancer. *Hum Mol Genet*. 1999;8(1):45–51. doi: 10.1093/hmg/8.1.45. PMID: 9887330.
26. Amos C.I., Keitheri-Cheteri M.B., Sabripour M., Wei C., McGarrity T.J., Seldin M.F., Nations L., Lynch P.M., Fidler H.H., Friedman E., Frazier M.L. Genotype-phenotype correlations in Peutz–Jeghers syndrome. *J Med Genet*. 2004;41(5):327–33. doi: 10.1136/jmg.2003.010900. PMID: 15121768.
27. McKay V., Cairns D., Gokhale D., Mountford R., Greenhalgh L. First report of somatic mosaicism for mutations in *STK11* in four patients with Peutz–Jeghers syndrome. *Fam Cancer*. 2016;15(1):57–61. doi: 10.1007/s10689-015-9839-3.
28. Latchford A., Cohen S., Auth M., Scaillon M., Viala J., Daniels R., Talbotec C., Attard T., Durno C., Hyer W. Management of Peutz–Jeghers Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(3):442–52. doi: 10.1097/MPG.0000000000002248. PMID: 30585892.
29. Stratakis C.A., Kirschner L.S., Carney J.A. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4041–6. doi: 10.1210/jcem.86.9.7903. PMID: 11549623.

Статья поступила в редакцию: 28.11.2021. Принята в печать: 05.12.2021.

Article was received by the editorial staff: 28.11.2021. Accepted for publication: 05.12.2021.