

# Familiární adenomatózní polypóza

## Familiární adenomatózní polypóza (OMIM

(<https://www.omim.org/>) 175100 (<https://omim.org/entry/175100>)), zkracováno jako **FAP** případně **FAP1**, je dědičné onemocnění s autosomálně dominantním typem dědičnosti, při kterém dochází k rozvoji stovek až tisíců polypů tlustého střeva, které se bez adekvátní terapie do deseti let prakticky jistě malignizují. Vedle polypů je popisována i řada dalších extraintestinálních manifestací. Molekulárním podkladem je zárodečná mutace v genu APC. Incidence se odhaduje zhruba na 1/10.000, prevalence se v EU odhaduje v rozmezí 1/37.600 až 1/11.300. Na podkladě FAP vzniká asi 1 % kolorektálních karcinomů.



FAP - preparát

## Klinický obraz

V dětství a během dospívání je klinická manifestace neobvyklá. Prvními projevy jsou obvykle až projevy polypózy tlustého střeva, zejména anémie způsobená okultním krvácením. Někdy se mohou objevit jako první nespecifické symptomy jako např. zácpa, průjem, bolesti břicha nebo palpovatelné masy.

## Tlusté střevo

Postižení tlustého střeva dalo základ definici onemocnění, v plně vyvinuté formě jsou v tlustém střevě stovky až tisíce adenomatózních polypů. Tento obraz je v zemích s dobře fungujícím zdravotnictvím k vidění jen zcela výjimečně.

Polypy se začínají vyvíjet bez výraznější symptomatiky již v dětství jako asymptomatické drobné uzlíky ve sliznici, více jich bývá v rektosigmatu. S přibývajícím věkem roste velikost i počet polypů. Do věku 15 let se polypy rozvinou zhruba u 15 % nemocných, do věku 35 let u 95 % nemocných. K malignímu zvratu dochází do 10 let po vzniku polypů.

## Žaludek

Zhruba u 90 % pacientů se objeví polypy z fundálních žlázek. Oproti jejich benigním sporadickým protějškům, tyto polypy mají rysy adenomu a vzácně mohou i malignizovat.

## Duodenum

10 až 20 let po diagnóze kolorektálních polypů se prakticky u všech pacientů objeví adenomatózní polypóza duodena a periampulární oblasti. Odhaduje se, že zhruba 5 % zejména periampulárních polypů během 10 let malignizuje. Jednou z manifestací adenomu ampuly může být i akutní pankreatitida.

## Tenké střevo

Adenomatózní polypy tenkého střeva mohou vznikat, vyskytují se zřejmě zhruba u poloviny pacientů.

## Extraintestinální manifestace

Extraintestinální manifestace jsou zřídka maligní. Objevit se mohou:

- kožní léze: fibromy, lipomy, sebaceózní cysty a epidermoidní cysty,
- nasofaryngeální angiofibromy,
- osteomy,
- kongenitální hypertrofie retinálního pigmentu,
- desmoidní tumor mesenteria.

Malignity, které se mohou objevit v asociaci s FAP, jsou:

- mucinózní adenokarcinom pankreatu,
- hepatoblastom,
- nádory mozku (meduloblastom, zřídka glioblastom),
- nádory štítné žlázy.

## Varianty onemocnění

Onemocnění se může manifestovat v následujících formách, všechny sdílí stejnou mutaci:

- **Atenuovaný FAP** je klinicky mírnější forma onemocnění s menším počtem polypů, vyšším věkem při diagnóze a pozdějším rozvojem malignit.

- **Gardnerův syndrom** je varianta, při kterém klinickému obrazu dominují extraintestinální příznaky.
- **Turcotův syndrom** je geneticky heterogenní skupina syndromu současného výskytu nádorů tlustého střeva a nádorů mozku. Jedna varianta je způsobena zárodečnou mutací genu APC, druhá je způsobena jednou z mutací odpovědných za vznik Lynchova syndromu.
- **Familiární adenomatózní polypóza 2. typu** (OMIM (<https://www.omim.org/>) 608456 (<https://omim.org/entry/608456>)) je autosomálně recesivní choroba spojená s mutací genu MUTYH.

## Molekulární biologie

Molekulární podstatou onemocnění je vrozená mutace tumor supresorového genu APC, u 25–30 % pacientů jde o mutaci de novo, u ostatních jde o rodinný výskyt.

APC je klasický tumor supresorový gen, hraje centrální roli v signalizační kaskádě Wnt. Vlivem APC dochází k degradaci  $\beta$ -catenin v proteazomech a tím k přerušení signalizace.  $\beta$ -catenin je totiž transkripční faktor, který ovlivňuje expresi celé řady genů, v tomto případě zejména c-myc. Ztráta funkce APC vede k vyšší transkripci genů zodpovědných za proliferaci. Ztráta byla popsána jak u FAP, tak i u velké skupiny sporadicky se vyskytujících kolorektálních karcinomů.

FAP je podmíněna celou řadou bodových mutací v genu APC, společným rysem těchto mutací je to, že vedou ke zkrácení proteinu. Mezi místem mutace a klinickou manifestací existuje korelace, ale klinický obraz při téže mutaci se může případ od případu lišit.

## Diagnostika a management

Diagnostika je založena na klinickém obrazu a na rodinné anamnéze, měla by být ověřena genetickým testováním, k rozlišení od ostatních polypóz tlustého střeva přispívá i histopatologické vyšetření polypů. První záchyt je často až ve stádiu kolorektálního karcinomu a vyžaduje komplexní onkologickou terapii. Příbuzní nemocných by měli být vyšetřeni mnohem dříve, před 20. rokem věku. V případě potvrzení diagnózy je indikováno chirurgické řešení, tedy totální koloproktomie s pouchem nebo ileorektoanastomóza.

### Dispenzarizace

- **Dolní GIT** vyžaduje sledování i po chirurgickém výkonu.
- **Horní GIT** riziko malignizace mají zejména polypy duodena, jejich přítomnost pak signalizuje vysoké riziko polypů i jinde v tenkém střevě.
- **Desmoidní tumory** jsou výsledkem vyšší pohotovosti nemocných k nadměrné fibroprodukcii. Screening je obtížný, desmoidy se nacházejí nejčastěji intraabdominálně, v případě podezření je třeba provést vyšetření CT nebo MRI a desmoid verifikovat biopsií.
- **Štítná žláza** by měla být pro výrazně vyšší riziko malignity sledována, doporučuje se vyšetření palpační (zkušeným endokrinologem) nebo ultrazvukové.

Riziko malignity pankreatu a ženských pohlavních orgánů je lehce zvýšené oproti kontrolní populaci.

### Chemoprolaxe

Riziko recidivy střevních polypů i jejich progresu v karcinom snižují COX-2 (celecoxib) inhibitory, proto se doporučuje jejich preventivní podávání po operaci tlustého střeva.

## Prognóza

I po odnětí tlustého střeva mají nemocní rizika dalších komplikací. Nejčastějšími potenciálně letálními komplikacemi jsou karcinom duodena a desmoidní tumor. Vzhledem k tomu, že je odnětí tlustého střeva radikální zásah do fyziologie trávení, mají pacienti vysoké riziko vitamínové a minerální dysbalance.

## Odkazy

### Související články

- Lynchův syndrom
- Polypy tlustého střeva
- Nádory s familiálním výskytem

### Použitá literatura

- HALF, E., D. BERCOVICH a P. ROZEN. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis* [online]. 2009, vol. 4, s. 22, dostupné také z <<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-4-22>>. ISSN 1750-1172.

- TRNA, J., O. STIBŮREK a K. KLÍMOVÁ, et al. Familiární adenomatózní polypóza – doporučení pro screening a dispenzarizaci. *Interní Med* [online]. 2010, vol. 12, no. 3, s. 145-147, dostupné také z <<http://www.internimedica.cz/pdfs/int/2010/03/07.pdf>>. ISSN 1803-5256.