

Familiaris adenomatous polyposis szindróma (FAP) genetikai diverzitása

Dr. Jockers Judit Xenia

Dr. Vojnisek Zsuzsanna

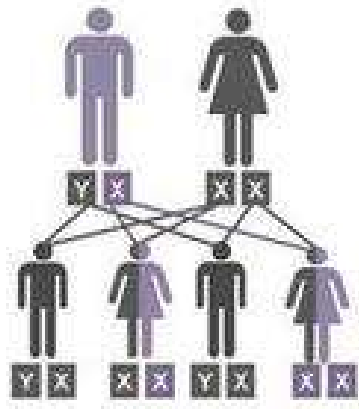
Dr. Garami Miklós

2024. 10.04. MGYGT XIII. Kongresszusa

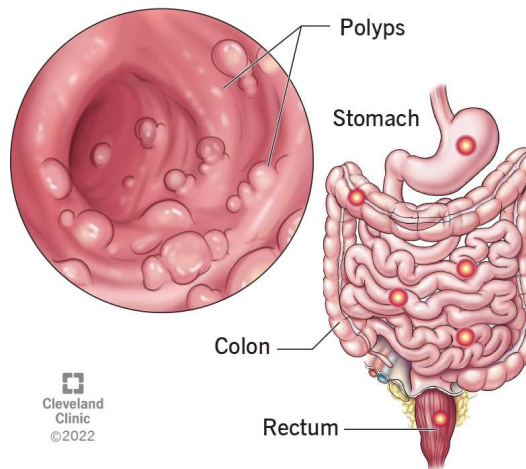


SEMMELWEIS
EGYETEM 1769

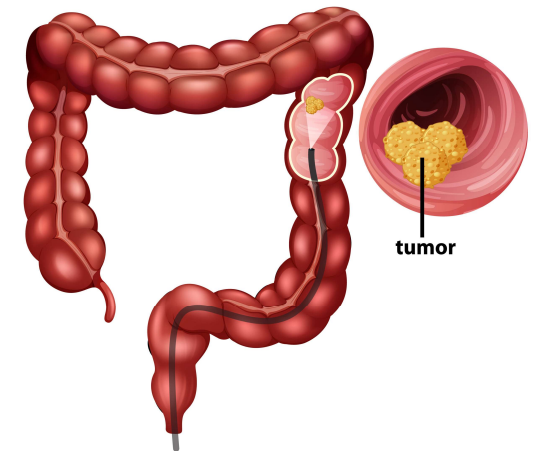
Familiaris Adenomatous Polyposis szindróma:



Ritka öröklődő betegség

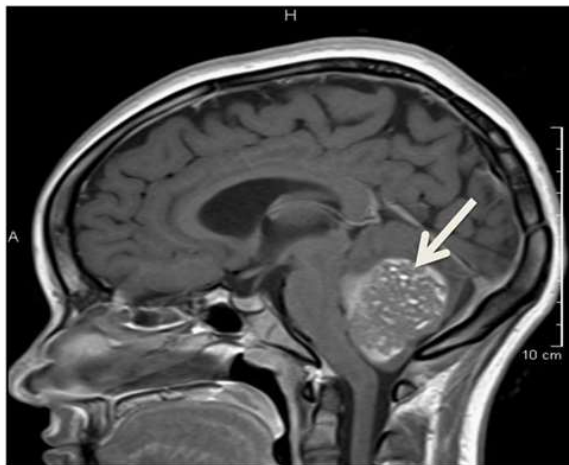
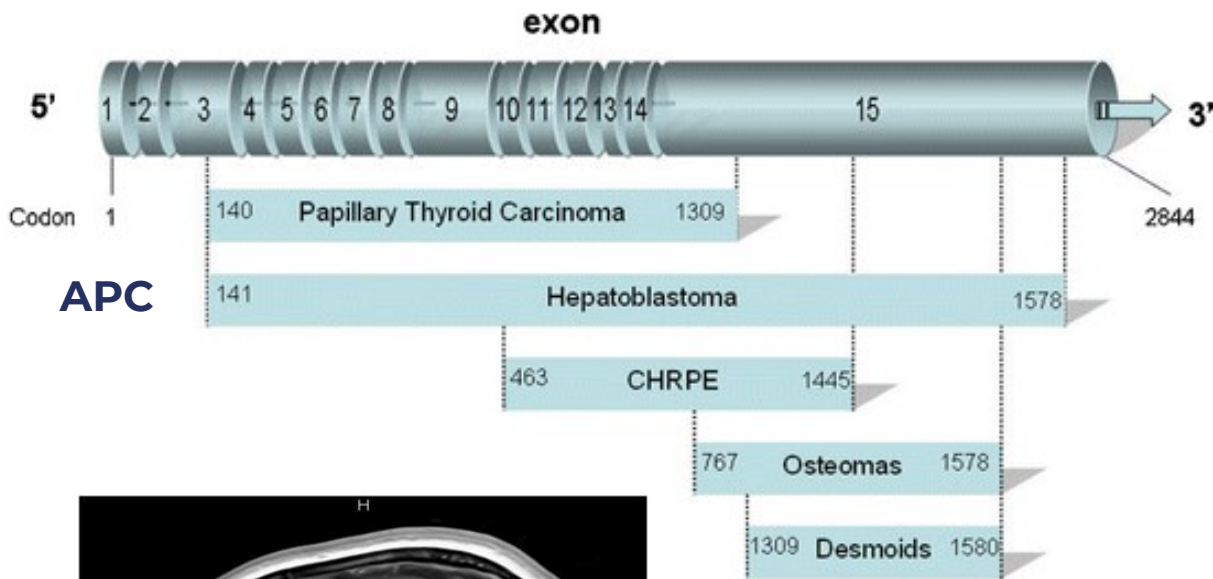


Emésztőrendszer polyposisa



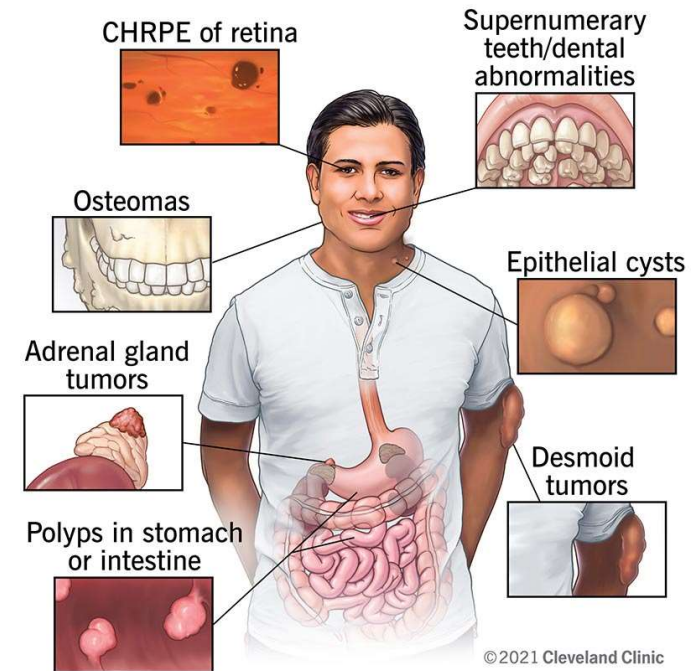
Colorectalis daganathoz vezet

Ennél sokkal több...



Turcot szindróma:

- Polyposis
- Medulloblastoma
- Glioblastoma multiforme
- CHRPE



Gardner szindróma

1. Eset: N.J. (15éves)

- Anamnézis: T1DM
- Családi anamnézis: Pozitív
 - Anyai nagypapánál és édesanyjánál FAP
 - Genetika: **APC gén 1-13. exonjait érintő deléció**



Polypozisra utaló panasz nincs

- 14 éves korban első panendoszkópos vizsgálat:
 - Polyposis szindróma felső gastrointestinalis (**gyomor**) **érintettség**gel. A **sigma érintettsége kifejezett** volt
- Szövettan:
 - A mintában low grade dysplasiát hordozó fundus mirigy polypus szöveti képe látható. A vastagbélből származó minták mindegyikében (II-VI.) mucosalis low grade neoplasia (**low grade dysplasiát mutató tubularis adenoma**) szöveti képe észlelhető. **High grade dysplasia, malignitás nem azonosítható.**
- Egyéb vizsgálatok:
 - Pajzsmirigy UH: neg., TSH, T4: norm., tumormarkerek (AFP, CEA, NSE): norm., osteoma nincs



Hogyan tovább?

2. Eset: K.B. (4éves)

- Anamnézis: negatív
 - Családi anamnézis: pozitív
 - Anyai ágon 2 nagybáty polyposis pozitív, egyikük colon cc.-be exitált
 - Mater: **APC génben p.Arg499Ter patogén mutáció** heterozygota formában.
 - Proctocolectomian esett át
- **FAP**
- Genetikai családszűrés:
 - Kb. ekkor 3 éves – pozitív
 - Gasztroenterológiai gondozásbavétel, hasi UH negatív, széklet vér negatív
 - 5 hónappal később széklet vér pozitivitás

- Panendoszkópia:
 - Gastroszkópia megfelelő anatómiai viszonyok ábrázolódtak, colonoszkópia során a **sigma nyálkahártyáján 1 db kisebb sessilis polypoid képlet**
- Szövettan:
 - mucosalis low grade neoplasia (low grade dysplasiát mutató tubularis adenoma) szöveti képét



Hogyan tovább?

3. Eset: G.K. (16éves)

- 11 éves leánygyermek felvétele obesitás kivizsgálás céljából
 - Fizikális vizsgálat:
 - jobb oldali **maxilla szár szögletében kemény tapintatú terime**
 - Képalkotó:
 - RTG: scleroticus szabálytalan alakú, éles kontúrú növekedés mindkét maxilla szár szögletében
 - MRI: Craniofacialis **osteoma** képe
-  Gyanú: **Gardner szindróma**
- Panendoszkópia:
 - a **vastagbélben 10-15 induló polypoid elváltozás**
 - **Gyomorban** nagyszámú polypoid laesio
 - Kapszula endoszkópia:
 - A **gyomor**, a **duodenum** területén nagyobb számú, **ileumban** és **terminalis ileumban** kisebb számú **elszórt polipusok, polipoid** kezdemények

- Szövettan:
 - I-II. **Adenomatubulare** részletének megfeleltethető szöveti kép. Highgradedysplasia nem látható. III. Alapvetően megtartott gyomornyálkahártya egy pontban kis adenomatosus fókusszal. IV. Alapvetően megtartott oesophagus részlete
- Családi anamnézis: negatív
- Genetikai vizsgálat eredménye:
 - **APC** génben a c.4666dupA mutáció



Diagnózis: **Gardner szindróma**



Hogyan tovább?

Mit mondanak a Guidelineok:



2019



2019



2020



2015

Gastrointestinalis követés

ESPGHAN	ESGE	ASGE & ACG
Colonoscopy: • 12-14 éves kortól • 1-3 évente fenotípustól függően individuális meghatározás alapján • Rectalis vérzés vagy a nyákos széklet esetén bármely életkortól Gastroscopia: • Követés 25 éves kor előtt nem szükséges	Colonoscopy: • 12-14 éves kortól • 1-2 évente • >5mm-es polypok eltávolítása Gastroscopia: • 25 éves kortól • Követés Spigelman score alapján	Colonoscopy: • 10- 12 éves kortól • 1-2 évente Gastroscopia: • 20-25 éves kortól • Spigelmanscore alapján

Spigelman score

Findings at duodenoscopy	1 point	2 points	3 points
Number of adenomas	1 – 4	5 – 20	>20
Size, mm	1 – 4	5 – 10	>10
Histology*	Tubular	Tubulovillous	Villous
Dysplasia*	Low grade	NA	High grade

* Based on pathology obtained for complete endoscopic removal of duodenal polyps or prior pathology results.

Spigelman score	Spigelman stage	Surveillance interval*
0 points	0	5 years
1 – 4 points	I	5 years
5 – 6 points	II	3 years
7 – 8 points	III	1 year
9 – 12 points	IV	6 months, consider (endoscopic or surgical) treatment

* Additional adjustment based on inspection of the ampullary region.

Extraintestinalis manifesztáció szűrés és követés

ESPGHAN	ESGE	ACG
• Szemészeti vizsgálat CHRPE miatt diagnózist követően • Egyéb tumor szűrése nem szükséges kivéve panaszok esetén (Hepatoblastoma, Desmoid tumor, Pajzsmirigy tumor)	-	• Pajzsmirigy UH évente • Hepatoblastoma: • 7éves korig • fél évente alpha-fötóprotein és hasi UH • Desmoid tumor: • Évente alapos fizikális vizsgálat

Desmoid tumor NCCN irányelvek: Hasi MRI-t vagy CT 1–3 évvel a kolektómia után, majd 5–10 éves időközönként megfontolandó, ha a családi anamnézisben tüneti desmoidok szerepelnek, vagy ha arra utaló hasi tünetek jelentkeznek

Terápia: 1. Colectomia 2. Kemoprevenció

ESPHGAN	ESGE	ASGE & ACG
A colectomia időzítését a polipok számától és méretétől függő illetve a vastagbél-adenomák jellemzői határozzák meg, szociális tényezők összefüggésében	A colectomia időzítését a polipok számától és méretétől függő illetve a vastagbél-adenomák jellemzői határozzák meg, szociális tényezők összefüggésében	Az colectomia abszolút malignitás eseté. Relatív indikációi • >6 mm adenoma, • adenomák számának jelentős növekedése és • colon megfelelő felmérésének képtelensége a nagyszámú kis méretű polipok miatt
Nincs szerepe a kemoprevenciós szerek alkalmazásának FAP-ban szenvedő gyermekeknél	-	Kemoprevenció onkológiai javaslat alapján vagy klinikai vizsgálatok keretén belül javasolt

Kemoprevenció - NSAID

Hatás:

- Adenomák kialakulásának késleltetése
- Adenomák kiújulásának megakadályozása colectomiát követően

1. Sulindac:

- Csökkenti a polypok számát és méretét rövid távú vizsgálatok alapján
- Malignus átalakulást nem akadályozza meg, de lassíthatja

2. COX-2-inhibitor

- Csökkenti a polypok számát rövid távon (6hó)
- Cardiotoxicitása hosszú távú használat esetén nem kizárható

➔ Hogyan tovább?

1. Eset: N.J. (15év)	2. Eset: K.B. (4év)	3. Eset G.K. (16év)
– Poz. Családi anamn. – Genetikai vizsg. 14 évesen – Panendoszkópia – Extraintestinalis manif. vizsgálatok	– Poz. Családi anamn. – Genetikai vizsg. 3 évesen!! – Széklet vér poz. Miatt panendoszkópia	– Neg. Családi anamnézis – Osteoma – Súlyos polyposis
“klasszikus” megjelenés Eljárás protokoll szerint: – 1-3 évente colonoscopia – Szemészeti vizsg. – Panaszok esetén egyéb szűrővizsgálat	Protokoll szerint: – Elhamarkodott genetikai vizsgálat – Colonoscopia rectalis vérzés miatt 3 évente?! (illetve panasz esetén) – Extraint. manif. Szűrési – Hepatoblastoma!	Protokoll szerint: – Évente colonoscopia – Nincs protokoll extraintestinalis manifesztáció eljárására Onkológus javaslata: – 3 havonta szűrés extraint. Manif. (hasi és pajzsmirigy UH, osteomák követése)

Jelenlegi protokoll hiányának okai:

- **Változatos megjelenésű, ritka betegség**
- Megjelenése genetikai mutációtól függ
 - jelenleg még nem képezi protokoll részét



JAVASLAT:

- **Egyéni, betegre szabott kezelési stratégia**
- **Genetikai háttérrel és családi megjelenést figyelembe venni**

CÉL: Életminőség javítása, túlélési esély növelése

Köszönöm a figyelmet!



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769