

СИНДРОМ МЬЮИРА-ТОРРЕ

Дивинская Валентина Александровна

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», Симферополь

Балакчина Анна Игоревна

Ассистент, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», Симферополь

anna.balakchina@mail.ru

Баландина Анастасия Геннадьевна

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», Симферополь

anastasya.nazarova-1@yandex.ru

Благовестная Екатерина Игоревна

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», Симферополь

Katy_katy1718@mail.ru

Серёда Елизавета Владимировна

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», Симферополь

liza.sereda.98@mail.ru

Энзель Дарья Анатольевна

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», Симферополь

darya.enzel@yandex.ru

MUIR-TORRE SYNDROME

**V. Divinskaya
A. Balakchina
A. Balandina
E. Blagovestnaya
E. Sereda
D. Enzel**

Summary. Muir-Torre syndrome (SMT) was first described in 1967 by Muir, and in 1968 by Torre. Muir-Torre syndrome is a disease with an autosomal dominant type of inheritance, which is a phenotypic variant of hereditary non-polypous colorectal cancer (HNPCC), also known as Lynch syndrome. The syndrome is caused by mutations in DNA mismatch repair genes, which leads to microsatellite instability. Distinctive features of Muir-Torre syndrome are skin neoplasms and visceral malignant neoplasms, the most common of which is colon carcinoma. The association of mismatch repair gene mutations and visceral malignancies requires earlier and more frequent assessment for malignancy.

Keywords: Muir-Torre syndrome, Lynch syndrome, keratoacanthomas, immunohistochemistry, MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2.

Аннотация. Синдром Мьюира-Торре (СМТ) был впервые описан в 1967 году Мьюиром, а в 1968 году Торре. Синдром Мьюира-Торре это заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, которое является фенотипическим вариантом наследственного неполипозного колоректального рака (HNPCC), также известного как синдром Линча. Синдром вызван мутациями в генах восстановления несоответствия ДНК, что приводит к микросателлитной нестабильности. Отличительными чертами синдрома Мьюира-Торре являются новообразования кожи и висцеральные злокачественные новообразования, наиболее распространенная из которых карцинома толстой кишки. Связь мутаций гена репарации несоответствия и висцеральных злокачественных новообразований требует более ранней и частой оценки на предмет злокачественности.

Ключевые слова: синдром Мьюира-Торре, синдром Линча, кератоакантомы, иммуногистохимия, MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2.

Синдром Мьюира-Торре вызван генетическим дефектом в генах восстановления несоответствия и чаще всего наследуется по аутосомно-доминантному типу. Гены, наиболее часто мутирующие при синдроме Мьюира-Торре, включают MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2. Совсем недавно были описаны некоторые аутосомно-рецессивные случаи синдрома Мьюира-Торре, которые не приводят к микросателлитной нестабильности и обусловлены дефектами в базовом гене эксцизионной репарации, известном как МҮН. По оценкам, на эти случаи приходится примерно 35% случаев синдрома Мьюира-Торре, и они получили название MTS II. Также были описаны спорадические случаи, которые обычно наблюдаются в условиях иммуносупрессии, основными нарушителями которой являются такролимус и циклоспорин [1].

Большинство задокументированных случаев синдрома Мьюира-Торре зафиксировано у пациентов европеоидной расы из развитых стран. Частота встречаемости среди мужчин выше, чем у женщин в соотношении 3:2. Средний возраст начала злокачественных новообразований составляет 53 года, при этом самый ранний зарегистрированный случай заболевания приходится на 23 года, а самый поздний — на 89 лет. Синдром Мьюира-Торре наблюдается у 9,2% пациентов с HNPCC [2].

Как следует из их названия, гены репарации несоответствия продуцируют белки, которые отвечают за исправление ошибок, допущенных во время подбора пар оснований при репликации ДНК. Дефекты в этих генах приводят к увеличению числа неисправленных ошибок, которые вызывают повышенную вероятность возникновения опухолей. Биаллельные дефекты в гене МҮН вызывают аутосомно-рецессивную форму синдрома Мьюира-Торре (MTS II). Функция белка, экспрессируемого этим геном, заключается в восстановлении иссечения основания. Микросателлитная нестабильность не наблюдается в этом подмножестве синдрома Мьюира-Торре [3].

Кожные новообразования, о которых сообщалось при синдроме Мьюира-Торре, включают аденомы сальных желез, эпителиомы сальных желез, карциномы сальных желез, кистозные опухоли сальных желез, базально-клеточные карциномы с дифференцировкой сальных желез и кератоакантомы, обычно демонстрирующие некоторую дифференцировку сальных желез. Аденомы сальных желез являются наиболее распространенными среди этих опухолей. Критерии для постановки диагноза синдрома Мьюира-Торре включают, по крайней мере, одно новообразование сальных желез и, по крайней мере, одну внутреннюю злокачественную опухоль в какой-то момент жизни пациента,

без других причинных факторов, таких как лучевая терапия или иммуносупрессия. Диагноз также может быть поставлен при сочетании множественных кератоакантом, висцеральной злокачественности и семейного анамнеза МТС. Следует отметить, что гиперплазия сальных желез и невус сальных желез Ядассона не считаются признаками синдрома Мьюира-Торре [4].

Аденомы сальных желез представляют собой хорошо разграниченные разрастания, демонстрирующие многочисленные дольки, состоящие из клеток сальных желез, окруженных базалоидными клетками. Разрастание часто внедряется в эпидермис. Количество дифференцированных (сальных) и недифференцированных (базалоидных) клеток примерно одинаково. Описаны три гистологических варианта, включая солидный, кистозный и кератоакантомоподобный. Эпителиомы сальных желез имеют те же архитектурные особенности, что и аденомы сальных желез; однако количество недифференцированных клеток составляет более половины клеток, наблюдаемых при пролиферации. Карциномы сальных желез проявляются пролиферацией базалоидных клеток и клеток сальных желез, расположенных в виде пластинок, и с признаками злокачественности, такими как митотические фигуры, гиперхроматизм, некроз, клеточный плеоморфизм [5].

Кератоакантомы, наблюдаемые при синдроме Мьюира-Торре, не только клинически выглядят как спорадический вариант, но и гистологически выглядят аналогично. Иногда внутри кератоакантомы может наблюдаться некоторая дифференцировка сальных желез. Когда эти признаки видны, их следует рассматривать как маркер синдрома Мьюира-Торре, и следует провести соответствующее тестирование на несоответствие генов репарации [6].

Клиническая картина может отличаться из-за вариабельной экспрессии дефектов в генах восстановления несоответствия, а количество новообразований сальных желез может варьироваться от единичного поражения до сотен. Поражения сальных желез часто проявляются в виде медленно растущих, безболезненных, желтоватого цвета папул или узелков, которые могут иметь или не иметь изъязвления. Наиболее распространенной локализацией является лицо, но на любом участке кожи с сальной железой может развиваться опухоль. Большинство спорадических опухолей сальных желез у пациентов без синдрома Мьюира-Торре наблюдается на носу и веке, и любая опухоль сальных желез ниже шеи должна вызывать подозрение на синдром Мьюира-Торре. Клиническая картина кератоакантом сходна со спорадическим аналогом, и они могут рассматриваться как одиночные поражения или множественные [6].

При обследовании любого пациента с подозрением на наличие синдрома Мьюира-Торре необходимо собрать тщательный анамнез. Хотя наиболее распространенной злокачественной опухолью является карцинома толстой кишки, было описано множество других видов рака, связанных с синдромом Мьюира-Торре, включая злокачественные новообразования, поражающие эндометрий, шейку матки, яичники, молочные железы, тонкую кишку, кости, гепатобилиарные пути, головной мозг, поджелудочную железу, верхние отделы уроэпителиального тракта, кровь (лимфома и лейкемия) и легкие.

Иммуногистохимия (ИГХ) может быть выполнена на новообразованиях сальных желез для выявления дефектов в генах восстановления несоответствия, обычно участвующих в синдроме Мьюира-Торре, и текущие рекомендации рекомендуют этот тест. Однако этот метод не является диагностическим для синдрома Мьюира-Торре, поскольку поступали сообщения о мутациях гена восстановления несоответствия в новообразованиях сальных желез у пациентов, у которых не было дефекта в других клетках в других частях тела. Это открытие позволяет предположить, что дефекты генов были соматическими, а не мутациями зародышевой линии. У этих пациентов более высокий риск развития злокачественных новообразований внутренних органов не наблюдается. Из-за диагностических ограничений ИГХ для синдрома Мьюира-Торре некоторые авторы выступают за тестирование ИГХ на новообразованиях сальных желез на наличие генов восстановления несоответствия в сочетании с получением подробных личных и семейных историй. Если результат ИГХ выявляет мутации гена восстановления несоответствия, тогда требуется генетическое тестирование, прежде чем проводить дальнейшие исследования, такие как скрининговые тесты на злокачественность. Как только диагноз синдрома Мьюира-Торре будет подтвержден генетическим тестированием, следует проводить ежегодные обследования на наличие злокачественных новообразований. У пациентов с синдромом Мьюира-Торре следует применять более низкий порог для биопсии клинически выраженных опухолей сальных желез, поскольку карциномы сальных желез часто изначально проявляются аналогично их доброкачественным аналогам, и это часто приводит к задержке в постановке диагноза. Более низкий порог особенно важен для периокулярных поражений, поскольку это наиболее распространенное место для карциномы сальных желез; однако карциномы сальных желез могут возникать из любой сальной железы [7].

После установления диагноза пациенты с синдромом Мьюира-Торре должны проходить ежегодное обследование на предмет злокачественных новообразо-

ваний внутренних органов и кожи. Следует провести эндоскопию верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Колоноскопию можно начинать уже в 18 лет, в то время как верхняя эндоскопия рекомендуется в возрасте от 25 до 30 лет. Мужчины должны проходить ежегодное обследование яичек и предстательной железы, а женщины должны проходить ежегодное обследование молочных желез и органов малого таза, а также трансвагинальное ультразвуковое исследование и забор эндометрия на предмет подозрительных результатов. Другие потенциально полезные тесты включают рентген грудной клетки, цитологию шейки матки и мочи, уровни карциноэмбрионального антигена, анализ скрытой крови в кале, функциональные тесты печени и общий анализ крови [7].

Кожные проявления синдрома Мьюира-Торре могут быть трудно поддающимися лечению из-за потенциального количества и обезображивания, которые могут вызвать многочисленные новообразования сальных желез. Местное иссечение и криотерапия могут быть выполнены для пациентов, желающих удалить доброкачественные образования. Кератоакантомы также следует лечить консервативно с помощью местного иссечения. Карциномы сальных желез могут давать локальные и отдаленные метастазы, и их следует лечить более агрессивно с помощью широкого локального иссечения с краями 5–6 миллиметров или микрографической хирургии по Моосу. Лучевая терапия также может быть использована, но только в качестве вспомогательной терапии после удаления рецидивирующей карциномы сальных желез или региональных метастазов. Облучение в качестве монотерапии первичной кожной карциномы сальных желез было связано с более высокими показателями смертности и рецидивов. Кроме того, сообщалось, что интерферон-альфа в сочетании с пероральным изотретиноином снижает развитие кожных и висцеральных злокачественных новообразований [8,9].

Дифференциальный диагноз синдрома Мьюира-Торре будет включать другие синдромы, при которых на лице и / или теле появляются множественные кожные папулы и узелки, такие как синдром Каудена, синдром Бирта-Хогга-Дубе, туберозный склероз, синдром Брука-Шпиглера и синдром Горлина. У пациентов с многочисленными кератоакантомами следует учитывать такие синдромы, как генерализованные эруптивные кератоакантомы типа Гржибовского и множественные эруптивные кератоакантомы типа Фергюсона-Смита. Также следует учитывать спорадические варианты опухолей сальных желез и кератоакантом, хотя первые не распространены среди населения в целом. Как отмечалось ранее, спорадические новообразования сальных желез чаще всего возникают на голове, в то время как они редко встречаются ниже шеи.

Новообразования сальных желез, обнаруженные ниже шеи, должны вызывать подозрение на синдром Мьюира-Торре [10,11].

Таким образом, синдром Мьюира-Торре (MTS) является формой синдрома Линча и характеризуется опухолями кожи сальных желез в сочетании с раком внутренних органов. Наиболее распространенным поражением внутренних органов является желудочно-кишечный тракт (почти у половины пораженных людей колоректальный рак), за которым следует мочеполовой тракт. Поражения кожи могут развиваться до или после постановки диагноза рака внутренних органов. МТС вызывается изменениями в генах MLH1 или MSH2

и наследуется аутосомно-доминантным образом. Генетическое изменение в любом из этих генов дает человеку повышенный пожизненный риск развития кожных изменений и видов рака, связанных с этим заболеванием. Диагностика этого редкого заболевания требует поиска сопутствующих внутренних злокачественных заболеваний: особенности кожных поражений и их биомолекулярная характеристика с анализом микросателлитной нестабильности и иммуногистохимией могут быть использованы для выявления семейного синдрома Мьюира-Торре, что позволит врачам разработать индивидуальную программу скрининга злокачественных заболеваний кожи и внутренних органов у пациентов высокого риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шельгин Ю.А., Кашников В.Н., Фролов С.А., Кузьминов А.М., Сачков И.Ю., Порхаева А.А., Завадский С.В., Шубин В.П., Поспехова Н.И., Цуканов А.С. Молекулярно-генетическое исследование наследственной предрасположенности к разным формам полипоза толстой кишки // Колопроктология. 2013. № 1. С. 9–14.
2. Кузьминов А.М., Фролов С.А., Сачков И.Ю., Чубаров Ю.Ю., Поспехова Н.И., Цуканов А.С., Шельгин Ю.А. Ослабленная форма семейного аденоматоза: клинико-генетические особенности и лечебная тактика // Вопросы онкологии. 2013. Т. 59. № 6. С. 745–750.
3. Поспехова Н.И., Шубин В.П., Ачкасов С.И., Кашников В.Н., Фролов С.А., Цуканов А.С., Шельгин Ю.А. Синдром Линча среди российских больных колоректальным раком с отягощенным анамнезом // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2014. № 1. С. 59–64.
4. Wield A, Hodeib M, Khan M, Gubernick L, Li AJ, Kandukuri S, Sebaceous carcinoma arising within an ovarian mature cystic teratoma: A case report with discussion of clinical management and genetic evaluation. *Gynecologic oncology reports*. 2018 Nov; [PubMed PMID: 30225334]
5. Шубин В.П., Поспехова Н.И., Цуканов А.С., Рыбаков Е.Г., Панина М.В., Сушкова О.И., Ачкасов С.И., Жданкина С.Н., Кашников В.Н., Фролов С.А., Шельгин Ю.А. Частота и спектр мутаций в гене KRAS при раке толстой кишки разной локализации и раке анального канала // Медицинская генетика. 2014. № 5. С. 31–35.
6. Поспехова Н.И., Цуканов А.С., Шубин В.П., Сачков И.Ю., Ачкасов С.И., Кашников В.Н., Фролов С.А., Шельгин Ю.А. Молекулярно-генетическая диагностика основных наследственных форм колоректального рака // Медицинский алфавит. 2014. Т. 1. № 2. С. 11–15.
7. Kudibal MT, Venzo A, [Muir-Torre syndrome]. *Ugeskrift for laeger*. 2018 Jul 2; [PubMed PMID: 29984696]
8. Torre K, Ricketts J, Dadras SS, Muir-Torre Syndrome: A Case Report in a Woman Without Personal Cancer History. *The American Journal of dermatopathology*. 2019 Jan; [PubMed PMID: 29933315]
9. Tjarks BJ, Kerkvliet AM, Jassim AD, Sebaceous Carcinoma in Situ Masquerading Clinically and Histologically as Paget Disease of the Breast. *South Dakota medicine: the journal of the South Dakota State Medical Association*. 2018 Aug; [PubMed PMID: 30110525]
10. Le S, Ansari U, Mumtaz A, Malik K, Patel P, Doyle A, Khachemoune A, Lynch Syndrome and Muir-Torre Syndrome: An update and review on the genetics, epidemiology, and management of two related disorders. *Dermatology online journal*. 2017 Nov 15; [PubMed PMID: 29447627]
11. Brown S, Brennan P, Rajan N, Inherited skin tumour syndromes. *Clinical medicine (London, England)*. 2017 Dec; [PubMed PMID: 29196359]

© Дивинская Валентина Александровна, Балакчина Анна Игоревна (anna.balakchina@mail.ru),

Баландина Анастасия Геннадьевна (anastasya.nazarova-1@yandex.ru), Благовестная Екатерина Игоревна (Katy_katy1718@mail.ru),

Середа Елизавета Владимировна (liza.sereda.98@mail.ru), Энзель Дарья Анатольевна (darya.enzel@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»