Синдром Гарднера (краткий обзор литературы и клиническое наблюдение)

И.Л. Черниковский, Д.Н. Коробков, Н.В. Саванович, Д.А. Черников, П.В. Мельников, А.В. Гаврилюков

Отделение онкоколопроктологии ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143423 Московская область, Красногорский район, пос. Истра, 27

***Контакты:** Дмитрий Николаевич Коробков doc13dr@yandex.ru*

Синдром Гарднера – генетически детерминированное заболевание, характеризующееся сочетанием полипоза толстой кишки с наличием остеом и различных опухолей мягких тканей. В статье приводятся эпидемиология, этиология, проявления и методы лечения данного синдрома, а также интересный клинический случай.

***Ключевые слова:** синдром Гарднера, семейный аденоматоз, полипоз, колоректальный рак*

***Для цитирования:** Черниковский И.Л., Коробков Д.Н., Саванович Н.В. и др. Синдром Гарднера (краткий обзор литературы и клиническое наблюдение). Тазовая хирургия и онкология 2020;10(2):47–52.*

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-2-47-52

CC BY

Gardner's syndrome (literature review and case report)

I.L. Chernikovskiy, D.N. Korobkov, N.V. Savanovich, D.A. Chernikov, P.V. Melnikov, A.V. Gavrilyukov

Department of Oncological Coloproctology, Moscow Cancer Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27, Istra, Krasnogorsk district, Moscow region 143423, Russia

Gardner's syndrome is a genetically determined disease characterized by a combination of colon polyposis, osteomas, and various soft tissue tumors. In this article, we discuss disease epidemiology, etiology, manifestations, and treatment methods. We also report a case of Gardner's syndrome.

***Key words:** Gardner's syndrome, familial adenomatosis, polyposis, colorectal cancer*

***For citation:** Chernikovskiy I.L., Korobkov D.N., Savanovich N.V. et al. Gardner's syndrome (literature review and case report). Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(2):47–52. (In Russ.).*

Синдром Гарднера (СГ) – генетически детерминированное заболевание, характеризующееся сочетанием полипоза толстой кишки с наличием остеом и различных опухолей мягких тканей [1, 2].

Синдром Гарднера относят к одному из подтипов семейного аденоматоза (СА), или диффузного полипоза, имеющему фенотипические внекишечные проявления. Наиболее часто это доброкачественные опухоли костей, кожи и мягких тканей. Однако при данном заболевании имеется еще ряд достаточно патогномоничных морфологических особенностей, которые будут освещены ниже [1–3].

Историческая справка

В 1951 г. доцент лаборатории генетики человека университета штата Юта E.J. Gardner в American Journal Human Genetic описал случай наблюдения семьи, в которой рак толстой или прямой кишки являлся основной причиной смерти в 3 поколениях. У всех умерших опухоли развились на фоне поражения толстой кишки эпителиальными образованиями, количество которых не поддавалось счету [4]. Им были описаны результаты наблюдения и обследования в данной родословной: у всех членов семьи, умерших от рака толстой или прямой кишки, имел место остеоматоз – множественные доброкачественные опухоли костей скелета. Также остеомы описаны у 3 детей, ректоскопия у которых не выявляла полипоз до 14 лет. Однако при дальнейшем наблюдении он был диагностирован у всех родственников с манифестировавшим остеоматозом [5]. Таким образом, впервые был описан наследственный синдром, сочетающий полипоз толстой кишки, обладающий крайне высоким потенциалом к малигнизации, и множественные доброкачественные образования костей – остеомы. Тип наследования определен как доминантный. Наряду с уже описанным СА толстой кишки данный синдром был обособлен в отдельную нозологическую единицу и позже назван именем американского генетика [3].

Эпидемиология

Заболеваемость СА составляет от 1 случая на 8300 до 1 случая на 14 025 новорожденных, одинаково затрагивая оба пола, с достаточно равномерным распределением по всему земному шару [6]. Пациенты с СГ встречаются гораздо реже. В литературе заболеваемость СГ зачастую соответствует таковой для СА: по данным большинства источников, на 22 тыс. человек приходится 1 носитель СГ. Однако стоит полагать, что заболеваемость данным редким синдромом весьма завышена и наиболее вероятно приближается к 1 случаю на 200 тыс. человек [1, 7].

Этиология

При СГ, равно как и при СА, выявляются мутации в гене *APC* (adenomatous polyposis coli), расположенном в полосе q21 хромосомы 5 (5q21). Сообщалось о более чем 1400 различных мутациях этого гена, что проявляется в фенотипических различиях пациентов с мутациями в разных кодонах. Установлено, что в подавляющем большинстве случаев СГ вызывается мутациями в кодонах 1403 и 1578 гена *APC*, в отличие от классического СА (кодоны 169–1600), аттенуированного (ослабленного) СА (от аминоконца до кодона 157) и врожденной гипертрофии пигментированного эпителия сетчатки (кодоны 463–1387). Тем не менее есть данные, подтверждающие, что пациенты с одинаковыми мутациями могут иметь различные фенотипические признаки по причинам, которые в настоящее время не установлены [2]. В большинстве случаев СГ отмечается семейный анамнез этой патологии, но 25 % пациентов могут иметь новую доминантную мутацию (мутацию *de novo*) и быть первым членом затронутой семьи. Эти пациенты, как правило, не находятся под медицинским наблюдением до появления симптомов, связанных с манифестацией поражения кишечника, либо других проявлений, обычно выявляемых во время обследования, не связанного с полипозом [2, 6].

Проявления

Зачастую первые проявления СГ не отличаются от таковых при СА и напрямую связаны с дисфункцией толстой и прямой кишки в виде нарушений стула, появления примеси слизи или крови в кале. В случае игнорирования первых симптомов данные пациенты нередко госпитализируются в хирургические стационары с клинической картиной кишечной непроходимости. Реже встречаются пациенты с уже развившимся первично метастатическим раком толстой и прямой кишки.

Непосредственным диагностическим критерием для СГ, определяющим его обособленность, является выявление у пациента с СА остеом – доброкачественных образований костной ткани. Так, для пациентов с СГ наиболее характерно поражение плоских костей, из которых кости черепа являются наиболее частой локализацией.

Самыми распространенными поражениями кожи при СГ являются эпидермоидные кисты [1, 3, 8]. Они могут появляться на лице, конечностях и коже головы и обычно наблюдаются в период полового созревания. Эти кисты становятся симптомными только в случае их воспаления. Аденомы надпочечников у пациентов с СГ встречаются значительно чаще, чем в общей популяции, и рядом авторов включены в диагностические критерии СГ [8].

В некоторых наблюдениях сообщалось, что у 30–75 % пациентов с СГ имеются аномалии зубов [1]. Обычно наблюдаемые аномалии включают первичную адонтию, гиперцементоз и сверхкомплектные зубы. Также встречаются и другие дефекты, такие как сросшиеся корни первого и второго коренных зубов, длинные и конические корни задних зубов, тремы, диастемы и множественный кариес [8]. Остеомы в области нижней и верхней челюсти следует дифференцировать от семейной гигантоформной цементомы, а также особого вида костной дисплазии (florid osseous dysplasia), имитирующей очаг остеомиелита [1].

Около 80 % носителей СГ имеют аномалии глазного дна в виде многоочаговых пигментных поражений, проявляющихся вскоре после рождения в виде гипертрофии пигментного слоя сетчатки, что нередко является первым признаком заболевания [2, 7].

Лечение

В 1925 г. английский хирург J.P. Lockhart-Mummery продемонстрировал, что профилактическая колпроктэктомия у пациентов с массивным полипозом ободочной и прямой кишки предотвращает развитие у них колоректального рака. Пациенты, оперированные ранее в меньшем объеме, так или иначе погибали от рака, развившегося в оставшемся отделе кишки. Этот факт был замечен и лег в основу создания особого реестра пациентов, которым был показан изначально максимальный объем хирургического пособия. Позже аналогичные реестры были созданы во Франции, Италии, Финляндии, Дании, Швеции, Сингапуре, Японии, Северной Америке, Австралии. В 1985 г. в качестве международной организации была создана Группа по полипозам в Лидсе (Leeds Castle Polyposis Group). Совместными усилиями был разработан и утвержден стандарт хирургического лечения при СГ – тотальная колпроктэктомия [9, 10]. Возможность сохранить часть прямой кишки существует только при наличии в ней менее 20 полипов и возможности их удаления, в противном случае выполняется тотальная колпроктэктомия с демукозацией слизистой оболочки анального канала. Последнее стало актуальным после описания большого числа наблюдений, где у 30 % пациентов с формированием илеоанального анастомоза развилась аденокарцинома анального канала. Сфинктеросохраняющие операции возможны в случае выполнения профилактической операции или в том случае,

когда малигнизированный полип находится на 6 см выше ануса [11–14].

Благодаря работе реестров СА было достигнуто выраженное увеличение продолжительности жизни пациентов, перенесших хирургическое лечение. Так картина смертности большинства пациентов с СА существенно изменилась: если ранее причиной смерти являлось прогрессирование колоректального рака, то в настоящее время наиболее частыми причинами смерти являются неопухолевые заболевания. Учитывая значительно повышенный риск развития десмоидных опухолей и рака двенадцатиперстной кишки, данная патология стала занимать свое место в структуре смертности этих пациентов благодаря появившейся возможности «дожить» до развития этих новообразований [6, 9].

Если с объемом хирургического лечения пациентов с СА и СГ определились еще в середине XX в., то касательно сроков, а вернее возраста, в котором пациенту следует выполнять профилактическую операцию, консолидированного решения нет до сих пор [12–14]. Стоит отметить, что профилактические операции в настоящее время составляют менее 50 %, особенно это характерно для развивающихся стран. Наибольшая доля профилактических операций у пациентов с СА приходится на США и приближается к 85 %.

Клиническое наблюдение

Пациент, *40 лет, был направлен с впервые выявленным раком прямой кишки в нашу клинику районным онкологом. При выполнении колоноскопии на расстоянии 8 см от анального края выявлена опухоль, проведена ее биопсия (рис. 1). Обращало на себя внимание наличие бессчетного количества полипов на протяжении всей прямой и ободочной кишки (рис. 2). В связи с этим у пациента был собран подробный семейный анамнез, составлено генеалогическое древо (рис. 3).*

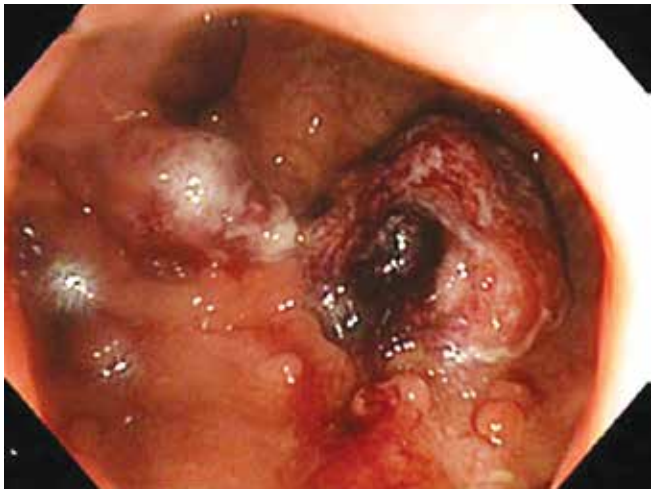

Рис. 1. *Опухоль прямой кишки*
Fig. 1. *Rectal tumor*

Исходя из анализа родословной и данных колоноскопии, пациенту был установлен диагноз СА. Обратил на себя внимание факт хирургического лечения его сестры с аналогичным заболеванием (СА), оперированной по поводу доброкачественного образования правой лучевой кости – остеомы. Пациенту выполнено дообследование, включавшее магнитно-резонансную томографию малого таза и рентгеновскую томографию брюшной полости и грудной клетки, что позволило корректно стадировать опухоль прямой кишки (рис. 4). Пациенту установлен диагноз: СА, рак среднеампулярного отдела прямой кишки cT2N0M0 EMVI–. Кроме того, выявлены множественные остеомы черепа, крупная аденома левого надпочечника и лейомиома левого плеча (рис. 5–7).

Клинический случай разобран на мультидисциплинарном консилиуме. Учитывая отсутствие данных, указывающих на поражение региональных лимфатических узлов, и ограничение опухоли мышечным слоем кишки, от проведения различных вариантов предоперационного

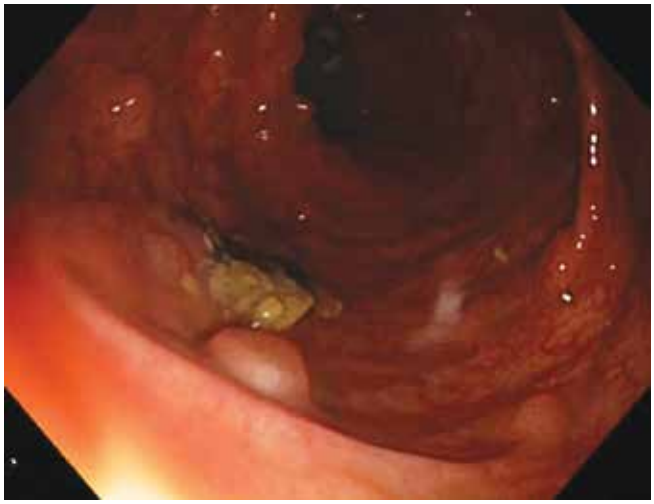

Рис. 2. *Полипы*
Fig. 2. *Polyps*

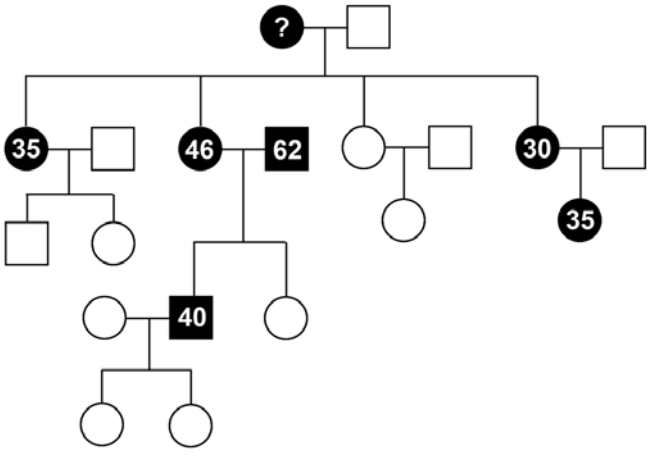

Рис. 3. *Генеалогическое древо обследуемого пациента*
Fig. 3. *Family tree of the patient examined*

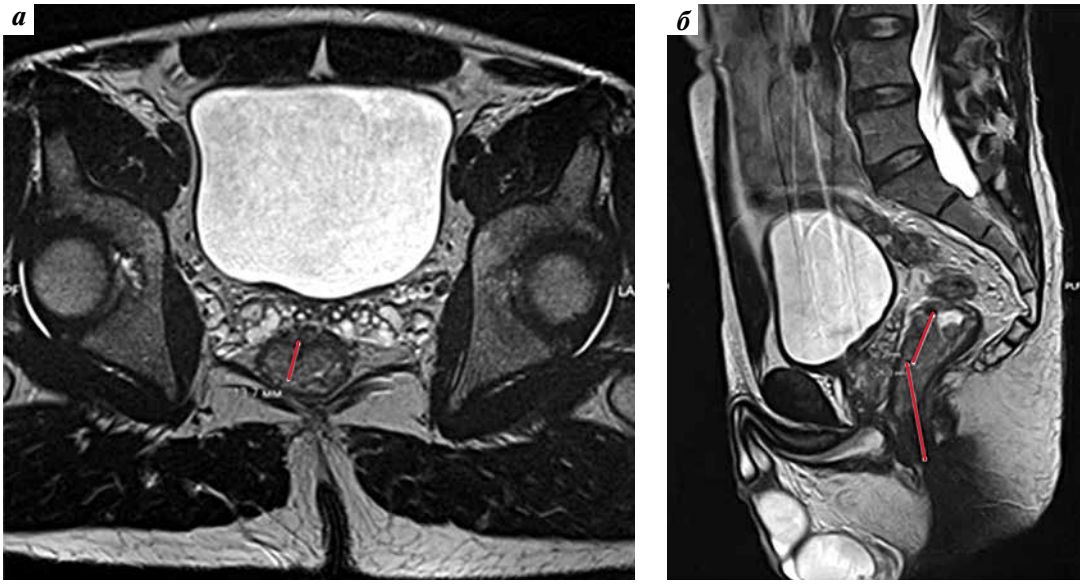

Рис. 4. *Магнитно-резонансная томография малого таза, аксиальная (а) и сагиттальная (б) проекции: опухоль прямой кишки*
Fig. 4. *Axial (a) and sagittal (б) magnetic resonance images of the pelvis: rectal tumor*

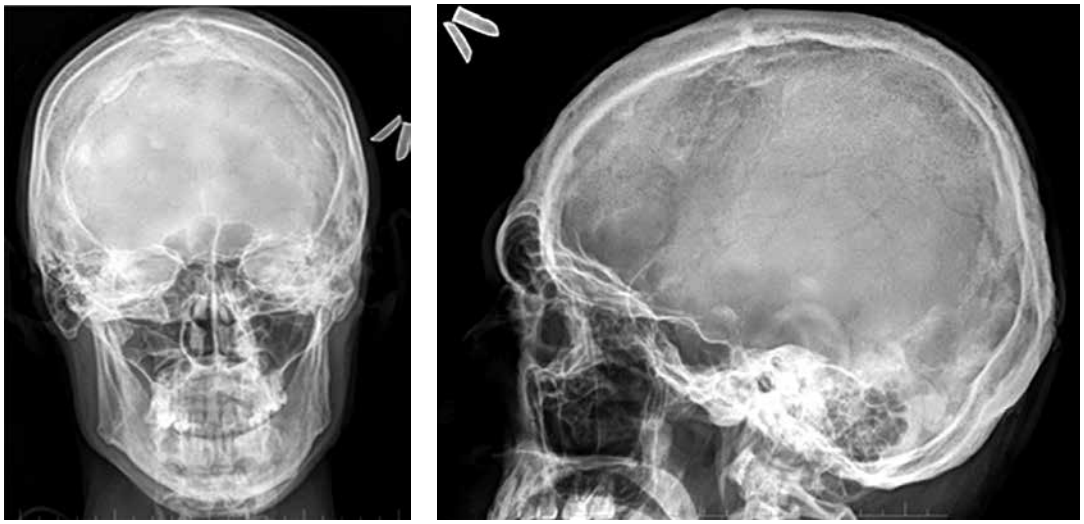

Рис. 5. *Рентгенография черепа: множественные остеомы*
Fig. 5. *Skull X-ray: multiple osteomas*

специализированного лечения было решено воздержаться в пользу резекции. Принимая во внимание тотальный полипоз ободочной, прямой кишки и анального канала, семейный анамнез, пациенту рекомендовано хирургическое лечение в объеме тотальной колопроктэктомии с демукозацией слизистой оболочки анального канала. Пациент госпитализирован в отделение онкоколопроктологии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы», где проведено хирургическое лечение. Запланированный объем операции потребовал установки 5 портов (рис. 8).

Первым этапом выполнена мобилизация левых отделов ободочной кишки, прямой кишки. Далее проведена мобилизация правых отделов ободочной кишки и терминального

Рис. 6. *Аденома левого надпочечника*
Fig. 6. *Left adrenal gland adenoma*

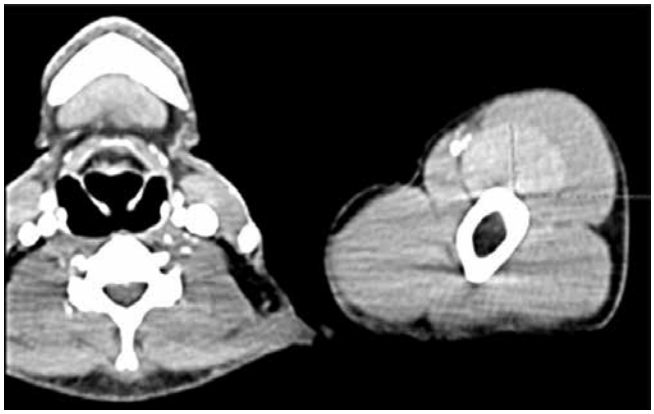

Рис. 7. *Лейомиома левого плеча*
Fig. 7. *Left shoulder leiomyoma*

отдела подвздошной кишки. На промежностном этапе выполнена демукозация анального канала, закончена мобилизация прямой кишки. Препарат извлечен с использованием методики NOSE – через анальное отверстие, подвздошная кишка пересечена, препарат удален. Проксимальная культя вправлена в брюшную полость, последняя герметизирована. На следующем этапе выполнена попытка мобилизации участка подвздошной кишки, достаточного для формирования илеоанального анастомоза с резервуаром типа J-pouch. Однако краевое расположение питающих сосудов и короткая брыжейка подвздошной кишки не позволили осуществить данный маневр, и операцию было решено завершить формированием концевой илеостомы, дренированием полости малого таза из левой подвздошной области. Продолжительность операции составила 4 ч 10 мин. В составе бригады были оперирующий хирург, оператор камеры, операционная медсестра. В послеоперационном периоде отмечалась лимфорея (до 700 мл ежедневно в течение первых 3 сут). В 1-е сутки уровень амилазы венозной крови достиг 531 ЕД, в дренажном отделяемом – 781 Ед; в течение 5 сут оба показателя нормализовались. С 1-х суток послеоперационного периода пациент получал энтеральное питание нутритивными смесями с последующим расширением диеты. На 7-е сутки удален дренаж, установленный в полость малого таза. Пациент выписан под наблюдение хирурга. Каких-либо осложнений в позднем послеоперационном периоде отмечено не было.

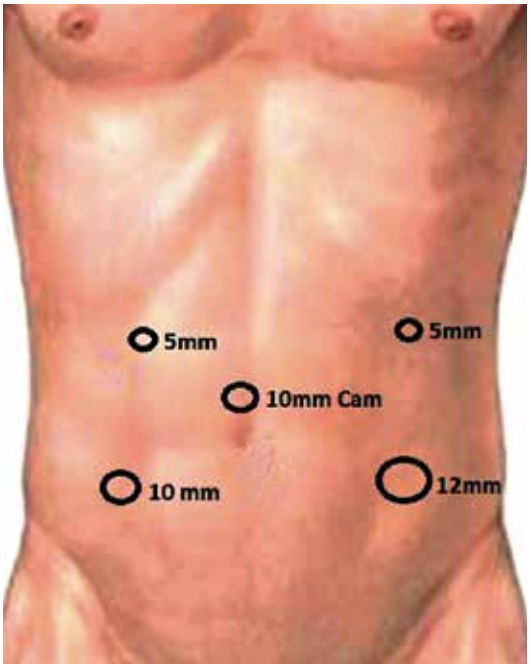

Рис. 8. *Схема расстановки портов*
Fig. 8. *Scheme of port arrangement*

После выписки из стационара пациент направлен в Медико-генетический научный центр с целью выявления мутации в гене APC, по наличию которой возможно было бы определить риск развития СГ у детей пробанда. По данным молекулярно-генетического исследования мутации в гене APC не выявлено.

Синдром Гарднера, равно как и СА, является наследственным синдромом, обладающим высокой пенетрантностью. Оба состояния по праву считаются облигатным предраком, и в случае отсутствия своевременной диагностики и рациональной хирургической тактики эти пациенты погибают от прогрессирования колоректального рака. Стоит отметить актуальность осведомленности врачей смежных специальностей, таких как эндоскописты, хирурги, а также стоматологи, офтальмологи, дерматологи и т. д., так как СГ имеет ряд внекишечных проявлений, идентификация которых может помочь выявить данное заболевание в семьях, не имеющих представления о возможной опасности, которую несет СГ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Koh K.J., Park H.N., Kim K.A. Gardner syndrome associated with multiple osteomas, intestinal polyposis, and epidermoid cysts. Imaging Sci Dent 2016;46(4):267–72. DOI: 10.5624/isd.2016.46.4.267.
2. Agrawal D., Newaskar V., Shrivastava S., Anand Nayak P. External manifestations of Gardner's syndrome as the presenting clinical entity. BMJ Case Rep 2014;2014:bcr2013200293. DOI: 10.1136/bcr-2013-200293.
3. Panjwani S., Bagewadi A., Keluskar V., Arora S. Gardner's syndrome. J Clin Imaging Sci 2011;1:65. DOI: 10.4103/2156-7514.92187.
4. Gardner E.J. A genetic and clinical study of intestinal polyposis: a predisposing factor for carcinoma of the colon and rectum. Am J Hum Genet 1951;3:167–76.
5. Gardner E.J., Richards R.C. Multiple cutaneous and sub-cutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary

polyposis and osteomatosis. Am J Hum Genet 1952;5:139–47.
6. Smud D., Augustin G., Kekez T. et al. Gardner's syndrome: genetic testing and colonoscopy are indicated in adolescents and young adults with cranial osteomas: a case report. World J Gastroenterol 2007;13(28):3900–3.
7. Черни Э. Синдром Гарднера. Офтальмологические ведомости 2013;6(1):82–3. [Cherni E. Gardner's syndrome. Oftalmologicheskie vedomosti = Ophthalmology journal 2013;6(1):82–3. (In Russ.)].
8. Verma P., Surya V., Kadam S., Umarji H.R. Classical presentation of Gardner's syndrome in an Indian patient: A case report. Contemp Clin Dent 2016;7(2):277–80. DOI: 10.4103/0976-237X.183063.
9. Bertario L., Presciuttini S., Sala P. et al. Causes of death and postsurgical survival in familial adenomatous polyposis: results from the Italian Registry. Italian Registry of Familial Polyposis Writing Committee. Surg Oncol 1994;10(3):225–34.
10. Bülow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. Gut 2003;52(5):742–6.
11. Herzig D.O., Buie W.D., Weiser M.R. et al. Clinical practice guidelines for the surgical treatment of patients with lynch syndrome. Dis Colon Rectum 2017;60(2):137–43. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000785.
12. Шелыгин Ю.А., Багдасарян Л.К., Благодарный Л.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с семейным аденоматозом толстой кишки. М., 2013. 16 с. Доступно по: http://www.gnck.ru/rec/recommendation_satk.pdf. [Shelygin Yu.A., Bagdasaryan L.K., Blagodarniy L.A. Clinical guideline for the diagnosis and treatment of adult patients with familial adenomatosis of the colon. Moscow, 2013. 16 p. Available at: http://www.gnck.ru/rec/recommendation_satk.pdf. (In Russ.)].
13. Syngal S., Brand R.E., Church J.M. et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol 2015;110(2):223–63. DOI: 10.1038/ajg.2014.435.
14. Balmaña J., Balaguer F., Cervantes A., Arnold D. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines.
15. Ann Oncol 2013;24(Suppl 6):vi73–80. DOI: 10.1093/annonc/mdt209.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 30.04.2020. **Принята к публикации:** 02.06.2020.
Article submitted: 30.04.2020. **Accepted for publication:** 02.06.2020.