

سندرم پوتز-جگرز

سندرم پوتز-جگرز باید در اسرع وقت در بیماران تشخیص داده شود و مشاوره ژنتیکی نیز باید ارائه شود. بسیاری از ضایعات دستگاه گوارش در اوایل زندگی شروع به ایجاد می‌کند، حتی اگر این سندرم تا دهه دوم و سوم زندگی از نظر بالینی آشکار نشود. غربالگری مناسب برای سرطان‌های روده و سرطان‌های خارج روده‌ای باید انجام شود.

اطلاعات تاریخی

این سندرم در سال ۱۹۲۱ توسط یان پوتز (۱۸۸۶-۱۹۵۷)، پزشک هلندی، توصیف شد. او به رابطه‌ای بین پولیپ‌های روده و ماکول‌های مخاطی-پوستی در یک خانواده هلندی اشاره کرد. بخش پوستی آن قبلاً توسط جان مک‌هاچینسون در سال ۱۸۹۶ در دو قلوهای همسان گزارش شده بود که یکی از آنها متعاقباً بر اثر درهم‌رفتگی روده درگذشت. هارولد جگرز (۱۹۰۴-۱۹۹۰)، پزشک آمریکایی، با انتشار گزارش‌های توصیفی قطعی از این سندرم، در سال ۱۹۴۹ به همراه مک‌کوزیک و کاتز، به عنوان "پولیپوز روده‌ای عمومی و لکه‌های ملانین مخاط دهان، لب‌ها و انگشتان" شناخته می‌شود. عنوان سندرم پوتز-جگرز توسط رادیولوژیست آندره جی پروئر در سال ۱۹۵۴ معرفی شد.

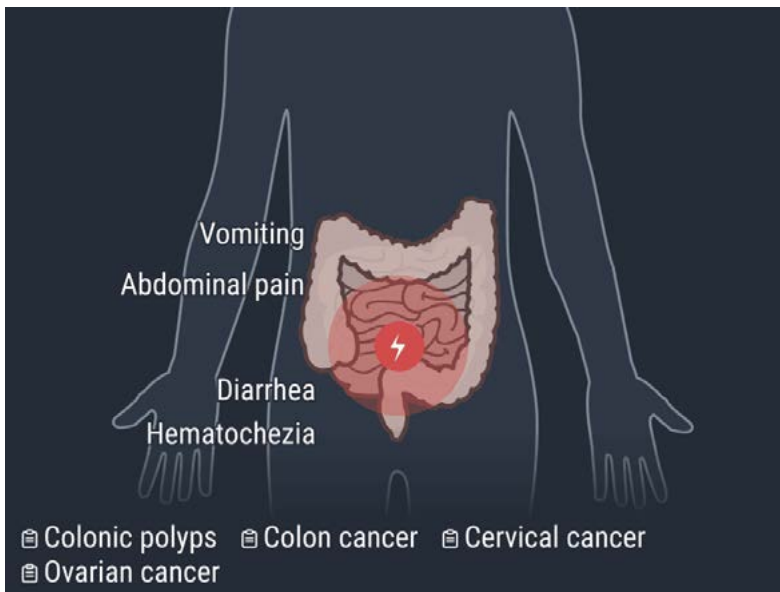
ژنتیک

به نظر می‌رسد علت سندرم پوتز-جگرز (PJS) در بیشتر موارد (بیش از ۹۰٪) جهش در ژن سرکوبگر تومور STK11/LKB1 (سرین/ترئونین کیناز 11) واقع در کروموزوم 19p13 باشد. STK11 یک ژن سرکوبگر تومور است، به این معنی که

سندرم پوتز-جگرز (PJS) یک اختلال ارثی اتوزومال غالب است که با پولیپ‌های هامارتومی روده‌ای همراه با الگوی مشخصی از رسوب ملانین ماکولار پوستی و مخاطی مشخص می‌شود. بیماران مبتلا به سندرم پوتز-جگرز در مقایسه با جمعیت عمومی، ۱۵ برابر بیشتر در معرض خطر ابتلا به سرطان روده هستند. پولیپ‌های دستگاه گوارش که در سندرم پوتز-جگرز یافت می‌شود، هامارتوم‌های معمولی هستند. بافت‌شناسی آنها با شاخه‌بندی گسترده عضلات صاف در سراسر پولیپ مشخص می‌شود.

این ممکن است به ضایعه ظاهری شبه‌تهاجمی بدهد، زیرا برخی از سلول‌های اپیتلیال، معمولاً از غدد خوش‌خیم، توسط عضله صاف احاطه شده‌اند. (عدم وجود دیسپلازی در پولیپ‌ها به تمایز شبه‌تهاجمی از بدخیمی کمک می‌کند) نسبت ابتلا به سرطان در دستگاه گوارش در بیماران مبتلا به سندرم پوتز-جگرز نسبت به جمعیت عمومی بالاتر است. با این حال، این سندرم همچنین با افزایش بدخیمی پایلاری پستان، زنان، بیضه، پانکراس و تیروئید همراه است. حدود ۴۸٪ از بیماران مبتلا به سندرم پوتز-جگرز، تا سن ۵۷ سالگی به سرطان مبتلا شده و در اثر آن می‌میرند. برخی دیگر ممکن است طول عمر طبیعی داشته باشند. میانگین سن در اولین تشخیص سرطان ۴۲/۹ سال، $\pm ۱۰/۲$ سال است.

در طول ۳ دهه اول زندگی، کم‌خونی، خونریزی رکتوم، درد شکم، انسداد و/یا درهم‌رفتگی روده، از عوارض شایع در بیماران مبتلا به سندرم پوتز-جگرز است. تقریباً ۵۰٪ از بیماران در طول زندگی خود دچار درهم‌رفتگی روده می‌شوند که بیشتر در روده کوچک رخ می‌دهد.



بیان بیش از حد آن می‌تواند باعث توقف رشد سلول در فاز G1 چرخه سلولی شود و غیرفعال شدن سوماتیک آلل سالم STK11 اغلب در پولیپ‌ها و سرطان‌های بیماران مبتلا به سندرم پوتز-جگرز مشاهده می‌شود.

ژن STK11/LKB1 یک پروتئین ۴۳۳ اسید آمینه‌ای را کد می‌کند که در سراسر بدن بیان می‌شود و حاوی یک دامنه کاتالیزوری مرکزی و دو دامنه تنظیمی N و C-ترمینال است. عملکرد بیولوژیکی LKB1 شامل تنظیم کینازهای بعدی، از جمله پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونوفسفات (AMPK) و کینازهای مرتبط

(کینازهای تنظیمی میل ترکیبی میکروتوبول 1-4 [MARK] و کیناز اختلال عملکرد آمفوتریک اختصاصی سیناپس مغز [Brsk/SAD]) است که در تنظیم متابولیسم سلولی - پاسخ به استرس و قطبش سلولی - از طریق تثبیت توبولین، تشکیل اتصال محکم و محلی سازی e-cadherin نقش دارند.

شواهدی از تعامل بین مسیر LKB1 همراه با سایر مسیرهای سرکوب‌کننده تومور، p53 و همولوگ فسفاتاز و تنسین (PTEN) وجود دارد. از بین رفتن عملکرد LKB1 منجر به پولیپوز همراه با از دست دادن هتروزیگوسیته، احتمالاً یک فرآیند جداگانه، و در نتیجه تومورزایی می‌شود.

نفوذ جهش ژنی متغیر است و منجر به طیفی از تظاهرات فنوتیپی در بین بیماران مبتلا به سندرم پوتز-جگرز می‌شود و امکان ارائه متغیر سرطان را فراهم می‌کند.

داده‌ها در مورد تأثیر نوع جهش LKB1 و محل قرارگیری آن بر بیان بیماری متناقض است. اعتقاد بر این است که گونه‌های کوتاه شده در STK11 زمینه را برای فنوتیپ شدیدتر فراهم می‌کنند و شدت فنوتیپ بر اساس شروع زود هنگام آسیب‌شناسی دستگاه گوارش ناشی از پولیپ‌ها (مثلاً درهم‌رفتگی روده، بدخیمی با شروع زود هنگام) تعیین می‌شود. با این حال، هنوز در مورد شدت فنوتیپ بر اساس محل قرارگیری گونه، اجماعی وجود ندارد.

شوماخر و همکارانش افزایش خطر بدخیمی را با جهش‌های غیرمتراشف که بر انتهای کربوکسیل یا اگزون‌های کدکننده دامنه‌های پروتئینی دخیل در شناسایی سوبسترا تأثیر

می‌گذارند، گزارش کردند. گزارش دیگری پیش‌آگهی بدتری را با افزایش بار پولیپ و خطر بالاتر بدخیمی در افراد حامل جهش قطعه‌ای در ژن LKB1 توصیف کرد، در حالی که گروه تحقیقاتی دیگری نتوانست خطر درهم‌رفتگی روده (مرتبط با پولیپ) را به ویژگی‌های جهشی مرتبط کند. در مورد مفید بودن همبستگی ژنوتیپ-فنوتیپ در سندرم پوتز-جگرز، نظرات عمومی متفاوتی وجود دارد و این همبستگی در حال حاضر به طور معمول در تشخیص و مدیریت استفاده نمی‌شود.

جهش در ژن MYH11 ممکن است در اقلیتی از بیماران بدون جهش ژن LKB1 دخیل باشد. بیش‌فعالی سیگنالینگ هدف پستانداران راپاماسین (mTOR) نیز با سندرم پوتز-جگرز مرتبط بوده است.

ژن‌های دیگری نیز ممکن است در سندرم پوتز-جگرز نقش داشته باشند، مانند ژن‌هایی که پروتئین MARK را رمزگذاری می‌کنند، همولوگ‌های پروتئین قطبی Par1 که با LKB1 مرتبط است. با این حال، دِلنگ و همکارانش توالی‌یابی مستقیم و تکثیر پروب را در ۲۳ خانواده مبتلا به سندرم پوتز-جگرز انجام دادند و قادر به شناسایی هیچ جهشی در ژن‌های MARK نبودند. [23] این موضوع دوباره شواهدی را تأیید می‌کند که نقص LKB1 همچنان علت اصلی سندرم پوتز-جگرز است و اگرچه مکانیسم‌های دیگری نیز دخیل است، اما هنوز مشخص نشده‌اند.

یک مطالعه جالب توسط توبی و همکارانش نشان داد که Adnab-9، یک نشانگر پیش‌بدخیمی که در

جهشی واریانت‌های آلی LKB1/STK11 در سراسر جهان را نشان دادند. آنها اظهار داشتند که این اطلاعات جدید برای تشخیص بالینی و مشاوره ژنتیکی مفید خواهد بود.

جهش‌های جدید ژرم‌لاین مرتبط با سندرم پوتز-جگرز و STK11 همچنان در حال کشف است.

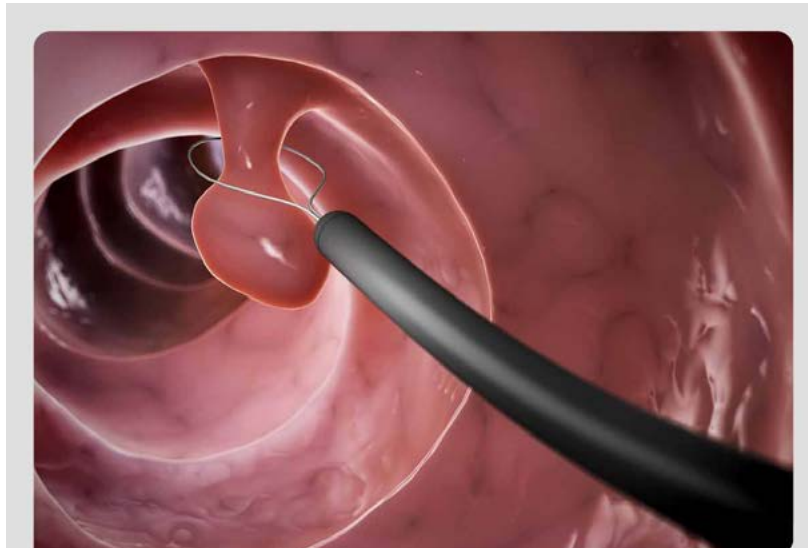
چیانگ و چن از DNA ژنومی برای تکثیر و تجزیه و تحلیل کل توالی STK11 در ۱۵ بیمار تایوانی مبتلا به سندرم پوتز-جگرز از ۱۱ خانواده غیرمرتبط استفاده کردند و علاوه بر

سه جهش شناخته شده، ۵ جهش جدید در ۸ خانواده (اگزون 6، c.843 ins G؛ اگزون 8، c.2065 delete A؛ اگزون 8، c.G923A، بی‌معنی؛ اگزون 6، c.748dupA؛ و mTOR c.5107dupA) یافتند. [32] دو سوم (n=10) از بیماران دچار بدخیمی شدند که همه قبل از ۴۰ سالگی تشخیص داده شده بودند. نیمی (n=5) بر اثر سرطان فوت کردند. سه خانواده بدون جهش‌های قابل تشخیص STK11 تا زمان گزارش، نتوپلاسم ایجاد نکرده بودند.

جانگ و همکارانش موردی از یک پسر ۱۴ ساله که‌ای مبتلا به سندرم پوتز-جگرز را گزارش کردند که حذف کامل STK11 و علائم غیرمعمول داشت. استفاده از تکثیر پروب وابسته به اتصال چندگانه (MLPA) به جای توالی‌یابی مستقیم، حذف‌های هتروزیگوت را در بر می‌گرفت که اگزون‌های ۱ تا ۱۰ را در بر می‌گرفت. با توجه به والدین ظاهراً سالم و خواهر و برادر او که هیچ حذف STK11 را نشان ندادند، مشخص نبود که آیا علائم غیرمعمول او شامل تأخیر رشدی، ناتوانی ذهنی و صرع بدون توبروس اسکروزیس مربوط به سندرم پوتز-جگرز است یا به دلیل دیگری.

اپیدمیولوژی

سندرم پوتز-جگرز (PJS) در ایالات متحده نادر است و فراوانی مواجهه با آن از طریق ثبت‌های پولیپوز، یک دهم پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی است. این امر، فراوانی را بین ۱ مورد در هر ۶۰۰۰۰ نفر و ۱ مورد در هر ۳۰۰۰۰۰ نفر قرار می‌دهد.



سلول‌های Paneth cells یافت می‌شود، در بیماران مبتلا به سندرم پوتز-جگرز شایع‌تر بود. نویسندگان ۸ بیمار مبتلا به سندرم پوتز-جگرز، ۸ بیمار مبتلا به پولیپوز نوجوانان و ۳۶ بخش پولیپ هیپرپلاستیک (به عنوان گروه کنترل) را ارزیابی کردند. محققان دریافتند که ۸۹٪ از پولیپ‌های سندرم پوتز-جگرز با Adnab-9 برجسب‌گذاری شده‌اند، در حالی که این رقم برای بخش‌های پولیپوز نوجوانان خانوادگی ۸۸٪ و برای پولیپ‌های هیپرپلاستیک ۱۱٪ است.

Mehenni و همکارانش، با گزارش ویژگی‌های مولکولی و بالینی ۴۶ خانواده مبتلا به سندرم پوتز-جگرز، افزایش طیف جهشی واریانت‌های آلی LKB1/STK11 در سراسر جهان را نشان دادند. آنها اظهار داشتند که این اطلاعات جدید برای تشخیص بالینی و مشاوره ژنتیکی مفید خواهد بود.

جهش‌های جدید ژرم‌لاین مرتبط با سندرم پوتز-جگرز و STK11 همچنان در حال کشف است. ژائو و همکارانش با استفاده از توالی‌یابی سنگر، جهش c.962_963delCC را در اگزون 8 در یک بیمار چینی مبتلا به سندرم پوتز-جگرز ایزوله که بر اثر سرطان روده بزرگ درگذشت، شناسایی کردند. [30] این جهش باعث جهش تغییر چارچوب و خاتمه زودرس در کدون 358 شد. هیچ یک از والدین بیمار و ۵۰ فرد کنترل این جهش را نداشتند.

این مطالعه نشان داد که برجسب‌گذاری Adnab-9 ممکن است پولیپ‌هایی را که در معرض خطر بیشتری برای دژنراسیون بدخیم هستند، شناسایی کند.

Mehenni و همکارانش، با گزارش ویژگی‌های مولکولی و بالینی ۴۶ خانواده مبتلا به سندرم پوتز-جگرز، افزایش طیف

نسبت فراوانی جهانی سندرم پوتز-جگرز ناشناخته است، اما با توجه به نادر بودن این بیماری، فراوانی آن امکان است همانند گزارش شده در ایالات متحده است. با این حال، جهش‌های خاص ژن STK11/LKB1 ممکن است در برخی از گروه‌های قومی شایع‌تر باشد. برای مثال، زو و همکارانش دو جهش جدید را در سه خانواده چینی گزارش کردند که قبلاً در خانواده‌های سفیدپوست توصیف نشده بودند، [ژائو و همکارانش هر کدام یک جهش جدید در دو بیمار چینی یافتند، چیانگ و چن پنج جهش جدید را در هشت خانواده تایوانی غیرمرتبط کشف کردند، [32] و جانگ و همکارانش حذف کامل STK11 را در یک بیمار کره‌ای گزارش کردند.

اطلاعات جمعیت‌شناختی مرتبط با سن

پولپ‌های یافت‌شده در سندرم پوتز-جگرز معمولاً در نوجوانی و اوایل بزرگسالی بروز می‌کند. یک سوم افراد مبتلا، علائم را در طول ۱۰ سال اول زندگی تجربه می‌کنند. میانگین زمان اولین مراجعه با پولپ‌ها ۱۱ تا ۱۳ سالگی است؛ تقریباً ۵۰٪ از افراد تا سن ۲۰ سالگی علائم را تجربه کرده‌اند.

سرطان در سندرم پوتز-جگرز

سندرم پوتز-جگرز (PJS) منجر به افزایش قابل توجه خطر ابتلا به بدخیمی روده و خارج روده در طول عمر می‌شود (به جدول زیر مراجعه کنید؛ همچنین به بخش ملاحظات رویکرد مراجعه کنید) و همچنین افزایش خطر ابتلا به بدخیمی در افراد جوان‌تر. خطر ابتلا به سرطان با افزایش سن افزایش می‌یابد: ۱-۲٪ خطر تا سن ۲۰ سالگی، بیش از ۳۰٪ تا سن ۵۰ سالگی و بیش از ۸۰٪ تا سن ۷۰ سالگی آدنوکارسینوم روده کوچک در کودکی حتی ۱۳ ساله تشخیص داده شده است، در بیمارانی که تا ۳۰ سال سن دارند، خطر

تجمعی ۵٪ سرطان وجود دارد که تا سن ۷۰ سالگی به ۸۵٪ افزایش می‌یابد. خطر نسبی کلی سرطان در زنان بیشتر از مردان است و این خطر برای سرطان‌های دستگاه گوارش، پانکراس و زنان و زایمان-دهانه رحم بیشتر است.

افزایش خطر ابتلا به بدخیمی‌ها همچنین در مطالعه دیگری مستند شده است. یک بررسی سیستماتیک که شامل ۲۰ مطالعه و ۱۰۰۰۰ بیمار، شامل ۱۶۴۴ بیمار بود، نشان داد که ۲۱٪ (۳۴۹ نفر) از بیماران به ۳۸۴ بدخیمی مبتلا شدند.

میانگین سنی ابتلا به بدخیمی ۲۴ سال بود. شایع‌ترین بدخیمی، سرطان کولورکتال و پس از آن سرطان سینه و روده کوچک و همچنین سایر بدخیمی‌های دستگاه گوارش با شیوع کمتر بود.

به نظر می‌رسد بیماران مبتلا به سندرم پوتز-جگرز خطر ابتلا به سرطان پانکراس-صفراوی را افزایش می‌دهند. در مطالعه‌ای که توسط کورس و همکارانش انجام شد و شامل ۱۴۴ بیمار مبتلا به سندرم پوتز-جگرز از ۶۱ خانواده بود، ۷ بیمار (۵٪) به سرطان پانکراس (میانگین سنی ۵۴ سال) و ۲ بیمار (۳٪) هر کدام به سرطان مجرای صفراوی دیستال یا سرطان آمپول واتر (میانگین سنی ۵۵ سال) مبتلا شدند.

در سن ۷۰ سالگی، خطر تجمعی ۲۶٪ و خطر نسبی ۷۶٪ برای سرطان پانکراس وجود داشت. خطر تجمعی سرطان پانکراس-صفراوی در سن ۷۰ سالگی ۳۲٪ با خطر نسبی ۹۶ بود ($P < 0.001$).

منبع:

<https://emedicine.medscape.com/article/182006-overview#showall>

**نسخه آنلاین هر شماره را می‌توانید از لینک‌های زیر دانلود کنید
و ورق بزنید:**



www.tashkhis.ir



@tashkhis_magazine