

## MUIR-TORRE SYNDROM – FENOTYPICKÁ VARIANTA LYNCHOVA SYNDROMU

Kacerovská D.<sup>1,2</sup>, Kazakov D.V.<sup>1,2</sup>, Černá K.<sup>1,2</sup>, Hadravský L.<sup>1</sup>, Michal M. Jr.<sup>1</sup>, Dostál J.<sup>1</sup>, Skálová A. Jr.<sup>1</sup>, Michal M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Šiklův patologicko-anatomický ústav, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Plzeň

<sup>2</sup>Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň

### Souhrn

Muir-Torre syndrom (MTS) je autozomálně dominantně dědičné onemocnění, které je dnes považováno za fenotypickou variantu mnohem častějšího hereditárního nepolypózního kolorektálního karcinomu neboli Lynchova syndromu. MTS zahrnuje kombinaci nejméně jednoho kožního nádoru se sebaceózní diferenciací (sebaceózní adenom, sebaceom, sebaceózní karcinom) a minimálně jednoho viscerálního tumoru. Příčinou vzniku je většinou autozomálně dominantně dědičná zárodečná mutace v některém z genů zodpovědných za opravy replikačních chyb v DNA, tzv. mismatch repair (MMR) genů. Tumory vznikající u MTS se ve velké části případů vyznačují ztrátou exprese MMR proteinů a v cca 70 % vykazují vysokou mikrosatelitní nestabilitu.

Podezření na tento syndrom bývá nejčastěji vysloveno dermatology, dermatopatologu/patologu, event. gastroenterology a gynekology. K definitivnímu potvrzení diagnózy jsou však vyžadována další vyšetření, která lze provádět jen na specializovaných patologických pracovištích disponující imunohistochemickými a molekulárně biologickými metodami.

**Klíčová slova:** Muir-Torre syndrom – hereditární nepolypózní kolorektální karcinom – Lynchův syndrom – mismatch repair (MMR) geny – MMR deficiencie – MMR zárodečná mutace – mikrosatelitní nestabilita

### Summary

#### Muir-Torre Syndrome – a Phenotypic Variant of Lynch Syndrome

Muir-Torre syndrome (MTS) represents an autosomal dominantly inherited condition and is considered a phenotypic variant of the more common hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome (HNPCC), or Lynch syndrome. MTS combines at least one cutaneous neoplasm with sebaceous differentiation (e.g. sebaceoma, sebaceous adenoma, and sebaceous carcinoma), and at least one visceral malignancy. MTS is a genetic disorder caused by a germline mutation in one of the DNA mismatch repair (MMR) genes. Tumors in MTS patients are characteristically associated with the loss of MMR protein expression and/or microsatellite instability (70%).

Patients who are suspected to have MTS/Lynch syndrome are often identified by dermatologists, dermatopathologists/pathologists, gastroenterologists and gynecologists. If MTS is suspected on a clinicopathological ground, necessary additional laboratory investigations should be performed only in specialized pathological departments providing immunohistochemistry and molecular biologic analysis service.

**Key words:** Muir-Torre syndrome – hereditary nonpolyposis colorectal cancer – Lynch syndrome – mismatch repair (MMR) genes – MMR deficiency – MMR germline mutation – microsatellite instability

*Čes.-slov. Patol., 46, 2010, No. 4, p. 86–94*

### ÚVOD

Muir-Torre syndrom (MTS) je autozomálně dominantně dědičné onemocnění, které bylo poprvé popsáno nezávisle dvěma autory, tj. Muirem a Torrem v roce 1967 a 1968. Tento syndrom zahrnuje kombinaci nejméně jednoho kožního nádoru se sebaceózní diferenciací a minimálně jednoho viscerálního tumoru. Stejně tak jsou kožním příznakem MTS mnohočetné keratoakantomy vyskytující se u mladých osob na místech chráněných před sluncem. Mezi nejčastější interní malignity asociované s tímto syndromem patří karcinomy gastrointestinálního (cca 50 %) a urogenitálního traktu (25 %). Kožní léze ve většině případů předcházejí anebo se vyskytují současně s nádory vnitřních orgánů (1).

MTS je dnes považován za fenotypickou variantu mno-

hem častějšího hereditárního nepolypózního kolorektálního karcinomu (hereditary nonpolyposis colorectal cancer; HNPCC) neboli Lynchova syndromu, pro který je typický časný výskyt kolorektálních karcinomů lokalizovaných převážně v proximálním úseku tlustého střeva a obvykle asociovaných s dalšími malignitami postihující jiné orgány. Právě „otec“ HNPCC Henry Lynch v roce 1981 poukázal na společnou možnou etiologii mezi MTS a HNPCC poté, co identifikoval pacienty s fenotypem MTS v rodině postižené HNPCC/Lynchovým syndromem (2). Následně bylo prokázáno, že oba syndromy jsou genetická onemocnění způsobená zárodečnou mutací v jedné alele některého z genů zodpovědných za opravy replikačních chyb v DNA, tzv. mismatch repair (MMR) genů, která po inaktivaci druhé alely téhož genu vede ke ztrátě exprese příslušného proteinu, což má za následek mimo jiné tzv. mikrosatelitní nestabilitu (microsatellite instability; MSI).