

# Związek między wrodzonym przerostem nabłonka barwnikowego siatkówki CHRPE, rodzinną polipowatością gruczolakowatą FAP i rakiem jelita grubego.

Opis przypadku.

lek. med. **Maria Gmiąt** specjalista chorób oczu  
Poradnia Okulistyczna w SPZOZ Brzesko

**Background:** Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE) is the most common extracolonic manifestation of familial adenomatous polyposis (FAP), present in 75% of FAP population and is an early, seen in childhood, clinical marker of the disease. Familial Adenomatous Polyposis (FAP) is an autosomal dominant condition giving rise to multiple adenomatous polyps in the colon which invariably become malignant by the fourth decade.

## Opis przypadku

Do poradni okulistycznej zgłosiła się **27 letnia kobieta** na badanie okresowe z powodu wady wzroku.

W dniu badania wywiad rodzinny w kierunku raka jelita grubego ujemny.

Przedni odcinek -kropka zaćmy wrodzone w PO.

Dno PLO : w obu oczach, głównie w okolicy równika, ciemno ubarwione, wrzecionowate zmiany z aureolą zaniku i objawem „rybiego ogona”, na dalekim obwodzie widoczne punktowe zmiany barwnikowe (ryc. 1, dwie powiększone zmiany pokazano na ryc. 3).

W obrazie OCT stwierdzono: siatkówka nad zmianą ścieńczała, zanik fotoreceptorów, przerost nabłonka barwnikowego cieniujący naczyniówkę, otoczony obszarem zaniku RPE (ryc. 4). W obrazie autofluorescencji FAF widoczna hipofluorescencja nad barwnikiem i hiperfluorescencja w miejscach zaniku (ryc. 2). Całość obrazu odpowiadała CHRPE związanego z rodzinną polipowatością gruczolakowatą okrężnicy (FAP).

Wydano skierowanie na kolonoskopię w trybie pilnym.

Wynik badania: w lewej połowie okrężnicy bardzo liczne, różnej wielkości polipy. Usunięto siedem największych polipów i przesłano do badania histopatologicznego. Kontynuacja leczenia w Poradni Chirurgicznej.

Pacjentka uzupełniła wywiad rodzinny – okazało się, że dziadek zmarł z powodu raka jelita grubego.

Zaproszono na badanie okulistyczne resztę rodziny ze strony matki.

Do tej pory zbadano **5-letnią córkę** pacjentki. Wynik badania:

Przedni odcinek prawidłowy

Dno oka: PO- widoczne 5 atypowych ognisk CHRPE: 3 wrzecionowate z obszarem zaniku RPE „rybi ogon” i 2 małe punktowe na dalekim obwodzie (ryc. 9).

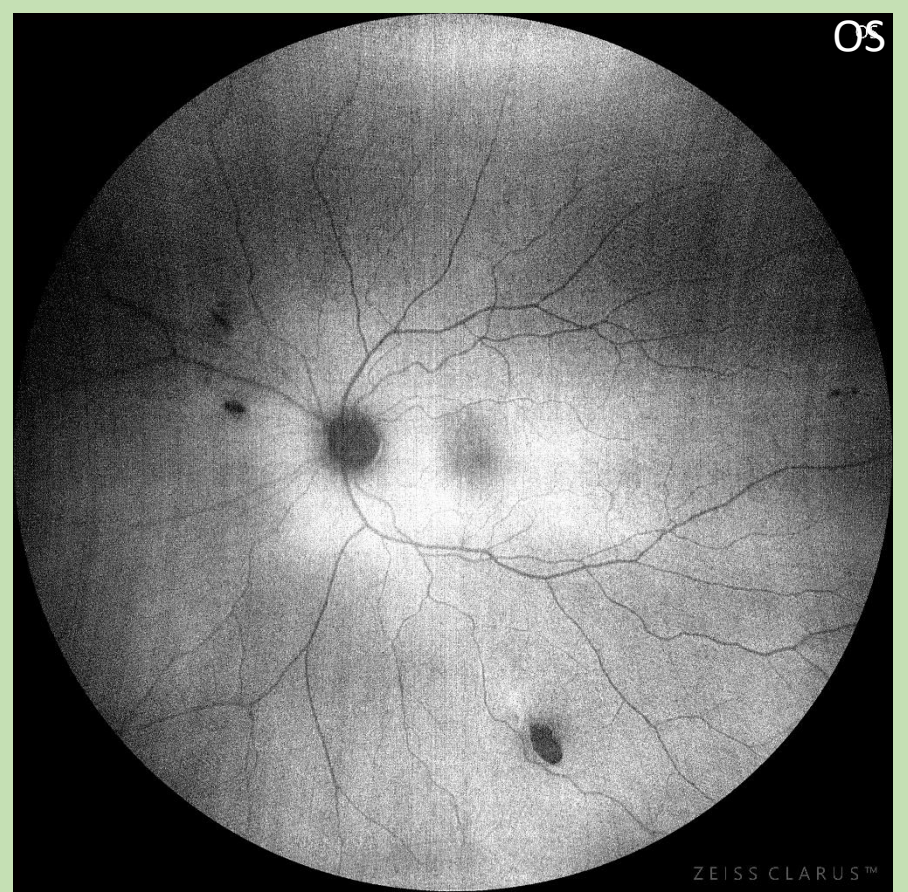
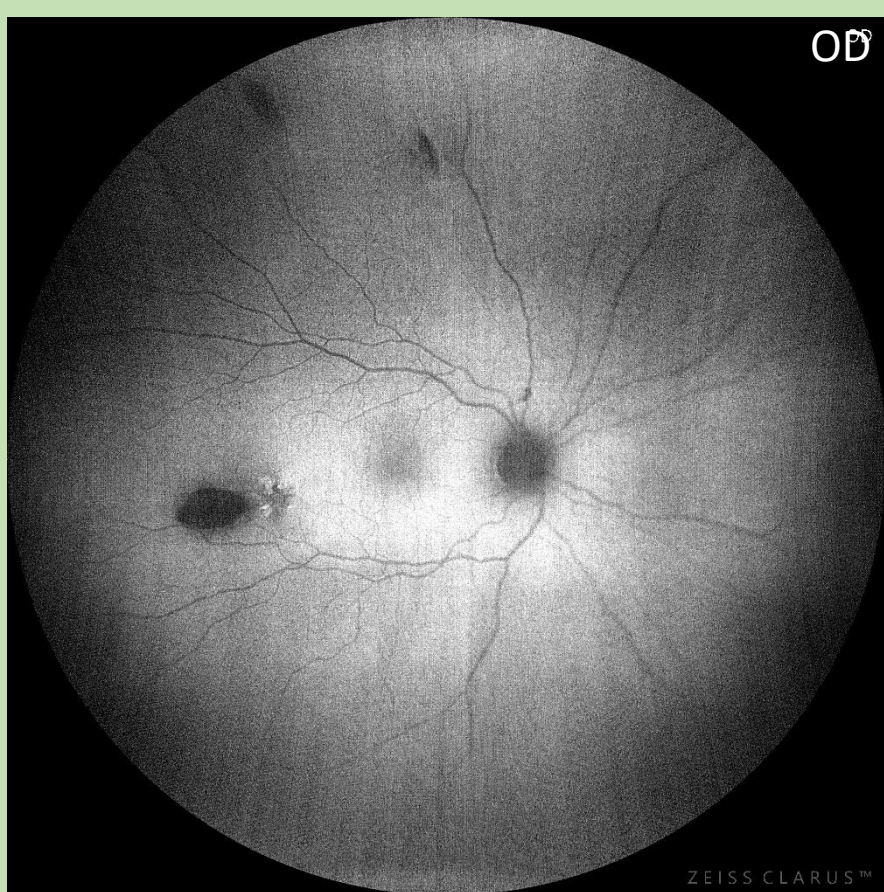
LO -2 atopowe ogniska CHRPE w tym jedno bez barwnika oraz kilka zmian punktowych (ryc. 10).

Dziecko i matka zostały skierowane na badania genetyczne.

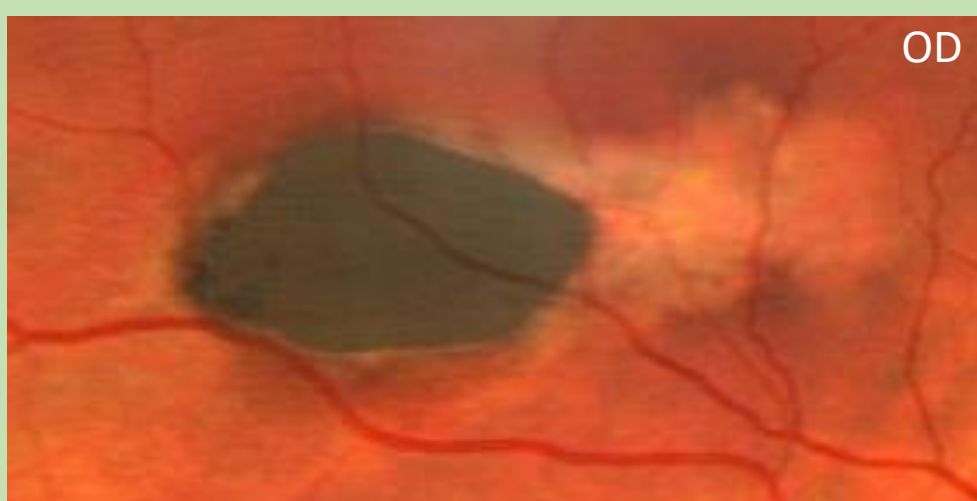




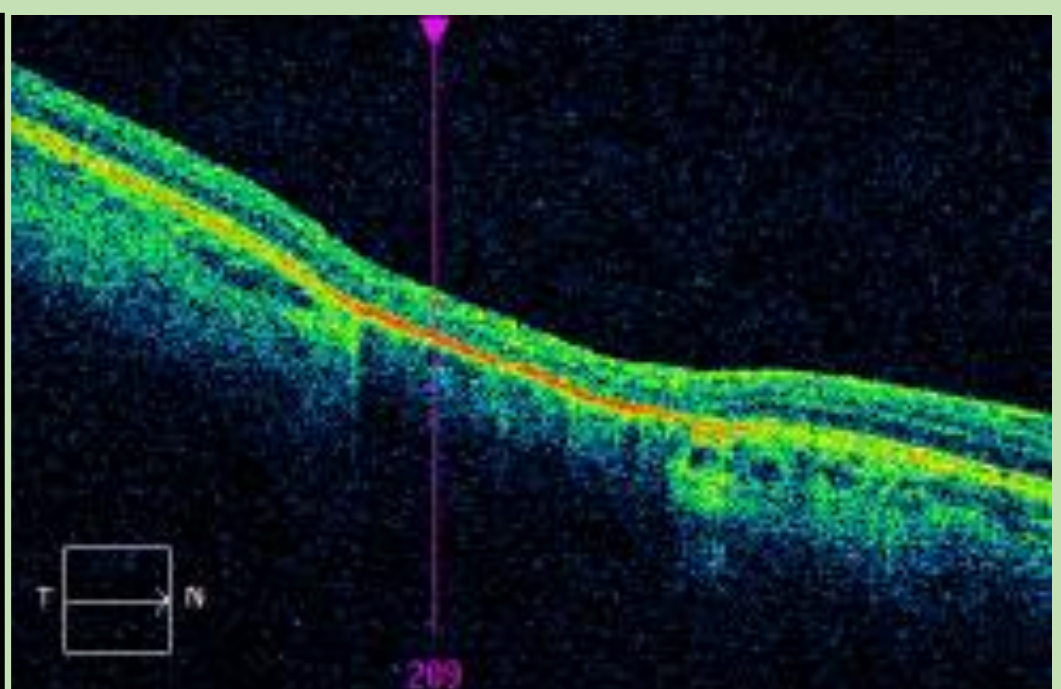
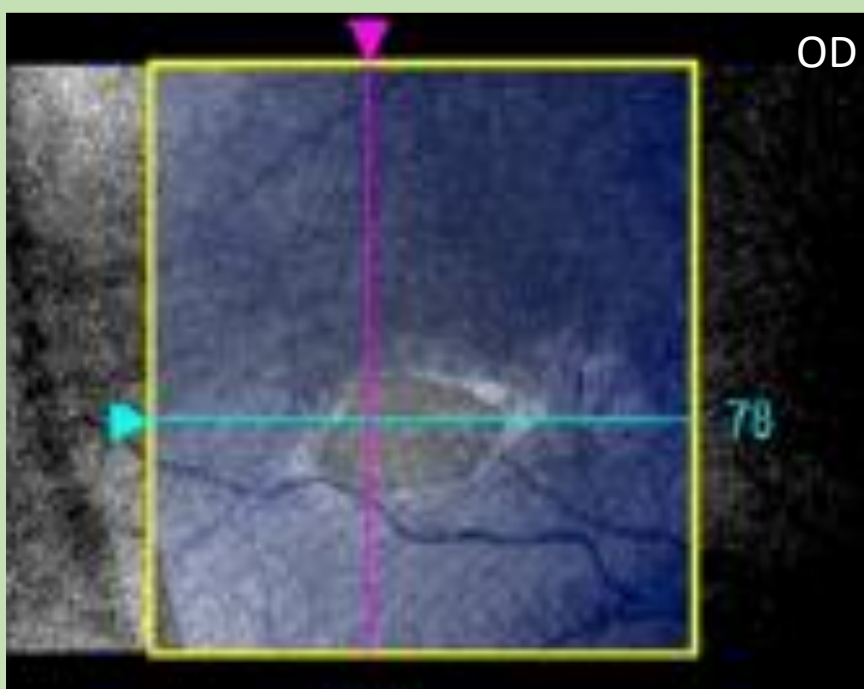
Ryc. 1. Ciemno ubarwione, wrzecionowate zmiany z aureolą zaniku i objawem „rybiego ogona”, na dalekim obwodzie widoczne punktowe zmiany barwnikowe



Ryc. 2. W obrazie autofluorescencji FAF widoczna hipofluorescencja nad barwnikiem i hiperfluorescencja w miejscach zaniku



Ryc. 3. Wrzecionowate zmiany z aureolą zaniku i objawem „rybiego ogona” zaznaczone na ryc. 1



Ryc. 4. W obrazie OCT (ryc. 3 PO ) siatkówka nad zmianą ścieńczała, przerost nabłonka barwnikowego cieniujący naczyniówkę, otoczony obszarem zaniku RPE , zanik fotoreceptorów



## Wprowadzenie

**CHRPE**-wrodzony przerost nabłonka barwnikowego siatkówki to łagodne zmiany wrodzone. Zwykle są bezobjawowe i stwierdza się je przypadkowo podczas badania dna oka. Komórki nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE), we wszystkich rodzajach zmian CHRPE, są wyższe niż otaczające RPE [7,8]. Zawierają wiele melanosomów i nie mają granulek lipofuscyny [7,10]. Powoduje to hipo-autofluorescencję a luki wykazują łagodną hiperautofluorescencję, która może korelować z autofluorescencją twardówki [10].

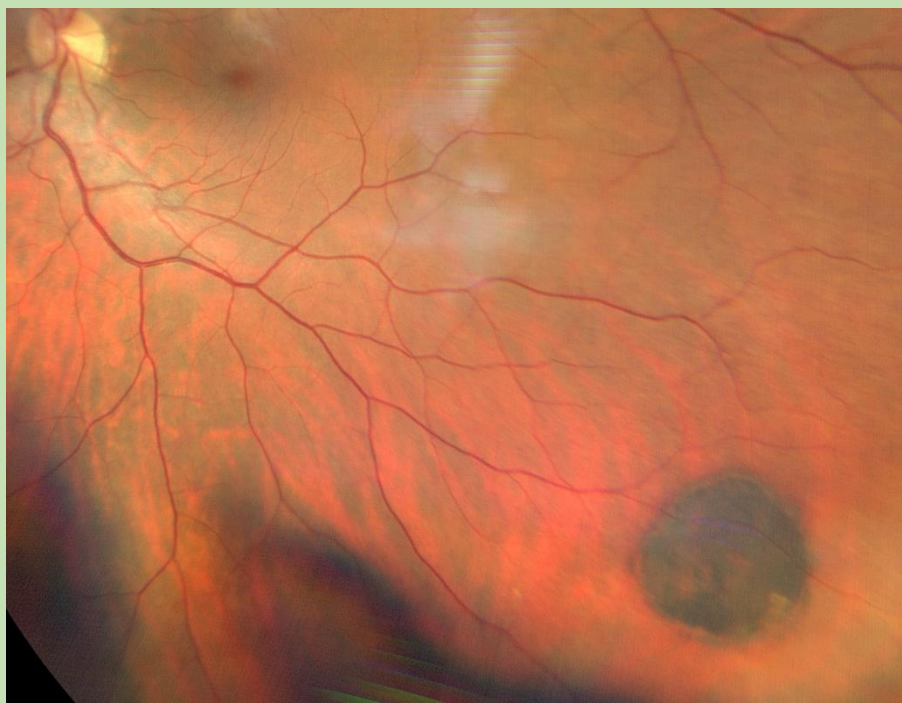
W badaniu OCT stwierdza się ścieńczenie siatkówki, utratę fotoreceptorów i zwiększoną grubość RPE cieniującą błonę naczyniową [8,10]. Naczyniówka CHRPE jest cieńsza niż sąsiednia prawidłowa z preferencją wewnętrznych warstw Sattlera i choriocapillaris [9].

**Typowe CHRPE** mają postać płaskich, pigmentowanych lub niepigmentowanych, najczęściej dobrze odgraniczonych zmian, czasem otoczone są odbarwioną obwódką. Z upływem czasu mogą zwiększać swoją średnicę. Spotyka się CHRPE z obszarami depigmentacji, które po kilku latach mogą wypełnić całą zmianę. W przypadkach o dużej średnicy, zlokalizowanych centralnie, pojawiają się ubytki w polu widzenia [8]. (ryc.5, 6, 7).

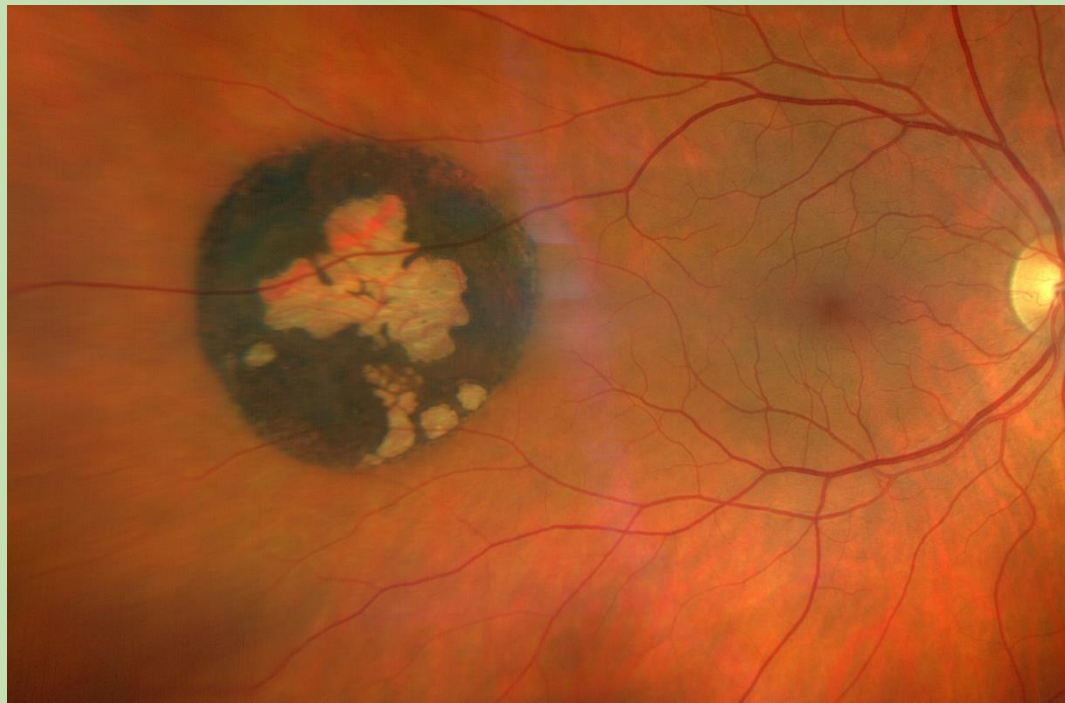
CHRPE może też występować w postaci licznych, małych, ciemnych zmian, często przypominających odciski stóp zwierząt - „ślady niedźwiedzia” (ryc. 8) i najczęściej występujących w jednym kwadrancie. Zmiany te mogą też być bez ciemnego pigmentu - „ślady niedźwiedzia polarnego”.

Bardzo rzadko CHRPE przekształca się w gruczolaka lub gruczolakoraka RPE.

**Pojedyncze typowe CHRPE i zgrupowana pigmentacja nie mają związku z chorobami ogólnymi, w tym FAP.**



Ryc. 5. Okrągły przerost RPE z delikatnymi odbarwieniami i aureolą zaniku w około



Ryc. 6. Okrągły przerost RPE z odbarwionymi lukami



Ryc. 7. CHRPE z małym obszarem pigmentu



Ryc. 8. Zgrupowany przerost RPE –ślady niedźwiedzia



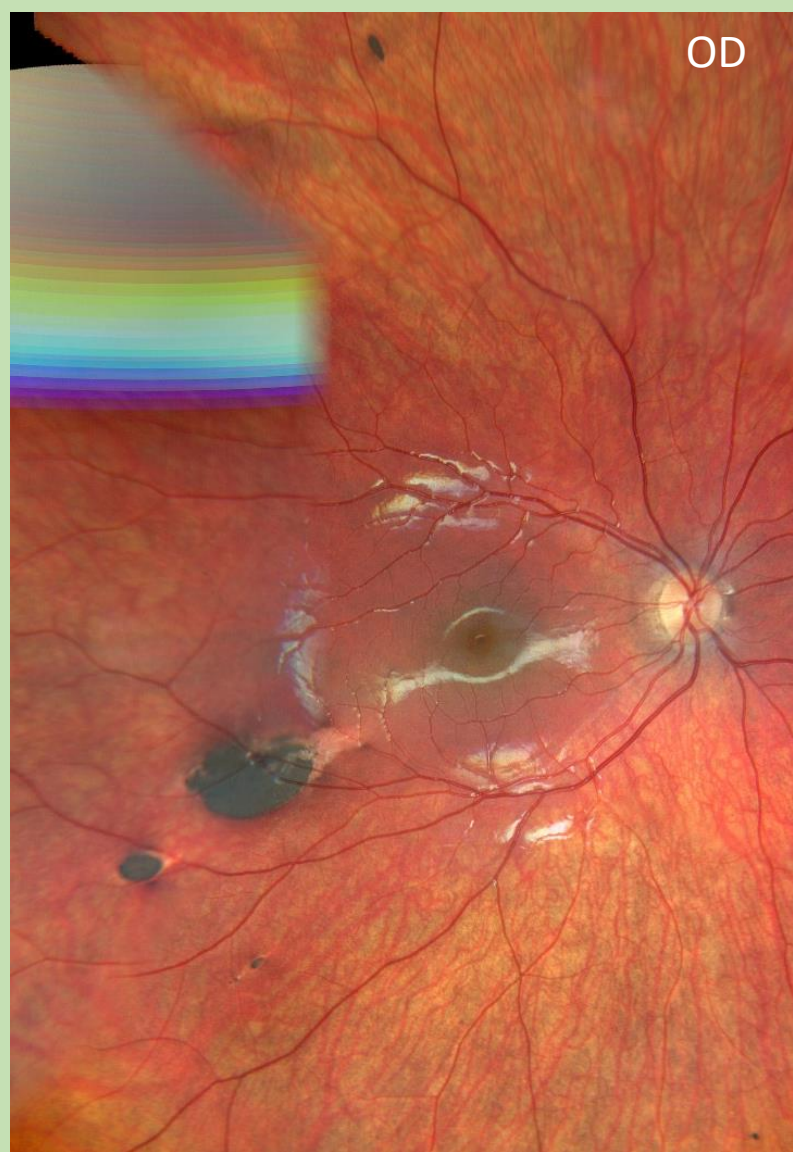
## Atypowe CHRPE powiązane jest z rodzinną gruczolakowatą polipowatością (FAP)

Różnią się od typowych CHRPE tym, że są:

1. zwykle obustronne,
2. występują w kilku kwadrantach
3. mnogie, ale nie zgrupowane
4. owalne lub w kształcie ryby często z odbarwioną aureolą i z odbarwionym rybnym ogonem (ryc.1, 3, 9, 10) [7]

Znajomość tych cech jest pomocna zwłaszcza w sytuacji podejrzenia FAP *de novo*.

Skany dziewczynki 5-letniej wykonane fundus kamerą szerokokątną Clarus Zeiss



Ryc. 9. Dwie większe i dwie mniejsze, ciemno ubarwione, wrzecionowate zmiany z aureolą zaniku i objawem „rybiego ogona” oraz jedna punktowa zmiana barwnikowa



Ryc. 10. Wrzecionowate zmiany z objawem „rybiego ogona”- jedna większa, ubarwiona, jedna bez barwnika, oraz cztery, punktowe zmiany barwnikowe

**FAP** - rodzinna gruczolakowata polipowatość okrężnicy jest zespołem genetycznie uwarunkowanym, dziedziczącym się w sposób autosomalnie dominujący. Powoduje tworzenie się mnogich polipów okrężnicy, a w przypadkach zbyt późno wykrytych, w młodym wieku /przed 40 rokiem życia/ w 95% rozwija się gruczolakorak [1, 7]. Średni wiek pojawienia się polipów to 16 lat [1].

Zmutowanym genem odpowiedzialnym za FAP jest gen APC. Ciężkość choroby i obecność cech pozaokrężniczych są związane z lokalizacją mutacji APC. CHRPE występuje u pacjentów z mutacjami między kodonami 457 i 1444 [1, 3]. Wyróżnia się również fenotyp związany z mutacjami w genie MUTYH (MAP), również ze skłonnością do występowania polipów jelita grubego, charakteryzujący się łagodniejszym przebiegiem, przy czym liczba polipów jest mniejsza niż w klasycznym FAP. W klasycznym FAP występują setki a nawet tysiące polipów, osłabiony FAP- (attenuated AFAP) pojawia się nieco później i ilość polipów jest mniejsza (około 30) [1]. Inne nowotwory związane z FAP to rak okołobrodawkowy, rak tarczycy, guzy mózgu i inne. Mogą też występować zmiany nienowotworowe jak: torbiele na skórze, nieprawidłowości zębowe, kostniaki szczęki, guzy desmoidalne brzucha (zespół Gardnera) [1, 7].

FAP stanowi 0,5–2% wszystkich nowotworów jelita grubego. Częstość występowania mutacji *de novo* stanowi 11–33% FAP [1, 7].



## Wnioski

Wrodzony przerost nabłonka barwnikowego siatkówki (CHRPE) jest jednym z objawów pozajelitowych obserwowanych we wczesnym dzieciństwie, występującym u ok 75% populacji z FAP i łatwym do wykrycia. Nadaje się więc jako badanie przesiewowe dla członków rodzin z FAP [3, 4, 5,7,11], a także do identyfikacji pacjentów z mutacją APC *de novo*, u których istnieje wysokie prawdopodobieństwo gruczolaka w młodym wieku przed rozpoczęciem kolonoskopii przesiewowych. Znajomość cech różnicujących typowe i atypowe CHRPE jest więc niezbędna, aby rozpoznać zagrożenie chorobą nowotworową odpowiednio wcześniej .

(Wszystkie zdjęcia były wykonane w **Poradni Okulistycznej w SPZOZ Brzesko** przy pomocy fundus kamery szerokokątnej Clarus Zeiss).

Finansowanie-brak wsparcia finansowego.

## Bibliografia

1. Jasperson KW, Patel SG, Ahnen DJ. APC-Associated Polyposis Conditions. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; December 18, 1998. Last Update: February 2, 2017.
2. Nieuwenhuis MH, Vasen HF. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007; 61(2):153-161. doi:10.1016/j.critrevonc.2006.07.004
3. Bertario L, Russo A, Sala P, et al. Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol*. 2003; 21(9):1698-1707. doi:10.1200/JCO.2003.09.118
4. Khan N., Lipsa A., Arunachal G. *et al.* Novel mutations and phenotypic associations identified through APC, MUTYH, NTHL1, POLD1, POLE gene analysis in Indian Familial Adenomatous Polyposis cohort. *Sci Rep* 7, 2214 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02319-6>
5. Familial Colorectal Cancers - Familial Adenomatous Polyposis (FAP) Author: Christina Bach, MBE, LCSW, OSW-C, FAOSW Content Contributor: Marisa Healy, BSN, RN and Carolyn Vachani, MSN, RN, AOCN Last Reviewed: June 3, 2021
6. Wallis YL. et al. (1994) Genotype-phenotype correlation between position of constitutional APC gene mutation and CHRPE expression in familial adenomatous polyposis. *Hum. Genet.*, 94, 543–548.
7. Deibert B, Ferris L, Sanchez N, Weishaar P. The link between colon cancer and congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE). *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2019;15:100524. Published 2019 Jul 24. doi:10.1016/j.ajoc.2019.100524
8. Shields CL, Materin MA, Walker C, Marr BP, Shields JA. Photoreceptor loss overlying congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium by optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2006;113(4):661-665. doi:10.1016/j.ophtha.2005.10.057
9. Francis JH, Sobol EK, Greenberg M, Folberg R, Abramson DH. Optical Coherence Tomography Characteristics of the Choroid Underlying Congenital Hypertrophy of the Retinal Pigment Epithelium. *Ocul Oncol Pathol*. 2020;6(4):238-243. doi:10.1159/000504712
10. Shields CL, Pirondini C, Bianciotto C, Harmon SA, Shields JA. Autofluorescence of congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. *Retina*. 2007;27(8):1097-1100. doi:10.1097/IAE.0b013e318133a174
11. Morton DG, Gibson J, Macdonald F, et al. Role of congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in the predictive diagnosis of familial adenomatous polyposis. *Br J Surg*. 1992; 79(7):689-693. doi:10.1002/bjs.1800790733