

## Случай синдрома Мюира–Торре, ассоциированного с наследственной мутацией в гене *MSH2*

А.В. Каминский<sup>1</sup>, И.Л. Плакса<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ Ленинградский областной клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ООО Центр генетики и репродуктивной медицины «ГЕНЕТИКО», Москва, Россия.

Синдром Мюира–Торре характеризуется сочетанием опухолей кожи с себациной дифференцировкой со злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта, что обусловлено наследственными мутациями в генах белков системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов. В статье представлен разбор клинического случая. Мужчина 42 лет обратился с жалобами на наличие экзофитной опухоли кожи спины размерами 2,3 × 1,8 см. При гистологическом исследовании опухоль была представлена преимущественно клетками с себациной дифференцировкой, что соответствовало себациоме. Из анамнеза пациента стало известно, что в возрасте 37 лет ему была выполнена гемиколэктомия по поводу высокодифференцированной аденокарциномы толстой кишки. При иммуногистохимическом исследовании с антителами к белкам системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов в образце опухоли сальных желез было выявлено отсутствие ядерной реакции в опухолевых клетках с антителами к белкам MLH1 и MSH2, что свидетельствует о наличии наследственных мутаций в этих генах. При проведении высокопроизводительного полупроводникового параллельного секвенирования ДНК выявлен вариант нуклеотидной последовательности в 12-м экзоне гена *MSH2* (с.1797\_1801 del), приводящий к сдвигу рамки считывания (NM\_000251: p.L599fs).

**Ключевые слова:** синдром Мюира–Торре, себациома, *MSH2*

**Для корреспонденции:** Артем Вячеславович Каминский. E-mail: kaminsart@mail.ru

**Для цитирования:** Каминский А.В., Плакса И.Л. Случай синдрома Мюира–Торре, ассоциированного с наследственной мутацией в гене *MSH2*. Клини. эксп. морфология. 2021;10(1):66–70. DOI: 10.31088/CEM2021.10.1.66-70.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

**Конфликт интересов** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 31.12.2020. Получена после рецензирования 25.01.2021. Принята в печать 11.02.2021.

## Muir–Torre syndrome case associated with a hereditary *MSH2* mutation

A.V. Kaminskiy<sup>1</sup>, I.L. Plaksa<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

<sup>2</sup> Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> GENETICO LLC, Moscow, Russia

Muir–Torre syndrome combines skin tumors with sebaceous differentiation with malignant tumors of the gastrointestinal tract, which is caused by hereditary mutations in the genes of the mismatched nucleotide repair system. The article presents a clinical case of a 42-year old man who complained of an exophytic skin tumor on the back measuring 2.3 × 1.8 cm. At histological examination, the tumor was presented primarily with sebaceous differentiated cells, which corresponded to adenoma of the sebaceous glands. From the patient's history it became known that at the age of 37 he underwent hemicolectomy for high-differentiated adenocarcinoma. An immunohistochemical study with antibodies to proteins of the mismatched nucleotide repair system in a tumor sample revealed the absence of a nuclear reaction in tumor cells with antibodies to MLH1 and MSH2 proteins, which indicates the presence of germline mutations in these genes. High-throughput semiconductor parallel DNA sequencing revealed a variant

of the nucleotide sequence in exon 12 of the *MSH2* gene (c.1797\_1801 del), leading to a shift in the reading frame (NM\_000251: p.L599fs).

**Keywords:** Muir–Torre syndrome, colorectal cancer, repair system, wrong-paired bases

**Corresponding author:** Artem V. Kaminskiy. E-mail: kaminsart@mail.ru

**For citation:** Kaminskiy A.V., Plaksa I.L. Muir–Torre syndrome case associated with a hereditary *MSH2* mutation. Clin. exp. morphology. 2021;10(1):66–70. DOI: 10.31088/CEM2021.10.1.66-70 (In Russ.).

**Funding.** The study was carried out within the framework of state budget funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received** 31.12.2020. **Received in revised form** 25.01.2021. **Accepted** 11.02.2021.

## Введение

Синдром Мюира–Торре (СМТ) – заболевание аутосомно-доминантного типа наследования, которое характеризуется сочетанием (комбинированным развитием) опухолей кожи, таких как множественные кератоакантомы, эпителиомы, аденомы сальных желез и себациомы, со злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы [1]. Причиной развития синдрома Мюира–Торре является нарушение системы репарации ДНК, которое обусловлено мутациями в генах *MLH1*, *MSH2*, *PMS2* и *MSH6* системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов. Система репарации исправляет ошибки, появляющиеся при неправильном спаривании оснований в процессе репликации, благодаря чему поддерживаются непрерывность и целостность генома. Выпадение одного из белков ведет к формированию микросателлитной нестабильности, которое характеризуется изменением количества мономеров в микросателлитных повторах на протяжении всей молекулы ДНК [2].

Формирование опухолей кожи с себацейной (сальной) дифференцировкой – одно из основных клинических проявлений синдрома. В связи с этим важное значение имеет правильная дифференциальная диагностика опухолей кожи, так как своевременно выявленное новообразование может являться диагностическим маркером синдрома Мюира–Торре, что позволит онкологу своевременно диагностировать этот наследственный синдром и таким образом скорректировать тактику ведения пациента. Целью настоящего сообщения стала демонстрация клинического наблюдения пациента с синдромом Мюир–Торре, обусловленного мутацией в гене *MSH2*.

## Клиническое наблюдение

Мужчина 42 лет обратился с жалобами на наличие на коже спины экзофитной опухоли размерами 2,3 × 1,8 см розового цвета без изъязвления поверхности. Новообразование появилась за 4 месяца до оперативного вмешательства по поводу удаления. Опухоль медленно увеличивалась в размерах, что в конечном счете стало поводом для обращения пациента в клинику.

При гистологическом исследовании выявлено, что опухоль имеет дольчатое строение и представлена

клетками с себацейной дифференцировкой, которые формируют дольки разного размера и формы, имеющие тесную связь с эпидермисом в области верхушки, что в совокупности соответствует себациоме [3] (рис. 1). Проводилась дифференциальная диагностика с карциномой сальной железы, для которой тоже характерны дольки, но в отличие от себациомы они не имеют связи с эпидермисом. Для карциномы более типичны ядерный полиморфизм и участки опухолевой инвазии, которые отсутствовали в материале.

Из анамнеза известно, что за 4 года до появления опухоли кожи пациенту была проведена комбинированная лапароскопически ассистированная гемиколэктомия по поводу высокодифференцированной аденокарциномы печеночного угла поперечно-ободочной кишки, стадия T3N0M0. На момент обращения по поводу опухоли кожи пациент находился в ремиссии – по данным проведенной колоноскопии и КТ признаки рецидива колоректального рака не выявлены. При сборе семейного анамнеза выяснилось, что у матери пациента в возрасте 37 лет была выполнена экстирпация матки с придатками по поводу эндометриоидной аденокарциномы. Сестра матери и их отец, приходящийся пациенту дедушкой, также страдали колоректальным раком, что стало причиной их смерти.

Совокупность данных – метакронное развитие аденокарциномы толстой кишки и себациомы кожи и наличие семейного онкологического анамнеза позволили предположить существование у пациента наследственного опухолевого синдрома, ассоциированного с мутациями в генах системы репарации ДНК. С целью оценки наличия микросателлитной нестабильности в образце опухоли кожи проведено иммуногистохимическое исследование на иммуноштейнере Link48 (Dako, Дания) с антителами к *MLH1* (клон ES05, Leica), *PMS2* (клон EP51, Leica), *MSH2* (клон FE11, Merck) и *MSH6* (клон EP49, CellMarque) в соответствии со стандартным протоколом. Выявлено отсутствие ядерной реакции с антителами к белкам *MSH2* и *MSH6* при присутствии реакции к белкам *PMS2* и *MLH1*, что характерно для нарушения функции *MSH2* с вторичной потерей экспрессии *MSH6* и наиболее часто наблюдается при врожденных мутациях гена *MSH2* при синдроме Линча и врожденном неполипозном раке толстой

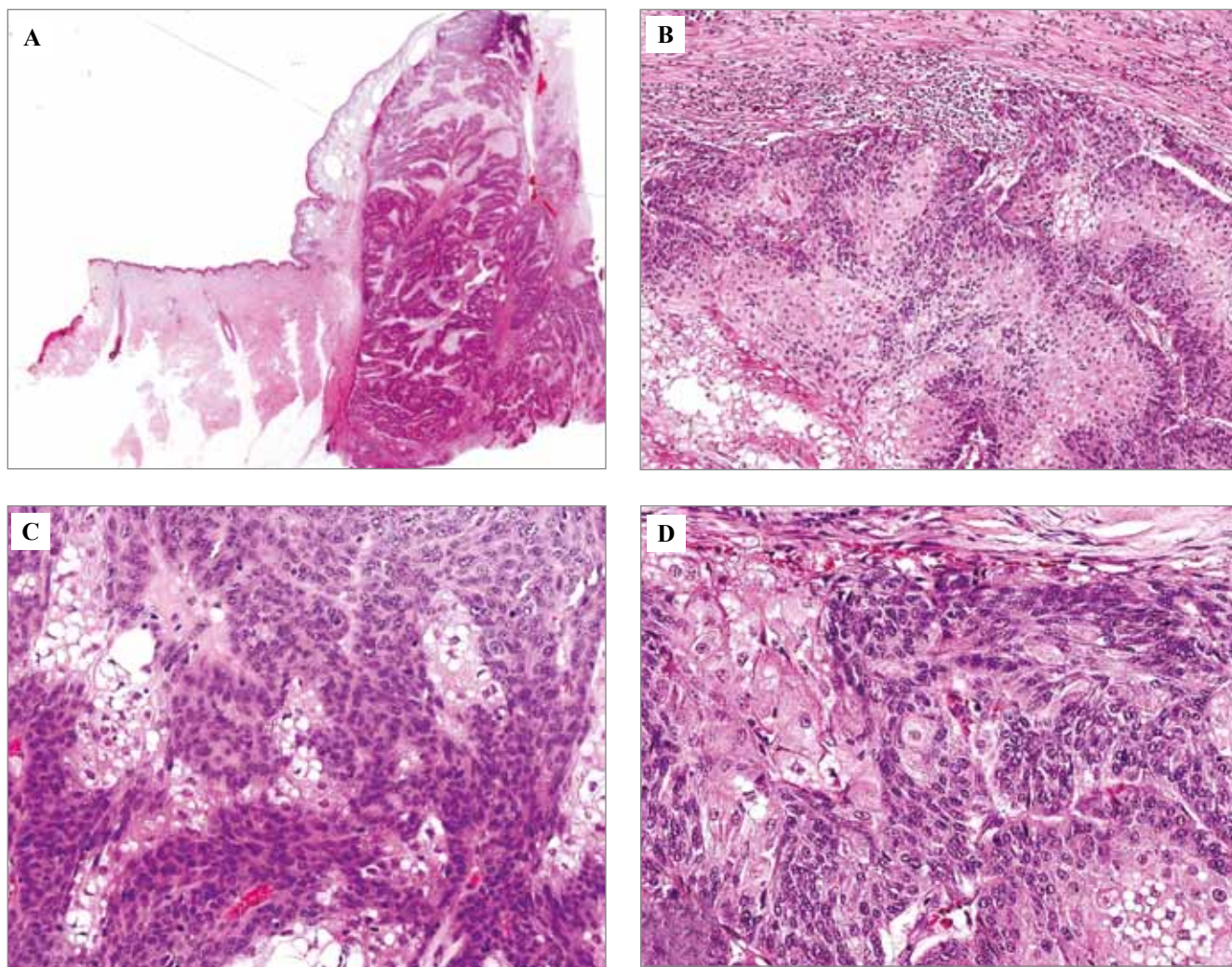


Рис. 1. Биоптат опухоли кожи.

А – опухоль представлена дольчатым образованием с четким контуром, В – экспансивный тип роста, очаговая перитуморальная лимфоидная инфильтрация, С, D – опухоль представлена двумя популяциями клеток – базалоидными (меньшие по размеру и с узким ободком цитоплазмы) и зрелыми себоцитами (бóльшие по размеру клетки с широким ободком эозинофильной или оптически пустой цитоплазмы). Встречаются опухолевые клетки с фигурами митозов. А–С – окраска гематоксилином и эозином, D – окраска по Романовскому–Гимзе. А ×40, В ×100, С ×200, D ×400

Fig. 1. Skin tumor biopsy.

A – the tumor has lobular formation with a clear outline, B – expansive growth type, focal peritumoral lymphoid infiltration. C, D – the tumor is represented by two populations of cells – basaloid (smaller in size and with a narrow rim of the cytoplasm) and mature sebocytes (large in size with a wide rim of eosinophilic or optically empty cytoplasm). Mitotic figures within tumor cells are detected. A–B – H&E stain, D – Romanovsky–Giemsa stain. A ×40, B ×100, C ×200, D ×400

кишки (рис. 2) Для уточнения наследственной природы заболевания на образце крови пациенту проведен поиск мутаций в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* EPCAM методом высокопроизводительного полупроводникового параллельного секвенирования ДНК с использованием прибора Ion S5 (Thermo Scientific, США) со средним покрытием 678x. Был выявлен вариант нуклеотидной последовательности в 12-м экзоне гена *MSH2*(с.1797\_1801 del), приводящий к сдвигу рамки считывания (NM\_000251: p.L599fs), который описан как патогенный и ассо-

циирован с развитием рака кишечника согласно базам данных ClinVar, LOVD, HGMD.

С учетом высокого риска развития рака висцеральных органов при синдроме Мюира–Торре пациенту рекомендован комплекс профилактических мероприятий, который направлен на снижение этого риска. Он включал в себя выполнение колоноскопии один раз в 6 месяцев с целью превентивного удаления полипов толстой кишки в случае их развития, эзофагогастродуоденоскопию каждые 2–3 года с проведением эрадикации *Helicobacter pylori* и ежегодный анализ мочи.

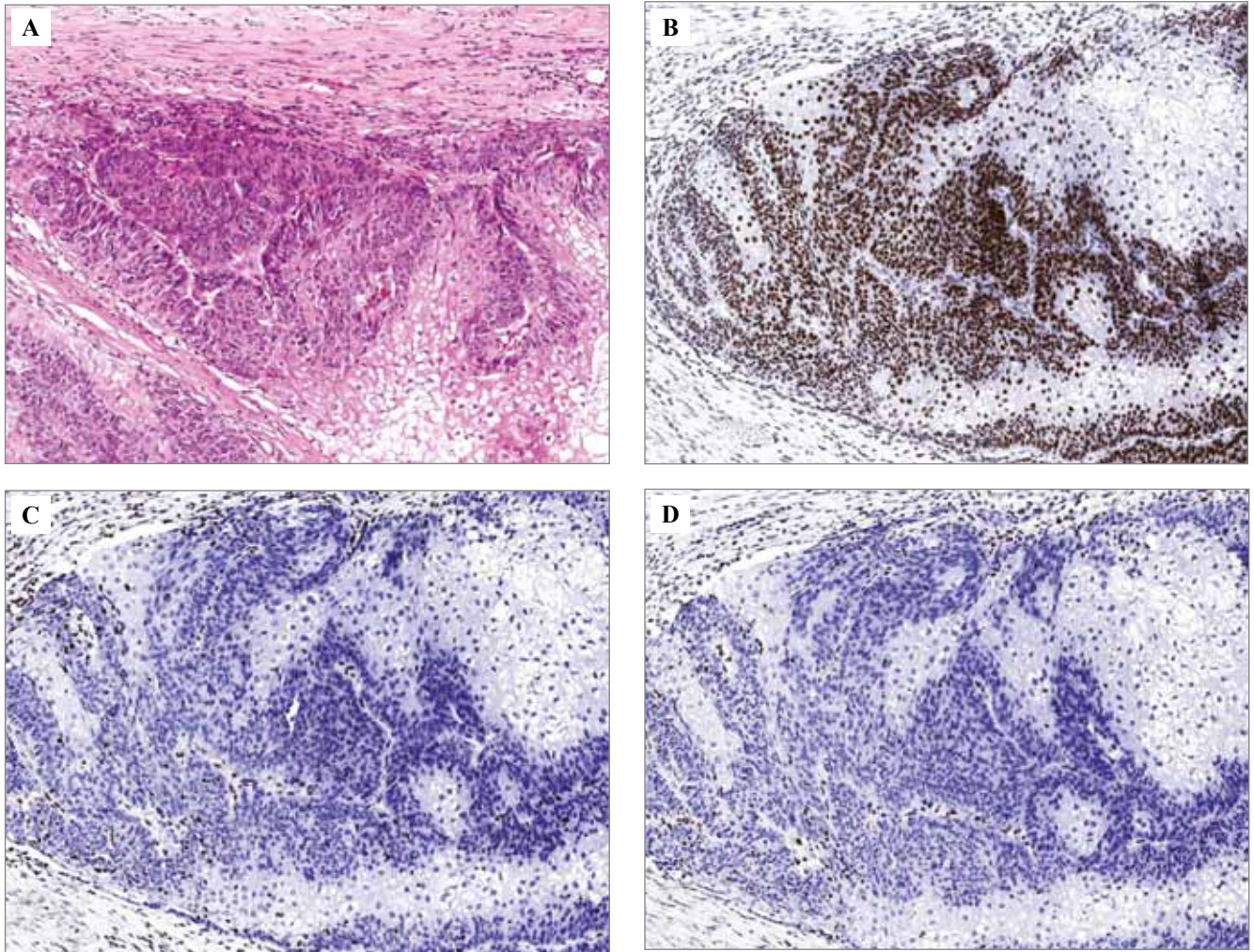


Рис. 2. Биопсия опухоли кожи.

А – опухоль представлена узловым образованием с четким контуром, В – наличие интенсивного ядерного окрашивания в опухолевых клетках, а также в лимфоцитах (внутренний позитивный контроль), С – отсутствие ядерного окрашивания в опухолевых клетках при его наличии в лимфоцитах (внутренний позитивный контроль), D – отсутствие ядерного окрашивания в опухолевых клетках при его наличии в лимфоцитах (внутренний позитивный контроль).

А – окраска гематоксилином и эозином. В – иммуногистохимическое окрашивание с антителами MLH1 (клон ES05), С – иммуногистохимическое окрашивание с антителами к MSH2 (клон FE11), D – иммуногистохимическое окрашивание с антителами к MSH6 (клон EP49). А–D  $\times 100$

Fig. 2. Skin tumor biopsy.

A – the tumor has nodular formation with a clear outline, B – intense nuclear MLH1 staining in tumor cells, as well as in lymphocytes (internal positive control), C – the absence of nuclear staining in tumor cells, however present in lymphocytes (internal positive control), D – absence of nuclear staining in tumor cells, however present in lymphocytes (internal positive control).

A – H&E stain, B – immunohistochemical assay (IHC) with antibodies to MLH1 (clone ES05), C – IHC with antibodies to MSH2 (clone FE11), D – IHC with antibodies to MSH6 (clone EP49). A–D  $\times 100$

### Обсуждение

Наличие опухоли с себацейной дифференцировкой – специфичный маркер синдрома Мюира–Торре, причем наиболее характерной нозологической формой из этого ряда новообразований является себациома, которая встречается у 68% пациентов [4]. По данным отдельных исследований, появление опухоли с себацейной дифференцировкой у 22% пациентов с синдромом Мюира–Торре предшествует возникновению рака висцеральных органов, в 6% случаев опухоли проявляются синхронно, а в 56% себациома манифестирует

последней [5]. Таким образом, правильная диагностика патологоанатома имеет важное значение в своевременном выявлении части пациентов с синдромом Мюира–Торре еще до формирования висцеральных новообразований.

Согласно данным литературы, мутации в гене *MSH2* являются причиной возникновения синдрома Мюира–Торре в 90% случаев, а остальные 10% приходятся преимущественно на ген *MLH1*. В то же время имеются отдельные наблюдения развития синдрома при наличии наследственных мутаций в гене *MSH6* [6].

При этом только в гене *MSH2* на сегодняшний день описано более 70 различных вариантов мутаций [7]. В связи с этим при наличии у пациента характерной клинико-морфологической картины необходимо выполнение совокупного анализа всех генов, ассоциированных с микросателлитной нестабильностью методом экзомного секвенирования.

При подтверждении у пациента синдрома Мюира–Торре должен быть организован комплекс профилактических мер, направленных на снижение риска развития рака висцеральных органов, а также проведено медико-генетическое консультирование кровных родственников. Из числа опухолей висцеральных органов наиболее часто у пациентов с синдромом Мюира–Торре развивается колоректальный рак, поэтому всем носителям мутации начиная с 20–25 лет необходимо с периодичностью раз в 1–2 года выполнять эндоскопическое обследование толстой кишки. В случае развития колоректального рака показана колэктомия с илеоректальным анастомозом, так как риск метастазного колоректального рака после проведения типичной резекции составляет 16–19% уже в первые 10 лет после операции [8]. При выявлении синдрома Мюира–Торре у женщин рекомендован ежегодный осмотр гинекологом с проведением ультразвукового исследования, начиная с 30–35 лет, потому что риск развития рака эндометрия у этой категории пациенток составляет от 21 до 60% [9]. Если женщина не планирует рождение детей, может быть рекомендовано профилактическое хирургическое удаление тела матки.

### Заключение

Разбор клинического случая пациента с синдромом Мюира–Торре демонстрирует важную роль комплексного анализа клинико-морфологических данных этой категории больных, что лежит в основе своевременного выявления группы риска развития опухолей висцеральных органов и подбора оптимальной тактики лечения.

### Информация об авторах

Артем Вячеславович Каминский – студент 4-го курса лечебного факультета Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова.

Игорь Леонидович Плакса – кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением Ленинградского областного клинического онкологического диспансера; руководитель проекта в ООО Центр генетики и репродуктивной медицины «ГЕНЕТИКО».

### Author information

Artem V. Kaminskiy – 4th year Student, Medical Faculty, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University.  
<https://orcid.org/0000-0001-6574-0921>

Igor L. Plaksa – Cand. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department, Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary;  
 Head Project Manager, GENETICO LLC.  
<https://orcid.org/0000-0001-6600-0933>

### Литература/References

1. *Shalin SC, Lyle S, Calonje E, Lazar AJ.* Sebaceous neoplasia and the Muir–Torre syndrome: important connections with clinical implications. *Histopathology.* 2010;56(1):133–47. DOI:10.1111/j.1365-2559.2009.03454.x.
2. *John AM, Schwartz RA.* Muir–Torre syndrome (MTS): An update and approach to diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(3):558–66. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.09.074.
3. DE Elder, D Massi, RA Scolyer, R Willemze (eds.). WHO Classification of Skin Tumors. World Health Organization of Tumours, 4th ed. Vol. 11. Lyon France: IARC Press, 2018. 500 p.
4. *Peltomäki P, Vasen HF.* Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer: database and results of a collaborative study. The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 1997;113(4):1146–58. DOI: 10.1053/gast.1997.v113.pm9322509.
5. *Akhtar S, Oza KK, Khan SA, Wright J.* Muir–Torre syndrome: case report of a patient with concurrent jejunal and ureteral cancer and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(5 Pt. 1):681–6. DOI: 10.1016/s0190-9622(99)70001-0.
6. *Kacerovska D, Cerna K, Martinek P, Grossmann P, Michal M, Ricar J et al.* MSH6 mutation in a family affected by Muir–Torre syndrome. *Am J Dermatopathol.* 2012;34(6):648–52. DOI: 10.1097/DAD.0b013e3182446fe2.
7. *Finan MC, Connolly SM.* Sebaceous gland tumors and systemic disease: a clinicopathologic analysis. *Medicine (Baltimore).* 1984;63(4):232–42. DOI: 10.1097/00005792-198407000-00005.
8. *Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW et al.* Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-society Task Force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(8):1159–79. DOI: 10.1038/ajg.2014.186.
9. *Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Семенов Д.А., Пикун Д.Ю., Поляков А.В.* Синдром Линча. Современное состояние проблемы. *Медицинская генетика.* 2017;16(2):11–18.  
*Tsukanov AS, Shelygin YA, Semenov DA, Pikunov DY, Polyakov AV.* Lynch syndrome: current status. *Medical Genetics.* 2017;16(2):11–18 (In Russ.).