

ΣΥΝΔΡΟΜΟ COWDEN

Ζάρρας Αλέξιος, Βασιλοπούλου Ευδοκία, Στρατηγός Αλέξανδρος, Ποτουρίδου Ειρήνη, Μπεφόν Αγγελική, Πλάκα Μιχαέλα, Κοτσαύτη Ουρανία, Χασάπη Βασιλική
Ανδρέας Συγγρός - Νοσοκομείο Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων Αθηνών

Εισαγωγή

- Γνωστό ως σύνδρομο πολλαπλών αμαρτωμάτων
- Σπάνια γενοδερματοπάθεια
- Περιγράφηκε το 1963 από τους Lloyd και Dennis
- Αυξημένο κίνδυνο για καλοήθεις και κακοήθεις όγκους του θυρεοειδούς, του μαστού, των νεφρών, του ενδομητρίου, καθώς και του δερματικού μελανώματος
- Συνήθως οι ασθενείς εμφανίζουν μακροκεφαλία, τριχηλιμώματα και χαρακτηριστικές θηλωματώδεις βλατίδες

Σκοπός

- Η παρουσίαση ενός σπάνιου περιστατικού συνδρόμου Cowden
- Η ανασκόπηση και αποτύπωση των κυριότερων χαρακτηριστικών του συνδρόμου
- Η επισήμανση των ευρημάτων από το δέρμα και το στοματικό βλεννογόνο

Υλικό - Μέθοδος

♀ **Ασθενής ετών 16, παρακολούθηση από έτους,**

Αιτία προσέλευσης

Παραπομπή στο Νοσ. Ανδρέας Συγγρός από την Κλινική Ιατρικής Γενετικής του ΕΚΠΑ για δερματολογική εκτίμηση

Ατομικό αναμνηστικό

- Σύνδρομο Cowden
- Μακροκεφαλία από νεογνό
- Ψυχοκινητική καθυστέρηση/ στοιχεία αυτισμού
- Αφαίρεση θηλωμάτων από τον βλεννογόνο του στόματος κατά το πρόσφατο παρελθόν

Απεικονιστικός έλεγχος (τακτικός)

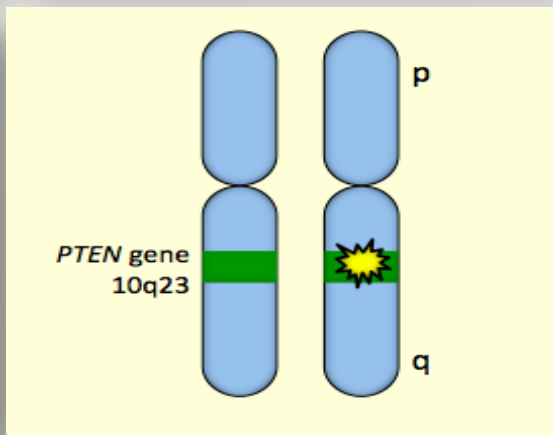
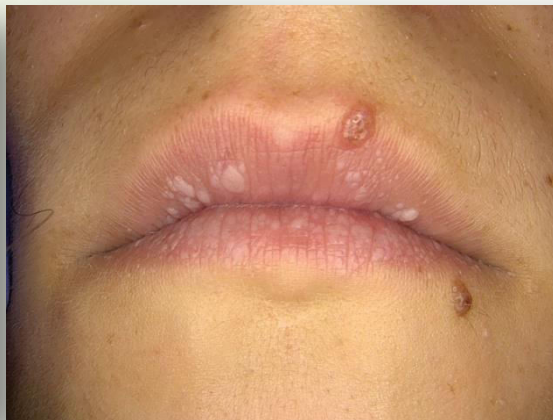
- U/S μαστών, άνω και κάτω κοιλίας
- U/S θυρεοειδούς συμπαγείς όζοι αρνητικοί στην παρούσα φάση για κακοήθεια
- Πρόσφατη MRI εγκεφάλου – υπόφυσης: υποσκληριδιακή φλεβική αναπτυξιακή ανωμαλία συμβατή με το Σ. Cowden. Πιθανότητα αμαρτωματώδους βλάβης δεξιού θαλάμου. Ε/Ε σε 6 μήνες

Μοριακή ανάλυση DNA

- Τεχνική αλληλούχησης επόμενης γενιάς όλων των εξωνικών περιοχών του γονιδιώματος (Whole Exome Sequencing –WES)
- Ετερόζυγη παραλλαγή στο γονίδιο PTEN1 (NM_000314.8):c1027-2A>G de novo
- Συσχέτιση με σύνδρομο Cowden

Κλινική εξέταση

Θηλωματώδεις βλατίδες στοματικού βλεννογόνου (oral papillomatosis)



Υπερκερατωσικές βλατίδες ραχιαίας επιφάνειας άκρων ποδών (acral keratosis)

Συζήτηση

- Σ. Cowden: είναι μέρος μίας ομάδας διαταραχών με μεταλλάξεις στο γονίδιο PTEN που αποτελούν το **hamartoma tumor syndrome (PHTS)**
 - PTEN Ογκοκατασταλτικό γονίδιο στο 10q23
 - Καταστέλλει την PI3K/AKT/mTOR (growth-promoting) σηματοδοτική αλληλουχία
- Το PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS) περιλαμβάνει:
 - Σύνδρομο Cowden /Σύνδρομο Bannayan-Riley-Ruvalcaba/Lhermitte-Duclos
 - Σύνδρομο Πρωτέα και Πρωτέα-like
 - Μακροκεφαλίας/Αυτισμού
- Αυτοσωματικός του επικρατούντος τύπου, αλλά και αρκετά **de novo περιστατικά**
- ↑ Κίνδυνος ανάπτυξης κακοηθειών: Ca μαστού έως 85%, νεφρού και θυρεοειδή 34% και 35% αντίστοιχα, ενδομητρίου 28%, π. εντέρου 9% και **μελανώματος έως 6%**
- Συχνότερες δερματικές βλάβες τα τριχειλητώματα κυρίως στο πρόσωπο (6-25 %)
- Acral keratosis: παρατηρούνται σε παιδιά και ενήλικες, αλλά δύναται να εντοπισθούν και εκτός των άκρων
- Θηλώματα συνήθως στα χείλη, στη γλώσσα, στις παρειές και τα ούλα, ιδίως στη 2^η δεκαετία της ζωής

Θεραπεία

- Απαιτείται τακτική παρακολούθηση και απεικονιστικός έλεγχος (Η ασθενής υποβάλλεται τακτικά σε απεικονιστικούς ελέγχους για τον αποκλεισμό ανάπτυξης κακοηθειών)
- Θεραπευτική προσέγγιση με βάση την διάγνωση και τη συνήθη κλινική πρακτική
- Μελλοντικά στοχευμένες θεραπείες στο γενετικό μονοπάτι που επηρεάζεται από την απώλεια της λειτουργικότητας του PTEN (Sirolimus)

Αναθεωρημένα PTEN - Σχετιζόμενα με Αμαρτώματα και Νεοπλασίες Σύνδρομο (PHTS) Διαγνωστικά κριτήρια/ 2019

Λειτουργική διάγνωση σε ένα άτομο (ένα από τα ακόλουθα):

1. Τρία ή περισσότερα μείζονα κριτήρια, αλλά το ένα πρέπει να περιλαμβάνει μακροκεφαλία, Lhermitte-Duclos νόσο, ή γαστρεντερικά αμαρτώματα ή

2. Δύο μείζονα και τρία ελάσσονα κριτήρια
Λειτουργική διάγνωση σε μια οικογένεια, στην οποία ένα άτομο πληρεί τα αναθεωρημένα κλινικά κριτήρια ή έχει PTEN μετάλλαξη:

1. Οποιαδήποτε δύο μείζονα κριτήρια με ή χωρίς ελάσσονα κριτήρια, ή
2. Ένα μείζον και δύο ελάσσονα κριτήρια, ή
3. Τρία ελάσσονα κριτήρια

ΜΕΙΖΟΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Καρκίνος μαστού/ενδομητρίου (επιθηλιακός)/θυρεοειδούς (Θηλωματώδης)/Γαστρεντερικά αμαρτώματα, Lhermitte-Duclos νόσος ενήλικη μορφή/Μακροκεφαλία / Πολλαπλές βλάβες δέρματος και βλεννογόνων: μελαγχρωματικές κηλίδες πέους, νευρώματα, Υπερκεράτωση άκρων (≥3 παλαμιαίες/πελματιαίες μυρμηκιδώδεις και/ή υπερκερατωτικές βλατίδες), Στοματικά θηλώματα (ιδίως της γλώσσας και των ούλων), πολλαπλά (≥3). Πολλαπλά τριχηλιμώματα ≥3, τουλάχιστον ένα επιβεβαιωμένο με βιοψία

ΕΛΑΣΣΟΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Διαταραχές αυτιστικού φάσματος/ Καρκίνος παχέος εντέρου/ Οισοφαγική ακάνθωση (≥3)/ Λιπώματα (≥3)/ Νοητική Υστέρηση / CA νεφρικών κυττάρων/ Λιπώματωση όρχεων/ Σοβαρές θυρεοειδικές διαταραχές/ Αγγειακές δυσπλασίες (πολλαπλές ενδοκρανιακές φλεβικές αναπτυξιακές ανωμαλίες)

Συμπεράσματα

- Η ασθενής είχε έγκαιρα διαγνωσθεί για την εν λόγω νόσο, από την παιδική ηλικία
- Από την ενδελεχή κλινική εξέταση παρουσίαζε παθογνωμονικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου, τόσο από το δέρμα όσο και από το στοματικό βλεννογόνο
- Είναι σημαντική λοιπόν η τακτική αξιολόγηση από κλινικό δερματολόγο για την αποφυγή ανάπτυξης δερματικών νεοπλασιών

Βιβλιογραφία

1. PTEN hamartoma tumor syndrome: A clinical overview. Pilarski, Cancers (Basel) 2019 Jun 18;11(6):844.
2. Σύνδρομο υπεραύξησης, που οφείλονται σε διαταραχές του μονοπατιού PI3K/AKT/mTOR: Μ. Σπανού, Ε. Τσούτσου,, Α. Ντινόπουλος, Μ. Τζέτη, Ι. Traeger-Συνοδινού,, Επιστημονικά Χρονικά – Τόμος 26 ος , Τεύχος 2, 2021
3. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: Lamis Yehia , Charis Eng In: GeneReviews Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. 2001 Nov 29 [updated 2021 Feb 11].
4. The Clinical Spectrum of PTEN Mutations: Yehia, L., Keel, E., & Eng, C. Annual Review of Medicine 020 Jan 27;71:103-116
5. PTEN Hamartoma tumor syndrome in childhood: A review of the clinical literature. Macken, W. L., Tischkowitz, M., & Lachlan, K. L. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. 2019 Dec;181(4):591-610.
6. Chemoprevention and treatment of experimental Cowden's disease by mTOR inhibition with rapamycin. Squarize CH, Castilho RM, Gutkind JS. Cancer Res 2008; 68:7066.