

Cowdenův syndrom

Cowden Syndrome

Puchmajerová A.¹, Vasovčák P.¹, Křepelová A.¹, Plevová P.¹

¹ Ústav biologie a lékařské genetiky FN Motol a 2. LF UK, Praha

² Oddělení lékařské genetiky FN Ostrava; Ústav patologie & Laboratoř molekulární patologie LF UP Olomouc

Recenze: Bartoš J., Benešová L., Bendlová B., Bendová M., Brančíková D., Bravencová Z., Cahová S., Eckschlager T., Foretová L., Ganevová M., Hajdúch M., Halámková J., Hořínová V., Hrabětová P., Holubec L., Kiss I., Kleibl Z., Kohoutová M., Koudová M., Krutílková V., Kubecová M., Melichar B., Minárik M., Musilová D., Mrázová I., Novotný J., Obermannová R., Ostřížková L., Palácová M., Petráková K., Pohlreich P., Putzová M., Slaviček L., Šachlová M., Štekrová J., Štěpánková V., Vaňásek J., Vítek P., Zikán M., Zimovjanová M.

Zodpovědný gen: *PTEN* – chromozom 10q23

Cowdenův syndrom (CS) je řazen mezi „PTEN Hamartoma Tumor Syndrom (PHTS)“ zahrnující také Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrom (BRRS), Proteus syndrom (PS) a Proteus-like syndrom.

Typ dědičnosti: autozomálně dominantní
Genetické testování indikuje klinický genetik.

Pracoviště poskytující analýzu genu v ČR (pracovník odpovědný za analýzu genu): Ústav biologie a lékařské genetiky, 2. LF UK a FN Motol Praha (RNDr. Peter Vasovčák, pevas78@centrum.cz; MUDr. Anna Křepelová, anna.krepelova@fnmotol.cz) – mutační analýza genu *PTEN*

Charakteristika syndromu

Cowdenův syndrom je charakterizován výskytem mnohočetných hamartomů s vysokým rizikem benigních a maligních tumorů štítné žlázy, prsu a endometria. Postižení jedinci mohou mít makrocefalii, trichilemomy a papilomatozní papuly. Onemocnění se také může manifestovat formou Lhermitte-Dunclovy choroby (megalocefalie, epilepsie, dysplastický gangliocytem mozečku. Charakteristické (avšak ne vždy přítomné) jsou kožní a slizniční projevy ve smyslu hamartomatozních lézí, včetně papilomů rtů a sliznic, papilomatozní papuly v dutině ústní, trichilemomy, hamartomy prsou a střeva.

Může být přítomna akirální keratóza kůže, lipomy, fibromy.

Syndrom se manifestuje do konce 2. dekády života u více než 90 % jedinců, během 3. dekády se u 99 % jedinců vyvíjejí kožní léze.

Onemocnění je spojeno se zvýšeným rizikem nádorových onemocnění, a to zejména karcinomu prsu, nádorů štítné žlázy, méně často nádorů urogenitálního systému, plic, melanomů, retinálních gliomů, kožních nádorů a mozkových nádorů.

Celoživotní riziko karcinomu prsu u žen je 25–50 % s průměrným věkem diagnostiky 38–46 let, byl popsán i karcinom prsu u mužů. Zvýšené je riziko multifokálních i oboustranných nádorů.

Celoživotní riziko karcinomu štítné žlázy je asi 10 %, histologicky se jedná obvykle o folikulární, zřídka papilární, nikdy medulární karcinomy štítné žlázy.

Riziko karcinomu endometria je asi 5–10 %.

Vzácným tumorem CNS je dysplastický gangliocytem mozečku (Lhermitte-Duclos Disease – LDD).

I přes výskyt hamartomatozních polypů v GIT není vyšší riziko CRC.

Další vyskytující se nádory: kožní karcinomy, karcinomy ledvin, mozkové tumory.

Vaskulární malformace mohou postihnout jakýkoli orgán.

Diagnostická kritéria pro Cowdenův syndrom byla vyvinuta a jsou každo-

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE “uniform requirements” for biomedical papers.



MUDr. Alena Puchmajerová

Ústav biologie a lékařské genetiky
2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5 – Motol
e-mail:
alena.puchmajerova@lfmotol.cuni.cz

ročně aktualizována NCCN. Klinická kritéria jsou rozdělena do 3 kategorií:

Patognomonická kritéria

Mukokutánní léze:

- trichilemomy (v obličeji)
- akirální keratóza
- papilomatozní léze
- slizniční léze

Velká kritéria

1. Lhermitte-Duclos Disease (LDD) – u dospělých definována jako přítomnost dysplastického gangliocyтому mozečku

2. karcinom prsu
3. karcinom štítné žlázy (non-medulární)
4. makrocefalie (obvod hlavy nad 97. percentilem)
5. karcinom endometria

Malá kritéria

1. další léze štítné žlázy (např. adenomy, difuzní uzlová struma)
2. mentální retardace (IQ méně než 75)
3. hamartomatozní intestinální polypy
4. fibrocystické onemocnění prsu
5. lipomy
6. fibromy
7. tumory genitourinárního traktu (především karcinom ledvin)
8. malformace genitourinárního traktu
9. fibroidy dělohy

Klinická diagnóza Cowdenova syndromu je stanovena, pokud jedinec splňuje některé z následujících kritérií

1. Samotné patognomonické mukokutánní léze, pokud jsou:
 - 6 a více obličejových papul, z nichž 3 a více musí být trichilemomy nebo
 - kožní obličejové papuly a ústní slizniční papilomatóza nebo
 - ústní slizniční papilomatóza a akrální keratóza nebo
 - 6 a více palmo-plantárních keratózních lézí.
2. Jedno z následujících:
 - 2 a více velkých kritérií
 - 1 velké a minimálně 3 malá kritéria
 - minimálně 4 malá kritéria

V rodinách, kde jeden člen splňuje výše uvedená diagnostická kritéria Cowdenova syndromu, u ostatních příbuzných se uvažuje o Cowdenově syndromu, pokud splňují některé z následujících kritérií:

 1. patognomonická kritéria nebo
 2. jakékoliv velké kritérium s malými kritérii nebo bez nich nebo
 3. 2 malá kritéria nebo

4. anamnéza BRRS (Bannayan-Ruvalcaba-Riley Syndrom).

Diagnostická kritéria BRRS (Bannayan-Ruvalcaba-Riley Syndrom) zatím nebyla stanovena, ale stojí především na přítomnosti makrocefalie, hamartomatozních intestinálních polypů, lipomů a pigmentových makul na glans penis.

Testování je indikováno genetikem po genetickém poradenství a podepsání informovaného souhlasu.

Prediktivní vyšetření je možné provést tam, kde je známa kauzální mutace genu *PTEN*. Před dosažením 18 let věku je vhodná pro rizikové jedince s možnou časnou manifestací choroby u jedinců s BRRS a PS.

Prenatální diagnostika je možná.

Preimplantační diagnostika je možná v závažných případech ve vybraných pracovištích po konzultaci s klinickým genetikem.

Výsledky prediktivního testování

V případě pozitivně testované rodiny může prediktivní testování příbuzných vyloučit vysoké hereditární riziko onemocnění.

Doporučení ke sledování a další možná profylaktická opatření (doporučené schéma sledování)

Celkové vyšetření

- klinické vyšetření 1krát ročně od 18 let nebo začít o 5 let dříve, než byl nejčasnější výskyt karcinomu v rodině se zaměřením na kožní léze a oblast krku, event. 1krát ročně kožní vyšetření od 20–25 let
- vyšetření moče 1krát ročně
- ultrazvuk břišních orgánů ročně od 25–30 let
- kolonoskopie v 50 letech (pokud se příznaky neobjeví dříve). Pokud jsou nalezeny jen hamartomy, poté 1krát ročně

stolice na OK, kolonoskopie 1krát za 5 let

- od 18 let 1krát ročně UZ štítné žlázy

Ženy

- od 18 let 1krát měsíčně samovyšetření prsu
- od 25 let 1krát ročně vyšetření prsou klinikem nebo začít o 5–10 let dříve, než byl nejčasnější výskyt karcinomu prsu v rodině
- od 25 let UZ prsů po půl roce
- od 30–35 let 1krát ročně NMR + mamografie nebo začít o 5–10 let dříve, než byl nejčasnější výskyt karcinomu prsu v rodině

Premenopauzální ženy: aspirační biopsie endometria 1krát ročně od 35–40 let nebo začít o 5 let dříve, než byl nejčasnější výskyt karcinomu endometria v rodině

Postmenopauzální ženy: 1krát ročně transvaginální UZ s biopsií suspektních ložisek

Muži

- 1krát měsíčně samovyšetření prsou

Poučení pacienta o příznacích vyskytujících se malignit a o nutnosti odborného vyšetření mimo plánovanou dispenzární kontrolu v případě potíží!

Literatura

1. Eng C. *PTEN: one gene, many syndromes.* Hum Mutat 2003; 22(3): 183–198.
2. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. J Med Genet 2000; 37(11): 828–830.
3. Zbuk KM, Stein JL, Eng C. *PTEN Hamartoma Tumor Syndrome.* GeneReviews. Dostupné z <http://www.genetests.org>.
4. Marsh DJ, Coulon V, Lunetta KL et al. Mutation spectrum and genotype-phenotype analyses in Cowden disease and Bannayan-Zonana syndrome, two hamartoma syndromes with germline *PTEN* mutation. Hum Mol Genet 1998; 7(3): 507–515.
5. Vasovcak P, Krepelova A, Puchmajerova A et al. A novel mutation of *PTEN* gene in a patient with Cowden syndrome with excessive papillomatosis of the lips, discrete cutaneous lesions, and gastrointestinal polyposis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007; 19(6): 513–517.