

6. PTEN Hamartoom Tumor Syndroom (PHTS)

Voorheen **Cowden syndroom en Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndroom (BRRS)**

Richtlijn 2015

Diagnostische criteria

- Vaststelling van een mutatie in het *PTEN*-gen
- Daarnaast kan op klinische gronden de diagnose worden gesteld bij aanwezigheid van 3 major criteria, waaronder in elk geval macrocefalie of Lhermitte-Duclos (cerebellair gangliocytoom) of gastro-intestinale hamartomen voor moeten komen of bij aanwezigheid van 2 major criteria en 3 minor criteria

Major criteria

- Mammacarcinoom
- Lhermitte-Duclos
- Schildklierkarcinoom (folliculair)
- Macrocefalie (>97 percentiel: vrouw >58.5 cm; man >61.5 cm)
- Endometriumcarcinoom
- Multipele mucocutane lesies: ≥ 3 trichilemmomen (minstens 1 histologisch bewezen), acrale keratosen (≥ 3 palmoplantaire keratotische pits en/of acrale hyperkeratotische papels) of mucocutane neurinomen (≥ 3), multipele (≥ 3) orale papillomen (tong en gingiva), met biopsie aangetoond OF door dermatoloog vastgesteld
- Gastrointestinale hamartomen ≥ 3 (inclusief ganglioneuromen, geen hyperplastische poliepen)
- Maculaire pigmentatie van de glans penis

Minor criteria

- Een aan autisme verwante contactstoornis
- Benigne mammopathologie, bestaande uit multipele en bilaterale fibroadenomen, hamartomen, tubulaire adenomen, intraductale papillomen
- Lipomen ≥ 3
- Glycogene acanthose van de slokdarm
- Colonicarcinoom

- Benigne structurele schildklierafwijkingen (o.a. adenomen of multinodulair struma)
- Mentale retardatie (IQ <75)
- Vasculaire afwijkingen (inclusief multipele intracraniële veneuze anomalieën)
- Niercelcarcinoom
- Schildkliercarcinoom (papillair of folliculaire variant van papillair)
- Testiculaire lipomatose

Kenmerken

- Overervingspatroon:
- Autosomaal dominant, penetrantie vrijwel 100%

Prevalentie:

- Prevalentie: 1 op 200.000

Kliniek:

- Op kinderleeftijd ontwikkelingsachterstand en macrocefalie
- Meerderheid van patiënten ontwikkelen benigne aandoening van huid, schildklier, colon en/of mamma
- Verhoogd risico op carcinoom, met name van mamma en schildklier
- Hamartomateuze poliepen in gehele tractus digestivus en verhoogd risico op coloncarcinoom

Genetische basis:

- Mutatie in *PTEN*-gen

Beleid

- Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

Tabel 1. Indicatie voor verwijzing

Volwassenen
Familiair vastgestelde <i>PTEN</i> -mutatie
≥2 major criteria, waarvan 1 macrocefalie
≥3 major criteria ongeacht welke
1 major en ≥3 minor criteria
≥4 minor criteria
Lhermitte Duclos
≥2 bewezen trichilemmomen
Autisme en macrocefalie
Extreme macrocefalie (man >63 cm, vrouw >60 cm)
Glycogene acanthose van de slokdarm
Gastro-intestinale hamartomen of ganglioneuromen
Schildklier carcinoom <20 jaar
Endometrium carcinoom <30 jaar

Kinderen
Macrocefalie en 1 of meer van de volgende verschijnselen: <ul style="list-style-type: none">- autisme of ontwikkelingsachterstand- verschijnselen van de huid; lipomen, trichilemmomen, orale papillomen, maculaire pigmentatie van de glans penis- vasculaire anomalieën- gastro-intestinale poliepen- kanker op kinderleeftijd; schildklier en testiculaire/ovariële kiemceltumoren

DNA-diagnostiek:

- Mutatie-analyse bij patiënt
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek in de regel vanaf volwassen leeftijd of bij klinische verdenking op PHTS op jongere leeftijd

Periodiek onderzoek:

- Er wordt geadviseerd om de ontwikkeling van kinderen met PHTS (minimaal) jaarlijks met doelgerichte anamnese en lichamelijk onderzoek te vervolgen vanaf de leeftijd van diagnose. Hierbij dient men alert te zijn op de andere verschijnselen die kunnen voorkomen bij PHTS en waar nodig te behandelen
- Surveillance bij volwassen patiënten met PHTS dient bij voorkeur te worden uitgevoerd in een gespecialiseerd centrum
- Surveillance protocol:

Mammae (voor vrouwen)

- Van 25 tot 60 jaar: jaarlijks lichamelijk onderzoek en MRI van de mammae
- Van 30 tot 60 jaar: jaarlijks mammografie
- Vanaf 60 jaar kan o.b.v. de beoordeelbaarheid van het mammo-gram gekozen worden voor tweejaarlijkse screening via BOB, of jaarlijkse mammografie

Schildklier

- <18 jaar:
 - Vanaf moment van diagnose jaarlijks palpatie van de schildklier door kinderarts of kinderneuroloog. Bij palpabele afwijkingen wordt geadviseerd te verwijzen naar (kinder) endocrinoloog
- ≥18 jaar:
 - Jaarlijks palpatie van de schildklier
 - 1 x per 1-2 jaar echografie van de schildklier i.v.m. monitoren schildkiernodi (aspect en groei)
 - Jaarlijks bepalen van het serum TSH-gehalte

Colon

- Vanaf 40 jaar 1x per 5 jaar coloscopie of frequenter afhankelijk van de bevindingen

Endometrium

- Vanaf 30-jarige leeftijd bespreken van voor- en nadelen van surveillance van het endometrium (d.w.z. jaarlijkse surveillance met echografie en endometriumbiopsie)

Websites

- www.pten.nl
- www.kinderneurologie.eu

Literatuur

1. Voor de meest *up to date* informatie:
www.oncoline.nl/pten-hamartoom-tumor-syndroom
2. Tan MH, Mester JL, Ngeow J et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline *PTEN* mutations. Clin Cancer Res 2012; 18: 400-7
3. Bubián V, Bonnet F, Brouste V et al. French Cowden Disease Network. High cumulative risks of cancer in patients with *PTEN* hamartoma tumour syndrome. J Med Genet 2013; 50: 255-63
4. Nieuwenhuis MH, Kets CM, Murphy-Ryan M et al. Cancer risk and genotypephenotype correlations in *PTEN* hamartoma tumor syndrome. Fam Cancer 2014; 13: 57-63
5. Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. Hered Cancer Clin Pract 2010; 8: 6
6. Pilarski R, Burt R, Kohlman W et al. Cowden Syndrome and the *PTEN* Hamartoma Tumor Syndrome: Systematic Review and Revised Diagnostic Criteria. J Natl Cancer Inst 2013; 105: 1607-16