



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»



СНК кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета

RTEN-ассоциированные гамартомные синдромы



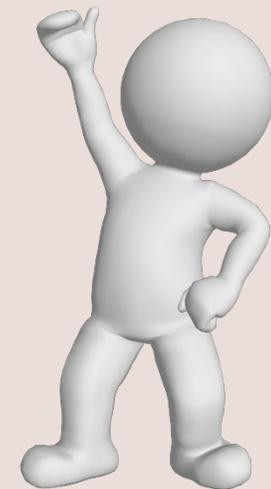
Выполнила: студентка 5 курса педиатрического факультета группы 2.5.03 в Банколе В.А.
Руководитель кружка: д.м.н., Румянцева ЮВ.

Москва 2019

PTEN – ассоциированные гамартомные синдромы

(PHTS – PTEN Hamartoma Tumor Syndrome)

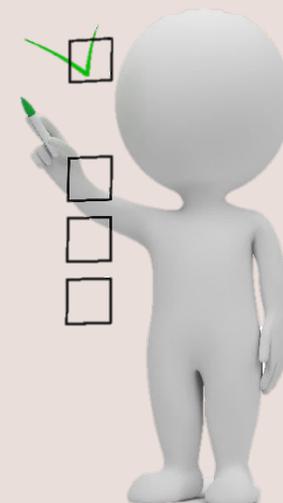
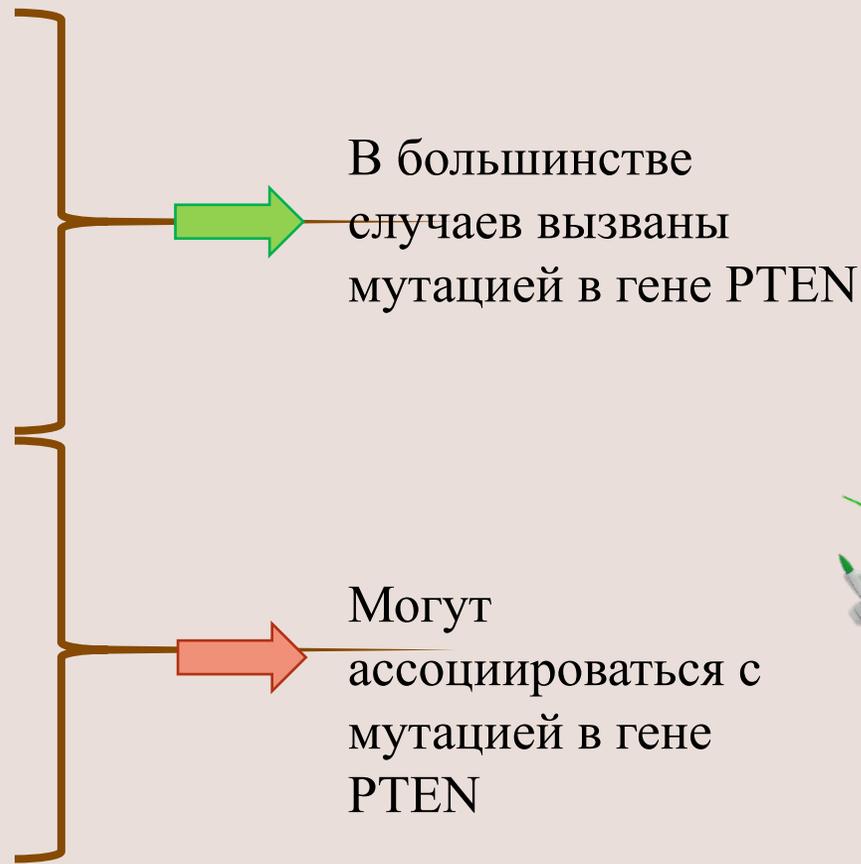
Группа синдромов, характеризующихся наличием доброкачественных новообразований (гамартом) и герминативных патологических вариантов гена опухолевого супрессора PTEN



Спектр РНТС

- Синдром Коудена (CS)
- Синдром Банаян-Райли-Рувалькаба
- Синдром Протея
- Proteus-like синдром

- Синдром Лермитт-Дуклос (LDD)
- Синдром макроцефалии-аутизма
- Младенческий ювенильный полипоз



Эпидемиология РНТС

Частота встречаемости 1:200000-250000

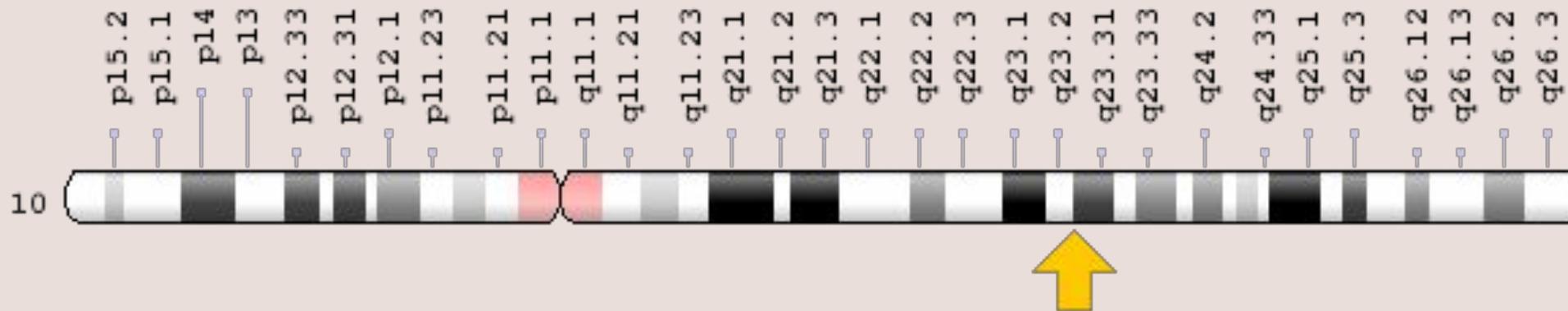
Женщины : Мужчины 1:1



Реальная частота встречаемости остается неизвестной...

Ген РТЕН

1977 г. – картирование гена и идентификация белкового продукта



2 место по частоте мутаций после гена p53

<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PTEN#location>



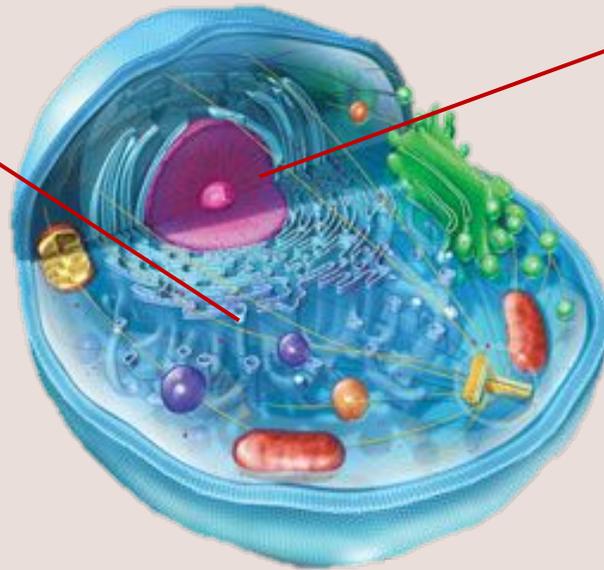
Белок РТЕН

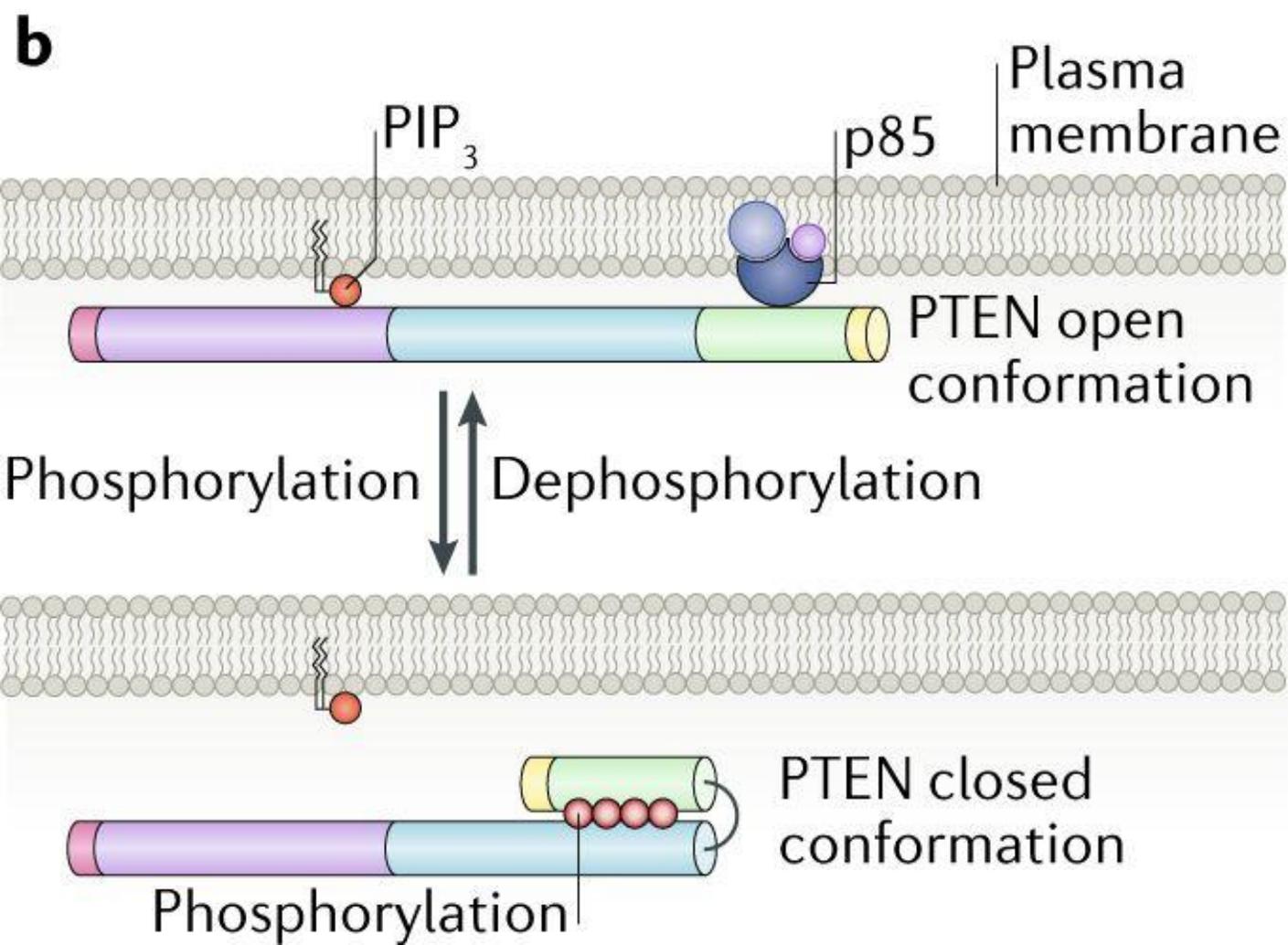
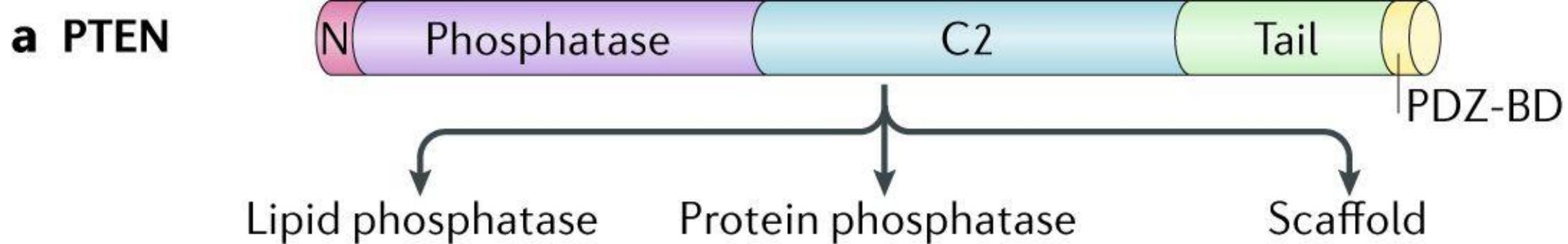
Цитоплазматический

Ядерный

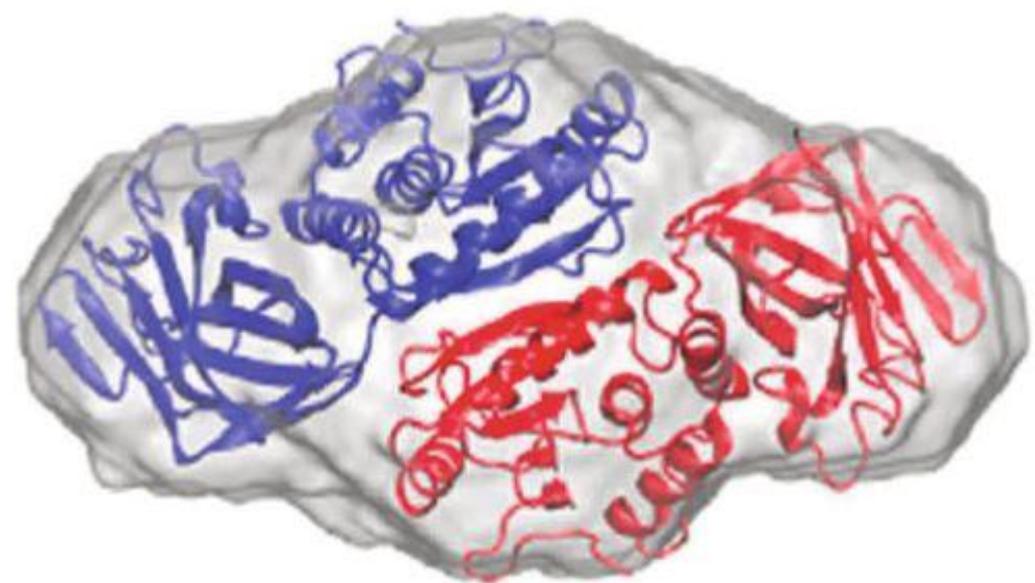
Негативный регулятор
PI3K/AKT

Регуляция
хромосомной
стабильности,
клеточного цикла





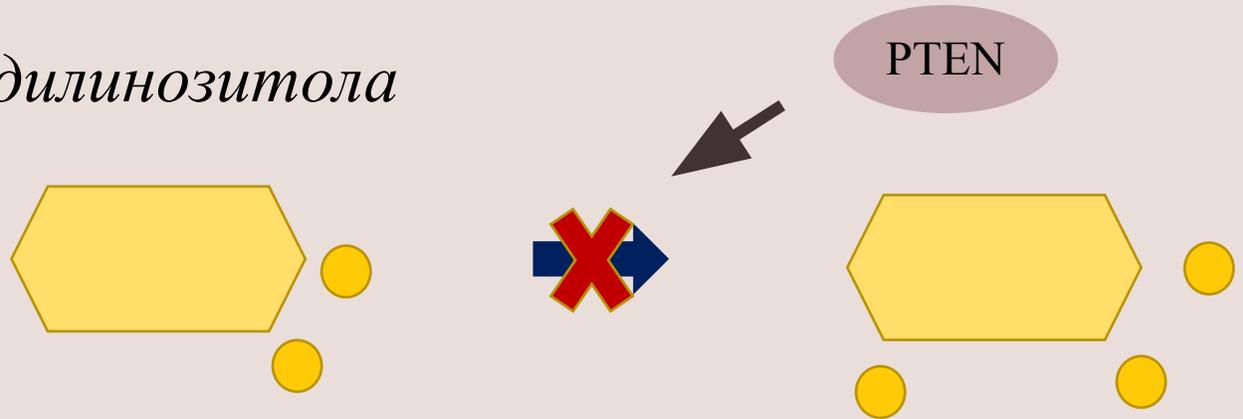
c PTEN dimer



Роль фосфотидилинозитол-3-киназ в регуляции сигнальных путей

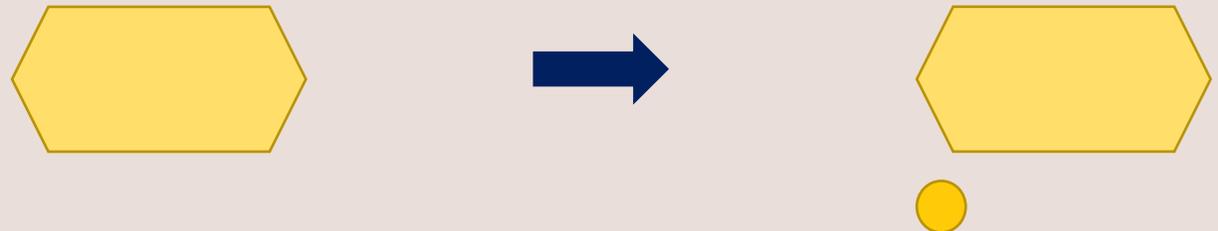
Фосфорилирование фосфатидилинозитола

I класс



ФИ-4,5-дифосфат => ФИ-3,4,5-трифосфат

II класс



III класс

ФИ => ФИ-3-фосфат

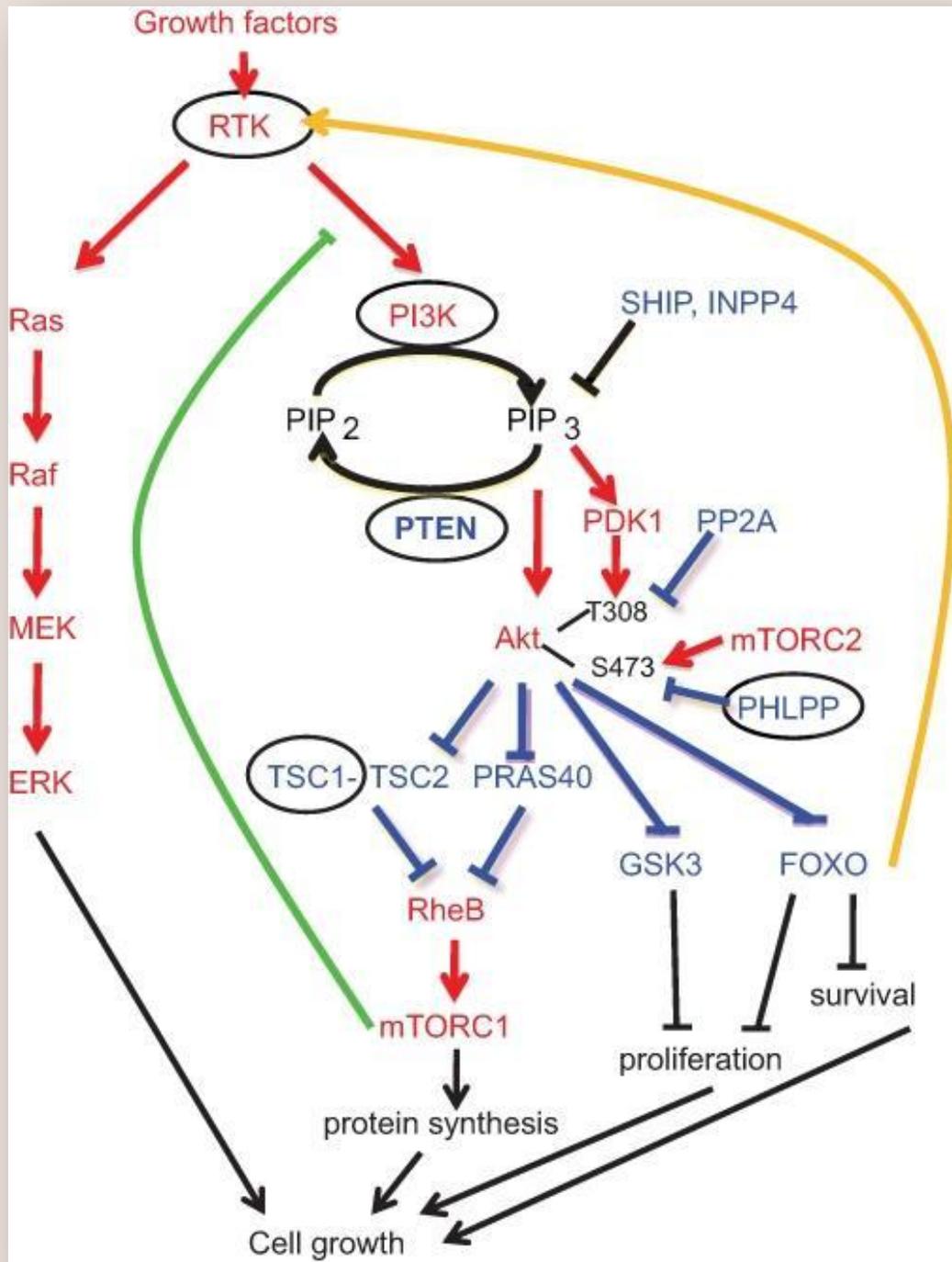
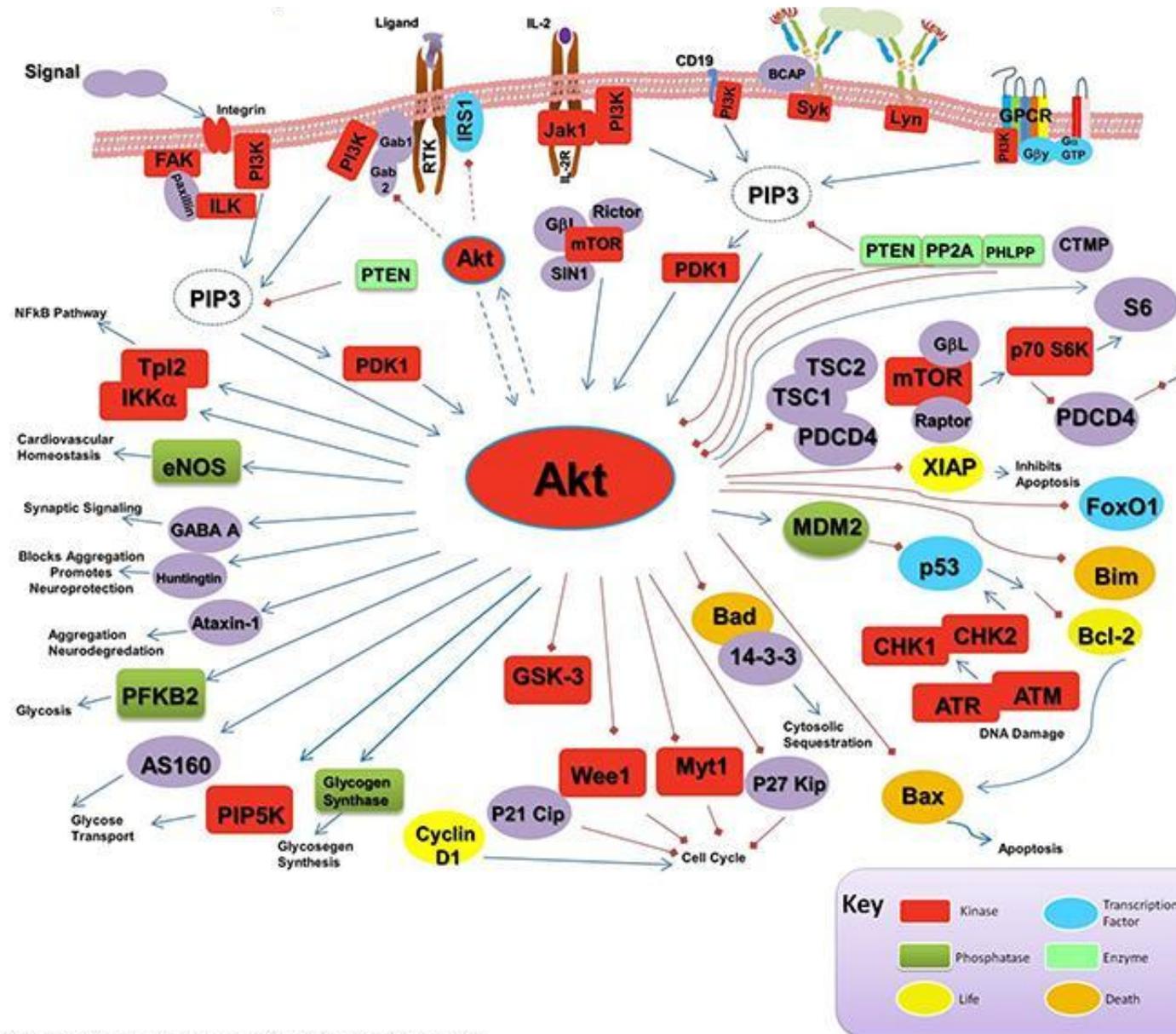


Схема функционирования PI3-Акт сигнального пути

Итог стимуляции сигнального пути:
 - активация mTOR
 - ингибирование GSK3, FOXO

Стимулирующие и ингибирующие взаимодействия между сигнальными путями



Механизмы инактивации PTEN и роль патологического белкового продукта в патогенезе

- Мутация, приводящая к потере гетерозиготности (LOH)
- Промоутерное метилирование
- РНК-интерференция
- Фосфорилирование
- Делокализация

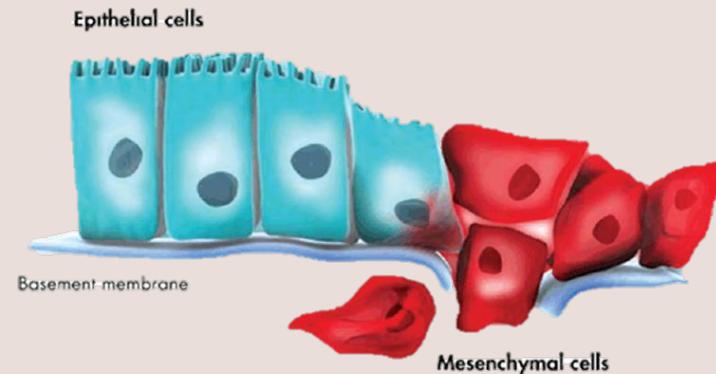


Инактивация PTEN



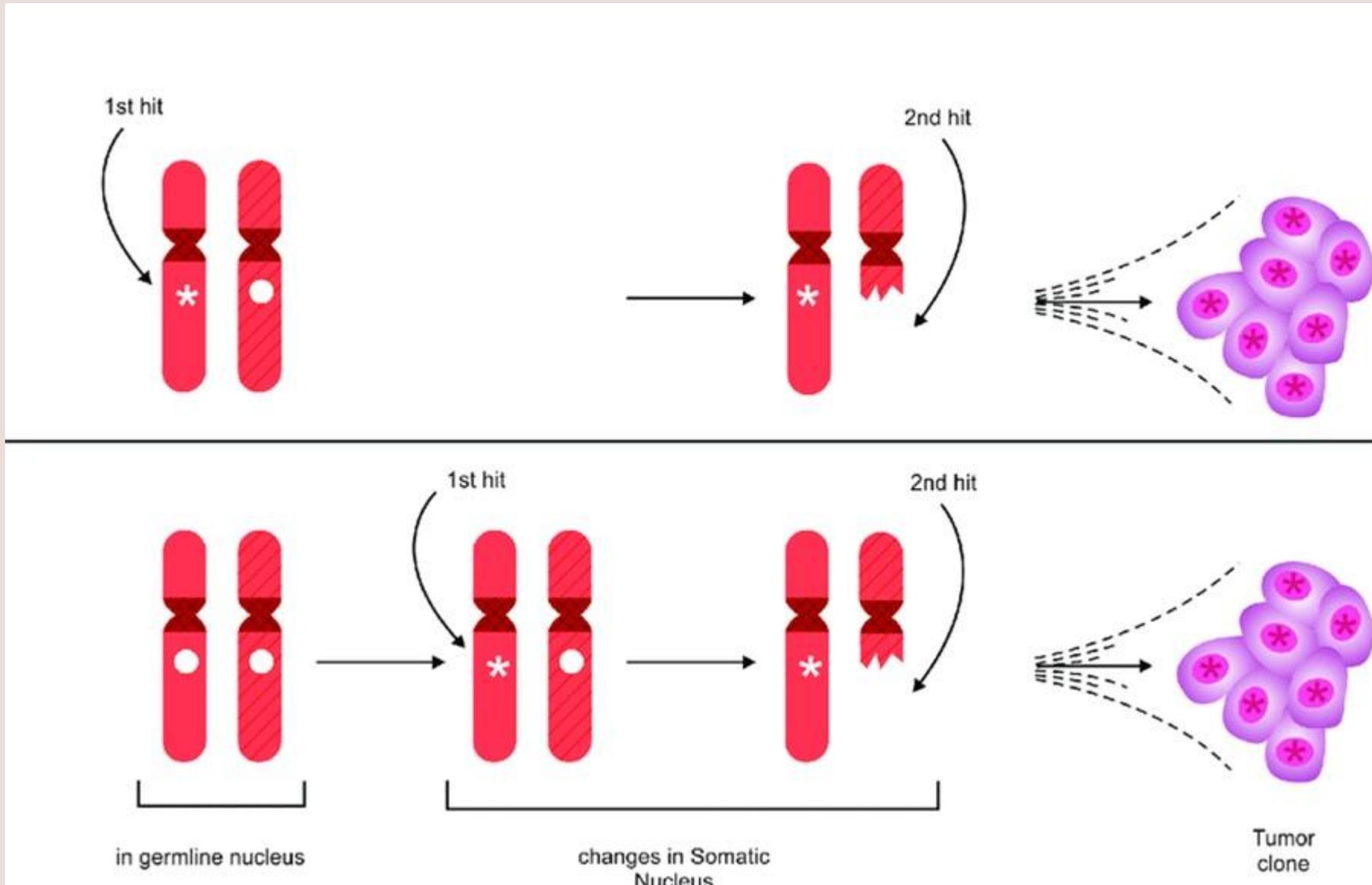
1) Нарушение регуляции PI3-Акт сигнального пути

2) Потеря апикально-базальной полярности*



*Martin-Belmonte F, Gassama A, Datta A, et al. PTEN-mediated apical segregation of phosphoinositides controls epithelial morphogenesis through Cdc42. Cell. 2007

Теория двух ударов на модели РТЕН

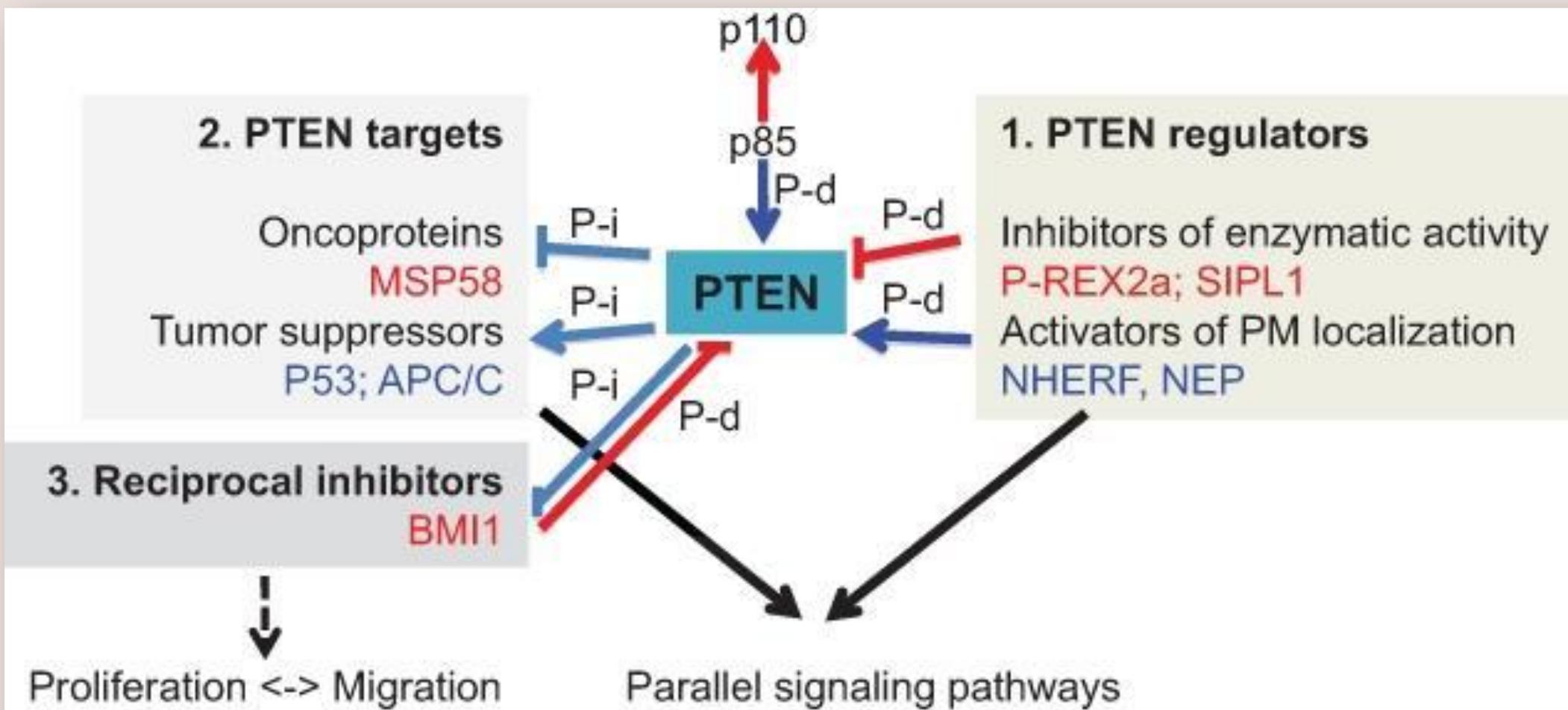


Мутация в одном аллеле гена, транскрипционная репрессия, потеря эпигенетических и гетерозиготности посттрансляционные нарушения



Частичная инактивация

Взаимодействия между PTEN, его регуляторами и таргетами



Общие клинические характеристики РНТС

- Стигмы дизэмбриогенеза
- Гамартомы и другие доброкачественные новообразования
- Пигментные пятна
- Рак щитовидной железы, молочной железы, эндометрия и др.



Принципы постановки диагноза

- Наследственный анамнез
- Анамнез жизни
(нейропсихическое развитие,
наличие онкологических
заболеваний)
- Клиническая картина
- Результаты инструментальных
методов исследования
- Идентификация
патологического варианта
PTEN

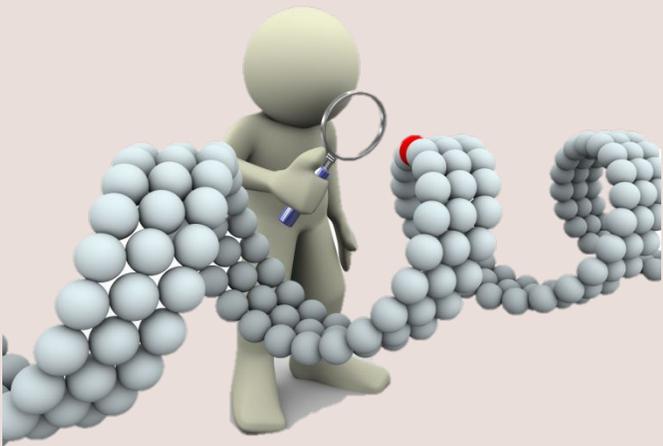


Генетическое исследование

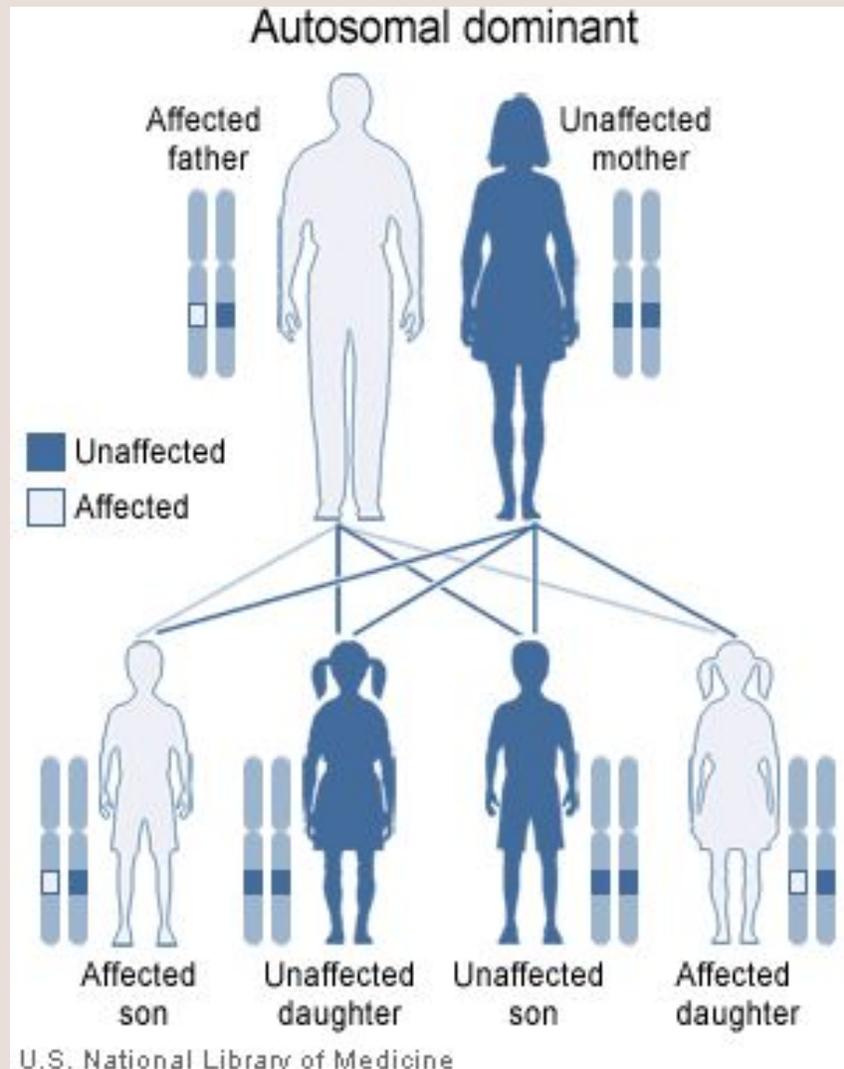
Исследование
отдельного гена

Мультигенная
панель

Расширенное
исследование
(экзомное
секвенирование)



Важность генетического консультирования



Риск рождения ребенка с РНТС – 50%

Возможна пренатальная диагностика

Тактика ведения пациентов с РНТС



Хирургическое и
медикаментозное
лечение



Динамическое
наблюдение

Подходы к лечению

- Лечение злокачественных новообразований
- Лечение кожных новообразований (5-фторурацил, криохирургия, лазерная абляция, эксцизия)
- Лечение других доброкачественных новообразований (хирургическое)
- Ингибиторы mTOR? (под наблюдением)



План наблюдения пациентов с РНТС

Группа пациентов	Диагностические мероприятия
Дети (до 18 лет)	УЗИ щитовидной железы – 1 раз в год Обследование кожи+объективное исследование
Взрослые	УЗИ щитовидной железы – 1 раз в год Обследование кожи
Женщины (с 30 лет)	Обследование МЖ (осмотр) – 1 раз в месяц Маммография, МРТ МЖ – 1 раз в год ТВУЗИ/биопсия эндометрия
Мужчины и женщины	Колоноскопия с 35 лет * КТ/МРТ почек с 40 лет – 1 раз в 2 года
Пациенты с отягощенным наследственным анамнезом (случаи раннего выявления онкологических заболеваний)	Наблюдение в течение 5-10 лет с возраста выявления онкологического заболевания у родственника

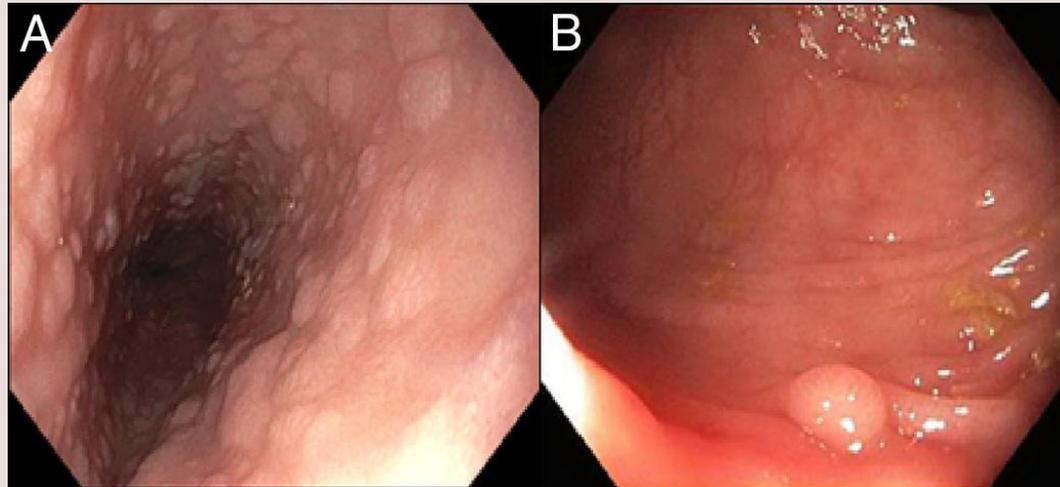
Характерные особенности PTEN-ассоциированных синдромов

Спектр РНТS



Синдром Коудена (CS)

- Описан в 1963 году (Lloyd, Dennis)
- Имеются данные о значении этнической принадлежности (лица кавказской национальности)
- Возраст манифестации 20-30 лет



Кожные проявления синдрома Коудена

- Трихолеммомы – папулы в центральной области лица
- Кератотические папулы
- Акрохордоны
- Гамартомы

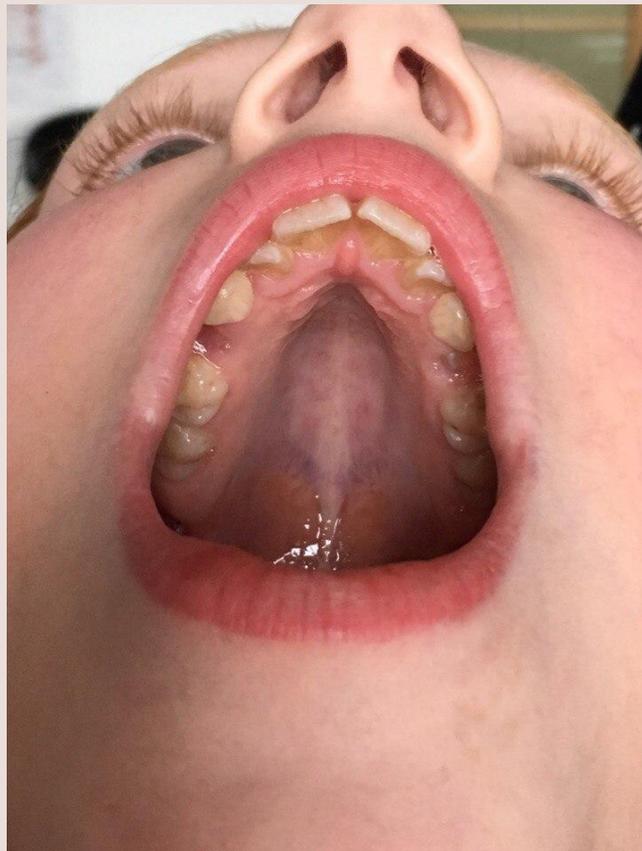


Поражение слизистых оболочек



Оральный папилломатоз

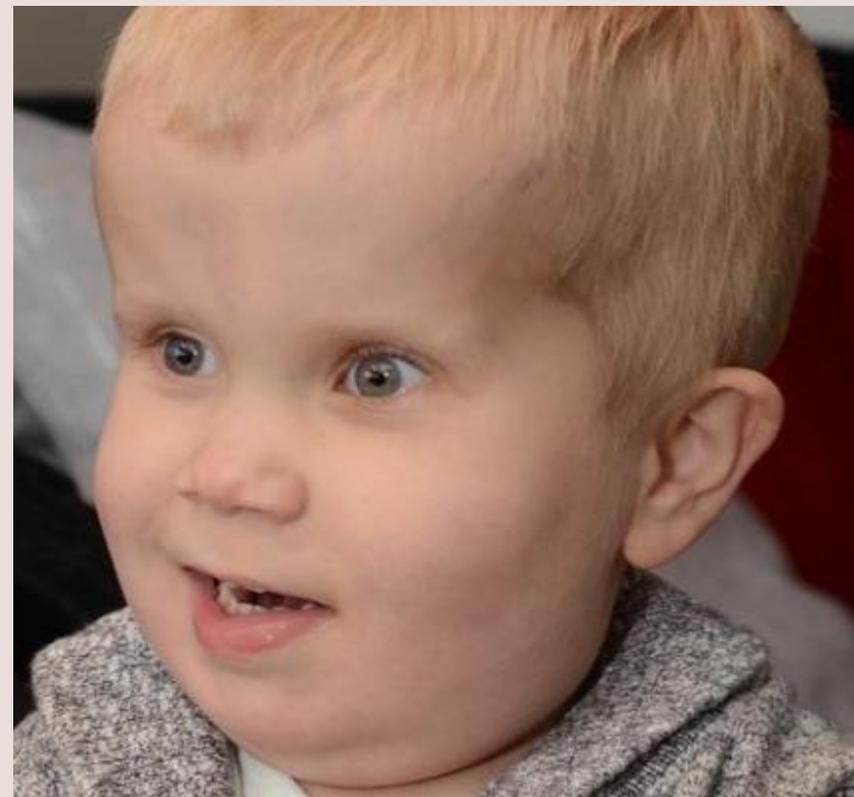
Нарушения строения скелета



Готическое нёбо



Сколиоз



Макроцефалия

Высокий риск развития новообразований

Доброкачественные	Злокачественные
Гамартомный гастроинтестинальный полипоз	Рак ободочной кишки
Лейомиома матки	Рак эндометрия
Кисты яичников	Рак молочной железы
Фиброкистозная болезнь	Рак щитовидной железы
Зоб щитовидной железы	Почечно-клеточный рак
Диспластическая ганглиоцитома мозжечка	Меланома

Особенности диагностики при подозрении на CS

- Биопсия измененных участков кожи
- Оценка функции щитовидной железы
- Различные методы визуализации
- Эндоскопическое исследование



Диагностические критерии (National Comprehensive Cancer Network, 2015)

Патогномоничные	Большие	Малые
Синдром Лермитт-Дуклос (диспластическая ганглиоцитома мозжечка)	Рак молочной железы	Другие заболевания щитовидной железы
Повреждения кожи и слизистых оболочек: - Трихолеммомы (в области лица) - Кератоз - Папилломатоз - Образования слизистых	Рак щитовидной железы (не медуллярный)	Снижение интеллекта (IQ<75)
	Макроцефалия	Гамартомный интестинальный полипоз
	Рак эндометрия	Фиброзно-кистозная болезнь
		Липомы
		Фибромы
		Опухоли мочеполовой системы (МПС)
		Мальформации МПС
		Фиброзные опухоли матки

Scoring system



> 10 критериев



Макроцефалия



1 из критериев:

- аутизм/отставание в развитии
- кожные новообразования
- сосудистые мальформации
- гастроинтестинальный полипоз

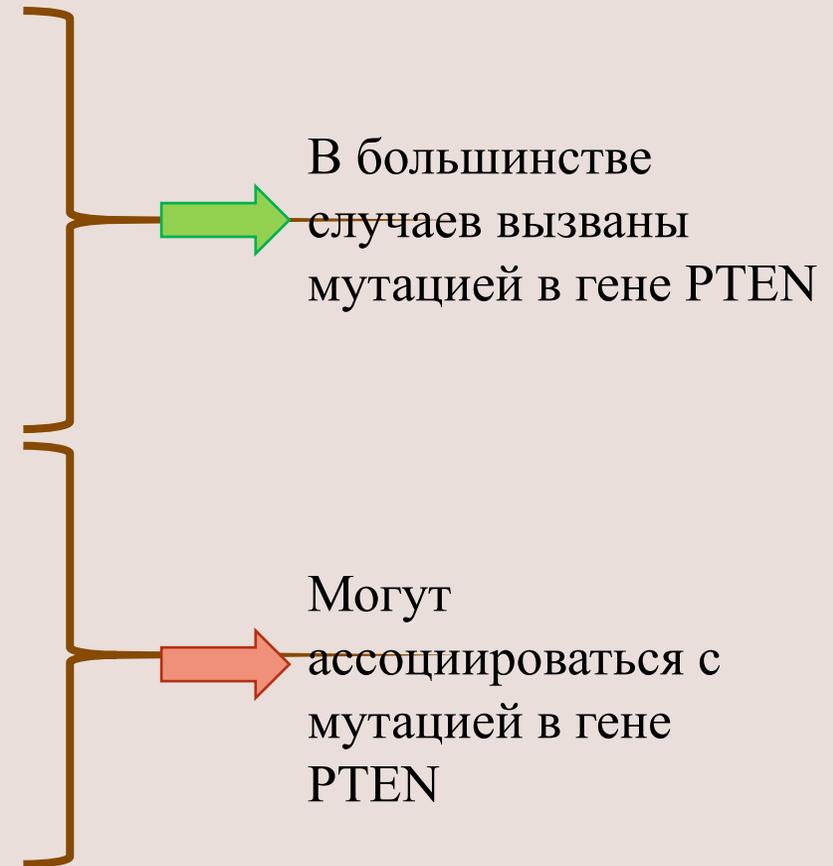
Наблюдение

Дети	Женщины (с 30 лет)	Мужчины и женщины
Ежегодное УЗИ щитовидной железы	Ежемесячное обследование молочной железы	Ежегодное УЗИ щитовидной железы и обследование кожи
Ежегодное обследование кожи и физикальное обследование	Ежегодная маммография	Колоноскопия с 35 лет
	Ежегодное трансвагинальное УЗИ / биопсия эндометрия	КТ/МРТ почек 1 раз в 2 года с 40 лет

Спектр РНТС

- ✓ Синдром Коудена (CS)
- ✓ Синдром Банаян-Райли-Рувалькаба
- Синдром Протея
- Proteus-like синдром

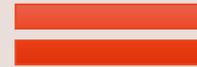
- Синдром Лермитт-Дуклос (LDD)
- Синдром макроцефалии-аутизма
- Младенческий ювенильный полипоз



Синдром Банаян-Райли-Рувалькаба

Клинические признаки (основные)

- Макроцефалия
- Гамартомный интестинальный полипоз
- Липомы
- Пигментные пятна в области головки полового члена



«Диагностические критерии»*

*Специальные диагностические критерии не разработаны

Неспецифические клинические признаки у новорожденных

- Высокая масса тела при рождении
- Отставание в развитии
- Миопатия (поражение проксимальных мышц)
- Гипермобильность суставов
- Воронкообразная деформация грудной клетки
- Сколиоз



Наблюдение

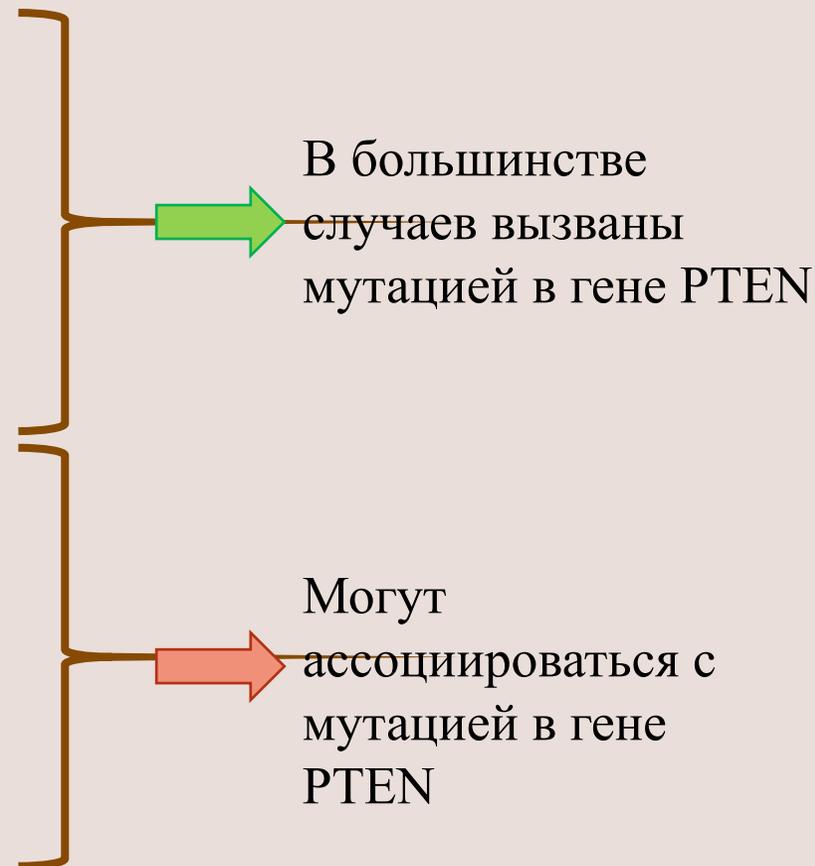
План обследования аналогичен плану при синдроме Коудена, НО требуют тщательного наблюдения в связи с наличием гастроинтестинального полипоза



Спектр РНТS

- ✓ • Синдром Коудена (CS)
- ✓ • Синдром Банаян-Райли-Рувалькаба
- ✓ • Синдром Протея
- Proteus-like синдром

- Синдром Лермитт-Дуклос (LDD)
- Синдром макроцефалии-аутизма
- Младенческий ювенильный полипоз



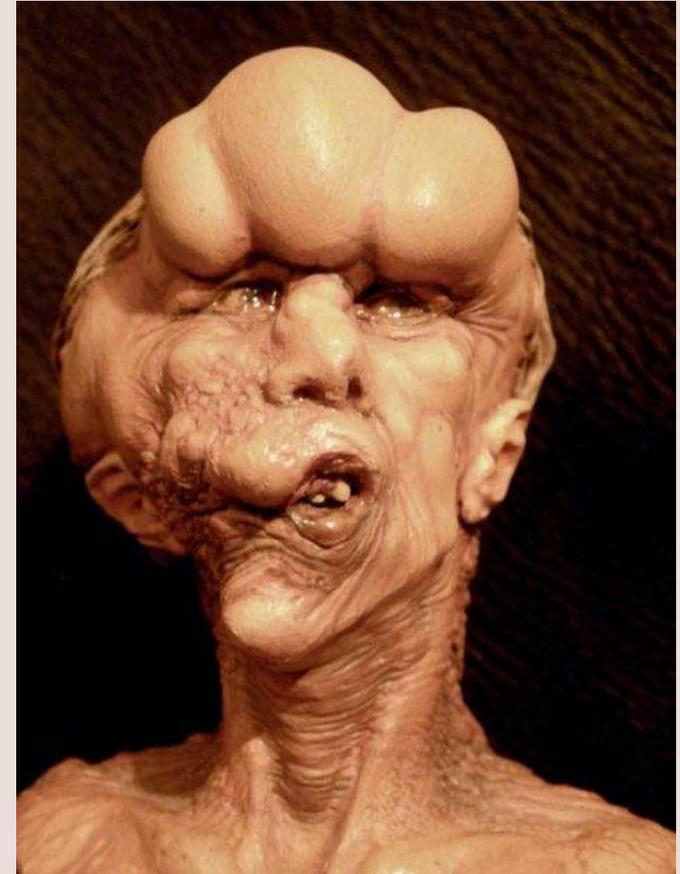
Синдром Протея

- Частота встречаемости – 1: 1000000
- Возраст манифестации 6-18 месяцев
- Патогномоничный признак – ускоренный рост



История заболевания

- Название синдрома связали с именем мифического существа – Протея, который мог принимать различные формы.
- 1979 г.- описание М.Cohen, Р. Hayden



Джозеф Меррик

Клинические признаки

- Ускоренный рост костей, кожи и других тканей
- Cerebriform connective tissue nevus
- Липомы, гамартомы
- ! Предрасположенность к тромбоэмболии легочной артерии



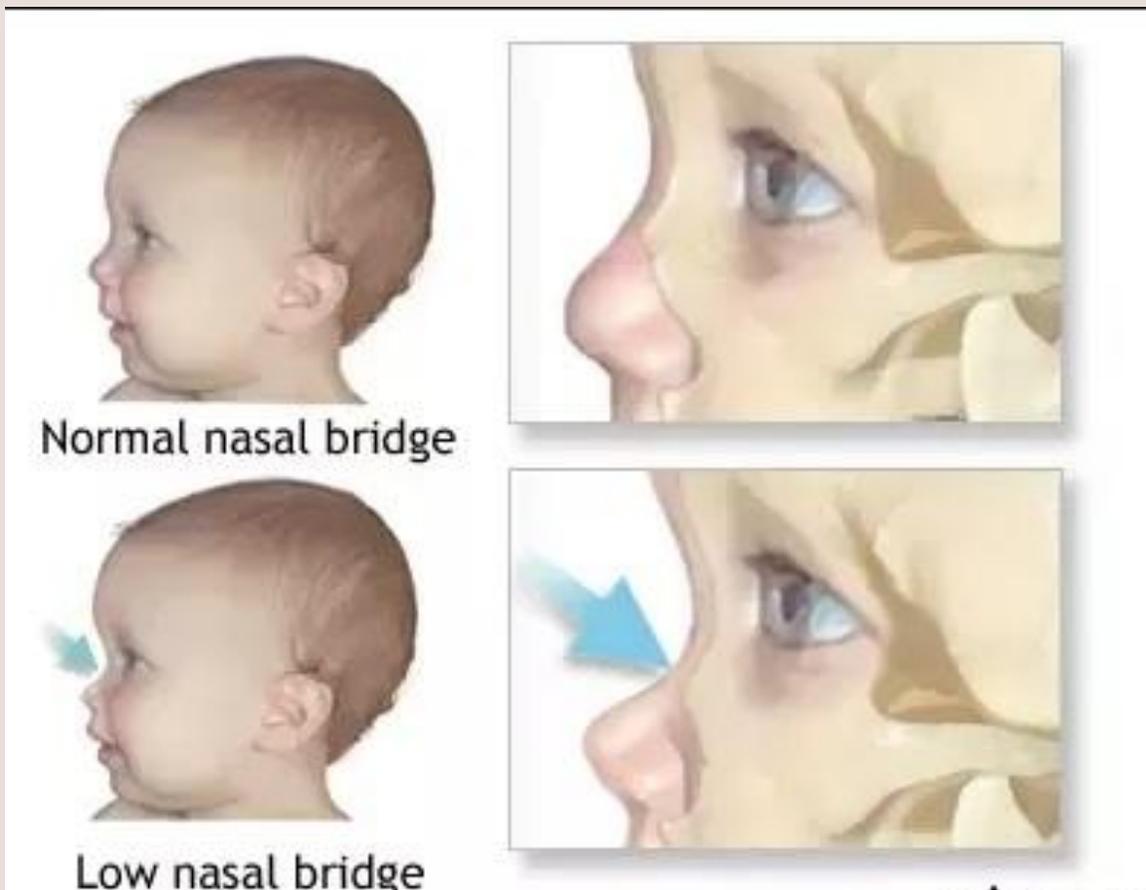
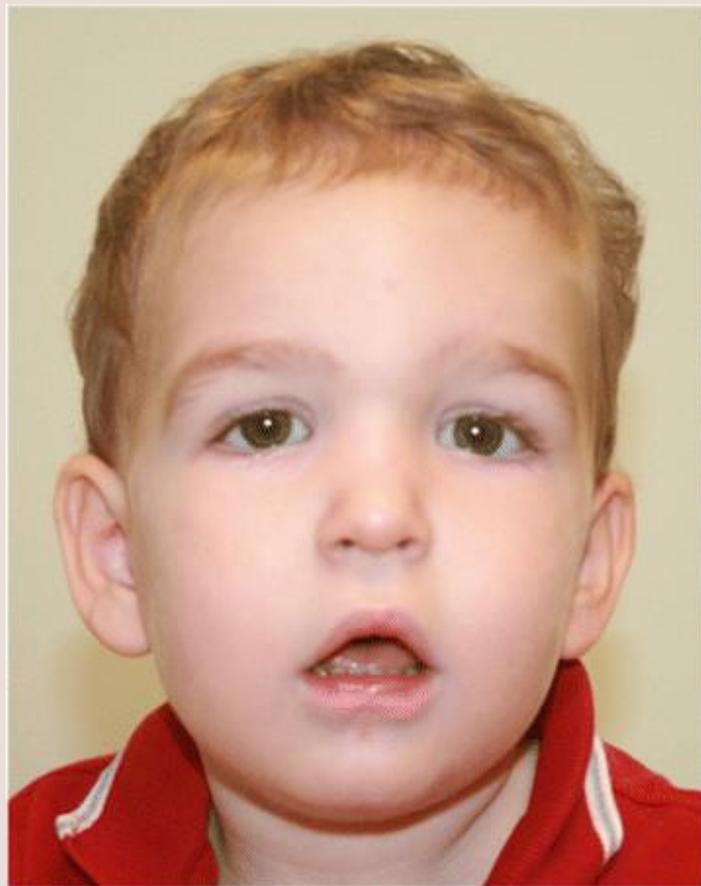
Диагностические критерии

Категория	Симптомы
Категория А	Cerebriform connective tissue nevus (CCTN)
Категория В	<p>Линейные эпидермальные невусы</p> <p>Асимметричный, диспропорциональный рост:</p> <ul style="list-style-type: none">• Конечностей• Гиперостоз костей черепа• Гиперостоз костей наружного слухового канала• Мегаспондилодисплазия• Тимуса, селезенки <p>Специфичные опухоли, возникшие до 20 лет</p> <ul style="list-style-type: none">• Билатеральная цистаденома яичника• Мономорфная аденома околоушной железы

Диагностические критерии (продолжение)

Категория	Симптомы
Категория С	<p>Дисрегуляция роста жировой ткани</p> <ul style="list-style-type: none">- Липоматоз- Липоатрофия <p>Мальформации</p> <ul style="list-style-type: none">- Капилляров- Вен- Лимфатических сосудов <p>Буллезная дегенерация легочной ткани</p> <p>Изменения лица и черепа:</p> <ul style="list-style-type: none">- Долихоцефалия- Удлиненное лицо- Опущенные книзу глазные щели, птоз- Низкая спинка носа- Широкие, повернутые кпереди ноздри- Открытый рот в покое

Некоторые фенотипические особенности



Постановка диагноза

Общие критерии

- Асимметричное расположение поражений
- Спорадический характер заболевания
- Прогрессивное течение

Специфические критерии

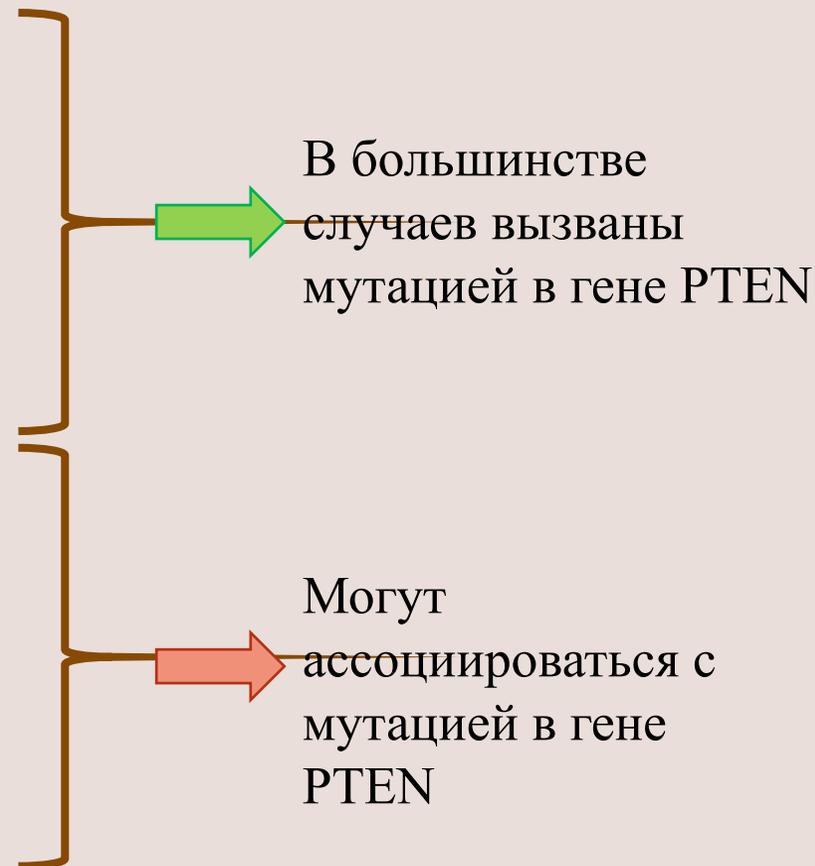
- 1 критерий категории А
- 2 критерия категории В
- 3 критерия категории С



Спектр РНТС

- ✓ Синдром Коудена (CS)
- ✓ Синдром Банаян-Райли-Рувалькаба
- ✓ Синдром Протея
- ✓ Proteus-like синдром

- Синдром Лермитт-Дуклос (LDD)
- Синдром макроцефалии-аутизма
- Младенческий ювенильный полипоз



Proteus-like синдром



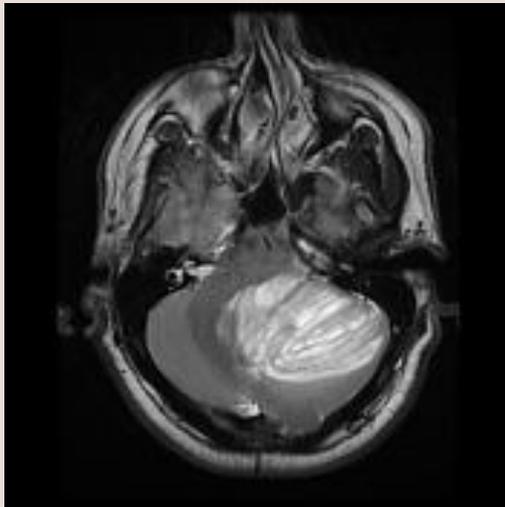
Клинические признаки
синдрома Протея

Несоответствие
диагностическим
критериям

- В 50% случаев идентифицированы мутации в гене PTEN

Синдром Лермитт-Дуклос

- 1920 г. – первое описание
- Частота встречаемости: 1:1000000
- Возраст манифестации: 30-40 лет



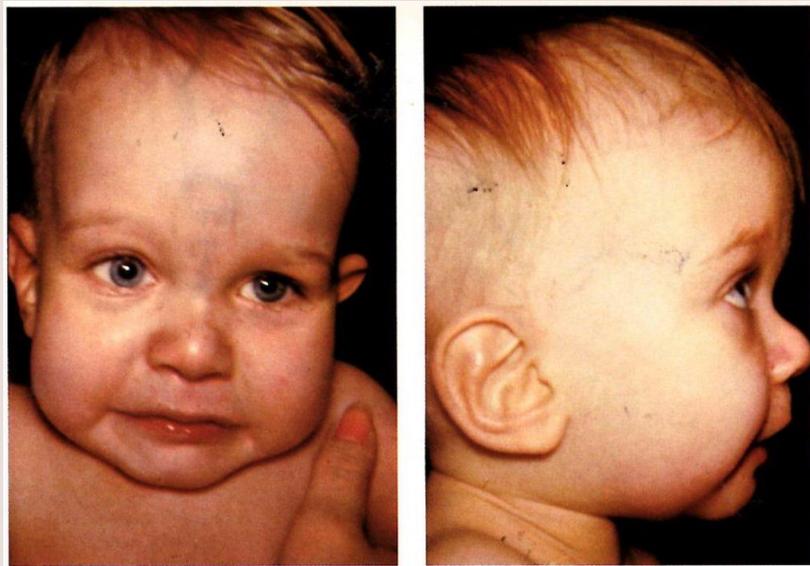
*Диспластическая ганглиоцитома
мозжечка*



Клиническая картина

- Головная боль
- Рвота
- Атаксия
- Нарушения зрения
- Возможны полидактилия, макроглоссия, гигантизм

Синдром аутизма-макроцефалии



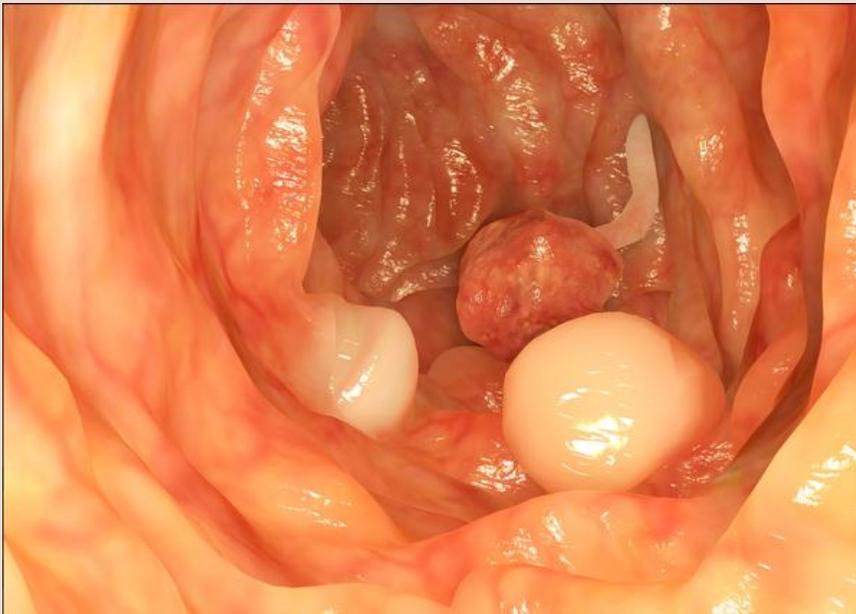
В независимых группах у 20% пациентов с расстройствами аутистического спектра выявлена мутация в гене PTEN (Butler et al, 2005)

Ювенильный полипоз (juvenile polyposis of infancy)

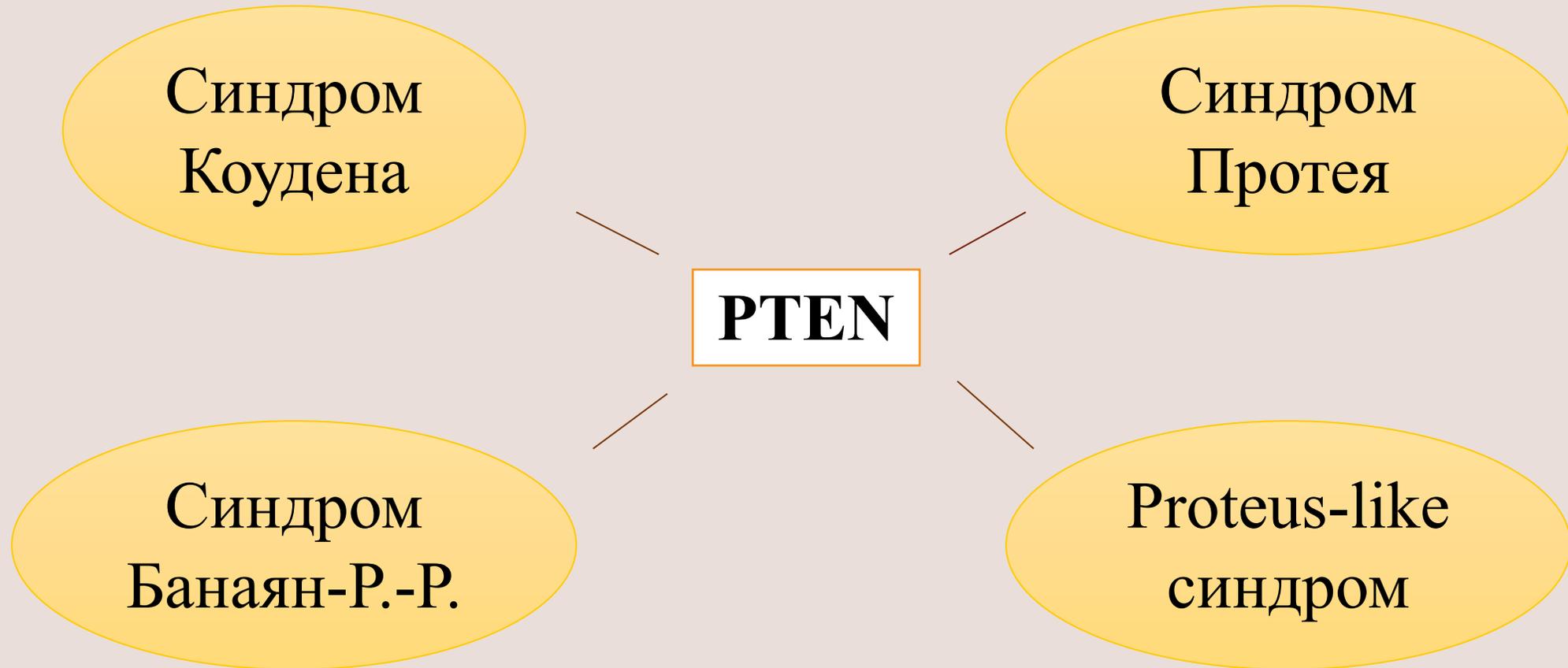
- Возраст манифестации – до 6 лет
- Гастроинтестинальный полипоз



Кровотечения
Диарея
Экссудативная
энтеропатия



Overlap – феномен



Первичная дифференциальная диагностика

Заболевание	Мутантный ген	Диагностические признаки
Ювенильный полипоз (JPS)	BMPR1A SMAD4	Возраст манифестации – 20 лет. Большинство полипов доброкачественные, возможна злокачественная трансформация
Синдром Пейтца-Егерса (PJS)	STK11	Гастроинтестинальный полипоз, пигментация кожи и слизистых (особенно периоральная), гиперпигментированные пятна на пальцах

Патогномоничный признак синдрома Пейтца-Егерса



Дальнейшая дифференциальная диагностика

Заболевание	Мутантный ген	Диагностические признаки
Синдром Бёрта-Хога-Дьюба	FLCN	Трихоэпителиомы, кисты в легких, опухоли почек, у большинства – бессимптомное течение. Риск спонтанного пневмоторакса
Нейрофиброматоз 1 типа	NF1	Пятна «кофе с молоком», ошибочная диагностика связана с ганглионевромами ЖКТ при CS/BRRS
Синдром Горлина-Гольца	PTCH1, SUFU	Кератотические кисты челюсти, невоидная базально-клеточная карцинома, фибромы, гамартомы ЖКТ, медуллобластома
АКТ1 – ассоциированный синдром Протея	АКТ1	Минимальные признаки при рождении, быстро прогрессирующая дефигурация скелета

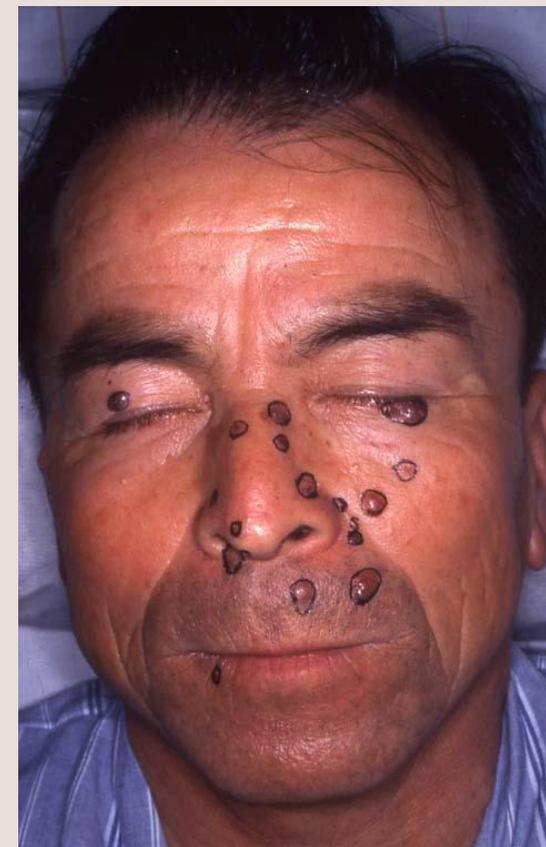
Некоторые признаки заболеваний, включенных в круг дифференциальной диагностики



Трихоэпителиома



Пятна «кофе с
молоком»



Базально-клеточная
карцинома

Прогноз



Заключение

Умение правильно собрать анамнез,
знание физиологических норм
нейропсихического развития,
правильная интерпретация жалоб,
клинических проявлений,
результатов инструментальных
исследований



Какой активностью обладает белковый продукт гена PTEN?

- Креатинфосфокиназной
- Протеинфосфатазной
- Липидфосфатазной
- Фосфолипазной

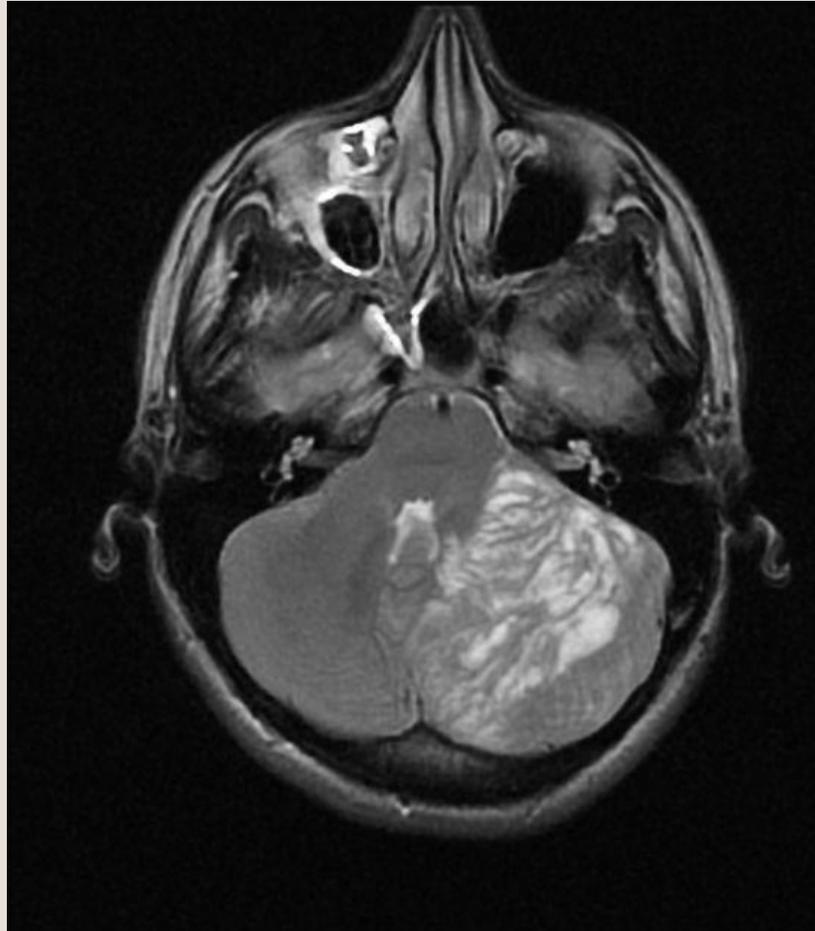
Выберите синдромы, которые входят в группу синдромов, вызванных мутацией в гене PTEN

- Синдром Пейтца-Егерса
- Синдром Коудена
- Синдром Штурге-Вебера
- Синдром Протея
- Синдром Банаян-Райли-Рувалькаба

Из нижеперечисленных синдромов только для одного разработаны диагностические критерии. Выберите этот синдром

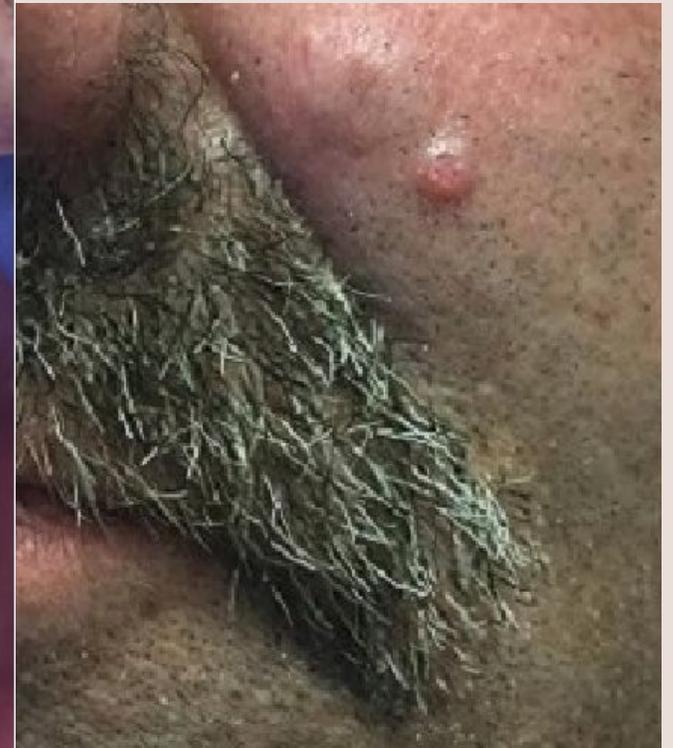
- Синдром Лермитт-Дуклос
- Proteus-like синдром
- Синдром Коудена
- Синдром Банаян-Райли-Рувалькаба

Определите синдром по МРТ



Синдром
Лермитт-Дуклос

**Клинический случай пациента 55-ти лет.
Поставьте предварительный диагноз**



Список литературы

- *PTEN* Hamartoma Tumor Syndrome, Charis Eng, MD, PhD, June 2, 2016.
- Cowden Disease (Multiple Hamartoma Syndrome), Craig Garofola; Gary P. Gross, January 29, 2019.
- <https://rarediseases.org/rare-diseases/pten-hamartoma-tumor-syndrome/>
- PTEN hamartoma tumor syndrome, JESSICA MESTER AND CHARIS ENG, June 2015
- <https://www.uptodate.com/contents/pten-hamartoma-tumor-syndromes-including-cowden-syndrome>
- The nuclear affairs of PTEN Sarah M. Planchon et al. November 2007
- <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PTEN> (U.S. National library of Medicine)
- PTEN Tumor Suppressor Network in PI3K-Akt Pathway Control, Irwin H. Gelman and Marius Sudol, Dec 2010
- Proteus Syndrome, Leslie G Biesecker, MD and Julie C Sapp, ScM., January 10, 2019.
- A Clinical Scoring System for Selection of Patients for PTEN Mutation, Min-Han Tan et al., 2011



Спасибо за внимание!