



PTEN HAMARTOOMI SÜNDROOM

OMIM#158350; ORPHA: 306498

Ülevaade

PTEN hamartoomi kasvaja sündroomi (PHTS) iseloomustab hamartoomide teke erinevates kudedes üle keha. Hamartoomid on mittekasvajalised koevohandid sisaldades kudesid, mis on sellele piirkonnale normaalselt omased, kuid asetsevad desorganiseeritult e korratult ja kasvavad koos ümbritseva normaalse koega. PTEN sündroom koosneb Cowdeni sündroomist (CS), Bannayan-Riley-Ruvalcaba sündroomist (BRRS), PTEN-seotud Proteus sündroomist (PS) ja PTEN-seotud Proteuse sarnasest sündroomist.

Tekkepõhjused

PTEN hamartoomi kasvaja sündroom on põhjustatud 10. kromosoomil asetseva *PTEN* geeni mutatsioonist. Inimesel on normaalselt 23 kromosoomipaari ehk kokku 46 kromosoomi, mis asuvad rakutuumas. 46-st kromosoomist on kaks sugukromosoomid, mis määravad lapse soo – tütarlapsel kaks X-kromosoomi (46;XX) ja poisslapsel X ja Y kromosoomid (46;XY). Normaalselt pärib laps ühe kromosoomi isalt, teise emalt. Igal kromosoomil on tuhandeid gene, milles sisalduv informatsioon on vajalik organismi toimimiseks. Piltlikult öeldes on geenid nagu retsept, mis annab täpseid juhiseid, kuidas organism peab arenema, kasvama ja funktsioneerima.

PTEN geen on tuumor-supressor geen, mis toodab valku, milleks on türosiini fosfataas. *PTEN* geeni roll on läbi valgu tootmise reguleerida rakkude kasvu, jagunemist ja apoptoosi e programmeeritud rakusurma. Mutatsioonid tuumor-supressor geenis põhjustavad rakkude reguleerimata jagunemise (paljunemise) ja apoptoosi mitte toimumise, mistõttu kujuneb soodumus kasvajate tekkeks.

Esinemissagedus

Cowdeni sündroomi esinemissagedus ülemaailmselt on hinnanguliselt 1 juhtum 200 000 elussünni kohta.

Kliiniline pilt

Nagu eespool mainitud, koosneb PTEN hamartoomi kasvaja sündroom neljast omavahel kattuvate sümptomitega haigusest. Soodumus kasvajate tekkeks ning närvisüsteemi arenguhäired (autism, arengu hilistumine) on iseloomulikud kõigile PTEN sündroomi alla kuuluvale neljale haigusele. Allolevas tabelis (vt. Tabel 1) on kokkuvõtvalt toodud sündroomi korral esinevad tervisekaebused. *PTEN* geeni haigusseoselise variandi olemasolul on pahaloomulisse kasvajasse haigestumise risk sama, mis Cowdeni sündroomi korral. Haiguse avaldumine ja kliiniline pilt on varieeruv, mis tähendab, et kõigil PTEN sündroomiga indiviididel ei pruugi olla kõiki tabelis toodud sümptome.

Tabel 1. PHTS kliiniline pilt.

COWDENI SÜNDROOM	
Avaldumisiga	Üle 90%-l Cowdeni sündroomiga indiviidest on haigus avaldunud suuremal või vähemal määral 20. eluaastate lõpuks. Neljandaks elukümnendiks on 99%-l haigusele viitavad stigmad, milleks peamiselt on nahanähud.
Makrotsefaalia e suur pea	
Närvisüsteemi arenguhäired	Autismispektri häire Arengu hilistumine Intellektipuue
Nahanähud	Trihhoepiteliom e karvafolliikulist lähtuv healoomuline kasvaja ^[1] 
	Papillomatoossed paapulid e sõlmekujulised moodustised ^[1] 
	Lipoom e rasvkoe healoomuline moodustis
	Akraalkeratoos e ketendav kare naast peamiselt peopesadel, jalgadel, kätel
Rinnavähk	Suurenenud risk kahepoolse ja mitmekoldelise rinnavähi tekkeks. CS-ga naistel on healoomulisse rinnakasvajasse haigestumise risk

	<i>elu jooksul 67%, pahaloomulisse rinnavähki 85%. 50%-l on rinnavähk avaldunud 50. eluaastaks. CS-ga meeste statistika ja haigestumise risk elu jooksul ei ole teada, kuid kirjeldatud on ka meestel rinnavähi juhtumeid.</i>
Kilpnäärme kasvaja	<i>Kilpnäärmevähki haigestumisrisk elu jooksul on 35%, keskmine avaldumisiga 37 aasta vanuselt. Lisaks on sagedased, esineb 75%-l CS-ga patsientidest, kilpnäärme healoomulised moodustised (multinodulaarne struuma, adenomatoossed sõlmed, follikulaarsed adenoomid)</i>
Endomeetriumi vähk	<i>Risk elu jooksul endomeetriumi vähki haigestumiseks on 28%, avaldumisiga keskmiselt 30-40 eluaastates. Sagedased on healoomulised emakamüoomid.</i>
Seedetrakti kasvaja	<i>Risk elu jooksul kolorektaalvähki haigestumiseks on 9%, avaldumisiga keskmiselt 30 eluaastate lõpus. Enamikul on leitud seedetrakti uuringul (endoskoopia) polüüpe, mis on healoomulised.</i>
Neerurakuline kartsinoom	<i>Risk elu jooksul neerurakulisse kartsinoomi haigestumiseks on hinnanguliselt 35%.</i>
Melanoom	<i>Risk elu jooksul nahamelanoomi haigestumiseks on ligikaudu 6%.</i>
Ajukasvaja	<i>Leitud CS-ga patsientidel harva. CS korral võib esineda tserebellaarne düsplastiline gangliotsütoom, mis on väga harvaesinev kesknärvisüsteemi kasvaja.</i>

BANNAYAN-RILEY-RUVALCABA SÜNDROOM

Kõik eelpool Cowdeni sündroomi all nimetatud on iseloomulik ka BRRS-le. Kasvajatesse haigestumise riskid arvatakse olevat samuti samad.

Avaldumisiga

Kaasasündinud e avaldunud kohe sünnil

Arengu mahajäämus

Intellektipuue

Proksimaalsete lihasgruppide müopaatia

Müopaatia kujutab endast lihashaigust. Proksimaalsete skeletilihaste nõrkuse korral võivad kujuneda raskused toolilt püsti tõusmisel, trepist käimisel, juuste kammimisel jm.

Skolioos e vildakselgsus**Liigeste ülipaindumus****PTEN-SEOTUD PROTEUSE SÜNDROOM**

Kasvajasse haigestumise riskid samad, mis Cowdeni sündroomi korral.

Avaldumisiga

Vastsündinu- ja imikueas sümptomid puuduvad või esinevad väga minimaalselt. Avaldub väikelapseas ning progresseerub pidevalt lapseea jooksul.

Segmentaalne/ebaühtlane kudede ülekasv

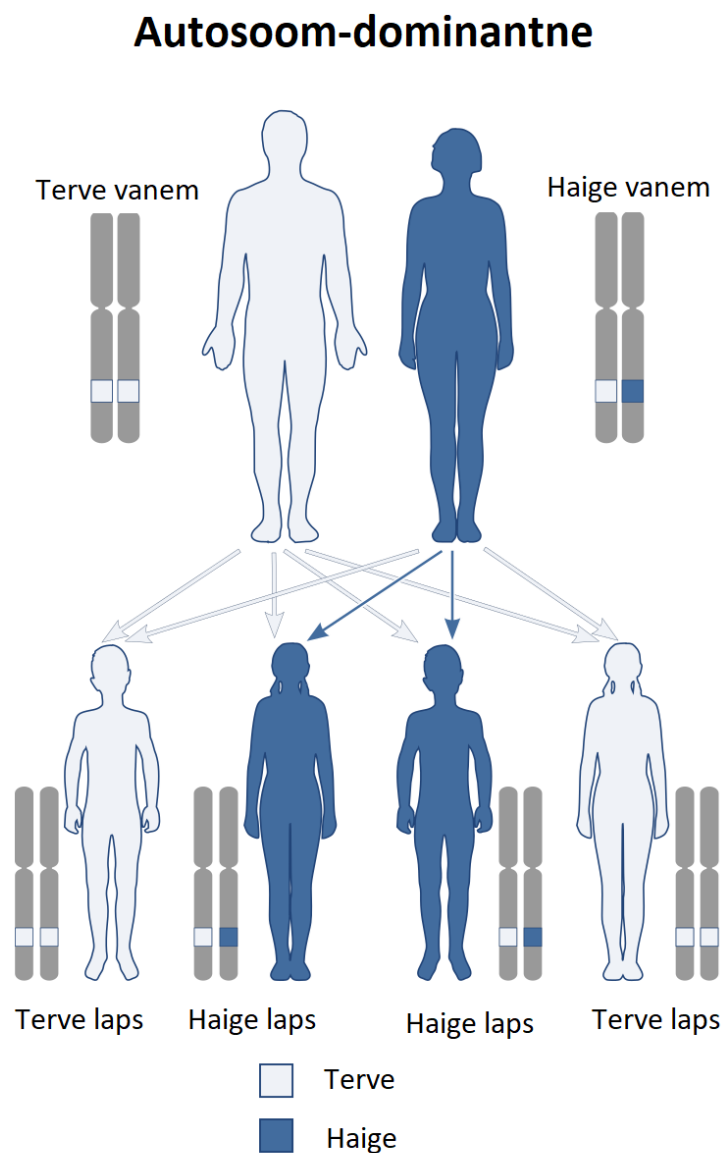
Ülekasv haarab enam luukude, nahka, rasvkude ja kesknärvisüsteemi.

Soodumus erinevate kasvajate tekkeks**Soodumus süvaveenitromboosi ja kopsuarteri trombemboolia tekkeks****PTEN-SEOTUD PROTEUSE LAADNE SÜNDROOM**

Proteuse sündroomi sarnane haigus, mis ei täida Proteuse sündroomi diagnostilisi kriteeriume.

Pärandumine

PTEN hamartoomi sündroom on autosoom-dominantse pärandumisega (joonis 1), mis tähendab, et haiguse avaldumiseks piisab muutusest vaid ühes *PTEN* geeni alleelis. Enamikel juhtudel on autosoom-dominantne muutus *de novo* ehk uustekkeline, mis tähendab, et kumbki vanematest muutust ei kann. Harvematel juhtudel üks vanematest kannab samuti sama muutust ühes geeni alleelis. Geenimuutusega isik pärandab *PTEN* sündroomi oma järglasele 50% tõenäosusega.



Joonis 1. Autosoom-dominantse pärandumine. Modifitseeritud. Wikimedia Commons, 2022

Jälgimine

Suurenened kasvajas haigestumise riski tõttu on *PTEN* patogeense geenimuutuse korral sõeluuringud näidustatud varasemast vanusest alates ja tihemini kui tavapopulatsioonil. Allpool lisatud tabel (vt. Tabel 2) on ERN GENTURIS ametlik jälgimisjuhend, kus on kokkuvõtvalt toodud jälgimissoovitused kasvajate varajaseks avastamiseks^[3]. Ebatavaliste sümptomite tekkimisel, näiteks ebanormaalne (tsükliväline) veritsus tupest, konsulteerida vastava raviarstiga kohe, mitte ootama jäädes järgmise sõeluuringu aega. Rinnavähi puhul on oluline ka rindade enesekontroll, mida tuleks teha 1 kord kuus. Rindade enesekontrolli on soovitatav teha peegli ees, hinnata rindade suurust, kuju ja välismuutuste osas ning teostada palpatsioon e komplüss püsti ja pikali asendis tihendite ja tükkide tuvastamiseks. Nahaleidude korral, mis on ebatavalised, muutuvad kiirelt või on kosmeetiliselt häirivad konsulteerida nahaarstiga, kes otsustab ja vajadusel määrab sekkumise. Vajadusel on vaimse

ja füüsilise arengu toetamiseks oluline alustada füsio-, kõne-, tegevusteraapiatega või teraapiatega vastavalt vajadusele.

Tabel 2. PHTS jälgimisjuhendi kokkuvõte. ERN GENTURIS.

	Jälgimine	Intervall	Alates vanusest	Tõenduspõhisus
Rinnavähk	MRI	Aastane	30	Tugev
	Mammograafia	Iga 2 aasta tagant	40	Mõõdukas
	Võib pakkuda riski vähendavat operatsiooni	-	-	Mõõdukas
Kilpnäärmevähk	Ultraheli	Aastane	18*	Tugev
Neeruvähk	Ultraheli	Iga 2 aasta tagant	40	Mõõdukas
Kolorektaalvähk	Tavaline kolonoskoopia	-	35-40	Mõõdukas
Melanoom	Tavaline nahauuring**	-	30	Nõrk
Endomeetriumi vähk***	Ei soovita	-	-	Nõrk

*Mõõdukas tõenduspõhisus jälgimise alustamise vanuse kohta. **Vajadusel kaaluge täiendavat jälgimist.***Kaaluge jälgimist kliinilise uuringu osana.

MRI - magnetresonantstomograafia

Kasutatud kirjandus

1. Yehia, L., Eng, C. 2021. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. GeneReviews. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/>
2. <https://www.kliinikum.ee/vahikeskus/et/harvaesinevate-kasvajate-rahvusvahelised-kaesitlus-ja-ravijuhendid>
3. Genetic Tumour Risk Syndromes (ERN GENTURIS). https://www.genturis.eu/l=eng/Assets/PHTS-pocket-guide_EE-Version8240.pdf
4. NORD – National Organization for Rare Disorders. 2018. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome