

*А.А. Ильин, С.В. Васильков, Д.Ю. Семин, В.С. Медведев***СИНДРОМ КАУДЕНА**

ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, г. Обнинск

Синдром Каудена — это аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся множественными гамартомами и повышенным риском доброкачественных и злокачественных новообразований. Кумулятивная вероятность развития рака различной локализации у больных с данным синдромом достигает 89%. Рак молочной и щитовидной желез — как наиболее часто встречаемые злокачественные заболевания из диагностируемых у больных с синдромом Каудена — определяется, соответственно, в 22-80% и 7-35% наблюдений. Представлены литературные данные о критериях диагностики синдрома Каудена, а также об объеме и сроках скрининга различных злокачественных новообразований. В качестве иллюстрации приведено собственное наблюдение за больной с синдромом Каудена, у которой в возрасте 11 лет выявлены множественные фолликулярные аденомы щитовидной железы, в 15 — фиброаденома молочной железы и в 26 лет — папиллярный рак щитовидной железы.

Синдром Каудена (Cowden) (синдром множественных гамартром, синдром множественных гамартром и неоплазии) — аутосомно-доминантное заболевание с вариабельной экспрессивностью генов, которое проявляется множественными гамартомами всех трех зародышевых листков и повышенным риском злокачественных новообразований. Кумулятивная вероятность развития рака различной локализации при длительности жизни 70 лет у больных с данным синдромом, достигает 89% [18]. Синдром был впервые описан Costello в 1940 г. [19], однако свое название получил позже, в 1963 г., по фамилии 20-летней больной Rachel Cowden, с полным симптомокомплексом заболевания [14].

Частота встречаемости синдрома составляет 1:200 000 населения [8]. У 80% пациентов выявлены мутации гена-супрессора опухолей PTEN, располагающегося на длинном плече 10 хромосомы, в локусе 10q23.3 [24]. В настоящий момент идентифицировано более 80 вариантов мутаций этого гена [5]. В подгруппе больных, где не выявлена мутация в гене PTEN, обнаружены хромосомные перестройки и мутации в PTEN промотере [6].

В 1997 г. Международным консорциумом по изучению синдрома Каудена были опубликованы критерии диагностики этого заболевания [10]. К патогномоничным симптомам отнесены изменения кожи и слизистых. Наиболее важными диагностическими критериями являются рак молочной железы и щитовидной железы (ЩЖ), опухоли мозжечка (Lhermitte-Duclos disease), макроцефалия (≥ 97 перцентили, 58 см для взрослых женщин, 60 см для мужчин). К минимальным диагностическим критериям относят различные тиреоидные заболевания (аденомы или многоузловой зоб), фиброзно-кистозную мастопатию, желудочно-кишечные гамартромы, фибромы, липомы, различные опухоли органов малого таза; снижение интеллекта (незначительное, $IQ \leq 75$), аутизм.

Диагноз устанавливается при наличии следующих патогномоничных признаков: у больного имеется 6 и более папиллом кожи лица и 3 или более из них являются трихолеммомами; при наличии папиллом кожи лица и слизистых полости рта; папиллом слизистой полости рта и периферического гиперкератоза; 6 или более гиперкератом ладонно-подошвенных зон. Подтверждением наличия синдрома также может быть: наличие двух больших диагностических признаков, при условии, что одним из них является макроцефалия или болезнь Лермитт-Дуклоса; наличие одного большого и трех минимальных признаков; наличие четырех минимальных признаков [10].

Высыпания на коже у больных с синдромом Каудена представлены трихолеммомами — папулами, похожими на плоские бородавки или другие доброкачественные опухоли придатков кожи, которые выявляются более чем у 90% пациентов [4]. Локализация высыпаний — вокруг глаз, носа, рта, на губах в области спаек, на верхней части щек, ушных раковинах. Цвет папул неотличим от окружающей кожи и варьирует от телесно-розового до коричневого. На слизистой десен, губ и неба могут выявляться беловатые папулы, с гладкой поверхностью, размером 1–3 мм, которые, иногда сливаясь, придают слизистой вид булыжной мостовой [13]. У больных встречаются папилломы языка и слизистой щек; иногда диагностируют плоскоклеточный рак языка и слизистой полости

рта. Гиперплазия десен может сопровождаться гиперкератозом или паракератозом поверхностного эпителия, либо генерализованным гиперкератозным папилломатозом губ, слизистых рта и глотки [1]. На тыльной поверхности кистей и предплечий нередко выявляются плоские ороговевшие папулы. На ладонях и подошвах стоп могут располагаться точечные участки гиперкератоза. По данным морфологического исследования, более 50% трихолемм на коже лица и все образования слизистой полости рта являются фибромами, а все высыпания на коже рук и ног — гиперкератозом [15].

Для больных с синдромом Каудена характерны так называемое птичье лицо, гипоплазия верхней и нижней челюстей, кифосколиоз, асимметрия грудной клетки, преждевременное выпадение зубов, гипоплазия мягкого неба, складчатый язык, аденоиды, хронически-рецидивирующий синусит и ринофарингит [1]. На туловище, лице, руках и ногах отмечается гипертрихоз, который может усиливаться после менархе [1].

Патология молочных желез в виде фиброзно-кистозной мастопатии и/или фиброаденом выявляются примерно у 75% пациенток. Рак молочной железы является, как отмечалось, наиболее часто диагностируемым злокачественным заболеванием у больных с синдромом Каудена и определяется у 22–80% женщин [5, 20]. В 50% наблюдений опухоли билатеральны. Манифестация опухолевого процесса происходит обычно в возрасте 38–46 лет [3, 22], однако описан случай выявления заболевания у больной 14-летнего возраста. Кроме того, сообщается о нескольких случаях развития рака молочной железы у мужчин [7].

У 75% пациентов с синдромом Каудена выявляется, как уже говорилось, различная патология ЩЖ. Наиболее часто диагностируются многоузловой зоб, хронический тиреоидит и С-клеточная гиперплазия [9]. Несколько реже выявляются фолликулярные аденомы и рак ЩЖ. Опухоли чаще множественные. Рак ЩЖ диагностируется у 7–35% пациентов с данным синдромом [15, 23]. Карциномы имеют преимущественно фолликулярное строение — фолликулярный РЩЖ или фолликулярный вариант папиллярного рака ЩЖ [12]. Наиболее часто опухолевый процесс манифестирует после 18 лет, средний возраст диагностики заболевания составляет 37 лет [17], однако в литературе есть сообщения о выявлении рака ЩЖ у детей в возрасте 7 и 12 лет [21].

У больных с синдромом Каудена, помимо рака молочной железы и ЩЖ, описано и возникновение широкого спектра злокачественных новообразований других локализаций: рака толстого кишечника, который выявляется прибли-

зительно у 5% больных [2, 11], почек — у 4%, эндометрия — у 5%, яичников, легких, кожи, мозга, языка, печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, а также остеосарком и липосарком [25]. Средний возраст манифестации рака колоректальной области составляет 50 лет. Рак эндометрия диагностируется у женщин старше 30–40 лет, рак почек у больных старше 40 лет.

Из доброкачественных новообразований наиболее часто диагностируются полипы желудка, тонкого и толстого кишечника (у 22% пациентов), реже аденомы паращитовидных желез, липомы, опухоли мозга и гемангиомы [25].

Высокий риск развития опухолевой патологии у больных послужил причиной того, что в настоящее время начата разработка рекомендаций по скринингу злокачественных новообразований у пациентов с синдромом Каудена [16]. Для ранней диагностики рака молочной железы физикальное обследование пациенток рекомендуется начинать с 18-летнего возраста, а с 25-летнего возраста осмотры проводить каждые 6–12 месяцев. С 35 лет (либо на 5–10 лет раньше возраста, когда у кого-то из членов семьи было зарегистрированное возникновение рака молочной железы) предложено выполнять регулярные маммографические исследования или МРТ.

Скрининг рака ЩЖ, (привлекая УЗИ) рекомендуется начинать с 18 лет. Учитывая высокий риск рака колоректальной области, больным с синдромом Каудена в возрасте 35 лет рекомендуется проведение колоноскопии. В последующем исследование рекомендуется повторять каждые 5–10 лет при отсутствии патологии и чаще — при выявлении полипов кишечника. Рекомендуется и ежегодный осмотр у дерматолога. Учитывая риск развития рака эндометрия, необходимо ознакомить пациенток с симптомами, при возникновении которых необходимо незамедлительно обратиться к врачу для проведения углубленного обследования.

В качестве иллюстрации хотим привести собственное наблюдение развития фолликулярного варианта папиллярного рака ЩЖ, множественных фолликулярных аденом, многоузлового зоба и фиброаденомы молочной железы у больной с синдромом Каудена.

Клиническое наблюдение. Больная Х. впервые госпитализирована в клинику МРНЦ в 1997 г. в возрасте 11 лет с направительным диагнозом многоузловой зоб, подозрение на фолликулярную опухоль ЩЖ. В анамнезе у бабушки по материнской линии рак кишечника, у матери и брата папилломатоз кожи. В возрасте шести лет у пациентки выявлен папилломатоз небных дужек. В семь лет выполнены удаление папиллом и тонзилэктомия. В 1997 г. при осмотре

в школе выявлены узлы в ЩЖ. Выполнена ТАБ, по данным цитологического исследования высказано подозрение на фолликулярную опухоль ЩЖ. При обследовании в клинике, по данным УЗИ в обеих долях изо- и гипоехогенные овальные узлы размером от 2 до 3 см. По данным гормонального исследования — эутиреоз. На небной дужке слева беловатые папулы, кроме того, вегетативные разрастания в ложе тонзиллярных миндалин. Больной проведено хирургическое лечение — выполнена резекция правой доли и нижней трети левой доли ЩЖ. По данным морфологического исследования, диагностированы три фолликулярные аденомы ЩЖ имеющие нормо- и микрофолликулярное строение. В одной из аденом отмечалось наличие пролиферации опухолевых клеток с формированием псевдососочковых структур. После выписки из отделения больной проводилась заместительная гормональная терапия.

Через два года во время контрольного обследования при УЗИ в оставшейся ткани левой доли ЩЖ выявлен гипоехогенный узел до 1 см в диаметре. Произведена ТАБ. По данным цитологического исследования — картина подозрительна на фолликулярную опухоль ЩЖ. Больной было проведено повторное хирургическое лечение — удаление оставшейся ткани левой доли ЩЖ. По данным гистологического исследования, диагностирован узловый зоб с дистрофическими изменениями эпителия фолликулов. В возрасте 15 лет у больной выявлено образование в левой молочной железе, которое было удалено хирургически. При морфологическом исследовании диагностирована интраканаликулярная фиброаденома на фоне фиброзной мастопатии.

В ноябре 2012 г. при УЗИ обнаружены узел в остаточной ткани правой доли ЩЖ и увеличение паравазального лимфатического узла справа. Произведена ТАБ узла ЩЖ, по данным цитологического исследования высказано подозрение на папиллярный рак ЩЖ. В декабре 2012 г. больная была госпитализирована в клинику МРНЦ. При УЗИ в ложе правой доли ЩЖ в остаточной тиреоидной ткани определялся узел до 2,5 см в диаметре. В верхней трети шеи справа под сосудистым пучком два лимфатических узла размерами до 1 см. В молочных железах признаки кистозно-фиброзной мастопатии. По данным цитологического исследования узла ЩЖ получена картина новообразования ЩЖ с кистозной дегенерацией, нельзя исключить фолликулярный вариант папиллярного рака ЩЖ; при исследовании материала из лимфатического узла цитограмма рака ЩЖ, вероятно фолликулярного. При общем осмотре обращало на себя внимание наличие полиповидных образований на мягкой

небной дужке, лице, в паховых и подмышечных областях, кистях рук. Была произведена биопсия. По данным гистологического исследования биоптата слизистой полости рта, кожи лица и паховой области, — фибропапилломмы, кожи кистей рук — гиперкератоз.

При осмотре отоларинголога — помимо папиллом мягкой небной дужки отмечено наличие экзофитных бугристых разрастаний в ложе правой миндалины, распространяющихся на боковую стенку глотки. Для верификации диагноза выполнена биопсия. По данным гистологического исследования, — фрагменты миндалины, в меньшем фрагменте картина лейкоплакии, в большем — миндалина покрыта плоским многослойным неороговевающим эпителием, с очагами его гиперплазии в глубине; среди лимфоидных элементов очагов плоского эпителия с участками ороговения и двумя роговыми жемчужинами и отсутствием вертикальной анизоморфности — картина подозрительна на рак, но не более того: нет митозов, полиморфизма и гиперхромии ядер (гиперплазия лимфоидной ткани). При повторной консультации отоларингологом установлен диагноз: папиломатоз мягкой небной дужки, гипертрофия лимфоидной ткани ротоглотки, лейкоплакия. Рекомендовано динамическое наблюдение.

При ЭГДС и колоноскопии органической патологии в желудке и толстом кишечнике не выявлено. Больной было выполнено удаление остаточной тиреоидной ткани, дополненное модифицированным фасциально-футлярным иссечением клетчатки шеи справа. По результатам гистологического исследования диагностирован фолликулярный вариант папиллярного рака, опухоль была частично инкапсулирована. В окружающей ткани ЩЖ выявлено наличие многоузлового активно пролиферирующего зоба. В одном из семи лимфатических узлов обнаружен метастаз папиллярного рака ЩЖ. У больной диагностирован синдром Каудена, папиллярный рак ЩЖ pT1N1bM0, многоузловой зоб. Проведена радиойодтерапия. В настоящий момент данных за рецидив и прогрессирование заболевания нет, больная находится под наблюдением онколога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М: Практика; 1996. — С. 410.
2. Bosserhoff A.K., Grussendorf-Conen E.I., Rübber A. et al. Multiple colon carcinomas in a patient with Cowden syndrome // *Inter. J. Mol. Med.* — 2006. — Vol. 18. — N 4. — P. 643–647/
3. Brownstein M.H., Wolf M., Bikowski J.B. Cowden's disease: a cutaneous marker of breast cancer // *Cancer.* — 1978. — Vol. 41. — P. 2393–2398.

4. Brownstein M.H., Mehregan A.H., Bikowski J.B. et al. The dermatopathology of Cowden's syndrome // *Br J Dermatol.* — 1979. — Vol. 100. — P. 667–673.
5. Bussaglia E., Pujol R.M., Gil M.J. et al. PTEN mutations in eight Spanish families and one Brazilian family with Cowden syndrome // *J Invest Dermatol.* — 2002. — Vol. 118. — P. 639–644.
6. Eng C. Cowden syndrome // *J Genet Counseling.* — 1997. — Vol. 6. — P. 181–192.
7. Fackenthal JD, Marsh DJ, Richardson AL, et al. Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations // *J Med Genet.* — 2001. — Vol. 38. — P. 159–164.
8. Farooq A., Walker L.J., Bowling J., Audisio R.A. Cowden syndrome // *Cancer Treat Rev.* — 2010. — Vol. 36. — P. 577–583.
9. Harach H.R., Soubeyran I., Brown A. et al. Thyroid pathologic findings in patients with Cowden disease // *Ann Diagn Pathol.* — 1999. — Vol. 3. — P. 331–340.
10. Hildenbrand C., Burgdorf W.H., Lautenschlager S. Cowden Syndrome: diagnostic skin signs // *Dermatology.* — 2001. — Vol. 202. — P. 362–366.
11. Hover A.R., Cawthern T., McDaniel W. Cowden disease. A hereditary polyposis syndrome diagnosable by mucocutaneous inspection // *J Clin Gastroenterol.* — 1986. — Vol. 8. — P. 576–579.
12. Laury A.R., Bongiovanni M., Tille J.C. et al. Thyroid pathology in PTEN-hamartoma tumor syndrome: characteristic findings of a distinct entity // *Thyroid.* — 2011. — Vol. 21. — P. 135–144.
13. Lindor N. M., Greene M. H. The Concise Handbook of Family Cancer Syndromes // *Journal of the National Cancer Institute.* — 1998. — Vol. 90. — N14. — P. 1039–1071.
14. Lloyd K.M. II, Dennis M. Cowden's disease. A possible new symptoms complex with multiple system involvement // *Ann Intern Med.* — 1963. — Vol. 58. — P. 136–142.
15. McGarrity T.J., Wagner Baker M.J., Ruggiero F.M. et al. GI polyposis and glycogenic acanthosis of the esophagus associated with PTEN mutation positive Cowden syndrome in the absence of cutaneous manifestations // *Am J Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 1429–1434.
16. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast and Ovarian. — 2012. — Vol. 1. — P. Cowd-1-Cowd-A. http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/genetic_familial.pdf
17. Ngeow J., Mester J., Rybicki L.A. et al. Incidence and clinical characteristics of thyroid cancer in prospective series of individuals with Cowden and Cowden-like syndrome characterized by germline PTEN, SDH, or KLLN alterations // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2011. — Vol. 96. — P. E2063–2071.
18. Riegert-Johnson D.L., Gleeson F.C., Roberts M. et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients // *Hered Cancer Clin Pract.* — 2010. — Vol. 8. — P. 1–6.
19. Scheper M.A., Nikitakis N.G., Sarlani E. et al. Cowden syndrome: report of a case with immunohistochemical analysis and review of literature // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* — 2006. — Vol. 101. — P. 625–631.
20. Schrager C.A., Schneider D., Gruener A.C. et al. Clinical and pathological features of breast disease in Cowden's syndrome: An underrecognized syndrome with an increased risk of breast cancer // *Hum Pathol.* — 1998. — Vol. 29. — P. 47–53.
21. Smith JR, Marqusee E, Webb S et al. Thyroid nodules and cancer in children with PTEN hamartoma tumor syndrome // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2011. — Vol. 96. — P. 34–37.
22. Starink T.M., van der Veen J.P., Arwert F. et al. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients // *Clin Genet.* — 1986. — Vol. 29. — P. 222–233.
23. Tan M.H., Mester J., Ngeow J. et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations // *Clin Cancer Res.* — 2012. — Vol. 18. — P. 400–407.
24. Waite K.A., Eng C. Protean PTEN: form and function // *Am J Human Genet.* — 2002. — Vol. 70. — P. 829–844.
25. Zhou X.P., Waite K.A., Pilarski R. et al. Germline PTEN promoter mutations and deletions in Cowden/Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome result in aberrant PTEN protein and dysregulation of the phosphoinositol-3-kinase/Akt pathway // *Am J Hum Genet.* — 2003. — Vol. 73. — P. 404–411.

Поступила в редакцию 21.08. 2013