publiziert bei: AWMF online
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

Diagnostik und Management von Patienten mit *PTEN* Hamartom Tumor Syndrom (PHTS) im Kindes- und Jugendalter

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V.

in Zusammenarbeit mit: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) e.V.; Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH), Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE); Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP); Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH); Selbsthilfegruppe CoBaLD

AWMF-Register-Nummer Nr. 174 - 025
Klasse: S1
Version 1.0 (September 2019)

Impressum

Herausgeber
Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie (DGKED) e.V.

Federführende Fachgesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie (DGKED) e.V.

Kontakt
Geschäftsstelle der DGKED e.V.
Wolfgang Seel
Chausseestraße 128-129
10115 Berlin
http://www.paediatrische-endokrinologie.de/
Tel: 030 / 28 04 68 04
Fax: 030 / 28 04 68 06
E-Mail: w.seel@dgked.de

Koordination der Leitlinienentwicklung der DGKED e.V.
Frau Dr. Anja Moß
AWMF-Leitlinienberaterin
E-Mail: anjamoss@web.de

Inhaltsverzeichnis

1) Genetische Befunde bei PHTS: ... 3
2) PHTS-assoziierte Syndrome und Phänotyp: ... 3
2.1 Cowden Syndrom: ... 3
2.2) Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom: ... 4
2.3) Proteus Syndrom/Proteus like Syndrom: ... 4
2.4) Autismusspektrum-Erkrankungen mit Makrozephalie: ... 4
2.5) Lhermitte-Duclos-Syndrom: ... 4
2.6) Juvenile kindliche Polyposis (Juvenile Polyposis of infancy (JPI): ... 5
2.7) Mögliche Differentialdiagnosen des PHTS [5]: ... 5
2.8) Phänotypen und Organpathologien bei PHTS im Kindesalter und im Erwachsenenalter (siehe auch Tabelle 1): ... 5
Haut und Schleimhaut: ... 5
Mamma-Karzinom: ... 6
Schilddrüsenkarzinom: ... 6
Endometriumkarzinom: ... 6
Gastrointestinaltrakt: ... 6
Intestinale Lipomatosen: ... 7
Neurologie/ZNS: ... 7
Immunologie: ... 7
3) Diagnostische Kriterien des Cowden Syndroms (PHTS) und Indikationsstellung zur genetischen Diagnostik: ... 8
Majorkriterien: ... 8
Minorkriterien: ... 9
3.1) Gesonderte Empfehlungen für die Durchführung einer Keimbahn-Diagnostik im Kindes- und Jugendalter (siehe auch Tabelle 2, ... 9
Flussdiagramm 1): ... 9
4) Vorgeschlagenes Monitoring und Handlungsempfehlungen betroffener Kinder (siehe auch Tabelle 4, Flussdiagramm 1): ... 11
4.1) Schilddrüse: ... 12
4.2) Gastrointestinaltrakt: ... 12
4.3) Brust: ... 13
4.4) Haut: ... 14
4.5) Niere/Gonaden: ... 14
4.6) ZNS: ... 14
4.7) Durchführung der Diagnostik: ... 17
5) Therapie: ... 17
5.1) Medikamentöse Therapie: ... 17
5.2) Chirurgische Therapie: ... 18
6) Literatur: ... 19
7) Verfahren zur Konsensbildung, Zusammensetzung Leitliniengruppe: ... 21

1) Genetische Befunde bei PHTS:

Das *PTEN* Hamartom Tumor Syndrom (PHTS) fasst mehrere heterogene Krankheitsbilder (Syndrome) zusammen, die durch heterozygote Keimbahn-Mutationen (Punktmutationen, Indels, große Deletionen oder Duplikationen) des Tumor-Suppressor-Gens *PTEN* auf Chromosom 10 hervorgerufen werden. Der Verlust der *PTEN* Aktivität führt zu einer gesteigerten Phosphorylierung verschiedener Zellproteine, die Einfluss auf Wachstum, Migration und Apoptose haben können. Insbesondere der PI3K/AKT Signalweg ist durch eine exzessive Aktivität betroffen. Folge ist eine vermehrte Entwicklung hamartomatöser Läsionen, anderer Tumore und ein Überwuchs. Die Vererbung erfolgt autosomal-dominant.

2) PHTS-assoziierte Syndrome und Phänotyp:

Unter PHTS werden aktuell folgende Syndrome zusammengefasst:

- Cowden Syndrom (CS)
- Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom (BRRS)

Zu den Phänotypen, die mit einer pathogenen *PTEN*-Mutation assoziiert sein können, gehören:

- Proteus-/Proteus-like Syndrom (PS)
- Autismusspektrum Erkrankung mit Makrozephalie
- Lhermitte-Duclos-Syndrom
- Juvenile kindliche Polyposis

2.1 Cowden Syndrom:

Das Cowden Syndrom ist das am besten untersuchte PHTS. Unter den verschiedenen syndromalen Varianten des PHTS wird insbesondere das Cowden Syndrom mit einem erhöhten Malignitätsrisiko assoziiert. Die Prävalenz wird auf 1:200.000 geschätzt, wobei diese vermutlich aufgrund der sehr variablen Symptomausprägung unterschätzt wird [7, 19]. Bei den auf *PTEN*-Keimbahnmutationen beruhenden Fällen eines Cowden Syndroms und BRRS handelt es sich letztendlich um allelische Varianten der gleichen Erkrankung mit variabler Expression und altersabhängiger Penetranz [16, 18].

Die meisten Patienten zeigen eine Makrozephalie (Kopfumfang > 97. Perzentile); diese ist ein diagnostisch relevantes Merkmal. Neben typischen mukokutanen Symptomen (Trichilemmoma, palmoplantare Keratosen, orale Mukosapapillomatosis, Gesichtspapeln, Gingiva-Hyperplasie), die zumeist bis zur dritten Lebensdekade auftreten, weisen Patienten mit dem klinischen Bild eines Cowden-Syndroms ein ***erhöhtes Risiko auf, benigne und maligne Erkrankungen der Brust, des Endometriums und der Schilddrüse zu entwickeln.*** Aber auch ein gehäuftes Auftreten von Nierenzellkarzinomen, Kolonkarzinomen und Melanomen wurde beschrieben [33]. Typisch ist das Auftreten von Hamartomen (z. B. Lipome, Fibrome, Hämangiome und gastrointestinale hamartomatöse Polypen). Neben Lipomatosen des Hodens [37] wurde auch das Auftreten eines Granulosazelltumors [30] bei einem 16jährigen Mädchen berichtet. Zusätzlich wurden vaskuläre Malformationen, die alle Organe betreffen können, beschrieben. Das kumulative Lebenszeitrisiko für eine

Tumorerkrankung beträgt 89% (95% Konfidenzintervall = 80%, 95%) [26] (siehe auch Tabelle 1).

2.2) Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom:

Das BRRS als frühmanifeste Verlaufsform des PHTS ist durch eine Makrozephalie, Hamartome wie Lipome, Hämangiome und intestinale Polypen, sowie eine typische Pigmentierung im Bereich der Glans penis oder des Penisschafts beim männlichen Geschlecht (fleckförmige Lentiginose des Penis), dem sog. Penile freckling gekennzeichnet. Es gibt klinisch fließende Übergänge zum CS, internationale allgemein akzeptierte Diagnosekriterien für das BRRS liegen nicht vor. Zur Diagnosestellung wurden nach Marsh et al. [18] mindestens 3 von 4 der folgenden Kriterien herangezogen: Makrozephalie, Lipomatose, Hämangiome, Lentiginose des Penis beim männlichen Geschlecht. Parisi et al. [22] stellten die Diagnose BRRS, wenn mindestens 2 der 3 folgenden Kriterien erfüllt waren: Makrozephalie, Hamartome (mindestens ein Lipom, Hämangiom, intestinale Polypen) und fleckförmige Lentiginose des Penis.

2.3) Proteus Syndrom/Proteus like Syndrom:

Das PS ist ein variables Krankheitsbild und manifestiert sich mit regionalem Überwuchs, zumeist von Haut, Knochen, Muskeln, Fettgewebe, Blut- und Lymphgefäßen. Es besteht ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung von Tumoren. Das Proteus-like Syndrom zeigt ähnliche klinische Manifestationen wie das PS, ohne die diagnostischen Kriterien für das PS zu erfüllen. Klassischerweise finden sich bei Patienten mit PS eine spezifische, aktivierende Punktmutation im *AKT-1*-Gen. Allerdings wurden bei Patienten mit einem Proteus-Phänotyp aufgrund problematischer phänotypischer Abgrenzung zum PHTS selten auch Mutationen im *PTEN*-Gen beschrieben.

2.4) Autismusspektrum-Erkrankungen mit Makrozephalie:

Patienten mit Autismusspektrum-Erkrankungen in Kombination mit einer Makrozephalie scheinen in etwa 10-20 % Träger einer *PTEN* Mutation zu sein [35].

2.5) Lhermitte-Duclos-Syndrom:

Das Lhermitte-Duclos Syndrom stellt eine Variante des CS dar und ist durch langsam wachsende hamartomatöse Wucherungen des Kleinhirns (zerebelläre dysplastische Gangliozytome) im Erwachsenenalter charakterisiert, die sich klinisch entsprechend der Größe der Raumforderung durch neurologische Symptome präsentieren. Zu den typischen Symptomen gehören eine Ataxie, ein erhöhter Hirndruck und Krampfanfälle infolge des zerebralen hamartomatösen Tumors. Das adulte dysplastische Gangliozytom des Zerebellums kann pathogenen *PTEN* Mutationen zugeordnet werden, auch wenn klinische Zeichen eines CS/BRRS fehlen. Kindliche Gangliozytome sind nur selten mit einer *PTEN*-Mutation assoziiert.

Hamartomatöse Veränderungen können im gesamten ZNS vorkommen und z.B. auch im Bereich der Wirbelsäule zu Problemen führen. Vereinzelt werden auch Meningeome beschrieben.

2.6) Juvenile kindliche Polyposis (Juvenile Polyposis of infancy (JPI):

Die sehr seltene juvenile kindliche Polyposis wird durch Deletionen von *BMPR1A* und *PTEN* hervorgerufen und wird zumeist vor dem Alter von 6 Jahren diagnostiziert [5]. Die gastrointestinalen Manifestationen, bestehend aus Blutungen, Durchfällen und einer Eiweißverlust-Enteropathie, sind zumeist schwer. Die äußeren Zeichen können dem BRRS ähneln.

2.7) Mögliche Differentialdiagnosen des PHTS [5]:

Differentialdiagnostisch sollte in erster Linie an andere Syndrome mit Hamartombildung gedacht werden, wie z.B. das juvenile Polyposis Syndrom (JPS) (Gene *BMPR1A, SMAD4*) und das Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS) (Gen *STK11*). Weniger wahrscheinlich kommen als Differentialdiagnosen in Frage: Birt-Hogg-Dubé-Syndrom (BHD), Neurofibromatose Typ 1 (NF1), Gorlin-Syndrom, *AKT-1* verursachtes Proteus-Syndrom, HNPCC, Lynch Syndrom.

2.8) Phänotypen und Organpathologien bei PHTS im Kindesalter und im Erwachsenenalter (siehe auch Tabelle 1):

Beim PHTS wurden aufgrund der niedrigen Prävalenz bisher nur wenige Fallserien bezüglich Tumorrisiken mit begrenzter Patientenzahl publiziert. Bei den Daten ist deshalb eine Verzerrung hinsichtlich einer Über- wie auch Unterschätzung der Risiken zu vermuten (Rekrutierungsbias). Insbesondere bei Tumoren und nicht-neoplastischen Symptomen, die Bestandteil der klinischen diagnostischen Kriterien des PHTS sind, ist von einer Überschätzung auszugehen. Eine präzisere Schätzung der kumulativen und altersspezifischen Risiken steht noch aus.

Haut und Schleimhaut:

Mukokutane Symptome sind beim PHTS häufig. Beim Cowden Syndrom treten bis zum 3. Lebensjahrzehnt in nahezu 100% ***mukokutane Veränderungen*** auf***.*** So wurde in einer Serie von 146 Patienten [2] bei 98 % der Patienten eine Hautmanifestation diagnostiziert. Orale Papillomatosen zeigten 85% der Patienten, gefolgt von akralen Keratosen (82%), Trichilemmoma (38%) und einer genitalen Pigmentation beim Mann (fleckförmige Lentiginose des Penis) (46%); darüber hinaus finden sich nicht selten Gingivahyperplasien.

Die hyperpigmentierten Makulae im Bereich der Glans penis (fleckförmige Lentiginose des Penis/der Glans penis) sind typisch für das BRRS und werden hierbei als Diagnosekriterium genutzt. Erwähnenswert ist, dass diese Pigmentierung auch erst im mittleren Kindesalter auftreten kann.

Auch das Auftreten maligner Melanome scheint bei Patienten mit PHTS erhöht zu sein. In der beschriebenen Fallserie [2] war die Prävalenz maligner Melanome

signifikant höher als in der Normalbevölkerung (8,5% für Frauen und 6% für Männer). Auch andere Berichte mit einer Fallzahl von 295 Patienten geben ein Lebenszeitrisiko von 6% an [33]. Die jüngsten berichteten Patienten waren 3 [33] und 6 [2] Jahre alt.

Mamma-Karzinom:

Das ***Risiko*** für die Entwicklung eines ***Mamma-Karzinoms wird bei weiblichen Patienten zwischen 25 – 85% angegeben*** [2, 5, 26, 33]. Das mittlere Alter bei Diagnose liegt bei 36 bis 46 Jahren [7]. Es gibt keine Berichte von Mamma-Karzinomen bei Jugendlichen. Bei Männern gibt es Einzelfallberichte über die Entwicklung eines Mammakarzinoms [6, 8, 23]; das Manifestationsalter der vorliegenden Kasuistiken lag dabei in der dritten oder vierten Lebensdekade.

Schilddrüsenkarzinom:

Das Risiko, ein Schilddrüsenkarzinom zu entwickeln, ist bei Patienten mit PHTS deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung (<1%); das kumulative Lebenszeitrisiko wird mit 21-38% angegeben [2, 5, 26, 33]. Dabei handelt es sich zumeist um follikuläre, selten um papilläre Karzinome. Medulläre Schilddrüsenkarzinome sind für das PHTS nicht typisch, wurden aber in Einzelfällen berichtet [9].

Das Auftreten von Schilddrüsenkarzinomen bei PHTS-Patienten wurde bereits im Kindesalter berichtet [25, 29, 30, 33]. ***Man muss davon ausgehen, dass im Gegensatz zu anderen malignen Tumoren beim PHTS das Karzinomrisiko der Schilddrüse bereits ab der Geburt besteht und lebenslang anhält [33].*** Der bislang jüngste beschriebene Patient mit der Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms war 6 Jahre alt [25].

Andere Schilddrüsenpathologien wie Knoten, Strumen und Autoimmunthyreoiditiden treten bei insgesamt bis zu 75% der Patienten im Laufe des Lebens auf. Auch im Kindesalter wurde eine vergleichbare Prävalenz von Pathologien der Schilddrüse berichtet [25].

Endometriumkarzinom:

Hierzu liegen bislang nur wenige Daten vor; in einzelnen Untersuchungen wurde das Lebenszeitrisiko mit 19-28% angegeben [26, 33]. Das Lebenszeitrisiko in Deutschland beträgt in der Allgemeinbevölkerung aktuell 2,1% mit einem mittleren Alter bei Diagnose von 69 Jahren [17].

Gastrointestinaltrakt:

In bis zu 95% sieht man bei Patienten mit PHTS eine ***Beteiligung des Gastrointestinaltraktes*** [10, 31, 32]. Das Befallsspektrum umfasst hamartomatöse, inflammatorische, adenomatöse, ganglioneuromatöse, hyperplastische und juvenile Polypen, die im gesamten Gastrointestinaltrakt vorkommen können, aber insbesondere in Rektum und Sigmoid gehäuft auftreten. Dabei kann die Ausprägung sehr unterschiedlich sein. Es werden leichte bis sehr schwere Verläufe mit ausgeprägtem Verlaufsmuster beschrieben. Ein typisches klinisches Leitsymptom ist ein peranaler Blutabgang, der zum Teil zu einer ausgeprägten Anämie führen kann. ***Das Lebenszeitrisiko für kolorektale Karzinome ist erhöht***. Das Lebenszeitrisiko wird mit 9 [33] bis 16% [26] angegeben. Das Kolonkarzinom manifestiert sich häufig um das 50. Lebensjahr [10]. Das Auftreten kolorektaler Karzinome im Kindesalter wird

in der Literatur nicht beschrieben. Der jüngste beschriebene Patient mit einem kolorektalen Karzinom war 28 Jahre alt [15]. Polypen hingegen treten bereits im Kindesalter gehäuft auf. Tan et al. beschreiben bei Kindern eine Häufigkeit von 14% [34]. Heald [10] und Stanich [31] beschreiben im Erwachsenenalter eine Polypenhäufigkeit von bis zu 95%. Eine Akanthosis des Ösophagus ist ebenfalls typisch [19, 23]. In der neueren Literatur wird zudem über die eosinophile Ösophagitis als eine bislang weitestgehend unbeachtete Komorbidität bei Patienten mit *PTEN* Mutationen berichtet [12].

Intestinale Lipomatosen:

Lipome kommen bei Patienten mit PHTS häufig vor; diese können zum Teil eine beachtliche Größe und unter Umständen in Abhängigkeit von der Lokalisation eine raumfordernde Wirkung haben. So können z.B. intestinale Lipomatosen zu erheblichen abdominellen Beschwerden führen. Hieraus resultieren unter Umständen Ernährungsprobleme oder intestinale Motilitätsstörungen.

Neurologie/ZNS:

Das adulte Lhermitte-Duclos Syndrom wird als Variante des CS angesehen und ist durch langsam wachsende hamartomatöse Wucherungen des Kleinhirns (zerebelläre dysplastische Gangliozytome) charakterisiert, die sich klinisch entsprechend der Größe der Raumforderung durch neurologische Symptome präsentieren. Hamartomatöse Veränderungen können im gesamten ZNS vorkommen und z.B. auch im Bereich der Wirbelsäule zu Problemen führen. So können z.B. Hämangiomatosen im Bereich der Wirbelsäule zur Wirbelkörperdestruktionen führen oder durch eine lokale Raumforderung neurologische Ausfälle verursachen. Hierzu zählen Ataxien, Sensibilitätsstörungen und Paraparesen (akut und subakut) [13]. Vereinzelt wurden Meningeome bei PHTS Patienten beschrieben [23].

Bei einigen Patienten steht klinisch eine Muskelhypotonie und eingeschränkte motorische Belastbarkeit im Vordergrund (eigene Beobachtungen). Eng beschreibt beim BRRS einen myopathischen Prozess im Bereich der proximalen Muskulatur [5].

Als typisches Symptom ist die Makrozephalie beschrieben; zu deren Abklärung wird meist ein MRT des Schädels durchgeführt.

Bei zwei von 14 der von uns betreuten Patienten zeigten sich intrazerebral morphologische Auffälligkeiten im Sinne von Leukodystrophievarianten, ohne dass sich klinische oder laborchemische Korrelate hierzu zeigten. Veränderungen der weißen Substanz bei PHTS, insbesondere auch periventrikulär, wurden in der Literatur zumeist in Kombination mit Entwicklungsretardierung oder Autismusspektrumstörungen beschrieben [36]. Die Beobachtung, dass Veränderungen der weißen Substanz auch bei Patienten mit unauffälliger kognitiver Funktion vorkommen können, wurde unlängst durch eine Untersuchung einer kanadischen Arbeitsgruppe bestätigt [1].

Immunologie:

Bei etwa 43% der genetisch gesicherten PHTS-Patienten finden sich Erkrankungen oder Symptome (wie Autoimmunität und lymphoide Hyperplasien), die im weiteren Sinne dem immunlogischen Spektrum zugeordnet werden können [3]. Eine *PTEN*-Haploinsuffizienz kann zu Autoimmunität, intestinalen lymphoiden Hyperplasien,

Thymushyperplasien, Kolitis und Lymphopenie führen (reduzierte CD4+Zellzahl, Veränderungen in der B- und T-Zell-Teilmenge). Überraschenderweise sind Anzahl und Funktion regulatorischer T-Zellen weitestgehend normal trotz der Veränderung im PI3Kinase-Signalweg, der entscheidend in die Funktion regulatorischer T-Zellen eingreift. Dies wird durch eine kompensatorisch erhöhte Phosphatase Aktivität der PHLPP (PH domain and Leucine rich repat Protein Phosphastase) erklärt [3].

Tabelle 1: Symptome des PHTS

Makrozephalie
Mukokutane Anomalien (Trichilemmoma, palmoplantare Keratosen, orale Mukosapapillomatosis, Gesichtspapeln, fleckförmige Lentiginose des Penis)
Hamartome (Lipome, Fibrome, Hämangiome, gastrointestinale Polypen)
Deutlich erhöhtes Risiko für benigne und maligne Erkrankungen von: - Mamma (Mammakarzinome, ab jungem Erwachsenenalter) - Endometrium (Endometriumkarzinom) - Schilddrüse (Schilddrüsenkarzinom, jüngster Patient 6 Jahre) - Nieren (Nierenzellkarzinom, jüngster Patient 14 Jahre) - Gastrointestinaltrakt (Kolonkarzinom, jüngster Patient 28 Jahre) - Haut (Melanome, jüngster Patient 3 Jahre)
Einzelfallbeschreibung eines **Granulosazelltumors** [30] – 16- jähriges Mädchen
Lipomatose des Hodens [37]
Entwicklungsretardierung, motorische Ungeschicklichkeit
Autismusspektrum-Erkrankungen

3) Diagnostische Kriterien des Cowden Syndroms (PHTS) und Indikationsstellung zur genetischen Diagnostik:

Vom National Comprehensive Cancer Network werden regelmäßig Diagnosekriterien für das Cowden Syndrom/PHTS herausgegeben [35]. Zusätzlich wurde eine auf einer Meta-Analyse basierende Evidenz-basierte Empfehlung publiziert [24]; hiernach werden Major- und Minorkriterien unterschieden [24, 35]:

Majorkriterien:

- Brustkrebs in der Eigenanamnese
- Endometriumkarzinom (epithelial)
- Schilddrüsenkarzinom (follikulär)
- Gastrointestinale Hamartome (inkl. Ganglioneurome, excl. hyperplastische Polypen; (≥ 3)
- Lhermitte-Duclos Erkrankungen (Erwachsene)
- Makrozephalie (>97. Perzentile, 58 cm für Frauen, 60 cm für Männer)
- Punktförmige Pigmentation der Glans penis
- Multiple mukokutane Läsionen
    - Trichilemmoma (≥ 3, davon mind. eines durch eine Biopsie nachgewiesen)
    - Akrale Keratosen (≥ 3)
    - Mukokutane Neurome (≥ 3)
    - Orale Papillome (insbesondere auf Zunge und Zahnfleisch)

Minorkriterien:

- Autismusspektrumserkrankungen
- Anamnestisch Vordiagnose Kolonkarzinom
- Ösophageale Akanthose (≥ 3)
- Lipome (≥ 3)
- Mentale Retardierung (IQ < 75)
- Nierenzellkarzinom
- Testikuläre Lipomatose
- Schilddrüsenkarzinom (papillär)
- Andere Schilddrüsenpathologien (Adenome, knotige Struma)
- Vaskuläre Anomalien (inkl. multipler intrakranieller venöser Anomalien)

Die Arbeitsdiagnose PHTS ist erfüllt, wenn:

1) Drei oder mehr Majorkriterien in der Anamnese, inkl. Makrozephalie, Lhermitte Duclos Erkrankungen oder gastrointestinale Hamartome

ODER

2) Zwei Majorkriterien und drei Minorkriterien in der Anamnese

vorliegen.

Die Arbeitsdiagnose PHTS besteht interfamiliär (wenn also schon ein Familienmitglied die o.g. revidierten PHTS Diagnosekriterien klinisch erfüllt oder eine PTEN Mutation nachgewiesen wurde), **wenn:**

1) Zwei Majorkriterien

ODER

2) Ein Major und 2 Minorkriterien

ODER

3) Drei Minorkriterien

vorliegen.

Das NCCN empfiehlt, dass bei Patienten, die die oben genannten Diagnosekriterien erfüllen, eine molekulargenetische Untersuchung auf eine PTEN Mutation durchgeführt werden sollte.

3.1) Gesonderte Empfehlungen für die Durchführung einer Keimbahn-Diagnostik im Kindes- und Jugendalter (siehe auch Tabelle 2, Flussdiagramm 1):

Basierend auf einer pädiatrischen Kohorte wiesen Tan et al. [34] auf Unterschiede im Phänotyp von Kindern mit PHTS gegenüber betroffenen Erwachsenen hin. In der von Tan beschriebenen Kohorte wiesen alle Kinder eine Makrozephalie auf. In der Mehrzahl der Patienten dieser Kohorte lag entweder eine Störung des Autismusspektrums oder eine Entwicklungsretardierung vor. Dermatologische Auffälligkeiten beinhalteten das Auftreten von Lipomen, Trichilemmoma, oralen Papillomen und die beschriebene Pigmentierungsanomalie der Glans penis

(insgesamt bei 60% der Patienten). Auch vaskuläre Veränderungen traten mit 29% häufig auf; diese umfassten arteriovenöse Malformationen und Hämangiome. Gastrointestinale Polypen wurden in 14% diagnostiziert.

Kinder weisen also zumeist weniger klinischen Symptome auf als Erwachsene. Deshalb ist es von Bedeutung bei Kindern und Jugendlichen bei bestimmten Symptomkonstellationen früher als bei Erwachsenen eine molekulargenetische Untersuchung des *PTEN* Gens zu empfehlen. Damit auch die Kinder erfasst werden, die keine Makrozephalie aufweisen, wurden die klinische Symptome in Major- und Minorkriterien eingeteilt und die Empfehlungen von Tan noch einmal modifiziert (siehe auch Tabelle 2 und 3)

Tabelle 2: Major- und Minorkriterien, die zur Indikation einer molekulargenetischen Untersuchung des PTEN Gens bei Kindern und Jugendlichen herangezogen werden sollten.

Majorkriterium	**Minorkriterium**
Makrozephalie	Autismusspektrum Erkrankung
Positive Familienanamnese	Mentale Retardierung
Trichilemmoma	Ösophageale Akanthose
Orales Papillom	Lipome
Fleckförmige Lentiginose des Penis	Nierenzellkarzinome
Gastrointestinale Hamartome	Testikuläre Lipomatose
Schilddrüsenkarzinom/Adenom	Vaskuläre Anomalien
Mammakarzinom	Schilddrüsenpathologie
Endometriumkarzinom	

Tabelle 3 (modifiziert nach Tan et al [34]): Klinische Kriterien hinsichtlich Indikation zur molekulargenetischen Untersuchung einer PTEN Mutation bei Kindern:

Untersuchung PTEN Gen, wenn:	**Makrozephalie plus**	**Keine Makrozephalie/positive Familienanamnese, aber**	**Positive Familienanamnese (Nachweis von *PTEN* Mutation)**
	mindestens eines der folgenden Kriterien:	2 Majorkriterien	Genetische Analytik auch ohne Vorliegen von sonstigen Kriterien, falls Mutationsnachweis bei einem Elternteil positiv ist.
	Autismus/Entwicklungsretardierung	1 Majorkriterium + 2 Minorkriterien	
	Dermatologische Auffälligkeiten (z.B. Lentiginose des Penis)	3 Minorkriterien	
	Vaskuläre Pathologien		
	Gastrointestinale Hamartome		
	Schilddrüsenpathologie (insbesondere bei Adenomen, Karzinomen)		

Empfehlung 1:

Bei Kindern ist nicht selten eine Makrozephalie die einzige primäre klinisch apparente Auffälligkeit. Sollte die Makrozephalie in Kombination mit Hamartomen wie z.B. Lipomen oder einer Schilddrüsenpathologie, insbesondere einem Schilddrüsenkarzinom, einer Autismusspektrumstörung oder einem fleckförmigen Lentiginose im Bereich des Penis auftreten, so sollte eine molekulargenetische Untersuchung des *PTEN*-Gens und ggf. weiterer Gene erfolgen bzw. eine humangenetische Beratung empfohlen werden. Auch für Patienten ohne Makrozephalie, aber einer Kombination aus mehreren typischen Symptomen und /oder einer positiven Familienanamnese (mit positivem Mutationsnachweis bei einem Elternteil) sollte eine humangenetische Beratung und eine molekulargenetische Untersuchung des *PTEN* -Gens empfohlen werden.

4) Vorgeschlagenes Monitoring und Handlungsempfehlungen betroffener Kinder (siehe auch Tabelle 4, Flussdiagramm 1):

Neben Diagnosekriterien publizierte das NCCN auch Vorsorgeempfehlungen für erwachsene Patienten mit Cowden Syndrom [35]. Diese divergieren z.T. deutlich in Frequenz und Alter von Empfehlungen anderer Autoren [2, 33]. Insgesamt werden Kinder mit PHTS in diesen Empfehlungen nur unzureichend oder gar nicht berücksichtigt. **Deshalb wird hier ein gesondertes Monitoring für Kinder vorgeschlagen.**

Nach Identifizierung einer *PTEN*-Keimbahn-Mutation, aber auch bei Patienten ohne Mutationsnachweis, bei denen ein starker klinischer Verdacht auf eins der assoziierten Syndrome besteht, ist zunächst die ausführliche Aufklärung der Familie von Bedeutung. Neben einer allgemeinen Erläuterung des Krankheitsbildes durch einen möglichst mit dem Krankheitsbild vertrauten Kliniker, der die unten genannten Screening-Untersuchungen und die jeweils hinterlegte Screening-Intention erläutert (z.B. regelmäßige Sonographie der Schilddrüse aufgrund erhöhtem Risiko für Schilddrüsenkarzinome), sollte in jedem Fall eine humangenetische Beratung erfolgen. In der humangenetischen Beratung können unter anderem weitere potentielle Risikopersonen in der Familie identifiziert werden. Allen Risikopersonen der Familie, also insbesondere den Eltern und Geschwistern, kann eine prädiktive genetische Testung auf die familiäre Mutation angeboten werden.

Empfehlung 2:

Potentiellen Risikopersonen einer Familie soll eine humangenetische Beratung und eine prädiktive genetische Testung auf die familiäre Mutation angeboten werden.

Empfehlung 3:

Neben den im Folgenden erwähnten Organsystemen (siehe auch Tabelle 3) sollte bei pädiatrischen Patienten insbesondere die kognitive und motorische Entwicklung beobachtet und bei Auffälligkeiten eine entsprechende Diagnostik und neuropädiatrische Fördermaßnahmen eingeleitet werden.

4.1) Schilddrüse:

Da die Patienten schon im Kleinkindesalter Schilddrüsenpathologien aufweisen können und das Risiko für die Entwicklung eines Schilddrüsenkarzinoms bereits ab Geburt besteht, empfehlen wir im Kindesalter eine jährliche sonographische Untersuchung der Schilddrüse ab Diagnosestellung. Je nach Befund sind engmaschigere Kontrollen zu erwägen.

Bei suspekten Ultraschall-Befunden (Schilddrüsenknoten > 10 mm, zentrale Hyperperfusion, unregelmäßige Begrenzung, Hypoechogenität, Mikrokalzifikationen, rasche Größenzunahme) sollte eine weiterführende Diagnostik mittels Feinnadelbiopsie diskutiert werden. Allerdings hat die Feinnadelpunktion bei multinodulären Strumen eine begrenzte diagnostische Aussagekraft und kann hinsichtlich der Abgrenzung follikulärer Adenome von Karzinomen nicht differenzieren, so dass gegebenenfalls aufgrund des erhöhten Tumorrisikos eine frühzeitige Thyreoidektomie zu erwägen ist. Hier sollte eine totale Thyreoidektomie erfolgen, da wie bei vielen anderen erblichen Tumorsyndromen die betroffenen Individuen häufig bilaterale und multifokale Tumoren in paarigen Organen bilden [13]. Die Indikationsstellung zur Operation sollte möglichst in Rücksprache mit einem Zentrum erfolgen, das Erfahrung in der Betreuung von PHTS Patienten hat. Die operative Versorgung sollte von einem endokrinen Schilddrüsenchirurgen mit ausreichender Erfahrung in der Behandlung von Kindern durchgeführt werden.

Empfehlung 4:

Es sollten ab Diagnosestellung jährliche sonographische Untersuchungen der Schilddrüse erfolgen. Bei suspektem Ultraschallbefund ist individualisierte weiterführende Diagnostik mit modifizierten Kontrollintervallen indiziert.

Empfehlung 5:

Bei suspekten (malignitätsverdächtigen) Ultraschallbefunden sollte aufgrund der unter bestimmten Umständen begrenzten diagnostischen Aussagekraft der Feinnadelpunktion eine frühzeitige totale Thyreoidektomie erwogen werden. Die Operationsindikation sollte in Rücksprache mit einem Zentrum, welches mehrere Kinder mit PHTS betreut, erfolgen. Die operative Versorgung sollte von einem endokrinen Schilddrüsenchirurgen durchgeführt werden.

4.2) Gastrointestinaltrakt:

Hamartomatöse Polypen des Kolons finden sich bereits frühzeitig im Kindesalter, oft ohne assoziierte Beschwerden. Die klinische Symptomatik kann jedoch stark variieren. Insbesondere Patienten mit Deletionen von *BMPR1A* und *PTEN* zeigen das schwere

Krankheitsbild der juvenilen kindlichen Polyposis und bedürfen eine frühzeitige gastroenterologische Diagnostik und therapeutischer Intervention.

Sowohl okkulte als auch makroskopische Blutungen können zur Ausbildung einer schweren Anämie führen. Wir empfehlen daher im jungen Kindesalter ein Screening auf mögliche Blutungsanämien. Darüber hinaus kann auch eine therapierefraktäre Obstipation Ausdruck einer Lumen-obstruierenden Polyposis und gegebenenfalls Indikation für eine endoskopische Abklärung sein.

Die US-amerikanische Leitlinie für hereditäre gastrointestinale Tumorsyndrome [32] empfiehlt bei Patientin mit PHTS ab einem Alter von 15 Jahren die Durchführung einer Ösophagogastroduodenoskopie und Koloskopie zur Untersuchung des oberen und unteren Gastrointenstinaltraktes mit einem Intervall von etwa 2 Jahren, welches je nach Befund verkürzt oder verlängert werden kann [28]. Andere Autoren empfehlen einen deutlich späteren Beginn der endoskopischen Untersuchungen ab einem Alter von 35 Jahren [5,11], da die kolorektalen Karzinome zumeist mit Ende der vierten Lebensdekade diagnostiziert wurden [33]. Hier gilt es zu differenzieren, ob der Patient gastrointestinale Symptome zeigt oder nicht. Bei beschwerdefreien Patienten scheinen endoskopische Untersuchungen zum Screening auf eine mögliche Tumorerkrankung ab einem Alter von 35 Jahren ausreichend zu sein. Bei Patienten mit gastrointestinalen Symptomen sollte ein früher Beginn dieser Untersuchungen stattfinden. Zum jetzigen Zeitpunkt empfehlen wir daher bis zum Vorliegen weiterer Evidenz ein individualisiertes Vorgehen.

Empfehlung 6:

Im jungen Kindesalter empfehlen die Autoren ein Screening hinsichtlich möglicher Blutungsanämien. Die Indikation zur Gastro-/Koloskopie sollte bei klinischen Beschwerden frühzeitig gestellt werden. Der Beginn regelmäßiger endoskopischer Untersuchungen des Gastrointestinaltraktes bei symptomfreien Patienten muss im Kindesalter mangels unzureichender Evidenz individuell entschieden werden. Das Intervall der Kontrolluntersuchungen richtet sich nach dem vorliegenden Befund. Ab dem Alter von 35 Jahren sollten spätestens regelmäßige Gastro-/Koloskopien durchgeführt werden.

4.3) Brust:

Das o.g. Lebenszeitrisiko von bis zu 85% hinsichtlich der Entwicklung von Brustkrebs spielt insbesondere bei Patientinnen mit Cowden Syndrom eine wichtige Rolle und kommt hinsichtlich der Häufigkeit damit dem Risiko von Patientinnen mit einer Keimbahn-Mutation in den Genen *BRCA1 und BRCA2* gleich. Daher diskutieren einige Autoren das Angebot einer prophylaktische Mastektomie bei Vorliegen klinischer Besonderheiten wie Vorliegen sehr dichten Brustgewebes oder Z.n. mehreren Brustbiopsien [22]. Für Männer scheint das Risiko, einen Tumor zu entwickeln, deutlich geringer zu sein.

Empfehlung 7:

Bereits im Jugendalter wird das Auftreten fibrozystischer Veränderungen der Mamma beschrieben; Malignome der Brust wurden bislang nur bei Erwachsenen beschrieben. Frauenärztliche Vorsorgeuntersuchungen sollten frühzeitig und regelmäßig, spätestens ab einem Alter von 25 Jahren, erfolgen. Die Selbstuntersuchung wird ab 18 Jahren empfohlen.

4.4) Haut:

Empfehlung 8:

Aufgrund des berichteten Auftretens von Melanomen im jungen Kindesalter sollte eine jährliche dermatologische Vorstellung ab Diagnosestellung erfolgen [2, 32]. Ein adäquater UV-Schutz sollte explizit empfohlen werden.

4.5) Niere/Gonaden:

Der bislang jüngste berichtete Patient mit einem PHTS-assoziierten Nierenzellkarzinom wurde im Alter von 11 Jahren diagnostiziert [30]. Daher empfehlen wir mindestens jährlich eine Sonographie des Abdomens. Bis auf einen Fallbericht eines 16-jährigen Mädchens [30] mit Granulosazelltumor wurden bisher keine Gonadentumoren bei PHTS beschrieben. Allerdings ist die Lipomatose des Hodens ein häufig beschriebenes Symptom bei Erwachsenen, so dass bis zum Vorliegen einer breiteren Datenbasis eine sonographische Kontrolle der Gonaden ab einem Alter von 10 Jahren empfohlen wird.

Empfehlung 9:

Es sollten jährliche sonographische Untersuchungen des Abdomens durchgeführt werden.

Die Gonaden sollten ab einem Alter von 10 Jahren sonographisch untersucht werden.

4.6) ZNS:

Bei neurologischen Symptomen oder Kopfschmerzen sollte aufgrund eines möglichen Lhermitte-Duclos Syndroms (adulte zerebelläre dysplastische Gangliozytome) und aufgrund möglicher Gefäßfehlbildungen großzügig die Indikation zur bildgebenden Diagnostik mittels MRT gestellt werden. Hier muss insbesondere auch an Auffälligkeiten im Bereich der Wirbelsäule gedacht werden. Hämangiomatosen im Bereich der Wirbelsäule können im Sinne eines raumfordernden Prozesses lokale neurologische Ausfälle verursachen.

Die vereinzelt beschriebenen Leukodystrophievarianten bedürfen nach Abklärung anderer Ursachen nach derzeitigem Wissenstand vermutlich keiner Nachsorge.

Da einigen Patienten durch eine Muskelhypotonie klinisch sehr beeinträchtigt sind, sollte bei allen Patienten, wenn möglich, eine semiquantitative Erfassung der groben Kraft durchgeführt werden (z.B. auch mittels eines standardisierten physiotherapeutischen Status).

Empfehlung 10:

Im Kindesalter sollte die Indikation zur bildgebenden Diagnostik mittels MRT großzügig im Zusammenhang mit klinischen neurologischen Symptomen oder Kopfschmerzen gestellt werden. Mögliche Pathologien im Bereich der Wirbelsäule sollten bedacht werden.

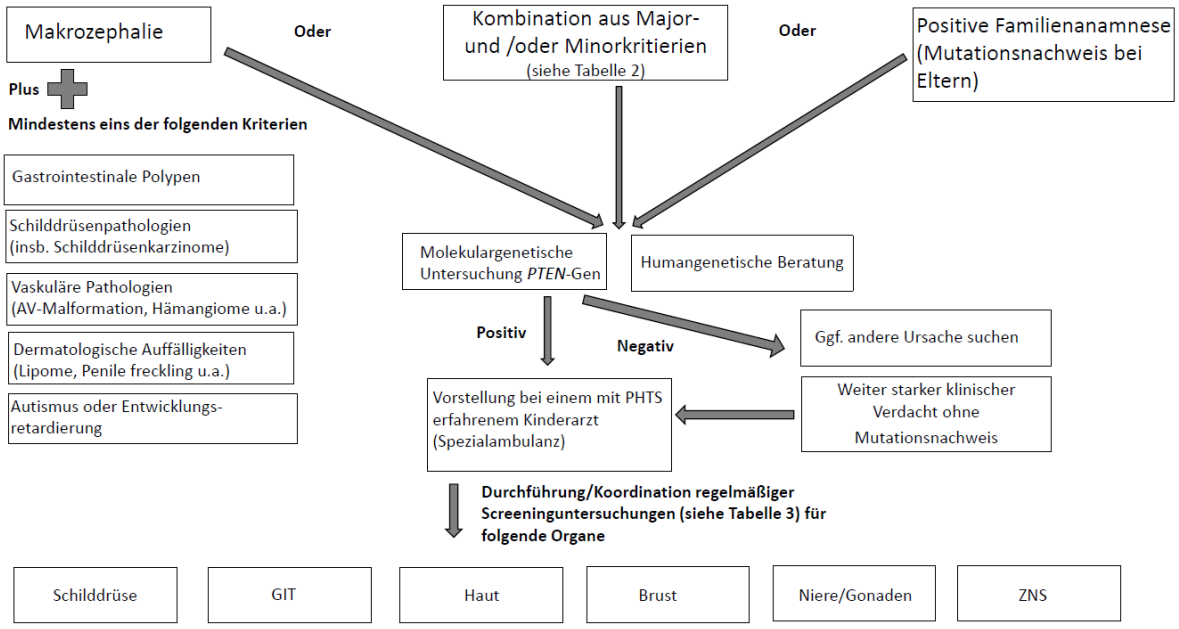
Da das PHTS eine seltene Erkrankung ist und es für das Auftreten insbesondere von malignen Tumoren im Kindesalter wenige belastbare Zahlen gibt, muss die hier vorliegende Monitoringempfehlung immer wieder kritisch hinsichtlich Über- und Unterdiagnostik überprüft und gegebenenfalls angepasst werden.

Tabelle 4: Betroffene Organsysteme, potenzielle Pathologien und Screeningempfehlungen für Patienten mit PHTS < 18 Jahren.

Organsystem	**Potenzielle Pathologie**	**Screeningvorschlag**	**Frequenz**
Schilddrüse	Adenome, follikuläre und papilläre SD-Karzinome, Strumen, Autoimmunthyreoiditis	Sonographie ab Diagnosestellung	Mindestens jährlich
GIT	Hamartomatöse Polypen, Karzinome, Ösophagusakanthosis	Gastro-/Koloskopie bei Symptomen: frühzeitig Gastro-/Koloskopie ohne Symptome: individuelle Entscheidung im Kindesalter Spätestens ab 35 Jahren regelmäßige Gastro-/Koloskopie	je nach Befund alle 5 Jahre
Brust	Benigne und maligne Mamma-Tumoren	Selbstuntersuchung ab 18 Jahren Klinische Brustuntersuchung ab 25 J. MRT ab 30 - 35 Jahren bei Frauen	Monatlich 1-2 x/Jahr Jährlich oder 5-10 Jahre vor der ersten familiären Diagnose
Haut	Gut- und bösartige Tumoren	Dermatologische Vorstellung ab Diagnose	Jährlich
Niere/ Gonaden	Nierenzellkarzinome Testikuläre Lipomatose / Granulosazelltumor * Endometriumkarzinom	Sonographie Abdomen ab Diagnosestellung, Sono Hoden/Sono inneres Genitale ab 10 Jahren	Jährlich Alle 1-2 Jahre
ZNS	Kleinhirntumoren, Meningeome, Leukodystrophievarianten	MRT Schädel bei Symptomen (Neurologische Symptome, Entwicklungsverzögerung)	Vom Befund abhängig

*bisher ein Fall bei 16-jähriger Patientin beschrieben

Flussdiagramm 1: Indikationsstellung zur genetischen Untersuchung auf eine *PTEN*-Mutation und Procedere bei positivem Mutationsnachweis



4.7) Durchführung der Diagnostik:

Indikationsstellung genetische Untersuchung: Pädiater, Humangenetiker

Monitoring: Pädiater (Kinderendokrinologe, Kinderonkologe, Kindergastroenterologe, Neuropädiater), Dermatologe.

Hilfestellung beim Auffinden spezialisierter Kinderärzte können die aufgeführten Fachgesellschaften, Selbsthilfegruppe, Zentren für seltene Erkrankungen oder die jeweiligen ERNs (European Reference Networks) geben.

5) Therapie:

Die therapeutische Behandlung von benignen oder malignen Tumoren bei Patienten mit *PTEN* Mutation unterscheidet sich bisher prinzipiell nicht von der Behandlung der Tumore in der Allgemeinbevölkerung.

5.1) Medikamentöse Therapie:

Das *PTEN*-Gen kodiert für eine Phosphatase, die den PI3K-AKT-mTor Signalweg reguliert. Als Folge einer Mutation resultiert eine gesteigerte Aktivität des PI3K-AKT-mTor Signalweges und hierdurch unter anderem die Entwicklung von Überwuchs und verschiedener Tumoren. Des Weiteren übt die *PTEN*-Phosphatase eine Rolle auf die Chromatinfunktion im Zellkern und auf die Transkription aus. In vitro und im Mausmodell konnte der Effekt von mTOR Inhibitoren auf verschiedene phänotypische Auswirkungen einer *PTEN*-Mutation untersucht werden, insbesondere bezogen auf Effekte bezüglich des Zellwachstums. Zum therapeutischen Einsatz von mTOR Inhibitoren (meist Sirolimus) beim Menschen finden sich in der Literatur bislang nur Einzelfallberichte. So konnte unter Therapie mit Sirolimus eine abdominelle Lipomatose in ihrer Größe reduziert werden, zum anderen nahm eine vaskuläre Läsion in ihrer Größe ab. Nach Beendigung der Behandlung waren die positiven Effekte allerdings wieder rückläufig, so dass vermutlich eine langfristige Therapie notwendig ist [14, 27]. Zusätzlich wurde eine Verbesserung der Aufmerksamkeit und der Motorik unter Sirolimustherapie berichtet [4].

Empfehlung 11:

Aufgrund des noch beschränkten Wissensstandes sollte zum jetzigen Zeitpunkt ein Einsatz von mTOR Inhibitoren bei Patienten mit PHTS nur im Rahmen von klinischen Studien oder nach sorgfältiger Einzelfallprüfung erfolgen.

5.2) Chirurgische Therapie:

Hier steht in der Pädiatrie die chirurgische Therapie der Schilddrüsenpathologien im Vordergrund. Aufgrund des deutlich erhöhten Lebenszeitrisikos für die Entwicklung von Schilddrüsenkarzinomen ist eine frühzeitige Thyreoidektomie zu diskutieren.

Kasuistiken von Patienten mit schweren Verläufen einer intestinalen Polyposis zeigten, dass die Problematik in seltenen Fällen nur mit einer Kolektomie kontrollierbar wurde.

Empfehlung 12:

Im Falle eines operativen Vorgehens bei malignitätsverdächtigen Schilddrüsenknoten sollte eine totale Thyreoidektomie erfolgen, da wie bei vielen anderen angeborenen Tumorsyndromen die betroffenen Individuen häufig bilaterale und multifokale Tumoren in paarigen Organen bilden [34]. Die Indikationsstellung zur Operation sollte möglichst in Rücksprache mit einem Zentrum erfolgen, das Erfahrung in der Betreuung von PHTS Patienten hat. Die operative Versorgung sollte von einem endokrinen Schilddrüsenchirurgen mit ausreichender Erfahrung in der Behandlung von Kindern durchgeführt werden.

6) Literatur:

1) Balci TB, Davila J, Lewis D, Boafo A, Sell E, Richer J, Nikkel SM, Armour CM, Tomiak E, Lines MA, Sawyer SL. Broad spectrum of neuropsychiatric phenotypes associated with white matter disease in PTEN hamartoma tumor syndrome. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2018 Jan;177(1):101-109. doi: 10.1002/ajmg.b.32610. Epub 2017 Nov 20.
2) Bubien V, Bonnet F, Brouste V, Hoppe S, Barouk-Simonet E, David A, Edery P, Bottani A, Layet V, Caron O, Gilbert-Dussardier B, Delnatte C, Dugast C, Fricker JP, Bonneau D, Sevenet N, Longy M, Caux F; French Cowden Disease Network. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. J Med Genet. 2013 Apr;50(4):255-63. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101339. Epub 2013 Jan 18.
3) Chen HH, Händel N, Ngeow J, Muller J, Hühn M, Yang HT, Heindl M, Berbers RM, Hegazy AN, Kionke J, Yehia L, Sack U, Bläser F, Rensing-Ehl A, Reifenberger J, Keith J, Travis S, Merkenschlager A, Kiess W, Wittekind C, Walker L, Ehl S, Aretz S, Dustin ML, Eng C, Powrie F, Uhlig HH. Immune dysregulation in patients with PTEN hamartoma tumor syndrome: Analysis of FOXP3 regulatory T cells. J Allergy Clin Immunol. 2017 Feb;139(2):607-620.e15. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.059. Epub 2016 Jun 18
4) Dennis P (2014): PTEN: a gene involved in overgrowth and cancer. 53rd annual meeting of the European Society for Pediatric Endocrinology, Dublin, Ireland
5) Eng C, PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. Gene Reviews
6) Fackenthal JD, Marsh DJ, Richardson AL, Cummings SA, Eng C, Robinson BG, Olopade OI. Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations. J Med Genet 2001; 38:159-164.
7) Farooq A, Walker LJ, Bowling J, Audisio RA. Cowden syndrome. Cancer Treat Rev. 2010 Dec;36(8):577-83. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.04.002. Epub 2010 May 23.
8) Hagelstrom RT, Ford J, Reiser GM, Nelson M, Pickering DL, Althof PA, Sanger WG, Coccia PF. Breast Cancer and Non-Hodgkin Lymphoma in a Young Male with Cowden Syndrome. Pediatr Blood Cancer. 2016 Mar;63(3):544-6. doi: 10.1002/pbc.25796. Epub 2015 Oct 15.
9) Hall JE, Abdollahian DJ, Sinard RJ. Thyroid disease associated with Cowden syndrome: A meta-analysis. Head Neck. 2013 Aug;35(8):1189-94. doi: 10.1002/hed.22971. Epub 2012 Mar 20.
10) Heald B., Mester J., Rybicki L., Orloff MS, Burke CA, Eng C. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. Gastroenterology. 2010; 139:1927-33.
11) Heald B, Burke CA, Kalady M, Eng C. ACG Guidelines on Management of PTEN-Hamartoma Tumor Syndrome: Dies the Evidence Support so Much so Young? Am J Gastroenterol. 2015 Dec;110(12):1733-4. doi: 10.1038/ajg.2015.368.
12) Henderson CJ, Ngeow J, Collins MH, Martin LJ, Putnam PE, Abonia JP, Marsolo K, Eng C, Rothenberg ME. Increased prevalence of eosinophilic gastrointestinal disorders in pediatric PTEN hamartoma tumor syndromes. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 May;58(5):553-60. doi: 10.1097/MPG.0000000000000253.
13) Jenny B, Radovanovic I, Haenggeli CA, Delavelle J, Rüfenacht D, Kaelin A, Blouin JL, Bottani A, Rilliet B. Association of multiple vertebral hemangiomas and severe paraparesis in a patient with a PTEN hamartoma tumor syndrome. Case report. J Neurosurg. 2007 Oct;107(4 Suppl):307-13.
14) Keppler-Noreuil KM, Parker VE, Darling TN, Martinez-Agosto JA. Somatic overgrowth disorders of the PI3K/AKT/mTOR pathway & therapeutic strategies. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2016 Dec;172(4):402-421. doi: 10.1002/ajmg.c.31531. Epub 2016 Nov 18.
15) Kersseboom R, Dubbink HJ, Corver WE, van Tilburg AJ, Poley JW, van Leerdam ME, Atmodimedjo PN, van de Laar IM, Collée JM, Dinjens WN, Morreau H, Wagner A. PTEN in colorectal cancer: a report on two Cowden syndrome patients. Clin Genet. 2012 Jun;81(6):555-62. doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01639.x. Epub 2011 Mar 9.

16) Lachlan KL, Lucassen AM, Bunyan D, Temple IK. Cowden syndrome and Bannayan Riley Ruvalcaba syndrome represent one condition with variable expression and age-related penetrance: results of a clinical study of PTEN mutation carriers. J Med Genet. 2007 Sep;44(9):579-85. Epub 2007 May 25.
17) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Kurzversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/034-OL, http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/ (abgerufen am 08.09.2018).
18) Marsh DJ, Kum JB, Lunetta KL, Bennett MJ, Gorlin RJ, Ahmed SF, Bodurtha J, Crowe C, Curtis MA, Dasouki M, Dunn T, Feit H, Geraghty MT, Graham JM Jr, Hodgson SV, Hunter A, Korf BR, Manchester D, Miesfeldt S, Murday VA, Nathanson KL, Parisi M, Pober B, Romano C, Eng C, et al. PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. Hum Mol Genet. 1999 Aug;8(8):1461-72.
19) McGarrity TJ, Wagner Baker MJ, Ruggiero FM, Thiboutot DM, Hampel H, Zhou XP, Eng C. 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; 98:1429-34.
20) Nelen MR, Kremer H, Konings IB, Schoute F, van Essen AJ, Koch R, Woods CG, Fryns JP, Hamel B, Hoefsloot LH, Peeters EA, Padberg GW. Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations. Eur J Hum Genet. 1999 Apr;7(3):267-73.
21) Ngeow J, Sesock K, Eng C. Breast cancer risk and clinical implications for germline PTEN mutation carriers. Breast Cancer Res Treat. 2017 Aug;165(1):1-8. doi: 10.1007/s10549-015-3665-z. Epub 2015 Dec 23. Review.
22) Parisi MA, Dinulos MB, Leppig KA, Sybert VP, Eng C, Hudgins L. The spectrum and evolution of phenotypic findings in PTEN mutation positive cases of Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. J Med Genet. 2001 Jan;38(1):52-8.
23) Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. J Genet Couns. 2009 Feb;18(1):13-27. doi: 10.1007/s10897-008-9187-7. Epub 2008 Oct 30
24) Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. J Natl Cancer Inst. 2013 Nov 6;105(21):1607-16. doi: 10.1093/jnci/djt277. Epub 2013 Oct 17. Review.
25) Plamper M, Schreiner F, Gohlke B, Kionke J, Korsch E, Kirkpatrick J, Born M, Aretz S, Woelfle J. Thyroid disease in children and adolescents with PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS). Eur J Pediatr. 2017 Dec 22. doi: 10.1007/s00431-017-3067-9. [Epub ahead of print]
26) Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, Tholen K, Youngborg L, Bullock M, Boardman LA. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. Hered Cancer Clin Pract. 2010 Jun 17;8(1):6. doi: 10.1186/1897-4287-8-6.
27) Schmid GL, Kässner F, Uhlig HH, Körner A, Kratzsch J, Händel N, Zepp FP, Kowalzik F, Laner A, Starke S, Wilhelm FK, Schuster S, Viehweger A, Hirsch W, Kiess W, Garten A. Sirolimus treatment of severe PTEN hamartoma tumor syndrome: case report and in vitro studies. Pediatr Res. 2014 Apr;75(4):527-34. doi: 10.1038/pr.2013.246. Epub 2013 Dec 23.
28) Schreibmann IR, Baker M, Amos C, Mc Garrity TJ. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. Am J Gastroenterol. 2005 Feb; 100(2): 476-90.
29) Smith JR, Marqusee E, Webb S, Nose V, Fishman SJ, Shamberger RC, Frates MC, Huang SA. Thyroid nodules and cancer in children with PTEN hamartoma tumor syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jan;96(1):34-7. doi: 10.1210/jc.2010-1315. Epub 2010 Oct 20.

30) Smpokou P, Fox VL, Tan WH. PTEN hamartoma tumour syndrome: early tumour development in children. Arch Dis Child. 2015 Jan;100(1):34-7. doi: 10.1136/archdischild-2014-305997. Epub 2014 Aug 11.
31) Stanich PP, Owens VL, Sweetser S, Khambatta S, Smyrk TC, Richardson RL, Goetz MP, Patnaik MM. Colonic polyposis and neoplasia in Cowden syndrome. Mayo Clin Proc.2011; 86:489-92 [PubMed:21628613]
32) Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt, RW. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. Am J Gastroenterol. 2015 Februrary; 110(2): 223-263. Doi:10.1038/ajg.2014.435.
33) Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. Clin Cancer Res. 2012 Jan 15;18(2):400-7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2283.
34) Tan MH, Mester J, Peterson C, Yang Y, Chen JL, Rybicki LA, Milas K, Pederson H, Remzi B, Orloff MS, Eng C. A clinical scoring system for selection of patients for PTEN mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands. Am J Hum Genet. 2011 Jan 7;88(1):42-56. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.11.013. Epub 2010 Dec 30.
35) The NCCN 1.2014 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarien, Version 1.2014. J Natl Compr Canc Netw. 2014, Sep; 12(9):1326-38
36) Vanderver A, Tonduti D, Kahn I, Schmidt J, Medne L, Vento J, Chapman KA, Lanpher B, Pearl P, Gropman A, Lourenco C, Bamforth JS, Sharpe C, Pineda M, Schallner J, Bodamer O, Orcesi S, Oberstein SA, Sistermans EA, Yntema HG, Bonnemann C, Waldman AT, van der Knaap MS.Characteristic brain magnetic resonance imaging pattern in patients with macrocephaly and PTEN mutations. Am J Med Genet A. 2014 Mar;164A(3):627-33.
37) Woodhouse J, Ferguson MM. Multiple hyperechoic testicular lesions are a common finding on ultrasound in Cowden disease and represent lipomatosis of the testis. Br J Radiol. 2006 Oct;79(946):801-3.

7) Verfahren zur Konsensbildung, Zusammensetzung Leitliniengruppe:

Siehe auch separater Leitlinienreport. **www.awmf.org/leitlinien.html**

An der Erstellung dieser Leitlinie waren folgende Autoren und Fachgesellschaften beteiligt:

- Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie, **DGKED** (Fr. Dr. M. Plamper, Universitätskinderklinik Bonn und Prof. Dr. J. Wölfle, Universitätskinderklinik Bonn und Universitätskinderklinik Erlangen),
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik, **GfH** (Prof. Dr. S. Aretz, Institut für Humangenetik der Universität Bonn),
- Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung, **GPGE** (Dr. S. Buderus, St. Marienhospital Bonn),
- Selbsthilfegruppe **CoBaLD** (Frau Dr. J. Kionke, Herr Schneider),
- Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin, **DGKJ** (Prof. Dr. D. Schneider, Westfälisches Kinderzentrum Dortmund)
- Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie, **GPOH** (Prof. Dr. D. Schneider, Westfälisches Kinderzentrum Dortmund)
- Gesellschaft für Neuropädiatrie, **GNP** (Fr. Prof. Krägeloh-Mann, UK Tübingen)

Erstveröffentlichung: 09/2019

Nächste Überprüfung geplant: 09/2024

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online