

Der er udarbejdet danske retningslinjer for screening i regi af Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (Tabel 1). Et multidisciplinært samarbejde mellem de involverede specialer vil være optimalt for at sikre den bedste behandling og opfølgning af disse patienter, der har symptomer fra flere organsymptomer.

**KORRESPONDANCE:** Anne-Bine Skytte, Klinisk Genetisk Afdeling, Vejle Sygehus, Sygehus Lillebælt, Kabbeltoft 25, 7100 Vejle. E-mail: anskyt@rm.dk

**ANTAGET:** 28. november 2012

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 3. juni 2013

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

1. Eng C. PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS). Source Gene Rev Intern 1993. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488 (9. jan 2012).
2. Song MS, Salmena L, Pandolfi PP. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor. Nat Rev Mol Cell Biol 2012;13:283-96.
3. Ngeow J, Mester J, Rybicki LA 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;96:e2063-e2071.
4. Mester J, Eng C. Estimate of de novo mutation frequency in probands with PTEN hamartoma tumor syndrome. Genet Med 2012;14:819-22.
5. Romano C, Schepis C. PTEN gene: a model for genetic diseases in dermatology. Scient World J 2012;2012:252457.
6. Smith JR, Marqusee E, Webb S et al. Thyroid nodules and cancer in children with PTEN hamartoma tumor syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:34-7.
7. van der Velden JJ, Vreeburg M, Smeets EE et al. Skin abnormalities in individuals with macrocephaly: Cowden disease from a dermatologist's point of view. Int J Dermatol 2008;47(suppl 1):45-8.
8. Heald B, Mester J, Rybicki L et al. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. Gastroenterology 2010;139:1927-33.
9. Chen HM, Fang JY. Genetics of the hamartomatous polyposis syndromes: a molecular review. Int J Colorectal Dis 2009;24:865-74.
10. Tan MH, Mester JL, Ngeow J et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. Clin Cancer Res 2012;18:400-7.
11. Mester JL, Zhou M, Prescott N et al. Papillary renal cell carcinoma is associated with PTEN hamartoma tumor syndrome. Urology 2012;79:1187.e1-e7.
12. Stanich PP, Owens VL, Sweetser S et al. Colonic polyposis and neoplasia in Cowden syndrome. Mayo Clin Proc 2011;86:489-92.
13. Stanich PP, Francis DL, Sweetser S. The spectrum of findings in Cowden syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:e2-e3.
14. Barletta JA, Bellizzi AM, Hornick JL. Immunohistochemical staining of thyroidectomy specimens for PTEN can aid in the identification of patients with Cowden syndrome. Am J Surg Pathol 2011;35:1505-11.
15. Salmena L, Carracedo A, Pandolfi PP. Tenets of PTEN tumor suppression. Cell 2008;133:403-14.
16. Mester JL, Tilot AK, Rybicki LA et al. Analysis of prevalence and degree of macrocephaly in patients with germline PTEN mutations and of brain weight in PTEN knock-in murine model. Eur J Hum Genet 2011;19:763-8.
17. De D, Narang T, Dogra S et al. Asymptomatic palmar pits: clinical evaluation of six cases and review of the literature. J Cutan Med Surg 2008;12:198-202.
18. Tan MH, Mester J, Peterson C et al. 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;88:42-56.
19. Bushby KM, Cole T, Matthews JN et al. Centiles for adult head circumference. Arch Dis Child 1992;67:1286-7.

## Cowdens syndrom diagnosticeret hos patienter med store hoveder, falske vorter og struma

Anne-Bine Skytte<sup>1</sup>, Anders Bojesen<sup>1</sup> & Anette Bygum<sup>2</sup>

Cowdens syndrom (CS) er et sjældent, autosomt dominant arveligt cancersyndrom, hvor der i ca. 85% af tilfældene kan påvises en medfødt mutation i tumorsuppressorgenet *PTEN*. Patienter med CS har en væsentligt øget risiko for at få multiple benigne og maligne tumorer i forskellige organer og kan derved ses i mange forskellige specialer [1]. De hyppigste symptomer på syndromet er makrocefali og hudmanifestationer i form af trikilemmomer og punktate hyperkeratoser. De fleste patienter har symptomer ved 20-årsalderen, men mange er væsentligt ældre og har gennemgået mange operative indgreb, før diagnosen bliver stillet. Kombination af makrocefali, multiple tumorer med palmoplantare keratoser, trikilemmomer og evt. lignende tilfælde i familien bør vække mistanke om CS [2]. Hos kvinder med CS ses der hyppigt benigne og maligne forandringer i mammae; således har op til 76% fibrocystiske forandringer, og 25-80% får cancer mammae (bilateral sygdom hos 50%). Op mod 50% får struma, og en mindre del (7%) får cancer thyroideae.

#### SYGEHISTORIE

En dansk kvinde, der var født i 1962, blev henvist til genetisk rådgivning pga. punktate palmoplantare hyperkeratoser (PPH) (Figur 1) og mistanke om mulig sammenhæng med ophobning af cancertilfælde (øsofagus-cancer, coloncancer og cervixcancer) i hendes familie. Hun var gennem flere år søgt behandlet for refraktære vorter på hænder og fødder. Det blev oplyst, at hun et år gammel var blevet henvist til udredning pga. makrocefali og fik foretaget kraniotomi herfor. Siden 25-årsalderen havde hun fået excideret 18 intumescenser på hud og slimhinder, bl.a. verruca vulgaris, callus, keratosis punctata, hæmangiom, papillom, neurom, fibrom i kindslimhinde, reaktiv hyperkeratose på tungeranden og adenom i tarmen. Da hun var 27 år, fik hun struma og blev senere partielt strumektomeret. Da hun var 42 år, blev hun bilateralt mastektomeret pga. af bilateralt duktalt carcinoma in situ.

Diagnosen Cowdens syndrom blev stillet på baggrund af sygehistorien, da hun var 49 år. En objektiv

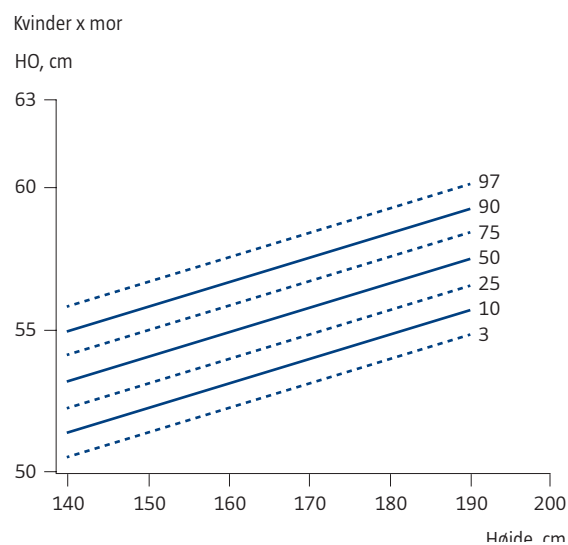
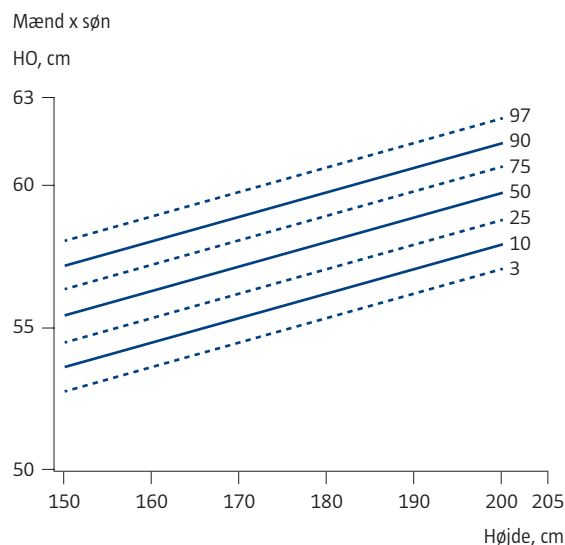
#### KASUISTIK

1) Klinisk Genetisk Afdeling, Sygehus Lillebælt  
2) Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V09120526

FIGUR 1

Hovedomfang for mænd og kvinder. Figuren er reproduceret og tilrettet fra [3].



HO = hovedomfang

FIGUR 2

Punktate plantare hyperkeratoser.



søn. Mutationen er tidligere beskrevet hos andre patienter med CS. Mutationen blev ikke genfundet hos patientens mor, som havde haft cervix- og coloncancer, og heller ikke hos hendes far, som havde haft øsofagus cancer. Der er formentlig tale om en nymutation, som det ses hos mindst 10% af patienterne med CS.

Der blev foretaget histopatologisk revision af tidligere hudpræparater, og mindst to trikilemmomer kunne nu identificeres.

## DISKUSSION

Diagnosen CS blev stillet på baggrund af de behandlingsrefraktære vortelignende hudforandringer i kombination med makrocefali, struma, brystcancer og en familieanamnese med cancer. Sønnen blev indkaldt til klinisk undersøgelse og havde en fænotype, der var suspekt for CS og kunne bekræftes molekylærgenetisk.

Patienter med CS vil komme i kontakt med egen læge og ofte dermatologer pga. de mange forskelligartede hudmanifestationer, bl.a. faciale trikilemmomer, slimhinde fibromer og PPH [4, 5].

PPH er sammen med makrocefali beskrevet som første symptom på CS, men også mamma- og thyroideakirurger vil se disse patienter, og specielt kombinationen af cancer og makrocefali bør vække mistanke om CS [2].

Denne sygehistorie understreger vigtigheden af at overveje CS differentialdiagnostisk, når PPH er til stede, da en sikker diagnose er vigtig for at sikre den relevante opfølgning pga. den væsentligt øgede risiko for udvikling af cancer.

undersøgelse med fokus på palmoplantare hyperkeratoser og makrocefali i kombination med den lange liste over forskellige tumorer i hud, slimhinder, mammae, thyroidea og tarm vakte mistanken. Hun var 162 cm høj og havde et hovedomfang på 61 cm (> 97-percentilen) [3].

Patientens 23-årige søn blev efterfølgende undersøgt og havde makrocefali med et hovedomfang på 66 cm (> 97-percentilen ved en højde på 181 cm), struma, hæmangiomer og PPH. Han havde aldrig tidligere søgt læge for nogen af disse symptomer. Patienternes hovedomfang er vist i **Figur 2**.

Ved bidirektional sekventering af den kodende sekvens af *PTEN* blev der påvist en mutation i heterozygot form (NM\_000314.4:c.632dupG. (p.Cys211Trpfs\*32)) hos indekspatienten og hendes

**KORRESPONDANCE:** Anne-Bine Skytte, Klinisk Genetisk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Kabbeltoft 25, 7100 Vejle. E-mail: ansnyt@rm.dk

**ANTAGET:** 13. december 2012

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 1. juli 2013

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

1. Hober JA, Eng C. PTEN hamartoma tumor syndrome: an overview. *Genet Med* 2009;11:687-94.
2. Shiovitz S, Everett J, Huang SC et al. Head circumference in the clinical detection of PTEN hamartoma tumor syndrome in a clinic population at high-risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124:459-65.

3. Bushby KM, Cole T, Matthews JN et al. Centiles for adult head circumference. *Arch Dis Child* 1992;67:1286-7.
4. Sharabi SE, Koshy JC, Hollier LH, jr. Multiple, recurrent, refractory vascular malformations as the primary presenting feature of a PTEN mutation. *Pediatr Dermatol* 2011;28:466-7.
5. van der Velden JJ, Vreeburg M, Smeets EE et al. Skin abnormalities in individuals with macrocephaly: Cowden disease from a dermatologist's point of view. *Int J Dermatol* 2008;47(suppl 1):45-8.

## AKADEMISKE AFHANDLINGER

Steen Larsen:

### Mitochondrial function in human skeletal muscle: influence of age, physical fitness and insulin sensitivity

Disputats

**E-MAIL:** stelar@sund.ku.dk

**UDGÅR FRA:** Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet.

**FORSVARET FINDER STED:** den 5. februar 2014, kl. 14.45, Haderup Auditoriet, Panum Institutet, København.

**OPPONENTER:** Kent Sahlin og Carsten Lundby.



Anders M. Greve:

### Risk stratifying asymptomatic aortic stenosis: role of the resting 12-lead ECG

Ph.d.-afhandling

**E-MAIL:** greve\_anders@outlook.com

**UDGÅR FRA:** Hjertemedicinsk Afdeling B, Rigshospitalet.

**FORSVARET FINDER STED:** den 24. januar 2014, kl. 14.00, Hannover Auditoriet, Panum Institutet, København.

**BEDØMMERE:** Jacob E. Møller og Kenneth M. Kent.

**VEJLEDERE:** Kristian Wachtell og Lars Køber.



Øivind Jans:

### Orthostatic intolerance during early mobilization after major surgery

Ph.d.-afhandling

**E-MAIL:** oeivind.jans@regionh.dk

**UDGÅR FRA:** Enhed for Kirurgisk Patofysiologi, Rigshospitalet, og Lundbeckfondcentret for fast-track-hofte- og knæalloplastik.

**FORSVARET FINDER STED:** den 23. januar 2014, kl. 14.00, Auditorium 1, Rigshospitalet, København.

**BEDØMMERE:** Anders Perner, Else Tønnesen og Johannes J. van Lieshout, Holland.

**VEJLEDERE:** Henrik Kehlet og Pär I. Johansson.



Trine Høgsberg:

### Tattoo pigments and the skin

Ph.d.-afhandling

**E-MAIL:** trinehoegsberg@yahoo.dk

**UDGÅR FRA:** Dermatologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital.

**FORSVARET FINDER STED:** den 20. januar 2014, kl. 14.00, Dermatologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, Tværvej 2, Opgang 9, Bispebjerg.

**BEDØMMERE:** Christa De Cuyper, Belgien, og Niels K Veien.

**VEJLEDER:** Jørgen Serup.

