



OPISY PRZYPADKÓW CHORYCH LECZONYCH
W MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL

Przypadek nr 19-2013: 35-letnia kobieta z rozpoznaniem wola nawrotowego oraz przewodowego raka piersi

Erik K. Alexander, MD, Gayun Chan-Smutko, MS, Mansi A. Saksena, MB, BS, Ion Popa, MD

N Engl J Med 2013, 368: 2416-2424.

OPIS PRZYPADKU

Dr Giuseppe Barbesino (internista): Trzydziestopięcioletnia kobieta zgłosiła się do poradni endokrynologicznej naszego szpitala z powodu nawrotowego wola tarczycy.

Była zdrowa do ukończenia 16 lat, kiedy to pojawiły się obustronne guzki tarczycy. Czynność tarczycy była wówczas prawidłowa. W ocenie materiału uzyskanego drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej wykonanej w innym szpitalu stwierdzono cechy cytologiczne, które pozwalały podejrzewać nowotwór pęcherzykowy tarczycy. Wykonano niemal całkowite wycięcie tarczycy (usunięto cały prawy płat i 80% lewego płata). Po operacji chora otrzymywała lewotyrosynę.

Czternaście lat później, po lewej stronie szyi pojawiła się nieprawidłowa masa. W badaniu ultrasonograficznym wykonanym w innym szpitalu uwidoczono guz o średnicy 9 cm położony w lewym płacie tarczycy. Na podstawie badania cytologicznego materiału pobranego ze zmiany drogą biopsji gruboigłowej ponownie podejrzewano nowotwór pęcherzykowy. Usunięto pozostałą część tarczycy z wypreparowaniem mięśni podgnykowych. W badaniu histopatologicznym materiału operacyjnego nie stwierdzono cech raka tarczycy. Po operacji u chorej rozwinęła się niedoczynność przytarczyc. Sześć miesięcy później ponownie pojawiła się nieprawidłowa masa po lewej stronie szyi. W ciągu następnego roku występowały uderzenia gorąca, a po ukończeniu przez chorą 32 lat rozpoznano pierwotną niewydolność jajników.

Gdy chora miała 33,5 roku w badaniu ultrasonograficznym szyi stwierdzono resztkową tkankę tarczycy po prawej stronie oraz nowy echogeny guzek tarczycy po stronie lewej, który powodował przemieszczenie tętnicy szyjnej. Na podstawie badania cytologicznego materiału uzyskanego podczas biopsji cienkoigłowej guzka podejrzewano raka brodawkowatego tarczycy. Chorą skierowano do poradni endokrynologicznej tutejszego szpitala.

Kobieta nie zgłaszała chrypki, zaburzeń połykania, duszności ani bólu szyi. W przeszłości rozpoznano u niej dysplazję włóknisto-torbielowatą piersi i wielokrotnie wykonywano biopsje, zawsze ujawniające zmiany łagodne. W trakcie rozwoju płodowego chora była eksponowana na działanie dietylostilbestrolu. Przeżyła operację usunięcia torbieli prawego jajnika, operację żyłek oraz tonsilektomię, a także wycięcie zmian skórnych na twarzy, przy czym wynik badania histopatologicznego nie był znany. Nie poddawano jej napromienianiu na obszar szyi. Przyjmo- wała lewotyrosynę, kalcytriol, estradiol (w postaci plastrów do przeskórnego podawania leku) oraz progesteron doustnie (przez 12 dni w miesiącu). Była uczulona na skorupiaki (uczulenie ujawniało się obrzękiem naczynioruchowym), nie zgłaszała natomiast uczulenia na leki. Była

Dr Alexander,
Department of Medicine,
Brigham and Women's Hospital
i Department of Medicine,
Harvard Medical School, Boston,
Stany Zjednoczone.

Dr Chan-Smutko,
Cancer Center, Massachusetts
General Hospital, Boston,
Stany Zjednoczone.

Dr Saksena,
Department of Radiology,
Massachusetts General Hospital
i Department of Radiology,
Harvard Medical School, Boston,
Stany Zjednoczone.

Dr Popa,
Department of Pathology,
Massachusetts General Hospital
i Department of Pathology,
Harvard Medical School, Boston,
Stany Zjednoczone.

Przypadki z Massachusetts General
Hospital.
Dział stworzył Richard C. Cabot.

Redaktorzy:
Nancy Lee Harris, MD,
Eric S. Rosenberg, MD,
Jo-Anne O. Shepard, MD,
Alice M. Cort, MD,
Sally H. Ebeling,
Emily K. McDonald

zameżna, bezdzietna i pracowała w biurze. Spożywała umiarkowane ilości alkoholu, nie paliła tytoniu ani nie stosowała nielegalnych używek. Jej matka chorowała na zapalenie tarczycy, u ojca rozpoznano polipy okrężnicy, a u siostry w wieku 31 lat stwierdzono niewielkie wole.

Podczas badania przedmiotowego ciśnienie tętnicze krwi wynosiło 120/80 mm Hg, tętno 78 uderzeń na minutę, a masa ciała 95,3 kg. Chora była otyła, a na jej twarzy występował trądzik. Na szyi była widoczna wygojona blizna po operacji, a w górnej części łoży po usuniętym lewym płacie tarczycy stwierdzono ruchomy guzek o średnicy 4 cm i spistości gumy. W trakcie oceny palpacyjnej okolicy mięśnia żwacza po tej samej stronie wystąpił objaw Chvostka (szybkie skurcze warg), poza tym wynik badania przedmiotowego był prawidłowy. Oznaczone we krwi stężenia wapnia, fosforu, tyreotropiny, tyreoglobuliny oraz przeciwciał przeciw tyreoglobulinie były prawidłowe.

Osiem miesięcy później, podczas badania przedmiotowego średnica guzka w lewej części łoży po usuniętej tarczycy osiągnęła 6 cm. W tomografii komputerowej (TK) szyi wykonanej bez podawania środka kontrastowego oraz w badaniu ultrasonograficznym uwidocznił się niejednorodną masę średnicy 48 mm ze zwapnieniem w części centralnej, znajdującą się na wysokości łoży tarczycy po stronie lewej. Wykonano doszczętną resekcję lewego płata tarczycy z częściowym wycięciem mięśni podgnykowych. Badanie histopatologiczne wykazało wole gruczolakowate bez cech nowotworu.

Po operacji zastosowano liotyroninę (izomer L trijodotyroniny [T_3]). Stężenie tyreotropiny we krwi wynosiło 26,4 $\mu\text{I}/\text{ml}$ (zakres wartości prawidłowych 0,4-5,0), a stężenie tyreoglobuliny 1,8 ng/ml (zakres wartości prawidłowych 4-40). Stężenia przeciwciał przeciw tyreoglobulinie oraz stężenie jodu w moczu były prawidłowe. Dwudziestoczterogodzinny wychwyty jodu promieniotwórczego (jod 123) wyniósł 9%, a scyntygrafia tarczycy z użyciem jodu 123 wykazała pojedyncze ognisko znacznego wychwyty w łoży tarczycy po stronie lewej oraz ognisko niewielkiego wychwyty w łoży tarczycy po stronie prawej. Scyntygrafia całego ciała wykonana po 3 dniach od doustnego podania dawki 49,9 mCi jodu 131 oraz natychmiast po dożylnym podaniu 39,6 MBq nadtechnetanu znakowanego technetem 99m, z rejestracją licznych obrazów narządów głowy, szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy techniką dwufotonową, uwidoczniła wychwyty jodu w obrębie szyi w linii pośrodkowej ciała i po stronie prawej, co przemawiało za występowaniem przetrwałej tkanki tarczycy.

W wieku 35,5 roku u chorej wykonano w innym szpitalu analogową mammografię, która ujawniła nieprawidłowe zmiany w lewej piersi. Na podstawie ba-

dania histopatologicznego materiału uzyskanego drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej oraz biopsji gruboigłowej oddzielnych zmian w lewej piersi rozpoznano stwardniające brodawczaka wewnątrzprzewodowego oraz łagodny rozrost komórek przewodów mlecznych (rozrost przewodowy).

Po miesiącu chora wróciła do tutejszego szpitala. Stężenie tyreoglobuliny we krwi wyniosło niespełna 0,2 ng/ml. Oznaczone we krwi stężenia wapnia, fosforu, tyreotropiny i przeciwciał przeciw tyreoglobulinie były prawidłowe. W celowanym badaniu ultrasonograficznym lewej piersi uwidocznił się poszerzony przewód mleczny (o wymiarach 5 × 8 mm na przekroju poprzecznym), zawierający struktury o zróżnicowanej echogeniczności. W ciągu następnych 5 miesięcy czterokrotnie wykonano biopsję wycinającą zmian w lewej piersi. Na podstawie badania histopatologicznego uzyskanego materiału rozpoznano raka przewodowego in situ (w 2 stopniu złośliwości) mierzącego co najmniej 1,2 cm, źle zróżnicowany guz liściasty wielkości 1,1 cm, hamartoma (odpryskowiec) wielkości 1 cm z łagodnym rozrostem przewodowym, brodawczaka wewnątrzprzewodowego, atypowy rozrost przewodowy, atypowy rozrost zrazikowy, atypowy rozrost gruczołów apokrynowych oraz zmiany typu dysplazji włóknisto-torbielowatej. Komórki raka przewodowego wykazywały ekspresję zarówno receptora estrogenowego, jak i receptora progesteronowego. Przerwano podawanie estrogenów i progesteronu, natomiast przeprowadzono napromienianie lewej piersi.

W wieku 36,5 roku chora zgłosiła się na wizytę kontrolną do poradni endokrynologicznej naszego szpitala. Podczas badania przedmiotowego stwierdzono zmiany drobnoguzkowe na dźwiękach i języku (ryc. 1A i 1B), poza tym nie obserwowano odchyłań od normy. W badaniu ultrasonograficznym tarczycy uwidocznił się niewielki hipogeniczny obszar w lewej części łoży po usunięciu tarczycy, którego maksymalny wymiar wyniósł 6 mm, był zatem większy niż w badaniu przeprowadzonym 1,5 roku wcześniej (mierzył wówczas 3 mm). Stężenie tyreoglobuliny we krwi wyniosło niespełna 0,2 ng/ml. Stężenia wapnia, tyreotropiny i przeciwciał przeciw tyreoglobulinie we krwi były prawidłowe.

Przeprowadzono dodatkowe badania diagnostyczne.

ROZPOZNANIE RÓŻNICOWE

Dr Erik K. Alexander: Omawiana kobieta nie przeżyła w dzieciństwie napromieniania na obszar szyi, natomiast w wieku 16 lat była operowana z powodu obustronnych guzków tarczycy. Z powodu nawrotu guzków tarczycy zgłosiła się do lekarza, gdy miała 30 lat, a następnie w wieku 34 lat. Badania histopatolo-

giczne nie ujawniły jednak cech nowotworu złośliwego. Współistniejącymi nieprawidłowościami były zmiany skórne na twarzy, guzki w błonie śluzowej dziąseł i języka oraz łagodne i złośliwe zmiany w obrębie piersi. Czy taki obraz kliniczny nasuwa podejrzenie jakiegoś zespołu chorobowego?

Czy możemy podsumować wyniki badań obrazowych?

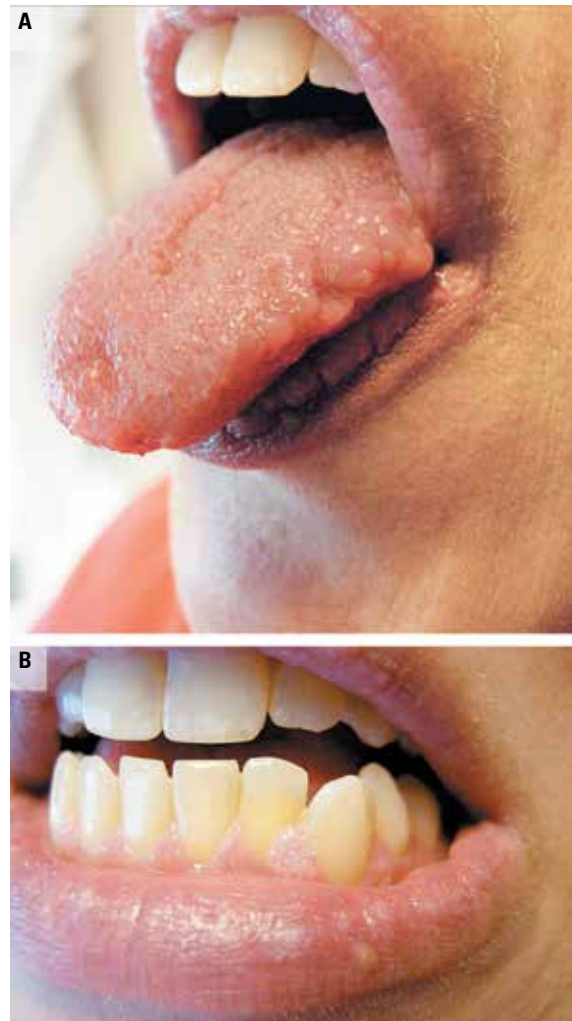
Dr Mansi A. Saksena: W wieku 34 lat chora przebyła badanie TK bez podania dożylnie środka kontrastowego, na który była uczulona. Po lewej stronie szyi na wysokości chrząstki tarczowej stwierdzono owalny, jednorodny, miękotkankowy guz (ryc. 2A). W rozpoznaniu różnicowym uwzględniono nieprawidłowy węzeł chłonny, nawrót guza tarczycy oraz wrodzoną zmianę torbielowatą. W badaniu ultrasonograficznym szyi wykonanym w celu dalszej oceny uwidoczniono lity twór o wymiarach $4,7 \times 3,4 \times 4,0$ w lewej części łoży po usunięciu tarczycy (ryc. 2B), który odpowiadał nieprawidłowej zmianie widocznej w TK. Można było zatem wykluczyć zmianę torbielowatą. Należało wziąć pod uwagę przede wszystkim złośliwy lub łagodny guz tarczycy, natomiast rozpoznanie nieprawidłowego węzła chłonnego szyi jest mniej prawdopodobne. Następnie wykonano scyntygrafię całego ciała po doustnym podaniu 49,9 mCi jodu 131 i dożylnym wstrzyknięciu 39,6 MBq nadtechnetanu znakowanego technetem 99m . Stwierdzono pojedyncze wyraźne ognisko wychwytu jodu (wychwyt 2,25%) (ryc. 2C) odpowiadające tkance pochodzenia tarczycowego.

Podczas mammografii wykonanej u chorej, gdy miała ona 35,5 roku (nie przedstawiono obrazów), uwidoczniono klipsy pozostałe po wcześniejszych biopsjach, nie stwierdzono natomiast zmian w piersi mających znaczenie kliniczne. W celu oceny zmian wykrytych w badaniach wykonanych w innym szpitalu wykonano celowane badanie ultrasonograficzne okolicy podbrodawkowej lewej piersi, w którym uwidoczniono cewkowatą, głównie hipoechogeniczną, dobrze ograniczoną strukturę o wymiarach 5×8 mm z hiperechogeniczną litą masą wewnątrz (ryc. 3A). Zmianę wycięto, po czym w badaniu rezonansu magnetycznego (MR) wykonanym po podaniu środka kontrastowego uwidoczniono okrągły, ulegający wzmocnieniu guz o wyraźnym marginesie w górnej środkowej części lewej piersi (ryc. 3B). Na obrazie ultrasonograficznym w lewej piersi był widoczny odpowiadający mu lity twór o wymiarach $13 \times 8 \times 11$ mm (ryc. 3C).

Guzki tarczycy

Dr Alexander: Chociaż szacuje się, że przed ukończeniem 70 lat u ponad 40% osób mogą powstać drobne, przebiegające bezobjawowo i nieistotne z klinicznego

RYCINA 1

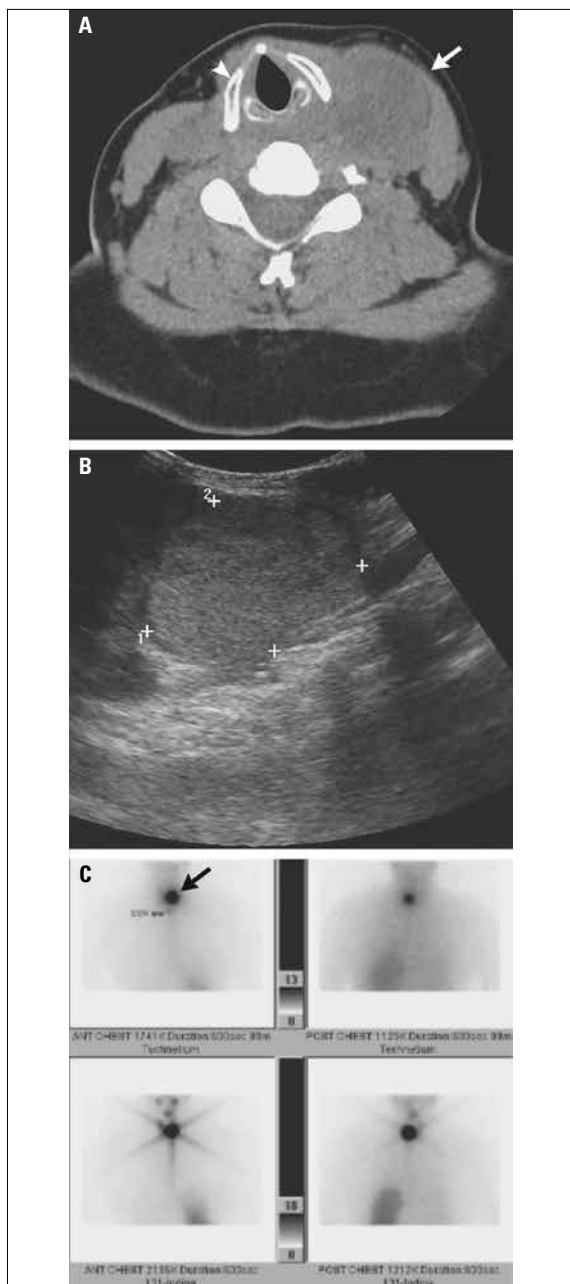


Nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym.

Podczas ponownej wizyty chorej w poradni endokrynologicznej stwierdzono drobnoguzkowe zmiany na języku (część A) i dziąsłach (część B).

punktu widzenia guzki tarczycy,¹ omawiana chora była młoda, a guzki tarczycy pojawiły się u niej w wieku 16 lat. Mimo chirurgicznego usunięcia tarczycy pozostawiona tkanka (oszacowana na nie więcej niż 20% gruczołu) wykazywała zdumiewającą zdolność do odrostu guzków. Guzek tarczycy o średnicy przekraczającej 1 cm jest zwykle wskazaniem do podjęcia diagnostyki mającej na celu wykluczenie nowotworu złośliwego.² U omawianej chorej po 14 latach od niemal całkowitej tyreoidektomii stwierdzono guzek o średnicy 9 cm, a po 2 kolejnych latach usunięto następny guzek o średnicy 6 cm. Znaczna wielkość guzków budziła niepokój i pod-

RYCINA 2



Badania obrazowe tarczycy.

W TK szyi bez podania środka cieniującego uwidocznił się obszar o gęstości tkanki miękkiej wielkości 4,2 × 3,3 cm po lewej stronie szyi (część A, strzałka) na wysokości chrząstki tarczowatej (grot strzałki). Badanie ultrasonograficzne szyi wykazało odpowiadającą temu obszarowi zmianę litą w łożu tarczycy po stronie lewej (część B). Scyntygrafia całego ciała wykonana po doustnym podaniu jodu 131 i dożylnym wstrzyknięciu nadtechnetanu znakowanego technetem 99m ujawniła pojedyncze ognisko wychwytu jodu po lewej stronie szyi (część C, strzałka), świadczące, że obserwowana zmiana wywodzi się z tarczycy.

czas pierwszej oceny chorej w tutejszym szpitalu nasuwała podejrzenie nowotworu złośliwego. Opisane wyżej zmiany okazały się jednak łagodne, ale obserwowana skłonność do nawrotów guzków u młodej chorej, ich znaczne rozmiary i szybki wzrost przemawiają za występowaniem swoistego procesu chorobowego (tabela).

Wole

Mianem wola określa się ogólnie powiększenie tarczycy. Powstaniu wola sprzyjają różne czynniki. Typowo wyróżnia się wśród nich czynniki wpływające na cały gruczoł tarczowy oraz czynniki powodujące ogniskowe lub asymetryczne powiększenie tarczycy. W skali światowej rozlane powiększenie tarczycy jest najczęściej spowodowane niedoborem jodu.³ Jeśli pożywienie zawiera niedostateczne ilości jodu, czynność tarczycy ulega pobudzeniu i dochodzi do przerostu gruczołu, co umożliwia wychwytywanie większej ilości substratu. Do innych przyczyn rozlanego powiększenia tarczycy należą choroba Hashimoto, choroba Gravesa-Basedowa oraz fizjologiczne zmiany następujące w trakcie ciąży. U omawianej chorej powiększenie tarczycy nie miało charakteru rozlanego, lecz ogniskowy, można było zatem wykluczyć wszystkie wymienione przyczyny wola.

Najczęstszą przyczyną ogniskowego powiększenia tarczycy jest pojawienie się guzka.⁴ Guzki mogą mieć charakter łagodny lub złośliwy. W omawianym przypadku duże wymiary guzka tarczycy oraz nadspodziewanie szybkie tempo jego wzrostu nasuwały podejrzenie raka tarczycy oraz możliwość nieprawidłowej interpretacji wyników badań wykonanych u chorej w wieku 16 lat, kiedy to zmiany uznano za łagodne. Operacja przeprowadzona obecnie ponownie potwierdziła jednak niezłośliwy charakter guzków.

U większości chorych z nawracającymi (lub powiększającymi się) łagodnymi guzkami nie udaje się wskazać żadnych czynników przyczynowych. Należy jednak upewnić się, czy chory nie był w dzieciństwie narażony na działanie promieniowania jonizującego podawanego na obszar głowy lub szyi. Ekspozycja na promieniowanie przed ukończeniem 15 lat usposabia do późniejszego powstawania guzków tarczycy oraz ich przyspieszonego wzrostu,⁵ zwiększa też ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego.⁶ Omawiana chora nie była narpromieniana w dzieciństwie. Ważne jest również ustalenie, czy chora nie mieszkła w tym czasie w okolicy cechującej się niedoborem jodu.⁷ Aktywny niedobór jodu może się przyczynić do rozlanego powiększenia tarczycy przez stymulację za pośrednictwem tyreotropiny, Niedobór jodu w dzieciństwie sprzyja powstawaniu zwiększonej liczby guzków tarczycy w wieku dorosłym, nawet po skorygowaniu podaży jodu. Nie

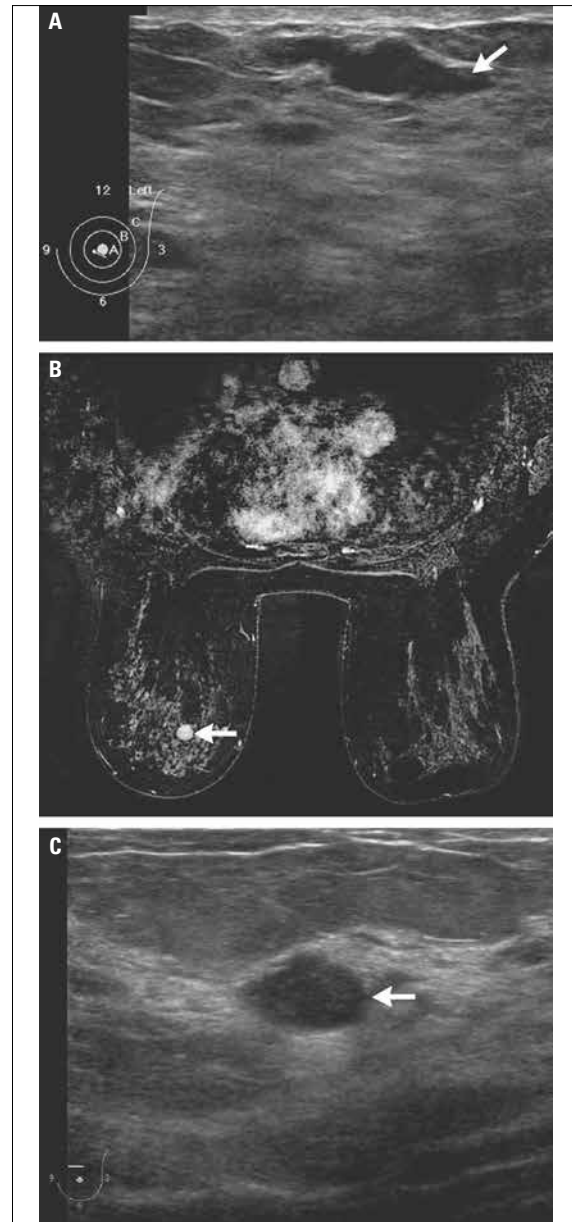
wiadomo wprawdzie, gdzie urodziła się omawiana chora, ale programy suplementacji jodu funkcjonują na całym świecie już od ponad 50 lat, co sprawia, że niedobór jodu w dzieciństwie staje się mało prawdopodobny.

Genetyczna podatność na guzki i nowotwory tarczycy

Ostatnim możliwym wyjaśnieniem nawrotów wola guzkowego jest mutacja genetyczna sprzyjająca wzrostowi komórek pęcherzykowych tarczycy i rozwojowi guzków lub nowotworu złośliwego. Poznano kilka zespołów warunkowanych genetycznie, a w niektórych z nich stwierdzono mutacje genetyczne w komórkach linii zarodkowej, co umożliwia dziedziczenie choroby. Zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (multiple endocrine neoplasia, MEN 2),⁸ w przebiegu którego zwiększa się ryzyko rozwoju raka rdzeniastego tarczycy, jest wywoływany mutacją protoonkogenu RET. Możliwe jest też rodzinne występowanie raka brodawkowego tarczycy. Rodzinna polipowatość gruczolakowa i kompleks Carneya typu 1 również są zespołami, którym towarzyszy powstawanie licznych guzków i ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego tarczycy.⁹ U omawianej chorej nie stwierdzono jednak raka rdzeniastego tarczycy, guza chromochłonnego ani marfanoidalnej budowy ciała, rozpoznanie zespołu MEN-2 jest więc mało prawdopodobne. Nie rozpoznano również raka brodawkowego. Ani u chorej, ani u członków jej rodziny nie wykryto raka jelita grubego lub śluzaków przedsionka serca, co wyklucza rozpoznanie zarówno rodzinnej polipowatości gruczolakowej, jak i kompleksu Carneya.

Poza zmianami w tarczycy u omawianej kobiety współistniały inne choroby. Gdy miała 35 lat rozpoznano u niej łagodne i złośliwe zmiany w piersi. Na podstawie wyniku badania histopatologicznego stwierdzono raka przewodowego piersi *in situ*, rozrost przewodowy, zrazikowy i apokrywny oraz hamartoma wielkości 1 cm. Łączne występowanie takich zmian jest rzadko rozpoznawane u osoby młodej, zwłaszcza nieobciążonej wywiadem rodzinnym w kierunku raka piersi. W przeszłości u chorej usunięto zmiany skóry twarzy, ale wynik ich oceny histopatologicznej jest nieznan. Po osiągnięciu przez chorą wieku dorosłego w błonie śluzowej dziąseł i języka powstały zmiany drobnoguzkowe. Przypuszczam, że mogły być one guzami typu tricholemmoma (osłonkowiec włosowy, nowotwór wywodzący się z komórek nabłonka podstawy mieszka włosowego lub zewnętrznej pochewki cebulki włosowej – przyp. tłum.) oraz brodawczakami błon śluzowych.¹⁰ Współistnienie łagodnych lub złośliwych guzów tarczycy, zmian w piersi o typie hamartoma i rozrostu oraz nietypowych zmian w skórze i błonach

RYCINA 3



Badania obrazowe piersi.

W celowanym badaniu ultrasonograficznym okolicy podbrodawkowej lewej piersi uwidoczniono głównie hipoechogeniczną, dobrze odgranieczoną strukturę o wymiarach 5 × 8 mm zawierającą hiperechogeniczną składową litą (część A, strzałka). Na obrazie T2 zależnym badania MR wykonanego po pierwotnym wycięciu zmiany, uzyskany techniką subtrakcyjną po podaniu środka kontrastowego, w górnej środkowej części lewej piersi widać okrągły, ulegający wzmocnieniu guz o dobrze ograniczonych brzegach (część B, strzałka). Celowane obrazowanie ultrasonograficzne wykazało odpowiadający temu obszarowi owalny hipoechogeniczny twór o wyraźnie widocznych brzegach i wymiarach 13 × 8 × 11 mm w okolicy podbrodawkowej lewej piersi (część C, strzałka).

TABELA

Cechy guzków tarczycy		
Zmienna	Większość chorych	Omawiana chora
Wiek chorego w chwili wykrycia guzka	Starszy (30-70 lat)	Młodszy (16 lat)
Wielkość guzka	Mały lub średni (1-3 cm)	Bardzo duży (6-9 cm)
Wzrost guzka	Bardzo wolny	Szybki
Nawrót guzka po operacji	Rzadki	Wystąpił
Liczba guzków	Jeden guzek u >50% chorych, dwa guzki u około 30% chorych	Cztery lub więcej guzków

śluzowych wskazuje na możliwość występowania zespołu guzów hamartomatycznych związanego z mutacją genu *PTEN*.

Gen *PTEN* koduje białko supresorowe nowotworów *PTEN* (phosphatase and tensin homologue, homolog fosfatazy i tensyny). Pojęcie zespołów guzów hamartomatycznych związanych z mutacją genu *PTEN* jest ogólnym terminem, którym określa się kilka różnych, ale nakładających się chorób, w tym zespół Cowden, zespół Bannayana-Rileya-Ruvacalby oraz zespół Proteusza. Wspólną przyczyną tych chorób jest mutacja genu *PTEN* w linii zarodkowej dziedziczona w sposób autosomalny dominujący. Mimo podobieństw obserwowanych wśród chorych z zespołami guzów hamartomatycznych związanych z mutacją genu *PTEN* często obserwuje się penetrację zależną od wieku oraz zmienną ekspresję głównych cech choroby, co sprawia, że obraz kliniczny może być bardzo różnorodny.¹¹ U omawianej chorej występował fenotyp najbardziej odpowiadający zespołowi Cowden.

Klasyczny zespół Cowden cechuje się powstawaniem licznych zmian hamartomatycznych oraz zwiększonym ryzykiem rozwoju raka piersi, raka macicy i raka tarczycy innego niż rdzeniasty, a także łagodnych gruczolaków tarczycy.¹² Patognomiczne są zmiany skórne, do których zwykle należą osłonkowce włosowe (trichilemmoma) twarzy, brodawczaki błon śluzowych oraz rogowacenie akralne. Częstym objawem klinicznym zespołu guzów hamartomatycznych związanego z mutacją genu *PTEN* jest wielkogłowie (makrocefalia), o którym nie wspomniano podczas omawiania wyników badania przedmiotowego chorej. Dawniej sądzono, że częstość występowania zespołu Cowden wynosi 1 przypadek na milion, ale ostatnio przyjmuje się, że jest to mniej niż 1 na 200 000 osób. W ponad 90% przypadków objawy zespołu Cowden pojawiają się przed ukończeniem 20 r.ż.

Co ciekawe, u omawianej chorej nie rozpoznano raka tarczycy, choć występowały u niej masywne guzki tarczycy o nawrotowym charakterze. Chociaż u wielu

chorych z zespołem Cowden rozwija się rak tarczycy, często są u nich również opisywane łagodne guzki gruczołu.¹³ Na podstawie badania histopatologicznego tarczycy rozpoznaje się zwykle liczne odrębne guzki gruczolowe na tle limfocytarnego zapalenia tarczycy i rozrostu komórek C,¹⁴ a niekiedy również gruczolaki pęcherzykowe, raka pęcherzykowego lub raka brodawkowatego. Przyjmuje się, że gen *PTEN* działa jako gen supresorowy nowotworu, który hamuje ważny szlak karcynogenezy, a mutacje genu *PTEN* pozwalają uniknąć zaprogramowanej śmierci komórek. Mutacje są rozproszone w obrębie całego genu, co prawdopodobnie przyczynia się do znacznej niejednorodności obrazu choroby.

Chciałbym teraz uzyskać więcej informacji klinicznych o wielkości głowy chorej i wynikach pomiarów jej czaszki, ponieważ wielkogłowie ściśle koreluje z zespołem guzów hamartomatycznych związanym z mutacją genu *PTEN*. Dokładniej oceniłbym też wywiad rodziny, zwracając szczególną uwagę na rozwój guzków tarczycy i występowanie innych cech zespołu Cowden. Chciałbym również dowiedzieć się więcej na temat obrazu histopatologicznego wyciętych zmian skórnych. Zaleciłbym wreszcie badanie genetyczne w kierunku określenia mutacji genu *PTEN*.

Dr Eric S. Rosenberg (patomorfolog): Doktorze Barbesino, jakie było pańskie pierwsze wrażenie, gdy ocenił pan tę chorą?

Dr Barbesino: Gdy chora zgłosiła się z powodu wola wykazującego niezwykłą skłonność do nawrotów, podejrzewałem, że występuje u niej niezidentyfikowane, wrodzone zaburzenie proliferacji komórek tarczycy. Założyłem, że guzki tarczycy przebiegają jak choroba o miejscowej złośliwości, ale bez pełnych klinicznych cech raka tarczycy, dlatego po trzecim wycięciu gruczołu tarczycy zastosowałem leczenie jodem radioaktywnym, którego celem było zapobieżenie dalszym nawrotom. Gdy u chorej pojawił się nowotwór piersi i zauważyłem zmiany na błonach śluzowych, pomyślałem, że ten obraz kliniczny odpowiada zespołowi Cowden.

ROZPOZNANIE KLINICZNE

Zespół Cowden.

ROZPOZNANIE USTALONE PRZEZ

DR. ERIKA K. ALEXANDRA

Zespół guzów hamartomatycznych związany z mutacją genu *PTEN*, fenotypowo odpowiadający zespołowi Cowden.

OPINIA PATOMORFOLOGA

Dr Ion Popa: Po wycięciu nawrotowego guzka z łoża tarczycy po stronie lewej uzyskano materiał tkankowy pokryty gładką, połyskliwą torebką, który zawierał dobrze ograniczony dominujący guzek o wymiarach 4,0 na 3,5 cm oraz liczne drobne guzki o największych wymiarach od 0,4 do 1,0 cm. W badaniu mikroskopowym wokół guzków nie było widać wyraźnej torebki włóknistej, a największy z nich wykazywał cechy zwyrodnienia śluzowatego i torbielowatego (ryc. 4A). Stwierdzono niewielki naciek zapalny złożony z limfoplazmocytołów. Guzki składały się z mikro- i makropęcherzyków wysłanych nabłonkiem bez cech atypii (ryc. 4B). Taki obraz histologiczny odpowiada wolu gruczolakowatemu.

Badanie materiału pochodzącego z piersi wykazało utkanie raka przewodowego *in situ* z atypią jądrową 2 stopnia, o architekturze mikrobrodawkowatej i sitowatej, bez cech martwicy, ogniskowo dochodzące do marginesu resekcji (ryc. 4C). Ocena immunohistochemiczna wykazała ekspresję receptora estrogenowego i receptora progesteronowego w komórkach raka. W pozostałej części mięszu piersi stwierdzono ogniska atypowego rozrostu przewodowego i zrazikowego.

Na podstawie badania kolejnego fragmentu usuniętej tkanki piersi rozpoznano źle zróżnicowany guz liściasty (ryc. 4D) wielkości 1,1 cm oraz hamartoma wielkości 0,8 cm z typowym rozrostem przewodowym, bez cech atypii (ryc. 4E). We fragmencie tkanki pochodzącym z okolicy podbrodawkowej stwierdzono małego brodawczaka wewnątrzprzewodowego (ryc. 4F). Poza tym w mięszu piersi występowały zmiany rozplamowe odpowiadające dysplazji włóknisto-torbielowatej z typowym rozrostem przewodowym.

Współistnienie wola gruczolakowatego z rakiem przewodowym *in situ* piersi, atypowym rozrostem przewodowym, atypowym rozrostem zrazikowym, hamartoma, brodawczakiem oraz dysplazją włóknisto-torbielowatą z typowym rozrostem przewodowym przemawiają za rozpoznaniem zespołu Cowden. Żadna

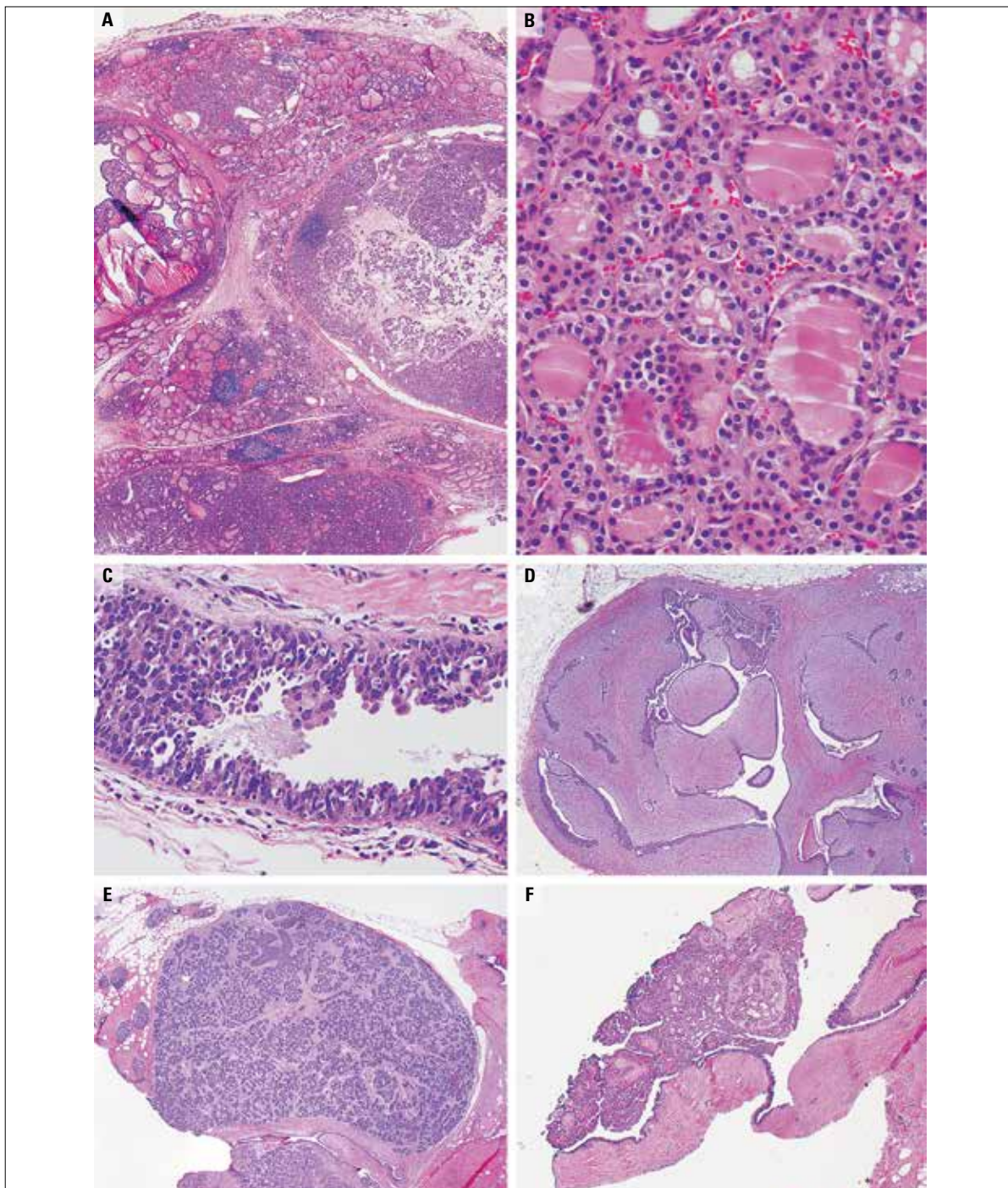
z wymienionych jednostek chorobowych nie jest jednak swoista ani patognomoniczna dla tego zespołu.

Pani Gayun Chan-Smutko: Chorą skierowano do poradni genetyki nowotworów endokrynych w celu udzielenia porady i przeprowadzenia oceny ryzyka. Zebrano wywiady rodzinne dotyczące czterech pokoleń, zwracając szczególną uwagę na wiek w chwili rozpoznania nowotworów łagodnych i złośliwych. Jeśli w rozpoznaniu różnicowym uwzględnia się dziedziczny zespół podatności na rozwój nowotworów, taki jak zespół Cowden lub zespół guzów hamartomatycznych związany z mutacją genu *PTEN*, wskazane jest przeprowadzenie pomiaru obwodu głowy, ponieważ wielkogłowie wchodzi w zakres objawów tej choroby. Mianem wielkogłowia określa się obwód głowy przekraczający 97 centyl w grupie kontrolnej dobranej pod względem wieku i płci.¹⁵ Obwód głowy omawianej chorej wyniósł 60 cm, co odpowiadało 98 centylowi.

Wraz z chorą do przychodni przybył jej 65-letni ojciec. Zgłosił, że rozpoznawano u niego polipy okrężnicy, a usunięcie pierwszego z nich przebył w wieku 19 lat. Dokumentacja z przeprowadzonych w tamtym okresie badań endoskopowych nie była dostępna podczas tej wizyty. Podczas badania ojca stwierdzono również zmiany takie jak brodawczakowatość błony śluzowej jamy ustnej oraz wielkogłowie z obwodem głowy wynoszącym 62 cm (99 centyl). Chora zgłosiła, że jej 35-letnią siostrę obserwowano z powodu powiększenia tarczycy. Inne dane z wywiadu rodzinnego były nieistotne.

Zgodnie z wytycznymi National Comprehensive Cancer Network dotyczącymi diagnostyki w kierunku zespołu Cowden, ustalenie takiego rozpoznania wymaga spełnienia minimalnych skojarzonych kryteriów dużych, małych lub obu rodzajów.^{11,16} Do dużych kryteriów diagnostycznych należą występowanie raka piersi, wielkogłowia, zmian na błonach śluzowych i skórze (np. osłonkowiec włosowy, rogowacenie akralne, brodawczakowatość błony śluzowej jamy ustnej, mnogie grudki na twarzy oraz plamiste przebarwienia żołądki), raka trzonu macicy, raka tarczycy innego niż rdzeniasty, a także mnogich zmian typu hamartoma lub nerwiaków zwojowych przewodu pokarmowego. Do kryteriów małych zalicza się występowanie takich zmian jak łagodne guzki tarczycy, upośledzenie umysłowe, choroby typu autystycznego, pojedyncze hamartoma lub pojedyncze nerwiaki zwojowe przewodu pokarmowego, dysplazję włóknisto-torbielowatą piersi, tłuszczaki, włókniaki, raka nerkowokomórkowego oraz mięśniaki macicy. U omawianej chorej stwierdzono trzy kryteria duże (rak piersi, wielkogłowie i brodawczakowatość błony śluzowej jamy ustnej) oraz jedno kryterium małe (nawracające guzki tarczycy), zostały zatem spełnione warunki kwalifikacji do przeprowadzenia badań genetycznych podane w wytycznych. Przeprowadzono kliniczne badanie genu *PTEN*.

RYCINA 4



Badanie usuniętych tkanek tarczycy i piersi.

Mięszak tarczycy zawiera dobrze ograniczone guzki bez wyraźnej torebki włóknistej (część A), z niewielkim naciekiem zapalnym. Guzki składały się z mikro- i makropęcherzyków wyścielanych zwykłymi komórkami nabłonkowymi, bez cech atypii (część B). W materiale pochodzącym z piersi stwierdzono raka przewodowego *in situ* z atypią jądrową 2 stopnia (część C), bez cech martwicy, źle zróżnicowany guz liściasty (część D), hamartoma z ogniskami typowego rozrostu przewodowego (część E) oraz także brodawczaka wewnątrzprzewodowego w okolicy podbrodawkowej (część F).

W próbce pełną krwi wykonano dwukierunkowe sekwencjonowanie obszaru promotora oraz eksonów 1-9 genu *PTEN*. Stwierdzono, że chora była nosicielką mutacji typu nonsens R233X (c.697C→T) w genie *PTEN*, co pozwoliło na ustalenie rozpoznania zespołu Cowden.

Dr Barbesino: Chora otrzymuje obecnie suplementację hormonów tarczycy, kalcytriol oraz wapń i czuje się dobrze. Nadal stwierdza się niewielki guzek w lewej części łoży po usunięciu tarczycy, który jest monitorowany coroczną oceną ultrasonograficzną i oznaczeniem tyreoglobuliny, podobnie jak jest to wykonywane w przypadku raka tarczycy. Wydaje się, że guzek jest stabilny, jesteśmy więc nastawieni optymistycznie. Chora jest również objęta aktywną obserwacją w poradni raka piersi.

Dr Nancy Lee Harris (paromorfolog): Czy elementem omawianego zespołu jest niewydolność jajników?

Dr Alexander: Jest to niejasny aspekt obrazu klinicznego u tej chorej. Pierwotna niewydolność jajników nie jest typowym elementem zespołu Cowden. Jest to jednak nietypowe zaburzenie endokrynologiczne i przypuszczam, że związek jest możliwy, choć obecnie nie sposób go w pełni wyjaśnić.

Dr Rosenberg: Ponieważ wiemy, że u chorej występuje mutacja genu *PTEN*, czy należy u niej przeprowadzić dodatkowe badania przesiewowe w kierunku innych rodzajów nowotworów?

Dr Alexander: Najnowsze dane wskazują, że u chorych dotkniętych tym zespołem zdecydowanie najczęstszym nowotworem jest rak piersi. Występuje on

z bardzo dużą penetracją w wieku poniżej 60 lat. Zapadalność na raka tarczycy jest wprawdzie mniejsza, ale zwiększa się wraz z wiekiem chorych. U omawianej chorej i członków jej rodziny, u których również występuje ta mutacja, należy rozważyć przesiewową ocenę w kierunku raka trzonu macicy, raka nerkowo-komórkowego i raka jelita grubego, a także być może czerniaka.

ROZPOZNANIE ANATOMICZNE

Wole gruczolakowate, rak przewodowy *in situ* piersi, atypowy rozrost przewodowy, atypowy rozrost zrazikowy, hamartoma, brodawczak oraz zmiany włóknisto-torbielowate, przemawiające za zespołem Cowden.

Przypadek chorej przedstawiono na posiedzeniu klinicznym.

Formularze dotyczące konfliktów interesów dostarczone przez autorów są dostępne wraz z pełnym tekstem niniejszego artykułu na stronie NEJM.org.

Autorzy dziękują dr. Lloydowi Axelrodowi za analizę dokumentacji tego przypadku.

From The New England Journal of Medicine 2013;368:2416-2424. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

PIŚMIENNICTWO

- Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328:553-9.
- American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214. [Errata, *Thyroid* 2010;20:674-5, 942.]
- Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev* 2009;30:376-408.
- Bahn RS, Castro MR. Approach to the patient with nontoxic multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1202-12.
- Mihăilescu DV, Schneider AB. Size, number, and distribution of thyroid nodules and the risk of malignancy in radiation-exposed patients who underwent surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2188-93.

- Sinnott B, Ron E, Schneider AB. Exposing the thyroid to radiation: a review of its current extent, risks, and implications. *Endocr Rev* 2010;31:756-73.
- Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest* 2009;39:699-706.
- Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22:475-85.
- Harb WJ, Sturgis EM. Differentiated thyroid cancer associated with intestinal polyposis syndromes: a review. *Head Neck* 2009;31:1511-9.
- Jornayvaz FR, Philippe J. Mucocutaneous papillomatous papules in Cowden's syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:151-3.
- Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet* 2000;37:828-30.

- 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.
- 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.
- Laury AR, Bongiovanni M, Tille JC, Kozakewich H, Nose V. Thyroid pathology in *PTEN*-hamartoma tumor syndrome: characteristic findings of a distinct entity. *Thyroid* 2011;21:135-44.
- Allanson JE, Cunniff C, Hoyme HE, McGaughan J, Muenke M, Neri G. Elements of morphology: standard terminology for the head and face. *Am J Med Genet A* 2009;149A:6-28.
- Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. In: Clinical practice guidelines in oncology. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2012.