

سندروم‌های پولیپوز هامارتوم: استراتژی‌های مدیریت و مراقبت

سیما صدیقی^۱، محمدحسن جوکار^{۲*}، ملیحه مرادزاده^{۳*}

مقاله مروری

مقدمه: سندروم‌های پولیپوز هامارتوم دسته‌ای نادر از اختلالات اتوزوم غالب بوده که مشخصه آن‌ها وجود پولیپ‌های هامارتوم در مجرای معده‌ای- روده‌ای می‌باشد. از میان این اختلالات می‌توان به سندروم پولیپوز جوانان (JPS)، سندروم پتز- جگر (PJS) و سندروم هامارتوم PTEN (PHTS) اشاره کرد. PHTS خود شامل سندروم کاون، سندروم بنایان- رایلی- رووالکابا (BRRS) و سندروم پروتئوس می‌باشد. به‌طور روتین تشخیص سندروم پولیپوز هامارتوم (HPS) از روی معیارهای بالینی انجام می‌گیرد، اما بعضی اوقات تشخیص این سندروم به‌خاطر شدت متفاوت علائم بالینی حتی درون یک خانواده مشکل ساز می‌شود. به‌همین جهت امروزه از تست ژنتیکی جهش‌های لایه زایا مرتبط با این بیماری در فرایند تشخیص بهره‌مند می‌شوند. استراتژی مدیریت هر سندروم به‌خاطر نشانه‌های خارج روده‌ای و سرطان‌های متنوع، متفاوت می‌باشد. آگاهی‌های بالینی و تشخیص اولیه HPS با ارزش می‌باشد، به‌همین جهت به بیماران مبتلا و خانواده‌های در خطر ابتلا، مشاوره ژنتیکی و مراقبت پیشنهاد داده می‌شود. مراقبت در بچه‌های با HPS ممکن است از به‌وجود آمدن اختلالات روده‌ای و خارج روده‌ای جلوگیری کند، و در بزرگسالان خطر سرطان‌های روده یا پستان را کاهش دهد.

واژه‌های کلیدی: سندروم‌های پولیپوز هامارتوم، سندروم پولیپوز جوانان، سندروم پتز- جگر، سندروم کاون، سندروم بنایان- رایلی- رووالکابا

ارجاع: صدیقی سیما، جوکار محمدحسن، مرادزاده ملیحه. سندروم‌های پولیپوز هامارتوم: استراتژی‌های مدیریت و مراقبت. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۹؛ ۲۸ (۶): ۳۳-۲۷۲۰.

۱- استادیار، گروه بیماری‌های داخلی، مرکز تحقیقات روماتولوژی گلستان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

۲- دانشیار، گروه بیماری‌های داخلی، مرکز تحقیقات روماتولوژی گلستان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

۳- استادیار، پزشکی مولکولی، مرکز تحقیقات روماتولوژی گلستان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۱۷-۳۲۲۳۹۷۹۱، پست الکترونیکی: Moradzadeh63@yahoo.com، صندوق پستی: ۴۹۱۷۸۶۷۴۳۹

یا خارج کولونی برخوردارند. شناسایی و تشخیص جهت مشاوره سودمند ژنتیک و هم‌چنین مدیریت صحیح بیماری ضروری است (جدول ۱) (۱,۲). بنابراین ما بران شدید در این مقاله مروری تمامی مقالات با عبارتهای "سندروم‌های پولیپوز هامارتوم" یا "سندروم" یا "سندروم پتیز-جگر" یا "سندروم بنابان-رایلی-رووالکابا" یا "سندروم پتیز-جگر" یا "سندروم پروتئوس" و "استراتژی‌های مدیریت و مراقبت" در اسکوپوس (<http://www.ncbi>) و مدلاین (<http://www.scopus.com>) را بررسی کنیم.

سندروم‌های پولیپوز هامارتوم دسته‌ای نادر از اختلالات اتوزوم غالب بوده که مشخصه آن‌ها وجود پولیپ‌های هامارتوم در مجرای معده‌ای-روده‌ای می‌باشد. از میان این اختلالات می‌توان به سندروم پولیپوز جوانان (JPS)، سندروم پتیز-جگر (PJS) و سندروم هامارتوم PTEN (PHTS) اشاره کرد. PHTS خود شامل سندروم کاودن، سندروم بنایان-رایلی-رووالکابا (BRRS) و سندروم پروتئوس می‌باشد. هر یک از سندروم‌های پولیپ‌های هامارتوم از خطری مشابه برای تظاهرات کولونی و/

جدول ۱: سندروم‌های پولیپوز هامارتوم شایع

نام سندروم	ژن‌ها	مشخصه تشخیص	سرطان	سرعت تعیین جهش
سندروم پولیپوز جوانان	SMAD4, BMPR1A	پولیپ‌های چندتایی-گوارش، اپیستازی، تلائنکتازی	کولون، رکتوم و معده	٪۶۰ (۳)
سندروم کاودن	PTEN	ماکروسفالی، هامارتوم پوست، بیماری داکلاس-لر میت، trichilemmoma	پستان، تیروئید، رحم، کولون	بیش از ٪۸۰ (۴)
سندروم بنایان-رایلی-رووالکابا	PTEN	ماکروسفالی، لیپوماتوز، ماکولای رنگی‌الت تناسلی	پستان، تیروئید، رحم، کولون	٪۶۰ (۵)
سندروم پتیز-جگر	STK11 (LKB1)	ملانوزیس و پولیپوزیس Mucocutaneous دستگاه گوارش	کولون، معده، پستان، پانکراس، تخمدان، دهانه رحم	٪۹۴-۸۰ (۶)

سندروم پولیپوز جوانان

بروز این سندروم ۱ در هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر تخمین زده می‌شود. مبتلایان به JPS مستعد به پولیپ‌های هامارتوم و بدخیمی در مجرای گوارشی می‌باشند (۷). واژه جوانان بیشتر از آن که بیانگر سن شروع بیماری باشد نشان‌دهنده نوع پولیپ می‌باشد. پولیپ‌های جوانی شامل مقدار فراوانی لامینا پروپریای با سلول‌های التهابی عاری از عضلات صاف و محتوای اپی‌تلیالی سالم می‌باشد. به‌طور تقریبی ٪۲ از کودکان و نوجوانان پولیپ‌های منفرد جوانی را بروز خواهند داد. این پولیپ‌ها فاقد خطر بدخیمی بوده و متمایز از پولیپ‌های JPS می‌باشند. سه ژن به‌عنوان عامل بیماری شناسایی شده‌اند: BMPR1A در جایگاه 10q22.3، SMAD4 در جایگاه 18q21.2 و ENG1 در جایگاه 9q33-q34.1 (۸).

تشخیص بالینی JPS در یکی از سه دسته زیر قرار می‌گیرد (۹)

- پولیپوز جوانی شیرخوارگی
- پولیپوز جوانی کولی (منحصرأ کولون)
- پولیپوز جوانی سرتاسری

دسته اول در دو سال ابتدایی زندگی آغاز شده و همراه با پیش‌آگهی نامطلوب می‌باشد. این بیماران اغلب همراه با خونریزی گوارشی، اسهال، ضایعات روده‌ای و یا پرولاپس رکتوم می‌باشند. در مبتلایان، جهش‌های حذفی در مناطق همجوار ژن‌های PTEN و BMPR1A دیده می‌شود (۱۰,۱۱). مبتلایان ممکن است همراه با خونریزی گوارشی، کم‌خونی، پولیپ‌های پرولاپس دهنده رکتوم، دردهای شکمی و یا اسهال باشند. پولیپ‌ها در سرتاسر مجاری گوارشی شامل کولون، مقعد، معده و روده کوچک ایجاد می‌شوند (۱۲,۱۴).

مبتلایان به JPS در طول عمر خود خطر ۵۰ درصدی برای ابتلا به بدخیمی کولورکتال دارند. سرطان در این افراد ممکن است به معده، دوازدهه، پانکراس و ژژونوم توسعه یابد. خطر ابتلا به سرطان معده و دوازدهه بین ۲۱-۱۵٪ می‌باشد. ایجاد تخریب نئوپلاستیک در دسته سوم مبتلایان به JPS (نوع عمومی) محتمل‌تر از دسته دوم (منحصراً کولون) می‌باشد. بدخیمی‌ها در اکثر مبتلایان به JPS در دهه سوم و چهارم زندگی ایجاد می‌شود (۱۵).

تشخیص بالینی JPS بر اساس سه معیار عمده صورت می‌گیرد

۱) وجود بیش از ۵ پولیپ جوانی در کولون یا رکتوم
 ۲) پولیپ‌های جوانی در نقاط دیگر مجرای گوارشی
 ۳) هر تعداد پولیپ جوانی، و تاریخچه خانوادگی مثبت
 همه بیماران قرار گرفته در این سه دسته باید جهت مشاوره ژنتیک و انجام آزمایشات مولکولی به مراکز مربوطه ارجاع داده شوند. بیماران با جهش‌های SMAD4 بایستی برای نشانه‌های تلائنژکتازی همورازی ارثی (HHT) به‌خصوص وجود ناهنجاری‌های AV-ریوی غربالگری شوند. مک‌دونالد و همکارانش راهنمای مدیریت بیماران HHT را منتشر کردند (۱۶). اخیراً مطالعه‌ای وجود اتساع آئورت قفسه سینه در حاملین جهش SMAD4 توصیف کردند و نویسندگان پیشنهاد می‌کنند که آئورت قفسه سینه بایستی در غربالگری این بیماران استفاده شود (۱۶).

آزمایشات مولکولی

در حدود ۵۴٪ بیماران جهش‌های قابل شناسایی در SMAD4 و یا BMPRIA دارند. شناسایی یک جهش خاص در فرد مبتلا، می‌تواند در سایر اعضای در معرض خطر خانواده نیز مورد بررسی قرار گیرد. در ۷۵٪ بیماران یکی از والدین مبتلا می‌باشد. زمانی که یکی از والدین مبتلا باشد آزمایشات باید برای خواهران و برادران فرد نمایه نیز انجام شود. علاوه بر این هر یک از فرزندان فرد نمایه به احتمال ۵۰ درصد جهش را به‌ارث می‌برند، بنابراین آن‌ها نیز باید مورد بررسی‌های ژنتیکی قرار گیرند (۱۷، ۱۸). با آغاز ۱۵ سالگی و یا در صورت بروز علائم در کمتر از ۱۵ سالگی کولونوسکوپی برای مبتلایان JPS

توصیه می‌شود. به این منظور بهتر است کولونوسکوپی کامل انجام شود، زیرا راست روده نیز مستعد توسعه پولیپ‌ها و سرطان می‌باشد. در صورت عدم مشاهده پولیپ‌ها، کولونوسکوپی باید به فاصله سه سال یکبار تکرار شود. همه پولیپ‌ها باید به‌صورت اندوسکوپی برداشته شده و جهت بررسی‌های بیشتر از نظر پاتولوژیکی مورد بررسی قرار گیرند. جهت اطمینان از برداشت کامل پولیپ‌ها و مشاهده نشدن پولیپ دیگر، کولونوسکوپی به فاصله یک سال باید تکرار گردد. پایش‌های گوارشی باید بین سنین ۱۵ تا ۲۵ سالگی (و یا در صورت بروز علائم در سنین پایین‌تر) آغاز شود. برنامه زمانی اندوسکوپی نیز مشابه کولونوسکوپی می‌باشد (۲۰، ۱۹). به‌علت خطر سرطان، مداخلات جراحی یکی از بخش‌های حیاتی مدیریت بیماران مبتلا به JPS می‌باشد. برخی از پزشکان توصیه به برداشت پیشگیرانه کولون تا سن ۲۰ سالگی دارند، اما شواهدی دال بر کاهش ابتلا به سرطان در این روش نسبت به موافقان اجرای روش‌های مراقبتی از طریق برداشتن پولیپ‌ها دیده نشده است. کولون برداری در موارد سرطان یا دیسپلازی توصیه می‌شود. کولون برداری پیشگیرانه در مواقع زیر به‌کار می‌رود (۲۱، ۲۰):
 ۱) به دلیل تعداد بیش از حد پولیپ‌ها نتوان آن‌ها را از طریق اندوسکوپی کنترل نمود.

۲) برای بیماران با تاریخچه خانوادگی سرطان کولورکتال. (۳) بیماران که قادر به اجرای برنامه‌های پایشی زمان‌بر نمی‌باشند.

سندروم تومور هامارتوم PTEN (PHTS)

PHTS خود شامل سندروم کاودن، سندروم بنیان-رایلی-رووالکابا (BRRS) و سندروم پروتئوس می‌باشد.

سندروم کاودن

مشخصه این سندروم، هامارتوم چندگانه می‌باشد. اعتقاد بر این است که از هر ۲۰۰/۰۰۰ نفر یک نفر مبتلا به سندروم کاودن می‌باشد. تشخیص این سندروم می‌تواند بر اساس یافته‌های بالینی باشد، اما تشخیص قطعی ژنتیکی آن تنها بر اساس شناسایی جهش ژن PTEN در رده زایا می‌باشد (۴). خلاصه‌ای از معیارهای عملی پیشنهادی کنسرسیوم بین‌المللی کاودن جهت تشخیص بالینی سندروم کاودن در جدول ۲ آورده شده است (۲۲، ۲۴).

جدول ۲: معیارهای جامع سندروم کاودن

در صورت بروز هر یک از معیارهای زیر سندروم کاودن تشخیص داده می‌شود:
در صورت وجود آسیب‌های اختصاصی جلدی-مخاطی به تنهایی:
✓ وجود ۶ یا بیشتر پاپول چهره‌ای که تعداد سه یا بیشتر از آن‌ها باید trichilemmoma باشد.
✓ پاپول‌های جلدی چهره‌ای و پاپیلوماتوز مخاطی دهان.
✓ پاپیلوماتوز مخاطی دهان و acral keratosis
✓ وجود ۶ یا بیشتر palmoplantar keratosis
۲ یا بیشتر از معیارهای اصلی
✓ یک معیار اصلی و حداقل ۳ معیار فرعی
✓ حداقل ۴ معیار فرعی
با مشاهده معیارهای تشخیصی اشاره شده (در بالا) در یکی از افراد خانواده، در صورت وجود هر یک از معیارهای زیر در سایر اعضای خانواده، لازم است آنها نیز برای تشخیص سندروم کاودن بررسی شوند.
✓ وجود یک معیار اختصاصی
✓ وجود هر یک از معیارهای اصلی با یا بدون معیار فرعی
✓ وجود دو معیار فرعی
✓ تاریخچه سندروم Bannayan-Riley-Ruvalcaba
معیارهای اختصاصی: بیماری L'Hermitte-duclos بالغین، آسیب‌های جلدی-مخاطی، trichilemmomaهای چهره‌ای، acral keratosis و آسیب‌های پاپیلوماتوز.
معیارهای اصلی: سرطان پستان، سرطان تیروئید غیر مدولاری (به ویژه نوع فولیکولار آن)، ماکروسفالی، کارسینوم اندومتر.
معیارهای فرعی: اختلالات دیگر تیروئید (مانند آدنوما)، عقب‌ماندگی ذهنی، هامارتوم گوارشی، بیماری فیبروکیستیک پستان، لیپوما، فیبروما، تومورهای ادراری-تناسلی، بدشکلی‌های ادراری-تناسلی.

تعدادی سرطان در یک مطالعه کوهورت بیماران جهش-PTEN مثبت محاسبه کرد. نویسندگان دریافتند که SIR در سرطان پستان ۳۹/۱، تیروئید (زنان) ۴۳/۲ و ۱۹/۵ (مردان)، ملانوما (زنان) ۲۸/۳ و (مردان) ۳۹/۴ و سرطان رحم ۴۸/۷ می‌باشد (۲۶). Tan و همکارانش خطر زندگی برای سرطان پستان ۸۵/۲٪، سرطان تیروئید ۳۵/۲٪، سرطان رحم ۲۸/۲٪، سرطان کولورکتال ۹٪، کارسینومای کلیه ۳۳/۶٪ و ملانوما ۶٪ گزارش کردند (۲۷). Heald و همکارانش دریافتند که ۵۰/۴٪ از ۱۲۷ بیمار با جهش‌های PTEN پولیپ‌های گوارش و ۲۴ بیمار هر دو پولیپ گوارش فوقانی و تحتانی را دارند (۲۸). Stanich و همکارانش گزارش کردند که ۹ از ۱۰ بیمار با معیار تشخیصی، پولیپ‌های گوارش و ۷ بیمار بیش از یک پولیپ دارند (۲۹).

این هامارتوم قادر است هر سه لایه زایا را تحت تاثیر قرار داده و ضایعات جلدی-مخاطی، ماکروسفالی و خطر افزایش یافته ابتلا به سرطان‌های خوش‌خیم و بدخیم پستان، تیروئید و اندومتر ایجاد نماید. تقریباً تمامی مبتلایان به این سندروم ضایعات جلدی-مخاطی را بروز می‌دهند. زنان مبتلا دارای خطر ۵۰ درصدی برای ابتلا به سرطان سینه و ۱۰-۵ درصدی جهت ابتلا به سرطان اندومتر در طول حیات خود می‌باشند. مردان و زنان مبتلا به این سندروم، در طول عمر خود خطر ۱۰ درصدی ابتلا به کارسینوم پاپیلاری تیروئید دارند (۲۵). توصیه می‌شود کلیه بیماران با جهش در ژن PTEN از رویکردهای پیشی مبتلایان به سندروم کاودن پیروی کنند (جدول ۳) (۲۲). Bubien و همکارانش نسبت بروز استاندارد (SIR) برای

جدول ۳: مدیریت بالینی در سندروم کاودن

✓	آزمون‌های سالانه فیزیکی در ۱۸ سالگی و یا ۵ سال پیش از تشخیص اولین سرطان در خانواده.
✓	آنالیز سالانه ادرار با در نظر گرفتن سیتولوژی ادرار و آزمون‌های اولترا سوند کلیه (در صورت وجود تاریخچه خانوادگی سرطان کلیه).
✓	آزمون‌های اولتراسونوگرافی تیروئید در سن ۱۸ سالگی به همراه پایش‌های سالانه.
✓	آزمون‌های سالانه مرتبط با پوست.
✓	انجام کولونوسکوپی در سن ۵۰ سالگی.
	پایش‌های اختصاصی مربوط به زنان:
✓	خودآزمونی ماهانه پستان با شروع از ۱۸ سالگی.
✓	انجام آزمون‌های سالانه بالینی با شروع ۲۵ سالگی و یا ۱۰-۵ سال پیش از تشخیص اولین سرطان در خانواده.
✓	ماموگرافی و MRI پستان در سنین ۳۵-۳۰ سالگی به بعد و یا ۱۰-۵ سال پیش از تشخیص اولین سرطان در خانواده.
✓	در نظر گرفتن ماستکتومی پیشگیرانه.
✓	بیوپسی سالانه اندومتر پیش از یائسگی در زنان در سنین ۳۵-۳۰ سالگی به بعد و یا ۱۰-۵ سال پیش از تشخیص اولین سرطان در خانواده.
✓	انجام التراسونوگرافی سالانه اندومتر در دوران پس از یائسگی زنان.

سندروم بنابان - رایلی - رووالکابا (BRRS)

است. موارد گزارش شده شامل آدنوم کیست تخمدان، تومور بیضه، تومورهای سیستم عصبی مرکزی و آدنوم تک شکلی پاروتید می‌باشند (۳۲، ۳۱).

آزمایشات مولکولی

آزمایشات تشخیصی برای BRRS در دسترس می‌باشد. این آزمایشات باید شامل توالی‌یابی ژنی همه اگزون‌های کد کننده و مناطق اینترونی پیرامونی، آنالیز حذف و بازآرایی‌ها و همچنین توالی‌یابی پروموتور باشد. به دلیل مشخص نبودن تعداد موارد ابتلای ناشی از جهش‌های جدید، والدین بیماران واجد جهش‌های ژنی نیز باید برای انجام این تست‌ها ارجاع داده شوند. هر یک از فرزندان فرد مبتلا به احتمال ۵۰٪ جهش را به ارث خواهد برد. از آنجایی که BRRS و سندروم پروتئوس می‌توانند در کودکی ایجاد شوند، بهتر است همه اعضای خانواده افراد مبتلا تا پیش از ۱۸ سالگی جهت انجام تست‌های ژنتیکی ارجاع داده شوند (۳۳، ۵). اصول اصلی مدیریت مبتلایان به PHTS منجر به تشخیص صحیح و تعیین خطر سرطان شده و می‌تواند به مراقبت‌های بالینی در یک ارگان خاص کمک شایانی نماید. به نظر می‌رسد پولیپ‌های گوارشی ایجاد شده در افراد مبتلا به سندروم کاودن و شبه کاودن که جهش‌های رده زایا در ژن

مشخصه این سندروم ماکروسفالی، تاخیر در رشد، لیپوماتوز، پولیپ‌های هامارتوم گوارشی، همانژیوماتوز و لکه‌های رنگدانه‌دار در آلت تناسلی مردان می‌باشد. در ابتدا چنین تصور می‌شد که مبتلایان به BRRS را خطر افزایش یافته بروز بدخیمی تهدید نمی‌کند، اما امروزه می‌دانیم که بیماران با جهش در PTEN از خطر مشابه با سندروم کاودن در ابتلا به بدخیمی برخوردارند. در حدود نیمی از مبتلایان به این سندروم همراه با ایجاد پولیپ‌های هامارتوم در مجرای گوارشی به‌خصوص ایلئوم و کولون می‌باشند. این پولیپ‌ها می‌توانند علت خونریزی رکتال باشند، اما تصور نمی‌شود خطر ابتلا به سرطان کولون را افزایش دهند (۳۰).

سندروم پروتئوس

ویژگی‌های اصلی این سندروم بدشکلی‌های مادرزادی، همی‌هیپرتروفی، رشد بیش از اندازه هامارتوم‌ها و رنگدانه‌هایی با توزیع موزائیک می‌باشد. دوره بیماری پیشرونده بوده و بیماران به‌صورت تک‌گیر بروز می‌یابند. همراهی شناخته شده‌ای از پولیپوز در بیماران مبتلا به این سندروم وجود ندارد. به‌ندرت مواردی از ابتلا به سرطان در این سندروم گزارش شده

به‌منظور فهم بیشتر تفاوت‌های درمانی سرطان اپیتلیالی تیروئید در مبتلایان به PHTS و موارد تک‌گیر نیاز به مطالعات گسترده‌تری می‌باشد. اگرچه مطالعات رسمی اندکی وجود دارد، اما یکی از مطالعات پیرامون ارتباط ژنوتیپ- فنوتیپ نشان داده که بین مراقبت‌های توصیه شده و خطر افزایش یافته ابتلا به کارسینوم اندومتر ارتباط مستقیم وجود دارد. در صورت عدم درمان کارسینوم‌های اندومتر مرتبط با PHTS و پیشرفت این سرطان، نحوه درمان آن با موارد تک‌گیر تفاوتی نخواهد داشت. اغلب، مدیریت تظاهرات بالینی آغازین سندروم کاودن مورد چالش بوده است. در صورت بی‌علامت بودن نئوپلاسم و هامارتوم‌های آغازین ایجاد شده پیامدهای حاصل از آن‌ها محدود خواهد بود. در این صورت نیازی به برداشتن ضایعات نخواهد بود. اگر چه مطالعات زیادی در دسترس نمی‌باشد، اما برداشتن این ضایعات از طریق جراحی معمولاً منجر به‌عود آن‌ها و ایجاد اثر ضایعه می‌شود. در صورت تهدید ارگان‌های حیاتی، ایجاد دردهای شدید و یا تبدیل شدن به تومورهای بدخیم، توسط نئوپلازی‌ها و هامارتوم خوش‌خیم انجام عمل جراحی جهت از بین بردن آن‌ها می‌تواند کمک کننده باشد (۳۲).

سندروم پتز- جگر

مشخصه PJS لکه‌های تیره ملانینی در اطراف لب‌ها، مناطق انتهایی بدن، کف دست‌ها و پاها، و هم‌چنین پولیپ در روده کوچک می‌باشد (۳۷). ساختار پولیپ‌های PJS به‌صورت نمای انگشتی می‌باشند. این پولیپ‌ها در اپی تلیوم مجرای گوارشی ایجاد شده و همراه با تکثیر عضلات صاف می‌باشد. بروز این سندروم از ۱ در هر ۲۵/۰۰۰، تا ۱ در هر ۲۸۰/۰۰۰ تولد متغیر می‌باشد (۳۸). جهش‌های رده‌زایای STK11 در 19p13.3 به‌عنوان عامل مستعدکننده ابتلا به PJS شناخته شده است (۴۰، ۳۹). پولیپ‌های هامارتوم گوارشی به همراه رنگدانه‌های پوستی- مخاطی از بارزترین ویژگی‌های بالینی در مبتلایان به PJS می‌باشد. در حدود ۸۰٪ بیماران PJS همراه با ایجاد پولیپ‌هایی در روده کوچک، کولون، معده و رکتوم می‌باشند. در بیماران دارای پولیپ‌های گوارشی تظاهرات متنوع بالینی از جمله انسداد،

PTEN در آن‌ها مورد تایید قرار گرفته است، فاقد ویژگی برجسته و بارزی باشند. با این حال افزایش خطر ابتلا به سرطان کولورکتال به‌دلیل وجود پولیپ‌های مرتبط با سندروم کاودن مشخص نبوده و نیاز به تحقیقات بیشتری دارد (۳۵، ۳۴). به‌طور معمول مراقبت‌های مربوط به کولون در چنین افرادی توصیه نمی‌شود (این مراقبت‌ها در موارد سرطان خانوادگی کولون به اجرا در می‌آیند). پولیپ‌های کولون در BRRS ممکن است برجسته بوده و همراه با برخی نشانه باشند. زنانی که در آن‌ها جهش‌های PTEN دیده می‌شود، ممکن است جهت ماستکتومی پیشگیرانه به‌عنوان یک راهکار ممانعت‌کننده از ابتلا به سرطان پستان اقدام نمایند. مشاهده گردیده که انجام این جراحی خطر ابتلا به سرطان پستان را نسبت به افراد در معرض خطر دیگر، تا ۹۰٪ کاهش دهد (۳۶). تاکنون مطالعات اختصاصی بسیاری پیرامون اثربخشی این جراحی در مبتلایان به سندروم کاودن صورت نگرفته است. با این وجود چنین مبتلایانی اغلب همراه بیماری‌های خوش‌خیم دو طرفه پستان مانند هامارتوم پستان، فیبروآدنوم و فیبروکیستیک می‌باشند. با گسترش این تومورهای خوش‌خیم و هامارتوم‌ها، مراقبت‌ها حتی به وسیله MRI پستان نیز ممکن است دشوار باشد. در چنین مواقعی شاید منطقی باشد تا ماستکتومی دو طرفه پیشگیرانه صورت پذیرد. دارو درمانی پیشگیرانه از قبیل تاموکسیفن و رالوکسیفن می‌تواند خطر ابتلای به سرطان پستان در جمعیت‌های عمومی دیگر را کاهش دهد. شواهد مستقیمی دال بر تأیید تأثیر این روش در مبتلایان به سندروم کاودن وجود ندارد. علاوه بر این مشاهده گردیده که تاموکسیفن خطر ابتلا به سرطان اندومتر را در جمعیت‌های در معرض خطر افزایش می‌دهد. بنابراین چنین مداخلاتی در مبتلایان سندروم کاودن باید با احتیاط صورت گیرد (۳۶). هنگامی که در فرد مبتلا به PHTS کارسینوم اپیتلیالی تیروئید ایجاد می‌گردد، برداشت کامل تیروئید باید صورت گیرد. (حتی در T₁ (مرحله ۱) بیماری). برداشت کامل تیروئید به این دلیل صورت می‌گیرد که از احتمال شکل‌گیری سرطان ثانویه دیگری با منشأ سلول‌های اولیه در بافت باقیمانده جلوگیری شود.

(۴۲). مبتلایان به PJS نیز دارای افزایش خطر ابتلا به بدخیمی‌ها می‌باشند. نتایج یک مطالعه متآنالیز در ۲۱۰ بیمار نشان دهنده احتمال ۹۳ درصدی ابتلا به بدخیمی‌ها در این افراد می‌باشد (۴۳). شاخص‌ترین این بدخیمی‌ها عبارتند از پستان (۵۴٪)، کولون (۳۹٪)، پانکراس (۳۶٪) و معده (۲۹٪) می‌باشد (جدول ۴) (۴۴).

دردهای شکمی، خونریزی‌های گوارشی و پولیپ‌های پرولاپس دهنده رکتوم، نیز دیده می‌شود (۳۸). پولیپ‌ها ممکن است در خارج روده مثلا مثانه، برونش و رحم دیده شوند (۴۱). Lier و Van همکارانش نتیجه گرفتند که بیماران PJS تاکنون در سن جوانی حامل خطر بالای سرطان هستند و نویسندگان دریافتند که متوسط سن در تشخیص سرطان ۴۲ سالگی است

جدول ۴: خطر نسبی سرطان در سندروم پتزر-جگر

طراحی مطالعه	مطالعه کوهورت Resta و همکاران (۴۵)	متآنالیز Giardiello (۴۲)
هرسرطانی	۱۵/۱ (CI ۱۰/۵-۲۱/۲)	۱۵/۲
پستان	۱۲/۵ (CI ۵/۱-۲۶)	۱۵/۲
دهانه رحم	۵۵/۶ (CI ۱۷/۱۳۴-۷)	۱/۵
سرطان های ژنیتال	۲۷/۷ (CI ۱۱/۳-۵۷/۶)	NA
سرطان کولورکتال	۱۳/۵ (CI ۴/۳-۳۲/۵)	۸۴
پانکراس	۱۳۹/۷ (CI ۶۱/۱-۲۷۶/۴)	۱۳۲
سرطان معده-روده‌ای	۱۲۶/۲ (CI ۷۳/۳-۲۰۳/۴)	NA
تخمدان	NA	۲۷
رحم	NA	۱۶
بیضه	NA	۴/۵
ریه	NA	۱۷
روده کوچک	NA	۵۲۰
معده	NA	۲۱۳
مری	NA	۵۷

با حداقل یک پولیب PJS یا رنگدانه جلدی- مخاطی انجام شود (۴۶). نمونه‌ای از غربالگری پیشنهادی در جدول ۵ نشان داده شده است. به دلیل دشوار بودن دسترسی به اکثر نواحی مخاطی از طریق اندوسکوپی، امروزه تکنیک‌های جدیدتری مانند اندوسکوپی کپسولی (کپسول دارای دوربین) و انتروسکوپی بالون-دوبل جهت شناسایی پولیب‌های ژوژنوم و ایلئوم به کار گرفته شده است (۴۷). غربالگری روتین پانکراس اخیرا مورد بررسی قرار گرفت و نویسندگان دریافتند که مراقبت بایستی تنها براساس پروتکل‌های تحقیقاتی انجام گیرد که کاهش مرگ و میر آن به اثبات نرسیده است (۴۸, ۴۹).

تشخیص بالینی PJS براساس معیارهای سازمان جهانی

سلامت (WHO) به ۴ دسته تقسیم می‌شود:

- وجود سه یا بیش از سه پولیب PJS با تایید بافت‌شناسی
 - هر تعداد پولیب PJS به همراه تاریخچه مثبت خانوادگی برای PJS
 - وجود پیگمنتاسیون جلدی-مخاطی شاخص و برجسته به همراه تاریخچه خانوادگی مثبت PJS
 - وجود هر تعداد پولیب PJS و رنگدانه‌های جلدی-مخاطی شاخص و برجسته
- توصیه می‌شود که آزمایشات مولکولی برای تمامی بیماران

جدول ۵: الگوی پیشنهادی غربالگری برای سندروم پتز- جگر

هر دو جنس	پولیپ‌های معده‌ای-روده‌ای / بدخیمی‌ها اندوسکوپی (UGI (upper gastrointestinal) و روده‌ی کوچک هر ۲-۳ سال یکبار کولونوسکوپی هر ۲-۳ سال یکبار
	EUS (endoscopic ultrasound) پانکراس +/- CT اسکن CA 9-19 هر ۲-۳ سال یکبار
	سرطان پستان خود آزمونی ماهانه پستان
زنان	ماموگرافی سالانه، MRI پستان و معاینه بالینی سالانه نئوپلازی خوش خیم و بدخیم تخمدان TVUS (transvaginal ultrasound) سالانه و CA125 آدنوکارسینوم سرویکس و نئوپلازی تخمدان آزمون‌های مربوط به لگن و انجام پاپ اسمیر تست‌های مربوط به تومورهای سرتولی معاینات فیزیکی و سابقه سالیانه
مردان	انجام التراسونوگرافی (ultrasound) هر دو سال یکبار تولد ← ۸ سالگی ← ۱۲ سالگی ← ۱۸ سالگی ← ۲۱ سالگی ← ۲۵ سالگی

آزمایشات مولکولی

آزمایشات در دسترس، شامل توالی‌یابی ژنی و تکثیر وابسته به الحاق پروب چندگانه (MLPA) می‌باشد که قادرند تا ۹۴٪ جهش‌های بیماران با معیارهای تشخیصی ذکر شده را شناسایی کنند. شناسایی یک جهش خاص در فرد مبتلا می‌تواند در سایر اعضای در معرض خطر خانواده نیز مورد بررسی قرار گیرد. حدود نیمی از مبتلایان به PJS والدین مبتلا به این سندروم دارند. والدین افراد مبتلا باید از جهت وجود ویژگی‌های PJS به دقت مورد بررسی قرار گیرند. اگر یکی از والدین مبتلا باشد، آزمایشات باید برای خواهران و برادران فرد مبتلا نیز انجام شود. هم‌چنین هر یک از فرزندان فرد مبتلا به احتمال ۵۰٪ جهش را به ارث خواهند برد. بنابراین آن‌ها نیز باید مورد بررسی‌های ژنتیکی قرار گیرند (۳۹). مدیریت بالینی PJS می‌تواند به دو دسته مداخلات پیشگیرانه و مداخلات درمانی پولیپ تقسیم شود. پولیپ‌های بدون نشانه بزرگتر از ۱ سانتی‌متر در معده و یا کولون باید از طریق اندوسکوپی برداشته شوند. به طور مشابه پولیپ‌های با رشد سریع در روده کوچک و هم‌چنین پولیپ‌هایی که اندازه آن‌ها بزرگتر از ۱/۵-۱ سانتی‌متر باشد، باید برداشته شوند، تا از توانایی بالقوه آنان برای گسترش

عوارض (خونریزی) کاسته شود. ترکیب روش‌های اندوسکوپی و لاپاراسکوپی یا لاپاروتومی به جراح این امکان را می‌دهد تا با هدایت اندوسکوپ به ضایعات مورد نظر دسترسی داشته باشد. ممانعت از گسترش پولیپ‌ها با برداشتن پولیپ تحریک شده در جراحی و به‌وسیله لاپاراسکوپی یا لاپاراتومی کنترل می‌شود. برخی از متخصصین به‌منظور دستیابی به یک زدایش همه جانبه، تمایل به برداشت کامل تمامی پولیپ‌های یافت شده در مجاری گوارشی دارند. در این حالت حذف همه پولیپ‌ها نیاز به جراحی بعدی را کاهش می‌دهد (۳۸، ۳۷).

اختلالات دیگر

علاوه بر سندروم‌های اشاره شده، پولیپ‌های هامارتوم در بیماران با سندروم گورلین (کارسینوم سلول بازال نوئید)، سندروم پولیپوز مخلوط ارثی، نئوپلازی چندگانه اندوکراین 2B و نوروفیبروماتوز تیپ ۱ نیز دیده می‌شود. مشخصه‌های سندروم گورلین، کارسینوم سلول بازال چندگانه و کراتوسیست‌های فک پیش از ۳۰ سالگی می‌باشند. ماکروسفالی، بدشکلی‌های چهره‌ای، ناهنجاری‌های اسکلتی، قلبی، سیستم اعصاب مرکزی، و هم‌چنین تومورهای تخمدان از دیگر ویژگی‌های اصلی در این سندروم می‌باشند. پولیپوز چندگانه معده نیز در این بیماران

بودن تست‌های ژنتیکی برای این سندروم‌ها توانایی تشخیص صحیح این بیماران را بهبود بخشیده است. با این وجود در مورد برخی از بیماران از قبیل مبتلایان به JPS علت‌شناسی اصلی ژنتیکی شناسایی نشده است. چنین به نظر می‌رسد که پولیپوز هامارتوم دارای ژنتیک هتروژن (ناهمگونی) بوده و آلل‌های مختلف (با میزان نفوذ متفاوت) در ایجاد آن نقش داشته باشند. در آینده، طبقه‌بندی مولکولی یا ژنتیکی سندروم‌های پولیپوز هامارتوم نه تنها در تشخیص صحیح بلکه در انتخاب نوع درمان و پیشگیری از این بیماری‌ها نیز مؤثر خواهد بود. برای مثال اختلال در عملکرد PTEN منجر به افزایش فعالیت مسیر پیام‌رسانی AKT و mTOR می‌شود. بنابراین ممکن است مهار کننده‌های mTOR در اختلالات مربوط به PTEN به کار گرفته شوند. پروتئین کد شده توسط ژن درگیر در PJS (STK11/LKB1) در بالا دست ژن PTEN قرار داشته و تنظیم‌کننده منفی مسیر mTOR می‌باشد. بنابراین منطقی به نظر می‌آید که مهار mTOR بتواند در بهبود شرایط کمک کننده باشد. نشان داده شده که تیاژولیدین‌یون‌ها و استاتین‌ها باعث تنظیم افزایشی PTEN شده و می‌توانند به‌عنوان یک واسطه درمانی و یا پیشگیرانه مورد استفاده قرار گیرند. به‌طور مشابه مشاهده گردیده که BMP2 می‌تواند باعث پایداری پروتئین PTEN گردیده و ممکن است نقشی دوگانه در PHTS و پولیپوزهایی که مسیر BMP در آن‌ها دخیل است، داشته باشد.

نتیجه‌گیری

سندروم‌های پولیپوز هامارتوم گروهی نادر از بیماری‌های اتوزوم غالب می‌باشند. مشخصه آن‌ها وجود پولیپ‌های هامارتوم در مجاری گوارشی می‌باشد که خطر سرطان را در آن‌ها افزایش می‌دهد. تشخیص اولیه در این بیماران مبتلا و خانواده‌های در خطر مهم می‌باشد تا مراقبت از سنین پایین آغاز گردد. پیشرفت سریع در علم ژنتیک افق جدیدی در تشخیص این بیماران ایجاد کرد تا خانواده‌های با این سندروم با متخصصین ژنتیک مشاوره کنند. هریک از این سندروم‌ها همراه با خطرانی منحصر به فرد بوده و نیازمند مدیریت بالینی مناسب می‌باشند.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

دیده می‌شود. سندروم گورلین در اثر جهش‌های رده‌زایا در ژن PTCH ایجاد می‌گردد. سندروم پولیپوز مخلوط ارثی نخستین بار در خانواده‌ای توصیف گشت که انواع پولیپ‌ها و کارسینوم‌ها در بین اعضای آن وجود داشت. در میان اعضای خانواده آدنوماتوز، پولیپ‌های هیپرپلاستیک و هم‌چنین پولیپ‌های آتیپیک جوانی و التهاب وجود داشت. در این بیماری به‌طور خاص تعداد پولیپ‌ها کمتر از ۱۵ عدد بوده و همراه با بیماری خارج کولونی نمی‌باشد. پولیپوز ترکیبی ارثی در آغاز با عنوان CRAC1 و در 15q13-q14 نقشه‌کشی شد، اما با مشاهده جهش رده‌زایا در BMPR1A در یک خانواده مشابه چینی تردیدهایی در این زمینه به وجود آمد (۵۲-۵۰). ایجاد پولیپ‌های گانگلیونوروماتوز در MEN2B و NF1 معمول می‌باشند. این نوع پولیپ‌ها در زمره پولیپ‌های هامارتوم توصیف شده در سندروم کاودن و BRRS جای می‌گیرند. بنابراین ضروری است که در تشخیص‌های افتراقی ژنتیکی برای پولیپ‌های گانگلیونوروماتوز هر سه سندروم PHTS، MEN2B و NF1 در نظر گرفته شوند. با این وجود گانگلیونوروماتوز مجرای گوارشی در MEN2B نسبت به NF1 و PHTS شاخص‌تر می‌باشد (بر خلاف پولیپ‌ها). ۹۷ تا ۹۹ درصد افراد MEN2B با جهش ژن RET در رده‌زایا همراه هستند (۵۳). سندروم کرونیکت-کانادا به‌وسیله پولیپوز هامارتوم معده-روده‌ای تشخیص داده می‌شود و بعضی اوقات به‌عنوان HPS طبقه بندی می‌شود. این سندروم ارثی نیست اما به‌نظر می‌رسد یک بیماری التهابی اتوایمیون باشد (۵۳).

چشم‌انداز آینده

علیرغم تظاهرات ظاهری متمایز، به‌دلیل تشابهات چشم‌گیر در هر یک از سندروم‌های پولیپوز هامارتوم، تمیز دادن آن‌ها از یکدیگر و تشخیص صحیح هر یک از آن‌ها با چالش همراه می‌باشد. مطالعات صورت گرفته حاکی از آن است که پس از بررسی‌ها و بازبینی‌های انجام شده توسط متخصصین آسیب‌شناسی تفاوت‌های اساسی در پولیپ‌های هامارتوم دیده می‌شود. آن‌ها ثابت کرده‌اند که طبقه‌بندی مولکولی پولیپ‌ها در سندروم‌های مختلف می‌تواند سودمند باشد. در دسترس

References:

- 1-Hoffenberg EJ, Sauaia A, Maltzman T, Knoll K, Ahnen DJ. *Symptomatic Colonic Polyps in Childhood: Not So Benign.* J Pediatric Gastroenterology and Nutrition 1999; 28(2): 175-81.
- 2- Jass JR. *Colorectal Polyposis: From Phenotype to Diagnosis.* Pathology-Res Practice 2008; 204(7): 431-47.
- 3-Brosens LA, Langeveld D, van Hattem WA, Giardiello FM, Offerhaus GJA. *Juvenile Polyposis Syndrome.* WJG 2011; 17(44): 4839.
- 4-Uppal S, Mistry D, Coatesworth A. *Cowden Disease: a Review.* International J Clinical Practice 2007; 61(4): 645-52.
- 5-Marsh DJ, Coulon V, Lunetta KL, Rocca-Serra P, Dahia PL, Zheng Z, et al. *Mutation Spectrum and Genotype-Phenotype Analyses in Cowden Disease and Bannayan-Zonana Syndrome, Two Hamartoma Syndromes with Germline PTEN Mutation.* Human Molecular Genetics 1998; 7(3): 507-15.
- 6-Beggs A, Latchford A, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, et al. *Peutz-Jeghers Syndrome: A Systematic Review and Recommendations for Management.* Gut 2010; 59(7): 975-86.
- 7-Latchford AR, Neale K, Phillips RK, Clark SK. *Juvenile Polyposis Syndrome: A Study of Genotype, Phenotype, and Long-Term Outcome.* Diseases of the Colon & Rectum 2012; 55(10): 1038-43.
- 8-Manfredi M. *Hereditary Hamartomatous Polyposis Syndromes: Understanding the Disease Risks as Children Reach Adulthood.* Gastroenterology & Hepatology 2010; 6(3): 185.
- 9-Cichy W, Klinecicz B, Plawski A. *Juvenile Polyposis Syndrome.* AMS 2014; 10(3): 570-7.
- 10-Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, Stolte M, Entius MM, Loff S, et al. *High Proportion of Large Genomic Deletions and a Genotype-Phenotype Update in 80 Unrelated Families with Juvenile Polyposis Syndrome.* J Med Genet 2007; 44(11): 702-9.
- 11-Dahdaleh FS, Carr JC, Calva D, Howe JR. *Juvenile Polyposis and Other Intestinal Polyposis Syndromes with Microdeletions of Chromosome 10q22-23.* Clin Genetics 2012; 81(2): -6.
- 12-Howe JR, Mitros FA, Summers RW. *The Risk of Gastrointestinal Carcinoma in Familial Juvenile Polyposis.* Annals of Surgical Oncology 1998; 5(8): 751-6.
- 13-Moradzadeh M, Roustazadeh A, Tabarraei A, Erfanian S, Sahebkar A. *Epigallocatechin-3-Gallate Enhances Differentiation of Acute Promyelocytic Leukemia Cells via Inhibition of PML Rara and HDAC1.* Phytotherapy Res 2018; 32(3): 471-9.
- 14-Erfanian S, Moradzadeh M, Solhjoo K, Jahromi AS. *Data Describing the Association Between Rs266729 Polymorphism Inadiponectin Promoter Gene and Type 2 Diabetes Mellitus.* Data in Brief 2016; 9: 1138-40.
- 15-Brosens LA, Van Hattem A, Hyland LM, Iacobuzio-Donahue C, Romans KE, Axilbund J, et al. *Risk of Colorectal Cancer in Juvenile Polyposis.* Gut 2007; 56(7): 965-7.
- 16-McDonald J, Bayrak-Toydemir P, Pyeritz RE. *Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: An Overview of Diagnosis, Management, and*

- Pathogenesis*. Genet Med 2011; 13(7): 607-16.
- 17-Friedl W, Uhlhaas S, Schulmann K, Stolte M, Loff S, Back W, et al. **Juvenile Polyposis: Massive Gastric Polyposis is More Common in MADH4 Mutation Carriers than in BMPRIA Mutation Carriers**. Hum Genet 2002; 111(1): 108-11.
- 18-Mohamadkhani A. **Genetics and its Approach in the Diagnosis of Diseases with Familial History**. Govareh 2016; 21(4): 211-20.
- 19-Oncel M, Church JM, Remzi FH, Fazio VW. **Colonic Surgery in Patients with Juvenile Polyposis Syndrome: A Case Series**. Diseases of the Colon & Rectum 2005; 48(1): 49-56.
- 20-Howe JR, Ringold JC, Hughes JH, Summers RW. **Direct Genetic Testing for Smad4 Mutations in Patients at Risk for Juvenile Polyposis**. Surgery 1999; 126(2): 162-70.
- 21-Ghasemi S, Moradzadeh M, Mousavi S, Sadeghnia H. **Cytotoxic Effects of Urtica Dioica Radix on Human Colon (HT29) and Gastric (MKN45) Cancer Cells Mediated Through Oxidative and Apoptotic Mechanisms**. Cell Mol Biol 2016; 62(9): 90-6.
- 22-Coit DG. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Melanoma**. 8th ed. Springer Science Publisher; 2016: 51-76.
- 23-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 National Cancer Institute 2013; 105(21): 1607-16.
- 24-Eng C. **Will the Real Cowden Syndrome Please Stand Up: Revised Diagnostic Criteria**. J Med Genetics 2000; 37(11): 828-30.
- 25-Coriat R, Mozer M, Caux E, Chryssostalis A, Terris B, Grandjouan S, et al. **Endoscopic Findings in Cowden Syndrome**. Endoscopy 2011; 43(8): 723-6.
- 26-Bubien V, Bonnet F, Brouste V, Hoppe S, Barouk-Simonet E, David A, et al. **High Cumulative Risks of Cancer in Patients with PTEN Hamartoma Tumour Syndrome**. J Med Genetics 2013; 50(4): 255-63.
- 27-Tan M-H, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. **Lifetime Cancer Risks in Individuals with Germline PTEN Mutations**. Clin Cancer Res 2012; 18(2): 400-7.
- 28-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(6): 1927-33.
- 29-Stanich PP, Owens VL, Sweetser S, Khambatta S, Smyrk TC, Richardson RL, et al., editors. **Colonic Polyposis and Neoplasia in Cowden Syndrome**. Mayo Clin Proc 2011; 86(6): 489-92.
- 30-Golas MM, Auber B, Ripperger T, Pabst B, Schmidt G, Morlot M, et al. **Looking for the Hidden Mutation: Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrome Caused by Constitutional and Mosaic 10q23 Microdeletions Involving PTEN and BMPRIA**. Am J Med Genet Part A 2019; 179(7): 1383-9.
- 31-Cohen Jr MM, Turner JT, Biesecker LG. **Proteus Syndrome: Misdiagnosis with PTEN Mutations**. Am J Med Genet Part A 2003; 122A(4): 323-4.
- 32-Turner JT, Cohen Jr MM, Biesecker LG. **Reassessment of the Proteus Syndrome Literature: Application of Diagnostic Criteria to Published Cases**. Am J Med Genet Part A 2004; 130(2): 111-22.

- 33-Pilarski R, Stephens JA, Noss R, Fisher JL, Prior TW. *Predicting PTEN Mutations: An Evaluation of Cowden Syndrome and Bannayan–Riley–Ruvalcaba Syndrome Clinical Features*. J Med Genet 2011; 48(8): 505-12.
- 34-Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK, Johnston JJ, Finn EM, Peters K, et al. *A Mosaic Activating Mutation in AKT1 Associated with the Proteus Syndrome*. N Engl J Med 2011; 365(7): 611-9.
- 35-Smith J, Kirk E, Theodosopoulos G, Marshall G, Walker J, Rogers M, et al. *Germline Mutation of the Tumour Suppressor PTEN in Proteus Syndrome*. J Med Gene 2002; 39(12): 937-40.
- 36-Zhou X, Hampel H, Thiele H, Gorlin RJ, Hennekam RC, Parisi M, et al. *Association of Germline Mutation in the PTEN Tumour Suppressor Gene and Proteus and Proteus-Like Syndromes*. Lancet 2001; 358(9277): 210-1.
- 37-Giardello FM, Trimbath JD. *Peutz-Jeghers Syndrome and Management Recommendations*. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4(4): 408-15.
- 38-Van Lier M, Wagner A, Matus-Vliegen E, Kuipers E, Steyerberg E, Van Leerdam M. *High Cancer Risk in Peutz–Jeghers Syndrome: A Systematic Review and Surveillance Recommendations*. The American J Gastroenterol 2010; 105(6): 1258-64.
- 39-Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, Loff S, Back W, Pagenstecher C, et al. *High Proportion of Large Genomic Stk11 Deletions in Peutz Jeghers Syndrome*. Human mutation 2005; 26(6): 513-9.
- 40-Hashemzadeh K, Jokar MH, Sedighi S, Moradzadeh M. *Therapeutic Potency of PI3K Pharmacological Inhibitors of Gastrointestinal Cancer*. Middle East J Digestive Dis 2019; 11(1): 5-16.
- 41-Vogel T, Schumacher V, Saleh A, Trojan J, Möslein G. *Extraintestinal Polyps in Peutz-Jeghers Syndrome: Presentation of Four Cases and Review of the Literature*. Int J Colorectal Dis 2000; 15(2): 118-23.
- 42-Lier MG, Westerman AM, Wagner A, Looman CW, Wilson JP, de Rooij FW, et al. *High Cancer Risk and Increased Mortality in Patients with Peutz–Jeghers Syndrome*. Gut 2011; 60(2): 141-7.
- 43-Giardello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. *Very High Risk of Cancer in Familial Peutz–Jeghers Syndrome*. Gastroenterol 2000; 119(6): 1447-53.
- 44-Hearle N, Schumacher V, Menko FH, Olschwang S, Boardman LA, Gille JJ, et al. *Frequency and Spectrum of Cancers in the Peutz-Jeghers Syndrome*. Clin Cancer Res 2006; 12(10): 3209-15.
- 45-Resta N, Pierannunzio D, Lenato GM, Stella A, Capocaccia R, Bagnulo R, et al. *Cancer Risk Associated with STK11/LKB1 Germline Mutations in Peutz–Jeghers Syndrome Patients: Results of an Italian Multicenter Study*. Dig Liver Disease 2013; 45(7): 606-11.
- 46-Barnard J. *Screening and Surveillance Recommendations for Pediatric Gastrointestinal Polyposis Syndromes*. J Pediatric Gastroenterol Nutr 2009; 48(Suppl 2): S75-78.
- 47-Korsse SE, Dewint P, Kuipers EJ, van Leerdam ME. *Small Bowel Endoscopy and Peutz-Jeghers Syndrome*. Best Pract Res Clin Gastroenterology 2012; 26(3): 263-78.

- 48-Korsse SE, Harinck F, van Lier MG, Biermann K, Offerhaus GJA, Krak N, et al. *Pancreatic Cancer Risk in Peutz-Jeghers Syndrome Patients: A Large Cohort Study and Implications for Surveillance*. J Med Genet 2013; 50(1): 59-64.
- 49-Alimirzaie S, Mohamadkhani A, Masoudi S, Sellars E, Boffetta P, Malekzadeh R, et al. *Mutations in Known and Novel Cancer Susceptibility Genes in Young Patients with Pancreatic Cancer*. Arch Iran Med 2018; 21(6): 228-33.
- 50-Jaeger E, Leedham S, Lewis A, Segditsas S, Becker M, Cuadrado PR, et al. *Hereditary Mixed Polyposis Syndrome is Caused by a 40-Kb Upstream Duplication that Leads to Increased and Ectopic Expression of the BMP Antagonist GREM1*. Nat Genet 2012; 44(6): 699-703.
- 51-Cao X, Eu K, Kumarasinghe M, Li H, Loi C, Cheah P. *Mapping of Hereditary Mixed Polyposis Syndrome (HMPS) to Chromosome 10q23 by Genomewide High-Density Single Nucleotide Polymorphism (SNP) Scan and Identification of BMPRIA Loss of Function*. J Med Genet 2006; 43(3): e13.
- 52-O’Riordan J, O’Donoghue D, Green A, Keegan D, Hawkes L, Payne S, et al. *Hereditary Mixed Polyposis Syndrome Due to a BMPRIA Mutation*. Colorectal Dis 2010; 12(6): 570-3.
- 53-Sweetser S, Ahlquist DA, Osborn NK, Sanderson SO, Smyrk TC, Chari ST, et al. *Clinicopathologic Features and Treatment Outcomes in Cronkhite–Canada Syndrome: Support for Autoimmunity*. Dig Dis Sci 2012; 57(2): 496-502.

Hamartomatous Polyposis Syndromes: Management and Surveillance Strategies

Sima Sedighi¹, Mohammad Hassan Jokar^{*2}, Maliheh Moradzadeh^{*3}

Review Article

Introduction: Hamartomatous Polyposis Syndromes (HPS) are a rare group of dominant autosomal inheritance, which is characterized by the development of hamartomatous polyps in the gastrointestinal tract. This syndrome included Juvenile Polyposis syndrome (JPS), Peutz-Jeghers syndrome (PJS), and PTEN Hamartoma Tumour Syndrome (PHTS). PTEN Hamartoma Tumour Syndrome (PHTS) itself includes Cowden Syndrome, Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrome (BRRS), and Proteus Syndrome. Diagnosis of Hamartum polyarthrititis syndrome (HPS) is routinely made based on clinical criteria, but sometimes the diagnosis of this syndrome becomes problematic due to the varying severity of clinical symptoms even within a family. Therefore, today, genetic testing of germ-related mutations associated with this disease is used in the diagnosis process. Management strategy of the syndrome is different due to extra-intestinal symptoms and various cancers. Clinical awareness and early diagnosis of HPS is important, so it is recommended to patients and families at risk for genetic counseling and care. Surveillance in children with HPS might prevent intestinal and extra-intestinal disorders, and reduce the risk of intestinal cancer or breast cancer in adults.

Keywords: Hamartomatous polyposis syndromes, Juvenile polyposis syndrome, Peutz-Jeghers syndrome, Cowden Syndrome, Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrome

Citation: Sedighi S, Jokar MH, Moradzadeh M. **Hamartomatous Polyposis Syndromes: Management and Surveillance Strategies.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2020; 28(6): 2720-33.

^{1,2}Internal Disease Group, Golestan Rheumatology Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

³Molecular Medicine, Golestan Rheumatology Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

*Corresponding author: Tel: 017-32239791, email: Moradzadeh63@yahoo.com