

Een heel bijzonder syndroom met orale kenmerken

Ongeveer 1 op de 200.000 mensen heeft PTEN hamartoom tumor syndroom (PHTS). Dit omvat een spectrum van aandoeningen veroorzaakt door mutaties in het PTEN-gen, waarbij goedaardige gezwellen, zogenaamde hamartomen, zich ontwikkelen in verschillende delen van het lichaam. Een van de belangrijkste en meest voorkomende klinische verschijnselen van PHTS is gingivale overgroei die zich presenteert als wratachtige knobbels.

Casusbeschrijving

Een 48-jarige vrouw werd door haar tandarts verwezen naar onze praktijk omwille van parodontale problematiek. Er was sprake van verdiepte pockets. Uit de anamnese bleek dat zij, nadat ze jarenlang onverklaarbare klachten had, op 23-jarige leeftijd werd gediagnosticeerd met het PTEN Hamartoom Tumor Syndroom (PHTS).

Bij het klinisch onderzoek werden lokaal verdiepte pockets van 4 tot 7 mm waargenomen, en ook een verhoogde bloedingsneiging na sonderen (40%) en aanwezigheid van recessies. Er werd gelokaliseerd gevorderde (stadium III), matig progressieve (graad B) parodontitis vastgesteld. Daarnaast werden meerdere zwellingen en verhevenheden waargenomen in onder andere de wangmucosa, tong, palatum en op de gingiva en mucosa van zowel de boven- als onderkaak.

Beschouwing

PHTS is een autosomaal dominante aandoening. Het wordt veroorzaakt door mutaties in het PTEN-gen (zie box 1). Dit gen codeert voor een eiwit dat func-

tionneert als een tumorsuppressor. Hoewel deze zeldzame genetische aandoening voornamelijk gepaard gaat met benigne tumoren, is er ook een erkend verhoogd risico op maligniteiten. Dit komt doordat PTEN een gen is dat in zijn normale functie in staat is de progressie van verschillende vormen van kanker te remmen.

Mutaties in PTEN verstoren deze functies, leidend tot een verhoogd risico op de vorming van hamartomen en maligniteiten. Patiënten met PHTS hebben een cumulatief levenslang risico van 81%–90% om kanker te ontwikkelen. Het verhoogde risico is gerapporteerd voor verschillende soorten kanker: borstkanker (25–85%), schildklierkanker (14–35%), niercelkanker (17–34%), endometriumkanker (19–29%), colorectale kanker (9–16%) en melanoom (6%). De orale mucosa is vaak aangedaan, met manifestaties in de mondholte die bij 80–90% van de patiënten voorkomen in de vorm van herkenbare papillomateuze laesies. Hoewel deze meestal asymptomatisch zijn, kunnen ze door hun omvang of locatie leiden tot functionele of esthetische problemen. Hierbij kan gedacht worden aan verstoring van de mondfunctie en zelfzorg of verhoogde plaque-accumulatie. Bij aangetoonde interferentie kan chirurgische excisie door een parodontoloog of kaakchirurg aangewezen zijn (Feito-



1



2



3



4



5



6

1 en 2. Frontaal beeld

3 en 4. Lateraal beeld

5 en 6. Occlusaal beeld

sa et al., 2011). Ook kan er sprake zijn van een verhoogde vatbaarheid voor parodontale aandoeningen (Perić et al., 2018). Mondzorgprofessionals moeten op de hoogte zijn van het PHTS-spectrum. Gingivale overgroei die niet past bij andere, meer voorkomende diagnoses, zou aanleiding moeten geven tot onderzoek naar extraorale kenmerken. Het tijdig stellen van een diagnose door een mondzorgverlener kan van levensbelang zijn voor deze patiënten.

De diagnose van PHTS wordt gesteld door een combinatie van klinische evaluatie, familiegeschiedenis en genetisch onderzoek. Orale manifestaties, zoals gingivale hypertrofie, hamartomen, orale papillomen en een hoog verhemelte ontwikkelen zich vaak tijdens de kindertijd en adolescentie en worden bij de meerderheid van de volwassenen met PHTS aangetroffen. De aanwezigheid van extra-orale mucosale of cutane overgroeien versterkt de diagnose van een genetisch bepaald syndroom.

In 1999 werd de term PTEN Hamartoom Tumor Syndroom geïntroduceerd om een groep aandoeningen

te definiëren die gekarakteriseerd worden door een PTEN-mutatie en de daarbij behorende bijzondere klinische manifestaties. PHTS is een overkoepelende term voor een groep syndromen die het gevolg is van de PTEN-mutaties, waaronder:

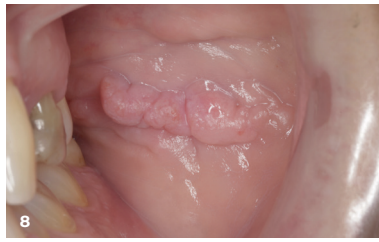
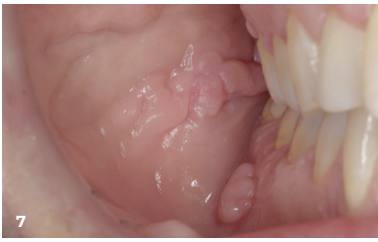
1. Het Cowden syndroom: de meestvoorkomende manifestatie van PHTS, gekenmerkt door multipole hamartomen en een verhoogd risico op specifieke soorten kanker (zie ook box 2).
2. Bannayan-Riley-Ruvalcaba-syndroom (BRRS): wordt vaak gekenmerkt door macrocefalie, lipomen, en pigmentvlekken op de penis bij mannen.
3. Proteus syndroom: gekenmerkt door overmatige groei van botten, huid en andere weefsels.
4. Proteus-like syndroom: een variant van Proteus syndroom met vergelijkbare maar minder uitgesproken kenmerken.

Het **Cowden syndroom**, waarmee **onze casus** werd gediagnosticeerd, ook wel het Multiple Hamartoma Syndrome genoemd, werd voor het eerst beschre-

PTEN (phosphatase and tensin homologue, deleted on chromosome ten) is een tumorsuppressorgen dat codeert voor een lipide- en eiwitfosfatase. Het PTEN-gen is betrokken bij de regulatie van de celcyclus door het repareren van DNA, het programmeren van apoptose (celdood) en het voorkomen van snelle celgroei en celdelingen.

De term **hamartoom** is afgeleid van het Griekse woord 'hamartia', wat verwijst naar een defect of een fout. Deze term werd oorspronkelijk in 1904 geïntroduceerd door Albrecht om ontwikkelingsachtige tumorachtige misvormingen aan te duiden. Een hamartoom is een goedaardige, tumorachtige laesie die ontstaat door een abnormale proliferatie van cellen. Er is sprake van een gedifferentieerde verzameling van cellen die normaal functioneel zijn, zoals epitheel- en bindweefselcellen, maar met een verstoorde architectuur. Deze abnormale groei is niet invasief en metastaseert niet. Hamartomen kunnen in diverse organen voorkomen en variëren vaak in grootte.

Box 1.



ven in 1940 door Salem en Steck. In 1963 werd het Cowden syndroom gedefinieerd en benoemd door Lloyd en Dennis, naar hun patiënt Rachael Cowden, die overleed aan borstkanker. Zij was een 20-jarige vrouw met mucocutane laesies en afwijking aan de schildklier, borsten, en maag-darmkanaal. Op basis van die casus werd deze conditie 'Cowden Syndrome' genoemd. De diagnostische criteria werden in 1996 herzien in een consensus van een internationaal consortium van onderzoekers en later werd de correlatie tussen PTEN en het Cowden syndroom geïdentificeerd (Gustafson et al., 2007, Flores et al., 2014).

De aanvangsleeftijd varieert tussen de 4 en 75 jaar, met een gemiddelde leeftijd van diagnose van 39 jaar. Veel van de symptomen en tekenen, vooral de der-

matologische manifestaties, komen vaak voor in de algemene bevolking en worden gemakkelijk over het hoofd gezien. Dit feit, evenals de variabiliteit van de kenmerken, maakt het waarschijnlijk dat het Cowden syndroom niet tijdig herkend wordt en dat de werkelijke incidentie waarschijnlijk veel hoger is dan 1/200.000. Bij ongeveer 40% van de oudere volwassenen met het Cowden syndroom werd de diagnose gesteld door mondzorgprofessionals, en dit was meestal gebaseerd op klachten van ongemak veroorzaakt door orale papillomatose, om esthetische redenen of tijdens het dragen van een (partiële) prothese.

Bij volwassenen met PHTS wordt gingivale hypertrofie in 94% van de gevallen gerapporteerd en orale papillomen in 88% (Schei-Andersen et al., 2024).

7 en 8. Hamartomen ter plaatse van de wangmucosa links en rechts, en ook bij de omslagplooi in het vierde kwadrant

9-11. Kenmerkend geplaveid beeld met papillomateuze (wrattachtige) laesies op de tong

12 en 13. Hoog palatum met nodulaire (knobbelachtige) verdikkingen en fibromateuze laesies

Deze kunnen progressief meer uitgesproken worden naarmate de leeftijd toeneemt. Orale papillomen kunnen zich op verschillende locaties manifesteren, zoals de tong, gingiva en wangmucosa. Bij patiënten met PHTS worden papillomen vaak gezien op de dorsale zijde van de tong, waar ze een geplaveid uiterlijk kunnen vertonen (Schei-Andersen et al., 2024). Deze orale kenmerken, waaronder ook een hoog palatum, kunnen belangrijke aanwijzingen bieden voor de vroegtijdige herkenning van PHTS.

Over de relatie tussen PHTS en parodontitis is slechts beperkt onderzoek beschikbaar. Parodontitis lijkt bij patiënten met PHTS ernstiger te verlopen in vergelijking met de algemene populatie. Dit kan worden verklaard door de rol van het PTEN-gen in celgroeiregulatie, apoptose en ontstekingsprocessen. PTEN-mutaties kunnen leiden tot een disbalans in de immuunrespons, wat resulteert in een verhoogde vatbaarheid voor infecties en een verstoorde wondgenezing. Bovendien kunnen systemische ontstekingsprocessen die vaak bij PHTS voorkomen, bijdragen aan het parodontaal aanhechtingsverlies (Perić et al., 2018).

Er is geen behandeling voor het Cowden syndroom dat leidt tot genezing. Hoewel de orale mucosa en gingivale overgroei op zich geen intrinsieke morbiditeit met zich meebrengt, kan het de mondgezondheid aanzienlijk beïnvloeden. Mondzorgverleners zouden daarom wel de orale laesies aan kunnen pakken om een goede mondverzorging te bevorderen. Ook moeten patiënten geïnformeerd worden over de mogelijke ontwikkeling van interne hamartomen naar maligniteiten. Het belang van regelmatige (periodieke) follow-ups bij specialisten gedurende hun leven moet benadrukt worden.

Zoals eerder geschreven spelen mondzorgverleners een belangrijke rol bij de diagnose en behandeling van orale slijmvliesafwijkingen en gingivale hypertrofie. Het is van belang om plaque gerelateerde laesies van de gingiva (die worden gekenmerkt door roodheid, gevoeligheid en bloeding in de aanwezigheid van biofilm) te kunnen onderscheiden van niet-plaque gerelateerde laesies. Plaque gerelateerde zwellingen komen meestal voor in de marginale gingiva en verbeteren na verwijdering van de biofilm. Daarentegen vertonen niet-plaque gerelateerde laesies vaak geen tekenen van roodheid of zwelling, zelfs niet bij een ontoereikende mondhygiëne. Dergelijke laesies kunnen in de gehele mondholte aanwezig zijn, waaronder de tong en palatinale mucosa.

Terug naar onze casus

Bij deze patiënt werd initiële parodontale behandeling uitgevoerd, bestaande uit uitgebreide supra- en subgingivale gebitsreiniging en mondhygiëne instructie. Bij de evaluatie was significante verbetering in de algehele parodontale conditie waar te nemen. Klinisch was sprake van fraaie reductie van de pocketen en een sterke daling van de bloedingsneiging na sonderen. Wel bleek sprake van een exacerbatie van de PHTS. Dit uitte zich onder andere in een toename van de gingivahyperplasie, met name ter plaatse van de papillen in het derde kwadrant. Ook was sprake van een toename in de grootte van de hamartomen in de wangmucosa. Dergelijke opvlammingen kunnen periodiek voorkomen en uitgelokt worden door verschillende factoren, waaronder het weer. Omwille van de verhoogde gevoeligheid voor parodontale ontsteking, werd een strikt nazorgprotocol met drie-maandelijks interval geadviseerd.

Conclusie

Patiënten met PHTS hebben een verhoogde vatbaarheid voor ontstekingen en een verstoorde wondgenezing, waardoor strikte nazorg en regelmatige controle van groot belang zijn. Mondzorgverleners moeten waakzaam zijn voor signalen van parodontale problematiek en infectie. Bij chirurgische ingrepen, zoals extracties of implantaatplaatsing, is het belangrijk om rekening te houden met de vertraagde genezing en verhoogde risico's op postoperatieve complicaties. De belangrijkste implicatie van het Cowden syndroom en PHTS is het verhoogde risico op maligniteiten, tot het punt dat de ontwikkeling van maligniteiten onderdeel uitmaakt van de diagnostische criteria. Dit risico vereist een levenslange strikte controle voor secundaire oncologische preventie. Een gestructureerd nazorgprotocol en multidisciplinaire samenwerking zijn hierin de sleutelwoorden. **d**

De auteur

Moad Alami uit de Paro Praktijk Utrecht

Referenties

De literatuurlijst is op te vragen bij de redactie en in te zien bij het artikel online op www.dentista-magazine.nl