

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Σύνδρομα υπεραύξησης, που οφείλονται σε διαταραχές του μονοπατιού PI3K/AKT/mTOR

Μ. Σπανού¹, Ε. Τσούτσου², Α. Ντινόπουλος³, Μ. Τζέτη⁴, Ι. Traeger-Συνοδινού⁴

¹Παιδίατρος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος Παιδονευρολογίας ΠΓΝ Αττικών, ²Παιδίατρος-Κλινική Γενετίστρια, Επιμελήτρια Β', ΜΜΑ ΓΝΑ Γ. Γεννηματάς, ³Καθηγητής Παιδονευρολογίας, Γ' Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝ Αττικών, ⁴Καθηγήτρια Γενετικής, Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής ΕΚΠΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα σύνδρομα υπεραύξησης, που οφείλονται σε διαταραχές στο μονοπάτι PI3K/AKT/mTOR, είναι μια νέα κατηγορία περιγραφείσων νόσων, οι οποίες παρουσιάζουν ενδιαφέρον ως προς τη φαινοτυπική τους ετερογένεια, την παθοφυσιολογία και τη θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Οφείλονται σε μεταλλάξεις γονιδίων οι οποίες είναι κυρίως σωματικές, (μωσαϊκισμός) και σπανιότερα γαμετικές, βρίσκονται, δηλαδή, σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού και ενδέχεται να έχουν κληρονομηθεί. Το μονοπάτι PI3K/AKT/mTOR είναι βασικό στην ομοίωση του κυττάρου, καθώς διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και την κυτταρική επιβίωση. Μεταλλάξεις στα κύρια γονίδια που το αποτελούν, *PIK3CA*, *PTEN*, *AKT1* και *mTOR*, προκαλούν κλινικά σύνδρομα με περιγεγραμμένους φαινοτύπους, όπως τα σύνδρομα PROS (*PIK3CA* σχετιζόμενα σύνδρομα υπεραύξησης), τα σύνδρομα PHTS (*PTEN* σχετιζόμενα με αμαρτώματα και νεοπλασίες σύνδρομα), με κυριότερο το σύνδρομο Cowden, το σύνδρομο του Πρωτέα και το σύνδρομο Smith-Kingsmore. Μεταλλάξεις σε άλλα γονίδια του μονοπατιού όπως *PIK3R2*, *AKT3* και *CCND2* προκαλούν σύνδρομα μεγαλεγκεφαλίας με αλληλοεπικαλυπόμενους φαινοτύπους. Κλινικά κριτήρια έχουν θεσπιστεί, ώστε να διευκολύνεται η διάγνωση των συνδρόμων και η κατάταξή τους. Βασικό στοιχείο των νοσημάτων αυτών είναι η παρουσία υπερτροφίας συγκεκριμένων σημείων του σώματος, που μπορεί να αφορούν οστά, μύες, αγγεία, λιπώδη ιστό ή/και συνδυασμό αυτών. Στις περιπτώσεις μωσαϊκισμού, η έκταση της βλάβης είναι ανάλογη με την περιοχή που έχει προσβληθεί και φέρει τη μετάλλαξη. Η ενεργοποίηση του μονοπατιού PI3K/AKT/mTOR έχει ως συνέπεια την αυξημένη επίπτωση νεοπλασιών. Η σοβαρότητα ορισμένων φαινοτύπων ώθησε στη θεραπευτική χρήση ειδικών αναστολέων του μονοπατιού, με καλά αποτελέσματα σε μεγάλο αριθμό ασθενών. Ασθενείς με σύνδρομα υπεραύξησης οφειλόμενα σε μεταλλάξεις του μονοπατιού PI3K/AKT/mTOR παρουσιάζουν ιδιαίτερη κλινική εικόνα. Η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι υποσχόμενη, με τη χρήση εκλεκτικών αναστολέων που δρουν στο μονοπάτι.

Λέξεις ευρετηρίου: PI3K/AKT/mTOR μονοπάτι, Σύνδρομα υπεραύξησης, PROS

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μονοπάτι PI3K/AKT/mTOR

Η ομοιόσταση του κυττάρου είναι ένας πολύπλοκος μηχανισμός στον οποίο συμμετέχει τεράστιος αριθμός μορίων, τα οποία αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους στέλνοντας ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια μηνύματα, διαμέσου μεμβρανικών, αλλά και υποδοχέων του κυτταροπλάσματος. Ένα σημαντικό μονοπάτι του μηχανισμού της ομοιόστασης είναι το PI3K/AKT/mTOR, με τα μόρια που το αποτελούν να έχουν ρυθμιστική δράση σε βασικές κυτταρικές λειτουργίες, όπως η επιβίωση του κυττάρου, η απόπτωση, η αγγειογένεση, η πρωτεϊνσύνθεση και ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός. Οι RTK (υποδοχείς τυροσινικής κινάσης) είναι υποδοχείς των κυτταρικών μεμβρανών και παίζουν ρόλο ρυθμιστών των σημαντικών κυτταρικών διαδικασιών που αναφέρθηκαν, με την επεξεργασία των ενδοκυττάρων και εξωκυττάρων σημάτων [1].

Η ρύθμιση του μονοπατιού PI3K/AKT/mTOR ελέγχεται από την έκφραση των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την κωδικοποίηση των πρωτεϊνών που το αποτελούν. Στην παρακάτω εικόνα βλέπουμε το εκτεταμένο μονοπάτι PI3K/AKT/mTOR και τα επιμέρους μονοπάτια σηματοδότησης, καθώς και τους κλινικούς φαινοτύπους που προκαλούνται στην περίπτωση διαταραχής των πρωτεϊνών που συμμετέχουν.

Οι φωσφατιδυλοσιτολ-3 κινάσες (phosphatidylinositol-3 kinases, PI3Ks) είναι οικογένεια λιπιδικών κινάσων που φωσφορυλιώνουν την 3-υδροξυομάδα της

φωσφατιδυλο-ινοσιτόλης (PIP). Το σύμπλεγμα PI3K αποτελείται από 2 υποομάδες, που κωδικοποιούνται από 2 διαφορετικά γονίδια, το *PIK3CA* κωδικοποιεί την p110α υποομάδα και το *PIK3R2* τη p85 ρυθμιστική υποομάδα. Η PI3K ενεργοποιεί την AKT κινάση σερίνης/θρεονίνης. Η ενεργοποίηση συμβαίνει διαμέσου της μετατροπής της διφωσφονικής φωσφατιδυλοσιτολ-4,5 (PIP2) σε τριφωσφονική (PIP3), η οποία οδηγεί στη φωσφορυλίωση της PKD1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1). Με τη σειρά της η PKD1 ενεργοποιεί την AKT, διαμέσου φωσφορυλίωσης. Οι κινάσες AKT (AKT1,2,3) παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αύξησης, ιδίως στον εγκέφαλο και τη νευροανάπτυξη. Η AKT ενεργοποιεί με τη σειρά της την πρωτεΐνη mTOR (Mammalian Target of Rapamycin), η οποία είναι πρωτεΐνη «κλειδί» στο μονοπάτι. Είναι μια κινάση σερίνης/θρεονίνης και περιλαμβάνει το σύμπλεγμα mTOR1 (mTORC1) και mTOR2 (mTORC2) που έχουν ρόλο την διατήρηση της κυτταρικής αύξησης και του πολλαπλασιασμού. Το mTORC1 είναι υπεύθυνο για όλες σχεδόν τις βασικές λειτουργίες του κυττάρου, όπως τη βιογένεση ριβοσωμάτων και λυσοσωμάτων, τη σύνθεση λιπιδίων και νουκλεοτιδίων, τη mRNA μετάφραση και την αυτοφαγία. Το mTORC2 έχει πιο ειδικό ρόλο στο μεταβολισμό λιπών και γλυκόζης [2].

Η πλήρης ενεργοποίηση του AKT συμπλέγματος, εξαρτάται και από τη φωσφορυλίωση του από το σύμπλεγμα mTORC2 προάγοντας πολλαπλά μονοπάτια κυτταρικού πολλαπλασιασμού, συμπεριλαμβανομένου της αναστολής του συμπλέγματος

TSC1/2, διαμέσου του mTORC1 μονοπατιού [3]. Η PTEN πρωτεΐνη (Phosphatase and Tensin Homolog) αποφωσφορυλιώνει την PIP3 σε PIP2 ρυθμίζοντας αρνητικά το μονοπάτι mTORC2. Η αποφωσφορυλίωση προκαλεί αναστολή του AKT με αποτέλεσμα να είναι αρνητικός ρυθμιστής του PI3K.

Διαταραχές στη δομή των πρωτεϊνών/μορίων που συμμετέχουν στο πολύπλοκο αυτό μονοπάτι οδηγούν σε αποδιοργάνωση και απορρύθμιση της ισορροπίας της λειτουργίας του κυττάρου με αποτέλεσμα καταστάσεις υπερβολικής αύξησης και πολλαπλασιασμού διαμέσου υπερβολικής και ανεξέλεγκτης σηματοδότησης. Ανάλογα με τη γονιδιακή βλάβη και τους ιστούς που προσβάλλονται έχουμε την ανάλογη κλινική εμφάνιση. Οι αλλαγές αυτές οφείλονται σε μεταλλάξεις στα κυριότερα γονίδια του μονοπατιού, που είναι τα γονίδια *PTEN*, *PIK3CA*, *AKT*, *PIK3R2* και *mTOR*. Παρακάτω θα περιγράψουμε ξεχωριστά τα κυριότερα γονίδια που συμμετέχουν στο μονοπάτι και που ευθύνονται για την εμφάνιση συνδρόμων υπεραύξησης.

***PTEN* γονίδιο**

Το γονίδιο *PTEN* είναι υπεύθυνο για το κλινικό φαινότυπο ομάδας νοσημάτων που ονομάζονται PTEN Σχετιζόμενα με Αμαρτώματα και Νεοπλασίες Σύνδρομο (PHTS-PTEN Hamartoma Tumour Syndrome). Οι καταστάσεις που οφείλονται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο *PTEN* αφορούν το σύνδρομο Cowden, το σύνδρομο Bannayan-Riley-Ruvalcaba, το οποίο έχει ενσωματωθεί πρόσφατα στο σύνδρομο Cowden, το PTEN

σχετιζόμενο σύνδρομο Πρωτέα και το «Πρωτέα-like» σύνδρομο. Υπάρχει, επίσης, η οντότητα Lhermitte-Duclos, που απαντάται στους ενήλικες με εμφάνιση δυοπλαστικού γαγγλιοκυττώματος παρεγκεφαλίδας, ενώ έχουν περιγραφεί περιπτώσεις ημιμεγαλεγκεφαλίας με ανεύρεση παθογόνου *PTEN* μετάλλαξης στη βιοψία εγκεφάλου. Μεταλλάξεις στο γονίδιο *PTEN* έχουν, επίσης, ανιχνευθεί σε ασθενείς με αυτισμό και μακροκεφαλία, αναγνωρίζοντάς την ως ξεχωριστή νόσο. Τέλος, έχουν ανιχνευθεί σε συμπαγείς όγκους του προστάτη αλλά και σε μηνιγγιώματα και γλοιώματα εγκεφάλου.

Οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου Cowden είναι ευρείες [4] και αφορούν την ανάπτυξη καλοηθών και κακοήθων όγκων, κυρίως σε μαστούς, θυρεοειδή και ενδομήτριο. Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1, για να γίνει λειτουργική διάγνωση σε έναν ασθενή θα πρέπει να τηρούνται ένας συνδυασμός μείζονων και ελάσσονων κριτηρίων.

Το σύνδρομο Cowden περιγράφηκε πρώτη φορά το 1967 και αρκετά χρόνια μετά, το 1997 ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις στο γονίδιο *PTEN* σε 4 οικογένειες με χαρακτηριστικά του συνδρόμου [5]. Τον ίδιο χρόνο μεταλλάξεις στο γονίδιο *PTEN* βρέθηκαν σε 19 ακόμη ασθενείς με κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Cowden [6] και τα επόμενα χρόνια σε ασθενείς που παρουσίαζαν μακροκεφαλία και διαταραχή αυτιστικού φάσματος [7,8].

Η νόσος Bannayan-Riley-Ruvalcaba έχει ενσωματωθεί στο σύνδρομο Cowden, καθώς

Αναθεωρημένα PTEN Σχετιζόμενα με Αμαρτώματα και Νεοπλασίες Σύνδρομα (PHTS) διαγνωστικά κριτήρια
<p>Λειτουργική διάγνωση σε ένα άτομο (ένα από τα ακόλουθα):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Τρία ή περισσότερα μείζονα κριτήρια, αλλά το ένα πρέπει να περιλαμβάνει μακροκεφαλία, Lhermitte-Duclos νόσο ή γαστρεντερικά αμαρτώματα Ή 2. Δύο μείζονα και τρία ελάσσονα κριτήρια
<p>Λειτουργική διάγνωση σε μια οικογένεια, στην οποία ένα άτομο πληρεί τα αναθεωρημένα κλινικά κριτήρια ή έχει PTEN μετάλλαξη:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Οποιαδήποτε δύο μείζονα κριτήρια με ή χωρίς ελάσσονα κριτήρια, Ή 2. Ένα μείζον και δύο ελάσσονα κριτήρια, Ή 3. Τρία ελάσσονα κριτήρια
ΜΕΙΖΟΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ
<ul style="list-style-type: none"> • Καρκίνος μαστού • Καρκίνος ενδομητρίου (επιθηλιακός) • Καρκίνος θυρεοειδούς (θηλωματώδης) • Γαστρεντερικά αμαρτώματα (συμπεριλαμβανομένου των γαγγλιονευρινωμάτων, αλλά αποκλείοντας υπερπλαστικούς πολύποδες) (≥ 3) • Lhermitte-Duclos νόσος, ενήλικη • Μακροκεφαλία ($\geq 97^{\text{η}}$ ΕΘ) • Υπερχρωματικές κηλίδες του πέους • Πολλαπλές βλεννοδερματικές βλάβες (οποιαδήποτε από τα παρακάτω): <ul style="list-style-type: none"> ○ Πολλαπλά τριχηλιμώματα ≥ 3, τουλάχιστον ένα αποδεδειγμένο με βιοψία ○ Υπερκεράτωση άκρων (≥ 3 παλαμιαίες/πτελματιαίες μυρμηκιδώδεις και/ή υπερκερατωτικές βλατίδες) ○ Βλεννοδερματικά νευρώματα ○ Στοματικά θηλώματα (ιδίως της γλώσσας και των ούλων), πολλαπλά (≥ 3) Ή αποδεδειγμένα με βιοψία, Ή διαγνωσμένα από δερματολόγο.
ΕΛΑΣΣΟΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ
<ul style="list-style-type: none"> • Διαταραχές αυτιστικού φάσματος • Καρκίνος παχέος εντέρου • Οισοφαγική γλυκογονική ακάνθωση (≥ 3) • Λιπώματα (≥ 3) • Νοητική Υστέρηση (Δείκτης Νοημοσύνης ≤ 75) • Καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων • Λιπωμάτωση όρχεων • Καρκίνος θυρεοειδούς (θηλώδης ή θηλακιδώδης παραλλαγή του θηλώδους) • Θυρεοειδική δομική βλάβη (αδένωμα, πολυοζώδης βρογχοκήλη) • Αγγειακές δυσπλασίες (συμπεριλαμβάνονται πολλαπλές ενδοκρανιακές φλεβικές αναπτυξιακές ανωμαλίες)

Πίνακας 1. Αναθεωρημένα PTEN Σχετιζόμενα με Αμαρτώματα και Νεοπλασίες Σύνδρομα (PHTS) διαγνωστικά κριτήρια. (Τροποποιημένο από Pilarski, R. PTEN hamartoma tumor syndrome: A clinical overview. Cancers (Basel). [11], (2019).

δημοσιεύθηκαν άρθρα με οικογένειες, τα άτομα των οποίων παρουσίαζαν φαινότυπους Cowden και Bannayan-Riley-Ruvalcaba

φέροντας την ίδια γαμετική μετάλλαξη στο γονίδιο *PTEN* [9,10].

Η εκδήλωση καρκίνου κατά τη διάρκεια της ζωής είναι αυξημένη στους ασθενείς με μεταλλάξεις *PTEN*, όπως φαίνεται στα ανωτέρω κριτήρια. Ο καρκίνος μαστού φθάνει έως το 85% και ακολουθούν ο καρκίνος νεφρού και θυρεοειδή (34 και 35% αντίστοιχα), και ακολουθεί του ενδομητρίου

(28%), του παχέος εντέρου (9%) και του δέρματος (μελάνωμα 6%).

Κατευθυντήριες οδηγίες για την παρακολούθηση των ασθενών με *PTEN* μεταλλάξεις, για την πρόιμη ανίχνευση των καρκίνων που αναφέρθηκαν [11] έχουν εκδοθεί και ανανεώνονται κάθε χρόνο.

Διαγνωστικά Κριτήρια PROS	
Απαιτούμενα: Παρουσία σωματικής μετάλλαξης <i>PIK3CA</i> * Συγγενής ή εμφάνιση στην πρώιμη παιδική ηλικία Υπεραύξηση σποραδική και μωσαϊκή Χαρακτηριστικά όπως περιγράφονται στο Α ή το Β	
A. Φάσμα (2 ή περισσότερα χαρακτηριστικά)**	B. Μεμονωμένα κριτήρια
<ol style="list-style-type: none"> 1. Υπεραύξηση (λιπώδης, μυϊκή, νεύρων, οστική) 2. Αγγειακές δυσπλασίες (Τριχοειδικές, φλεβικές, αρτηριοφλεβώδεις, λεμφικές) 3. Επιδερμικός σπίλος 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Μεγάλη μεμονωμένη λεμφική δυσπλασία 2. Μεμονωμένη μακροδακτυλία*** ή μεγάλοι άκρες πόδες/χείρες (διευρυμένα) 3. Κορμική λιπώδης υπεραιξηση 4. Ημιμεγαλεγκεφαλία (αμφοτερόπλευρη)/δυσπλαστική μεγαλεγκεφαλία/φλοϊκή δυσπλασία 5. Επιδερμικός σπίλος 6. Σμηγματορροϊκή κεράτωση 7. Καλοήθης λειχνοειδής κεράτωση
<p>* Αν δεν ανιχνευθεί μετάλλαξη, πιθανό PROS</p> <p>** Τυπικά εξελισσόμενα. Μπορεί να εκδηλώνονται ως σκολίωση (κύφωση), Υπεραύξηση άκρου, ΚΝΣ (Εκτοπία παρεγκεφαλιδικών σκελών, Chiari, Μεγαλεγκεφαλία, Μεγάλο μεσολόβιο, τοπική λιπώδης χαμηλή αύξηση με υπεραιξηση, διεισδυτική λιπωματώση, όγκος Wilms/ωοθηκικό κυσταδένωμα.</p> <p>*** Άλλοι όροι: Λιπωματώδης μακροδυστροφία, ινολιπωματώδη μακροδακτυλία και γιγαντισμό.</p>	

Πίνακας 2. Διαγνωστικά κριτήρια PROS. (Τροποποιημένο από Kerpller-Noreuil KM et al., 2015. *PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS): Diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet Part A* 167A:287–295.)

PIK3CA γονίδιο

Μεταλλάξεις στο γονίδιο *PIK3CA* οδηγούν σε ευρύ κλινικό φαινότυπο. Μετά από συνάντηση ειδικών ερευνητών το 2013, καθιερώθηκε ο όρος PROS (*PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum) και τέθηκαν διαγνωστικά κριτήρια (Πίνακας 2) για την

ανίχνευση των καταστάσεων αυτών [12]. Τα κριτήρια αυτά υποδιαιρούνται σε 2 υποκατηγορίες: Κατηγορία Α με ιδιαίτερο φάσμα μωσαϊκισμού που αφορά 2 ή περισσότερα από τα χαρακτηριστικά που παρατίθενται και την Κατηγορία Β με μεμονωμένο και ειδικό για κάποιον ιστό

χαρακτηριστικό. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν μόνο ένα χαρακτηριστικό από την κατηγορία B, αλλά οι εκδηλώσεις αυτές θα πρέπει να είναι συγγενείς ή να εμφανίζονται στην πρώιμη παιδική ηλικία.

ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ PROS

• **Σύνδρομο CLOVES** (Congenital Lipomatous asymmetric Overgrowth of the trunk with lymphatic, capillary, venous, and combined-type Vascular malformations, Epidermal nevi and Skeletal anomalies / Συγγενής λιπωματώδης ασύμμετρη υπεραύξηση του κορμού με λεμφικές, τριχοειδικές, φλεβικές και μικτού τύπου αγγειακές δυσπλασίες, επιδερμικοί σπίλοι και σκελετικές ανωμαλίες).

Το σύνδρομο CLOVES περιγράφηκε πρώτη φορά το 2007 [13] σε 7 ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει αρχικά τη διάγνωση του συνδρόμου Πρωτέα, χωρίς να πληρούν τα κριτήρια.

Οι ασθενείς με σύνδρομο CLOVES εμφανίζουν αιμαγγειώματα από τη νεογνική ηλικία σε ποσοστό 5-10%, τα οποία μπορεί να είναι οποιασδήποτε μορφής (τριχοειδικά, λεμφικά, φλεβικά, μικτά) και οποιασδήποτε εντόπισης. Η παρουσία αρτηριοφλεβώδους δυσπλασίας είναι μικρότερης πιθανότητας. Οι επιδερμικοί σπίλοι είναι από τα κυριότερα χαρακτηριστικά της νόσου και συνήθως τείνουν να αυξάνονται σε μέγεθος έως την ενήλικη ζωή και μένουν σταθερά στη συνέχεια. Παρουσιάζουν, επιπλέον, πολλαπλές κηλίδες με υπερκεράτωση και θηλωμάτωση που ακολουθούν τις γραμμές

του Blanscko. Η θωρακική λιπωματώδης υπερπλασία είναι επίσης χαρακτηριστική του συνδρόμου. Οι λιπωματώδεις μάζες στο θώρακα γειτνιάζουν ή καλύπτονται από αγγειακές δυσπλασίες. Οι μάζες είναι παρούσες από τη γέννηση, αλλά τείνουν να αυξάνονται σε μέγεθος και να επεκτείνονται στο εσωτερικό, οπίσθιο περιτόναιο, μεσοθωράκιο και ακόμη να παρεκτοπίζονται ιστούς, προκαλώντας παραμορφώσεις. Η συμμετοχή της σπονδυλικής στήλης με τη μορφή αρτηριοφλεβώδους δυσπλασίας ή δισχιδούς ράχης έχει αναφερθεί, καθώς και η περίπτωση πιεστικά φαινόμενα από παρακείμενες αγγειακές δυσπλασίες να προκαλούν πόνο και διαταραχή στην κίνηση. Όλα τα παραπάνω καθιστούν το σύνδρομο CLOVES από τα σοβαρότερα σύνδρομα υπεραύξησης PROS, που προκαλούν σοβαρές επιπλοκές και χρήζουν πολλαπλών παρεμβάσεων και χειρουργικών αποκαταστάσεων κατά τη διάρκεια της ζωής των ατόμων.

• **FAO-HHML** (Fibroadipose Overgrowth - HemiHyperplasia Multiple Lipomatosis / Ινολιπώδης Υπεραύξηση-Ημιυπερπλασία Πολλαπλή Λιπωμάτωση)

Το κύριο χαρακτηριστικό της Ινολιπώδους Υπεραύξησης είναι η τμηματική, εξελικτική υπεραύξηση του υποδόριου, μυϊκού και σπλαχνικού ινολιπώδους ιστού με συμμετοχή και των οστών. Η παρουσία ημιυπερπλασίας πολλαπλής λιπωμάτωσης χαρακτηρίζεται από ασύμμετρη υπεραύξηση με πολλαπλά υποδόρια λιπώματα και ημιυπερτροφία που ενδέχεται να είναι στατική ή εξελικτική.

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς αυτοί συχνά ελάμβαναν τη διάγνωση του συνδρόμου που μοιάζει με Πρωτέα (Proteus-

like), χωρίς να πληρούν τα κριτήρια [14] (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Ασθενείς με φαινότυπο FAO/HHML. Α. Ημιϋπερτροφία αριστερού κάτω άκρου και χαρακτηριστική εμφάνιση δακτύλων «δίκην βεντάλιας». Η ασθενής παρουσιάζει μακροδακτυλία 4ου και 5ου δακτύλου αριστερού ποδός καθώς και νευροδερματικά στίγματα (υπερμελαγχρωματικές και υπομελανωτικές κηλίδες) στο πάσχον άκρο. Β. Ασθενής με υπερτροφία δακτύλων δεξιού άνω άκρου με συνδακτυλία 3-4ου δακτύλου και μακροδακτυλία αριστερών 4-5ου δακτύλων. Η ασθενής παρουσιάζει λιπώματα στον κορμό. (Αρχείο Γ' Παιδιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ)

• **FAVA** (Fibroadipose Vascular Anomaly-Ινολιπώδης Αγγειακή Ανωμαλία)

Ο όρος FAVA έχει πρόσφατα αναφερθεί για να περιγράψει μια οντότητα αγγειακών ανωμαλιών που χαρακτηρίζεται από προσβολή των μυών, κυρίως κάτω άκρων (90%), πόνο (100%), περιορισμό της κίνησης (81%) και οίδημα (62%). Αναφέρονται ελάχιστα περιστατικά στον κόσμο (~20). Η χαρακτηριστική βλάβη αφορά σύμπλοκη μεσεγγυματική δυσπλασία (φλεβική δυσπλασία περιβαλλόμενη από εστιακό ή διάχυτο ινολιπώδη ιστό μέσα στο σκελετικό μυ). Πρόσφατες αναφορές επιβεβαιώνουν

μωσαϊκές μεταλλάξεις στο γονίδιο *PIK3CA* σε 8 ασθενείς με φαινότυπο FAVA [15].

• **ILM** (Isolated Lymphatic Malformation-Μεμονωμένες Λεμφικές Δυσπλασίες)

Οι ILM οφείλονται σε διαταραχή της λεμφαγγειογένεσης. Εμφανίζονται από τη γέννηση και εντοπίζονται κυρίως στον αυχένα και την κεφαλή (75%), προκαλώντας παραμορφώσεις και πιεστικά φαινόμενα, ανάλογα με το μέγεθός τους. Διακρίνονται σε μακροκυστικές (διάμετρος >2εκ),



Εικόνα 2. Ασθενείς με Συγγενή Μεμονωμένα Λεμφαγγειώματα - ILM. Α. Ασθενής με ευμεγέθες συγγενές λεμφαγγείωμα θωρακοτραχηλικής χώρας δεξιά. Β. Ασθενής με συγγενές λεμφαγγείωμα οπίσθιας θωρακικής χώρας με μικροκυστικά και μακροκυστικά στοιχεία, σε περίοδο άσηπτης φλεγμονής, όπου παρατηρείται διόγκωση της βλάβης και ερυθρότητα. Γ. Ασθενής με συγγενές λεμφαγγείωμα αριστεράς πλάγιας κοιλίας. Μικτό Λεμφαγγείωμα με υπεροχή των μικροκυστικών στοιχείων σε περίοδο άσηπτης φλεγμονής, με στοιχεία ερυθρότητας και άλγους στην ψηλάφηση. (Αρχείο Γ' Παιδιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ).

μικροκυστικές (διάμετρος <2εκ) και μικτές λεμφαγγειακές δυσπλασίες. Τα μακροκυστικά ILM ανταποκρίνονται καλύτερα στη θεραπεία και τις παρεμβάσεις, ενώ ένα ποσοστό 1-16% υποστρέφει αυτόματα. Στην Εικόνα 2 περιγράφονται 3 ασθενείς με ILM διαφορετικής εντόπισης.

• **Muscular HH** (Muscular Hemihyperplasia-Μυϊκή Ημιυπερπλασία)

Πρόκειται για υπερπλασία του μυϊκού ιστού, η οποία συναντάται συχνότερα στα άνω άκρα. Συνδυάζεται με μακροδακτυλία σε κάποιους ασθενείς. Είναι κυρίως ετερόπλευρη, αν και έχει περιγραφεί αμφοτερόπλευρη εντόπιση σε ασθενή από τη Σαουδική Αραβία που παρουσιάζει επιπλέον υποπλασία των δεικτών, όπως αναφέρεται παρακάτω [16].

• **Macrodactyly (Μακροδακτυλία)**

Ενδέχεται να παρουσιαστεί ως μεμονωμένο εύρημα, αν και συνήθως συμπεριλαμβάνεται στους πιο σοβαρούς φαινοτύπους του PROS, όπως FAO/HHML και CLOVES, αλλά και σε άλλα σύνδρομα υπεραύξησης, όπως το σύνδρομο του Πρωτέα. Μελέτη σε 24 ασθενείς με μεμονωμένη μακροδακτυλία, ανίχνευσε σωματικές μεταλλάξεις στο γονίδιο *PIK3CA* σε 20 ασθενείς, ενώ οι υπόλοιποι 4, που πληρούσαν τα κριτήρια του συνδρόμου Πρωτέα, έφεραν σωματικές μεταλλάξεις στο γονίδιο *AKT1* [17]. Δεκατέσσερις ασθενείς είχαν 2 δάκτυλα προσβεβλημένα, με τους 10 να συνδυάζουν μακροδακτυλία 2ου και 3ου δακτύλου. Πέντε ασθενείς παρουσίαζαν και συνδακτυλία η οποία εντοπιζόταν αποκλειστικά στο 2ο και 3ο δάκτυλο των κάτω άκρων.

Προτεινόμενα Διαγνωστικά κριτήρια MCAP	
ΜΕΙΖΟΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ (απαιτούνται 3)	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ (%)
Μακροκεφαλία	96
Τριχοειδικό αιμαγγείωμα	97
Υπεραύξηση/Ασυμμετρία	97
Νευροαπεικονιστικές μεταβολές: κοιλιομεγαλία (76%), Κοιλία διαφανούς διαφράγματος (71%), πρόπτωση αμυγδαλών (69%), εγκεφαλική και/ή παρεγκεφαλιδική ασυμμετρία (57%)	82
ΕΛΑΣΣΟΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ (απαιτούνται 2)	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ (%)
Αναπτυξιακή καθυστέρηση	85
Τριχοειδικό Αιμαγγείωμα προσώπου μέσης γραμμής	76
Νεογνική υποτονία	68
Συνδακτυλία ή πολυδακτυλία	63
Προπέτεια μετώπου	59
Διαταραχή συνδετικού ιστού (υπερελαστικότητα αρθρώσεων, δέρματος)	58
Υδροκέφαλος	50

Πίνακας 3. Προτεινόμενα Διαγνωστικά κριτήρια MCAP. (Τροποποιημένο από Martínez-Glez, V. et al. Macrocephaly-capillary malformation: Analysis of 13 patients and review of the diagnostic criteria. Am. J. Med. Genet. Part A 152 A, 3101–3106 (2010).

• **DMEG/HMEG** (Dysplastic Hemimegalencephaly / Hemimegalencephaly / Δυσπλαστική Ημιμεγαλεγκεφαλία / Ημιμεγαλεγκεφαλία)

Η DMEG συνδυάζει μεγαλεγκεφαλία (εγκεφαλική μάζα άνω των 2.5 σταθερών αποκλίσεων) με αμφοτερόπλευρη φλοιϊκή δυσπλασία, ορατή στη νευροαπεικόνιση. Στη HMEG η περίμετρος της κεφαλής δεν είναι αυξημένη συνήθως, καθώς το ένα ημισφαίριο είναι μεγαλύτερο, ενώ το άλλο είναι μικρότερο. Ενδέχεται να υπάρχουν ασυμμετρίες προσώπου. Οι ασθενείς παρουσιάζουν επιληψία, με φαρμακοανθεκτικότητα, ψυχοκινητική καθυστέρηση, κινητικές διαταραχές και γνωστική ανεπάρκεια. Στη νευροαπεικόνιση μπορεί να συνυπάρχει παχυγυρία, πολυμικρογυρία, καθώς και διαταραχές στη μυελίνωση. Ενδέχεται να υπάρχει προσβολή των υποφλοιωδών δομών (γέφυρας και

παρεγκεφαλιδας). Η κοιλιομεγαλία είναι συνηθισμένο εύρημα.

• **MCAP** (Megalencephaly Capillary malformation Polymicrogyria Syndrome- Σύνδρομο Μεγαλεγκεφαλίας τριχοειδικών Αιμαγγειωμάτων Πολυμικρογυρίας)

Περιγράφηκε πρώτη φορά σε 22 ασθενείς το 1997 ως Μακροκεφαλία, Συγγενές τηλεγγειεκτασικό μαρμαροειδές δέρμα (Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita) [18,19]. Επιπρόσθετα κλινικά χαρακτηριστικά ήταν η νευροαναπτυξιακή καθυστέρηση και η υποτονία, καθώς και η παρουσία αιμαγγειωμάτων στη μέση γραμμή του προσώπου. Άλλα χαρακτηριστικά που προστέθηκαν τα επόμενα χρόνια ήταν ο υδροκέφαλος, οι διαταραχές συνδετικού

ιστού, η μερική/ασύμμετρη υπεραύξηση και η συνδακτυλία/πολυδακτυλία [20]. Οι Wright και συνεργάτες το 2009 μελετώντας φωτογραφίες των 100 περίπου σε αριθμό γνωστών ασθενών έως τότε στη βιβλιογραφία, συμπέραναν ότι δεν προκύπτει ως σταθερό κλινικό εύρημα το μαρμαροειδές δέρμα αλλά το κύριο κοινό δερματικό στοιχείο ήταν τα τριχοειδικά αιμαγγειώματα που ήταν παρόντα σε όλες τις περιπτώσεις. Για το λόγο αυτό προχώρησαν στην αλλαγή του ονόματος, προτείνοντας παράλληλα αναλυτικά διαγνωστικά κριτήρια. Η ονομασία αρχικά ήταν M-CM (Megalencephaly-Capillary Malformation syndrome), όμως προτάθηκε η αλλαγή του σε MCAP η οποία και παρέμεινε [21]. Το 2010 ομάδα από την Ισπανία [22] περιέγραψε 13 νέους ασθενείς και πρότεινε απλοποιημένα διαγνωστικά κριτήρια που αναφέρονται στον Πίνακα 3.

• **FIL** (Facial Infiltrating Lipomatosis- Διεισδυτική Λιπωμάτωση Προσώπου)

Οι πρώτες περιγραφές ασθενών αναφέρονται τη δεκαετία 1980 [23,24]. Χαρακτηρίζεται από ημιπροσωπική υπεραύξηση μαλακών μορίων και οστών, πρόωμη ανάπτυξη οδόντων, μακροδοντία, ημι-μακρογλωσσία και νευρινώματα βλενογόννων. Ιστοπαθολογικά μη εγκυστωμένα, ώριμα λιποκύτταρα διεισδύουν σε παρακείμενους μυϊκούς ιστούς και ιστούς μαλακών μορίων [23]. Χειρουργικές παρεμβάσεις με γναθοχειρουργική και ωτορινολαρυγγολογική συμμετοχή είναι

απαραίτητες όταν υπάρχουν πιεστικά φαινόμενα που απειλούν τον αεραγωγό.

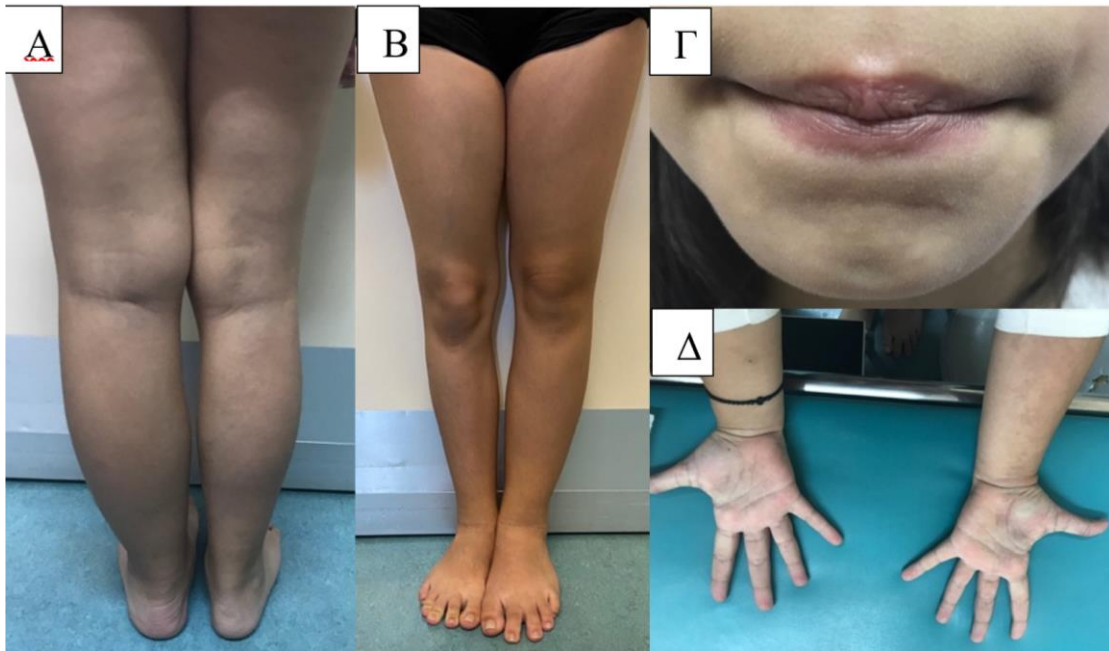
• **CLAPO** (Capillary malformation of the lower lip, Lymphatic malformation predominant on the face and neck, Asymmetry, and Partial/Generalized Overgrowth - Αιμαγγειώματα κάτω χείλους, Λεμφική δυσπλασία κυρίως προσώπου και αυχένα, Ασυμμετρία και Μερική ή Γενικευμένη Υπεραύξηση).

Το σύνδρομο CLAPO αναφέρθηκε το 2008 ως νέο σύνδρομο [25]. Παρουσιάστηκε ομάδα ασθενών (6 άτομα) που έφερε ως κοινά χαρακτηριστικά τα εξής:

1. Χαρακτηριστικό τριχοειδικό αιμαγγείωμα κάτω χείλους.
2. Λεμφική δυσπλασία προσώπου/λαιμού, με συχνή προσβολή της γλώσσας.
3. Ασυμμετρία προσώπου και άκρων και
4. Μερική/γενικευμένη ασυμμετρία.

Τα επόμενα χρόνια περιεγράφηκαν 2 ακόμη ασθενείς [26,27], και το 2018 [28] αναφέρθηκαν συνολικά 13 ασθενείς στους οποίους συμπεριλαμβάνονταν οι 6 προαναφερθέντες από το 2008. Σε όλους τους ασθενείς σταθερό εύρημα είναι το τριχοειδικό αιμαγγείωμα στο κάτω χείλος στη μέση γραμμή. Σε έναν ασθενή η βλάβη ήταν εσωτερικά στο βλενογόνο. Δώδεκα από 13 ασθενείς (97%) παρουσίαζαν λεμφική δυσπλασία η οποία αφορούσε το πρόσωπο και 8 από 13 ασθενείς παρουσίασαν από τη γέννηση μεικτή δυσπλασία στη γλώσσα (τριχοειδική/λεμφική/φλεβική) η οποία είχε εξελικτικό χαρακτήρα μέχρι την ενηλικίωση.

Στην εικόνα 3 φαίνονται τα χαρακτηριστικά της νόσου σε ασθενή της κλινικής μας.



Εικόνα 3. Ασθενής με σύνδρομο CLAPO. Α,Β. Υπερτροφία αριστερού κάτω άκρου, Γ. Επίπεδο αιμαγγείωμα κάτω χείλους, Δ. Αιμαγγειώματα στην έσω επιφάνεια του αριστερού άνω άκρου. (Αρχείο Γ' Παιδιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ)

• **EN** (Epidermal Nevi-Επιδερμικός Σπίλος)

Ενδέχεται να εμφανιστεί μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με άλλες καταστάσεις PROS. Παράγεται από τα κερατινοκύτταρα και δεν εξαλλάσσεται σε κακοήγη κύτταρα. Είναι εμφανής από τη γέννηση ή αναπτύσσεται νωρίς στην παιδική ηλικία.

• **SK, BLK** (Seborrheic Keratosis-Σμηγματορροϊκή Κεράτωση, Benign Lichenoid Keratosis-Καλοήθης Λειχηνοειδής Κεράτωση).

Η SK σε αντίθεση με τον EN, δεν παρατηρείται στη γέννηση και εμφανίζεται σπάνια σε νέους ανθρώπους. Ο επιπολασμός

αυξάνεται με την ηλικία και αναγνωρίζεται σε ποσοστό 80-100% σε υγιή άτομα άνω των 50 ετών. Εμφανίζονται ως σαφώς περιγεγραμμένες καφεοειδείς πλάκες με ανώμαλη επιφάνεια, κυρίως στην κεφαλή, τον αυχένα και τον κορμό. Ιστολογικά παρατηρείται ακάνθωση, θηλωμάτωση, ποικίλου βαθμού υπερκεράτωση και υπερμελάγχρωση [29].

Η BLK εμφανίζεται ως ήπια επηρμένη γκριζο-καφέ ή ερυθρο-καφέ κηλίδα ή πλάκα. Παρατηρείται κυρίως σε γυναίκες μετά την 5η δεκαετία ζωής και εντοπίζεται συνηθέστερα στην άνω περιοχή του κορμού και στις εξωτερικές επιφάνειες των άνω άκρων [30].

ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ *PIK3CA* ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟ PROS

Μεταλλάξεις στο γονίδιο *PIK3CA* ανιχνεύθηκαν αρχικά σε συμπαγείς όγκους [31]. Αυξημένη επίπτωση μεταλλάξεων στο γονίδιο *PIK3CA* παρουσιάζουν οι όγκοι του μαστού (>30%), του ενδομητρίου (>30%), της ουροδόχου κύστης (>20%), ο καρκίνος παχέος εντέρου (17%) και το καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου της κεφαλής και του τραχήλου (>15%) [32-34].

Το 2007 αποδείχθηκε η σύνδεση του *PIK3CA* με τις δερματικές βλάβες EN, SK. Πιο συγκεκριμένα, σε 9 από 33 ασθενείς με EN (27%) και σε 10 από 62 ασθενείς με SK (16%) ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις στο *PIK3CA* γονίδιο [29]. Στην περίπτωση της BLK, μεταλλάξεις στο γονίδιο *PIK3CA* ανιχνεύθηκαν σε 10 από 52 ασθενείς (19%) με μεμονωμένη τη συγκεκριμένη δερματική βλάβη [30].

Μελέτες που συνδέουν το γονίδιο *PIK3CA* με σύνδρομα υπεραύξησης δημοσιεύθηκαν το 2012 με την αναφορά 6 ασθενών με κλινικό φαινότυπο συνδρόμου CLOVES, στους οποίους ανιχνεύθηκαν 3 διαφορετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο {c.3140A>G(p.His1047Arg), c.1624G>A(p.Glu542Lys) και c.1258T>C(p.Cys420Arg)}, με ποσοστό μωσαϊκισμού 3-30% σε ιστό που έφερε βλάβη. Τον ίδιο χρόνο συνδέθηκε ο φαινότυπος FAO με το γονίδιο *PIK3CA* αφού ανιχνεύθηκαν σε 10 ασθενείς με τμηματική υπεραύξηση άκρων 2 συγκεκριμένες μεταλλάξεις. Συγκεκριμένα οι 8 είχαν τη μετάλλαξη p.His1047Arg και 2 ασθενείς τη μετάλλαξη p.His1047Leu [35].

Σε 20 ασθενείς με ημιμεγαλεγκεφαλία έγινε εξέταση με έλεγχο γονιδίων του μονοπατιού PI3K/AKT/mTOR σε πάσχοντα ιστό, που ελήφθη κατά τη διάρκεια χειρουργείου επιληψίας (ημισφαιρεκτομής) και ανευρέθηκαν σε 6 ασθενείς (30%) μεταλλάξεις στα γονίδια *PIK3CA*, *AKT3* και *mTOR* [36]. Πιο συγκεκριμένα σε 4 ασθενείς βρέθηκε η ίδια μετάλλαξη c.1633G>A(p.Glu545Lys) στο γονίδιο *PIK3CA*.

Μεταλλάξεις αναγνωρίστηκαν στο *PIK3CA* γονίδιο σε 24 ασθενείς με φαινότυπο MCAP. Οι μεταλλάξεις ήταν μωσαϊκές σε δείγμα ιστού (ποσοστό 1-48%), εκτός από την περίπτωση 2 ασθενών που βρέθηκαν στο αίμα [37]. Δε συσχετίστηκαν μεταλλάξεις “hotspot”, αφού μόνο σε 1 περίπτωση βρέθηκε η “hotspot” μετάλλαξη c.1633G>A (p.Glu545Lys) που συναντάται σε καρκίνο συμπαγών οργάνων. Το 2020 ομάδα από την Κορέα παρουσίασε 12 επιπλέον ασθενείς με MCAP και μωσαϊκές μεταλλάξεις στο γονίδιο *PIK3CA*. Οι 4 από αυτούς παρουσίασαν την αλλαγή c.2740G>A(p.Gly914Arg), η οποία είχε ήδη περιγραφεί σε 4 ασθενείς της προηγούμενης ομάδας [37].

Στην περίπτωση της FIL με την υπόθεση του μωσαϊκισμού, ομάδα από τη Βοστώνη το 2015 [38], έλεγξε δερματικό ιστό σε 6 ασθενείς με πάνελ γονιδίων που ευθύνονται για διαταραχές στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (26 γονίδια). Σε 4 ασθενείς ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις στο *PIK3CA* γονίδιο.

Η ίδια ομάδα μελέτησε 79 ασθενείς με σύνδρομα υπεραύξησης, από τους οποίους 17 είχαν ILM, 21 KT-S, 8 Fibroadipose Vascular Anomaly (FAVA) και 33 CLOVES. Τα

ποσοστά ανεύρεσης παθογόνων μεταλλάξεων στο *PIK3CA* γονίδιο ήταν υψηλά, αντίστοιχα 16/17 (ILM), 19/21 (KTS), 5/8 (FAVA) και 31/33 (CLOVES). Πέντε συγκεκριμένες μεταλλάξεις ήταν υπεύθυνες για το 80% των περιπτώσεων.

Πιο συγκεκριμένα στις περιπτώσεις των ILM βρέθηκαν σε μια μελέτη 81 ασθενών (με 271 δείγματα ιστών) παθογόνες μεταλλάξεις στο γονίδιο *PIK3CA* σε 69 ασθενείς, ποσοστό 79%. [39]. Ανευρέθηκαν 3 μεταλλάξεις σε μεγαλύτερο βαθμό, συγκεκριμένα σε 58/64 ασθενείς (hotspot mutations), p.His1047Arg(c.3140A>G), p.Glu545Lys(c.1633A>G) και p.Glu542Lys(c.1624G>A). Το σημαντικό που τόνισαν οι συγγραφείς είναι να ληφθούν πολλά δείγματα ιστού, δερματικού και λεμφαγγειακού υγρού, καθώς οι ασθενείς με λιγότερα από 2 δείγματα ήταν 94% αρνητικοί στο γενετικό έλεγχο. Η σημασία λήψης λεμφαγγειακού υγρού τονίστηκε, επίσης, από Γερμανούς ειδικούς [40], οι οποίοι μελετώντας ταυτόχρονα ινοβλάστες δέρματος και λεμφικά ενδοθηλιακά κύτταρα (LEC) σε 6 ασθενείς με λεμφικές δυσπλασίες, βρήκαν 4 μεταλλάξεις μόνο στο δείγμα των LEC. Ο συνδυασμός των δύο δειγμάτων θεωρείται το καλύτερο υλικό.

Στη σπανιότερη περίπτωση της μυϊκής ημιυπερπλασίας (Muscular HH) εμφανίζεται ετερόπλευρα, αν και έχει περιγραφεί αμφοτερόπλευρη εντόπιση σε ασθενή από τη Σαουδική Αραβία που παρουσιάζει επιπλέον υποπλασία των δεικτών. Στη χώρα αυτή έχει αναφερθεί ο συνδυασμός αυτός σε 4 ασθενείς ήδη με σωματικές μεταλλάξεις στο γονίδιο *PIK3CA* [16]. Επιπλέον μελέτη από τη

Σουηδία αναγνώρισε τις μεταλλάξεις p.His1047Arg(c.3140A>G) και p.Glu542Lys(c.1624G>A) στο ίδιο γονίδιο σε 2 ασθενείς με μυϊκή υπερπλασία άνω άκρου που οφειλόταν σε έκτοπη μυϊκή ανάπτυξη [41].

Με την περιγραφή των ασθενών με σύνδρομο CLAPO και την υπόθεση του μωσαϊκισμού και της διαταραχής στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό έγινε έλεγχος σε πάσχοντα σωματικό ιστό σε 9 ασθενείς, στους οποίους στους 6 (66%) ανιχνεύθηκε μετάλλαξη στο γονίδιο *PIK3CA* σε ποσοστό 1.26 έως 16% [42].

Γαμετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο *PIK3CA* έχουν ανιχνευθεί σε ασθενείς με κλινική εικόνα συνδρόμου Cowden [43]. Συγκεκριμένα από 91 ασθενείς με αρνητικό γενετικό έλεγχο για το γονίδιο *PTEN*, βρέθηκαν 8 άτομα με μεταλλάξεις στο *PIK3CA* γονίδιο (8.8%). Έχει αναγνωρισθεί ως διαφορετική νόσος, με προδιάθεση στα αμαρτώματα, με το όνομα σύνδρομο Cowden 5.

mTOR γονίδιο

Το γονίδιο mTOR ανιχνεύθηκε σε εγκεφαλικό ιστό σε περιπτώσεις ημιμεγαλεγκεφαλίας και φλοϊκής δυσπλασίας τύπου II σε ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία που υπεβλήθησαν σε χειρουργείο επιληψίας [36,44]. Το 2013 περιγράφηκε μια ασθενής με μακροκεφαλία και φαρμακοανθεκτική επιληψία, που παρουσίαζε βαριά νευρολογική εικόνα με υποτονία και διαταραχές σίτισης. Εμφάνιζε, επίσης, ιδιομορφίες με προπέτεια μετώπου, κατιούσες

βλεφαρικές σχισμές και υποπλασία μέσης γραμμής προσώπου. Στην ασθενή, μετά θάνατον (από αναπνευστική ανεπάρκεια σε έδαφος RSV πνευμονιτίδας), ανιχνεύθηκε στο αίμα μετάλλαξη στο γονίδιο *mTOR* [45]. Αναφορές τα επόμενα χρόνια σε ασθενείς με παρόμοια χαρακτηριστικά και μεταλλάξεις στο γονίδιο *mTOR*, οδήγησαν στο σύνδρομο MINDS (Microcephaly Intellectual disability Neurodevelopmental Delay Small thorax syndrome), που στη συνέχεια ονομάστηκε Smith-Kingsmore σύνδρομο [46]. Κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου αυτού είναι η μακροκεφαλία, η προπέτεια μετώπου και το ψηλό μέτωπο, υπερτελορισμός, κατιούσες βλεφαρικές σχισμές, επιληψία και διανοητική υστέρηση. Επίσης, οι ασθενείς παρουσιάζουν στενό θώρακα και σκελετικές ανωμαλίες. Χαρακτηριστικές είναι οι νευροαπεικονιστικές βλάβες που αφορούν πέραν της μεγαλεγκεφαλίας, την υποπλασία μεσολοβίου και μεσεγκεφάλου, την πολυμικρογυρία στην περιοχή του Sylvius και την κοιλιομεγαλία.

Το 2018 αναφέρθηκε η συνύπαρξη αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου σε ασθενή με σύνδρομο Smith-Kingsmore και η πιθανή συσχέτιση του *mTOR* και στους 2 φαινοτύπους [42].

AKT γονίδια

Στην κατηγορία των γονιδίων αυτών συμπεριλαμβάνονται τα γονίδια *AKT1*, *AKT2* και *AKT3*. Το γονίδιο *AKT1* εκφράζεται στους περισσότερους ιστούς, το γονίδιο *AKT2* εκφράζεται περισσότερο στους μύες και στα

κύτταρα του λιπώδους ιστού, ενώ το γονίδιο *AKT3* κυρίως στον εγκέφαλο και τους όρχεις.

AKT1 γονίδιο

Το γονίδιο *AKT1* ευθύνεται για το σύνδρομο του Πρωτέα (Proteus Syndrome), το οποίο χαρακτηρίζεται από ασύμμετρη αύξηση στα σημεία προσβεβλημένων ιστών με αποτέλεσμα την εμφάνιση έντονων δυσμορφιών και παραμορφώσεων. Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου, το 2011 οι Linhurst και συνεργάτες, ανίχνευσαν σε 26 από 29 ασθενείς με κλινική διάγνωση συνδρόμου Πρωτέα την ίδια σωματική μετάλλαξη στο γονίδιο *AKT1*, (c.49G→A, p.Glu17Lys), σε ποσοστό μωσαϊκισμού 1-50%. Πρόσφατα δεδομένα αναφέρουν τη μετάλλαξη αυτή σε 33 συνολικά άτομα [47]. Δεν έχει βρεθεί άλλη μετάλλαξη στο γονίδιο *AKT1* που να σχετίζεται με το φαινότυπο του συνδρόμου του Πρωτέα.

Τα σημεία του σώματος που προσβάλλονται συνηθέστερα αφορούν τα οστά, το δέρμα, το λιπώδη ιστό καθώς και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Το σύνδρομο αυτό πήρε το όνομά του από τον Έλληνα θεό Πρωτέα, ο οποίος μπορούσε να αλλάζει τη μορφή του με τη θέλησή του. Η επίπτωσή του είναι μικρότερη από 1/1.000.000. Εμφανίζεται κατεξοχήν μετά τη γέννηση, στην ηλικία μεταξύ των 6 και 18 μηνών με ασύμμετρη αύξηση των περιοχών που εμπλέκονται. Για τη διάγνωσή του θα πρέπει να πληρούνται όλα τα γενικά κριτήρια και από τα ειδικά κριτήρια οι εξής 3 περιπτώσεις:

Διαγνωστικά κριτήρια συνδρόμου Πρωτέα	
ΓΕΝΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ	
• Σποραδική εμφάνιση	• Κατανομή βλαβών μωσαϊκού
• Εξελικτική πορεία	
ΕΙΔΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ	
Κατηγορία A:	Λοβώδεις σπίλοι συνδετικού ιστού (CCTN)
Κατηγορία B	<ul style="list-style-type: none"> • Γραμμικοί επιδερμικοί σπίλοι • Ασύμμετρη, δυσανάλογη υπεραύξηση (≥ 1 από τα ακόλουθα) <ul style="list-style-type: none"> ○ Άκρα ○ Υπερόστωση κρανίου ○ Υπερόστωση έξω ακουστικού πόρου ○ Μεγαλοσπονδυλοδυσπλασία ○ Σπλάχνα (σπλήνας/θύμος) • Ειδικοί όγκοι με εμφάνιση πριν τη 2^η δεκαετία ζωής (ένα από τα ακόλουθα) Αμφοτερόπλευρο κυσταδένωμα ωοθηκών Μονομορφικό αδένωμα παρωτίδας
Κατηγορία C	<ul style="list-style-type: none"> • Απορρυθμιζόμενος λιπώδης ιστός (ένα από τα ακόλουθα) <ul style="list-style-type: none"> ○ Λιπωματώδης υπεραύξηση ○ Τοπική λιποατροφία • Αγγειακές δυσπλασίες (ένα από τα ακόλουθα) <ul style="list-style-type: none"> ○ Τριχοειδική δυσπλασία ○ Φλεβική δυσπλασία ○ Λεμφική δυσπλασία • Πνευμονική κυστική εκφύλιση • Φαινότυπος προσώπου (όλα από τα ακόλουθα) <ul style="list-style-type: none"> ○ Δολιχοκεφαλία ○ Επιμηκυσμένο προσωπίο ○ Κατιούσες βλεφαρικές σχισμές +/-βλεφαρόπτωση ○ Ευρείς ή ανεστραμμένοι ρύθωνες ○ Ανοιχτό στόμα σε ηρεμία

Πίνακας 4. Διαγνωστικά κριτήρια συνδρόμου Πρωτέα. (Τροποποιημένο από Biesecker, L. The challenges of Proteus syndrome: Diagnosis and management. Eur. J. Hum. Genet. 14, 1151-1157 (2006).

- Ένα από την κατηγορία A, ή
- Δύο από την κατηγορία B, ή
- Τρία από την κατηγορία C [48]
(Πίνακας 4)

Το χαρακτηριστικό των ασθενών με σύνδρομο Πρωτέα είναι η εξελισσόμενη πορεία των βλαβών, οι οποίες οδηγούν σε παραμορφώσεις και σοβαρές επιπλοκές. Η μακροδακτυλία είναι κοινό σύμπτωμα με παραμορφώσεις των φαλάγγων. Η δερματική βλάβη που είναι το σήμα κατατεθέν της νόσου είναι ο λοβώδης σπίλος του συνδετικού ιστού,

με χαρακτηριστική ελίκωση και πάχυνση του δέρματος, που μοιάζει με τις έλικες του εγκεφάλου (Cerebriform Connective Tissue Nevus-CCTN). Αξίζει να αναφερθεί η περίπτωση του ανθρώπου «ελέφαντα», του Joseph Merrick, ο οποίος γεννήθηκε το 1864 στην Αγγλία και το 1909 είχε λάβει αρχικά τη διάγνωση της Νευροϊνωμάτωσης τύπου 1. Η κλινική του εικόνα χαρακτηριζόταν από μακροκεφαλία, υπερόστωση κρανίου, υπερτροφία μακρών οστών και πελματιαία υπερπλασία, η οποία όπως διαπιστώνεται από καλούπι που ελήφθη από το κάτω άκρο του παρουσίαζε τη χαρακτηριστική μορφή CCTN,

λαμβάνοντας πρόσφατα τη διάγνωση του συνδρόμου του Πρωτέα [49].

Γαμετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο *AKT1* έχουν ανιχνευθεί σε 2 ασθενείς με φαινότυπο Cowden, οι οποίοι είχαν αρνητικό έλεγχο *PTEN* και έχει αναγνωρισθεί ως σύνδρομο Cowden 6 [42]. Στις περιπτώσεις αυτές, ανιχνεύθηκαν 2 διαφορετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο *AKT1*, c.73C>T,(p.Arg25Cys) και c.1303A>C,(p.Thr435Pro).

AKT2 γονίδιο

Το γονίδιο *AKT2* συνδέεται με μια κατάσταση που προκαλεί υποϊνσουλιναϊμική υπογλυκαιμία με ημιπερτροφία καθώς και με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Στην πρώτη περίπτωση, η ημιπερτροφία εμφανίζεται αποκλειστικά στην αριστερή πλευρά του σώματος και του προσώπου. Επιπλέον χαρακτηριστικά είναι η γυναικομαστία και η κορμική παχυσαρκία, καθώς και οι σπασμοί που σχετίζονται με υπογλυκαιμικά επεισόδια. Η υπογλυκαιμία εμφανίζεται με χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης και χαμηλά επίπεδα κετονικών σωμάτων στον ορό.

AKT3 γονίδιο

Το γονίδιο *AKT3* ευθύνεται για τη νόσο MPPH2 (Megalencephaly-Polymicrogyria-Polydactyly-Hydrocephalus Syndrome type 2) «Σύνδρομο Μεγαλεγκεφαλίας-πολυμικρογυρίας-πολυδακτυλίας-υδροκεφάλου τύπου 2». Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν χαρακτηριστική μεγαλεγκεφαλία με την περίμετρο κεφαλής

(ΠΚ) γέννησης να κυμαίνεται από φυσιολογική έως +6SD και μέση ΠΚ στη συνέχεια της ζωής να κυμαίνεται από +3SD έως +10SD. Η μεγαλεγκεφαλία συνοδεύεται από βλάβες φαιάς ουσίας με πολυμικρογυρία αλλά και κοιλιομεγαλία που στο 50% των ασθενών συμπεριλαμβάνει υδροκέφαλο. Έχει, επίσης, παρατηρηθεί λεπτή διαμόρφωση του μεσολοβίου. Έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις ημιμεγαλεγκεφαλίας. Η νευρολογική εικόνα των ασθενών συμπληρώνεται από σοβαρή προσωπογλωσσική δυσλειτουργία σε συνδυασμό με επιληψία και γνωστική ανεπάρκεια (ήπια έως σοβαρή νοητική υστέρηση). Η πολυδακτυλία είναι συνηθέστερα μεταξονικής εντόπισης σε άνω και κάτω άκρα.

PIK3R2 γονίδιο

Μεταλλάξεις στο γονίδιο *PIK3R2* προκαλούν τη νόσο MPPH1 (Megalencephaly-Polymicrogyria-Polydactyly-Hydrocephalus Syndrome type 1), «Σύνδρομο Μεγαλεγκεφαλίας-πολυμικρογυρίας-πολυδακτυλίας-υδροκεφάλου τύπου 1». Οι ασθενείς παρουσιάζουν βαριά, διάχυτη υποτονία, μεγαλεγκεφαλία, καθώς και άλλες διαταραχές στη διάπλαση του εγκεφάλου, όπως διαταραχές μεσολοβίου (λεπτό ή παχύ), πολυμικρογυρία, παχυγυρία, διεύρυνση των κοιλιών και ενίοτε παρουσία υδροκεφάλου. Επιπλέον, παρατηρείται βαριά γνωστική ανεπάρκεια, επιληψία και απουσία λόγου. Άλλα χαρακτηριστικά του συνδρόμου αποτελούν οι συγγενείς καρδιοπάθειες, οι διαταραχές στους οφθαλμούς (ωχρότητα

ΓΟΝΙΔΙΟ	ΝΟΣΟΣ	OMIM #	ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ	
			Γαμετικής σειράς	Μωσαϊκή -σμός
PTEN	PHTS Σύνδρομο Cowden 1/Σύνδρομο Bannayan-Riley-Ruvalcaba/Lhermitte-Duclos	158350	√	
	Σύνδρομο Πρωτέα-like			√
	Σύνδρομο Μακροκεφαλίας/Αυτισμού	605309	√	
PIK3CA	PROS Σύνδρομο CLAPO	613089		√
	Σύνδρομο CLOVES	612918		√
	FAO-HHML			√
	ILM			√
	Muscular HH			√
	EN	162900		√
	SK, BLK	182000		
	Macroductyly	155500		√
	DMEG/HMEG			√
	MCAP	602501	√	√
	FIL			√
	Σύνδρομο Cowden 5	615108	√	
AKT1	Σύνδρομο Πρωτέα	176920		√
	Σύνδρομο Cowden 6	615109	√	
AKT2	Υποίνσουλιναιμική υπογλυκαιμία με ημιϋπερτροφία	240900	√	
AKT3	Σύνδρομο MPPH2	615937	√	
	Ημι/μεγαλεγκεφαλία			√
PIK3R2	Σύνδρομο MPPH1	603387	√	√
mTOR	Σύνδρομο Smith-Kingsmore	616638	√	
	Μεγαλεγκεφαλία (Φλοιϊκή δυσπλασία τύπου II)	(607341)		√
CCND2	Σύνδρομο MPPH3	615938	√	

Πίνακας 5. Γονίδια που σχετίζονται με την εκδήλωση συνδρόμων υπεραύξησης του μονοπατιού PI3K/AKT/mTOR. (PHTS-PTEN Hamartoma Tumour Syndrome, CLAPO-Capillary malformation of the lower lip, Lymphatic malformation predominant on the face and neck, Asymmetry, and Partial/Generalized Overgrowth, Σύνδρομο CLOVES-Congenital Lipomatous asymmetric Overgrowth of the trunk with lymphatic, capillary, venous, and combined-type Vascular malformations, Epidermal nevi and Skeletal anomalies, FAO-HHML-Fibroadipose Overgrowth-HemiHyperplasia Multiple Lipomatosis, ILM-Isolated Lymphatic Malformation, Muscular HH-Muscular Hemihyperplasia, EN-Epidermal Nevi, SK-Seborrheic Keratosis, BLK-Benign Lichenoid Keratosis, DMEG/HMEG-Dysplastic Hemimegalencephaly/Hemimegalencephaly, MCAP-Megalencephaly Capillary malformation Polymicrogyria Syndrome, FIL-Facial Infiltrating Lipomatosis, MPPH1,2,3 (Megalencephaly-Polymicrogyria-Polydactyly-Hydrocephalus Syndrome type 1,2,3).)

οπτικών νεύρων, τύφλωση, βλεφαρόπτωση), καθώς και σκελετικές ανωμαλίες (μεταξονική πολυδακτυλία, συγκάμψεις γονάτων και σκολίωση). Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν προπέτεια μετώπου, έντονο φίλτρο και χαμηλή βάση ρινός [50].

CCND2 γονίδιο

Μεταλλάξεις στο γονίδιο *CCND2* βρέθηκαν στο αίμα ασθενών με μεγαλεγκεφαλία και αρνητικό έλεγχο των παραπάνω γονιδίων [21]. Το γονίδιο *CCND2* κωδικοποιεί την κυκλίνη D2. Μεταλλάξεις του γονιδίου προκαλούν παθολογική σταθεροποίηση της κυκλίνης D2, η οποία έχει παρατηρηθεί και σε μεταλλάξεις *PIK3CA* και *AKT3* και θεωρείται βασικό αίτιο της μεγαλεγκεφαλίας.

Ο φαινότυπος της νόσου MPPH3 (Megalencephaly-Polymicrogyria-Polydactyly-Hydrocephalus Syndrome type 3 / «Σύνδρομο Μεγαλεγκεφαλίας-πολυμικρογυρίας-πολυδακτυλίας-υδροκεφάλου τύπου 3») είναι παρόμοιος με τους προαναφερθέντες, με μακροκεφαλία (έως +7.5SD), προέχον μέτωπο, σοβαρή ψυχοκινητική καθυστέρηση, απουσία λόγου,

κοιλιομεγαλία, υδροκέφαλο και πολυδακτυλία μεταξονικού τύπου, η οποία φαίνεται να είναι συχνότερη από τις περιπτώσεις MPPH1 και MPPH2.

Στον Πίνακα 5 κατατάσσονται τα γονίδια που συμμετέχουν στο μονοπάτι PI3K/AKT/mTOR, οι φαινότυποι που προκαλούν και ο τρόπος κληρονομιάς τους.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Το μονοπάτι PI3K/AKT/mTOR αποτελεί πολύπλοκο, αλλά συνάμα ενδιαφέρον σύμπλεγμα σηματοδότησης. Μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες που το αποτελούν, προκαλούν ποικίλους κλινικούς φαινοτύπους, ενώ η κληρονομία διαμέσου του μωσαϊκισμού, έχει σαν αποτέλεσμα ευρείς και διαφορετικούς φαινοτύπους. Η πρόιμη υποψία και διάγνωση είναι σημαντική, καθώς μπορούν να αντιμετωπιστούν με αναστολείς του μονοπατιού PI3K/AKT/mTOR.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*. 2010 Jun 25;141(7):1117-34.
2. Sabatini DM. Twenty-five years of mTOR: Uncovering the link from nutrients to growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Nov 7;114(45):11818-11825.
3. Akgumus G, Chang F, Li MM. Overgrowth Syndromes Caused by Somatic Variants in the Phosphatidylinositol 3-Kinase/AKT/Mammalian Target of Rapamycin Pathway. *J Mol Diagn*. 2017 Jul;19(4):487-497.
4. Merks JH, de Vries LS, Zhou XP, Nikkels P, Barth PG, Eng C, et al. PTEN hamartoma tumour syndrome: variability of an entity. *J Med Genet*. 2003 Oct;40(10):e111.
5. Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PL, Wang SI, Zheng Z, et al. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet*. 1997 May;16(1):64-7.
6. Nelen MR, van Staveren WC, Peeters EA, Hassel MB, Gorlin RJ, Hamm H, et al. Germline mutations in the PTEN/MMAC1 gene in patients with Cowden disease. *Hum Mol Genet*. 1997 Aug;6(8):1383-7.
7. Butler MG, Dasouki MJ, Zhou XP, Talebizadeh Z, Brown M, Takahashi TN, et al. Subset of individuals with autism spectrum disorders and extreme macrocephaly associated with germline PTEN tumour suppressor gene mutations. *J Med Genet*. 2005 Apr;42(4):318-21.
8. Buxbaum JD, Cai G, Chaste P, Nygren G, Goldsmith J, Reichert J, et al. Mutation screening of the PTEN gene in patients with autism spectrum disorders and macrocephaly. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007 Jun 5;144B(4):484-91.
9. Marsh DJ, Kum JB, Lunetta KL, Bennett MJ, Gorlin RJ, Ahmed SF, et al. PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. *Hum Mol Genet*. 1999 Aug;8(8):1461-72.
10. Zori RT, Marsh DJ, Graham GE, Marliss EB, Eng C. Germline PTEN mutation in a family with Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *Am J Med Genet*. 1998 Dec 4;80(4):399-402.
11. Daly MB, Pilarski R, Axilbund JE, Berry M, Buys SS, Crawford B, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 Feb;14(2):153-62.
12. Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VE, Semple RK, Lindhurst MJ, Sapp JC, et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A*. 2015 Feb;167A(2):287-95.
13. Sapp JC, Turner JT, van de Kamp JM, van Dijk FS, Lowry RB, Biesecker LG. Newly delineated syndrome of congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, and epidermal nevi (CLOVE syndrome) in seven patients. *Am J Med Genet A*. 2007 Dec 15;143A(24):2944-58.

14. Youssefian L, Vahidnezhad H, Baghdadi T, Ghaznavi A, Li Q, Tabrizi M, et al. Fibroadipose hyperplasia versus Proteus syndrome: segmental overgrowth with a mosaic mutation in the PIK3CA gene. *J Invest Dermatol.* 2015 May;135(5):1450-1453.
15. Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, Uller W, Rab R, Bovée JV, et al. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr.* 2015 Apr;166(4):1048-54.e1-5.
16. Al-Qattan MM, Hadadi A, Al-Thunayan AM, Eldali AA, AlBalwi MA. Upper limb muscle overgrowth with hypoplasia of the index finger: a new over-growth syndrome caused by the somatic PIK3CA mutation c.3140A>G. *BMC Med Genet.* 2018 Sep 4;19(1):158.
17. Tian W, Huang Y, Sun L, Guo Y, Zhao S, Lin M, et al (Deciphering Disorders Involving Scoliosis, COmorbidities) study group. Phenotypic and genetic spectrum of isolated macrodactyly: somatic mosaicism of PIK3CA and AKT1 oncogenic variants. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Oct 14;15(1):288.
18. Clayton-Smith J, Kerr B, Brunner H, Tranebjaerg L, Magee A, Hennekam RC, et al. Macrocephaly with cutis marmorata, haemangioma and syndactyly--a distinctive overgrowth syndrome. *Clin Dysmorphol.* 1997 Oct;6(4):291-302.
19. Moore CA, Toriello HV, Abuelo DN, Bull MJ, Curry CJ, Hall BD, et al. Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita: a distinct disorder with developmental delay and connective tissue abnormalities. *Am J Med Genet.* 1997 May 2;70(1):67-73.
20. Giuliano F, David A, Edery P, Sigaudy S, Bonneau D, Cormier-Daire V, et al. Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita: seven cases including two with unusual cerebral manifestations. *Am J Med Genet A.* 2004 Apr 1;126A(1):99-103.
21. Mirzaa GM, Conway RL, Gripp KW, Lerman-Sagie T, Siegel DH, deVries LS, et al. Megalencephaly-capillary malformation (MCAP) and megalencephaly-polydactyly-polymicrogyria-hydrocephalus (MPPH) syndromes: two closely related disorders of brain overgrowth and abnormal brain and body morphogenesis. *Am J Med Genet A.* 2012 Feb;158A(2):269-91.
22. Martínez-Glez V, Romanelli V, Mori MA, Gracia R, Segovia M, González-Meneses A, et al. Macrocephaly-capillary malformation: Analysis of 13 patients and review of the diagnostic criteria. *Am J Med Genet A.* 2010 Dec;152A(12):3101-6.
23. Slavin SA, Baker DC, McCarthy JG, Mufarrij A. Congenital infiltrating lipomatosis of the face: clinicopathologic evaluation and treatment. *Plast Reconstr Surg.* 1983 Aug;72(2):158-64.
24. De Rosa G, Cozzolino A, Guarino M, Giardino C. Congenital infiltrating lipomatosis of the face: report of cases and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 1987 Oct;45(10):879-83.
25. López-Gutiérrez JC, Lapunzina P. Capillary malformation of the lower lip, lymphatic malformation of the face and neck, asymmetry and partial/generalized overgrowth (CLAPO): report of six cases of a new syndrome/association. *Am J Med Genet A.* 2008 Oct 15;146A(20):2583-8.

26. Krämer D, Cossio ML, Whittle C. CLAPO syndrome: case report. *Int J Dermatol*. 2016 Oct;55(10):1149-50.
27. Flores-Terry MÁ, Zamberk-Majlis P, Cortina-de la Calle MP, García-Arpa M. CLAPO Syndrome. *Actas Dermosifiliogr*. 2018 Mar;109(2):180. English, Spanish.
28. Rodriguez-Laguna L, Ibañez K, Gordo G, Garcia-Minaur S, Santos-Simarro F, Agra N, et al. CLAPO syndrome: identification of somatic activating PIK3CA mutations and delineation of the natural history and phenotype. *Genet Med*. 2018 Aug;20(8):882-889.
29. Hafner C, López-Knowles E, Luis NM, Toll A, Baselga E, Fernández-Casado A, et al. Oncogenic PIK3CA mutations occur in epidermal nevi and seborrheic keratoses with a characteristic mutation pattern. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Aug 14;104(33):13450-4.
30. Groesser L, Herschberger E, Landthaler M, Hafner C. FGFR3, PIK3CA and RAS mutations in benign lichenoid keratosis. *Br J Dermatol*. 2012 Apr;166(4):784-8.
31. Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, Silliman N, Ptak J, Szabo S, et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science*. 2004 Apr 23;304(5670):554.
32. Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, Ye K, Niu B, Lu C, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*. 2013 Oct 17;502(7471):333-339.
33. Lawrence MS, Stojanov P, Mermel CH, Robinson JT, Garraway LA, Golub TR, et al. Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types. *Nature*. 2014 Jan 23;505(7484):495-501.
34. Millis SZ, Ikeda S, Reddy S, Gatalica Z, Kurzrock R. Landscape of Phosphatidylinositol-3-Kinase Pathway Alterations Across 19 784 Diverse Solid Tumors. *JAMA Oncol*. 2016 Dec 1;2(12):1565-1573.
35. 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 Aug 18;365(7):611-9.
36. Lee JH, Huynh M, Silhavy JL, Kim S, Dixon-Salazar T, Heiberg A, et al. De novo somatic mutations in components of the PI3K-AKT3-mTOR pathway cause hemimegalencephaly. *Nat Genet*. 2012 Jun 24;44(8):941-5. doi: 10.1038/ng.2329. PMID: 22729223; PMCID: PMC4417942.
37. Mirzaa GM, Rivière JB, Dobyns WB. Megalencephaly syndromes and activating mutations in the PI3K-AKT pathway: MPPH and MCAP. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013 May;163C(2):122-30.
38. Maclellan RA, Luks VL, Vivero MP, Mulliken JB, Zurakowski D, Padwa BL, et al. PIK3CA activating mutations in facial infiltrating lipomatosis. *Plast Reconstr Surg*. 2014 Jan;133(1):12e-19e. doi: 10.1097/01.prs.0000436822.26709.7c. PMID: 24374682.
39. Zenner K, Cheng CV, Jensen DM, Timms AE, Shivaram G, Bly R, et al. Genotype correlates with clinical severity in PIK3CA-associated lymphatic malformations. *JCI Insight*. 2019 Nov 1;4(21):e129884.
40. Blesinger H, Kaulfuß S, Aung T, Schwoch S, Prantl L, Rößler J, et al. PIK3CA mutations are specifically localized to lymphatic endothelial cells of lymphatic malformations. *PLoS One*. 2018 Jul 9;13(7):e0200343.

41. Frisk S, Taylan F, Blaszczyk I, Nennesmo I, Annerén G, Herm B, et al. Early activating somatic PIK3CA mutations promote ectopic muscle development and upper limb overgrowth. *Clin Genet*. 2019 Aug;96(2):118-125.
42. Rodríguez-García ME, Cotrina-Vinagre FJ, Bellusci M, Martínez de Aragón A, Hernández-Sánchez L, Carnicero-Rodríguez P, et al. A novel de novo MTOR gain-of-function variant in a patient with Smith-Kingsmore syndrome and Antiphospholipid syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2019 Sep;27(9):1369-1378.
43. Orloff MS, He X, Peterson C, Chen F, Chen JL, Mester JL et al. Germline PIK3CA and AKT1 mutations in Cowden and Cowden-like syndromes. *Am J Hum Genet*. 2013 Jan 10;92(1):76-80.
44. Nakashima M, Saitsu H, Takei N, Tohyama J, Kato M, Kitaura H et al. Somatic Mutations in the MTOR gene cause focal cortical dysplasia type IIb. *Ann Neurol*. 2015 Sep;78(3):375-86.
45. Smith, L. D., Saunders, C. J., Dinwiddie, D. L., Atherton, A. M., Miller, N. A., Soden, S. E., et al. Exome Sequencing Reveals De Novo Germline Mutation of the Mammalian Target of Rapamycin (MTOR) in a Patient with Megalencephaly and Intractable Seizures *Journal of Genomes and Exomes* 2013;2 63-72
46. Møller RS, Weckhuysen S, Chipaux M, Marsan E, Taly V, Bebin EM, et al. Germline and somatic mutations in the MTOR gene in focal cortical dysplasia and epilepsy. *Neurol Genet*. 2016 Oct 31;2(6):e118.
47. Biesecker LG, Sapp JC. Proteus Syndrome. 2012 Aug 9 [updated 2019 Jan 10]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
48. Biesecker L. The challenges of Proteus syndrome: diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*. 2006 Nov;14(11):1151-7.
49. Tibbles JA, Cohen MM Jr. The Proteus syndrome: the Elephant Man diagnosed. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Sep 13;293(6548):683-5.
50. Rivière JB, Mirzaa GM, O'Roak BJ, Beddaoui M, Alcantara D, Conway RL, et al. De novo germline and postzygotic mutations in AKT3, PIK3R2 and PIK3CA cause a spectrum of related megalencephaly syndromes. *Nat Genet*. 2012 Jun 24;44(8):934-40.

REVIEW

Overgrowth syndromes, caused by disorders of PI3K/AKT/mTOR pathway

M. Spanou¹, E. Tsoutsou², A. Dinopoulos³, M. Tzetis⁴, J. Traeger-Synodinos⁴

¹Pediatrician, Academic Scholar in Pediatric Neurology, 3rd Department of Pediatrics, Attikon University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, ²Pediatrician-Clinical Geneticist, Consultant Pediatrician, Thalassemia Unit, G.Gennimata, ³Professor of Pediatric Neurology, 3rd Department of Pediatrics, Attikon University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, ⁴Professor of Genetics, Choremio Research Laboratory, National and Kapodistrian University of Athens

ABSTRACT

Overgrowth Syndromes, caused by disorders on PI3K/AKT/mTOR pathway, are a newly recognised category, that arouses interest due to their phenotypic heterogeneity, pathophysiology and therapeutic management. Mutations are mainly somatic (mosaicism) and rarely germline, thus present in all cells and might be inherited. PI3K/AKT/mTOR pathway is essential in cell homeostasis, as has a significant role in regulating cell proliferation and survival. Mutations in main genes of the pathway *PIK3CA*, *PTEN*, *AKT1* and *mTOR* cause clinical syndromes with well-defined phenotypes such as PROS (PIK3CA related Overgrowth Syndromes), PHTS (PTEN Hamartoma Tumour Syndromes), as Cowden syndrome, Proteus syndrome and Smith-Kingsmore syndrome. Mutations in other genes of the pathway as *PIK3R2*, *AKT3* and *CCND2* cause megalencephaly syndromes with overlapping phenotypes. Clinical criteria have been defined, in order to facilitate syndrome diagnosis and classification. Substantial feature of these disorders is the presence of hypertrophy in specific body areas, that might include bone, muscle, vessels, adipose tissue or/and combination of them. In cases of mosaicism, extent of lesion is proportional to the affected area that has the mutation. Activation of the pathway PI3K/AKT/mTOR results in increased incidence of neoplasms. Severity of certain phenotypes has led clinicians to use selective inhibitors of the pathway, with good results in many of them. Patients with overgrowth syndromes due to mutations in PI3K/AKT/mTOR pathway present with distinctive phenotypes. Therapeutic approach is promising, with the use of selective inhibitors of the pathway.

Keywords: PI3K/AKT/mTOR pathway, Overgrowth syndromes, PROS

M. Spanou, E. Tsoutsou, A. Dinopoulos, M. Tzetis, J. Traeger-Synodinos. Overgrowth syndromes, caused by disorders of PI3K/AKT/mTOR pathway. *Scientific Chronicles* 2021; 26(2): 187-209

Συγγραφέας αλληλογραφίας: Μαρία Σπανού, E-mail: m.spanou@aol.com