

УДК 616.24-002.5-097

DOI 10.20538/1682-0363-2016-5-178-183

Для цитирования: Валикова Т.А., Алифирова В.М., Королева Е.С., Филимонова М.Н., Пугаченко Н.В. Синдром Коуден – фактор риска развития ишемического инсульта. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (5): 178–183

## Синдром Коуден – фактор риска развития ишемического инсульта

Валикова Т.А.<sup>1</sup>, Алифирова В.М.<sup>1</sup>, Королева Е.С.<sup>1</sup>,  
Филимонова М.Н.<sup>2</sup>, Пугаченко Н.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт медицинской генетики (НИИМГ), Томский национальный  
исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)  
Россия, г. Томск, 634050, Набережная р. Ушайки, 10

### РЕЗЮМЕ

Синдром Коуден – это редкое генетическое заболевание, обусловленное аномалией развития всех трех зародышевых листков. Учитывая мезодермальное происхождение мезенхимальной ткани, из которой формируется сосудистая система, патология сосудов головного мозга может иметь место при данном заболевании и послужить фоном для развития у таких пациентов нарушений мозгового кровообращения.

**Ключевые слова:** синдром Коуден, ишемический инсульт, аутосомно-доминантное заболевание, аномалии зародышевых листков, множественные гамартомы, гиподенсный очаг, постишемическая киста.

### ВВЕДЕНИЕ

Синдром Коуден (синдром множественных гамартом) – это генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования и вариабельной экспрессивностью генов. Характерными признаками данной патологии являются множественные гамартомы, обусловленные аномалиями развития эктодермального, мезодермального, эндодермального зародышевых листков, и прогрессирующий рост доброкачественных и злокачественных новообразований. У 89% пациентов с синдромом Коуден диагностируют рак [1]. Злокачественные опухоли локализуются чаще всего в молочной железе (22–80% случаев) и щитовидной (7–35% случаев) железе. Рак толстого кишечника обнаруживают у 5% пациентов, почек – 4%, эндометрия – у 5% больных. Среди доброкачественных новообразований при болезни Ко-

уден первое место занимают полипы желудка и толстого кишечника (22% случаев), реже диагностируют липомы, гемангиомы и аденомы паращитовидных желез.

Синдром множественных гамартом был впервые описан Costello в 1940 г. [2]. В 1963 г. Lloyd и Dennis диагностировали данный симптомокомплекс у 20-летней больной Rachel Cowden, именно ее именем и была впоследствии названа болезнь. Частота встречаемости синдрома Коуден составляет 1 : 200 тыс. населения [3]. Дебютирует болезнь Коуден в возрасте 4–75 лет, в половине случаев – до 40 лет. Мужчины болеют чаще, чем женщины.

Заболевание ассоциировано с зародышевыми мутациями в локусе 10q23.3 на длинном плече хромосомы 10, где расположен ген-супрессор опухоли *PTEN*, управляющий ростом и дифференцировкой клеток [4]. На сегодняшний день известно более 80 мутаций, они не позволяют белку *PTEN* эффективно регулировать процессы

✉ Королева Екатерина Сергеевна, e-mail: kattarina@list.ru

дифференцировки клеток, что приводит к формированию опухоли [5].

Клиническая картина синдрома Коуден разнообразна. К патогномичным симптомам относят гиперкератоз и папилломатоз кожи и слизистых оболочек. У 90% пациентов с болезнью Коуден высыпания на коже представлены трихолеммомами [6].

Папулы, похожие на плоские бородавки темного-розового или коричневого цвета, локализуются вокруг глаз, носа, рта, на губах в области спаек, на верхней части щек, ушных раковинах. Слизистые оболочки имеют вид булыжной мостовой из-за сливающихся беловатых папул размером 1–3 мм с гладкой поверхностью. Высыпания на тыльной поверхности кистей, предплечий, а также на ладонях и стопах в виде плоских ороговевающих папул представляют собой периферический гиперкератоз. Для постановки диагноза достаточно наличия у больного минимум шести папиллом кожи лица, три из которых являются трихолеммомами, папиллом слизистых оболочек полости рта, периферического гиперкератоза. Подтверждением наличия синдрома Коуден являются макроцефалия, или болезнь Лермитта – Дюкло, «птичье» лицо, гипоплазия верхней и нижней челюстей, кифосколиоз, асимметрия грудной клетки, гипоплазия мягкого нёба, хронический рецидивирующий синусит и ринофарингит, поражение центральной нервной системы в виде умственной отсталости, эпилепсии, невром, ганглионевром, менингеом височной кости.

В 1997 г. Международным консорциумом по изучению синдрома Коуден были опубликованы критерии диагностики этого заболевания [7]. К патогномичным симптомам отнесены изменения кожи и слизистых. Наиболее важными диагностическими критериями являются рак молочной железы и рак щитовидной железы, опухоли мозжечка, макроцефалия (> 97-го перцентиля, 58 см для взрослых женщин, 60 см для мужчин). К минимальным диагностическим критериям относят: различные тиреоидные заболевания (аденомы или многоузловой зоб), фиброзно-кистозную мастопатию, желудочно-кишечные гамартомы, фибромы, липомы, различные опухоли органов малого таза, аутизм, снижение интеллекта (незначительное, IQ < 75).

На сегодняшний день основная тактика лечения синдрома Коуден – хирургическая. Она включает в себя лазеротерапию, электрокоагуляцию. Учитывая высокий риск развития рака молочной железы, иногда требуется проведение профилактической двухсторонней мастэктомии. Прогноз зависит от злокачественного заболевания, его

стадии на момент постановки диагноза и лечения. Принимая во внимание редкость данной патологии, представляется актуальным описание клинического случая у взрослой пациентки с синдромом Коуден, у которой возник ишемический инсульт.

*Клинический пример.* Больная Т., 20 лет, проходила лечение в неврологической клинике с 30.08.2015 по 14.09.2015. При поступлении жаловалась на общую слабость, быструю утомляемость. Пациентку также беспокоили периодические головокружения несистемного характера.

*Анамнез жизни.* Пациентка родилась в Казахстане. При рождении был поставлен диагноз: гемолитическая болезнь новорожденных, врожденный вывих бедра справа. В родильном доме было проведено переливание крови, осложнившееся сепсисом. В последующем девочка наблюдалась у ортопеда с диагнозом: врожденная аномалия развития позвоночника – синостоз С3–С4, прогрессирующий S-образный сколиоз 2-й степени. Челюстно-лицевой дизостоз. Артроз правого тазобедренного сустава, *coxa-vara* справа. Укорочение правой нижней конечности на 1,5 см. Укорочение левой верхней конечности на 3 см. У невролога наблюдалась с диагнозом: аномалия развития шейного, грудного отделов позвоночника, цервикальная миелопатия, рефлекторный тетрапарез, больше выраженный слева. Сопутствующий диагноз: киста надгортанной области.

Девочка отставала от сверстников в физическом развитии: голову начала держать с 5 мес, сидеть – с 7 мес, ходить – в 1,5 года. В школу пошла в 7 лет, закончила 11 классов. Поступила в ТУСУР, сейчас учится на 4-м курсе. В 12 лет девочка была обследована у врача-генетика.

*Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга от 11.02.2008.* Нарушение оттока ликвора из задних рогов боковых желудочков без признаков окклюзии. Гиперплазия шишковидной железы. Мелкие кисты в шишковидной железе (диаметром не более 1 мм).

*Результаты МРТ шейного отдела позвоночника от 11.02.2008.* Искривление в шейном отделе позвоночника. Нестабильность тел позвонков С3 и С4. Снижена высота межпозвонокового диска С3–С4. Отмечается незаращение зуба с телом 2-го шейного позвонка. Зуб 2-го шейного позвонка смещен кзади и вызывает резкую компрессию спинного мозга. Спинной мозг на данном уровне значительно уменьшен в диаметре, до 2 мм. Задняя продольная связка на уровне зуба гипертрофирована. Патологических образований в структурах спинного мозга не выявлено.

*Результаты электроэнцефалографии (ЭЭГ) от 18.02.2008.* На фоне умеренно дезорганизованной ЭЭГ регистрируются признаки амплитудной асимметрии, снижение порога судорожной готовности, возможный очаг патологической неэпилептиформной активности в височной области справа; ирритация стволовых структур на гипоталамическом уровне.

Консультация гинеколога: дисменорея.

После проведенного обследования в НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН в 2008 г. был поставлен диагноз основной: «синдром множественных гамартом (синдром Коуден)». Осложнения основного диагноза: «миелопатия (компрессия спинного мозга зубом 2-го шейного позвонка)». Сопутствующий диагноз: «врожденные аномалии развития: опущение правой почки, дефицит массы тела 2-й степени, аплазия лимфоидной ткани небных миндалин». Установлена инвалидность в марте 2008 г.

*Анамнез заболевания.* Заболела остро 27.09.2014 г. Появились головокружение, онемение левой половины лица. Самостоятельно прошла МРТ-исследование головного мозга. Заключение: МРТ-картина гиподенсного очага в проекции моста справа наиболее соответствует подострой стадии нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу (рис. 1). Результаты МРТ сосудов головного мозга: гиподенсный очаг в проекции моста справа. Стеноз позвоночного канала. Локальное расширение V3-сегмента левой позвоночной артерии с турбулентным током крови. Гипоплазия правой позвоночной артерии с признаками снижения кровотока в ней. Вариант строения Вилизиева круга в виде неполной задней трифуркации обеих внутренних сонных артерий (рис. 2).

Пациентка была госпитализирована в Региональный сосудистый центр Томской областной клинической больницы с диагнозом: ишемический инсульт, гемодинамический подтип в вертебрально-базиллярном бассейне от 27.09.2014 г., вестибулоатаксия. Фон заболевания определен не был.

*Соматический статус.* Пациентка астенического телосложения, пониженного питания. Кожные покровы: обычного цвета, умеренно влажные. Выраженная деформация позвоночника – S-образный сколиоз, «птичье» лицо (рис. 3). Язык влажный, видимые слизистые чистые. Артериальное давление 110 / 70 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, хрипов не слышно. Живот мягкий, безболезненный.

*Неврологический статус* при поступлении. Глазные щели D = S. Движения глазных яблок в полном объеме.

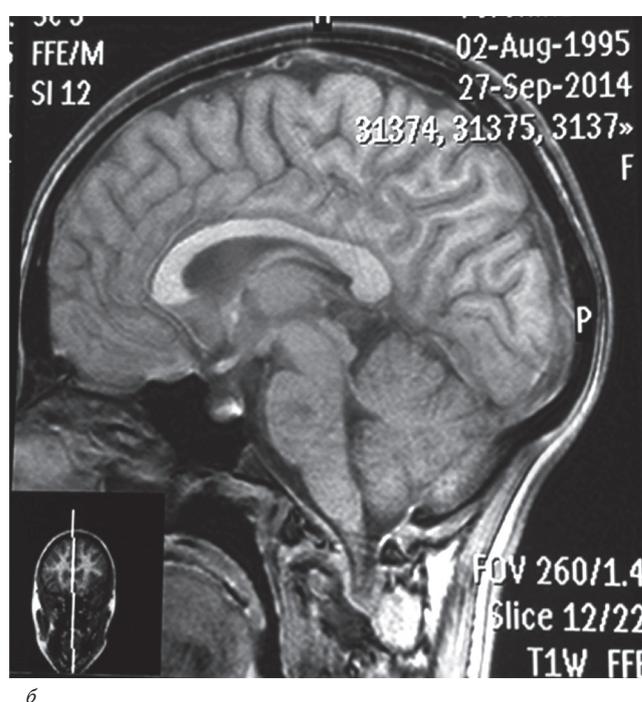
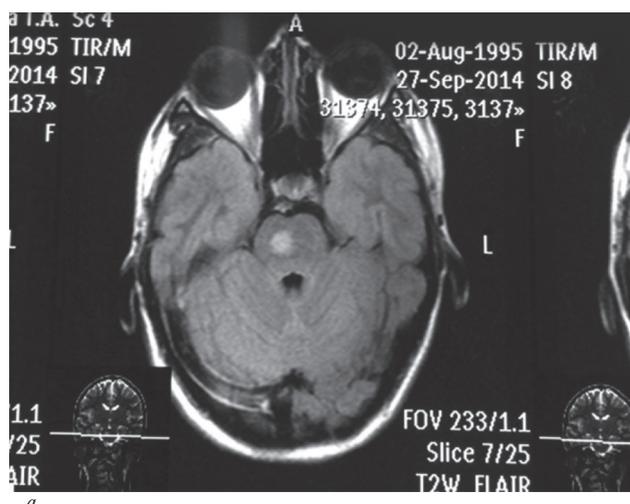


Рис. 1. МРТ-картина гиподенсного очага в проекции моста справа (а), стеноз позвоночного канала (б) у пациентки с болезнью Коуден

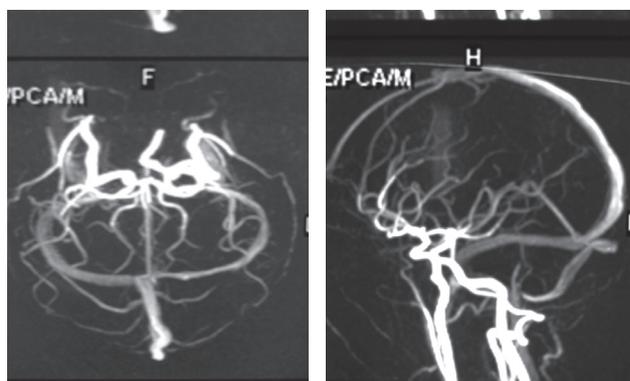


Рис. 2. МРТ-картина сосудов головного мозга у пациентки с болезнью Коуден



а



б

Рис. 3. Аномалия развития позвоночника (а), «птичье» лицо (б) у пациентки с болезнью Коуден

Нистагма и диплопии нет, конвергенция сохранена. Носогубные складки равные. Язык по средней линии. Глоточный рефлекс живой. Мягкое нёбо фонировано. Симптомов орального автоматизма нет. Сила мышц конечностей 5 баллов, сухожильные рефлексы оживлены, равные. Патологические стопные знаки: симптомы Россолимо и Бабинского слева. Чувствительных нарушений не выявлено. Диффузная гипотония. Походка обычная. В позе Ромберга – покачивание. Координаторные пробы выполняет уверенно. Менингеальных знаков нет. Функция тазовых органов не нарушена.

*Данные дополнительных обследований.* Общий, биохимический анализ крови, общий анализ мочи – без патологии. Электрокардиограмма (ЭКГ) – без выраженных изменений.

*Данные ультразвукового исследования сосудов шеи.* Гипоплазия позвоночной артерии справа, дефицит кровотока по позвоночным артери-

ям с обеих сторон. Асимметрия кровотока по сонным артериям с преобладанием слева.

*Результаты эхоЭКГ.* Пролабирование передней створки в полость левого предсердия на 5 мм. Незначительная митральная и трикуспидальная регургитация. Кровь на гомоцистеин 7,63; АФС-scrin IgM 2,6; IgG 3,2. Больной назначена терапия аспирином кардио (125 мг/сут), витаминотерапия. Больная выписана с клиническим улучшением.

В январе 2015 г. проведено повторное МРТ-исследование головного мозга. Заключение: единичная постишемическая киста в стволе мозга размером 0,6 x 0,5 x 0,3 см (рис. 4).

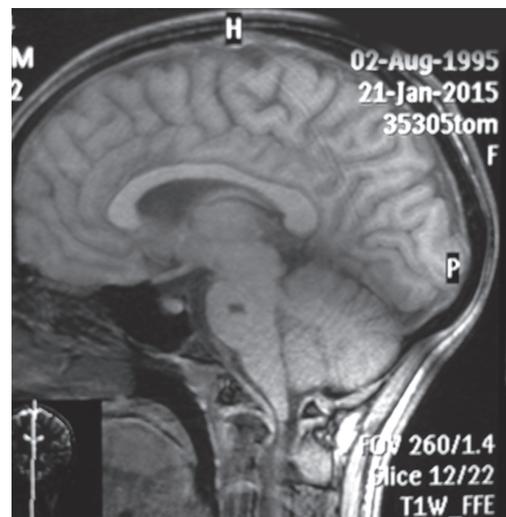


Рис. 4. МРТ-картина единичной постишемической кисты в стволе мозга, единичного супратенториального очага глиоза, более вероятно сосудистого генеза, нерезко выраженных арахноидальных изменений ликворокистозного характера

Неврологический осмотр в динамике не выявил каких-либо изменений. Активных жалоб пациентки не предъявляла.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение показывает, что болезнь Коуден может являться фоном для развития нарушений мозгового кровообращения. Согласно литературным данным, синдром множественных гамартом является довольно редким генетически обусловленным заболеванием, которое характеризуется аномалией всех трех зародышевых листков. Учитывая мезодермальное происхождение мезенхимальной ткани, из которой формируется сосудистая система, патология сосудов головного мозга не исключена в данном клиническом случае. Следовательно, в качестве фонового заболевания у нашей пациентки может быть определена болезнь Коуден.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Riegert-Johnson D.L., Gleeson F.C., Roberts M. et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients // *Hered. Cancer Clin. Pract.* 2010; 8: 1–6.
2. Scheper M.A., Nikitakis N.G., Sarlani E. et al. Cowden syndrome: report of a case with immunohistochemical analysis and review of literature // *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol. and Endod.* 2006; 101: 625–631.
3. Farooq A., Walker L.J., Bowling J., Audisio R.A. Cowden syndrome // *Cancer Treat. Rev.* 2010; 36: 577–583.
4. Waite K.A., Eng C. Protean PTEN: form and function // *Am. J. Human. Genet.* 2002; 70: 829–844.
5. Eng C. Cowden syndrome // *J. Genet. Counseling.* 1997; 6: 181–192.
6. Ильин А.А., Васильков С.В., Семин Д.Ю., Медведев В.С. Синдром Каудена // *Вопросы онкологии.* 2013; 59 (6): 785–788.
7. Hildenbrand C., Burgdorf W.H., Lautenschlager S. Cowden syndrome: diagnostic skin signs // *Dermatology.* 2001; 202: 362–366.

Поступила в редакцию 29.08.2016

Утверждена к печати 01.12.2016

Валикова Татьяна Андреевна, канд. мед наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск.  
Алифирова Валентина Михайловна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии СибГМУ, г. Томск.

Королева Екатерина Сергеевна, канд. мед наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск.  
Филимонова Маргарита Николаевна, зав. отделением наследственных болезней НИИ МГ, ТНИМЦ РАН, г. Томск.  
Пугаченко Наталья Викторовна, канд. мед наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск.

(✉) Королева Екатерина Сергеевна, e-mail: kattorina@list.ru

УДК 616.24-002.5-097

DOI 10.20538/1682-0363-2016-5-178-183

For citation: Valikova T.A., Alifirova V.M., Koroleva E.S., Filimonova M.N., Pugachenko N.V. Cowden syndrome is a risk factor for ischemic stroke. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2016; 15 (5): 178–183

**Cowden syndrome is a risk factor for ischemic stroke**

**Valikova T.A.<sup>1</sup>, Alifirova V.M.<sup>1</sup>, Koroleva E.S.<sup>1</sup>, Filimonova M.N.<sup>2</sup>, Pugachenko N.V.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Siberian State Medical University  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

<sup>2</sup> *The Research Institute for Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC), Russian Academy of Sciences (RAS)  
10, Nab. Ushaiki, Tomsk, 634050, Russian Federation*

**ABSTRACT**

Cowden syndrome is a rare genetic disorder caused by the abnormal development of all three germ layers. Taking into consideration the mesodermal origin of mesenchymal tissue that gives rise to the vascular system, the pathology of cerebral blood vessels can occur in conjunction with this disease and cause the development of cerebrovascular disease in such patients.

**Key words:** Cowden syndrome, ischemic stroke, autosomal dominant disease, abnormalities of germ layers, multiple hamartomas, hypodense lesion, postischemic cyst.

## REFERENCES

1. Riegert-Johnson D.L., Gleeson F.C., Roberts M. et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients // *Hered. Cancer Clin. Pract.* 2010; 8: 1–6.
2. Scheper M.A., Nikitakis N.G., Sarlani E. et. al. Cowdensyndrome: report of a case with immunohistochemical analysis and review of literature // *Oral Surg., Oral Med., Oral Patbol., Oral Radiol. and Endod.* 2006; 101: 625–631.
3. Farooq A., Walker L.J., Bowling J., Audisio R.A. Cowden syndrome // *Cancer Treat. Rev.* 2010; 36: 577–583.
4. Waite K.A., Eng C. Protean PTEN: from and function // *Am. J. Human. Genet.* 2002; 70: 829–844.
5. Eng C. Cowden syndrome // *J. Genet. Counseling.* 1997; 6: 181–192.
6. Ilin A.A., Vasilcov S.V., Semin D.U., Medvedev V.S. Синдром Кудена [Cowden syndrome] // *Voprosy onkologii – Problems of Oncology.* 2013; 59 (6): 785–788 (in Russian).
7. Hildenbrand C., Burgdorf W.H., Lautenschlager S. Cowden syndrome: diagnostic skin signs // *Dermatology.* 2001; 202: 362–366.

Received August 29.2016

Accepted December 01.2016

**Valikova Tatyana A.**, PhD, Associate Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Alifirova Valentina M.**, MD, Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Koroleva Ekaterina S.**, PhD, Associate Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Filimonova Margarita N.**, Head of Department Hereditary Diseases, Research Institute of Medical Genetics, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation.

**Pugachenko Nataliya V.**, PhD, Associate Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Koroleva Ekaterina S.**, e-mail: kattorina@list.ru