

# Κληρονομούμενα καρκινικά σύνδρομα με δερματικές εκδηλώσεις

Ματέκοβιτς Α.Ε.

Στρατηγός Α.Ι.

Τσιβιτανίδου-Κάκουρου Τ.

Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών  
Νόσων "Α. Συγγρός", Αθήνα

Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδων "Η Αγία Σοφία", Αθήνα

## Περίληψη

Τα κληρονομούμενα καρκινικά σύνδρομα αποτελούν μια ετερογενή ομάδα γενετικών νοσημάτων με κοινό χαρακτηριστικό την εμφάνιση πολλαπλών κακοήθων νεοπλασιών σε νεαρά, συνήθως, άτομα. Τα περισσότερα από αυτά παρουσιάζουν χαρακτηριστικές δερματικές βλάβες οι οποίες αποτελούν πολύτιμο οδηγό στην κλινική διάγνωση. Στο άρθρο περιλαμβάνεται σύντομη περιγραφή των συνθεστέρων εξ'αυτών των παθήσεων, με αναφορά στον υποκείμενο παθογενετικό μηχανισμό και έμφαση στα δερματολογικά τους ευρήματα.

## Familial Cancer Syndromes and Skin Manifestation

Matekovits A.E., Tsvitanidou-Kakourou T., Stratigos A.I.

## Summary

Familial cancer syndromes are a miscellaneous group of genetic disorders in which unique cutaneous findings are a reliable marker of the increased individual risk of developing numerous malignancies at a relatively young age. This article comprises a brief description of the most common cancer-associated genodermatoses, emphasizing their newly discovered underlying molecular mechanisms, as well as their dermatologic manifestations.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ** • Κληρονομούμενα καρκινικά σύνδρομα, γενοδερματοπάθειες σχετιζόμενες με καρκίνο

**KEY WORDS** • Familial cancer syndromes, cancer-associated genodermatoses

Υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός κληρονομούμενων συνδρόμων που συνδέεται με αυξημένη επίπτωση κακοηθειών στα πάσχοντα άτομα. Οι νοσολογικές αυτές οντότητες χαρακτηρίζονται ως κληρονομούμενα καρκινικά σύνδρομα (hereditary cancer syndromes). Συνήθως προσβάλλονται συγχρόνως διάφορα όργανα, μεταξύ αυτών και το δέρμα. Οι χαρακτηριστικές δερματολογικές εκδηλώσεις αποτελούν ένα χρήσιμο διαγνωστικό "παράθυρο" για τον έμπειρο κλινικό ιατρό. Σε ορισμένες περιπτώσεις τα δερματολογικά ευρήματα αποτελούν

τον κύριο κορμό του νοσήματος, οπότε μιλάμε για γενοδερματοπάθειες συσχετιζόμενες με κακοήθεις νεοπλασίες (cancer-associated genodermatoses).<sup>1</sup>

Υπό το φως των νέων δεδομένων που προέκυψαν από την αποκρυπτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος και χάρη στις βελτιωμένες τεχνικές μοριακής βιολογίας, κατέστη δυνατός ο ακριβής προσδιορισμός των γενετικών ανωμαλιών που ευθύνονται για τα εν λόγω σύνδρομα.<sup>2</sup> Επιπλέον, οι εντατικές έρευνες που διεξάγονται τα τελευταία χρόνια σχετικά με την αιτιοπαθγένεια του καρκίνου, αναζωπύρωσαν

το ενδιαφέρον για τα κληρονομούμενα καρκινικά σύνδρομα, τα οποία αποτελούν ζωντανά μοντέλα καρκινογένεσης συνεπεία μεταλλάξεων που συμβαίνουν στα βλαστικά κύτταρα (germline mutations).

Τα περισσότερα από αυτά τα νοσήματα κληρονομούνται με αυτοσωμικά επικρατούντα γονίδια, που στην πλειονότητά τους είναι ογκοκατασταλτικά και παίζουν σημαντικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και τη φυσιολογική διαδικασία απόπτωσης των κυττάρων. Αντιπροσωπευτικό παράδειγμα είναι τα γονίδια PTCH, PTEN και APC. Το γονίδιο PTCH συγκεκριμένα, κωδικοποιεί μια διαμεμβρανική κυτταρική πρωτεΐνη (hedgehog receptor) της οποίας η φυσιολογική λειτουργία επιτρέπει την ομαλή μεταβίβαση ενδοκυτταρίων σημάτων καθοριστικής σημασίας για τη φυσιολογική εμβρυογένεση των ιστών και τη διαφοροποίηση των κυττάρων επιθηλιακής και μεσεγχυματικής προέλευσης.<sup>3</sup> Στο σύνδρομο Gorlin, όπου υπάρχει μετάλλαξη του γονιδίου PTCH, τα πολλαπλά βασικοκυτταρικά επιθηλιώματα συνοδεύονται από συγγενείς σκελετικές ανωμαλίες. Με ανάλογο τρόπο δρουν και τα γονίδια PTEN στη νόσο Cowden, και APC στη νόσο Gardner.

Από την άλλη πλευρά, σε ορισμένες γενοδερματοπάθειες που σχετίζονται με υψηλή επίπτωση καρκίνων έχει βρεθεί ελαττωματικός μηχανισμός επιδιόρθωσης των βλαβών του DNA που συμβαίνουν φυσιολογικά, μετά από επίδραση επιβλαβών φυσικών ή χημικών παραγόντων. Τα γονίδια που ευθύνονται για τις λειτουργίες αυτές είναι συνήθως αυτοσωμικά υπολειπόμενα. Συνεπώς, πρέπει να επισυμβεί μετάλλαξη και στα δύο αλληλόμορφα γονίδια προκειμένου να εκφραστεί φαινοτυπικά η ανεπαρκής λειτουργία τους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι ετεροζυγότες να είναι φορείς της νόσου. Παραδείγματα κληρονομούμενων νοσημάτων αυτής της ομάδας είναι η Μελαγχρωματική Ξηροδερμία (Xeroderma Pigmentosum), το Σύνδρομο Bloom, η Αναιμία Fanconi και το Σύνδρομο Cockayne.

Παρότι σπάνια, τα οικογενή καρκινικά σύνδρομα πρέπει να είναι γνωστά στους κλινικούς ιατρούς λόγω της σοβαρής πρόγνωσής τους και της κληρονομικής επιβάρυνσης διαδοχικών γενεών.<sup>4</sup> Ιδιαίτερα σημαντικός και ουσιαστικός είναι ο ρόλος που καλείται να διαδραματίσει ο δερματολόγος στις περιπτώσεις αυτές, καθώς ενδεχομένως να είναι ο πρώτος και ο μοναδικός ειδικός που έχει την ικανότητα να αξιολογήσει σωστά τα δερματικά ευρήματα και να τα εντάξει στα πλαίσια συγκεκριμένου συνδρόμου.

Τα συχνότερα κληρονομούμενα καρκινικά σύνδρομα με τις αντίστοιχες δερματολογικές, συστημα-

τικές και κακοήθεις εκδηλώσεις τους περιλαμβάνονται στον Πίνακα 1. Στη συνέχεια ακολουθεί σύντομη περιγραφή του καθενός από αυτά με έμφαση κυρίως στις αναγνωρίσιμες δερματολογικές εκδηλώσεις τους.

## ΝΟΣΟΣ COWDEN

Γνωστή και ως Σύνδρομο πολλαπλών αμαρτωμάτων, η νόσος Cowden έλαβε το όνομά της από το πρώτο δημοσιευθέν περιστατικό, το 1963.<sup>1</sup> Χαρακτηρίζεται από αμαρτωμάτεις όγκους ενδοδερμικής, μεσοδερμικής και εκτοδερμικής προέλευσης, καθώς επίσης και από εξεργασίες του μαστού και του θυρεοειδούς.

Κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατούντα τρόπο και το υπεύθυνο γονίδιο έχει εντοπισθεί στο χρωμόσωμα 10. Πρόκειται για το ογκοκατασταλτικό γονίδιο PTEN, το οποίο έχει βρεθεί μεταλλαγμένο και σε σποραδικές μορφές καρκίνου του μαστού και του θυρεοειδούς. Διαφορετικές μεταλλάξεις του PTEN στα βλαστικά κύτταρα ευθύνονται για άλλα δύο κληρονομούμενα καρκινικά σύνδρομα, με παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά με τη Νόσο Cowden: το Σύνδρομο Bannayan-Ruvalcaba-Riley (μακροκεφαλία, πολλαπλά λιπώματα και αιμαγγειώματα) και τη νόσο Lhermitte-Duclos (δυσπλαστικά γαγγλιοκυτώματα της παρεγκεφαλίδας). Για το λόγο αυτό, έχει προταθεί η κοινή ταξινόμηση αυτών των νοσημάτων υπό τον τίτλο "Σύνδρομο αμαρτωμάτων και νεοπλασιών σχετιζόμενο με το γονίδιο PTEN" (PTEN hamartoma tumor syndrome - PHTS).<sup>5</sup>

Η Νόσος Cowden είναι γνωστή για τις δερματοβλεννογόνιες εκδηλώσεις της, που περιλαμβάνουν τριχιλημώματα προσώπου, σιγμοειδείς υπερκερατώσεις παλαμών και πελμάτων, πολλαπλά ινώματα, λιπώματα, θηλώματα και αιμαγγειώματα δέρματος. Η γλώσσα παρουσιάζεται με πολλές μικρές ινώδεις βλατίδες δίκην πλακοστρώτου. Τα προαναφερθέντα ευρήματα εμφανίζονται κατά κανόνα μετά την εφηβεία. Στα παιδιά συνήθως τα μόνα ενδεικτικά σημεία της νόσου είναι η μακροκεφαλία, η ήπια νοτική καθυστέρηση και η οσχεοειδής γλώσσα.

Ένα άλλο συχνό χαρακτηριστικό του συνδρόμου είναι οι πολλαπλοί αμαρτωμάτεις πολύποδες του γαστρεντερικού, με μικρή πιθανότητα κακοήθους εξελλαγής, οι οποίοι όμως δημιουργούν συμπτωματολογία απόφραξης ή αιμορραγίας από το πεπτικό.

Τα δύο τρίτα των ασθενών με νόσο Cowden παρουσιάζουν ευρήματα από το θυρεοειδή, με αυξημέ-

νη επίπτωση θυλακιώδους αδενοκαρκινώματος, ενώ τα τρία τέταρτα αυτών εμφανίζει νόσο του μαστού με ιδιαίτερα αυξημένη συχνότητα καρκίνου του μαστού. Άλλα νεολάσματα που έχουν αναφερθεί σε σχέση με το σύνδρομο πολλαπλών αμαρτωμάτων είναι οι καρκίνοι του ενδομητρίου, των ωοθηκών, της ουρήθρας και των νεφρών.<sup>6</sup>

Κατά συνέπεια, οι ασθενείς με νόσο Cowden χρήζουν στενής παρακολούθησης από ομάδα ειδικών που περιλαμβάνει γαστρεντερολόγο, γυναικολόγο και ενδοκρινολόγο, οι οποίοι σε συνεργασία με το δερματολόγο πρέπει να μεριμνήσουν για την πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση των σοβαρών επιπλοκών του νοσήματος αυτού.

## ΣΥΝΔΡΟΜΟ GARDNER

Το Σύνδρομο Gardner ή Οικογενής Αδενωματώδης Πολυποδίαση του Εντέρου, είναι νόσημα που κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατές γονίδιο ισοχυρής διεισδυτικότητας και εμφανίζεται με συχνότητα περίπου 1 προς 10000 γεννήσεις. Κύριο χαρακτηριστικό του συνδρόμου είναι οι πολλαπλοί προκαρκινωματώδεις πολύποδες του γαστρεντερικού σωλήνα. Το γονίδιο APC (Adenomatous Polyposis Coli), που φυσιολογικά παίζει ογκοκατασταλτικό ρόλο, έχει βρεθεί μεταλλαγμένο τόσο στο εν λόγω σύνδρομο, όσο και σε σποραδικά αδενοκαρκινώματα του παχέος εντέρου.<sup>7</sup>

Οι δερματικές, σκελετικές και οδοντικές ανωμαλίες της νόσου αποτελούν πρώιμα κλινικά σημεία που προηγούνται κατά πολύ των συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό και της εμφάνισης κακοήθειας. Από το δέρμα χαρακτηριστικό κλινικό εύρημα είναι οι επιδερμοειδείς κύστεις, που κάνουν την εμφάνισή τους αμέσως μετά τη γέννηση και εντοπίζονται κυρίως στο πρόσωπο, στον τράχηλο και στη ράχη. Συνοδεύονται συχνά από ινώματα, οστεώματα κάτω γνάθου και οδοντιατρικές διαταραχές (υπεράριθμα δόντια, τερηδόνα) καθώς και άλλες σκελετικές ανωμαλίες (εξοστώσεις, πάχυνση περιosteίου μακρών οστών).

Ιδιαίτερα χρήσιμο κλινικό σημείο για τη διάγνωση του συνδρόμου είναι η συγγενής υπερτροφία του μελαγχρωματικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium - CHRPE),<sup>8</sup> η οποία διαπιστώνεται κατά τη βυθοσκόπηση και εφόσον απαντάται αμφοτερόπλευρα, θεωρείται παθολογική για τη νόσο.

Οι αδενωματώδεις πολύποδες αναπτύσσονται κα-

τά μήκος όλου του βλεννογόνου του γαστρεντερικού με μεγαλύτερη συχνότητα όμως στο παχύ έντερο. Η κακοήθης εξαλλαγή τους θεωρείται σχεδόν βέβαιη, με μέσο όρο ηλικίας εμφάνισης των καρκινωμάτων τα σαράντα έτη. Αξίζει να σημειωθεί ότι μια συνήθης επιπλοκή των κολεκτομών που πραγματοποιούνται στους ασθενείς αυτούς είναι η εμφάνιση τοπικά διηθητικών δεσμοειδών όγκων (μεσεντέρια ινωμάτων)<sup>9</sup> μεσεγχυματικής προέλευσης, που εξορμούνται από τους μυοαπονευρωτικούς μαλακούς ιστούς και μπορεί να λάβουν σημαντικές διαστάσεις.

Άλλες νεοπλασίες που έχουν παρατηρηθεί σε συνδυασμό με την οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση είναι το ηπατοβλάστωμα, τα αδενοκαρκινώματα του φλοιού των επινεφριδίων, το θηλωματώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς και ο καρκίνος των μεταβατικού τύπου κυττάρων της ουροδόχου κύστης.

Από τα προαναφερθέντα προκύπτει το συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με σύνδρομο Gardner αποτελούν μια ομάδα ατόμων με σημαντικά επιβαρυμένη πρόγνωση και ιδιαίτερες δυσκολίες στην πρόληψη και αντιμετώπιση των διαφόρων εκδηλώσεων του νοσήματός τους.

## ΣΥΝΔΡΟΜΟ MUIR-TORRE

Είναι ένα σπάνιο σύνδρομο που αναφέρθηκε για πρώτη φορά στη διεθνή βιβλιογραφία στα τέλη της δεκαετίας του εξήντα από τον Muir και τον Torre, οι οποίοι δημοσίευσαν ανεξαρτήτα δύο περιστατικά με καρκινώματα εσωτερικών οργάνων και συνύπαρξη σημηματογόνων νεοπλασιών, με ή χωρίς ταυτόχρονη παρουσία κερατοακανθωμάτων.

Πρόσφατα αποσαφηνίστηκε η μοριακή βάση του νοσήματος που κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατές γονίδιο. Οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου MSH2 στο χρωμόσωμα 2q και λιγότερο συχνά του γονιδίου MSH1 στο χρωμόσωμα 3q. Τα δύο αυτά γονίδια ελέγχουν ένα εξειδικευμένο μηχανισμό επιδιόρθωσης της λάθος αντιστοιχίας βάσεων που συμβαίνει ενίοτε κατά την αντιγραφή του DNA, με αποτέλεσμα τη δημιουργία μικροδορυφορικής αστάθειας (microsatellite instability), η οποία οδηγεί στην καρκινογένεση.<sup>12,13</sup>

Χαρακτηριστικά δερματικά ευρήματα του συνδρόμου είναι τα σημηματογόνα αδενώματα του προσώπου και του τραχήλου. Από παθολογοανατομικής άποψης, οι όγκοι των σημηματογόνων αδένων καλύπτουν όλο το φάσμα από την απλή υπερπλασία και

τα αδενώματα έως τα επιθηλιώματα και τα καρκινώματα, με συχνή αλληλοεπικάλυψη των ιστολογικών τους χαρακτηριστικών.<sup>14</sup> Στους ίδιους ασθενείς παρατηρούνται συχνά κερατοακανθώματα, στις ίδιες περιοχές.

Το 60% των πασχόντων εμφανίζουν αδενοκαρκινώματα του παχέος εντέρου, μονήρη ή πολλαπλά, με μέση ηλικία διάγνωσης της κακοήθειας τα 55 έτη. Δεύτερα κατά σειρά συχνότητας (20%) είναι τα καρκινώματα του ουροποιητικού και του γεννητικού συστήματος. Τα νεοπλάσματα αυτά, αν και συνήθως πολλαπλά, είναι κατά κανόνα χαμηλής κακοήθειας. Επίσης αναφέρονται με μικρότερη επίπτωση κακοήθη νεοπλάσματα του αιμοποιητικού ιστού, του λεπτού εντέρου και του μαστού.

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα σημηματογόνα αδενώματα, σε αντίθεση με τις σημηματογόνες υπερπλασίες, δεν είναι συχνά στο γενικό πληθυσμό. Για το λόγο αυτό ορισμένοι συγγραφείς προτρέπουν σε επαγρύπνηση στην περίπτωση ανεύρεσης έστω και ενός σημηματογόνου αδενώματος, ιδίως εάν αυτό εντοπίζεται στα βλέφαρα, και περαιτέρω διερεύνηση του ασθενούς για ενδεχόμενο εσωτερικής κακοήθειας.<sup>15</sup> Επιπλέον, τα άτομα με θετικό κληρονομικό ιστορικό θα πρέπει να υποβάλλονται συχνά σε προγραμματισμένους προληπτικούς ελέγχους. Παράλληλα με τον καθιερωμένο επίσιο γενικό εργαστηριακό έλεγχο, προτείνεται η ανά διετία κολονοσκόπηση μετά την ηλικία των 20 ετών, καθώς και η γυναικολογική εξέταση σε επίσια βάση για τις γυναίκες ηλικίας άνω των 30 ετών. Για την πρόληψη της εμφάνισης νεοπλασιών του δέρματος έχουν αναφερθεί ενθαρρυντικά αποτελέσματα με την από του στόματος χορήγηση ρετινοειδών.<sup>16</sup>



**Εικόνα 1** – Σύνδρομο Peutz-Jeghers (από το αρχείο της Τ. Τσιβτανίδου-Κάκουρου).

## ΣΥΝΔΡΟΜΟ PEUTZ-JEGHERS

Το σύνδρομο Peutz-Jeghers είναι ένα νόσημα με μακρά ιστορία. Θεωρείται ότι οι δερματικές εκδηλώσεις του συνδρόμου περιγράφησαν από τον ίδιο τον Hutchinson το 1896, ενώ εικοσιπέντε χρόνια αργότερα ο Jan Peutz τις συνέδεσε με την πολυποδίαση του γαστρεντερικού σωλήνα στα πλαίσια ενός οικογενούς συνδρόμου. Μετά από άλλα εικοσιοκτώ χρόνια, ο Harold Jeghers δημοσίευσε λεπτομερείς ανασκοπήσεις περιστατικών με το εν λόγω σύνδρομο, συνδέοντας άρρηκτα το όνομά του με αυτό.

Πρόκειται για ένα νόσημα αυτοσωμικό επικρατές, το οποίο χαρακτηρίζεται από μελανωτικές κηλίδες του δέρματος και των βλεννογόνων, πολλαπλούς αμαρτωματώδεις πολύποδες του γαστρεντερικού και αυξημένη επίπτωση διαφόρων καρκινωμάτων. Το γονίδιο που βρέθηκε να ευθύνεται για την εμφάνιση της νόσου χαρτογραφήθηκε στο χρωμόσωμα 19 και κωδικοποιεί μια κινάση σερίνης-θρεονίνης (STK11). Το ίδιο γονίδιο απαντάται μεταλλαγμένο και σε σποραδικές μορφές καρκίνου παγκρέατος.

Οι χαρακτηριστικές μελαγχρωματικές κηλίδες του συνδρόμου είναι διακριτές, διαμέτρου μικρότερης των πέντε χιλιοστών, εμφανίζονται συνήθως από τη νεογνική ηλικία και καταλαμβάνουν την κεντρική περιοχή του προσώπου, τα χείλη, το βλεννογόνο του στόματος, καθώς επίσης και τα δάκτυλα των άνω και των κάτω άκρων, τις παλάμες και τα πέλματα (Εικόνα 1). Με την πάροδο της ηλικίας το χρώμα των βλαβών εξασθενεί σημαντικά, με αποτέλεσμα την εξάλειψή τους μετά την εφηβεία. Οι βλάβες των βλεννογόνων ωστόσο παραμένουν εφόρου ζωής. Παθογενετικά, οι κηλίδες του συνδρόμου δεν είναι απλές εφελίδες, αλλά φαίνεται να προκύπτουν από τη μεγάλη συγκέντρωση μελανοσωμάτων στις δενδριτικές απολήξεις των μελανοκυττάρων, συνεπεία αδυναμίας μεταφοράς της μελανίνης στα γειτονικά κερατι-

νοκύτταρα.<sup>17</sup> Είναι εντελώς καλοήθεις και συνιστούν απλώς αισθητικό πρόβλημα.

Οι αμαρτωματώδεις πολύποδες εντοπίζονται κυρίως στο λεπτό έντερο, αν και μπορούν να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε σημείο του γαστρεντερικού σωλήνα, από πολύ μικρή ηλικία. Δημιουργούν συνήθως συμπτωματολογία απόφραξης και αιμορραγίες. Σπανίως εξαλλάσσονται.

Αντιθέτως, οι ασθενείς με σύνδρομο Peutz-Jeghers εμφανίζουν συχνά και σε νεαρά σχετικά ηλικία, πλήθος κακόηθων νεοπλασιών, όπως οι καρκίνοι του πάγκρεατος, του μαστού, των ωθηκών και των όρχεων.<sup>18</sup>

Πρός το παρόν δεν υπάρχει ένα ενιαίο πρωτόκολλο για τη μακροχρόνια παρακολούθηση των πασχόντων. Γίνεται ωστόσο αντιληπτό ότι ο περιοδικός έλεγχος του γαστρεντερικού συστήματος καθώς και οι προληπτικές εξετάσεις για ενδεχόμενο ανάπτυξης νεοπλασίας επιβάλλονται.

## ΝΕΥΡΟΪΝΩΜΑΤΩΣΗ

Η νευρινωμάτωση υπάγεται στην ομάδα των νευροδερματικών παθήσεων και αποτελεί ένα από τα συχνότερα κληρονομικά δερματικά νοσήματα στον άνθρωπο. Η επίπτωσή της υπολογίζεται αδρά στις 1:3500 γεννήσεις. Με βάση τις επικρατούσες κλινικές εκδηλώσεις διακρίνονται επτά τύποι νευροϊνωμάτωσης, με συχνότερη την κλασική μορφή (τύπος 1) ή νόσο του Von Recklinghausen, η οποία πήρε το όνομά της από τον γερμανό ιατρό που την πρωτοπεριέγραψε το 1882.

Η νευροϊνωμάτωση τύπου 1 περιλαμβάνει πλειάδα εκδηλώσεων από το δέρμα, το κεντρικό και το περιφερικό νευρικό σύστημα, τα οστά και τους ενδοκρινείς αδένες. Αποτελεί αυτοσωμικό επικρατές νόσημα με πλήρη διεισδυτικότητα και ποικίλη έκφραση. Οφείλεται σε μετάλλαξη γονιδίου του χρωμοσώματος 17 στη θέση 17q11.2, το οποίο ευθύνεται για τη σύνθεση μιας πρωτεΐνης, της

νευροϊνωματίνης (neurofibromatin).<sup>19</sup> Η τελευταία φαίνεται να συμμετέχει στην αποφωσφορυλίωση της πρωτεΐνης Ras-GPT, προϊόν του πρωτο-ογκογονιδίου ras, διαδραματίζοντας κατ'αυτόν τον τρόπο ρόλο ογκοκατασταλτικό. Το γονίδιο της νευροϊνωματίνης έχει μεγάλο μέγεθος (350kb γενομικού DNA) και είναι ένα από τα γονίδια του ανθρώπινου γονιδιώματος με το μεγαλύτερο ρυθμό μεταλλάξεων. Εξάλλου περίπου 50% των περιστατικών Νόσου Von Recklinghausen προέρχονται από νέες, αυτόματες μεταλλάξεις, με αρνητικό κληρονομικό ιστορικό. Επιπλέον, το ευρύ νοσολογικό φάσμα του συνδρόμου και η ποικιλομορφία των περιστατικών θα μπορούσαν να αποδοθούν στις πολυάριθμες θέσεις μετάλλαξης εντός του ίδιου του γονιδίου της νευροϊνωματίνης.

Η κλασική νευροϊνωμάτωση είναι μια από τις καλύτερα μελετημένες γενοδερματοπάθειες. Τα δερματολογικά ευρήματα της νόσου αποτελούν συνήθως τα πρώτα έκδηλα κλινικά σημεία. Οι χαρακτηριστικές cafe-au-lait κηλίδες εμφανίζονται κατά τη γέννηση ή αμέσως μετά, κατά τη βρεφική ηλικία και συνεχίζουν να αυξάνονται σε μέγεθος και να πολλαπλασιάζονται καθόλη την πρώτη δεκαετία της ζωής, σε αντίθεση με τις αντίστοιχες κηλίδες που απαντούν σποραδικά στον υγιή πληθυσμό. Χαρακτηριστική θεωρείται η συγκέντρωση μικρών καφεοειδών κηλίδων, εν είδη εφηλίδων, στις μασχάλες (σημείο Crowe)- Εικόνα 2. Τα νευρινώματα εμφανίζονται κατά κανόνα μετά την εφηβεία, είναι συνήθως πολλαπλά και εντοπίζονται σε οποιοδήποτε σημείο του δέρματος (Εικόνα 3). Ιστολογικά, πρόκειται για ογκίδια προερχόμενα από τα κύτταρα του Schwann που περιβάλλουν τα περιφερικά νεύρα. Μεγάλα δικτυωτά νευρινώματα (plexiform neurofibromas), που εξορμώνται από το έλυτρο βαθύτερων περιφερικών



**Εικόνα 2** – Νευροϊνωμάτωση τύπου 1. Σημείο Crowe: πολλαπλές εφηλίδες με συμμετρική εντόπιση στις μασχαλιαίες πτυχές.

Πίνακας 1

Τα συχνότερα κληρονομούμενα καρκινικά σύνδρομα με τις αντίστοιχες δερματικές, συστηματικές και νεοπλασματικές τους εκδηλώσεις.

| Νόσημα                       | Κληρονομικότητα | Δέρμα Βλεννογόνοι   | Λοιπά Συστήματα  | Καρκίνοι   |
|------------------------------|-----------------|---|--|--|
| Νόσος Cowden                 | ΑΕ(1)           | Τριχιλημμώματα προσώπου<br>Στιγμοειδείς υπερκερατώσεις<br>παλαμών και πελμάτων<br>Οσχεοειδής γλώσσα | Αμαρτωματώδεις πολυποδες του γαστρεντερικού  | Μαστού<br>Θυρεοειδούς<br>Ενδομητρίου<br>Ωοθηκών                              |
| Σύνδρομο Gardner             | ΑΕ              | Επιδερμοειδείς κύστεις  | Αδενωματώδεις πολυποδες γαστερεντερικού<br>Οστεώματα κάτω γνάθου<br>Σκελετικές ανωμαλίες<br>CHRPE <sup>2</sup> | Εντέρου<br>Ήπατος<br>Θυρεοειδούς   |
| Σύνδρομο Muir-Torre          | ΑΕ              | Σμηγματογόνα αδενώματα<br><br>Κερατοακανθώματα  |  | Παχέος<br>εντέρου<br>Ουρογεννητικού  |
| Σύνδρομο Peutz-Jeghers       | ΑΕ              | Μελαγχρωματικές κηλίδες   | Αμαρτωματώδεις πολυποδες λεπτού εντέρου  | Παγκρέατος<br>Μαστού<br>Ωοθηκών<br>Όρχεων                                    |
| Νευροϊνωμά-τωση <sup>1</sup> | ΑΕ              | Cafe-au-lait κηλίδες<br>Εφελίδες στις μασχάλες και<br>στις μπροβουβονικές πτυχές<br>Νευρινώματα     | Ίριδα (οζίδια του Lisch)<br>Σκελετικές ανωμαλίες<br>Υπέρταση   | Οπτικά<br>γλοιώματα<br>Κακοήθη<br>σβαννώματα<br>Επινεφριδίων<br>Νευροσάρκωμα |
| MEN I <sup>3</sup>           | ΑΕ              | Αγγειοϊνώματα<br>Cafe-au-lait κηλίδες<br>Κολλαγονώματα<br>Λιπώματα                                  | Γαστροδωδεκαδακτυλικά<br>έλκη  | Υπόφυσης<br>Παγκρέατος<br>Παραθυρεοειδών<br>Επινεφριδίων                     |
| MEN IIA                      | ΑΕ              | Εντοπισμένη αμυλοείδωση   | Αδενώματα παραθυρεοειδών   | Θυρεοειδούς<br>Επινεφριδίων  |
| MEN IIB                      | ΑΕ              | Νευρώματα<br>Μαρφανοειδής σωματότυπος   | Συγγενές megacolon   | Θυρεοειδούς<br>Επινεφριδίων  |
| Αταξία-Τηλαγγειεκτασία       | ΑΥ <sup>4</sup> | Ευρυαγγείες επιπεφυκικών<br>και δέρματος<br>Πρώιμη γήρανση  | Παρεγκεφαλική αταξία<br>Οπτικοκινητική απραξία<br>Ανοσοανεπάρκεια  | Λεμφώματα<br>Λευχαιμίες<br>Μυελοβλάστωμα                                     |
| Σύνδρομο Gorlin              | ΑΕ              | Βοθρία παλαμών και πελμάτων   | Οδοντογενείς κερατοκύστεις<br>Σκελετικές ανωμαλίες   | Πολλαπλά BCC <sup>5</sup><br>Μυελοβλάστωμα                                   |
| Μελαγχρωματική<br>Επιδερμία  | ΑΥ              | Φωτοευαίσθησία<br>Εφελίδες<br>Ακτινικές υπερκερατώσεις  | Κερατίτιδα<br>Νευρολογικές διαταραχές  | Πολλαπλά<br>BCC, SCC, <sup>6</sup><br>MM <sup>7</sup> , ΚΝΣ <sup>8</sup>     |

Επεξηγήσεις συντομογραφιών: (1) Αυτοσωμικό επικρατές, (2) Συγγενής υπερτροφία του μελαγχρωματικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium - CHRPE), (3) Σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (multiple endocrine neoplasia -MEN), (4) Αυτοσωμικό υπολειπόμενο, (5) Βασικοκυτταρικό επιθηλίωμα, (6) Ακανθοκυτταρικό επιθηλίωμα, (7) Κακοήθες μελάνωμα, (8) Κεντρικό νευρικό σύστημα.

**Εικόνα 3** – Νευροϊνωμάτωση τύπου 1. Πολλαπλά νευρινώματα στη ράχη.



νεύρων, μπορεί να εμφανισθούν και στην παιδική ηλικία. Η πιθανότητα εξαλλαγής τους σε νευροσάρκωμα είναι περίπου 3%.<sup>20</sup>

Παθογνωμονικά για τη νόσο θεωρούνται τα αμαρτωματώδη ινώδη ογκίδια της ίριδας ή οζίδια του Lisch, τα οποία πρέπει να αναζητούνται κατά την οφθαλμολογική εξέταση με σχιμοειδή λυχνία, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι μόνο το 5% των παιδιών κάτω των τριών ετών παρουσιάζουν τα οζίδια του Lisch, ενώ με την πάροδο της ηλικίας αυτά γίνονται σταδιακά εμφανή, ώστε να χαρακτηρίζουν το 90% των ατόμων μετά την ηλικία των έξι ετών.<sup>21</sup> Τα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου του Von Recklinghausen αναφέρονται στον Πίνακα 2.

Οι χαρακτηριστικές σκελετικές ανωμαλίες του νοσήματος περιλαμβάνουν: μακροκεφαλία, σκολίωση και δυσπλασία των μακρών οστών, με αντιπροσωπευτικότερη την παραμόρφωση των οστών της κνήμης και τη δημιουργία ψευδάρθρωσης.<sup>22</sup>

Οι συχνότερες κακοήθεις νεοπλασίες που συνδυάζονται με την νευροϊνωμάτωση τύπου 1 είναι τα

οπτικά γλοιώματα, που απαντούν στο 15% των ασθενών σε νεαρά ηλικία και συνήθως συνοδεύονται από πρώιμη ήβη. Οι όγκοι των ελύτρων των περιφερικών νευραξόνων (κακοήθη σβαννώματα) προσβάλλουν ένα άλλο 15% των ασθενών και είναι ιδιαίτερος επιθετικοί. Το φαιοχρωμοκύττωμα, που σε πολλές δημοσιεύσεις αναφέρεται ότι συνυπάρχει με τη νευροϊνωμάτωση, αναπτύσσεται σε πολύ μικρό ποσοστό (<1%) των ασθενών.<sup>23</sup> Αντιθέτως, από το σύνολο των ασθενών με φαιοχρωμοκύττωμα υπολογίζεται ότι το 3% ανυπρωσώπει ασθενείς με νόσο Von Recklinghausen. Ωστόσο, ο όγκος αυτός δεν είναι η αποκλειστική αιτία υπέρτασης στα άτομα με νευροϊνωμάτωση. Πολύ συχνά η υπέρταση οφείλεται σε στένωση της νεφρικής αρτηρίας λόγω ενδοτοιχωματικής ανάπτυξης σβαννώματος.<sup>24</sup>

## Πίνακας 2

Διαγνωστικά κριτήρια νευροϊνωμάτωσης τύπου 1 (NF1), σύμφωνα με το Αμερικανικό Εθνικό Ίδρυμα για τη Νευροϊνωμάτωση (The National Neurofibromatosis Foundation, Inc. 120 Wall St New York, NY 10005)

### Διαγνωστικά Κριτήρια Νευροϊνωμάτωσης Τύπου 1 (NF1)

Πρέπει να ισχύουν δύο ή περισσότερα από τα ακόλουθα:

1. Έξι ή περισσότερες cafe-au-lait κηλίδες διαμέτρου > 5mm σε άτομα προεφηβικής ηλικίας ή >15 mm σε ενήλικες
2. Δύο ή περισσότερα νευρινώματα οποιουδήποτε τύπου ή ένα τουλάχιστον δικτυωτό νευρίνωμα
3. "Εφηλίδες" μασχαλών ή μπροβουβωνικών πτυχών (σημείο Crowe)
4. Οπτικό γλοιώμα
5. Δύο ή περισσότερα οζίδια του Lisch (αμαρτώματα ίριδας)
6. Οστικές βλάβες όπως δυσπλασία του σφηνοειδούς οστού ή των μακρών οστών με ή χωρίς δημιουργία ψευδάρθρωσης
7. Συγγενείς πρώτου βαθμού (γονέας, αδελφός/ή, παιδί) με NF1, διεγνωσθείσα με τα ανωτέρω κριτήρια

Άλλες αναφερόμενες κακοήθειες που έχουν καταγραφεί σε μικρό σχετικά αριθμό ασθενών είναι η νεανική χρόνια μυελογενής λευχαιμία, το ραβδομυοσάρκωμα του ουροποιητικού συστήματος και το καρκινοειδές του δωδεκαδακτύλου.

Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι η νευροϊνωμάτωση τύπου 2 εμφανίζει ελάχιστα από τα δερματικά ευρήματα του τύπου 1, με κυρίαρχα στοιχεία τα σβανώματα, ενώ τα οζίδια του Lisch απουσιάζουν. Ο τύπος αυτός ονομάζεται κεντρική νευροϊνωμάτωση και στο 90% των περιπτώσεων εμφανίζει αμφοτερόπλευρα ακουστικά νευρώματα, ενώ με μικρότερη συχνότητα απαντώνται τα μηνιγγιώματα.

Συνεπώς, κατά τη διερεύνηση ασθενών με νευροϊνωμάτωση πρέπει να λαμβάνεται πάντοτε υπόψη η πιθανότητα συνύπαρξης νεοπλασματικών εξεργασιών, κυρίως του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η έγκαιρη διάγνωση του νοσήματος με την αναζήτηση των πρώιμων κλινικών σημείων, τόσο στους πάσχοντες όσο και στους συγγενείς πρώτου βαθμού και η γενετική συμβουλευτική παίζουν καθοριστικό ρόλο.

## ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑΣ

Τα σύνδρομα πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (multiple endocrine neoplasia -MEN) είναι μια ομάδα σπάνιων νοσημάτων που κληρονομούνται κατά τον αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο, προσβάλλουν τους ενδοκρινείς αδένες και συνδυάζονται με νεοπλασίες. Με βάση γενετικά και κλινικά κριτήρια διακρίνονται τρεις ξεχωριστές οντότητες: 1) MEN I ή Σύνδρομο Werner 2) MEN IIA ή Σύνδρομο Sipple και 3) MEN IIB.<sup>25</sup>

Το σύνδρομο MEN I περιλαμβάνει δύο ή περισσότερες νεοπλασίες της υπόφυσης, των νησιδίων του παγκρέατος και των παραθυρεοειδών αδένων. Εμφανίζεται συνεπεία μεταλλάξεων του γονιδίου MEN 1 στο χρωμόσωμα 11q13, το οποίο κωδικοποιεί μια πυρηνική πρωτεΐνη με ογκοκατασταλτικές ιδιότητες.<sup>26</sup> Το σύνδρομο συδυάζεται συχνά με πολλαπά γαστροδωδεκαδακτυλικά έλκη λόγω υπεργαστριναιμίας (σύνδρομο Zollinger- Ellison).<sup>27</sup> Τα συννηθέστερα δερματολογικά ευρήματα του συνδρόμου περιλαμβάνουν πολλαπλά αγγειοϊνώματα προσώπου, cafe-au-lait κηλίδες, κολλαγονώματα, λιπώματα και χαρακτηριστικές βλατίδες των ούλων. Επιπλέον, οι όγκοι της υπόφυσης συχνά ευθύνονται για την εμφάνιση του συνδρόμου Cushing με τις γνωστές δερματολογικές εκδηλώσεις του (ακμή, ραβδώσεις, δαυ-

τριχισμός). Οι όγκοι των νησιδίων του παγκρέατος περιλαμβάνουν τα ινσουλινώματα, τα γαστρινώματα και τα γλουκαγονώματα. Η υπερέκκριση γλουκαγόνης προκαλεί το σύνδρομο γλουκαγονώματος με τις αντίστοιχες χαρακτηριστικές δερματικές βλάβες (μεταναστευτικό νεκρολυτικό ερύθημα).

Το σύνδρομο MEN IIA ορίζεται από τη συνύπαρξη μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς, αδενωμάτων των παραθυρεοειδών αδένων και φαιοχρωμοκυτώματος. Αν και το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από γενετική ετερογένεια, ένα από τα γονίδια που βρίσκονται μεταλλαγμένα είναι το πρωτο-ογκογονίδιο RET, που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 10q11.<sup>28</sup> και ελέγχει τη σύνθεση ενός υποδοχέα της κινάσης της τυροσίνης. Δερματολογικά εμφανίζει ενίοτε εντοπισμένη λειχηνοειδή ή κηλιδώδη αμυλοείδωση.

Το σύνδρομο MEN IIB περιλαμβάνει το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς και αμφοτερόπλευρα φαιοχρωμοκυτώματα. Η γονιδιακή μετάλλαξη συμβαίνει και στην περίπτωση αυτή στο πρωτο-ογκογονίδιο RET.<sup>29</sup> Η MEN IIB συχνά συνυπάρχει με τη νόσο Hirschsprung (συγγενές megacolon), η οποία κληρονομείται με το ίδιο γονίδιο.<sup>30</sup> Από τη νεογνική και βρεφική ηλικία εμφανίζονται πολλαπλά νευρώματα τα οποία χαρακτηριστικά αναπτύσσονται στους επιπεφυκότες, στα χείλη, στο βλεννογόνο του στόματος, της ρινός και του λάρυγγα. Αντιστοίχως, τα νευρώματα του δέρματος είναι λιγότερα και διατάσσονται συνήθως στην κεντρική περιοχή του προσώπου. Οι ασθενείς παρουσιάζουν σωματική διάπλαση που θυμίζει σύνδρομο Marfan (αραχνοδακτυλία, σκελετικές ανωμαλίες σπονδυλικής στήλης και θώρακα, χαλαρότητα αρθρώσεων).

## ΑΤΑΞΙΑ-ΤΗΛΑΓΓΕΙΕΚΤΑΣΙΑ

Το σύνδρομο αταξίας-τηλαγγειεκτασίας ή σύνδρομο Louis-Bar στο νοσολογικό του φάσμα συνδυάζει νευρολογικές εκδηλώσεις, ανοσοανεπάρκεια, χαρακτηριστικές ευρυαγγείες επιπεφυκώτων και δέρματος και πρώιμη εμφάνιση κακόηθων νεοπλασιών.

Κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο και εμφανίζεται με συχνότητα μικρότερη από 1:40000 γεννήσεις. Το μεταλλαγμένο γονίδιο, ATM (Ataxia-Telangiectasia Mutated),<sup>31</sup> εδράζει στο χρωμόσωμα 11 και το προϊόν της μετάφρασής του είναι μια κινάση που ευθύνεται για την ανίχνευση πρώιμων βλαβών του DNA και την ενεργοποίηση της διαδικασίας επιδιόρθωσης ή απόπτωσης του κυττάρου, πριν αυτό προχωρήσει στην επόμενη φάση του κυτ-

ταρικού κύκλου. Το DNA των πασχόντων παρουσιάζει εξαιρετική ευαισθησία στην επίδραση της ιονίζουσας ακτινοβολίας με αποτέλεσμα την εύκολη διασκευή του και τη δημιουργία χρωμοσωματικής αστάθειας, η οποία προδιαθέτει στην εμφάνιση καρκίνων.<sup>32</sup>

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι οι ετεροζυγώτες της νόσου, οι φορείς δηλαδή των μεταλλάξεων του ATM, υπολογίζονται στο 1% του γενικού πληθυσμού και παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού και λεμφώματος.<sup>33</sup> Κατά συνέπεια, το προσδόκιμο επιβίωσης των ατόμων αυτών υπολογίζεται περίπου 8 χρόνια βραχύτερο από το μέσο όρο.

Οι εκδηλώσεις του συνδρόμου στους πάσχοντες γίνονται εμφανείς κατά την πρώιμη παιδική ηλικία. Αρχικά κυριαρχούν οι νευρολογικές εκδηλώσεις με διαταραχές στη βάδιση λόγω της αρχόμενης παρεγκεφαλιδικής αταξίας. Η αταξία επιδεινώνεται προοδευτικά (προοδευτική παρεγκεφαλιδική αταξία) και συνοδεύεται από την εμφάνιση χοραιοαθέτωσης, δυστονίας και οπτικοκινητικής απραξίας. Η τελευταία συνίσταται σε καθυστερημένη έναρξη της εκούσιας κίνησης του οφθαλμικού βολβού και θεωρείται πρώιμο, ειδικό και αξιόπιστο στοιχείο του συνδρόμου. Τα πάσχοντα παιδιά, παρότι παρουσιάζουν φυσιολογική νοητική ανάπτυξη, κινητικά καταλήγουν σε σοβαρή αναπηρία, συνήθως πριν την ηλικία των 11 ετών.

Τα ποικίλα νευρολογικά ευρήματα δεν στοιχειοθετούν από μόνα τους τη διάγνωση, καθώς ανευρίσκονται και σε άλλα παιδιατρικά νευρολογικά νοσήματα. Αντίθετα, η εμφάνιση των χαρακτηριστικών ευρυαγγειών των επιπεφυκώτων μετά την ηλικία των τριών ετών κατευθύνει προς τη σωστή διάγνωση (Εικόνα 4). Αυτές συνοδεύονται και από λεπτές ευρυαγγείες δέρματος που εντοπίζονται στο πρόσωπο, στα λοβία των

ώτων και στις πτυχές των άκρων. Με την πάροδο του χρόνου το δέρμα παρουσιάζει πρώιμη γήρανση, με απώλεια υποδορίου λίπους, σκλήρυνση και ατροφία της επιδερμίδας καθώς και λεύκανση των τριχών. Άλλες δερματολογικές εκδηλώσεις που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με αταξία-ηπλαγγειεκτασία είναι οι ποικιλοδερματικές αλλοιώσεις, οι cafe-au-lait κηλίδες, η χρόνια σημνηματορροϊκή δερματίτιδα με βλεφαρίτιδα, η μελανίζουσα ακάνθωση και ορισμένες χαρακτηριστικές μη-λοιμώδεις κοκκιωματώδεις βλάβες με τάση εξέγκωσης.

Το σύνδρομο κατατάσσεται στην ομάδα των πρωτοπαθών ανοσοανεπαρκειών, καθώς οι ασθενείς παρουσιάζουν στην πλειονότητά τους συγγενείς ανωμαλίες ή και αγενεσία του θύμου αδένου με αποτέλεσμα να έχουν σημαντικά μειωμένη κυτταρική ανοσία και διαταραγμένες χυμικές ανοσολογικές αντιδράσεις.<sup>34</sup> Κατά συνέπεια παρουσιάζουν υποτροπιάζουσες λοιμώξεις κυρίως του αναπνευστικού. Οι βρογχεκτασίες και η συνεπακόλουθη αναπνευστική ανεπάρκεια αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου στους ασθενείς αυτούς.

Δεύτερες σε σειρά θνητότητας έρχονται οι νεοπλασματικές εξεργασίες. Ιδιαίτερα αυξημένη είναι η επίπτωση των λεμφωμάτων (B-CLL) και των λευκαϊμιών (T-CLL). Αναφέρονται επίσης συχνά μυελοβλαστώματα, γλοιώματα και αδενοκαρκινώματα στομάχου.<sup>35</sup> Ορισμένοι καρκινικοί δείκτες (α-FP, CEA)



**Εικόνα 4** – Αταξίας-Ηπλαγγειεκτασίας (Από το Άτλαντα Παιδιατρικής Δερματολογίας, των Kane K, Bisonette Ryder J, Johnson RA, Baden HP, Stratigos A, Εκδόσεις MacGraw Hill, New York 2002, αναδημοσίευση με εκδοτική άδεια).

ανευρίσκονται αυξημένοι και μπορούν να χρησιμοποιηθούν στα πλαίσια του προσυμπτωματικού ελέγχου. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των κακοηθειών αυτών δυσχεραίνεται από την προαναφερθείσα υψηλή ευαισθησία των ασθενών στην επίδραση της ιονίζουσας ακτινοβολίας. Επιπλέον, σημειώνεται ότι και ορισμένοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, όπως η μπλεομυκίνη, η ακτινομυκίνη-D και η κυκλοφωσφamide πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με αταξία-πληαγγειεκτασία και νεοπλάσματα λεμφικού ιστού.

Η πρόγνωση του συνδρόμου θεωρείται κακή. Το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών είναι σημαντικά ελαττωμένο και σπάνια ξεπερνά την τρίτη δεκαετία της ζωής. Οι πάσχοντες αντιμετωπίζονται συμπτωματικά και υποβάλλονται σε εντατικούς προληπτικούς ελέγχους για την έγκαιρη διαπίστωση αρχόμενης κακοήθειας. Η προγεννητική διάγνωση του συνδρόμου είναι εφικτή και έχει βαρύνουσα σημασία.

## ΣΥΝΔΡΟΜΟ GORLIN

Το σύνδρομο πολλαπλών βασικοκυτταρικών σπύλων περιγράφηκε το 1960 από τους Gorlin και Goltz. Κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατούντα τρόπο και οφείλεται σε μετάλλαξη του κατασταλατικού ογκογονιδίου *PATC1* σε κύτταρα της βλαστικής σειράς. Σωματικές μεταλλάξεις του εν λόγω γονιδίου έχουν αναγνωριστεί σε σποραδικούς βασικοκυτταρικούς όγκους του δέρματος καθώς και στο μυελοβλάστωμα.<sup>36</sup>

Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από την πρώιμη εμφάνιση πολυάριθμων μικρών διάσπαρτων βασικοκυτταρικών ογκιδίων του δέρματος, που κλινικά προσομοιάζουν με χοριακούς σπύλους ή με σμηγματοροϊκές υπερκερατώσεις (Εικόνα 5Α). Τα βασικοκυτταρικά αυτά καρκινώματα παρουσιάζουν ήπια βιολογική συμπεριφορά και συνήθως κάνουν την εμφάνισή τους πριν την ηλικία των είκοσι ετών. Η επίδραση της πλιακής ακτινοβολίας σε συνδυασμό με το φωτότυπο του δέρματος παίζουν καθοριστικό ρόλο στην εκδήλωση των βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων του συνδρόμου. Έτσι, ασθενείς κελτικής καταγωγής με έντονη έκθεση στην υπεριώδη πλιακή ακτινοβολία, όπως οι κάτοικοι της Αυστραλίας,<sup>37</sup> εμφανίζουν βασικοκυτταρικά επιθηλώματα πολύ νωρίτερα και σε μεγαλύτερο αριθμό από τους αντίστοιχους ασθενείς Αφρικανικής καταγωγής, οι οποίοι μπορεί να εκδηλώσουν τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά του συνδρόμου χωρίς βασικοκυτταρικά καρκινώματα.<sup>38</sup> Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι τα άτομα με σύνδρομο Gorlin

χαρακτηρίζονται από ιδιαίτερη ευπάθεια στην επίδραση της ιονίζουσας ακτινοβολίας, με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν περισσότερους και πιο επιθετικούς βασικοκυτταρικούς όγκους.

Ένα άλλο χαρακτηριστικό δερματολογικό κλινικό εύρημα, το οποίο συνήθως προϋπάρχει της εμφάνισης των βασικοκυτταρικών επιθηλωμάτων, είναι η βοθρία των παλαμών και των πελμάτων. Αυτά πρέπει να αναζητούνται σε κάθε περίπτωση εμφάνισης βασικοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος σε άτομα ηλικίας μικρότερης των τριάντα ετών.

Η συχνότερη εξωδερμική εκδήλωση του συνδρόμου είναι οι πολλαπλές οδοντογενείς κερατινοκύστεις των οστών της άνω και της κάτω γνάθου, τοπικά διηθητικές βλάβες, οι οποίες απεικονίζονται ακτινογραφικά.<sup>39</sup> Συνήθως συνυπάρχουν και άλλες σκελετικές ανωμαλίες, όπως διαταραχές διάπλασης των πλευρών, των σπονδύλων και του στέρνου (Εικόνα 5Β). Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν χαρακτηριστικό προσωπίο με μακροκεφαλία, προπέτεια μετώπου, υπερτελορισμό και προγναθισμό.<sup>40</sup> Στην ακτινογραφία κρανίου ανευρίσκονται κατά κανόνα ασβέστωση του μεσολοβίου και γεφύρωση του τουρκικού εφιππίου.

Το συχνότερο κακόηθες νεόπλασμα που σχετίζεται με το σύνδρομο Gorlin είναι το μυελοβλάστωμα, το οποίο εμφανίζεται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των επτά ετών.<sup>41</sup> Για το λόγο αυτό συστήνεται ετήσια παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία των παιδιών με σύνδρομο πολλαπλών βασικοκυτταρικών σπύλων. Σε μικρότερη συχνότητα απαντώνται άλλοι όγκοι του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως τα αστροκύτωμα, τα μηνιγγιώματα και τα κρανιοφαρυγγώματα.

Οι πάσχοντες από σύνδρομο Gorlin πρέπει να παρακολουθούνται στενά από το δερματολόγο τους, ώστε κάθε ύποπτη δερματική βλάβη να αντιμετωπίζεται έγκαιρα. Επίσης θα πρέπει να τελούν υπό την παρακολούθηση οδοντιάτρου για το ενδεχόμενο ανάπτυξης οδοντογενών κύστεων.

## ΜΕΛΑΓΧΡΩΜΑΤΙΚΗ ΞΗΡΟΔΕΡΜΙΑ

Το σύνδρομο αυτό πρωτοαναφέρθηκε το 1874 από τους διάσημους δερματολόγους της εποχής εκείνης, τους Hebra και Kaposi. Χαρακτηρίζεται από εξαιρετική φωτοευαισθησία και πολύ πρώιμη εμφάνιση καρκίνων του δέρματος. Σήμερα πλέον γνωρίζουμε ότι το νόσημα αυτό, που ακολουθεί τον τύπο της αυτοσωμικής υπολειπόμενης κληρονομικότητας, ο-



A



B

**Εικόνα 5** – Σύνδρομο Gorlin. **A.** Πολλαπλά βασικοκυτταρικά καρκινώματα μελαγχρωματικού τύπου. (Από το Άτλαντα Παιδιατρικής Δερματολογίας, των Kane K, Bisonette Ryder J, Johnson RA, Baden HP, Stratigos A, Εκδόσεις MacGraw Hill, New York 2002, αναδημοσίευση με εκδοτική άδεια). **B.** Κυφοσκολιωτικές διαταραχές σε ασθενή με σύνδρομο Gorlin (Από το αρχείο της Τ. Τσιβτανίδου-Κάκουρου).

φείλεται σε σειρά μεταλλάξεων γονιδίων υπεύθυνων για την επιδιόρθωση του DNA. Με βάση το ελαττωματικό γονίδιο έχουν περιγραφεί οκτώ υποομάδες του συνδρόμου (complementation groups), όπως φαίνεται στον Πίνακα 3. Οι υποομάδες A και C είναι οι επικρατέστερες.<sup>42</sup> Ο φαινότυπος των ετεροζυγωτών δεν έχει προσδιοριστεί με σαφήνεια. Πιστεύεται ότι άτομα με πολλές εφηλίδες θα μπορούσαν να είναι φορείς της πάθησης, με άγνωστη προς το παρόν επιβάρυνση ως προς το ενδεχόμενο ανάπτυξης νεοπλασιών.

Στους πάσχοντες η έντονη φωτοευαισθησία γίνεται ανιληπτική νωρίς στη ζωή, ως εμφάνιση ερυθρήματος και συμπτωματολογίας ηλιακού εγκαύματος, μετά από ελάχιστη έκθεση στον ήλιο. Στην ηλικία των δύο ετών η πλειονότητα των ασθενών εμφανίζει εφηλίδες στα φωτοεκτεθειμένα μέρη του σώματος (Εικόνα 6). Στη συνέχεια το δέρμα γίνεται τραχύ, εξ'ού και ο χαρακτηρισμός της νόσου ως μελαγχρωματική ξηροδερμία. Από την παιδική ηλικία αρχίζουν να κά-

νουν την εμφάνισή τους οι ακτινικές υπερκερατώσεις και τα επιθηλιώματα, τόσο τα ακανθοκυτταρικά όσο και τα βασικοκυτταρικά. Κακόηθες μελάνωμα εκδηλώνεται στο 5% των περιπτώσεων και αφορά άτομα ηλικίας μικρότερης των είκοσι ετών.<sup>43</sup>

Παράλληλα με τις δερματικές βλάβες εμφανίζονται αλλοιώσεις των οφθαλμών, όπως φωτοφοβία, κερατίτιδα, εκτρόπιο και επιθηλιώματα βλεφάρων.

Τα άτομα με τον υπότυπο A της νόσου συνήθως αναπτύσσουν νευρολογικές διαταραχές, οι οποίες ενδεχομένως οφείλονται στις αθροιστικές επιβλαβείς επιδράσεις που δέχονται με το πέρασμα του χρόνου τα νευρικά κύτταρα και τις οποίες ο οργανισμός των ασθενών αδυνατεί να επιδιορθώσει. Η βαρύτερη προσβολή του νευρικού συστήματος περιγράφεται ως σύνδρομο De Sanctis-Cacchione και περιλαμβάνει μικροκεφαλία, σταδιακή έκπτωση των νοητικών λειτουργιών, υπολειπόμενη σωματική ανάπτυξη, βαρκοϊα, χοραιοαθέτωση, αταξία και σταδιακή εγκατάσταση τετραπληγίας.<sup>44</sup>

Πίνακας 3

Οι υποομάδες της Μελαγχρωματικής Ξηροδερμίας (Xeroderma Pigmentosum complementation groups) και τα κυριότερα κλινικο-επιδημιολογικά τους χαρακτηριστικά.<sup>47</sup>

| Υποομάδα | Συχνότητα    | Γεωγραφική κατανομή                               | Ν <sup>1</sup> | Δερματικές εκδηλώσεις | Νευρολογικά ευρήματα                                  |
|----------|--------------|---|----------------|-----------------------|---|
| XPA      | Συχνή        | Ιαπωνία<br>Ευρώπη<br>ΗΠΑ<br>Μέση Ανατολή          | 159            | Ναι                   | Συνήθως βαρεία, σπανιότερα ηπιότερα                   |
| XPB      | Πολύ σπάνια  | Ευρώπη<br>Ιαπωνία                                 | 3              | Ναι                   | Μέτρια προς σοβαρά XP-CS <sup>2</sup>                 |
| XPC      | Η συχνότερη  | Ευρώπη<br>ΗΠΑ<br>Ιαπωνία                          | 191            | Ναι                   | Όχι (αναφερόμενα υποκλινικά ευρήματα σε ενήλικες)     |
| XPD      | Η σπανιότερη | Ευρώπη<br>ΗΠΑ<br>Ιαπωνία<br>Γαλλία<br>ΗΠΑ, Ευρώπη | 5216           | Ναι<br><br>Ναι<br>Όχι | Μέτρια προς σοβαρά<br><br>XP-CS<br>Τριχοθειοδυστροφία |
| XPE      | Σπάνια       | Ευρώπη<br>Ιαπωνία                                 | 13             | Ναι                   | Όχι   |
| XPF      | Σπάνια       | Ιαπωνία<br>Ευρώπη                                 | 16             | Ναι                   | Όχι   |
| XPG      | Πολύ σπάνια  | ΗΠΑ<br>Ευρώπη                                     | 5              | Ναι                   | Όχι, εκτός της XP-CS                                  |
| XPV      | Συχνή        | Ιαπωνία<br>Ευρώπη<br>ΗΠΑ<br>Μέση Ανατολή          | 130            | Ναι                   | Όχι   |

Επεξηγήσεις συντομογραφιών: <sup>1</sup>Αναφερόμενος αριθμός περιστατικών, <sup>2</sup>Συνδυασμός χαρακτηριστικών μελαγχρωματικής Ξηροδερμίας και συνδρόμου Cockayne.

Οι πάσχοντες από μελαγχρωματική Ξηροδερμία διατρέχουν επίσης μεγάλο κίνδυνο εμφάνισης εξωδερματικών καρκίνων. Συχνότερα αναφερόμενοι είναι οι όγκοι του κεντρικού νευρικού συστήματος, του πνεύμονα, των νεφρών, του γαστρεντερικού συστήματος και του αιμοποιητικού ιστού.

Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να εφαρμόζουν αυστηρότατα μέτρα ηλιοπροστασίας, να αποφεύγουν την έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία και σε άλλους γνωστούς καρκινογόνους παράγοντες. Τα από του στόματος χορηγούμενα ρετινοειδή έχουν αποδειχθεί χρήσιμα στη χημειοπροφύλαξη έναντι των δερματικών επιθηλιωμάτων.<sup>45</sup> Η αντιμετώπιση των καρκίνων του δέρματος σε πρώιμο στάδιο βελτιώνει την πρόγνωση. Η ακοομετρία και η αδρή νευρολογική εξέταση κατά τακτά χρονικά διαστήματα μπορεί να απο-

καλύψουν αρχόμενες νευρολογικές διαταραχές. Η γενεϊκή συμβουλευτική των πασχόντων και των μελών των οικογενειών τους έχει ιδιαίτερη σημασία και η προγεννητική διάγνωση μπορεί να πραγματοποιηθεί σε εξειδικευμένα εργαστήρια.<sup>46</sup>

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Παρά την ετερογένεια και τις ποικίλες εκδηλώσεις τους, τα οικογενή καρκινικά σύνδρομα αποτελούν μια ενδιαφέρουσα ομάδα παθήσεων που χαρακτηρίζονται από μια κληρονομούμενη προδιάθεση για την ανάπτυξη καλοήθων και κακοήθων νεοπλασιών. Κλινικά οι νεοπλασίες αυτές αναπτύσσονται σε άτομα νεαρής ηλικίας και προσβάλλουν διάφορα όρ-

**Εικόνα 6** – Μελαγχρωματική ξηροδερμία: πολλαπλές φακές σε πρώιμα φωτογηρασμένο δέρμα. (Από το αρχείο της Τ. Τσιβιτανίδου-Κάκου)



γανα σε πολλαπλές θέσεις, συμπεριλαμβανομένου και του δέρματος. Η σημειολογία του δέρματος στα νοσήματα αυτά έχει ιδιαίτερη σημασία, αφενός μεν επειδή η αναγνώριση των δερματικών βλαβών υποβοηθά τη διάγνωση και περαιτέρω αντιμετώπιση των πολύπλοκων αυτών συνδρόμων, αφετέρου δε λόγω της άμεσης έκφρασης των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών στο δέρμα (π.χ. η αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στην υπεριώδη ακτινοβολία τη μελαγχρωματική ξηροδερμία). Παρότι η σπουδαιότητα των παθήσεων αυτών στην καθημερινή κλινική πράξη είναι περιορισμένη λόγω της σπανιότητάς τους, η αποκάλυψη των μοριακών μεταβολών και των υπεύθυνων γονιδίων των γενετικών αυτών συνδρόμων έχει συμβάλει σημαντικά στη γενικότερη κατανόηση της βιολογίας του καρκίνου σε πολλές από τις σποραδικές του μορφές.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Burgdorf WH. Cancer-associated genodermatoses: a personal history. *Exp Dermatol* 2006; 15(9):653-666.
- Bale SJ, Digiovanna JJ. Cancer-associated genodermatoses and familial cancer syndromes with cutaneous manifestations. *Clin Dermatol* 2001; 19(3):284-289.
- Hahn H. Mutations of the human homolog of Drosophila patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* 1996; 85(6):841-851.
- Henry TL, Fusoro RM. The dermatologist, genetic counselling, and cancer-associated genodermatoses. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42(6):1081-1086.
- Pilarsky R, Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up (again)? Expanding mutational and clinical spectra of the PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet*. 2004; 41(5):323-326.
- Martinez-Mir A, Christiano AM. Genodermatoses: Cowden's disease. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al (eds) *Dermatology*. Mosby 2003; 887-891.
- Lutchtenborg M. APC mutations in sporadic colorectal carcinomas from The Netherlands Cohort Study. *Carcinogenesis* 2004; 25(7):1219-1226.
- Traboulsi EI. Prevalence and importance of pigmented ocular fundus lesions in Gardner's syndrome. *New Eng J Med* 1987; 316:661-667.
- Klemmer S, Pascoe L, DeCosse J. Occurrence of desmoids in patients with familial adenomatous polyposis of the colon. *Am J Med Genet* 1987; 28:385-392.
- Muir GG, Bell AY, Barlow KA. Multiple primary carcinomata of the colon, duodenum, and larynx associated with keratoacanthomata of the face. *Brit J Surg* 1967; 54:191-195.
- Torre D. Multiple sebaceous tumors. *Arch Derm* 1968; 98:549-551.
- Kruse R, Rutten A, Lamberti C et al. Muir-Torre phenotype has a frequency of DNA mismatch-repair-gene mutations similar to that in hereditary nonpolyposis colorectal cancer families defined by the Amsterdam criteria. *Am J Hum Genet* 1998; 63:63-70.
- Bapat B, Xia L, Madlensky et al. The genetic basis of Muir-Torre syndrome includes the hMLH1 locus. (Letter) *Am J Hum Genet* 1996; 59:736-739.
- Schwartz RA, Torre DP. The Muir-Torre syndrome: a 25-year retrospect. *J Am Acad Derm* 1995; 33:90-104.
- Rothenberg J, Lambert WC, Vail JT, et al. The Muir-Torre (Torre's) syndrome: the significance of a solitary sebaceous tumor. *J Am Acad Derm* 1990; 23:638-640.
- Hartig C, Stieler W. Muir-Torre syndrome. Diagnostic criteria and review of the literature. *Hautarzt* 1995; 46(2):107-113.

17. Yamada K, Matsukawa A, Hori Y, Kukita A. Ultrastructural studies on pigmented macules of the Peutz-Jeghers syndrome. *J Derm* 1981; 8:367-377.
18. Westerman AM, Wilson JHP. Peutz-Jeghers syndrome: risks of a hereditary condition. A clinical review. *Scand J Gastroent* 1999; 34(suppl. 230):64-70.
19. Trovo-Marqui AB, Tajara EH. Neurofibromin: a general outlook. *Clin Genet* 2006; 70:1-13.
20. King AA, DeBaun MR, Riccardi VM, Gutmann DH. Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet* 2000; 93:388-392.
21. Martinez-Mir A, Christiano AM. Genodermatoses: Neurofibromatosis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al (eds) *Dermatology*. Mosby 2003; 853-858.
22. Stevenson DA, Birch PH, Friedman JM, et al. Descriptive analysis of tibial pseudarthrosis in patients with neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet* 1999; 84:413-419.
23. Kalff V, Shapiro B, Lloyd R, et al. The spectrum of pheochromocytoma in hypertensive patients with neurofibromatosis. *Arch Intern Med* 1982; 142:2092-2098.
24. Salyer WR, Salyer DC. The vascular lesions of neurofibromatosis. *Angiology* 1974; 25:510-519.
25. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia: syndromes of the twentieth century. (Editorial) *J Clin Endocr Metab* 1998; 83:2617-2620.
26. Lemmens I, Van de Ven WJM, Kas K, et al. Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. *Hum Molec Genet* 1997; 6:1177-1183.
27. McCarthy DM. Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Rev Med* 1982; 33:197-215.
28. Gardner E, Papi L, Easton DF, et al. Genetic linkage studies map the multiple endocrine neoplasia type 2 loci to a small interval on chromosome 10q11.2. *Hum Molec Genet* 1993; 2:241-246.
29. Hofstra R. MW, Landsvater RM, Ceccherini I, et al. A mutation in the RET protooncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994; 367:375-376.
30. Carney JA, Go VLW, Sizemore GW, Hayles AB. Alimentary-tract ganglioneuromatosis: a major component of the syndrome of multiple endocrine neoplasia, type 2b. *New Eng J Med* 1976; 295:1287-1291.
31. Concannon P, Gatti RA. Diversity of ATM gene mutations detected in patients with ataxia-telangiectasia. *Hum Mutat* 1997; 10:100-107.
32. Taylor AM, Byrd PJ. Molecular pathology of ataxia telangiectasia. *J Clin Pathol* 2005; 58(10):1009-1015.
33. Easton DF. Cancer risks in A-T heterozygotes. *Int J Rad Biol* 1994; 66:S177-S182.
34. Peterson RD, Kelly WD, Good RA. Ataxia-telangiectasia: its association with a defective thymus, immunological-deficiency disease and malignancy. *Lancet* 1964; I:1189-1193.
35. Gatti RA, Boder E, Vinters HV, et al. Ataxia-telangiectasia: an interdisciplinary approach to pathogenesis. *Medicine* 1991; 70:99-117.
36. Smyth I, Narang MA, Evans T, et al. Isolation and characterization of human Patched 2 (PTCH2), a putative tumour suppressor gene in basal cell carcinoma and medulloblastoma on chromosome 1p32. *Hum Molec Genet* 1999; 8:291-297.
37. Shanley S, Ratcliffe J, Hockey A, et al. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: review of 118 affected individuals. *Am J Med Genet* 1994; 50:282-290.
38. Goldstein AM, Pastakia B, DiGiovanna, et al. Clinical findings in two African-American families with nevoid basal cell carcinoma syndrome (NBCC). *Am J Med Genet* 1994; 50:272-281.
39. Woolgar JA, Rippin JW, Browne RM. The odontogenic keratocyst and its occurrence in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987; 64(6):727-30.
40. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am. J Med Genet* 1997; 69:299-308.
41. Bootsma D, Hoeijmakers JH. The genetic basis of xeroderma pigmentosum. *Ann Genet* 1991; 34:143-150.
42. Kraemer KH, Lee MM, Andrews AD, Lambert WC. The role of sunlight and DNA repair in melanoma and non-melanoma skin cancer: the xeroderma pigmentosum paradigm. *Arch Derm* 1994; 130:1018-1021.
43. Kanda T, Oda M, Yonezawa M, et al. Peripheral neuropathy in xeroderma pigmentosum. *Brain* 1990; 113:1025-1044.
44. Anolik JH, Di Giovanna JJ, Gaspari AA. Effect of isotretinoin therapy on natural killer cell activity in patients with xeroderma pigmentosum. *Br J Dermatol.* 1998; 138(2):236-41.
45. Robbins JH. Neurological disease in xeroderma pigmentosum. Documentation of a late onset type of the juvenile onset form. *Brain.* 1991; 114(Pt 3):1335-61.
46. Yang Y, Ding B. DNA-based prenatal diagnosis in a Chinese family with xeroderma pigmentosum group A. *Br J Dermatol.* 2004; 150(6):1190-3.
47. Wagner AM. Xeroderma Pigmentosum, Cockayne's Syndrome and Trichothiodystrophy. In: Harper J, Oranje A, Prose N (eds) *Textbook of Pediatric Dermatology*, Blackwell Publishing, 2nd edition, 2006; 1557-1571.

#### Αλληλογραφία: Ματέκοβιτς Α.

Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική,  
Νοσοκομείο "Α. Συγγρός"

Ι. Δραγούμη 5, 161 21, Καισαριανή, Αθήνα