

Herkenning en diagnostiek

Uitgangsvraag

Wat zijn de klinische verschijnselen op basis waarvan de diagnose PHTS gesteld kan worden en bij welke klinische verschijnselen is er reden voor verwijzing naar het klinisch genetisch spreekuur voor verder onderzoek?

Uitgangsvraag

Wat zijn de klinische verschijnselen op basis waarvan de diagnose PHTS gesteld kan worden en bij welke klinische verschijnselen is er reden voor verwijzing naar het klinisch genetisch spreekuur voor verder onderzoek?

Aanbevelingen

Er wordt geadviseerd om de criteria uit tabel 1 te gebruiken voor het stellen van de diagnose PHTS.

Er wordt geadviseerd om de criteria uit tabel 1 te gebruiken voor verwijzing van patiënten met verdenking op PHTS naar het klinisch genetisch spreekuur/DNA-onderzoek PTEN.

Er wordt geadviseerd om bij vrouwen met mammacarcinoom die verwezen zijn voor erfelijkheidsadvies (of die voldoen aan de criteria om verwezen te worden naar het klinisch genetisch spreekuur) de hoofdomvang te meten ter herkenning van PHTS. Bij het voorkomen van andere major en minor criteria uit tabel 1 wordt het meten van de hoofdomvang en een gerichte anamnese en lichamelijk onderzoek naar voorkomen van andere verschijnselen van PHTS in overweging gegeven ter herkenning van PHTS.

Tabel 1 Diagnostische criteria PHTS en criteria voor verwijzing naar klinisch genetisch spreekuur/DNA-onderzoek

Diagnostische criteria PHTS
Klinische diagnose PHTS :
*Drie major criteria, waaronder in elk geval macrocefalie of Lhermitte-Duclos (cerebellair gangliocytoom) of gastro-intestinale hamartomen voor moeten komen
*Twee major criteria en drie minor criteria
Major criteria
Mammacarcinoom
Endometriumcarcinoom
Schildkliercarcinoom (folliculair)
Gastrointestinale hamartomen (inclusief ganglioneuromen, <u>geen</u> hyperplastische poliepen, ≥ 3)
Lhermitte Duclos
Macrocefalie ($> 97^{\text{ste}}$ percentiel) (in Nederland bij de vrouw > 58.5 cm en de man > 61.5 cm)
Maculaire pigmentatie van de glans penis
Multipele mucocutane laesies: zoals multipele trichillemomen ≥ 3 , minstens 1 met biopsie bewezen, acrale keratosen (≥ 3 palmoplantaire keratotische pits en/of acrale hyperkeratotische papels) of mucocutane neurinomen (≥ 3), orale papillomen (tong en gingiva), multipele (≥ 3) OF met biopsie aangetoond OF door dermatoloog vastgesteld
Minor criteria
Een aan autisme verwante stoornis
Coloncarcinoom
Glycogene acanthose van de slokdarm
Lipomen ≥ 3
Mentale retardatie, IQ ≤ 75
Niercelcarcinoom

Testiculaire lipomatose
Schildkliercarcinoom (papillair of folliculaire variant van papillair)
Benigne structurele schildklierafwijkingen (o.a. adenomen, multinodulair struma)
Vasculaire afwijkingen (inclusief multipele intracraniële veneuze anomalieën)
Benigne mammopathie, bestaande uit multipele ("ontelbare") en bilaterale fibroadenomen, hamartomen, tubulaire adenomen, intraductale papillomen ^{\$}
Criteria voor verwijzing naar klinisch genetisch spreekuur / DNA-onderzoek PTEN bij volwassenen <i>combinatie</i> ,
*familiair vastgestelde PTEN-mutatie
*≥ 2 major criteria, waaronder in elk geval macrocefalie
*≥ 3 major criteria ongeacht welke
*1 major en ≥ 3 minor criteria
*≥ 4 minor criteria
*Lhermitte Duclos
*≥ 2 bewezen trichilemmomen
*Autisme en macrocefalie
*Extreme macrocefalie (man > 63 cm, vrouw > 60 cm)
*Glycogene acanthose van de slokdarm
*Gastro-intestinale hamartomen of gastro-intestinale ganglioneuromen
*Schildkliercarcinoom < 20 jaar
*Endometriumcarcinoom < 30 jaar
Criteria voor verwijzing naar klinisch genetisch spreekuur / DNA-onderzoek PTEN bij kinderen :
Macrocefalie en 1 of meer van de volgende verschijnselen:
- autisme of ontwikkelingsachterstand
- verschijnselen van de huid; lipomen, trichilemmomen, orale papillomen, maculaire pigmentatie van de glans penis
- vasculaire anomalieën
- gastro-intestinale poliepen
- kanker op kinderleeftijd; schildklier en testiculaire/ovariële kiemceltumoren

[Pilarski 2013], [Tan 2011], \$ Mening werkgroepleden; toegevoegd als minor criterium

Literatuurbespreking:

Wat zijn de klinische verschijnselen op basis waarvan de diagnose PHTS gesteld kan worden en bij welke klinische verschijnselen is er reden voor verwijzing naar het klinisch genetisch spreekuur voor verder onderzoek?

De diagnostische criteria

Er zijn verschillende artikelen geschreven over de klinische verschijnselen van PHTS. Het meest recente artikel is van Pilarski [Pilarski 2013⁴⁵] waarin de 'revised diagnostic criteria' beschreven zijn. Zij merkten op dat de eerdere versie van gereviseerde diagnostische criteria [Eng 2000³⁴] weinig specifiek waren en hebben met een review van de literatuur de diagnostische criteria 'evidence based' aangescherpt. De belangrijkste verschillen met de eerder gehanteerde criteria zijn dat een aantal criteria zoals benigne borstlaesies verlaten zijn als diagnostisch criterium. Pilarski [Pilarski 2013⁴⁵] geeft alle beschreven verschijnselen weer en zet dit af tegen het algemeen voorkomen van deze verschijnselen bij personen zonder PHTS. Pilarski [Pilarski 2013⁴⁵] heeft van 48 bij hen bekende patiënten met een PTEN-mutatie beoordeeld welke verschijnselen zij hadden en criteria opgesteld waaraan 44 van de 48 patiënten voldeden, een sensitiviteit van 92%. Van de vier patiënten die niet voldeden waren er twee kind en twee hadden in verband met hun leeftijd van ≤ 35 jaar nog geen colonoscopie gehad.

Zij stellen dat de diagnose gesteld kan worden indien:

- Drie major criteria aanwezig zijn, waaronder 1 van de major criteria macrocefalie of Lhermitte-Duclos of gastro-intestinale hamartomen voor moeten komen.
- Twee major criteria aanwezig zijn en drie minor criteria.

Indien een patiënt uit een familie komt waar PHTS met DNA-onderzoek en/of op klinische gronden is vastgesteld dan kan de diagnose gesteld worden indien:

- twee major criteria aanwezig zijn ongeacht welke, of
- één major en twee minor, of
- drie minor criteria aanwezig zijn.

Zij komen hierbij tot de volgende diagnostische criteria:

Major criteria

Mammacarcinoom, endometriumcarcinoom, schildklier carcinoom (folliculair), gastro-intestinale hamartomen (inclusief ganglioneuromen, geen hyperplastische poliepen, ≥ 3), Lhermitte Duclos op volwassen leeftijd ontstaan, macrocefalie ($> 97^{\text{ste}}$ percentiel), maculaire pigmentatie van de glans penis, multipele mucocutane laesies zoals multiple trichilemmomen (≥ 3 , ten minste 1 bevestigd met biopt), acrale keratosen (≥ 3 palmoplantaire keratotische pits en/of acrale hyperkeratotische papels), mucocutane neurinomen (≥ 3), orale papillomen (tong en gingiva), multipele (≥ 3) OF met biopsie aangetoond OF door dermatoloog vastgesteld.

Minor criteria

Een aan autisme verwante stoornis, coloncarcinoom, glycogene acanthose van de slokdarm, lipomen ≥ 3 , mentale retardatie, $IQ \leq 75$, niercelcarcinoom, testiculaire lipomatose, schildklier carcinoom (papillair of folliculaire variant van papillair), benigne structurele schildklierafwijkingen (onder andere adenomen, multinodulair struma), vasculaire afwijkingen (inclusief multipele intracraniale veneuze anomalieën). Deze criteria kunnen diagnostisch gebruikt worden in die situaties waarbij de patiënt geen DNA-onderzoek wenst, er geen financiële middelen zijn om DNA-onderzoek uit te voeren en in de zeldzame situatie waarin de diagnose klinisch wel gesteld kan worden, maar de mutatie moleculair niet bevestigd kan worden en de mutatie met de gebruikte technieken mogelijk gemist is.

Indicatie voor erfelijkheidsonderzoek

In de klinische praktijk is de uitdaging om geen PHTS-diagnose te missen, maar daarnaast het aantal PTEN-analyses op een verantwoorde manier zoveel mogelijk te beperken. Een groot deel van de major en minor criteria zullen in de loop van het leven pas duidelijk worden of pas met aanvullend onderzoek (bijvoorbeeld gastroscopie/colonoscopie/echo schildklier). Pilarski [[Pilarski 2011⁴⁴](#)] heeft een PTEN-mutatie predictiemodel ontwikkeld en beschreven. Zij hebben dit weergegeven voor vier verschillende groepen met het onderscheid van leeftijd wel of niet > 18 jaar en het geslacht. Bij deze modellen (zie <http://internalmedicine.osu.edu/genetics/patient-care/toolsforproviders/ptentpredictriskmodel/index.cfm>) komt naar voren dat de aanwezigheid van macrocefalie alleen in alle vier de groepen een hoge positief voorspellende waarde voor een PTEN-mutatie geeft van $> 8\%$. Indien naast macrocefalie ook een ander criterium aanwezig is, is het percentage dat een PTEN-mutatie heeft veel hoger (21-99%). Tan heeft in 2011 een klinisch scoringssysteem ontwikkeld om patiënten te selecteren voor PTEN-mutatieanalyse [[Tan 2011⁴⁹](#)]. Zij hebben in twee onafhankelijke cohorten van in totaal 3042 patiënten uit Europa, Azië en Noord-Amerika die voldeden aan minimaal één criterium voor de diagnose PHTS, mutatieanalyse van het PTEN-gen verricht. Zij vonden bij 290 patiënten een pathogene PTEN-mutatie (9.5%). Ze hebben een semikwantitatief scoringssysteem ontwikkeld; per klinisch verschijnsel zijn scores berekend op basis van waarschijnlijkheid van aanwezigheid van een PTEN-mutatie. Hoe hoger de cumulatieve score, hoe hoger de kans op een PTEN-kiembaanmutatie. De klinische verschijnselen die ze hierbij gebruikten komen overeen met de criteria zoals die weergegeven zijn in het artikel van Pilarski [[Pilarski 2013⁴⁵](#)]. De klinische verschijnselen met de hoogste scores zijn [[Tan 2011⁴⁹](#)]: macrocefalie, intestinale hamartomen, glycogene acanthose van de slokdarm en met biopt bewezen trichilemmomen, met scores van respectievelijk 6,10,10,10. Additioneel valt op dat bij volwassenen hoge scores van 10 worden gezien bij extreme macrocefalie (bij de man > 63 cm, bij de vrouw > 60 cm) en een op jonge leeftijd ontstaan van endometrium- (< 30 jaar) en schildklier carcinoom (< 20 jaar). Bij gebruik van deze scores komt een score van 10 overeen met een kans op een PTEN-mutatie van circa 3%. Afhankelijk van het cohort is bij een afkapwaarde van 10 voor PTEN-DNA-onderzoek de sensitiviteit/specificiteit van de criteria 74%/69% en 85%/67%. Bij kinderen is het ontstaan van kanker op kinderleeftijd; schildklier carcinoom en testiculaire/ovariële kiemceltumoren geassocieerd met een PTEN-mutatie.

Benigne mamma-afwijkingen

De eerst beschreven patiënte met Cowden syndroom had benigne mamma-afwijkingen en latere

publicaties bevestigen dat bij ongeveer 75% van de vrouwen met een PTEN-mutatie benigne afwijkingen voorkomen in de vorm van fibrocysteuze mamma-afwijkingen, fibro-adenomen en intraductale papillomen. Omdat benigne mamma-afwijkingen veel voorkomen in de algemene populatie oplopend tot 60% is Pilarski van mening dat dit verschijnsel geen onderdeel meer van de diagnostische criteria moet zijn [Pilarski 2013⁴⁵]. De werkgroep is van mening dat benigne mammapathologie bestaande uit multipele ('ontelbare') en bilaterale fibroadenomen, hamartomen, tubulaire adenomen, intraductale papillomen wel een minor criterium is voor PHTS. Zie voor uitgebreide beschrijving de module [Benigne neoplasieën](#) bij PHTS.

Vasculaire afwijkingen

De vasculaire afwijkingen die kunnen voorkomen bij PHTS zijn divers en bestaan onder andere uit arterioveneuze malformaties en (caverneuze) hemangiomen [Pilarski 2013⁴⁵]. Tan [Tan 2007⁵⁰] beschrijft dat bij 8 van de 9 (89%) patiënten met PHTS die een MRI cerebrum met contrast ondergingen DVA's (Developmental Venous Anomaly) aanwezig zijn. Deze uitgezette venen die meestal asymptomatisch zijn, worden beschouwd als een normale anatomische variant en zijn zeer laag frequent aanwezig bij de populatie (circa 2%).

Ponti [Ponti 2013⁴⁶] en Kurek [Kurek 2012³⁸] beschrijven een weke delen tumor genaamd PHOST; PTEN Hamartoma Of Soft Tissue. Een PHOST laesie is meestal intramusculair gelegen en bevat gemengde weke delen elementen van vetweefsel of myxoid fibreus weefsel met abnormale bloedvaten van verschillende types. Daarnaast kunnen lymffollikels, foci van bot en hypertrofische zenuwen aanwezig zijn. Het voorkomen van een PHOST laesie is reden om aandacht te hebben voor andere verschijnselen die bij PHTS kunnen horen. Hopman [Hopman 2012³⁶] beschrijft het Gorham-Stout fenomeen bij een jonge patiënt met PHTS, een zeldzame aandoening waarbij de vasculaire structuren in botten prolifereren hetgeen resulteert in progressieve osteolyse.

Turnbull [Turnbull 2005⁵²] beschrijft dat viscerale arterioveneuze malformaties ook onderdeel uitmaken van de vasculaire anomalieën bij PHTS. Case reports beschrijven proliferatieve retinopathie [Mansoor 2012³⁹] en een retinaal angioom [Gicquel 2003³⁵]. Multipele vertebrale angiomen bij een 17-jarig meisje met PHTS is beschreven door Jenny [Jenny 2007³⁷]. Een zeldzaam eccrien angiomateus hamartoom is beschreven door Oh [Oh 2007⁴²].

Andere verschijnselen die voorkomen bij PHTS zonder dat zij in tabel 1 voorkomen

Er zijn een aantal andere kenmerken beschreven die bij PHTS voorkomen. Zo zijn er eerdere publicaties over Bannayan Riley Ruvalcaba syndroom (BRRS) dat hypermobiliteit van de gewrichten en hoog geboortegewicht voorkomen bij PHTS [Pilarski 2011⁴⁴] en is een verhoogde kans op overgewicht beschreven [Pal 2012⁴³]. Op KNO-gebied is een fibrotische laesie op de stemband beschreven bij een patiënt met PHTS [To 2001⁵¹]. MRI van het cerebrum kan witte stof afwijkingen aantonen bij patiënten met PHTS [Bhargava 2014²⁹, Vanderver 2014⁵³]. Een duodenumcarcinoom op 37-jarige leeftijd en dysgerminoom van het ovarium zijn beschreven bij patiënten met PHTS [Cho 2008³², de Leon 2013³³]. Cerasa beschrijft een lipoom van het rechteratrium [Cerasa 2010³¹]. Daarnaast zijn bilaterale lipomateuze laesies van de long bij PHTS beschreven door Solli [Solli 1999⁴⁸]. Deze bevindingen in de literatuur zijn nog onvoldoende systematisch uitgezocht op het voorkomen bij PHTS en de algemene populatie om momenteel opgenomen te kunnen worden in de diagnostische criteria.

Andere mogelijkheden om PHTS te herkennen

Naast het herkennen van klinische kenmerken zou potentieel ook pathologisch onderzoek met immunohistochemische (IHC) kleuring van PTEN in tumoren gebruikt kunnen worden om patiënten voor PTEN-kiembaanonderzoek te selecteren. Verlies van aankleuring van PTEN zou in het pathologisch verslag vermeld kunnen worden. Hierbij kan de patholoog de behandelend arts adviseren te verwijzen naar de klinisch geneticus in verband met een verhoogde kans op PHTS. Het is hierbij belangrijk om te onderkennen dat somatisch verlies van PTEN zeer vaak voorkomt bij sporadische mammacarcinomen en coloncarcinomen en bij deze tumoren kan IHC niet gebruikt worden om PHTS te herkennen. Bij andere tumoren van PHTS zoals trichilemmomen is bekend dat bij sporadische trichilemmomen somatisch PTEN verlies maar heel weinig voorkomt (3%) en in hoog percentage (83%) wordt waargenomen bij een kleine groep patiënten met PHTS [Al-Zaid 2012²⁷]. Mester [Mester 2012⁴⁰] laat zien dat bij niercelcarcinoom bij PHTS patiënten bij 5/6 (83%) met IHC van PTEN compleet verlies wordt waargenomen en bij 17% (1/6) gedeeltelijk verlies. Bij de sporadische niercelcarcinomen wordt bij circa 5% compleet verlies en bij 68-82% een verminderde aankleuring van PTEN met IHC waargenomen. Bij de schildklieradenomen beschrijft Barletta [Barletta 2011²⁸] bij een kleine groep van patiënten dat verlies van PTEN aankleuring bepaald met PTEN IHC een specificiteit van 93% en een sensitiviteit van 100% heeft. Deze studies bij kleine aantallen van patiënten laten zien dat aanwezige aankleuring van PTEN met IHC in een tumor de diagnose PHTS

niet uitsluit. Verlies van PTEN aankleuring met IHC in trichilemmomen, schildkliercarcinomen en niercelcarcinomen is een indicatie voor verdere evaluatie van aanwezigheid van andere verschijnselen van PHTS wat de aanwezigheid van trichilemmomen of niercelcarcinoom of schildkliercarcinoom op zichzelf al is. Bij gebrek aan studies naar de sensitiviteit en specificiteit van PTEN IHC op grote aantallen patiënten is er onvoldoende bewijs om immunohistochemie van PTEN ter herkenning van PHTS te adviseren. Hierbij komt dat PTEN IHC geen routinekleuring is in de dagelijkse pathologiepraktijk. PTEN IHC kan vooralsnog alleen aangeraden worden in onderzoeksverband.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat de criteria voor het stellen van de diagnose PHTS en de criteria voor verwijzing naar het klinisch genetisch spreekuur en/of uitvoeren van DNA-onderzoek in verband met verdenking op PHTS, zoals weergegeven in tabel 1 van deze module, van toepassing zijn.

[Pilarski 2013⁴⁵, Tan 2011⁴⁹]

Tabel 1. Diagnostische criteria PHTS en criteria voor verwijzing naar klinisch genetisch spreekuur/DNA-onderzoek

Diagnostische criteria PHTS
Klinische diagnose PHTS :
*Drie major criteria, waaronder in elk geval macrocefalie of Lhermitte-Duclos (cerebellair gangliocytoom) of gastro-intestinale hamartomen voor moeten komen
*Twee major criteria en drie minor criteria
Major criteria
Mammacarcinoom
Endometriumcarcinoom
Schildkliercarcinoom (folliculair)
Gastrointestinale hamartomen (inclusief ganglioneuromen, <u>geen</u> hyperplastische poliepen, ≥ 3)
Lhermitte Duclos
Macrocefalie ($> 97^{\text{ste}}$ percentiel) (in Nederland bij de vrouw > 58.5 cm en de man > 61.5 cm)
Maculaire pigmentatie van de glans penis
Multipele mucocutane laesies: zoals multipele trichilemmomen ≥ 3 , minstens 1 met biopsie bewezen, acrale keratosen (≥ 3 palmoplantaire keratotische pits en/of acrale hyperkeratotische papels) of mucocutane neurinomen (≥ 3), orale papillomen (tong en gingiva), multipele (≥ 3) OF met biopsie aangetoond OF door dermatoloog vastgesteld
Minor criteria
Een aan autisme verwante stoornis
Coloncancinoom
Glycogene acanthose van de slokdarm
Lipomen ≥ 3
Mentale retardatie, IQ ≤ 75
Niercelcarcinoom
Testiculaire lipomatose
Schildkliercarcinoom (papillair of folliculaire variant van papillair)
Benigne structurele schildklierafwijkingen (o.a. adenomen, multinodulair struma)
Vasculaire afwijkingen (inclusief multipele intracraniale veneuze anomalieën)
Benigne mammapathologie, bestaande uit multipele ("ontelbare") en bilaterale fibroadenomen, hamartomen, tubulaire adenomen, intraductale papillomen [§]
Criteria voor verwijzing naar klinisch genetisch spreekuur / DNA-onderzoek PTEN bij volwassenen ^{combinatie} ,

*familiair vastgestelde PTEN-mutatie
*≥ 2 major criteria, waaronder in elk geval macrocefalie
*≥ 3 major criteria ongeacht welke
*1 major en ≥ 3 minor criteria
*≥ 4 minor criteria
*Lhermitte Duclos
*≥ 2 bewezen trichilemmomen
*Autisme en macrocefalie
*Extreme macrocefalie (man > 63 cm, vrouw > 60 cm)
*Glycogene acanthose van de slokdarm
*Gastro-intestinale hamartomen of gastro-intestinale ganglioneuromen
*Schildklier carcinoom < 20 jaar
*Endometriumcarcinoom < 30 jaar
Criteria voor verwijzing naar klinisch genetisch spreekuur / DNA-onderzoek PTEN bij kinderen :
Macrocefalie en 1 of meer van de volgende verschijnselen:
- autisme of ontwikkelingsachterstand
- verschijnselen van de huid; lipomen, trichilemmomen, orale papillomen, maculaire pigmentatie van de glans penis
- vasculaire anomalieën
- gastro-intestinale poliepen
- kanker op kinderleeftijd; schildklier en testiculaire/ovariële kiemceltumoren

Pilarski et al 2013, Tan et al 2011, § Mening werkgroepleden; toegevoegd als minor criterium

Overwegingen:

Macrocefalie

In Nederland zijn we gewend om als definitie voor macrocefalie een hoofdomtrek groter dan 2 maal de standaarddeviatie (SD) boven de gemiddelde hoofdomtrek van een persoon van dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht aan te houden (> 98^{ste} percentiel). De normaalwaarden voor de Nederlandse bevolking zijn te vinden op de website van TNO. De internationale literatuur hanteert hierbij de 97^{ste} percentiel. De hoofdomtrek wordt gemeten door middel van een niet rekbaar meetlint en door vanaf het occiput naar supraorbitaal te meten. Voor de groeicurve van de Nederlandse bevolking tot en met de leeftijd van 21 jaar verwijzen wij naar <http://downloads.tno.nl/anonymous/kvl/NJCX1.pdf> voor jongens/mannen en <http://downloads.tno.nl/anonymous/kvl/NMCX1.pdf> voor meisjes/vrouwen.

Het is bekend dat de hoofdomvang met de lengte samenhangt [[Bushby 1992³⁰](#)], zodat overwogen kan worden om alleen relatieve macrocefalie als major criterium mee te wegen. Echter personen met PHTS zijn regelmatig groot/macrosoom zodat de restrictie 'relatieve' macrocefalie de herkenning niet ten goede zal komen. Bovendien zijn er voor de Nederlandse situatie geen groeicurves voor volwassenen met lengte uitgezet naar hoofdomvang bij TNO beschikbaar. In de praktijk wordt bij volwassenen daarom geadviseerd als definitie van macrocefalie bij vrouwen een hoofdomvang van meer dan 58.5 cm en bij mannen een hoofdomvang van meer dan 61.5 cm te hanteren.

De differentiaal diagnose van macrocefalie is veel uitgebreider dan alleen PHTS [[Williams 2008⁵⁴](#)], een uitgebreide beschrijving ervan valt buiten deze richtlijn.

De klinisch genetische praktijk

Macrocefalie in combinatie met mammacarcinoom is reden voor DNA-onderzoek van het PTEN-gen. Door Shiovitz [[Shiovitz 2010⁴⁷](#)] is onderzoek gedaan bij 164 vrouwen die een klinisch genetisch spreekuur bezochten in verband met familiair mammacarcinoom terwijl niet alle vrouwen mammacarcinoom hadden. Bij hen is de hoofdomvang gemeten en er was bij 28 vrouwen reden voor PTEN-analyse in verband met een hoofdomvang van > 58 cm. De aanwezigheid van macrocefalie was 100% sensitief voor een PTEN-mutatie en 53% specifiek. De positief voorspellende waarde voor het vinden van een PTEN-mutatie was 14%.

Hoewel dit onderzoek kleine aantallen betreft zijn er aanwijzingen dat de kans op een PTEN-mutatie meer dan 10% is bij de combinatie van macrocefalie in de selecte groep van vrouwen met familiair mammacarcinoom. Meewegend dat het meten van een hoofdomvang niet invasief of belastend voor een

patiënt is, kan het meten van de hoofdomvang bij vrouwen met mammacarcinoom die verwezen zijn voor erfelijkheidsadvies een belangrijke bijdrage leveren aan de herkenning van PHTS. Zie voor de verwijscriteria de [richtlijn Mammacarcinoom](#) (zie [flowchart 2](#)). Omdat circa 20% van de patiënten met PHTS geen macrocefalie heeft zou een gerichte anamnese en lichamelijk onderzoek gericht op andere kenmerken van PHTS bij patiënten met (familiaal) mammacarcinoom wel kunnen bijdragen aan de herkenning van PHTS. De meerwaarde van aandacht voor andere kenmerken van PHTS voor de herkenning van PHTS is echter niet bekend.

Het is nog niet systematisch uitgezocht wat de positief voorspellende waarde is voor het vinden van een PTEN-mutatie bij de combinatie van macrocefalie en een ander major of minor criterium. Wederom meewegend dat het meten van de hoofdomvang niet belastend is zou het laagdrempelig meten van de hoofdomvang bij het voorkomen van een minor of major criterium uit tabel 1 aan de herkenning van PHTS kunnen bijdragen.

Kosteneffectiviteit

Mester [[Mester 2013⁴¹](#)] beschrijft dat in een groep van 137 patiënten met een PTEN-mutatie er bij 59 patiënten reden was voor DNA-onderzoek naar het Lynch syndroom of Hereditair Borst- en Ovariumcarcinoom ten gevolge van mutaties in de BRCA-genen. Indien deze patiënten meteen herkend zouden worden als PHTS patiënten en gericht PTEN onderzoek gestart zou worden zonder eerst andere diagnostiek in te zetten dan zou in deze groep 66.080 dollar zijn bespaard. Het gebruik van de criteria in tabel 1 kan dus kosten besparen.