

Rigid øsofagioskopi til FL-ekstraktion frarådes pga. perforationsrisiko [28, 29]. Fleksibel gastroskopi er en sikker procedure til FL-ekstraktion, da den har høj succesrate og lav perforationsrate [1, 2].

Overtube eller krave anbefales ved gastroskopisk fjernelse af skarpe og spidse FL.

Man bør være opmærksom ved multiple magneter, knapbatterier og fastsiddende FL i øsofagus, da der er en potentiel høj morbiditet forbundet hermed. Kirurgisk behandling bør overvejes ved flere magneter distalt for duodenum, et beskadiget cylinderbatteri og ved *body-packers*. De eneste absolutte indikationer er diffus peritonitis med mistanke om perforation eller manifesteret ileus.

KORRESPONDANCE: Michael Ørting, Bellisvej 11, 8464 Galten.
E-mail: michael.oerting@gmail.com

ANTAGET: 20. august 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 9. december 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Ikenberry S, Jue T, Anderson M et al. Management of ingested foreign bodies and food impactions. *Gastrointest Endosc* 2011;73:1085-91.
- Webb WA. Management of foreign bodies of the upper gastrointestinal tract: update. *Gastrointest Endosc* 1995;41:39-51.
- Cheng W, Tam PK. Foreign-body ingestion in children: experience with 1,265 cases. *J Pediatr Surg* 1999;34:1472-6.
- Arana A, Hauser B, Hachimi-Idrissi S et al. Management of ingested foreign bodies in childhood and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2001;160:468-72.
- Balalubramaniam SK, Bray D, Black MI et al. A review of the current management of impacted foreign bodies in the oesophagus in adults. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:951-6.
- Chiu YH, Hou SK, Chen SC et al. Diagnosis and endoscopic management of upper gastrointestinal foreign bodies. *Am J Med Sci* 2012;343:192-5.
- Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA et al. Guideline for the management of ingested foreign bodies. *Gastrointest Endosc* 2002;55:802-6.
- Little DC, Shah SR, St Peter SD et al. Esophageal foreign bodies in the pediatric population: our first 500 cases. *J Pediatr Surg* 2006;41:914-8.
- Mortensen AH, Hansen NF, Schjødt OM. Hjertestop hos barn som følge af knapbatteri i øsofagus. *Ugeskr Læger* 2009;43:3098-9.
- Nandi P, Ong G. Foreign body in the oesophagus: review of 2394 cases. *Br J Surg* 1978;65:5-9.
- Litovitz T, Schmitz BF. Ingestion of cylindrical and button batteries: an analysis of 2382 cases. *Pediatrics* 1992;89:747-57.
- Litovitz T, Whitaker N, Clark L et al. Emerging battery-ingestion hazard: clinical implications. *Pediatrics* 2010;125:1168-77.
- Jayachandra S, Eslick GD. A systematic review of paediatric foreign body ingestion: presentation, complications, and management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77:311-7.
- Hindley N. The management of cylindrical battery ingestion in psychiatric settings. *Psychiatric Bulletin* 1999;23:224-6.
- Waltzman ML, Baskin M, Wypij D et al. A randomized clinical trial of the management of esophageal coins in children. *Pediatrics* 2005;116:614-9.
- Shah SK, Tieu KK, Tsao K. Intestinal complications of magnet ingestion in children from the pediatric surgery perspective. *Eur J Pediatr Surg* 2009;19:334-7.
- Carlsen CG, Floyd AK, Lundhus E. Multiple tamperforationer efter indtagelse af magnetisk legetøj. *Ugeskr Læger* 2007;169:4242-3.
- Vicari JJ, Johanson JF, Frakes JT. Outcomes of acute esophageal food impaction: success of the push technique. *Gastrointest Endosc* 2001;53:178-81.
- Li ZS, Sun ZX, Zou DW et al. Endoscopic management of foreign bodies in the upper-GI tract: experience with 1088 cases in China. *Gastrointest Endosc* 2006;64:485-92.
- Traub SJ, Hoffman RS, Nelson LS. Body packing - the internal concealment of illicit drugs. *N Engl J Med* 2003;349:2519-26.
- St Clair WS, Benjamin J. Lead intoxication from ingestion of fishing sinkers: a case study and review of the literature. *Clin Pediatr (Phila)* 2008;47:66-70.
- Yalcin S, Karnak I, Ciftci AO et al. Foreign body ingestion in children: an analysis of pediatric surgical practice. *Pediatr Surg Int* 2007;23:755-61.
- Zhang X, Liu J, Li J et al. Diagnosis and treatment of 32 cases with aorto-esophageal fistula due to esophageal foreign body. *Laryngoscope* 2011;121:267-72.
- Cowan SAJ, P Jacobsen. Indtagelse af minibatterier. *Ugeskr Læger* 2002;164:1204.
- Wai Pak M, Chung Lee W, Kwok Fung H et al. A prospective study of foreign-body ingestion in 311 children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;58:37-45.
- Antonioniou D, Christopoulos-Geroulanos G. Management of foreign body ingestion and food bolus impaction in children: a retrospective analysis of 675 cases. *Turk J Pediatr* 2011;53:381-7.
- Lee JH, Lee JS, Kim MJ et al. Initial location determines spontaneous passage of foreign bodies from the gastrointestinal tract in children. *Pediatr Emerg Care* 2011;27:284-9.
- Akram J, Amin F, Toft J et al. Håndtering af fremmedlegeme i øsofagus med synkestop. *Ugeskr Læger* 2013;175:640-3.
- Wenmervaldt K, Melchioris J. Risk of perforation using rigid oesophagoscopy in the distal part of oesophagus. *Dan Med J* 2012;59:A4528.
- Mohammed SH, Hegedus V. Dislodgement of impacted oesophageal foreign bodies with carbonated beverages. *Clin Radiol* 1986;37:589-92.
- Weant K, Weant M. Safety and efficacy of glucagon for the relief of acute esophageal food impaction. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69:573-7.

Cowdens syndrom kan være en diagnostisk udfordring

Anne-Bine Skytte¹, Anne-Marie Gerdes², Anette Bygum³

STATUSARTIKEL

- Klinisk Genetisk Afdeling, Vejle Sygehus, Sygehus Lillebælt
- Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet
- Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital

Cowdens syndrom (CS) er et sjældent autosomt dominant cancersyndrom, som viser sig ved multiple hamartomatøse tumorer og/eller cancer i forskellige organer. CS er en undergruppe af fosfatase og tensin homolog genet (PTEN)-hamartomtumorsyndromer (PHTS), som er en gruppe af sjældne tilstande, der er karakteriseret ved mutationer i tumorsuppressorgenet *PTEN*.

Patienter med CS har ofte med et diffust sygdomsbillede, hvor benigne og maligne tumorer udvikles i forskellige organer. Incidensen af CS er estimeret til 1/200.000, men den sande incidens kan

meget vel være højere, da den kliniske diagnose er vanskelig at stille. Hos personer, der opfylder de diagnostiske kriterier, kan diagnosen i mange tilfælde bekræftes molekylærgenetisk med påvisning af en *germ line*-mutation i *PTEN*. Andre allele syndromer, syndromer med mutationer i det samme gen, omfatter Bannayan-Riley-Ruvalcabas syndrom (BRRS) og nogle undergrupper af Proteus syndrom [1].

Der er ikke påvist at være genotype-fænotype-korrelation ved disse syndromer, hvilket betyder, at den samme *PTEN*-mutation kan ses ved både CS og BRRS.

GENETIK

PTEN er lokaliseret til kromosom 10q23.31. Protein-funktionen er at hæmme celleproliferation, det fungerer som en negativ regulator i PI3K/Akt/mTOR-signalvejen. Genet fungerer derved som et tumorsuppressorgen [2]. På cellulært niveau er effekten recessiv, idet inaktivering af den ene allel af *PTEN* ikke medfører en klinisk fænotype, men sker der en inaktivering af den anden *PTEN*-allel (somatisk mutation) og påvirkning af flere andre gener, medfører det manglende hæmning af signalvejen med deraf følgende celleproliferation og angiogenese. Syndromerne betegnes derfor også som overvækstsyndromer.

Trods intensiv mutationseftersporing i *PTEN* reterer der en undergruppe af patienter, der ikke har påviselig mutation i dette gen. Der er rapporteret om patienter, som opfylder de diagnostiske kriterier for CS eller har en CS-lignende fænotype, hvor der er påvist mutation i succinatdehydrogenasekompleks (*SDH*)-generne eller hypermetylering af *killin*, *p53-reguleret DNA-replikationsinhibitor* (*KLLN*)-genet [3]. *SDH* fungerer som regulatorer i samme signalvej som *PTEN*, og *KLLN* har fælles bidirektionel promotor med *PTEN* (dvs. at læsningen af genet begynder samme sted, men går i forskellige retninger). Antallet af patienter med atypiske mutationer er begrænset, hvorfor det stadig diskuteres, om mutationer i *SDH* eller hypermetylering af *KLLN* kan være den genetiske baggrund hos denne undergruppe af patienter uden påviselig mutation i *PTEN*.

CS nedarves autosomt dominant, hvilket betyder, at efterkommere af patienter med CS har 50% risiko for at arve *germ line*-mutationen. Der er nedsat penetrans for cancer ligesom ved andre arvelige cancersyndromer, hvilket betyder, at ikke alle mutationsbærere får cancer. På grund af den variable fænotype og usikre incidens er der ingen sikre data for, hvor stor en del af patienterne med CS, der har en ny mutation, og hvor mange der har en familiehistorie med CS, men det er estimeret, at 10-45% er nyopståede tilfælde [4].

KLINIK OG SYMPTOMER

CS har en meget varierende fænotype, som kan inkludere makrocefali, Lhermitte-Duclos sygdom (dysplastisk gangliocytom i cerebellum, især med debut i voksenalder), mental retardering, autisme, neoplasier i huden i form af bl.a. trikilemmomer, punktate palmoplantare hyperkeratoser (Tabel 1), hamaromatøse polypper i tarmen samt benigne og maligne neoplasier i mammae, thyroidea, endometrie, colon og nyrer. Identifikation af syndromet kan derfor være vanskelig, og det er nødvendigt at få en grundig syge-



TABEL 1

Opfølgning hos børn

Almen objektiv undersøgelse, neurologisk og psykologisk gennemgang i neuropædiatrisk regi med årlig kontrol

Opfølgning hos voksne

Almen objektiv undersøgelse og påbegyndelse af cancerscreening

Hud

Årlig dermatologisk kontrol efter behov

Thyroideacancer

Årlig klinisk thyroideaundersøgelse fra diagnostetidspunktet. Årlig ULS af thyroidea med start fra 18 år [5, 6]

Mammacancer

Årlig mammografi og MR-skanning af mammae fra (25) 30 år [5]^a

Endometriecancer

Årlig transvaginal ULS evt. endometriebiopsi fra 30-40 år [5]

Nyrecancer

Overvej årlig MR-skanning af nyrer, hvis der er nyrecancer i familien [7, 8]

Coloncancer/polyper

Baseline-koloskopi i 35-årsalderen. Hvis normalt resultat genoptages kontrol ved 50-årsalderen [8, 9]

a) MR-skanning foregår i projektregi i Danish Breast Cancer Group. MR = magnetisk resonans; ULS = ultralydundersøgelse

National retningslinje for screening ved Cowdens syndrom med mutation i *PTEN*.

historie inkl. en detaljeret familieanamnese. Det er estimeret, at mere end 90% af personerne med CS har en manifest fænotype i 20-årsalderen. Livstids-cancerrisikoen hos disse patienter er estimeret til at være 10-35% for nonmedullær thyroideacancer, mens 70% vil få struma. Kvinderne har en livstidsrisiko for mammacancer på 50-85% med en debutalder på 38-46 år, hvorfor befolkningsscreening ikke er tilstrækkelig for disse kvinder. Der er også en risiko på 3-10% for endometriecancer. De seneste data på området peger på, at der kan være en væsentlig øget risiko for coloncancer og renalcellecarcinom, hvilket dog fortsat diskuteres [10-13].

DIAGNOSTIK

De histopatologiske fund ved de forskellige neoplasier er ikke specifikke for CS. Hvis der er mistanke om CS, kan undersøgelse af *PTEN*-proteinekspression ved hjælp af immunhistokemisk analyse af tumorvæv være nyttig [14]. Undersøgelsen vil hos patienter med CS ofte vise mangel på *PTEN*-proteinekspression. Det tjener dog ikke noget formål at foretage denne undersøgelse rutinemæssigt på alle tumorer, uden at der er taget stilling til, om der er klinisk mistanke om CS, da *PTEN* også kan være involveret i sporadiske cancere [15].

Den kliniske diagnose stilles ud fra et scoringssystem med mere end ti kriterier, så mistanken om CS

Punktate hyperkeratoser
hos en patient med
Cowden syndrom.



kan opstå inden for mange forskellige specialer. Mest konsistent for fænotypen er makrocefali og de dermatologiske manifestationer, hvor > 90% har makrocefali, og > 99% af patienterne menes at få hudsymptomer før 30-årsalderen [16].

Hudmanifestationerne er ofte diskrete og kan alle ses som isolerede fund uden syndromrelation [5, 7, 17]. Trikilemmomet er imidlertid en relativt sjælden tumor, og denne diagnose bør føre til, at CS overvejes. Typisk er det dog kombinationen af symptomer, en atypisk præsentation, synkron eller bilaterale cancere, tidlig cancerdebut eller en påfaldende familieanamnese, der skal vække mistanken om CS.

Undersøgelse af mulig CS indebærer såvel en grundig sygehistorie om benigne og maligne tumorer som en målrettet objektiv undersøgelse inklusive undersøgelse af hud og mundslimhinde, mammae og thyroidea samt måling af hovedomfang. Det er også vigtigt at optage en detaljeret familieanamnese. Der er udviklet onlinescoringssystemer som diagnostisk hjælp [18]. Ifølge US National Comprehensive Cancer Network 2012 bør man overveje at screene for *PTEN*-mutationer, når en patient har en eller flere af flg.:

- Lhermitte-Duclos sygdom
- autisme og makrocefali
- to biopsiverificerede trikilemmomer
- to eller flere hovedkriterier, hvoraf det ene skal være makrocefali
- tre hovedkriterier, uden makrocefali
- et hovedkriterie og > tre bikriterier
- > fire bikriterier.

Se Tabel 2.

DISKUSSION

Identifikationen af CS kan være en klinisk udfordring. Sygdommen forekommer genetisk som en undergruppe af PHTS, men klinisk er den også en undergruppe af hamartomatøse polypose syndromer, som genetisk har anden baggrund.

TABEL 2

Kriterier ved Cowdens syndrom.

Hovedkriterier

Mammacancer

Mukokutane læsioner

– 1 biopsiverificeret trikilemmom

– multiple palmoplantare keratoser

– multifokal eller udbredt oral papillomatose

– multiple kutane, faciale papler, ofte verrukøse

– makulær pigmentering af glans penis

Makrocefali (> 97-percentilen, sv.t hovedomfang på omkring 58 cm hos kvinder, 60 cm hos mænd)

Endometrieccancer

Nonmedullær thyroideacancer

Multiple gastrointestinale hamartomer eller ganglieneuromer

Bikriterier

Andre thyroidealæsioner (adenomer, multinodulær struma)

Mental retardering (IQ < 75)

Autismespektrumtilstande

Enkelte gastrointestinale hamartomer eller ganglieneuromer

Fibroadenomatose i mamma

Lipomer

Fibromer

Renalcellecancer

Uterine fibromer

Et af de klinisk hyppigst forekommende symptomer på CS er makrocefali, defineret som hovedomfang over 97-percentilen, eller 58 cm for kvinder og 60 cm for mænd [19]. Andre symptomer kan være noget sværere at erkende. Hud- og slimhidesymptomerne i form af trikilemmomer, punktate palmoplantare keratoser og papillomatøse læsioner er også hyppige manifestationer og kræver i mange tilfælde dermatologisk vurdering og histopatologisk undersøgelse, for at man skal kunne stille en mere specifik diagnose.

Selvom det ikke står anført i de publicerede scoringssystemerne til den diagnostiske udredning, er det vigtigt at huske på, at familieanamnesen også kan anvendes som led i den diagnostiske udredning, da en stor del af patienterne har arvet mutationen fra en forælder.

Identifikation af syndromet er imidlertid vigtigt og har stor betydning for patienterne, da en sikker diagnose af CS vil medføre tilbud om cancerscreening og familieudredning. Den genetiske bekræftelse af diagnosen har betydning i relation til familieudredningen med henblik på at identificere andre risikopersoner, da mutationsbærere tilbydes opfølgning og kontrol, mens slægtninge uden familiens mutation i *PTEN*, ikke har øget cancerisiko.

Der er udarbejdet danske retningslinjer for screening i regi af Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (Tabel 1). Et multidisciplinært samarbejde mellem de involverede specialer vil være optimalt for at sikre den bedste behandling og opfølgning af disse patienter, der har symptomer fra flere organsymptomer.

KORRESPONDANCE: Anne-Bine Skytte, Klinisk Genetisk Afdeling, Vejle Sygehus, Sygehus Lillebælt, Kappeltoft 25, 7100 Vejle. E-mail: anskyt@rm.dk

ANTAGET: 28. november 2012

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 3. juni 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Eng C. PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS). Source Gene Rev Intern 1993. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488 (9. jan 2012).
2. Song MS, Salmena L, Pandolfi PP. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor. Nat Rev Mol Cell Biol 2012;13:283-96.
3. Ngeow J, Mester J, Rybicki LA et al. Incidence and clinical characteristics of thyroid cancer in prospective series of individuals with Cowden and Cowden-like syndrome characterized by germline PTEN, SDH, or KLLN alterations. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:e2063-e2071.
4. Mester J, Eng C. Estimate of de novo mutation frequency in probands with PTEN hamartoma tumor syndrome. Genet Med 2012;14:819-22.
5. Romano C, Schepis C. PTEN gene: a model for genetic diseases in dermatology. Scient World J 2012;2012:252457.
6. Smith JR, Marqusee E, Webb S et al. Thyroid nodules and cancer in children with PTEN hamartoma tumor syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:34-7.
7. van der Velden JJ, Vreeburg M, Smeets EE et al. Skin abnormalities in individuals with macrocephaly: Cowden disease from a dermatologist's point of view. Int J Dermatol 2008;47(suppl 1):45-8.
8. Heald B, Mester J, Rybicki L et al. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. Gastroenterology 2010;139:1927-33.
9. Chen HM, Fang JY. Genetics of the hamartomatous polyposis syndromes: a molecular review. Int J Colorectal Dis 2009;24:865-74.
10. Tan MH, Mester JL, Ngeow J et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. Clin Cancer Res 2012;18:400-7.
11. Mester JL, Zhou M, Prescott N et al. Papillary renal cell carcinoma is associated with PTEN hamartoma tumor syndrome. Urology 2012;79:1187.e1-e7.
12. Stanich PP, Owens VL, Sweetser S et al. Colonic polyposis and neoplasia in Cowden syndrome. Mayo Clin Proc 2011;86:489-92.
13. Stanich PP, Francis DL, Sweetser S. The spectrum of findings in Cowden syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:e2-e3.
14. Barletta JA, Bellizzi AM, Hornick JL. Immunohistochemical staining of thyroidectomy specimens for PTEN can aid in the identification of patients with Cowden syndrome. Am J Surg Pathol 2011;35:1505-11.
15. Salmena L, Carracedo A, Pandolfi PP. Tenets of PTEN tumor suppression. Cell 2008;133:403-14.
16. Mester JL, Tilot AK, Rybicki LA et al. Analysis of prevalence and degree of macrocephaly in patients with germline PTEN mutations and of brain weight in PTEN knock-in murine model. Eur J Hum Genet 2011;19:763-8.
17. De D, Narang T, Dogra S et al. Asymptomatic palmar pits: clinical evaluation of six cases and review of the literature. J Cutan Med Surg 2008;12:198-202.
18. Tan MH, Mester J, Peterson C et al. A clinical scoring system for selection of patients for PTEN mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands. Am J Hum Genet 2011;88:42-56.
19. Bushby KM, Cole T, Matthews JN et al. Centiles for adult head circumference. Arch Dis Child 1992;67:1286-7.

Cowdens syndrom diagnosticeret hos patienter med store hoveder, falske vorter og struma

Anne-Bine Skytte¹, Anders Bojesen¹ & Anette Bygum²

Cowdens syndrom (CS) er et sjældent, autosomt dominant arveligt cancersyndrom, hvor der i ca. 85% af tilfældene kan påvises en medfødt mutation i tumorsuppressorgenet *PTEN*. Patienter med CS har en væsentligt øget risiko for at få multiple benigne og maligne tumorer i forskellige organer og kan derved ses i mange forskellige specialer [1]. De hyppigste symptomer på syndromet er makrocefali og hudmanifestationer i form af trikilemmomer og punktate hyperkeratoser. De fleste patienter har symptomer ved 20-årsalderen, men mange er væsentligt ældre og har gennemgået mange operative indgreb, før diagnosen bliver stillet. Kombination af makrocefali, multiple tumorer med palmoplantare keratoser, trikilemmomer og evt. lignende tilfælde i familien bør vække mistanke om CS [2]. Hos kvinder med CS ses der hyppigt benigne og maligne forandringer i mammae; således har op til 76% fibrocystiske forandringer, og 25-80% får cancer mammae (bilateral sygdom hos 50%). Op mod 50% får struma, og en mindre del (7%) får cancer thyroidea.

SYGEHISTORIE

En dansk kvinde, der var født i 1962, blev henvist til genetisk rådgivning pga. punktate palmoplantare hyperkeratoser (PPH) (Figur 1) og mistanke om mulig sammenhæng med ophobning af cancertilfælde (øsofagus-cancer, coloncancer og cervixcancer) i hendes familie. Hun var gennem flere år søgt behandlet for refraktære vorter på hænder og fødder. Det blev oplyst, at hun et år gammel var blevet henvist til udredning pga. makrocefali og fik foretaget kraniotomi herfor. Siden 25-årsalderen havde hun fået excideret 18 intumescenser på hud og slimhinder, bl.a. verruca vulgaris, callus, keratosis punctata, hæmangiomer, papillomer, neuromer, fibromer i kindslimhinde, reaktiv hyperkeratose på tungeranden og adenomer i tarmen. Da hun var 27 år, fik hun struma og blev senere partielt strumektomeret. Da hun var 42 år, blev hun bilateralt mastektomeret pga. af bilateralt duktalt carcinoma in situ.

Diagnosen Cowdens syndrom blev stillet på baggrund af sygehistorien, da hun var 49 år. En objektiv

KASUISTIK

1) Klinisk Genetisk Afdeling, Sygehus Lillebælt
2) Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2014;176:V09120526