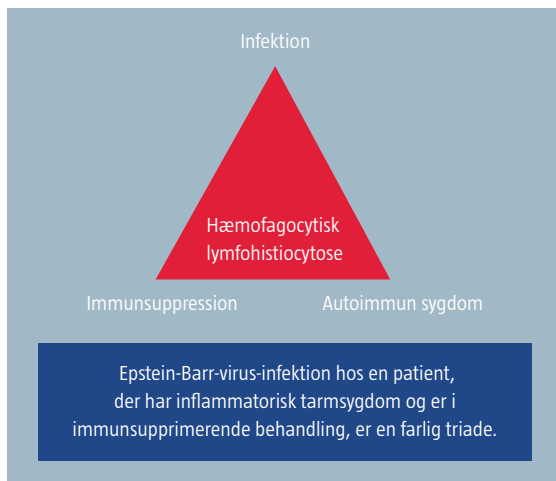


**FIGUR 1**

Risikofaktorer for udvikling af sekundær hæmfagocytisk lymfocytose.



grund af HLH hos patienter, der er i immunsupprimerende behandling, er tidligere beskrevet [5]. Tidlig diagnostik er vanskelig på grund af sygdommens sjældenhed og varierende kliniske manifestationer. Symptomerne ved HLH kan forveksles med andre tilstande, der er karakteriseret ved immunaktivering. De kan initialt ligne symptomerne ved mononukleose, hvilket yderligere vanskeliggøres af, at netop

EBV-infektion kan udløse HLH som i denne sygehistorie. Diagnostiske kriterier kan ikke altid opfyldes i den tidlige fase, hvorfor relevante undersøgelser må gentages. De vigtigste biokemiske markører er cytopeni, svært forhøjet ferritin-, forhøjede triglycerid- og lavt fibrinogenniveau. Behandlingen er en hæmatologisk specialisopgave, og de diagnostiske- og terapeutiske retningslinjer er beskrevet af The Histiocyte Society i HLH-2004 protokollen. Allogen stamcelletransplantation anbefales ved genetisk HLH, recidiverende eller refraktær sygdom trods intensiv immunkemoterapi samt ved CNS-involvering. Sygehistorien illustrerer endvidere, at man hos patienter med risikofaktorer som immunsupprimerende behandling, autoimmun sygdom, EBV/cytomegalovirusinfektion eller malignitet bør overveje HLH ved feber og påvirket almentilstand (**Figur 1**).

**KORRESPONDANCE:** Charlotte Juul Ingvardsen, Øre- næse- og halskirurgisk Afdeling, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: ci@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 11. oktober 2011

**FØRST PÅ NETTET:** 16. januar 2012

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

#### LITTERATUR

- Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev* 2007;21:245-53.
- Maakaroun NR, Moanna A, Jacob JT et al. Viral infections associated with haemophagocytic syndrome. *Rev Med Virol* 2010;29:93-105.
- Ishii E, Ohga S, Imashuku S et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol* 2007;86:58-65.
- Imashuku S. Treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH); update 2010. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33:35-9.
- Guyen YN, Andreoletti L, Patey M et al. Fatal Epstein-Barr virus primo infection in a 25-year-old man treated with azathioprine for Crohn's disease. *J Clin Microbiol* 2009;47:1252-4.

## Ny genteknologisk diagnostik af familiær gastrointestinal stromal tumor

Karin Wadt<sup>1</sup>, Mette Klarskov Andersen<sup>1</sup>, Thomas v.O. Hansen<sup>2</sup> & Anne-Marie Gerdes<sup>1</sup>

#### KASUISTIK

1) Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet  
2) Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet

Gastrointestinale stromale tumorer (GIST) udgør ca. 1% af de gastrointestinale cancers og udvikles fra mesenkymale celler i gastrointestinalkanalene. GIST er primært lokaliseret i ventriklen (60%) og tyndtarmen (20-30%), men kan også forekomme i colon, rectum og sjældent øsofagus. GIST forekommer oftest hos personer i 50-70-årsalderen [1]. Majoriteten af sporadiske GIST har somatisk (erhvervet) mutation i c-kit (85-90%) eller *platelet-derived growth factor receptor alpha* (PDGFR- $\alpha$ ) (3-5%). c-kit er et protoonkogen, og både c-kit og PDGFR- $\alpha$  koder for transmem-

brane tyrosinkinaser. Behandling af patienterne med tyrosinkinaseinhibitorer har forbedret prognosen betydeligt [2]. Tumorer med c-kit-protein-ekspression er CD117-positive, og mutationsanalyse af tumornæv er en rutineanalyse. Tidligere blev GIST ofte forvekslet med leiomyomer.

Man ser sjældent familiær GIST med autosomal dominant arvegang, hvor der findes *germ line* (medfødt) mutation i c-kit eller PDGFR- $\alpha$ . Der er beskrevet 20 familier med mutation i c-kit og tre med mutation i PDGFR- $\alpha$  [3] (**Tabel 1**).



TABEL 1

Karakteristika ved familiær gastrointestinal stromal tumor (GIST).

Multiple GIST

Yngre alder end ved sporadiske GIST

Ukendt, men formentlig høj penetrans

Diffus hyperplasi af Cajalcellerne i tyndtarmen

*Germ line*-mutation i c-kit eller PDGFR- $\alpha$

Specielt for c-kit: Hyper- eller hypopigmentering af hud  
Urticaria pigmentosa  
Dysfagi

Specielt for PDGFR- $\alpha$ : Afficerede har ofte store hænder

PDGFR = *platelet-derived growth factor receptor*.

GIST forekommer i det sjældne arvelige Carney-Stratakis syndrom (prædisponering for GIST og paragangliomer), der forårsages af mutationer i *succinate dehydrogenase subunits B, C eller D*.

GIST indgår desuden i den sporadiske sygdom Carneys triade (GIST, pulmonale kondromer og ekstraadrenale paragangliomer), og der er øget risiko for GIST ved neurofibromatose 1.

## SYGEHISTORIE

En 72-årig mand blev henvist til genetisk rådgivning pga. GIST hos ham selv og i hans familie.

Patienten fik 39 år gammel foretaget tyndtarmsresektion pga. leiomyomer, og 63 år gammel blev han opereret for tyndtarmsperforation med fisteldannelse til en 13 × 7 × 8 cm stor tumorproces, der blev tolket som leiomyom. På serosa fandt man multiple fibromlignende knuder fra 0,5-1,5 cm i diameter. Alle tumorer viste ekspansiv vækst. Patienten blev pga. abdominalia opereret, da han var 68 år, og man fandt en tumor, der var 15 cm stor i diameter, i det lille bæken og multiple tumorer fra 0,5-3 cm i diameter spredt over hele tyndtarmsgebetet.

En histologisk undersøgelse viste mesenkymal CD117-positiv tumor. Diagnosen malign GIST blev stillet, og retrospektivt set har de foregående tumorer sandsynligvis været GIST. Der blev iværksat behandling med imatinib, der havde god effekt og resulterede i regression af tumoren. Øsofagus var svært dilateret, og patienten havde haft synkeproblemer i over 20 år.

Patientens søster fik som 54-årig mammacancer, som 58-årig fik hun dissemineret sygdom med knoglemetastaser, og der blev iværksat medicinsk behandling. Da hun var 65 år, blev hun magnetisk resonansskannet pga. rygsmerte, og der blev påvist knoglemetastaser. Som bifund fandt man en tumor i abdomen. Hun blev opereret, og midtvejs på tyndtarmen fandt man en tumor, der var 16 cm stor i diameter. Der blev foretaget tyndtarmsresektat og bilateral

salpingooforektomi. Oralt for tyndtarmstumoren op til Treitz' ligament var der 50-100 fibromlignende elementer med største diameter på 2 cm. Histologisk undersøgelse af tumoren viste malign GIST, og i plexus myentericus sås en bred bræmme af atypiske spindelformede formodede Cajalceller. Der blev iværksat imatinibbehandling, som havde god effekt på GIST, men patienten døde 66 år gammel af pneumocystisk carinii-infektion.

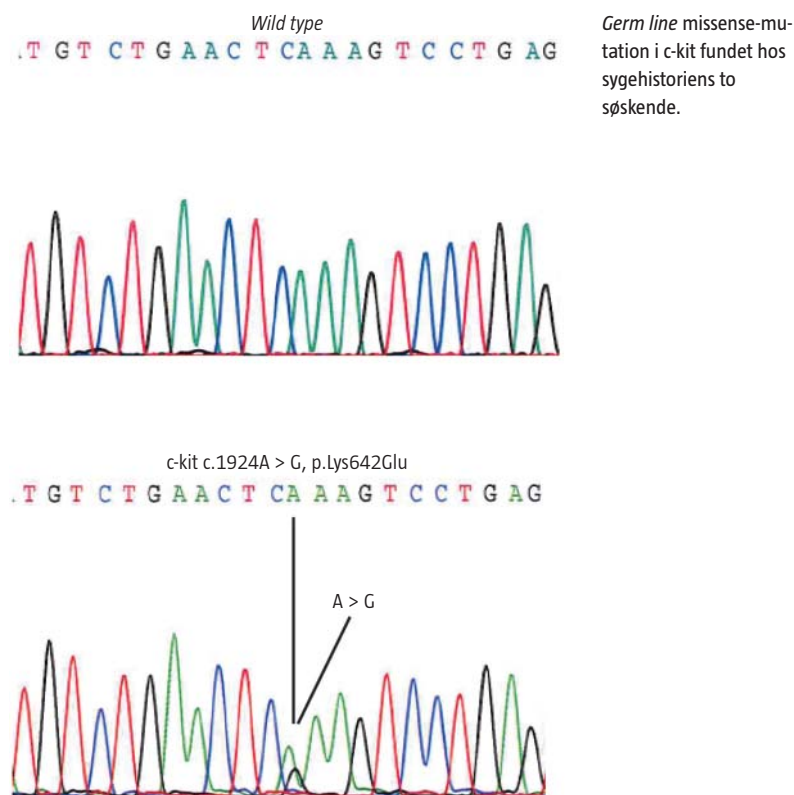
De to søskendes far døde som 49-årig af ventrikelcancer med metastaser til omentet. Det har ikke været muligt at finde den histologiske diagnose.

De to søskende havde en *germ line* missense-mutation i c-kit: c.1924 A > G, p.Lys642Glu (Figur 1). Mutationen er lokaliseret i det første tyrosinkinasedomæne og inducerer konstitutiv fosforylering af c-kit. Denne mutation er tidligere beskrevet hos tre familier med GIST [4, 5]. Der er i familien foretaget præsymptomatisk testning, og hos mutationspositive, asymptomatiske personer er der iværksat et kontrolprogram med kapselendoskopi og gastroskopi hvert andet år, og ved relevante symptomer vil der blive udført positronemissionstomografi/computertomografi.

Der er ikke oplysninger om pigmentforandringer eller hudlidelser hos ovennævnte familie.



FIGUR 1



## DISKUSSION

Ovenstående sygehistorie illustrerer vigtigheden af at spørge til familieanamnese hos patienter med GIST. Ofte ses der hudsymptomer såsom pigmentforandringer ved *germ line*-mutationer i c-kit, men det var ikke tilfældet hos patienten i den her omtalte sygehistorie. Ved familiær GIST med *germ line*-mutation kan man ved hjælp af præsymptomatisk gentest detektere risikopersoner, så kontrolprogram og eventuel tidlig behandling kan iværksættes.

Symptomerne ved GIST er ofte ukarakteristiske abdominalia, og derved er kendskab til højrisikopersoner af afgørende betydning for hurtig diagnostik og behandling.

**KORRESPONDANCE:** Karin Wadt, Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: karin.wadt@rh.regionh.dk

**ANTAGET:** 22. november 2011

**FØRST PÅ NETTET:** 23. januar 2012

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

## LITTERATUR

1. Monges G, Bisot-Locard S, Blay JY et al. The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. *Bull Cancer* 2010;27:E16-22.
2. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003;21:4342-9.
3. Veiga J, Silva M, Vieira J et al. Hereditary gastrointestinal stromal tumors sharing the KIT exon 17 germline mutation p.Asp820Tyr develop through different cytogenetic progression pathways. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49:91-8.
4. Vilain RE, Dudding T, Braye SG et al. Can a familial gastrointestinal tumour syndrome be allelic with Waardenburg syndrome? *Clin Genet* 2011;79:554-60.
5. Isozaki K, Terris B, Belghiti J et al. Germline-activating mutation in the kinase domain of KIT gene in familial gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol* 2000;157:1581-5.

# Menoragi som følge af atypisk polypoidt adenomyom i uterus

Margrethe Foss Hansen<sup>1</sup> & Birthe Dyveke Marcussen Skovby<sup>2</sup>

## KASUISTIK

1) Gynækologisk-obstetriske Afdeling, Næstved Sygehus  
2) Patologiafdelingen, Næstved Sygehus

Polypoide adenomyomer i uterus defineres som endometriepolypper, hvor størstedelen af stromaet udgøres af glat muskulatur. De udgør 1-2% af alle endometriepolypper, findes i en typisk og en atypisk form og kan være svære at skelne fra endometrioid adenokarcinomer. Det polypoide adenomyom, især den atypiske form, er sjældent beskrevet i litteraturen [1].

## SYGEHISTORIE

En 44-årig adipøs kvinde, der tidligere havde fået foretaget sectio og i øvrigt var gynækologisk rask, blev henvist til en gynækologisk afdeling med menoragi gennem et år. Patienten var familiært disponeret for mamma- og ovariecancer og tidligere laparoskopert på mistanke om ovariecancer, uden at der blev fundet noget unormalt. Ved transvaginal ultralydskanning sås der fortykket endometrium og fibromer intramuralt. Der blev udført undersøgelse med cytobrush og foretaget vabrasio, som viste henholdsvis normale celler og endometrium i sekretionsfase uden atypi, hyperplasi eller malignitet. Patienten blev indstillet til hysterektomi, som det pga. adhærens dannelse kun var muligt at foretage supravaginalt. Makroskopisk målte corpus uteri 12,5 × 11,5 × 9 cm med intramuralt leiomyom. Uterinkaviteten havde afladet endometrium og en polypdannelse, som målte 20 × 15 × 4 mm. Leiomyomfundet blev mikroskopisk bekræftet. Polyppen bestod

af talrige hyperplastiske, prolifererende kirtelstrukturer, flere steder i form af kompleks hyperplasi. Kirtel-epitelet var flerradet med let atypi og skvamøs metaplasti (moruladannelse), hvilket er klassisk for atypisk polypoidt adenomyom (APA) (Figur 1). Omkring kirtlerne fandtes intet endometriestroma, men derimod et myofibromatøst stroma med interdigiterende strøg af benignt glat muskulatur. Histologisk var det foreneligt med APA.

## DISKUSSION

APA er en sjælden, benign tumor i uterus og blev første gang beskrevet i 1981 af Mazur. Der er kun beskrevet ca. 140 tilfælde [2]. Tumoren forekommer oftest hos præ- og perimenopausale kvinder, og symptomet er uregelmæssig blødning [3].

APA er oftest bredbaserede polypøse strukturer, som udgår fra endometriet i det nedre uterine segment. Ætiologien er ukendt men menes at være østrogenafhængig, hvilket i dette tilfælde kan forklares ved, at kvinden var adipøs. Den er i øvrigt associeret til nullipara, Turners syndrom og langvarig østrogenbehandling [3].

Den vigtigste og sværeste differentialdiagnose er højtdifferentieret endometrioidt adenokarcinom, hvilket har afgørende betydning for prognosen og behandlingen.