

Bannayan-Riley-Ruvalcabas syndrom og juvenil polypose hos en toårig pige

Louise Dyrberg Vibede¹, Uffe Birk Jensen², Tine Høgg Sørensen¹ & Lia Mendes Pedersen¹

KASUISTIK

1) Børneafdelingen, Aarhus Universitetshospital, Aalborg Sygehus
2) Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Skejby

Bannayan-Riley-Ruvalcaba er et sjældent syndrom, der er karakteriseret ved makrocefali, benigne hamartomer (f.eks. intestinale polypper), pigmenterede maculae, lipomer og forsinket psykomotorisk udvikling [1-3]. Syndromet hører til *PTEN*-hamartomtumor syndromerne (**Tabel 1**) og er forårsaget af mutation i *PTEN*-tumorsuppressorgenet, der er lokaliseret på kromosom 10q22-23. Det nedarves autosomt dominant [1]. I denne kasuistik beskrives, hvordan sammenfald af usædvanlige symptomer hos et barn førte til diagnosen.

SYGEHISTORIE

Patienten var en pige, der blev født vaginalt i uge 38. Hendes fødselsvægt var 3.500 g, fødselslængden 52 cm, hovedomfanget (HO) 37 cm (3 standarddeviation (SD)) og apgarscore 8/1 og 10/5. Der var ingen dispositioner for arvelige sygdomme.

To måneder gammel blev hun set af en pædiater pga. makrocefali (HO: 41,5 cm, + 3 SD). En røntgenoptagelse af kraniet og en ultralydskanning af cerebrum viste normale forhold.

Et år og ni måneder gammel blev hun atter set af en pædiater pga. motorisk umodenhed og langvarige søvnforstyrrelser. Objektivt blev der fundet makroce-

fali (HO: 52 cm, + 3 SD), skafocefali, høj gane, strabismus, tendens til spidse tænder, lavtsiddende ører, let grad af fodrygsødem, hypermobilitet og lettere forsinket grovmotorisk udvikling. Der blev foretaget en standardkromosomundersøgelse og en specifik undersøgelse for Williams' syndrom og fragilt X-syndrom samt metabolisk screening, alle med normalt undersøgelsesresultat.

På mistanke om kraniosynostose og skafocefali blev patienten henvist til kraniofacial team på Aarhus Universitetshospital og blev opereret for kraniosynostose, da hun var et år og ti måneder gammel.

Et år og 11 måneder gammel blev hun koloskoperet pga. rektalblødning og prolaps af en rektalpolyp. Man fandt flere småinflammatorisk udseende polypper samt en stor polyp i rectum, og histologisk stillede man diagnosen juvenil polypose.

Sammenfald mellem makrocefali, hypertelorisme, høj gane og intestinal polypose førte til mistanke om Bannayan-Riley-Ruvalcabas syndrom. Dette blev bekræftet ved en molekylærgenetisk analyse, hvor man påviste deletion af hele *PTEN*-genet og størstedelen af nabogenet *BMPRIA*, der disponerer for juvenil polypose. Patienten var på dette tidspunkt to år og syv måneder gammel (**Figur 1**).

Ved en gastroskopi blev der konstateret polypper i ventriklen og den proksimale jejunum. Tyndtarmspassagen var normal.

Patienten blev fulgt med koloskopi med 6-8 måneders interval, hvorved man fandt polypper i hele colon. Der blev konstateret amblyopi, hypermetropi og esotropi. Endvidere blev hun fulgt af et neuropædiatrisk team. Ved en neuropsykologisk undersøgelse og en motorisk perceptionsundersøgelse, da hun var fem år og to måneder gammel, fandt man, at hendes intelligens var i normalområdet, men at hun var præget af sanseintegrationsvanskeligheder, udtaleproblemer og lettere forsinket grovmotorisk udvikling.

DISKUSSION

En tilsvarende deletion af begge gener er beskrevet færre end 15 gange i litteraturen, og patienten er den første i Danmark. *PTEN*-genet spiller bl.a. en stor rolle i hæmning af cellemigration og proliferation

TABEL 1

Oversigt over *PTEN*-hamartomtumor syndromer samt karakteristika og fænotypiske træk ved Bannayan-Riley-Ruvalcabas syndrom [1-3].

PTEN-hamartomtumor syndromer (adskilles ved fænotypiske træk)	Bannayan-Riley-Ruvalcabas syndrom	
	karakteristika	andre fænotypiske træk
Bannayan-Riley-Ruvalcabas syndrom	Makrocefali	Thyroideaabnormaliteter
Cowdens sygdom	Benigne hamartomer	Høj gane
Proteussyndrom	Pigmenterede maculae, forekomst på penis er patognomisk	Hypotoni
Proteuslignende syndrom	Lipomer	Hypermobile led
Lhermitte-Duclos' sygdom	Hæmangiomer	Nedadvendte øjenspalter
	Varierende grad af forsinket psykomotorisk udvikling	Frontal bossing
		Hypoglykæmi
		Kramper
		Café au lait-pletter
		Accelereret vækst præ- eller postnalt
		Strabismus
		Amblyopi



FIGUR 1

Patient i sygehistorien to år og syv måneder gammel. Der ses *frontal bossing* og makrocefali.



gennem bl.a. indirekte hæmning af det biokemiske target of rapamycin-kompleks, som også indgår i udviklingen af tuberøs sklerose. Fænotypen af *PTEN*-deletion er af varierende ekspression, og der ses aldersrelateret penetrans. *PTEN*-hamartomtumorsyndromer er sandsynligvis underdiagnosticeret, og mange får derfor ikke den relevante canceropsporing [4, 5].

Syndromdiagnoser kan være svære at stille. I litteraturen gøres der opmærksom på, at kombinationen af makrocefali og udviklingsforsinkelse bør lede tanken hen på dette syndrom [3].

Det er af stor betydning, at diagnosen stilles. Den molekylærgenetiske diagnose giver mulighed for at tilbyde forældrene prænatal diagnostik i fremtidige graviditeter, idet der består en lille risiko for gonadal mosaicisme. Patienten selv har en risiko på 50% for at videregive mutationen. Diagnosen giver også mulighed for at tilrettelægge et mere målrettet opfølgingsprogram i forhold til den betydelige risiko for udvikling af såvel benigne som maligne tumorer [3].

Patienter, som ud over Bannayan-Riley-Ruvalcabas syndrom har juvenil polypose, bør følges ligesom patienterne med juvenil polypose pga. risikoen for udvikling af coloncancer. Derudover anbefales det, at patienterne i voksenalderen regelmæssigt screenes for mamma-, endometrie-, thyroidea- og re-

nalcellecancer. Endvidere skal der foretages regelmæssig bestemmelse af hæmoglobinkoncentrationen for at screene for blødning fra intestinale hamartomer, og der skal måles thyroidealt for at screene for tyroiditis [1, 3].

Et multidisciplinært samarbejde mellem specialer og faggrupper er nødvendigt for at opnå den optimale behandling og opfølgning for patienter med symptomer fra flere organsymptomer.

KORRESPONDANCE: Louise Dyrberg Vibede, Børneafdelingen, Aarhus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, Reberbansgade, 9000 Aalborg.
E-mail: vibede@hotmail.com/lodv@rn.dk

ANTAGET: 7. februar 2012

FØRST PÅ NETTET: 26. marts 2012

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

Yderligere referencer kan fås hos forfatterne.

LITTERATUR

1. Blumental GM, Dennis PA. PTEN hamartoma tumor syndromes. *Eur J Hum Genet* 2008;16:1289-300.
2. Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Condon LM et al. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *Am J Med Genet* 1992;44:307-14.
3. Hendriks YMC, Verhallen JTCM, van der Smagt JJ et al. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome: further delineation of the phenotype and management of PTEN mutation-positive cases. *Fam Cancer* 2003;2:79-85.
4. Hobert JA, Eng C. PTEN hamartoma tumor syndrome: an overview. *Genet Med* 2009;11:687-94.
5. Waite KA, Eng C. Protean PTEN: form and function. *Am J Hum Genet* 2002;70:829-44.