

Juvenil polypose-syndrom er en sjælden årsag til kræft i gastrointestinalkanalene

Anne Marie Jelsing¹, Pernille Mathiesen Tørring^{1,2}, Niels Qvist³, Inge Bernstein⁴ & Lilian Bomme Ousager¹

Juvenil polypose-syndrom (JPS) er et arveligt syndrom, som er karakteriseret ved forekomst af flere juvenile polypper i gastrointestinal (GI)-kanalen. JPS nedrives autosomt dominant og har en incidens på ca. 1:100.000. Tidlig diagnostik og genetisk udredning er væsentlig, idet tilstanden kræver kontrol og behandling pga. øget livstidsrisiko for bl.a. cancer i GI-kanalen.

Det genetiske grundlag for tilstanden er kun delvist kendt. Hos 40-60% af de afficerede, der lever op til de diagnostiske kriterier, er det muligt at påvise en *germ line*-mutation i enten *BMPRIA* eller *SMAD4*.

I denne artikel redegøres for de kliniske manifestationer ved JPS, viden om genetiske årsager og anbefalede kontrolprogrammer.

DIAGNOSE OG KLINIK

Solitære polypper af juvenil type i colon og rectum forekommer i alle aldersgrupper, og påvises hos omkring 1-2% af raske børn [1, 2]. Polyppen betragtes som værende et hamartom, og makroskopisk ses den typisk som rund og stilet. Mikroskopisk består den juvenile polyp af løst bindevæv med spredte cystiske krypter, og overfladen er ofte eroderet.

Det er opfattelsen, at en enkelt eller få juvenile polypper ikke er associeret med øget risiko for udvikling af cancer [2], men ved forekomst af flere juvenile polypper – eventuelt samtidig med familiær disposition – må man overveje et polyposesyndrom.

De nuværende kriterier, som fremgår af **Tabel 1**, blev opstillet af *Jass et al* [3]. Alder på diagnosetidspunktet varierer betragteligt, men typisk debuterer symptomerne, når barnet er i første og anden dekade [4]. Det typiske debutsymptom er blødning per rectum, og derudover ses bl.a. prolaberende polypper og anæmi [5].

Antallet af juvenile polypper kan variere fra 1 til over 100, og de er som regel spredt over hele colon og rectum og/eller resten af GI-kanalen. Polypper i colon er ofte højresidige [5]. Der er beskrevet øget forekomst af ekstraintestinale manifestationer ved JPS i form af medfødte misdannelser [5-7], der omfatter et bredt spektrum som bl.a. læbe-gane-spalte og hjertemisdannelser. En korrelation mellem JPS og specifikke misdannelser er dog ikke sikker. Derud-

over kan patienter med JPS, som har mutationer i *SMAD4*, have symptomgivende hereditær hæmorrhagisk telangiectasi (HHT), også kaldet mb. Osler, og således have *JP-HHT*-syndrom (se senere).

Cancerrisiko

De patogenetiske mekanismer i forbindelse med cancerudvikling i JPS og eventuel malign transformation af juvenile polypper er ikke klarlagt [1]. En øget livstidsrisiko for udvikling af kolorektalcancer (CRC) og ventrikeltumor er dog dokumenteret i flere studier, men risikoestimerne er varierende. Forekomsten af cancer i GI-kanalen i patientgrupper med JPS er således beskrevet som værende fra 9% til 55% [8, 9]. Inden for samme familie fandt *Howe et al* [9] en risiko for udvikling af CRC på 38% og øvre GI-cancer på 21%. *Brosens et al* [10] fandt en relativ risiko for udvikling af CRC på 34,0 med en kumulativ livstidsrisiko på 38,7%. Endvidere er pancreascancer og cancer i tyndtarmen beskrevet hos et fåtal af patienter med JPS [9, 11]. Gennemsnitsalderen for de patienter, der har JPS og får cancer, varierer i litteraturen. *Howe et al* [9] rapporterer en gennemsnitsalder på 42,0 år for CRC og 57,6 år for øvre GI-cancer, mens *Coburn et al* [6] rapporterer en gennemsnitsalder på 35,5 år for GI-cancer, og *Brosens et al* fandt, at gennemsnitsalderen for CRC var 43,9 år [10].

Genetik

JPS nedrives autosomt dominant, og 20-50% af de afficerede har en positiv familieanamnese med et eller flere afficerede familiemedlemmer [4]. Hos 40-60% af de patienter, der lever op til de diagnostiske kriterier for JPS, påvises der mutationer i *BMPRIA* (20-30%) eller *SMAD4* (20-30%). De påviste mutationer omfatter både punktmutationer, små deletioner og insertioner (*indels*) samt større deletioner [12, 13]. Punktmutationerne omfatter både *nonsense*-, *frameshift*-, *missense*- og *splice-site*-mutationer [13]. Mutationerne bliver ofte opfattet som inaktiverende [12].

SMAD4 og *BMPRIA* koder for proteiner, der indgår i den såkaldte *transforming growth factor*-beta (TGF- β) *pathway*. Denne *pathway* er knyttet til regulering af celledækning, celledifferentiering og program-

STATUSARTIKEL

- 1) Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- 2) Forskningsenheden for Oto-rhino-laryngologi, Klinisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet
- 3) Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital
- 4) Mave-tarm-kirurgisk Afdeling A, Aalborg Universitetshospital

Ugeskr Læger
2014;176:V06130391



FAKTABOKS

Juvenil polypose-syndrom (JPS) er klinisk karakteriseret ved forekomst af flere polypper i gastrointestinkanalen.

JPS er associeret med en høj risiko for udvikling af ventrikel- og kolorektalcancer.

JPS debuterer typisk i anden og tredje dekad.

JPS nedarves autosomt dominant.

Der kan påvises *germ line*-mutationer i generne *SMAD4* og *BMPRI1A*.

Ved mistanke bør der henvises til genetisk rådgivning på en klinisk genetisk afdeling.

Afficerede bør tilbydes endoskopisk kontrol og evt. operation.

Risikopersoner i familien bør tilbydes endoskopisk kontrol.

SMAD4-mutationsbærere kan have symptomer på både hereditær, hæmorrhagisk telangiectasi (mb. Osler) og JPS.

meret celledød [14]. *Loss of heterozygosity* (LOH) er påvist for både *SMAD4* [15] og *BMPRI1A* [16] i polyp- og tumurvæv hos patienter med en *germ line*-mutation på den ene allel, hvilket kunne tyde på, at generne fungerer som tumorsuppressorgener.

Der er hos enkelte patienter med JPS også påvist mutationer i endoglingenet, *ENG* [17], der ligesom *SMAD4* er associeret med HHT. Kasuistisk er der beskrevet større deletioner i 10q22-q23, der omfatter både *BMPRI1A* og *PTEN*. Patienter med disse deletioner har fænotypiske træk, som er forenelige med både JPS og Cowdens syndrom/Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrom – sidstnævnte er knyttet til forandringer i *PTEN* [18, 19].

I studier af ældre dato, før der var mulighed for molekylærgenetiske undersøgelser, har man rapporteret om symptomer på HHT såsom epistaxis og telangiectasier hos patienter med JPS [7]. Resultaterne af nyere studier [20-22] har bekræftet, at patienter med *SMAD4*-mutationer kan have symptomer på både JPS og HHT, og at disse i flere tilfælde opfylder de diagnostiske kriterier for begge tilstande (JP-HHT-syndrom). Potentielt livsfarlige arteriovenøse (AV)-malformationer i lever, lunger og hjerne kan forekomme som en del af det kliniske billede ved HHT. Polypper i ventriklen forekommer desuden hyppigere hos patienter med *SMAD4*-mutationer [13, 23, 24] end hos patienter med *BMPRI1A*-mutationer, men derudover er yderligere fænotype-genotype-korrelation ikke sikkert afdækket.

Kontrol og behandling

Der er ikke konsensus om klinisk opfølgning og evt. profylaktisk operation for patienter med JPS. Det skyldes primært, at det videnskabelige grundlag for anbefalinger er sparsomt, og at der ikke findes større

studier, hvor man har undersøgt langtidseffekten ved opfølgning. I nedenstående er der taget udgangspunkt i britiske [25] opfølgingsstrategier og amerikanske studier [26].

Opfølgning af den nedre gastrointestinkanale

Da polypper ved JPS ofte er højresidige, anbefales koloskopi frem for sigmoideoskopi. I de britiske retningslinjer, der blev publiceret i 2002 og revideret i 2009-2010 [25] anbefales kontrol i form af koloskopi hvert eller hvert andet år fra 15-18-årsalderen for risikopersoner (f.eks. mutationspositive slægtninge eller førstegradsslægtninge til en afficeret person, hvor man ikke har kunnet påvise mutation). Mutationspositive personer bør følges indtil 70-årsalderen. I det amerikanske studium foreslås det, at polypfrie mutationsbærere og asymptomatiske patienter koloskoperes hvert tredje år fra 15-årsalderen, mens patienter, der har polypper, bør undersøges hvert år [26]. Ved symptomer før 15-årsalderen kan man overveje regelmæssig koloskopi og gastroskopi før denne alder. Generelt bør polypper fjernes, så vidt det er muligt.

Opfølgning af den øvre gastrointestinkanale

I de britiske rekommandationer foreslår man kontrol med gastroskopi af risikopersoner uden symptomer med start fra 25-årsalderen og kontrol hvert eller hvert andet år [25]. I den amerikanske litteratur foreslås påbegyndelse af gastroskopier samtidig med koloskopiene i 15-årsalderen [26], hvilket andre grupper også anbefaler [5]. Man skal være opmærksom på, at *SMAD4*-mutationsbærere har større risiko for at få polypper i ventriklen end andre patienter med JPS. Ved fund af polypper bør der foretages polypektomi så vidt muligt.

Opfølgning af tyndtarmen

Ved JPS kan man se polypper og cancere i tyndtarmen, men der er ikke indikation for rutinemæssig kontrol heraf til alle patienter [5]. Ved symptomer må der foretages *push*-enteroskopi, kapselendoskopi eller CT. Ved fund af polypper skal disse så vidt muligt fjernes – specielt større polypper pga. risiko for invagination.



TABEL 1

Diagnostiske kriterier for juvenil polypose-syndrom [3].

> 5 juvenile polypper i colon og rectum og/eller
Multiple juvenile polypper i hele gastrointestinkanalen og/eller
Et hvilket som helst antal juvenile polypper i en familie med juvenil polypose

Operation

Hos patienter, som kun har få polypper, vil det være tilstrækkeligt med endoskopiske polypektomier, således at patienterne kan holdes »polyppfrie«. Anderledes ser det dog ud for de patienter, som har flere, diffust udbredte polypper (over 50) samt svære symptomer (diarré, blødning), dysplasi eller har en familieanamnese med stor forekomst af CRC. Her må man overveje profylaktisk/terapeutisk kirurgi med subtotal kolektomi med ileorektal anastomose og evt. gastrektomi ved intractable JP i ventriklen [25-27]. Ved samtidig rectumaffektion, der ikke kan håndteres endoskopisk, er den kirurgiske behandling total kolektomi med ileoanal pouch. I nogle studier får omkring halvdelen af de patienter, der får foretaget subtotal kolektomi, polypper i rectum, hvilket nødvendiggør senere rectumresektion [27]. Uanset valg af operation bør der fortsat tilbydes screening af den resterende del af GI-kanalen pga. det maligne potentiale i JPS.

Genetisk rådgivning

Den nyeste genetiske viden gør genetisk rådgivning – herunder mutationseftersporing og information til familiemedlemmer i risiko – til en hjørnestein i varetagselsen af en patient med JPS og dennes familie. Ved mistanke om JPS bør der henvises til en af landets klinisk genetiske afdelinger med henblik på genetisk udredning. Familier med JPS bør indrapporteres til HNPPC-registret, Hvidovre Hospital.

Hereditær hæmoragisk telangiectasi-symptomer

Set i lyset af de nyeste studier, hvor man har dokumenteret forekomsten af HHT-symptomer hos patienter med JPS med *SMAD4*-mutationer [21, 22, 24], bør disse patienter henvises til udredning for HHT-manifestationer. Især udredning for tilstedeværelse af pulmonale AV-malformationer og behandling af disse er essentielt, da ubehandlede pulmonale AV-malformationer øger risikoen for cerebrale embolier og abscesser. Der er for nylig publiceret danske guidelines for håndtering af HHT [28]. Hæmoglobinmåling mhp. undersøgelser for anæmi bør indgå i screeningsundersøgelserne.

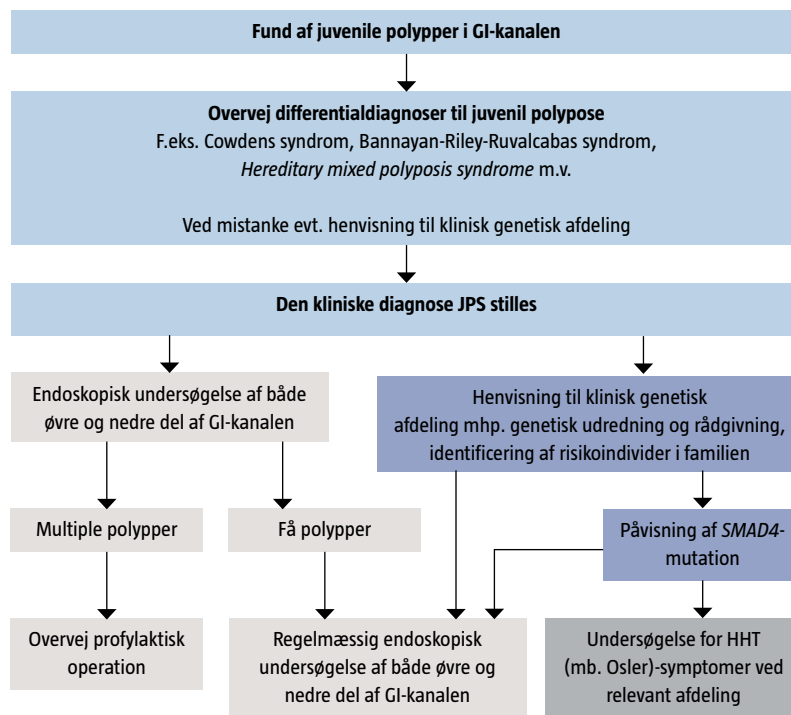
Ved påvisning af juvenile polypper bør man differentialdiagnostisk også overveje andre syndromer, hvor hamartomatøse polypper kan være en manifestation, f.eks. Peutz-Jeghers syndrom, Cowdens syndrom, *hereditary mixed polyposis syndrome* og Gorlins syndrom. Forslag til flow chart for håndtering af JPS er skitseret i **Figur 1**.

DISKUSSION

Fund af enkelte eller få juvenile polypper uden andre manifestationer indikerer ikke umiddelbart opføl-

FIGUR 1

Forslag til flow chart for håndtering af juvenil polypose-syndrom (JPS).



GI = gastrointestinal; HHT = hereditær hæmoragisk telangiectasi

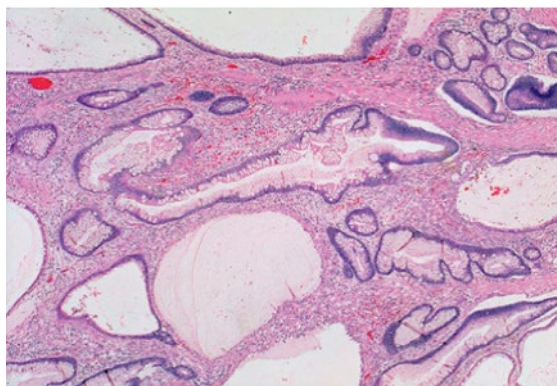
gende kontrol. Finder man juvenile polypper, som en del af et genetisk cancersyndrom, såsom JPS, bør der tilbydes regelmæssig opfølgning af både øvre og nedre del af GI-kanalen. Patienten bør endvidere henvises til genetisk rådgivning og -udredning. Man bør spørge om tegn på HHT og udrede for HHT-manifestationer, især pulmonale AV-malformationer.

Den hidtidige screening og behandling hviler på et empirisk grundlag, og der er behov for yderligere studier for at opnå en mere præcis klassifikation og en mere individuel baseret klinisk håndtering. En så sjælden tilstand medfører begrænset patientmateriale og følgelig usikre tal angående cancerisiko og langtidseffekt ved kontrol. Derudover er der i den nuværende litteratur mulighed for selektionsbias i forbindelse med rekruttering af familier og dermed evt. påvirkning af de i litteraturen angivne cancerinciden- ser og mutationsfrekvenser.

Hvilken opfølgingsstrategi man vælger, vil – i fravær af større studier – bero på en klinisk vurdering sammenholdt med ovenforstående anbefalinger.

Hos ca. en tredjedel af de patienter, der lever op til de diagnostiske kriterier, finder man ikke mutationer. Med de nyere genetiske analysemetoder, hvor flere gener hurtigt og relativt billigt kan undersøges,

Mikroskopisk billede af juvenil polyp. Ved juvenile polypper ser man cystisk dilaterede kirtler, oftest mucusfyldte, med kubisk til cylindrisk epitel samt ødematøst og inflammert stroma.



vil det formentligt blive muligt at finde nye kandidatgener for JPS.

KONKLUSION

JPS er karakteriseret ved forekomst af juvenile polypper i GI-kanalen. Der er opstillet kriterier for diagnosen, og der kan i 40-60% af tilfældene påvises *germline*-mutationer i *SMAD4* eller *BMPR1A*. Der er øget livstidsrisiko for udvikling af cancer i GI-kanalen, og for *SMAD4*-mutationsbærere er der beskrevet en øget forekomst af symptomer på HHT, det såkaldte JP-HHT-syndrom. Har man mistanke om diagnosen JPS, bør der henvises til genetisk rådgivning, og familimedlemmer, der er i risiko for JPS, bør tilbydes kontinuerlig og regelmæssig endoskopisk kontrol.

KORRESPONDANCE: Anne Marie Jelsig, Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C. E-mail: anne.marie.jelsig@rsyd.dk
ANTAGET: 28. august 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 18. november 2013

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

LITTERATUR

1. Brosens LA, Langeveld D, van Hattem WA et al. Juvenile polyposis syndrome. *World J Gastroenterol* 2011;17:4839-44.
2. Nugent KP, Talbot IC, Hodgson SV et al. Solitary juvenile polyps: not a marker for subsequent malignancy. *Gastroenterology* 1993;105:698-700.
3. Jass JR, Williams CB, Bussey HJR et al. Juvenile polyposis - a precancerous condition. *Histopathology* 1988;13:619-30.
4. Manfredi M. Hereditary hamartomatous polyposis syndromes: understanding the disease risks as children reach adulthood. *Gastroenterol Hepatol* 2010;6:185-96.
5. Latchford AR, Neale K, Phillips RKS et al. Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and long-term outcome. *Dis Colon Rectum* 2012;55:1038-43.
6. Coburn MC, Pricolo VE, DeLuca FG et al. Malignant potential in intestinal juvenile polyposis syndromes. *Ann Surg Oncol* 1995;2:386-91.
7. Desai DC, Murday V, Phillips RKS et al. A survey of phenotypic features in juvenile polyposis. *J Med Genet* 1998;35:476-81.
8. Järvinen H, Franssila KO. Familial juvenile polyposis coli; increased risk of colorectal cancer. *Gut* 1984;25:792-800.
9. Howe JR, Mitros FA, Summers RW. The Risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol* 1998;5:751-6.
10. Brosens LA, van Hattem A, Hyllind LM et al. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut* 2007;56:965-7.
11. Walpole IR, Cullity G. Juvenile polyposis: a case with early presentation and death attributable to adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Med Genet* 1989;32:1-8.
12. Howe JR, Sayed MG, Ahmed AF et al. The prevalence of *MADH4* and *BMPR1A* mutations in juvenile polyposis and absence of *BMPR2*, *BMPR1B*, and *ACVR1* mutations. *J Med Genet* 2004; 41:484-91.
13. Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S et al. High proportion of large genomic deletions and a genotype phenotype update in 80 unrelated families with juvenile polyposis syndrome. *J Med Genet* 2007;44:702-9.

14. Heldin CH, Miyazono K, ten Dijke P et al. TGF- β signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature* 1997;390:465-71.
15. Alberici P, Gasper C, Franken P et al. *Smad4* haploinsufficiency: a matter of dosage. *Pathogenetics* 2008;1:2.
16. Zhou XP, Woodford-Richens K, Lehtonen R et al. Germline mutations in *BMPR1A/ALK3* cause a subset of cases of juvenile polyposis syndrome and of Cowden and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromes. *Am J Hum Genet* 2001;69:704-11.
17. Sweet K, Willis J, Zhou XP et al. Molecular classification of patients with unexplained hamartomatous and hyperplastic polyposis. *JAMA* 2005;295:2465-73.
18. Dahdaleh FS, Carr JC, Calva D et al. Juvenile polyposis and other intestinal polyposis syndromes with microdeletions of chromosome 10q22-23. *Clin Genet* 2012;81:110-6.
19. Vibede LD, Jensen UB, Sørensen TH et al. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome and juvenile polyposis hos en toårig pige. *Ugeskr Læger* 2012;174:1614-5.
20. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in *MADH4* (*SMAD4*). *Lancet* 2004;663:852-9.
21. Schwetz V, Uhrig S, Ekkehard S et al. Manifestations of juvenile polyposis syndrome in *SMAD4* mutation carriers of a kindred. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:988-94.
22. Schwenter F, Faughnan ME, Gradinger AB et al. Juvenile polyposis, hereditary hemorrhagic telangiectasia, and early onset colorectal cancer in patients with *SMAD4* mutation. *Gastroenterol* 2012;47:795-804.
23. Friedl W, Uhlhaas US, Schulmann K et al. Juvenile polyposis: massive gastric polyposis is more common in *MADH4* mutation carriers than in *BMPR1A* mutation carriers. *Hum Genet* 2002;111:108-11.
24. Handra-Luca A, Condroyer C, de Moncuit C et al. Vessels' morphology in *SMAD4* and *BMPR1A*-related juvenile polyposis. *Am J Med Genet* 2005;138A:113-7.
25. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010;59:666-89.
26. Howe JR, Ringold JC, Hughes J et al. Direct genetic testing for *Smad4* mutations in patients at risk for juvenile polyposis. *Surgery* 1999;126:162-70.
27. Oncel M, Churh JM, Remzi FH et al. Colonic surgery in patients with juvenile polyposis syndrome: a case series. *Dis Colon Rectum* 2005;48:49-55.
28. Kjeldsen AD, Andersen PE, Tørring PM. Udredning og behandling af morbus Osler. *Ugeskr Læger* 2011;14:490-5.