

# Juvenil polypose-syndrom og hereditær hæmorrhagisk telangiectasi hos en patient med SMAD4-mutation

Anne Marie Jelsing<sup>1</sup>, Pernille Mathiesen Tørring<sup>1,2</sup>, Friedrik Wikman<sup>3</sup>, Michael Bau Mortensen<sup>4</sup>, Niels Qvist<sup>4</sup> & Lilian Bomme Ousager<sup>1</sup>

Juvenil polypose-syndrom (JPS) og hereditær hæmorrhagisk telangiectasi (HHT) er to sjældne, autosomt dominante tilstande. Symptomer på begge tilstande kan forekomme samtidig som følge af en sygdomsdisponerende mutation i genet *SMAD4* – såkaldt JP-HHT-syndrom [1]. JPS er karakteriseret ved talrige gastrointestinale (GI) juvenile polypper og øget risiko for GI-cancer. HHT er karakteriseret ved gentagen epistaxis, mukokutane telangiectasier samt arteriovenøse (AV)-malformationer i de indre organer, hyppigst hjerne, lever og lunger.

## SYGEHISTORIE

En 37-årig mand blev henvist til genetisk rådgivning pga. HHT, JPS og *SMAD4*-mutation. Hans afdøde mor havde fået diagnosticeret ventrikelcancer som 34-årig. Derudover havde hans farmor haft blærecancer (55 år) og ovariecancer (66 år). Patienten, der var enebarn, havde to børn på henholdsvis 7 år og 11 år.

Patienten fik som otteårig konstateret anæmi, der blev tolket som jernmangel. Han led derudover af recidiverende epistaxis. Som 21-årig fik han fjernet en juvenil polyp i rectum samt en juvenil polyp og et tubulært adenom i colon. Et halvt år senere fik han konstateret signetringscellekarcinom i colon ascendens, og der blev udført subtotal kolektomi. Ved sigmoideoskopikontroller i de næste ti år blev der fjernet flere polypper (fire hyperplastiske/metaplastiske, to inflammatoriske, to juvenile og et enkelt tubulært adenom).

Patienten blev første gang henvist til genetisk udredning som 29-årig på mistanke om polyposesyndrom, og man påviste en sygdomsdisponerende *frameshift*-mutation, c.939delC, i *SMAD4*. Mutationen medfører et præmaturt stopcodon i codon 336 (Figur 1).

Patienten blev efterfølgende kontrolleret med regelmæssige kolo- og gastroskoper. Tyndtarmen blev undersøgt via kapselendoskopi, hvor man fandt normale forhold. Han blev henvist til udredning for HHT, da han opfyldte de kliniske kriterier, og blev udredt for pulmonale AV-malformationer vha. kontrastekkokardiografi, og der blev fundet normalt resultat.

Da patienten var 37 år, blev der i forbindelse med en gastroskopikontrol fundet et suspekt område

ved den gastroøsofageale overgang 37-40 cm fra tandrækken. En endoskopisk biopsi viste signetringscellekarcinom, og der blev efterfølgende foretaget cardiaresektion. Operationen var mikro- og makroskopisk radikal. En histologisk undersøgelse viste diffust infiltrerende signetringscellekarcinom med metastase i én regional lymfeknude. Det postoperative forløb var ukompliceret, og han blev sat i adjuverende kemoterapibehandling.

Patienten blev genhenvist til genetisk rådgivning, og der blev påbegyndt familieudredning. På publiceringstidspunktet var det endnu ikke afklaret, om mutationen stammede fra maters eller paters side af familien.

## DISKUSSION

Ved fund af flere juvenile polypper i GI-kanalen bør man være opmærksom på JPS, der kan skyldes nedarvede eller de novo-mutationer i *BMPRIA* eller *SMAD4*. Ved epistaxis (og ofte en familieanamnese med dette) og telangiectasier bør man have mistanke om HHT, der kan skyldes mutationer i *ALK1*, *ENG* eller *SMAD4*. *SMAD4*-mutationsbærere kan have symptomer på begge tilstande og bør udredes og kontrolleres for begge.

Der er ikke konsensus om kontrolprogram ved JPS, men i engelske retningslinjer anbefaler man koloskopier hvert 1.-2. år fra 15-årsalderen (evt. tidligere ved symptomer) og gastroskoper fra 25-årsalderen hvert 1.-2. år [2]. Ved JPS er der rapporteret om en øget risiko for både øvre og nedre GI-cancer.

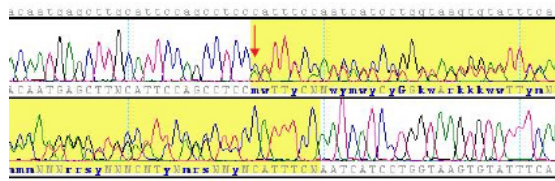
## KASUISTIK

- 1) Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- 2) Forskningsenheden for Oto-rhino-laryngologi, Klinisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet
- 3) Institut for Klinisk Medicin, Molekylærmedicinsk Afdeling, Aarhus Universitet
- 4) Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V06130392

FIGUR 1

Fund af patientens *frameshift*-mutation ved Sangersekventering af *SMAD4*. Mutationen, c.939delC, er markeret med rød pil på den øverste (*forward*) sekvens.



Risikoen for øvre GI-cancer er ukendt, men prævalensen i JPS-familier er rapporteret at være 21% [3]. *Brosens et al* fandt en kumulativ livstidsrisiko for udvikling af kolorektalcancer på 38,7%. Gennemsnit alderen ved diagnose var 43,9 år [4]. Derudover er der beskrevet forekomst af tyndtarms- og pancreascancer hos patienter med JPS [4], men risikoestimaterne er usikre.

Udredning for HHT omfatter undersøgelse for pulmonale AV-malformationer, da disse kan være livstruende. Kontrolprogrammet begynder i 12-årsalderen for asymptomatiske børn, som derefter følges afhængigt af de kliniske manifestationer. Der er fastlagt nationale guidelines for udredning og kontrol af patienter med HHT [5].

Ved mistanke om genetisk syndrom bør der tilbydes genetisk udredning og rådgivning. Børn i muta-

tionspositive familier bør tilbydes mutationsundersøgelse, når de nærmer sig alderen for påbegyndelse af kontrolprogram eller har symptomer.

**KORRESPONDANCE:** Anne Marie Jelsing, Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C. E-mail: anne.marie.jelsing@rsyd.dk

**ANTAGET:** 15. juli 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 16. september 2013

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

#### LITTERATUR

- Gallione CJ, Repetto HM, 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.
- 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.
- Howe JR, Mitros FA, Summers RW. The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol* 1998;5:751-6.
- Brosens LAA, van Hattem A, Hyllind LM et al. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut* 2007;56:965-7.
- Kjeldsen AD, Andersen PE, Tjørring PM. Udredning og behandling af morbus Osler. *Ugeskr Læger* 2011; 173:490-5.

## Citalopram indtaget under graviditet og barn født med mb. Hirschsprung

Sebastian Werngreen Nielsen<sup>1</sup> & Niels Qvist<sup>2</sup>

### KASUISTIK

1) Børneafdelingen, Næstved Sygehus  
2) Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V03130178

Når et barn fødes med en misdannelse, og mater under hele graviditeten har indtaget medicin, bør man altid overveje, om det kan skyldes en teratogen effekt. Vi har derfor fundet det af interesse at beskrive et barn, som blev født med mb. Hirschsprung, hvor mater før og under graviditeten havde været i behandling med den selektive serotoningenoptagelses-hæmmer (SSRI) citalopram.

### SYGEHISTORIE

En 19-årig nullipara, der to år forud for og under hele graviditeten havde været i behandling med citalopram 20 mg/dagl., fødte efter en ukompliceret graviditet en pige til terminen. Fødselsvægten var 3.060 g, og der blev givet apgarscore 10 efter et minut og fem minutter.

På grund af manglende mekoniumafgang blev der 38 timer efter fødslen foretaget en røntgenoversigt over abdomen, hvorved man fandt en ilieustilstand (**Figur 1**). Ved laparotomi fandt man dilateret tarm ned til den peritoneale omslagsfold ved rectosis-

moideum, hvorfor man på mistanke om mb. Hirschsprung anlagde en descendendostomi med blindlukning af rectum. Diagnosen blev senere bekræftet ved en biopsi fra rectum. Postoperativt fik barnet abdominalt kompartmentsyndrom og måtte reopereres med resektion af et 3 cm langt stykke iskæmisk tyndtarm. Herefter var der et ukompliceret forløb.

### DISKUSSION

10-15% af de gravide oplever depression i forbindelse med graviditeten, og behandling med SSRI-præparater er relativt almindelig. Således var i alt 1.900 gravide kvinder i behandling med SSRI i 2010 [1]. Generelt anbefaler man dog, at behandlingen undlades i første trimester.

Ætiologien bag mb. Hirschsprung er ukendt, men lidelsen skyldes formentlig en manglende migration af neuralkamsceller under organogenesen i 5.-12. graviditetsuge. Da migrationen foregår kraniokaudalt begynder sygdommen altid analt og medfører aganglionose af et varierende stykke tarm. I nærværende