

En familie med nedarvet DICER1-mutation

Mays Altaraihi¹, Jens Pedersen², Maria Rossing³, Anne-Marie Gerdes¹ & Karin Wadt¹

KASUISTIK

1) Klinisk Genetisk Klinik,
Rigshospitalet
2) Endokrinologisk
Afdeling,
Hvidovre Hospital
3) Genomisk Medicin,
Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2018;180:V01180063

Medfødte mutationer i *DICER1* er associeret med et pleiotropisk syndrom, der giver øget risiko for bl.a. multinodulær struma (MNS), pleuropulmonalt blastom (PPB), cystisk nefrom (CN), differentieret thyroidekancer og Sertoli-Leydig-celletumor (SLCT) i ovarierne (**Tabel 1**). *DICER1*-mutationer nedarves med en autosomal dominant arvegang, men 15-20% skyldes en nyopstået mutation. Ved *DICER1*-mutationer er der høj risiko for MNS og enkelte cyster i lungerne, hvorimod risikoen for de andre manifestationer er betydeligt lavere [1, 2].

PPB og CN bliver som oftest diagnosticeret i små-barnsalderen, mens SLCT først diagnosticeres hos lidt ældre piger og unge kvinder. Derudover vil patienterne ofte debutere med MNS i en ung alder. Risikoen for tumorer grundet *DICER1*-mutation efter 40-årsalderen er lav [2]. PPB er en sjælden cancer med kun 325 tilfælde rapporteret internationalt, lidelsen forekommer nærmest ikke hos voksne [3]. PPB er imidlertid den hyppigste form for lungecancer hos børn, hvor *germ line*-mutation i *DICER1* er den hyppigste kendte prædisponerende faktor. Desuden er PPB den *DICER1*-associerede tumor med den højeste mortalitet [4].

Der findes ingen opgørelse over hyppigheden af *DICER1*-syndromet i Danmark, men i genetiske popula-

tionsdatabaser er der fundet en prevalens af *loss of function*-*DICER1*-mutationer på 1:10.600 [5]. *DICER1* koder for et protein med to RNase III-domæner, der medvirker til dannelse af mikro-RNA, som regulerer genekspression på et posttranskriptionelt niveau (**Figur 1**). De sygdomsdisponerende *loss of function*-mutationer (*nonsense*, *splice-site*, *frameshift*) fører til forkortelse af proteinet og dermed nedsat RNase-funktion, hvilket formentlig er årsag til de mange forskellige manifestationer. Her præsenterer vi de kliniske manifestationer hos en familie med en *DICER1*-mutation.

SYGEHISTORIE

En kvindelig patient fik som tiårig MNS, der blev behandlet med subtotal strumektomi, da hun var 20 år. Da hun var 20 år, fik hun desuden SLCT og fik foretaget venstresidig ooforektomi. Som 36-årig fik hun forniede trykgener fra reststrumaen. Grundet kombinationen af SLCT og juvenil debut af struma blev der via en endokrinologisk afdeling foretaget genetisk undersøgelse af *DICER1*, og patienten fik påvist en hidtil ubeskrevet *nonsense*-mutation, c.988C>T, i *DICER1*. Hun blev henvist til genetisk rådgivning, og ved yderligere familieudredning blev der påvist mutationen hos fem andre familiemedlemmer i alderen et, fire, 34, 54 og 62 år, hvoraf de tre ældste patienter også var opereret for MNS.

DISKUSSION

Der eksisterer ikke evidensbaserede kliniske guidelines for familier med *DICER1*-mutationer, så kontrolforløb hos patienterne har været baseret på gennemgang af litteratur. Probanden i sygehistorien blev henvist til årlig gynækologisk undersøgelse som følge af den øgede risiko for SLCT. Børnene med identificeret mutationen blev henvist til årlig klinisk undersøgelse inklusive ultralydskanning af abdomen op til seksårsalderen. CT af thorax foretages kun ved pulmonale symptomer. Voksne mutationsbærere fik tilbuddt en CT af thorax og abdomen, men ingen tumorer blev fundet hos de undersøgte mutationsbærere.

Med udgangspunkt i denne sygehistorie kan man overveje yderligere opfølgning hos børn med *DICER1*-mutationer. American Association for Cancer Research anbefaler ved PPB initial CT af thorax i 3-6-månedersalderen og efterfølgende halvårlig røntgenoptagelse af thorax til otteårsalderen og årlig røntgenoptagelse af

TABEL 1

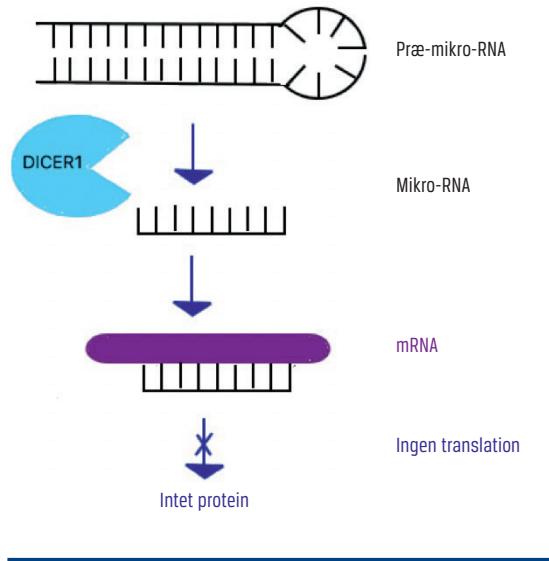
De mest særegne manifestationer af *DICER1*-syndromet. Ikke alle manifestationer ses hos den enkelte patient. Hvis en af manifestationerne er til stede hos en ung patient, bør *DICER1*-gentestning overvejes. Den komplette liste af karakteristika er udarbejdet af American Association for Cancer Research [1].

Manifestation	Benign eller malign	Dødsfald associeret med manifestation
Multinodulær struma	B	Nej
Pleuropulmonalt blastom type I-III	M	Ikke angivet for type I, ca. 40% for type II, ca. 60% for type III
Cystisk nefrom	B	Nej
Sertoli-Leydig-celletumor	M	< 5%
Differentieret thyroidekarcinom	M	Ingen observeret
Hypofyseblastom	M	Ca. 50%
Pineoblastom	-	Ja
Nasalt kondromesenkymalt hamartom	B	Nej
Ciliert legeme-medulloepiteliom	B/M	Ingen observeret
Anaplastisk nyresarkom	M	Ja
Embryonalt rabdomiosarkom, blære eller ovarie	M	Ingen observeret

B = benign; M = malign

FIGUR 1

DICER 1-proteinet medvirker til dannelse af funktionel mikro-RNA, der binder til mRNA og får det til at undergå *silencing*. Dermed bliver mRNA ikke translatet, og der bliver ikke dannet et protein.



thorax til 12-årsalderen. Derudover anbefales årlig ultralydskanning af abdomen pga. den øgede risiko for CN og SLCT [1]. Fordelen ved screening er tidlig detection af tumorer og dermed en forventelig bedre prøgnose. Ulempen er udsættelse for ioniseret stråling i barnealderen og risiko for falsk positive fund, som kan foranledige invasiv udredning.

En evidensbaseret implementering af et screeningsprogram for børn med *DICER1*-mutationer kræver viden om manifestationernes penetrans, tumorernes malignitetstransformationsrate og prævalensen af *DICER1*-mutationer.

DICER1-syndromet er et eksempel på et pædiatrisk cancerdisponerende syndrom, hvor der endnu ikke foreligger evidens for screeningsprogrammet. Dette er et generelt problem, når der identificeres nye sygdomsdisponerende gener, hvor den kliniske manifestation og sygdomsrisko er meget usikker. Derfor vil de anbefalede screeningsprogrammer hvile på et begrænset evidensniveau, indtil der er indsamlet tilstrækkelige data.

SUMMARY

Mays Altaraihi, Jens Pedersen, Maria Rossing, Anne-Marie Gerdes & Karin Wadt:

A family with a congenital *DICER1* mutation

Ugeskr Læger 2018;180:V01180063

Germ line *DICER1* mutations predispose to a syndrome associated with increased risk of e.g. multinodular goitre (MNG), pleuropulmonary blastoma and Sertoli-Leydig cell tumour (SLCT). This is a case report about a family with a

nonsense *DICER1* mutation, c.988C>T, affecting six family members. The proband had once undergone a unilateral oophorectomy and a thyroidectomy due to SLCT and MNG, respectively. The proband has two children with the mutation but with no manifestations. Given this circumstance, we discuss the prospects of an implementation of screening programmes for children with predisposed cancerous syndromes.

KORRESPONDANCE: Anne-Marie Gerdes.
E-mail: Anne-Marie.Gerdes@regionh.dk

ANTAGET: 20. marts 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 18. juni 2018

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

TAKSIGELSE: Kræftens Bekæmpelse takkes for bevilling af skolarstipendie.

LITTERATUR

1. Schultz KAP, Rednam SP, Kamiyama J et al. PTEN, *DICER1*, FH, and their associated tumor susceptibility syndromes: clinical features, genetics, and surveillance recommendations in childhood. Clin Cancer Res 2017;23:e76-e82.
2. Doros L, Schultz KA, Stewart DR et al. *DICER1*-related disorders. I: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al, red. GeneReviews. University of Washington, 1993-2018.
3. Schultz KA, Pacheco MC, Yang J et al. Ovarian sex cord-stromal tumors, pleuropulmonary blastoma and *DICER1* mutations: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. Gynecol Oncol 2011; 122:246-50.
4. Manivel JC, Priest JR, Watterson J et al. Pleuropulmonary blastoma. The so-called pulmonary blastoma of childhood. Cancer 1988;62:1516-26.
5. Kim J, Field A, Schultz KAP et al. The prevalence of *DICER1* pathogenic variation in population databases. Int J Cancer 2017;141:2030-6.