КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ / CASE REPORT

ПРЕДСТАВЯНЕ НА СЛУЧАЙ НА 5-ГОДИШНО МОМИЧЕ СЪС СИНДРОМ НА BANNAYAN-RILEY-RUVALCABA

РЕЗЮМЕ

ПРЕДСТАВЯНЕ НА СЛУЧАЙ НА 5-ГОДИШНО МОМИЧЕ СЪС СИНДРОМ НА BANNAYAN-RILEY-RUVALCABA

А. Асенова[1,2], И. Александрова[1,2], Д. Денева[1], Н. Иванова[4], К. Каменарова[4], Р. Кънева[4], Д. Авджиева-Тзавелла[5], И. Димова[4], Н. Топалов[2,3], В. Божинова[1]

[1] Клиника по Нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум”, МУ-София,
[2] Катедра по Неврология, МУ – София,
[3] Отделение по Образна дианостика, УМБАЛНП „Св. Наум”
[4] Център по молекулна медицина, Катедра по медицинска химия и биохимия, МУ-София
[5] Клиника по генетика, УСБАЛДБ „Проф.Иван Митев”, София

Синдромът на Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS) е хамартомен туморен синдром с мутация на ген *PTEN*. Това е рядко доминантно автозомно заболяване, характеризиращо се с кожни липоми, макроцефалия, чревни полипи и забавяне на развитието. Диагностицирането на този синдром е важно, тъй като може да представлява педиатричния фенотип на синдрома на Cowden, при който съществува повишен риск от злокачествени тумори при деца. Представяме случай на 5-годишно момиче, което е диагностицирано с BRRS с клиничната картина на макроцефалия, интелектуални увреждания и миопатия.

Ключови думи: Bannayan-Riley-Ruvalcaba синдром, кожни липоми, малигнени тумори

ABSTRACT

PRESENTATION OF A CASE OF A 5-YEAR-OLD GIRL WITH BANNAYAN-RILEY-RUVALCABA SYNDROME

A. Asenova[1,2], I. Aleksandrova[1,2], D. Deneva[1], N. Ivanova[4], K. Kamenarova[4], R. Kuneva[4], D. Avdjieva-Tzavella[5], I. Dimova[4], N. Topalov[2,3], V. Bojinova[1]

[1] Neurological clinic for children, UMHATNP „St. Naum”, MU – Sofia
[2] Department of Neurology, MU – Sofia
[3] Imaging Diagnostics Department, UMHATNP „St. Naum”
[4] Molecular medicine center, Department of medical chemistry and biochemistry, MU – Sofia
[5] Department of Clinical Genetics, University Pediatric Hospital, Medical University, Sofia

Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome (BRRS) is one of the hamartoma tumor syndrome with a *PTEN* gene mutation. It is a rare dominant autosomal disorder characterized by cutaneous lipomas, macrocephaly, intestinal polyps, and developmental delay. Diagnosing this syndrome is important, because it may represent the pediatric phenotype of Cowden syndrome, in which there is an increased risk for malignant tumors in children. Here we report a case of a 5-year-old girl who was diagnosed with BRRS because of macrocephaly, intellectual disability, and myopathy.

Key words: Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome, cutaneous lipomas, malignant tumors.

Въведение: Синдромът на Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS) е хамартомен туморен синдром и се дължи на мутация във фосфатаза и тензин хомоложен ген (PTEN). Това е рядко автозомно доминан-

тно заболяване, представящо се клинично с кожни липоми, макроцефалия, чревни полипи и изоставане в развитието, свързано с делеция на туморен супресорен ген на хромозома 10q22-q23 (PTEN) (3). Заболяването обхваща три описани по-рано нарушения, като синдром на Bannayan-Zonana, синдром на Riley-Smith и Ruvalcava-Myhre-Smith синдром (16). През 1971 г. Bannayan (1) съобщава за вродената комбинация от макроцефалия с множество подкожни и висцерални липоми и хамангиоми. След това, през 1980 г. Ruvalcaba описва двама мъже с макроцефалия, хамартоматозна чревна полипоза и пигментни петна по пениса (16). В медицинската литература са докладвани няколко десетки случая на BRRS. Изследователите подозират, че заболяването е недостатъчно диагностицирано, тъй като симптомите му са вариращи, а при някои пациенти са слабо изявени.

Цел: Представяме случай на 5-годишно момиче с рядко заболяване с установен генен дефект – синдром на Cowden или Bannayan-Riley-Ruvalcava и генетичен вариант в COL12A1, установен при миопатия на Betleem и Ulrich.

Анамнеза: Момиче на 5 години, родено от патологична бременност, протекла с артериална хипертония, в асфиксия, със забавена кардио-пулмонална адаптация, с майчино-фетална инфекция, лекувана с антибиотици. Детето е със забавено нервно-психическо развитие – с прохождане на 2-годишна възраст. Трудно се изправя от клекнало и легнало положение и трудно изкачва стълби. Констатирано изоставане в говорното и речевото развитие, с дефекти в звукопроизношението.

Соматичен статус: Макроцефалия (обиколка на главата 55.5 см). Кожа и видими лигавици – бледо розови. Пулмо – чисто везикуларно дишане, без хрипове. ССС – ритмична сърдечна дейност, без шумова находка. Корем – мек, палпаторно неболезнен. Увеличена лумбална лордоза.

Неврологичен статус: Вяла квадрипареза, с генерализирана мускулна хипотония. Миопатен синдром – трудно изкачване по стълби и трудно изправяне от клекнало положение с положителен симптом на Гауърс, поради проксимална мускулна слабост в тазовия пояс. Трудно изправяне от легнало положение, поради аксиална мускулна слабост. Увеличена лумбална лордоза. Сухожилни рефлекси – отслабени в горни крайници, без патологични. Висши корови функции – задръжка в експресивната реч с дефекти в звукопроизношението. Стереотипии с ръцете.

Проведени изследвания: ЕМГ: При иглена ЕМГ от m.tibialis ant. в покой не се отвежда спонтанна активност. При волева активност се отвеждат акционни потенциали с намалена продължителност, полифазни и с намалена амплитуда. Заключение: ЕМГ данни за миогенна увреда (фиг. 1).

КТ на главен мозък (фиг. 2 и фиг. 3): Нормална находка за мозъчните структури, с тенденция към скафоцефалия.

Психологично изследване: Момиче на КВ= 5 г. и психична, несъответна на календарната възраст под три години, IQ=63, изоставане в интелектуалното, езиковото и моторното развитие в лека степен, комплексно. Наблюдават се стереотипии в поведението и нестабилен очен контакт. Речевата продукция е фрагментарна, аграматична без стабилна комуникативна цел. Аз-формата не е формирана. Наблюдава се повторна реч с относително добра артикулация на едно- и двусрични думи. Нивото на пасивния речник е добро. Пациентката изпълнява прости инструкции с инструментален характер. Заключение: Момиче на КВ=5 г. и психична в рамките на леката степен на изоставане, комплексно, IQ=63.

Генетично изследване: данни за генетичен вариант в COL12A1 ген, установен и при миопатия Bethleem и Ulrich; Генни дефекти – синдром на Cowden или Bannayan-Riley-Ruvalcaba. Проведено

клинично екзомно секвениране – установен нов генетичен вариант c.493G>C/p.Gly165Arg в ex6 на ген PTEN. Извършено секвениране по Сангер и сегрегационен анализ - открита мутация де novo вариант, водеша до известна патогенна аминокиселинна замяна (ClinVar#428256, синдром на Cowden) и засягаща два от функционалните домени (фиг. 4).

Обсъждане: BRRS е свързан с мутации на зародишната линия на PTEN-гена туморен супресор, който има важна роля в клетъчната пролиферация, миграция и апоптоза. Три други клинично различни синдрома са свързани с PTEN мутации и заедно се наричат PHTS. Тези алелни промени включват Cowden syndrome (CS), Proteus синдром и Proteus-подобен синдром. Разпространението на идентифицираните PTEN мутации в зародишната линия в PHTS варира в широки граници, като синдромът на Cowden (CS) има 80% разпространение на идентифицирани интрагенни PTEN мутации, BRRS с 65% разпространение и синдром на Proteus с <20% разпространение (2, 9, 10).

BRRS може да бъде поставен като суспектна диагноза въз основа на следните клинични симптоми – наличие на макроцефалия, липоми, хамартоматозна чревна полипоза, забавяне на развитието и умствена изостаналост, както и пигментирани макули върху главичката на пениса при мъжете.

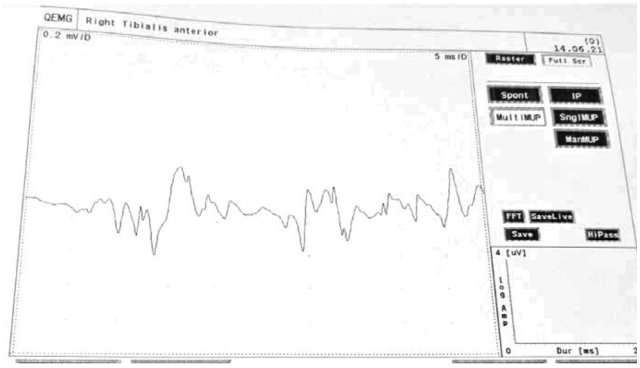
Клиничните симптоми се проявяват неонатално и често са променливи сред различните индивиди (14). Освен споменатите основни клинични белези, някои автори докладват и за наличие на други допълнителни симптоми - високо тегло при раждане, високо извито небце, изпъкналост на челната кост, микрогнатия, хипертелоризъм, страбизъм, макросомия, мускулна хипотония, миопатия, халтавост на ставите, пектус екскаватус, сколиоза, хипогликемия, конвулсии, café-au-lait петна по кожата (2, 4, 6, 7, 10).

Липомите и съдовите малформации се проявяват като меки лезии по тялото и крайниците; те могат да растат бързо и да са болезнени, с агресивна локална инвазия, без склонност към спонтанно излекуване. Интестиналните хамартоматозна полипоза възниква при 35-40 % от случаите с BRRS и не се асоциира с повишен малигнен риск (5). Те се разполагат по протежение на целия стомашно-чревен тракт, почесто в дебелото черво и ректума (5, 10). При изява в ранна детска възраст могат да се манифестират с диария, коремна болка, безболезнено ректално кървене, анемия, инвагинация и чревна обструкция. Като се има предвид фактът, че хамартоматозната полипоза може да не се прояви преди зряла възраст, рутинните годишни изследвания на хемоглобин и фекална окултна кръв могат да бъдат полезни за ранна диагностика (5, 10).

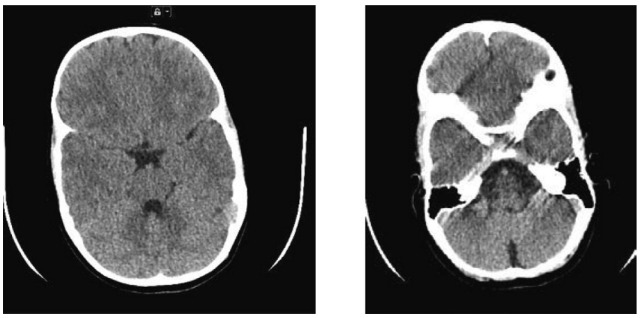
Не е документиран повишен риск от злокачествени заболявания при пациенти с BRRS, но някои автори препоръчват пациентите с BRRS да спазват същите препоръки за скрининг за злокачествени заболявания, както пациентите с CS, поради клиничните и генетични прилики между CS и BRRS и поради факта, че пациентите с PTEN мутации имат повишен риск от рак (11, 13).

Независимо че няма международни консенсусни критерии за диагностициране на BRRS, няколко групи изследователи са предложили критерии за улесняване поставянето на клиничната диагноза (2). Marrsh и др. (11) определя клинична диагноза BRRS като отговаряща на три от четирите характеристики: макроцефалия, липоматоза, хемангиоми и петнисти пигментни макули по пениса. Parisi et al. (13) дефинира синдрома при пациенти с две от трите от следните характеристики на макроцефалия, хамартоми (включително поне един липом, хемангиом или чревен полип) и пенисни макули при мъже.

При представения от нас клиничен случай е налице макроцефалия, забавено нервно-психическо



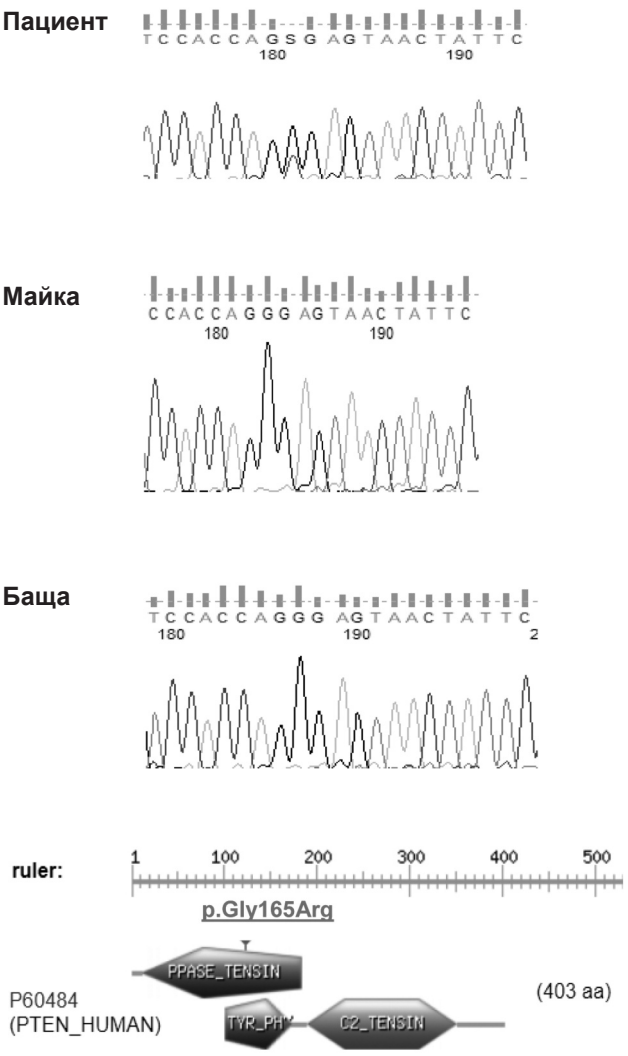
Фиг. 1 Електромиография – акционни потенциали при волева активност.



Фиг. 2 и фиг. 3 КТ на главен мозък

развитие, с констатирана лека степен на умствена изостаналост, генерализирана мускулна хипотония, миопатен синдром с електромиографски данни за миогенна увреда. Във връзка с миопатния синдром пациентката е насочена за генетично изследване и е открит генетичен вариант в COL12A1 ген, установен при миопатия Bethleem и Ulrich и генни дефекти, свързани със синдрома на Bannayan-Riley-Ruvalcaba.

Заключение: Генетичното изследване има решаваща роля и е от първостепенно значение за поставяне на точната диагноза при наследствените миопатии.



Фиг. 4 Генетичен анализ c.493G>C, ex6, ген PTEN.

Литература:

1. Bannayan, G.A., Lipomatosis, angiomatosis, and macrencephalia. A previously undescribed congenital syndrome. Arch Pathol., 1971; 92, 1-5.
2. Blumenthal, G.M., Dennis, P.A., PTEN hamartoma tumor syndromes. Eur J Hum Genet, 2008; 16, 1289-1300.
3. Buisson, P., Leclair, M. D., Jacquemont, S., Podevin, G., Camby, C., David, A., Cutaneous lipoma in children: 5 cases with Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. J Pediatr Surg, 2006, 41,1601-1603.
4. DiLiberti, J.H., D'Agostino, A.N., Ruvalcaba, R.H. & Schimschock, J.R. A new lipid storage myopathy observed in individuals with the Ruvalcaba-Myhre-Smith syndrome. Am. J. Med. Genet,1984, 18, 163-167.
5. Erkek, E., Hizel, S., Sanlý, C., Erkek, A.B., Tombakoglu, M., Bozdogan, O. Clinical and histopathological findings in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. J Am Acad Dermatol., 2005, 53,639-643.
6. Fryburg, J. S., Pelegano, J. P., Bennett, M. J. & Bebin, E. M.

Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase (L-CHAD) deficiency in a patient with the Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. Am. J. Med. Genet., 1994, 52, 97-102.

7. Gorlin, R. J., Cohen, M. M. Jr., Condon, L. M. & Burke, B. A. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. Am. J. Med. Genet., 1992, 44, 307-314.
8. Hobert, J. A., Eng, C. PTEN hamartoma tumor syndrome: an overview. Genet Med., 2009, 11, 687-694.
9. Lachlan, K. L., Lucassen, A.M., Bunyan, D., Temple, I. K. Cowden syndrome and Bannayan Riley Ruvalcaba syndrome represent one condition with variable expression and age-related penetrance: results of a clinical study of PTEN mutation carriers. J Med Genet., 2007, 44, 579-585.
10. Latiff, Z. A., Atmawidjaja, R. W., RajaLope, R. J., Syed, Omar, S. A., Syed, Zakaria, S. Z., Jamal, R. A. Bannayan Riley Ruvalcaba syndrome. Ann Acad Med Singap., 2010, 39, 578-582
11. Marsh, D.J., Coulon, V., Lunetta, K.L., Rocca-Serra, P., Dahia, P. L., Zheng, Z. Mutation spectrum and genotype-phenotype analyses in Cowden disease and Bannayan-Zonana syndrome, two hamartoma syndromes with germline PTEN mutation. Hum Mol Genet., 1998, 7, 507-515.
12. Menko, F. H., Kneepkens, C. M., de Leeuw, N., Peeters, E. A., Van Maldergem, L., Kamsteeg, E. J. Variable phenotypes associated with 10q23 microdeletions involving the PTEN and BMPR1A genes. Clin Genet., 2008, 74,145-154
13. Parisi, M. A., Dinulos, M. B., Leppig, K. A., Sybert, V. P., Eng, C., Hudgins, L. The spectrum and evolution of phenotypic findings in PTEN mutation positive cases of Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. J Med Genet., 2001, 38, 52-58.
14. Peiretti, V. Thyroid involvement in two patients with Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol, 2013, 5, 261-265.
15. Shaffer, L. G., Bejjani, B. A. Using microarray-based molecular cytogenetic methods to identify chromosome abnormalities. Pediatr Ann., 2009, 38, 440-447.
16. Schreibman, I. R., Baker, M., Amos, C., McGarrity, T. J. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. Am J Gastroenterol., 2005, 100, 476-490.
17. Zhou, X. P., Waite, K. A., Pilarski, R., Hampel, H., Fernandez, M. J., Bos, C. Germline PTEN promoter mutations and deletions in Cowden/Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome result in aberrant PTEN protein and dysregulation of the phosphoinositol-3-kinase/Akt pathway. Am J Hum Genet., 2003, 73, 404-411.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Ася Асенова, дм
Клиника по Нервни болести за деца,
УМБАЛНП „Св. Наум”
ул. „Л. Русев” 1, София, България
E-mail: as_asenova@mail.bg

Address for correspondence:
Asya Asenova, MD, PhD
Department of Neurology, UMHATNP „St. Naum”
1, L. Russev Str.
1113, Sofia, Bulgaria
E-mail: as_asenova@mail.bg