

# Клиничен случай на дете с мегаленцефалия, аутистично поведение и симптоматична епилепсия, в резултат на патогенен вариант в PTEN гена

Д.Денева<sup>1</sup> И.Александрова<sup>1,2</sup> В.Божинова<sup>1</sup>

А.Тодорова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“

<sup>2</sup>Катедра по неврология, Медицински факултет, МУ – София

<sup>3</sup> Медико-диагностична лаборатория "Геника"

## Въведение

PTEN хамартома тумор синдроми (PHTS) представляват спектър от редки клинични синдроми, свързани с мутации в тумор супресорния PTEN ген, разположен на 10q23.3 хромозома. PHTS включват: (1)

- ✓ Cowden синдром (CS);
- ✓ Синдром на Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS);
- ✓ Proteus и Proteus like синдром;
- ✓ Болест на Lhermitte–Duclos (LDD);
- ✓ Нарушения от аутистичния спектър (ASD) свързани с макроцефалия.

От тези състояния LDD и CS се наблюдават при възрастни, докато BRRS е педиатричен синдром. CS и BRRS имат много припокриващи се характеристики, а разликата между двете състояния е възрастта на изява. И двете заболявания се считат за алелни.

➤ CS е автозомно доминантно разстройство, характеризиращо се с множество хамартомни лезии (трихилемоми, орални папиломи, чревни полипи) и с повишен риск от рак на гърдата, щитовидната жлеза и ендометриум (2)

➤ BRRS е рядък вроден синдром, характеризиращ се с макроцефалия, множество хемангиоми и липоми (подкожни и/или висцерални), стомашно-чревни полипи, неврологични прояви (аутизъм или забавено когнитивно и двигателно развитие) и хиперпигментни макули по кожата на glans penis (3)

Най-специфичната находка в PHTS е наличието на хамартомни лезии.

➤ От началото на 2000 година се съобщава за връзка на мутации на PTEN ген с аутизъм, когнитивна увреда и забавяне в развитието на педиатричната популация. До 10 % от децата с макроцефалия и аутизъм могат да имат мутация в PTEN гена, която променя прогнозата и плана за превантивна грижа.

При педиатрични пациенти с мутации на PTEN ген, макроцефалията е неизменно съпътстваща характеристика и обикновено варира от +2,5 до +8 SD от средната норма за възрастта.

### **Адаптирани клинични характеристики за PTEN тестване (Tan et al. 2011) (4)**

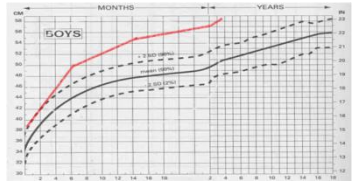
Макроцефалия (вариращи от +2,5 до +8 SD) и поне един от следните четири допълнителни критерия:

1. Аутизъм или забавяне в развитието;
2. Дерматологични особености, включително липоми, трихилемоми, орални папиломи, хиперпигментни макули на penis;
3. Съдови характеристики, като артериовенозни малформации или хемангиоми;
4. Стомашно-чревни полипи.

**ЦЕЛ на съобщението е предствяне на случай** на дете с тежка мегаленцефалия с аутизъм, с установен патогенен вариант в PTEN гена.

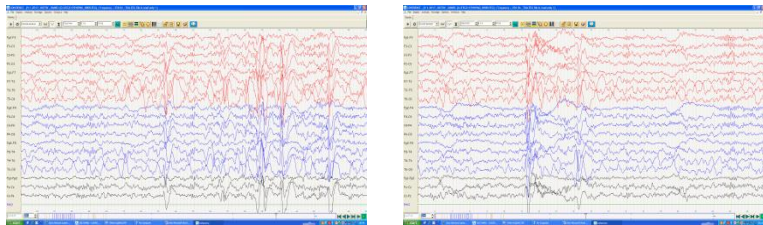
## Клиничен случай

Момче на 3 години от патологично протекла бременност (майка с артериална хипертония) с тегло 3090гр, об. на глава 38 см. Установена още вътреутробно по-голяма обиколка на главата. На 2 год възраст об.на главата е 57см, на 3 годишна възраст – 58,5см. На 12-я час бил със задълбочаваща се диспнея - интубиран, инсуфлиран сърфактант, бил на СРАР, по-късно поставен на кислород. Проследяван с ТФЕ - "стационирана лека дилатация на латералните вентрикули".



Моторно развитие: от 7 мес се обръща от гръб по корем, оттогава започнал да задържа главата изправена. Седеж, постигнат на 8 месеца. Проходил 1г.7мес. Детето е с **аутистично поведение**, със стереотии с ръцете, неразвит говор.

От 8 мес. възраст се изявяват **епилептични спазми**, в серии с клюмване на главата, многократно дневно. Включен **Сабрил**, пристъпите се разреждали до 10 дневно, но отново зачестили. Добавен **Репитенд**. Последна изява на спазми на 1г3м. Към 3 годишна възраст е на монотерапия с Репитенд и е без пристъпи.



**ЕЕГ с огнищна, асинхронна бавновълнова и epileptiformна активност двустранно назад, но с доминантност в левите парието-окципитални и темпорални отвеждания. Генерализирани пароксизми с характеристика на epileptични спазми, без сигурна пристъпна проява**

MPT на гл.мозък- вляво фронтално в областта на **гирус прецентралис** се визуализира неправилна по форма зона с висок сигнален интензитет при T2 и FLAIR и хипоинтензна при T1. **Обсъждана фокална кортикална дисплазия, в ДД план ганглиоглиом.** При цялостно екзомно секвениране е установен вариант на възникнал стоп кодон в PTEN гена (с.48T>G (NM\_000314.4), разположен на 10q23.3, обуславящ спектър на хамартомни свръхрастежни синдроми (PTEN хамартома тумор синдроми).

## Обсъждане

Представеният пациент е с установена още пренатално макроцефалия, а към 3 годишна възраст обиколката на глава е +8SD от средната норма. Освен това е с генерализирано разстройство в развитието и епилептични пристъпи. Към момента клиничните характеристики не отговарят на критерии за BRRS или CS. Диагностицирахме пациента със синдром на макроцефалия/аутизъм. Дерматологичните, гастро-интестинални и тиреоидни неоплазми са зависими от възрастта и може да не присъстват в момента на поставяне на диагнозата, което изисква редовно медицинско наблюдение. Описаната мозъчна лезия при нашия пациент подлежи на MPT проследяване, за момента не е препоръчано оперативно лечение.

Ранната педиатрична диагноза е важна за проследяване на пациента, както и за тестване на други членове на семейството. Изследването на PTEN ген в случаите на макроцефалия и изоставащо развитие е важно с оглед разработване стратегия за наблюдение.

## Литература

1. Piccione M, Fraganane F, Antona V, PTEN Hamartoma Tumor Syndromes in Childhood: Description of Two Cases and a Proposal for Follow-Up Protocol
2. Liaw D, Marsh DJ, Li J et al. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. Nat Genet 16:64–67
3. Gorlin RJ, Cohen MM, Jr Condon LM, Burke BA. 1992. Bannayan-Riley- Ruvalcaba syndrome. Am J Med Genet 44:307–314.
4. Tan MH, Mester J, Peterson C et al. Aclinical scoring system for selection of patients for PTEN mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands. Am J Hum Genet 88:42–56