

14. Juveniele Polyposis Syndroom (JPS)

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Vaststelling van een mutatie in het *SMAD4*- of *BMPR1A*-gen
- Op klinische gronden kan de diagnose gesteld worden bij:
 - ≥ 5 juveniele poliepen in het colorectum of
 - Meerdere juveniele poliepen in het bovenste en onderste deel van het maagdarmkanaal of
 - ≥ 1 juveniele poliep(en) met een positieve familieanamnese voor juveniele polyposis

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

- Zeldzaam. Geschat voorkomen 1 op 16.000 tot 1 op 100.000. In Nederland ongeveer 30 families bekend met JPS op basis van een mutatie in het *SMAD4*- of *BMPR1A*-gen

Kliniek:

- Juveniele poliepen kunnen aanwezig zijn in de maag, dunne darm, colon en/of rectum, ook andere histologische typen komen voor zoals inflammatoire, hamartomateuze, geserreerde en adenomateuze poliepen
- De meeste patiënten met JPS ontwikkelen enkele poliepen vóór het 20ste levensjaar
- Het aantal poliepen kan sterk variëren, ook bij personen uit dezelfde familie
- De kans op maligne ontaarding van de poliepen is verhoogd; de kans op CRC bij patiënten met JPS wordt geschat op 38-64%; de kans op maagkanker bij *SMAD4* wordt geschat op circa 10%
- Bij 76-81% van de *SMAD4* patiënten kan minstens één van de verschijnselen van Hereditaire Hemorragische Teleangiectasia (HHT) vastgesteld worden, zoals hemorragische teleangiëctasieën of een pulmonale arterioveneuze malformatie

- *SMAD4*-mutatiedragers hebben een verhoogde kans (9-38%) op verwijdingen van de thoracale aortawortel

Genetische basis:

- *SMAD4*- of *BMPR1A*-gen

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Patiënten die voldoen aan de diagnostische criteria voor JPS
- Patiënten met twee of meer juveniele poliepen in de tractus digestivus
- Patiënten met juveniele poliepen en HHT verschijnselen/epistaxis (of in de familie)

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie (*SMAD4*- of *BMPR1A*-gen) bij JPS is ongeveer 50%, de helft van de families heeft een mutatie in het *SMAD4*-gen en de andere helft in het *BMPR1A*-gen
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek voor *SMAD4*-gen mutaties vanaf 3 à 6 jaar of zodra er bloedneuzen zijn (niet evidence-based), in verband met kans op HHT, en voor *BMPR1A*-gen mutaties vanaf 15 jaar

Periodiek onderzoek:

- Bij mutaties dragers (voor zowel *SMAD4* als *BMPR1A*) en eerstegraads verwanten:
- Vanaf 15 jaar coloscopie en gastroduodenoscopie 1x per 3 jaar, zolang er geen poliepen zijn. Bij de aanwezigheid van poliepen 1x per jaar coloscopie en gastroduodenoscopie
- Daarnaast kan 1x per 3 jaar onderzoek van de dunne darm worden overwogen (op basis van Amerikaanse Gastroenterologie richtlijn; is expert opinion advies; in Nederlandse cohort 1x dunnedarmkanker bij 60 mutatiedragers)

Voor *SMAD4*-gen mutatiedragers en eerstegraads verwanten van patiënten met een gecombineerd JPS-HHT beeld:

- Vanaf 3-jarige leeftijd screening voor HHT in een gespecialiseerd centrum*

- Vanaf 18-jarige leeftijd controle door cardioloog (wijdte van de thoracale aorta) en eens in de 5 jaar zolang er geen afwijkingen zijn
- * *Gespecialiseerde HHT centra zijn het Sint Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein en het Martini Ziekenhuis in Groningen*

Literatuur

1. Brosens LA, Langeveld D, van Hattem WA et al. Juvenile polyposis syndrome. *World J Gastroenterol* 2011; 17(44): 4839-44
2. Van Hattem WA, Langeveld D, de Leng WW et al. Histologic variations in juvenile polyp phenotype correlate with genetic defect underlying juvenile polyposis. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(4): 530-6
3. Ngeow J, Heald B, Rybicki LA et al. Prevalence of germline *PTEN*, *BMPR1A*, *SMAD4*, *STK11*, and *ENG* mutations in patients with moderate-load colorectal polyps. *Gastroenterology* 2013; 144(7): 1402-9, 1409 e1-5
4. Brosens LA, van Hattem A, Hyland LM et al. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut* 2007; 56(7): 965-7
5. Wain KE, Ellington MS, McDonald J et al. Appreciating the broad clinical features of *SMAD4* mutation carriers: a multicenter chart review. *Genet Med* 2014; 16(8): 588-93
6. Gallione C, Aylsworth AS, Beis J et al. Overlapping spectra of *SMAD4* mutations in juvenile polyposis (JP) and JP-HHT syndrome. *Am J Med Genet A* 2010; 152A(2): 333-9
7. O'Malley M, LaGuardia L, Kalady MF et al. The prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia in juvenile polyposis syndrome. *Dis Colon Rectum* 2012; 55(8): 886-92
8. Heald B, Rigelsky C, Moran R et al. Prevalence of thoracic aortopathy in patients with juvenile Polyposis Syndrome-Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia due to *SMAD4*. *Am J Med Genet* 2015; 167A(8): 1758-62