

# Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba: a propósito de un caso

D. Martín Fernández-Mayoralas, A. Fernández-Jaén, N. Muñoz Jareño<sup>1</sup>, L. Izquierdo, B. Calleja Pérez  
Sección de Neuropediatría. Hospital de La Zarzuela. Madrid. <sup>1</sup>Sección de Neuropediatría. Hospital de Guadalajara

## Resumen

**Introducción:** El síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (SBRR) es una enfermedad autosómica dominante, caracterizada por lesiones hamartomatosas que afectan a diversos tejidos. Los tumores más habituales son los lipomas y las malformaciones vasculares (hemangiomas). El SBRR produce macrosomía y macrocefalia en la mayoría de los pacientes, retraso mental de leve a grave y, ocasionalmente, tiroiditis autoinmunitaria. Con frecuencia, el SBRR se asocia a mutaciones en la línea germinal del gen de supresión tumoral *PTEN*.

**Caso clínico:** Niña de 12 años que acude a nuestro servicio de neuropediatría por presentar hemangioma lingual, macrosomía sin macrocefalia, tiroiditis autoinmunitaria y problemas escolares, que llevaron al diagnóstico de trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Ante la sospecha de un SBRR, se realiza un test genético, en el que detecta una mutación intrónica del gen *PTEN*.

**Conclusiones:** *PTEN* es un supresor tumoral. Mutaciones en diferentes *splice sites* de *PTEN* producen delecciones de diferentes exones, que conducen a resultados distintos. Los pacientes que presentan una mutación tipo intrón profundo (*deep intronic mutation*) parecen tener un fenotipo más leve que los que muestran otros tipos de mutaciones. La presencia de macrocefalia no es imprescindible para el diagnóstico. Dado el riesgo que presentan estos pacientes de desarrollar tumores, es importante realizar un diagnóstico adecuado.

## Palabras clave

Hemangioma, mutación intrónica, *PTEN*, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, síndrome de Cowden, tiroiditis

## Abstract

**Title:** Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome: a case report

**Introduction:** Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome (BRRS) is a rare autosomal dominant genodermatosis associated with multiple hamartomatous lesions. Affected children are large for their gestational age and the head circumference is usually greater than the 95<sup>th</sup> percentile. Characteristic mucocutaneous manifestations of BRRS include vascular malformations and lipomatosis. Mental retardation is common and affected individuals may have an increased risk of Hashimoto thyroiditis. Germline mutations are detected in the *PTEN* gene on chromosome 10q23.3 in 60% of patients with BRRS.

**Case report:** Our patient was a 12-year-old girl with overgrowth, small hemangioma of the tongue, Hashimoto thyroiditis and attention deficit hyperactivity disorder. We identified a deep intronic mutation in the *PTEN* gene.

**Conclusions:** *PTEN* is a phosphatase that plays key roles in growth suppression. Different transcript aberrations result in different downstream outcomes. Deep intronic mutations can produce milder manifestations of the disease than other mutations that result in unstable transcripts and a severely truncated, unstable *PTEN* protein. Not all patients are macrocephalic. An accurate diagnosis is important because patients with BRRS have an increased risk of developing tumors.

## Keywords

Hemangioma, intronic mutations, *PTEN*, Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome, Cowden syndrome, thyroiditis

## Introducción

El síndrome de tumor-hamartoma *PTEN* (STHP) comprende un espectro de hallazgos clínicos asociados con mutaciones en la línea germinal del gen de supresión tumoral *PTEN*, que incluye el síndrome de Cowden (SC) y el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (SBRR; OMIM, 153480)<sup>1</sup>.

El SBRR es una enfermedad autosómica dominante, caracterizada por lesiones hamartomatosas que afectan a diversos

tejidos. Los tumores más frecuentes son los lipomas (75%) y las malformaciones vasculares (hemangiomas)<sup>1</sup>. El SBRR produce macrosomía y macrocefalia en la mayoría de los pacientes, retraso mental de leve a grave, pólipos hamartomatosos en el colon y/o el íleon distal, máculas hiperpigmentadas de los genitales masculinos y, ocasionalmente, miopatía lipídica<sup>2</sup> y tiroiditis autoinmunitaria<sup>1</sup>. Con frecuencia, el SBRR se asocia a mutaciones en la línea germinal del gen de supresión tumoral *PTEN*<sup>1</sup>. Presentamos un caso con confirmación genética y una mutación intrónica profunda.

## Caso clínico

Niña de 12 años, que acudió a nuestro servicio de neuropsiquiatría por sospecha de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Durante dicha visita, se recuperaron en la historia clínica interesantes antecedentes personales.

La paciente fue visitada en un servicio de endocrinología infantil a los 7 meses de edad por presentar un fenotipo clínico compatible con el síndrome de Beckwith-Wiedemann. La sospecha parecía fundada en algunos rasgos físicos compatibles: boca y ojos grandes y prominentes, hernia umbilical sin onfalocelo y una talla por encima del percentil 97 para su edad gestacional. Asimismo, presentaba un surco simiesco en la mano izquierda y un hemangioma lingual, que pudo dar la sensación de «lengua grande» durante los primeros meses de vida. Además, la paciente manifestaba un retraso leve del lenguaje expresivo y malas calificaciones escolares en los últimos cursos. No hubo problemas en el embarazo ni en el parto, y las siguientes pruebas complementarias habían sido normales: radiografías de los huesos largos, edad ósea, ecografía y radiografía de abdomen.

### Datos antropométricos

De recién nacida (36 semanas de edad gestacional): peso de 3.000 g (p 50-90), talla de 51 cm (>p 97), perímetro craneal de 34,5 cm (p 75-90). En los controles posteriores hasta la actualidad, la paciente siempre presentaba un peso y una talla por encima del percentil 97 y un perímetro craneal entre el percentil 75 y el 90.

### Función tiroidea

A los 8 años presentaba una tirotrópina (TSH) de 24,64 µg/dL (0,35-5,5) y una tiroxina libre (T<sub>4</sub>) de 0,92 µg/dL (0,8-1,5). Tras estos datos compatibles con hipotiroidismo subclínico, se completó el estudio analítico: anticuerpos antitiroglobulina 694 UI/mL (normal: 5-100), anticuerpos antimicrosomales IGG 1.253 UI/mL (normal: 1-14), anticuerpos antinucleares negativos (anticuerpos anti-ADN negativo [8,41 UI/mL]). El resto del estudio inmunitario y el proteinograma por inmunoelectroforesis fueron normales. Se realizó el diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto y se instauró tratamiento sustitutivo con levotiroxina. La ecografía de tiroides fue normal.

Ya en nuestro servicio, cuando la paciente tenía 12 años de edad, la exploración neurológica fue normal. Se realizó una escala de inteligencia de Weschler para niños revisada (WISC-R), en la que se obtuvo un coeficiente intelectual total medio-bajo. Se realizó un diagnóstico de TDAH de predominio inatento, al cumplir claramente los criterios diagnósticos DSM-IV. Tras el tratamiento con una formulación de metilfenidato de liberación prolongada, se obtuvo una excelente respuesta, con normalización de las calificaciones escolares.

Según estos datos, decidimos realizar el análisis del gen *P TEN*, que detectó una mutación en el intrón 1: «IVS1+35 C>T».

Se efectuaron otras pruebas complementarias: varias edades óseas mediante radiografía de la mano, en las que se observó una discrepancia de 2-3 años en todas las ocasiones a favor de la edad ósea sobre la cronológica. Resonancia magnética cerebral, electroencefalograma, ecografía abdominal y pélvica, estudio oftalmológico, cariotipo y estudio del síndrome del cromosoma X frágil (SXF) normales. Ha quedado pendiente de decisión paterna la realización de un colonoscopia.

## Discusión

El SBRR da lugar a niños con excesivo peso y talla para su edad gestacional. El crecimiento posnatal es menos acelerado y los adolescentes pueden tener una talla normal o alta. El perímetro craneal casi siempre supera el percentil 97 debido a megalencefalia. La facies puede mostrar hipertelorismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo y, en ocasiones, estrabismo. Otras anomalías ocasionales consisten en hiperextensibilidad articular, *pectus excavatum* y escoliosis<sup>1</sup>.

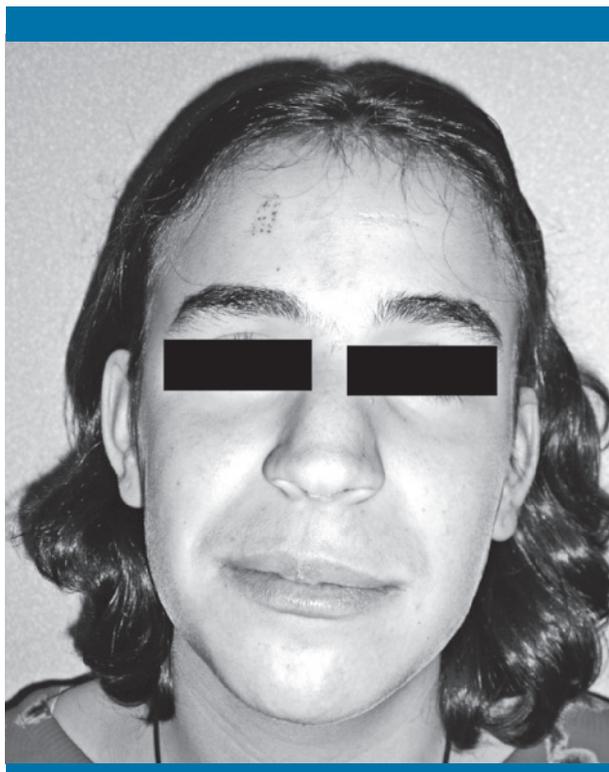
Las lesiones hamartomatosas afectan a los tejidos que derivan de cualquiera de las tres hojas embrionarias. EL SC y el SBRR comparten varios problemas mucocutáneos, como tricolomas, papilomas orales, queratosis acra, pólipos hamartomatosos del tracto gastrointestinal, lipomas, malformaciones vasculares (estas dos últimas típicas del SBRR). Las malformaciones vasculares (hemangiomas) pueden aparecer en la lengua, el abdomen, las muñecas, las rodillas, los pies, el cerebro, etc.<sup>1</sup>.

En el 60% de los afectados existe una miopatía por acumulación de material lipídico. Aunque se sugirió un defecto en la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga secundario a una deficiencia de la enzima L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa, esta asociación podría ser fortuita<sup>1,2</sup>.

Más de la mitad de los pacientes desarrollan síntomas neurológicos o neuropsiquiátricos muy variables en cuanto a gravedad, que pueden resumirse en: hipotonía, retraso mental de muy leve a grave, con o sin retraso en el lenguaje, dispraxia del desarrollo, TDAH y crisis convulsivas (25%). Basándose en las características de hipercrecimiento, macrocefalia y trastorno del aprendizaje, es frecuente que se confunda con el síndrome de Sotos (SS)<sup>1,3</sup>.

Gorlin describió, en una comunicación personal, los casos de 7 pacientes de una misma familia con tiroiditis de Hashimoto, que pasó a formar parte definitivamente del fenotipo del SBRR<sup>1</sup>.

La paciente del caso descrito presentaba una talla superior al percentil 97 ya desde el nacimiento y, como datos poco específicos, unas fisuras palpebrales levemente inclinadas hacia abajo, paladar ojival, filtro largo y una mandíbula prominente (figura 1). La edad ósea era mayor que la cronológica, lo que es común a la mayoría de las enfermedades que cursan con sobre-



**Figura 1.** Paciente con síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba. Obsérvese la facies peculiar, con filtro largo, boca grande y mandíbula prominente

crecimiento<sup>1</sup>. También se estableció un diagnóstico de TDAH y de retraso del lenguaje.

Los síndromes por sobrecrecimiento comprenden una amplia variedad de entidades caracterizadas por causar macrosomía infantil (tabla 1)<sup>1</sup>.

Desde el punto de vista del diagnóstico, el SS parecía una buena opción. Las características faciales eran similares y la presencia de un TDAH es frecuente en estos pacientes<sup>3</sup>. Llamaba la atención la ausencia de macrocefalia, presente en la mayoría de los pacientes con SS mayores de un año de edad, así como la ausencia de una frente prominente, presente en hasta el 96% de estos niños. A menudo, el SS se confunde clínicamente con una amplia variedad de síndromes: síndrome de Nevo, síndrome de Weaver (SW), SBRR y SXF<sup>4</sup>.

El SXF y también otras cromosomopatías (fundamentalmente las poliploidías sexuales) quedaron descartados tras realizar un cariotipo y el estudio del SXF, que resultaron normales.

Respecto al SW, la paciente no presentaba la facies y las alteraciones óseas características de este síndrome (huesos largos ensanchados o en bisel).

En cuanto al síndrome de Beckwith-Wiedemann, nunca pudo demostrarse la presencia de macroglosia, sino de un hemangioma lingual (figura 2), sin otras anomalías típicas del síndrome.

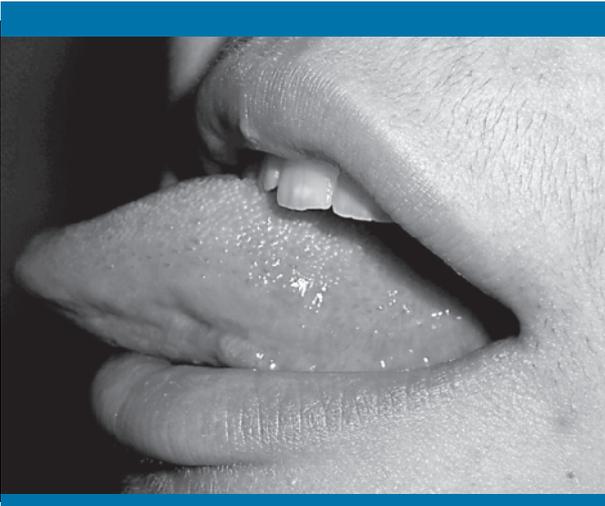
Otros síndromes incluidos en la tabla 1 distaban mucho ser una posibilidad diagnóstica.

La coincidencia de un hemangioma con el cuadro de hipercrecimiento y la trascendental presencia de la tiroiditis de Hashimoto nos condujo a realizar el test genético del SBRR (gen *PTEM*).

## TABLA 1

### Síndromes más frecuentes que cursan con sobrecrecimiento

Síndrome	Características básicas
Sotos	Anomalías del desarrollo, edad ósea avanzada, macrosomía, macrocefalia, facies peculiar con frente abombada
Weaver	Edad ósea muy avanzada, retraso psicomotor, camptodactilia, macrocefalia, facies característica, anomalías óseas
Simpson-Golabi-Behemel	Macroglosia, macrosomía, retraso mental, anomalías renales y del esqueleto
Klippel-Trénaunay	Malformaciones vasculares, varicosidades de distribución inusual, agrandamiento de miembro/s
Beckwith-Weidemann	Defectos de la pared abdominal (onfalocele o hernia umbilical), macroglosia, hipoglucemia neonatal temprana, malformación de los pabellones auriculares, visceromegalia, anomalías renales
Costello	Retraso mental, macrocefalia, facies tosca, cabello ensortijado, papilomas nasales
Bannayan-Riley-Ruvalcaba	Hemangiomas, lipomas cutáneos, macrocefalia, retraso psicomotor variable, tiroiditis, máculas pigmentadas en el pene, pólipos ileocolónicos
Perlman	Macrocefalia, facies peculiar redondeada, con nefroblastomatosis y tumor de Wilms
Proteus	Gigantismo parcial de manos y pies, asimetría de los miembros, sobrecrecimiento óseo, nevos epidérmicos y lineares verrugosos, hemangiomas, lipomas, linfangiomas, macrocefalia e hiperostosis craneal
Hemihiperplasia/hemihipertrofia aislada, idiopática o congénita	Crecimiento unilateral del cuerpo, incluidas las estructuras del tronco, los miembros o la cabeza, de causa desconocida
Otros síndromes	Maffuci, neurofibromatosis tipo 1, síndrome del cromosoma X frágil, cromosomopatías (dup 4, 5p, 12p, tetrasomía 12p en mosaico o síndrome de Pallister-Killian, dup 15, del cromosoma 22), macrocefalia- <i>cutis marmorata</i> . Síndrome de Cantú, Nevo, Elejalde, otros



**Figura 2.** Paciente con SBRR. Hemangioma lingual

Una vez realizado el diagnóstico preciso, la paciente puede ser evaluada de forma periódica para detectar las posibles anomalías características del SBRR en el futuro.

El riesgo de malignización de tumores en pacientes afectados por el SBRR es bajo. Se ha descrito cáncer de tiroides y de mama; el resto de los tumores es sumamente infrecuente. Es importante realizar una ecografía tiroidea cada 1-2 años para descartar neoplasias tiroideas. A partir de los 25 años, sería aconsejable realizar un cribado de cáncer de mama<sup>1</sup>.

Respecto a los pólipos hamartomatosos gastrointestinales (presentes en el 45% de los pacientes), el seguimiento no está protocolizado. Normalmente, no aparecen en la edad pediátrica y, si existen, suelen provocar síntomas: diarrea, dolor abdominal, rectorragia y/o anemia crónica. Es posible que el hemograma y la determinación de sangre oculta en heces sean pruebas útiles para el diagnóstico precoz de poliposis. Por tanto, la indicación de endoscopia está clara en los casos sintomáticos, pero no de forma estandarizada<sup>5</sup>.

Existe una cierta heterogeneidad genética en el SBRR. El gen *PTEN* se halla mutado en el 85% de los casos de SC y en el 65% de los casos de SBRR. Ambas enfermedades deben recibir idéntica atención en cuanto al seguimiento de posibles neoplasias<sup>1,6</sup>.

El *PTEN* está localizado en el cromosoma 10q22-q23. Codifica una tirosina fosfatasa<sup>6,7</sup>. Es un gen de nueve exones cuya misión es actuar como un supresor tumoral, facilitando la apoptosis y/o la detención del ciclo celular G1 mediante la actividad fosfatasa. Se han observado mutaciones de *PTEN* en numerosas neoplasias esporádicas (hematológicas y sólidas)<sup>6,7</sup>.

Hay más de 100 mutaciones de *PTEN* diferentes capaces de producir el SC o el SBRR. El 22% de ellas aparecen en el *splice site*. La secuencia de nucleótidos situada a cada extremo de un

intrón determina el punto de «empalme», es decir, el nucleótido exacto en el que se producirá la escisión del intrón y el posterior empalme de exones. Además de las mutaciones que afectan de forma obvia dentro del *splice site* a los sitios «donante y receptor», los defectos pueden estar causados por la generación de *splice sites* crípticos por mutaciones en otras regiones intrónicas del gen<sup>6,7</sup>. Se han determinado defectos en el *splicing* de *PTEN* en pacientes con fenotipo de SC y SBRR<sup>7</sup>. Mutaciones en diferentes *splice sites* producen deleciones de distintos exones que conducen a resultados diversos, debido al efecto de la mutación en el intrón profundo (*deep intronic/branch-site mutation*) sobre el «salto» de exones de *PTEN*. Esto significa que los resultados bioquímicos y transcripcionales son diferentes según las mutaciones producidas. Las transcripciones en las cuales el exón 3 está delecionado producen una proteína anormal pero que mantiene su marco de lectura (*reading frame*). En contraste, el «salto» sobre el exón 4 o 6 produce una transcripción muy inestable y una proteína *PTEN* severamente truncada de forma prematura, donde se altera el marco de lectura. Por tanto, cabe esperar que la gravedad clínica sea menor cuando se deleciona el exón 3, y aún menor cuando no existe deleción de exones.

La paciente presentaba una mutación profunda del intrón 1, «*IVS1+35 C>T*». Esta mutación probablemente genere un sitio de corte y empalme (*splicing*) alternativo que compite con los sitios de *splicing* normales durante el procesamiento del ARN, dando lugar a la formación de ARN mensajero maduro con secuencias intrónicas. Debido a que en este caso no se produce la deleción de ningún exón, es de esperar que las manifestaciones clínicas sean leves. La posibilidad de que se trate de un polimorfismo genético parece remota, dada la presencia de tan variados signos, todos propios del SBRR.

## Conclusiones

El SBRR, cuando se debe a mutaciones en el gen *PTEN*, reviste una gravedad muy variable en función de la mutación que lo origina, y puede cursar sin macrocefalia. Los síntomas, en general, serán más leves cuanto más leve sea la alteración de la proteína. El diagnóstico precoz de la enfermedad beneficia al paciente. Puede proporcionarse consejo genético y realizarse un seguimiento de las posibles complicaciones características de la enfermedad.

## Agradecimientos

A Robert Pilarski, MS, CGC, Genetic Counselor, PTEN Study Coordinator, Clinical Cancer Genetics Program, Division of Human Genetics, Ohio State University; Charis Eng, MD, PhD, FACP, Chairman and Director, Genomic Medicine Institute Director, Center for Personalized Genetic Healthcare Cleveland Clinic Lerner Research Institute 9500 Euclid Avenue, Mailstop NE-30 (temp), Cleveland. ■

## Bibliografía

1. Cohen Jr MM. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. En: Cohen Jr MM, Neri G, Weksberg, eds. Overgrowth syndromes. Nueva York: Oxford University Press, 2002; 66-71.
2. Fryburg JS, Pelegano JP, Bennett MJ, Bebin EM. 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.
3. Ruvalcaba RHA, Myhre S, Smith DW. Sotos syndrome with intestinal polyposis and pigmentary changes of the genitalia. *Clin Genet.* 1980; 18: 413-416.
4. Cole TRP, Hughes HE. Sotos syndrome: a study of the diagnostic criteria and natural history. *J Med Genet.* 1994; 31: 20-32.
5. Erkek E, Hizel S, Sanlý C, Erkek AB, Tombakoglu M, Bozdogan O, et al. Clinical and histopathological findings in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53: 639-643.
6. Sarquis MS, Agrawal S, Shen L, Pilarski R, Zhou XP, Eng C. Distinct expression profiles for PTEN transcript and its splice variants in Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *Am J Hum Genet.* 2006; 79: 23-30.
7. Agrawal S, Pilarski R, Eng C. Different splicing defects lead to differential effects downstream of the lipid and protein phosphatase activities of PTEN. *Hum Mol Genet.* 2005; 14: 2.459-2.468.