

Uitgebreide polyposis van de maag geassocieerd met een *SMAD4*-genmutatie

Massive polyposis of the stomach associated with a *SMAD4* gene mutation

dr. L.M. Kager¹, dr. C.M. Aalfs², dr. S.L. Meijer³, dr. R. Timmer⁴, dr. C.A. Seldenrijk⁵, prof. dr. J.J. Bergman⁶, prof. dr. E. Dekker⁶ en drs. B.A. Bastiaansen⁶

Samenvatting

Achtergrond: Het juveniele polyposissyndroom (JPS) is een hamartomateus poliepsyndroom met zowel genotypisch als fenotypisch een heterogene presentatie. Het syndroom is geassocieerd met een verhoogd risico op gastro-intestinale maligniteiten, waarvoor endoscopische surveillance van bovenste en onderste tractus digestivus wordt geadviseerd. Massale maagpolyposis bij JPS is zeldzaam, maar een correlatie tussen *SMAD4*-mutaties en het ontstaan van uitgebreide maagpolyposis met een significant risico op maagcarcinoom is de afgelopen jaren meermalen beschreven.

Casus: Een 65-jarige vrouw (ziektegeschiedenis A) werd verwezen in verband met uitgebreide polyposis van de maag met focaal maligne ontaarding (adenocarcinoom). Zij werd voorgesteld voor een totale maagresectie met preoperatieve chemotherapie. Histopathologisch onderzoek toonde uitgebreide juveniele poliepen en patiënte

bleek draagster van een *SMAD4*-genmutatie. Een 62-jarige vrouw (ziektegeschiedenis B) met een reeds bekende *SMAD4*-geassocieerde polyposis van de maag onderging, in verband met de uitgebreidheid van de polyposis, een profylactische totale maagresectie, waarbij in het resectiepreparaat focaal laaggradige dysplasie werd gezien. Zij had tevens meerdere kenmerken van *SMAD4*-geassocieerde hereditaire hemorragische teleangiëctasieën.

Conclusie: Deze 2 patiënten demonstreren het maligne potentieel van *SMAD4*-geassocieerd JPS, een zeldzame aandoening. Uitgebreide polyposis van de maag vraagt om alertheid van elke clinicus. Hierbij is moleculair genetisch onderzoek via een klinisch geneticus essentieel, ook van de eerstegraadsfamilieleden bij een aangetoonde kiembaanmutatie. Bij *SMAD4*-mutatiedragers is periodiek (endoscopisch) onderzoek geïndiceerd.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2014;11:59-65)

Summary

Background: Juvenile polyposis syndrome (JPS) is a rare hamartomatous polyposis syndrome with a heterogeneous presentation both genotypically and phenotypically. The syndrome is associated with an enhanced risk for gastro-intestinal malignancies for which endoscopic surveillance of the upper and lower gastrointestinal tract is advised. Massive polyposis of the stomach associated with JPS is rare, however a correlation

between *SMAD4* mutations and the occurrence of massive polyposis of the stomach has been described several times in the recent years.

Case description: A 65-year old woman (case A) was referred because of massive gastric polyposis, with focal malignant degeneration (adenocarcinoma). She was proposed to undergo a total gastrectomy with preoperative chemotherapy. Histopathologic examination of the stomach revealed juvenile polyposis and the

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam: ¹aios maag-darm-leverziekten, afdeling Maag-darm-leverziekten, ²klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica, ³patholoog, afdeling Pathologie, ⁴maag-darm-leverarts, afdeling Maag-darm-leverziekten. Sint Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein: ⁵maag-darm-leverarts, afdeling Maag-darm-leverziekten, ⁶patholoog, afdeling Pathologie. Correspondentie graag richten aan mw. dr. L.M. Kager, aios MDL, afdeling Maag-darm-leverziekten, Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, Meibergdreef 9, Kamer C2-220, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020 566 87 97, e-mailadres: l.m.kager@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: juveniele polyposissyndroom, maagcarcinoom, *SMAD4*-genmutatie

Keywords: gastric cancer, juvenile polyposis syndrome, *SMAD4*-gene mutation

patient turned out to have a *SMAD4*-gene mutation. A 62-year old woman (case B) with a known *SMAD4*-associated polyposis of the stomach underwent a prophylactic total gastrectomy because of the extensiveness of the polyposis. The resection specimen showed focal low grade dysplasia. She also had multiple *SMAD4*-associated hereditary hemorrhagic teleangiectasia.

Inleiding

Het juveniele polyposissyndroom (JPS) is een zeldzame, autosomaal dominant erfelijke aandoening die wordt gekenmerkt door het ontstaan van meerdere hamartomateuze poliepen in het maag-darmstelsel en een verhoogd risico op gastro-intestinale maligniteiten.¹⁻³ Hoewel verreweg het merendeel van de juveniele poliepen goedaardig is, werd maligne degeneratie reeds in 1984 beschreven, waarbij het 'life-time'-risico op maag-darmkanker varieert van 25 tot 68%.^{4,5} Bij ongeveer 50% van de JPS-patiënten wordt een kiembaanmutatie in het *SMAD4*- of *BMPRIA*-gen gevonden. Bij de overige patiënten met JPS wordt geen genetische verklaring gevonden.⁶⁻⁸ Massale maagpolyposis bij JPS is zeldzaam, maar inmiddels is een sterke associatie bekend met *SMAD4*-mutaties, waarbij zowel het voorkomen als de ernst van de maagpolyposis bij *SMAD4*-mutatiedragers veel hoger is dan bij *BMPRIA*-mutatiedragers.⁹ Tevens werd recentelijk bekend dat vrijwel alle *SMAD4*-geassocieerde JPS-patiënten voldoen aan de klinische criteria voor hereditaire hemorrhagische teleangiëctasieën, het zogenoemde JPS-HHT-overlapsyndroom.^{10,11} Aan de hand van 2 patiënten met uitgebreide *SMAD4*-geassocieerde juveniele polyposis van de maag wordt een overzicht gegeven van de klinische achtergronden, histopathologie, genetica en het te volgen beleid bij deze aandoening.

Ziektegeschiedenis A

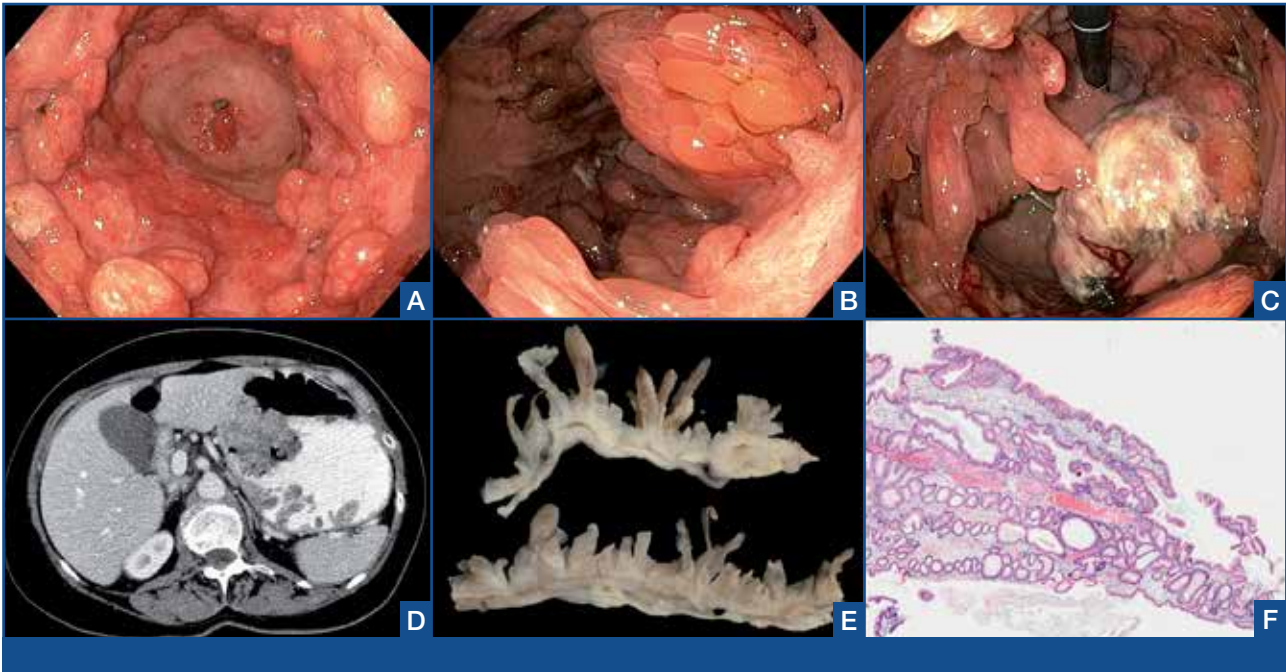
Een 65-jarige vrouw werd verwezen in verband met een vol gevoel postprandiaal, hongerpijn en persisterende buikpijn. De voorgeschiedenis vermeldt dat 4 jaar voorafgaand aan de huidige presentatie een tubulovilleus adenoom met laaggradige dysplasie uit het coecum werd verwijderd. Drie jaar voor presentatie onderging zij een mamma-amputatie rechts voor een niet-gemetastaseerd T2N1M0-adenocarcinoom, gevolgd door adjuvante chemo- en hormonale therapie. In haar familie kwamen geen mensen met poliepen of kanker voor. In verband met haar huidige klachten werd elders een CT-abdomen verricht, die een sterk vergrote maag toonde met meerdere vullingsdefecten, passend bij meerdere poliepen. De hierop volgende gastroduodenoscopie liet

Conclusion: These 2 patients demonstrate the malign potential of *SMAD4*-associated JPS, a rare disease entity. Massive gastric polyposis requires specific attention of every clinician and molecular genetic analysis via a clinical geneticist is essential, because of the indicated surveillance of both the afflicted patient and his or her first-degree relatives.

een sterk afwijkende maag zien met meerdere glazige poliepen, in trosjes gelegen, met vingervormige uitlopers van soms meer dan enkele centimeters. In de cardia werd in een conglomeraat van poliepen een suspecte necrotische zwelling gezien (zie *Figuur 1*). Random genomen biopten van meerdere poliepen werden histopathologisch gekwalificeerd als hamartomateus dan wel hyperplastisch zonder dysplasie. De biopten van de suspecte zwelling in de cardia toonden het beeld van een adenocarcinoom. Metastasen op afstand werden niet gezien met een FDG-PET-CT-scan en een coloscopie liet geen afwijkingen zien. Na multidisciplinair overleg werd besloten patiënte een totale maagresectie voor te stellen, met voorafgaand neoadjuvante chemotherapie in de vorm van epirubicine, oxaliplatine en capecitabine. Gezien de sterke verdenking op JPS werd patiënte tevens voor genetisch onderzoek naar de klinisch geneticus verwezen. De neoadjuvante chemotherapeutische behandeling werd gecompliceerd door uitgebreide mucositis en neutropenie, gevolgd door een abdominale sepsis, aan welke gevolgen zij uiteindelijk op de intensive care overleed. Na haar overlijden werd bekend dat patiënte een heterozygote, pathogene *SMAD4*-genmutatie had (een 'splice-site'-mutatie c.1140-1G>A). Er werden geen afwijkingen in het *BMPRIA*-gen gevonden. Bij navraag bij haar familie leek patiënte nooit teleangiëctasieën te hebben gehad. Wel had ze als kind vaker spontane bloedneuzen. Stamboomanalyse toonde dat de vader van de patiënte op 40-jarige leeftijd darmkanker kreeg en op 85-jarige leeftijd overleed. Het was onduidelijk of hij poliepen in de tractus digestivus had, dus was het niet mogelijk vast te stellen of het bij de patiënte een de-novo-mutatie of een overgeërfd mutatie van haar vader betrof. De zoon en dochter van de patiënte bleken geen drager te zijn van de *SMAD4*-kiembaanmutatie.

Ziektegeschiedenis B

Een 62-jarige patiënte werd verwezen voor een second opinion in verband met toenemende klachten bij een sinds 2 jaar bekende *SMAD4*-geassocieerde juveniele polyposis van de maag ('non-sense'-mutatie c.1075G>T). Haar verdere voorgeschiedenis vermeldde een hysterec-



Figuur 1. A-C: Endoscopiefoto's genomen in de maag van patiënte A, waarbij duidelijk de uitgebreide (juvenile) polyposis te zien is. **D:** CT-abdomen van patiënte A, gemaakt na toediening van oraal contrast. De contrastuitsparingen in de maag zijn suspect voor poliepen. **E:** Lamellair resectiepreparaat van de maag verkregen na obductie. **F:** Doorsnede door poliep (H&E, originele vergroting x 10).

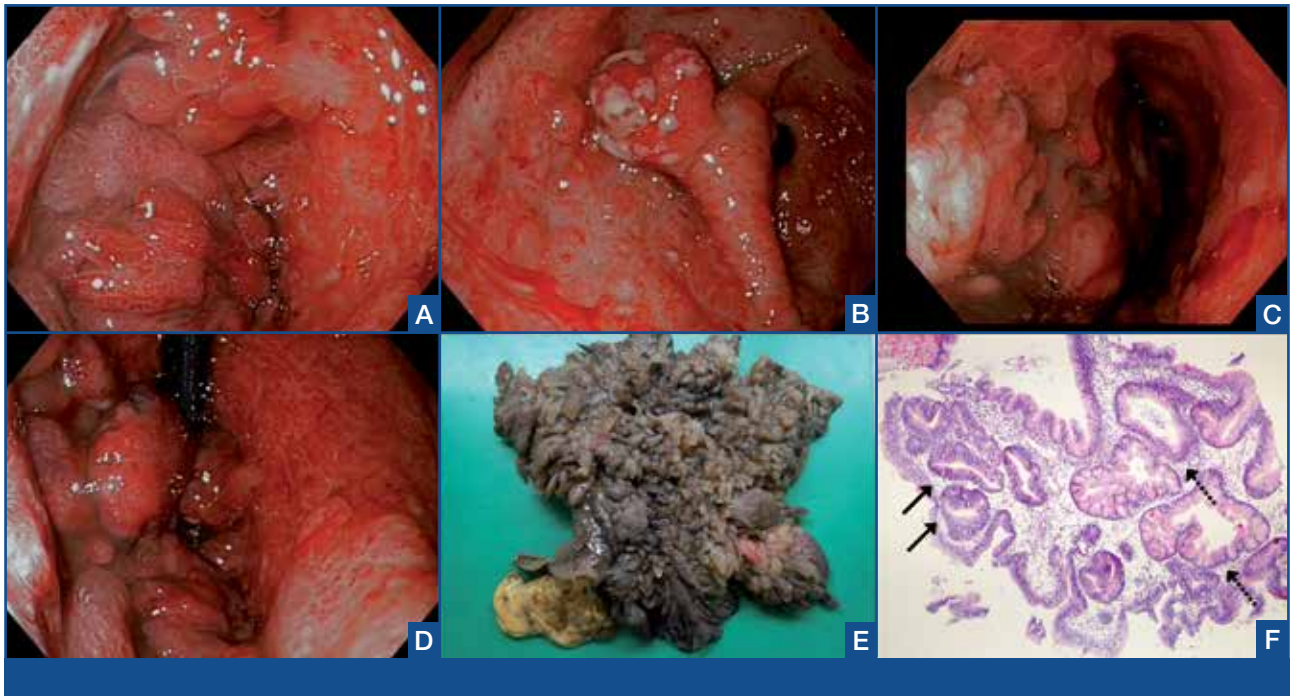
tomie, hypothyreoïdie en, 2 jaar voor de huidige presentatie, ischemie van de duim ten gevolge van embolieën bij boezemfibrilleren en een patent foramen ovale. Eerder werden bij een coloscopie 6 juvenile poliepen en 1 tubulair adenoom met laaggradige dysplasie verwijderd. Een videocapsule-endoscopie liet geen poliepen zien in de dunne darm en op een CT-abdomen werden, behoudens de bekende polyposis van de maag, geen afwijkingen gezien. De patiënte had verder frequente neusbloedingen, waarbij recidiverende ijzerebreksanemieën, teleangiëctasieën op de tong, lippen, vingers en arm, en een pulmonale AV-malformatie, alle in het kader van JPS-geassocieerde hereditaire hemorragische teleangiëctasieën. Bij presentatie had de patiënte toenemende klachten van misselijkheid, een vol gevoel en weinig eetlust. Haar gewicht was stabiel en ze had geen rectaal bloedverlies of hematemesis. We verrichtten een gastroscopie waarbij een massale polyposis van de gehele maag met sterk gezwollen en deels glazige polieppartijen, die vrijwel het gehele lumen van het corpus innamen, werd gezien (zie *Figuur 2*, pagina 62). Voor zover te beoordelen werden geen voor maligniteit verdachte laesies gezien. Random genomen bipten uit de maag toonden een histopathologisch beeld passend bij juvenile poliepen met in enkele bipten laaggradige dysplasie. Gezien de toename van klachten en de uitgebreidheid van de poliepen, waarin inmiddels na bipteren laaggradige dysplasie werd gevonden en waarbij volledige

en betrouwbare endoscopische surveillance onmogelijk bleek, adviseerden wij de patiënte een totale gastrectomie te ondergaan. Zij is in het verwijzend centrum geopereerd en zij maakt het goed. Bij histopathologisch onderzoek van de maag werden talrijke juvenile poliepen gevonden met focaal laaggradige dysplasie zonder aanwijzingen voor maligniteit (zie *Figuur 2*). Conform de richtlijn werd geadviseerd tweemaaljaarlijkse coloscopie-surveillance te ondergaan, aangevuld met surveillance van de bovenste tractus digestivus. De patiënte heeft 1 zoon met bewezen *SMAD4*-geassocieerde polyposis van de maag; hij wordt regelmatig endoscopisch gescreend en is onderzocht op HHT, dat hij niet bleek te hebben. De zus, dochter en andere zoon van de patiënte hebben genetische en endoscopische screening ondergaan waarbij geen afwijkingen werden gevonden.

Bespreking

Diagnose, epidemiologie en kliniek

Sporadische juvenile poliepen komen vrij vaak voor bij kinderen (1-2% in de populatie). Deze zijn meestal solitair en niet geassocieerd met een verhoogd risico op maligne ontaarding.¹² Het JPS daarentegen is geassocieerd met een significant verhoogd risico op gastro-intestinale maligniteiten. Extra-intestinale maligniteiten komen, in tegenstelling tot andere hamartomateuze poliepsyndromen zoals het peutz-jeghers-syndroom, bij JPS niet vaker voor. JPS is een zeldzame autosomaal dominant over-



Figuur 2. A-D: Endoscopiefoto's genomen in de maag van patiënte B, waarbij duidelijk de uitgebreide (juvenile) polyposis te zien is, met lumenvernauwing van het corpus door de poliep massa (C). **E:** Resectiepreparaat na totale gastrectomie, waarin duidelijk de massale polyposis te herkennen is. **F:** Doorsnede door (deel van) poliep, waarbij de gestippelde pijlen wijzen naar gebieden van (juvenile) hyperplasie en de doorgetrokken pijlen wijzen op gebieden van (laaggradige) dysplasie (H&E, originele vergroting x 5).

ervende aandoening, met een incidentie van ongeveer 1:100.000.³ De diagnose JPS wordt gesteld bij aanwezigheid van 5 of meer juvenile poliepen in het colorectum en/of juvenile poliepen in de gehele tractus digestivus en/of elk aantal juvenile poliepen bij patiënten met een positieve familieanamnese voor JPS.¹³ Patiënten presenteren zich vaak met klachten van rectaal bloedverlies, melena, verminderde eetlust, een vol gevoel, buikpijn, (ferriprive) anemie of diarree.^{1,3} Juvenile poliepen in het kader van JPS komen met name in het colorectum voor, in mindere mate in de maag en nog zeldzamer in de dunne darm.^{1,3} Uitgebreide JPS-geassocieerde polyposis van de maag waarbij maar weinig colonpoliepen worden gezien, zoals beschreven in onze casus, is een zeldzame uitingvorm van JPS en is vrijwel altijd geassocieerd met een *SMAD4*-genmutatie.¹ Ter illustratie, Friedl et al. beschreven 29 JPS-patiënten waarvan 4 van de 7 *SMAD4*-mutatiedragers zich presenteren met massale maagpolyposis, in tegenstelling tot geen van de 5 *BMPRIA*-mutatiedragers.⁹ JPS-geassocieerde poliepen hebben verder een verhoogd risico op maligne onttaarding, maar het gerapporteerde 'life-time'-risico varieert sterk: een recent overzichtsartikel beschrijft een cumulatief risico van 40-50% voor colorectale maligniteiten en 21% voor maagcarcinomen bij aangetoonde maagpolyposis.²

Pathologie

De term 'juvenile' refereert niet specifiek naar een poliep op jeugdige leeftijd, eerder naar de kenmerkende morfologie van een poliep, die sporadisch, zowel op jongere leeftijd als op oudere leeftijd, als in het kader van een syndroom kan worden gezien. Juvenile poliepen, ook wel hamartomen genoemd, variëren in grootte van 5-50 mm, zijn vaak gesteeld, soms sessiel met gelobuleerde vorm.^{13,14} Het karakteristieke beeld van deze poliepen is de prominente stromale component, waarin verspreid cysteus verwijde en complex gevormde crypten worden gezien. Het epitheel heeft een hyperplastisch en reactief aspect en de top van de poliep is vaak geërodeerd. Naast de juvenile poliepen, kunnen bij patiënten met JPS ook hyperplastische of ontstekingspoliepen worden gezien, waarbij histopathologisch onderscheid moeilijk kan zijn.^{13,14} In de regel ontstaan adenocarcinomen bij JPS uit poliepen met hamartomateuze kenmerken.^{14,15} In het onderscheid tussen hyperplastische, ontstekings- en sporadische juvenile poliepen en juvenile poliepen in het kader van JPS kan aanvullend onderzoek door middel van *SMAD4*-immunohistochemie behulpzaam zijn. Aberrante nucleaire *SMAD4*-expressie wijst op JPS met een *SMAD4*-kiembaanmutatie en niet op een sporadische juvenile poliep of op JPS met een *BMPRIA*-mutatie.¹⁵

Differentiaaldiagnose

Autosomaal dominant overervende poliepsyndromen worden op grond van het histologisch beeld onderscheiden in hamartomateus of adenomateus. Bij juveniele polyposis kan behalve aan JPS differentiaaldiagnostisch worden gedacht aan het 'hereditary mixed polyposis syndrome' (HMPS), peutz-jeghers-syndroom (PJS), *PTEN*-hamatomasyndroom (PTHS) (waaronder het cowden- en het bannayan-riley-ruvalcaba-syndroom), cronkhite-canada-syndroom of basaalcel-naevus (gorlin)-syndroom.^{2,16,17} Vergeleken met JPS komen PJS en PTHS minder vaak voor (1:200.000-250.000), de andere syndromen zijn nog zeldzamer. Onderscheid tussen de verschillende syndromen wordt gemaakt op grond van de onderliggende genmutaties en de klinische presentatie.¹⁷ Bij uitgebreide polyposis van de maag dient ook nog een reactief beeld te worden overwogen bij langdurig PPI-gebruik, met 'fundic gland polyposis'. Bij patiënte A zou op architecturaal niveau 'fundic gland polyposis' heel goed kunnen worden overwogen (zie *Figuur 1A-C*, pagina 61), echter de epitheliale bekleding van de poliepen bestond bij deze patiënte uit foveolair epitheel en niet uit hoofd- en pariëtale cellen, derhalve was er geen sprake van een 'fundic gland polyposis'.

Genetica en pathogenese

Bij ongeveer 50% van de JPS-patiënten worden heterozygote kiembaanmutaties in het *SMAD4*- of *BMPRIA*-gen gevonden, in de overige gevallen wordt er geen onderliggende mutatie gevonden.⁶⁻⁸ Mogelijk zijn *PTEN*- of *ENG*-genmutaties ook geassocieerd met JPS, maar gegevens hierover zijn beperkt.⁸ Mutaties erven autosomaal dominant over met een sterke penetrantie. Bij 25% van de patiënten is de mutatie de novo ontstaan, bij de overige patiënten wordt de mutatie teruggevonden bij 1 van de ouders. Het aantal poliepen binnen een familie varieert sterk; sommige personen krijgen maar 4 tot 5 poliepen gedurende hun leven, anderen meer dan 100. Vergeleken met *BMPRIA*-mutaties, zijn *SMAD4*-mutaties, voorkomend in 20%-25% van alle JPS-gevallen, geassocieerd met meer poliepen in de hoge tractus digestivus en het voorkomen van maagkanker.⁹ Het *SMAD4*-gen, gelegen op chromosoom 18q21.1, staat bekend als een tumorsuppressorgen. *SMAD4* speelt een kritische rol in TGF- β -afhankelijke intracellulaire signaaltransductie, die de groei van epitheliale cellen negatief reguleert.¹⁸ Poliepen kunnen ontstaan als door een mutatie of deletie een allel van het *SMAD4*-gen geïnactiveerd raakt, waarna ongecontroleerde groei optreedt van epitheel, leidend tot polyposis.¹⁸ Een tweede inactiverende mutatie, zogenoemde 'loss of heterozygosity', lijkt niet altijd nodig bij het ontstaan van poliepen.

Dysplastische veranderingen in juveniele poliepen, beschreven bij 8-47% van de poliepen van JPS-patiënten, kunnen vervolgens leiden tot maligne ontaarding.^{1,19}

Hereditaire hemorragische teleangiëctasieën

Mutaties in het *SMAD4*-gen zijn geassocieerd met hereditaire hemorragische teleangiëctasieën (HHT) (ook bekend als rendu-osler-weber-syndroom).¹⁰ Recente studies laten zien dat bij 81% van de *SMAD4*-positieve patiënten HHT voorkomt en bij nog eens 14% bestond de verdenking hierop.¹¹ HHT kenmerken zich door spontane bloedneuzen, typische teleangiëctasieën op het gelaat, de lippen en tong, of als vaatafwijkingen in andere organen zoals de longen (AV-malformaties), lever of hersenen.^{10,11}

Surveillance en behandeling

Patiënten met (verdenking op) JPS dienen te worden verwezen naar een klinisch geneticus voor moleculair genetische analyse (DNA-onderzoek), waarna bij aangetoonde kiembaanmutatie ook familieleden kunnen worden gescreend. Vanwege het verhoogde risico op kanker bij JPS bestaat consensus over de indicatie voor endoscopische surveillance. Richtlijnen zijn echter voornamelijk gebaseerd op expert opinie.^{5,20} Endoscopische surveillance met poliepectomie bij JPS is gericht op het voorkomen van poliepgerelateerde problemen als bloeding en anemie, en uiteraard op het vroeg detecteren en voorkomen van kanker.³ Patiënten met JPS wordt geadviseerd één- tot driejaarlijks (afhankelijk van aanwezigheid van poliepen) een coloscopie en gastroscopie met eventueel poliepectomie te ondergaan vanaf 15-jarige leeftijd of eerder bij verdachte symptomen.²⁰ Omdat dunnedarmopathie geen significant klinisch probleem blijkt bij JPS, wordt routinematige dunnedarmsurveillance afgeraden.³ De 2 beschreven casus ondersteunen eerdere studies waarbij *SMAD4*-mutaties zijn geassocieerd met ernstige maagpolyposis. Hieruit afgeleid zou men kunnen beargumenteren dat gastroscopiesurveillance bij *SMAD4*-mutaties met een korter interval zou moeten plaatsvinden en in geval van *BMPRIA*-mutatie een langer interval kan worden aangehouden. Beschikbare gegevens vormen hiertoe echter te weinig bewijs.³ Endoscopische surveillance en behandeling van uitgebreide polyposis van de maag kan moeilijk zijn, zeker bij een hoge 'poliepload' (>50), omdat ontwikkeling van een maligniteit gemakkelijk kan worden gemist. Daarom zijn dergelijke patiënten met zogenoemd 'carpeting disease' vaak aangewezen op een (sub)totale gastrectomie, zeker indien ze symptomatisch zijn. Tot slot moeten patiënten met een bewezen *SMAD4*-mutatie worden gescreend op symptomen passend bij HHT, bij voorkeur uitgevoerd in een gespecialiseerd HHT-centrum.¹¹ JPS-HHT-overlap

Aanwijzingen voor de praktijk

1. **SMAD4**-geassocieerde polyposis van de maag is een onderdeel van een zeldzaam polyposissyndroom: juveniele polyposissyndroom (JPS).
2. Bij patiënten met meerdere poliepen in de maag dient de diagnose JPS te worden overwogen en de patiënt te worden verwezen voor klinisch genetische analyse.
3. Gezien het risico op maligne ontaarding van **SMAD4**-geassocieerde juveniele poliepen, die zowel in de maag als het colon kunnen voorkomen, is bij patiënten met JPS routinematige één- tot driejaarlijkse endoscopische surveillance geïndiceerd van zowel de bovenste als de onderste tractus digestivus.
4. Indien surveillance gezien de uitgebreidheid van polyposis onbetrouwbaar wordt geacht, zal chirurgische behandeling moeten worden overwogen, ook in afwezigheid van dysplasie in random afgenomen bipten.
5. **SMAD4**-positieve JPS is tevens geassocieerd met hereditaire hemorragische teleangiëctasieën (HHT; rendu-osler-weber-syndroom), waardoor screening op HHT bij elke **SMAD4**-mutatiedrager is geïndiceerd.

bij **SMAD4**-mutatiedragers vereist specifieke herkenning en preventieve maatregelen van de behandelend clinicus. Aangedane personen hebben een verhoogd risico op ernstige bloedingen, in het bijzonder na endoscopische of chirurgische behandeling, door mogelijke aanwezigheid van viscerale arterioveneuze vaatmalformaties (AVM).¹¹ Pulmonale AVM's zijn vaak asymptomatisch, maar vormen een verhoogd risico op secundaire neurologische (CVA, hersenabces) of hemorragische (hemothorax, hemoptysis) complicaties, die kunnen worden voorkomen door tijdige endovasculaire behandeling. Antibiotische profylaxe ter preventie van een hersenabces bij endoscopische of chirurgische interventies is geïndiceerd.¹¹

Conclusie

SMAD4-geassocieerde polyposis van de maag is een onderdeel van het zeldzame JPS en is geassocieerd met een verhoogd risico op maagcarcinoom. Het is van groot belang deze ziekte te herkennen en patiënten te verwijzen voor klinisch genetische analyse, gezien de grote consequenties voor follow-up van de patiënt en zijn familie. Elke clinicus moet bij patiënten met meerdere poliepen in de maag de mogelijkheid van JPS overwegen, ook indien er geen of weinig poliepen in het colon worden gevonden of de patiënt ouder is dan 60 jaar. Tot slot dienen alle **SMAD4**-mutatiedragers te worden verwezen voor screening op HHT, bij voorkeur in een gespecialiseerd centrum.

Referenties

1. Latchford AR, Neale K, Phillips RK, et al. *Dis Colon Rectum* 2012;55(10):1038-43.
2. Gammon A, Jasperson K, Kohlmann W, et al. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;23(2):219-31.
3. Chow E, Macrae F. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20(11):1634-40.
4. Jarvinen H, Franssila KO. *Gut* 1984;25(7):792-800.
5. Howe JR, Mitros FA, Summers RW. *Ann Surg Oncol* 1998;5(8):751-6.
6. Calva-Cerqueira D, Chinnathambi S, Pechman B, et al. *Clin Genet* 2009;75(1):79-85.
7. Howe JR, Roth S, Ringold JC, et al. *Science* 1998;280(5366):1086-8.
8. Van Hattem WA, Brosens LA, De Leng WW, et al. *Gut* 2008;57(5):623-7.
9. Friedl W, Uhlhaas S, Schulmann K, et al. *Hum Genet* 2002;111(1):108-11.
10. Gallione CJ, Repetto GM, Legius, E et al. *Lancet* 2004;363(9412):852-9.
11. O'Malley M, LaGuardia L, Kalady MF, et al. *Dis Colon Rectum* 2012;55(8):886-92.
12. Nugent KP, Talbot IC, Hodgson SV, et al. *Gastroenterology* 1993;105(3):698-700.
13. Jass JR, Williams CB, Bussey HJ, et al. *Histopathology* 1988;13(6):619-30.
14. Lam-Himlin D, Park JY, Cornish TC, et al. *Am J Surg Pathol* 2010;34(11):1656-62.
15. Langeveld D, Van Hattem WA, De Leng WW, et al. *Clin Cancer Res* 2010;16(16):4126-34.
16. Chen HM, Fang JY. *Int J Colorectal Dis* 2009;24(8):865-74.
17. Woodford-Richens K, Bevan S, Churchman M, et al. *Gut* 2000;46(5):656-60.
18. Miyaki M, Kuroki T. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;306(4):799-804.
19. Giardiello FM, Hamilton SR, Kern SE, et al. *Arch Dis Child* 1991;66(8):971-5.
20. Dunlop MG. *Gut* 2002;51(Suppl 5):V21-7.

Ontvangen 25 oktober 2013, geaccepteerd 30 januari 2014.