

Erfelijke oorzaken van niertumoren

Hereditary causes of renal tumours

Auteurs	P.H. Axwijk, I. Kluijt, D. de Jong, J.J.P. Gille, H.J. Teertstra en S. Horenblas
Trefwoorden	Birt-Hogg-Dubé, chromosoom 3-translocatie, familiale paragangliomen, extrarenale verschijnselen, familiair renaal oncocytoom, hereditaire leiomyomatose en niercarcinoom, hereditair papillair niercarcinoom, HIF, mTOR, niertumor-syndromen, tubereuze sclerose, von Hippel-Lindau
Key words	Birt-Hogg-Dubé, chromosome 3 translocation, extra renal symptoms, familial renal oncocytomas, hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma, hereditary papillary renal cancer, hereditary paragangliomas, HIF, mTOR, renal tumour syndromes, tuberous sclerosis, von Hippel-Lindau

Samenvatting

Ieder jaar wordt in Nederland bij ongeveer 1.500 mensen een niercarcinoom vastgesteld. In de meeste gevallen is er sprake van een niet-familiair voorkomen en is er geen erfelijke oorzaak. Hoewel een erfelijk niercarcinoom slechts een klein percentage vormt van alle niertumoren, kunnen de consequenties voor de patiënt en diens familie zeer groot zijn.

Dit artikel geeft een overzicht van de erfelijke aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogd risico op het ontstaan van niertumoren. Tevens wordt aangegeven hoe deze niertumorsyndromen herkend kunnen worden in de medische praktijk. Familiair voorkomen van niertumoren, een jonge leeftijd ten tijde van de diagnose van het niercarcinoom, het multipel en/of bilateraal voorkomen en combinaties van verschillende histologische typen niertumoren kunnen aanwijzingen zijn voor een erfelijk niertumorsyndroom. Daarnaast kan een aantal specifieke extrarenale verschijnselen helpen bij het differentiëren tussen de verschillende niertumorsyndromen. Een gerichte tractus- en familieanamnese, samen met lichamelijk onderzoek, zijn van groot belang voor de herkenning van een erfelijk niertumorsyndroom. Bij verdenking op een erfelijke aanleg voor het ontwikkelen van een niercarcinoom is verwijzing naar een klinisch-genetisch centrum voor gerichte syndroomdiagnostiek en voorlichting over preventiemogelijkheden aangewezen. Dit artikel bespreekt verder de indicaties voor nierscreening bij hoogrisico-individuen.

(Ned Tijdschr Oncol 2009;6:99-107)

Summary

Every year renal cancer is diagnosed in about 1500 individuals in the Netherlands. In most cases there is no family history of renal cancer and no hereditary cause of the disease. Hereditary renal cancer accounts for about 2-4% of cases. Recognition of this subgroup by clinicians is important because of possible serious medical consequences for the patient and his relatives.

This manuscript reviews the different genetic conditions characterized by an increased risk of developing renal cancer and formulates tools to recognize high-risk families. In general, a positive family history, young age at diagnosis, multifocal and/or bilateral renal tumours and combined occurrence of different histological types of renal tumours should raise suspicion of a hereditary renal tumour syndrome. In addition, the presence of specific extrarenal clinical symptoms in patients could assist in differentiating between tumour syndromes. A detailed medical and family history, together with physical examination, are key factors to diagnose hereditary renal tumour syndromes. When a genetic predisposition for renal cancer is suspected, referral to a family cancer clinic is warranted to initiate genetic examination and counselling on preventive options. Finally, indications for renal surveillance in at risk individuals are discussed.

Inleiding

In Nederland wordt per jaar bij ruim 1.500 mensen een niercarcinoom vastgesteld.¹ Het klassieke klachtenpatroon van patiënten met een niertumor is de trias van flankpijn, hematurie en een palpabele zwelling in de flank/buik. Weinig patiënten presenteren zich echter op deze wijze. In de helft van de gevallen wordt een niertumor toevallig ontdekt bij beeldvormend onderzoek.² Veel patiënten hebben specifieke symptomen zoals vermoeidheid, gewichtsverlies en anemie. Bij circa eenderde van de patiënten is de ziekte al gemetastaseerd ten tijde van de diagnose.

Een niertumor is in de meeste gevallen een sporadische ofwel niet-familiaire aandoening. Twee tot vier procent van alle niertumoren wordt veroorzaakt door een erfelijke aanleg voor nierkanker.³ Het voorkomen van een niertumor bij meerdere eerste- of tweedegraads familieleden, een ongewoon jonge leeftijd bij diagnose en het multipel en/of bilateraal voorkomen van niertumoren zijn verdacht voor een erfelijke oorzaak. Het histologische type van de niertumor en extrarenale verschijnselen bij de patiënt en/of familieleden kunnen bijdragen aan het onderscheiden van verschillende niertumorsyndromen.

In dit artikel worden verschillende syndromen besproken die gekenmerkt worden door het voorkomen van specifieke typen niertumoren, al dan niet in combinatie met extrarenale aandoeningen. Het vaststellen van een dergelijk niertumorsyndroom kan belangrijke consequenties hebben voor de patiënt en de familieleden. Wanneer nierkanker symptomatisch is, is de overleving slecht vanwege beperkte therapeutische mogelijkheden. Herkenning van individuen en families met een verhoogd risico op nierkanker is belangrijk, zodat gestart kan worden met renale screening. Dit kan leiden tot vroege detectie en mogelijk tot verbetering van de prognose. Dit artikel bespreekt de mogelijke opties voor screening.⁴ De erfelijke syndromen met niertumoren die niet afkomstig zijn van het nierparenchym, zoals urotheliumtumoren van het nierbekken en passend bij het lynchsyndroom (voorheen hereditair non-polyposis-colorectaal carcinoom), worden hier buiten beschouwing gelaten.

Typen niertumoren

Er zijn verschillende histologische typen niertumoren. Helderceelig niercarcinoom (grawitztumor) is het meest voorkomende type (70-75%), gevolgd door papillair (chromofiel) niercarcinoom (15%). Er zijn ten minste 2 typen papillair niercarcinoom: type 1

en type 2. Type 1 is minder agressief en heeft een betere prognose dan type 2. Het chromofobe carcinoom vormt ongeveer 5% van de niertumoren en kan bijzonder agressief zijn. Oncocytomen (2-3%) worden beschouwd als benigne niertumoren, maar recidieven en metastasen zijn gerapporteerd. Mogelijk behoren oncocytomen en chromofobe carcinomen tot hetzelfde etiologische spectrum. Angiomyolipomen zijn, in tegenstelling tot de eerder genoemde typen, niet afkomstig van het tubulusepithel, maar van het mesenchym, en zijn gerelateerd aan de zogenoemde perivasculaire epitheloïde cellen. Angiomyolipomen zijn benigne niertumoren.

Erfelijke vormen van niertumoren

Tussen erfelijke en sporadische niertumoren bestaan belangrijke verschillen. Erfelijke niertumoren presenteren zich meestal multipel en/of bilateraal. Bovendien komen deze veelal voor op jonge leeftijd, terwijl sporadische niertumoren zich vaak pas tussen het zestigste en zeventigste levensjaar presenteren.⁵ Deze kenmerken bij een individu, samen met een positieve familieanamnese voor niertumoren, zijn belangrijke aanwijzingen voor artsen dat er mogelijk sprake is van een erfelijke oorzaak. *Tabel 1* geeft een overzicht van de verschillende erfelijke niertumorsyndromen. Zodra aan een erfelijke oorzaak van niertumoren gedacht wordt, kunnen zowel het histologische type als de extrarenale verschijnselen helpen bij het differentiëren tussen de verschillende niertumorsyndromen. Diagnostische criteria van niertumorsyndromen zijn elders beschreven. De syndromen vertonen alle grote intra- en interfamiliaire variabiliteit.

Syndroom van von Hippel-Lindau

Het syndroom van von Hippel-Lindau (VHL) wordt gekenmerkt door zowel benigne (cysten) als maligne tumoren in diverse organen, voornamelijk op jonge leeftijd.^{6,7} De meest voorkomende tumoren zijn hemangioblastomen in de retina en het centraal zenuwstelsel (cerebellaire hemisferen, het ruggenmerg en de hersenstam), feochromocytomen, niertumoren, niercysten, cystadenomen van de pancreas, endocriene pancreastumoren en een specifieke neuro-ectodermale tumor van de saccus endolymphaticus. Multipole pancreascysten bij een individu zijn nagenoeg specifiek voor dit syndroom.

Het heldercellige niercarcinoom komt voor bij ongeveer 25-45% van de VHL-patiënten en ontstaat meestal tussen het vijfentwintigste en zestigste levens-

Tabel 1. Erfelijke niertumorsyndromen.

Syndroom	Gen	Type niertumor	Lokalisatie
von Hippel-Lindau (VHL)	<i>VHL</i> (3p25-26)	heldercellig, cysten	bilateraal, multifocaal
Birt-Hogg-Dubé (BHD)	<i>FLCN</i> (17p11.2)	hybride (oncocytair-chromofob), chromofob, oncocytomen, heldercellig, papillair	bilateraal, unilateraal, multifocaal, solitair
hereditaire cutane en uteriene leiomyomen (HLRCC)	<i>FH</i> (1q42-43)	papillair type 2	unilateraal, solitair
hereditaire papillaire nierkanker (HPRC)	<i>MET</i> (7q31)	papillair type 1	bilateraal, multifocaal
chromosoom 3-translocatie	onbekend gen op chromosoom 3p	heldercellig	bilateraal, multifocaal
tubereuze sclerosecomplex (TSC)	<i>TSC1</i> (9q34) <i>TSC2</i> (16p13)	angiomyolipomen, cysten, heldercellig	bilateraal, multifocaal
familiaire renale oncocytomen (FRO)	onbekend	oncocytomen	meestal solitair
hereditaire paragangliomen (PGL)	<i>SDHB</i> (1p36) (<i>SDHC</i> en <i>SDHD</i>)	heldercellig	unilateraal, solitair

jaar. De niertumoren presenteren zich in het algemeen bilateraal en multipel.

VHL is een autosomaal dominant overervende aandoening. Het *VHL*-gen, gelegen op chromosoom 3 (3p25-p26), is een tumorsuppressorgen dat codeert voor het VHL-eiwit. Een mutatie in het *VHL*-gen leidt tot een minder functioneel VHL-eiwit, waardoor accumulatie van 'hypoxia-inducible factor' (HIF) ontstaat. HIF is een dimeereiwit dat bestaat uit een α -subunit (HIF-1 α , -2 α of -3 α) en een β -subunit (HIF-1 β). HIF activeert 'hypoxia-inducible' genen, coderend voor de 'vascular endothelial growth factor' (VEGF), erytropoëtiene (EPO), 'platelet derived growth factor' (PDGF)- β en 'transforming growth factor' (TGF)- β , waardoor groei en angiogenese worden gestimuleerd.

Syndroom van Birt-Hogg-Dubé

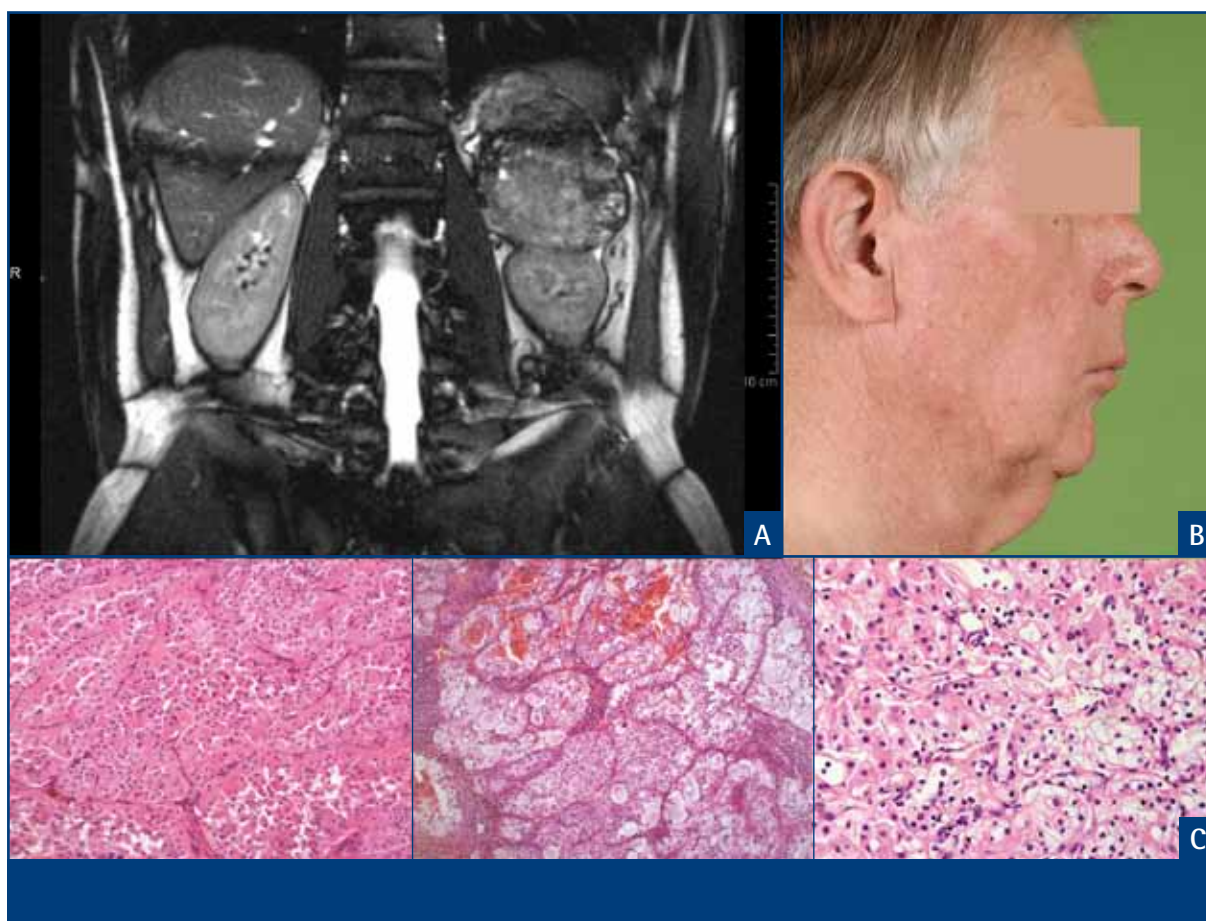
Het syndroom van Birt-Hogg-Dubé (BHD) wordt gekenmerkt door karakteristieke huidafwijkingen en een verhoogd risico op longcysten, pneumothorax en niercarcinoom, meestal na het dertigste levensjaar (zie *Figuur 1A*, pagina 102).⁶ De specifieke huidafwijkingen (fibrofolliculomen, trichodiscomen en acrochordomen) komen voor in het gelaat en op het bovenste gedeelte van de romp (zie *Figuur 1B*, pagina

102). BHD onderscheidt zich van andere erfelijke niertumorsyndromen door het voorkomen van histologisch verschillende typen niertumoren (zie *Figuur 1C*, pagina 102). De meest voorkomende typen zijn van het chromofobe en oncocytair type en mengvormen hiervan. De afwijkingen kunnen multifocaal en bilateraal of solitair en unilateraal voorkomen.⁹

BHD is een autosomaal dominant overervende aandoening. Het betrokken *FLCN*-gen, gelegen op chromosoom 17 (17p11), codeert voor het eiwit folliculine. *FLCN* wordt beschouwd als een tumorsuppressorgen. De exacte functie van folliculine is niet bekend. Wel is aangetoond dat het 'folliculin-interacting protein' (FNIP)-1 wordt gefosforyleerd door 'AMR-activated protein kinase' (AMPK), dat op zijn beurt de activiteit van 'mammalian target of rapamycine' (mTOR) remt. De mTOR-sigtaaltransductieroute stimuleert celproliferatie en angiogenese.

Hereditaire leiomyomatose en niercelcarcinoom

Hereditaire leiomyomatose en niercarcinoom ('hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma'; HLRCC), ook wel multipole cutane en uteriene leiomyomen (MCUL) genoemd, is een syndroom dat wordt gekenmerkt door het ontstaan van cutane en



Figuur 1. A. Niertumor links bij een patiënt met het syndroom van Birt-Hogg-Dubé. B. Huidafwijkingen bij een familielid van de bij A genoemde persoon.⁸ C. Histologisch verschillende typen in de verwijderde niertumor: oncocytair, chromofoob en heldercellig.

uteriene leiomyomen vanaf het twintigste levensjaar.⁶ De cutane leiomyomen presenteren zich als multipele (enkele tot meer dan 100) huidkleurige tot rode verhevenheden, meestal op de ledematen en/of de romp en kunnen spontaan, bij aanraking of koude pijnlijk zijn (zie *Figuur 2*). De uterine leiomyomen leiden vaak tot ernstige menstruatiestoornissen.

In 2-6% van de families met erfelijke leiomyomatose is een niertumor beschreven. Bij HLRCC/MCUL komen papillaire type 2 tumoren en tumoren van het nierverzamelstelsel voor, gemiddeld op jonge leeftijd en meestal eenzijdig. Het papillaire type is bijzonder agressief.

HLRCC/MCUL heeft een autosomaal dominant erfpatroon en is een uitingvorm van mutaties in het fumaratehydratase (*FH*)-gen, een tumorsuppressorgen, gelegen op chromosoom 1 (1q).^{11,12} *FH* codeert voor het enzym fumaratehydratase, dat betrokken is bij de citroenzuurcyclus. Een mutatie in *FH* leidt tot mitochondriële disfunctie (hypoxie) en upregulatie van HIF-1 α en 'hypoxia-inducible' genen.

Hereditair papillair type 1 niercarcinoom

Bij het hereditaire papillaire type 1 niercarcinoom ('hereditary papillary renal carcinoma'; HPRC) ontstaan bilaterale en multifocale papillaire type 1 niercarcinomen. Dit tumortype groeit meestal langzaam, waardoor patiënten zich pas laat presenteren of overlijden voordat de tumor klinisch tot expressie komt. De prevalentie van dit syndroom is onbekend.

HPRC is een autosomaal dominant overervende aandoening met mutaties in het *MET*-proto-oncogen, gelegen op chromosoom 7q31.3.¹³ Dit gen codeert voor een transmembraan receptortyrosinekinase die geactiveerd wordt door hepatocytingroefactor (HGF) en speelt een belangrijke rol bij epitheliale-mesenchymale transitie, celproliferatie, differentiatie en regulatie van celmigratie in diverse weefsels en integratie van signaaltransductieroutes, betrokken bij invasieve groei.

Chromosoom 3-translocatie

In een aantal families met heldercellig niercarcinoom

werden met chromosomenonderzoek translocaties gevonden, waarbij de korte arm van chromosoom 3 betrokken is.¹⁴ Opmerkelijk is dat de breukpunten van deze translocaties buiten het *VHL*-gen liggen, hetgeen betrokkenheid van een of meerdere andere genen suggereert.

Tubereuze sclerose

Tubereuze sclerose (TS) wordt gekenmerkt door hamartomen (benigne tumoren) in diverse weefsels.^{6,15} De klassieke trias van epilepsie, mentale retardatie en adenoma sebaceum (angiofibroom in het gelaat) komt slechts bij ongeveer 30% voor. Epilepsie treedt op bij ongeveer 90% van de patiënten, mentale retardatie bij 50%. De huidafwijkingen bij TS zijn zeer variabel en omvatten hypomelanotische maculae, chagrijnplekken, fibreuze plaques en 'skintags'. Andere verschijnselen zijn peri- en/of subunguale fibromen, afwijkingen aan de tanden ('pits'), rhabdomyomen, retinahamartomen en periventriculaire verkalkte hamartomen (tubers) in de hersenen.

Ongeveer 75% van de patiënten met TS heeft renale angiomyolipomen. Een ernstige complicatie hiervan is een renale bloeding. Ook heldercellige niertumoren en niercysten zijn beschreven als onderdeel van TS. TS is een autosomaal dominant overervende aandoening. Er zijn 2 genen betrokken bij TS, *TSC1* en *TSC2*, gelegen op respectievelijk chromosoom 9q34 en 16p13. Deze genen coderen voor respectievelijk hamartine en tuberine. Het hamartine-tuberine-complex remt de mTOR-route die celproliferatie en angiogenese stimuleert. Bij een mutatie in *TSC1* of *TSC2* vindt activering van de mTOR-route plaats.

Familiair renaal oncocytoom

Familiair renaal oncocytoom (FRO) is een aandoening die gekenmerkt wordt door het voorkomen van renale oncocyctomen, meestal solitair, maar soms multifocaal en bilateraal.¹⁶ Mogelijk is er een overlap met BHD; enkele families met FRO bleken bij nader onderzoek kenmerken van BHD te hebben.¹⁷

Familiaire paragangliomen

Paragangliomen zijn sterk gevasculariseerde, neuro-endocriene tumoren die uitgaan van het parasymphatisch en sympathisch zenuwstelsel, en zijn meestal benigne; slecht ongeveer 10% is maligne. Paragangliomen die uitgaan van het sympathische zenuwstelsel, het bijniermerg en de sympathische ganglia



Figuur 2. Cutane leiomyomen bij een zoon en moeder die *FH*-mutatiedragers zijn.¹⁰

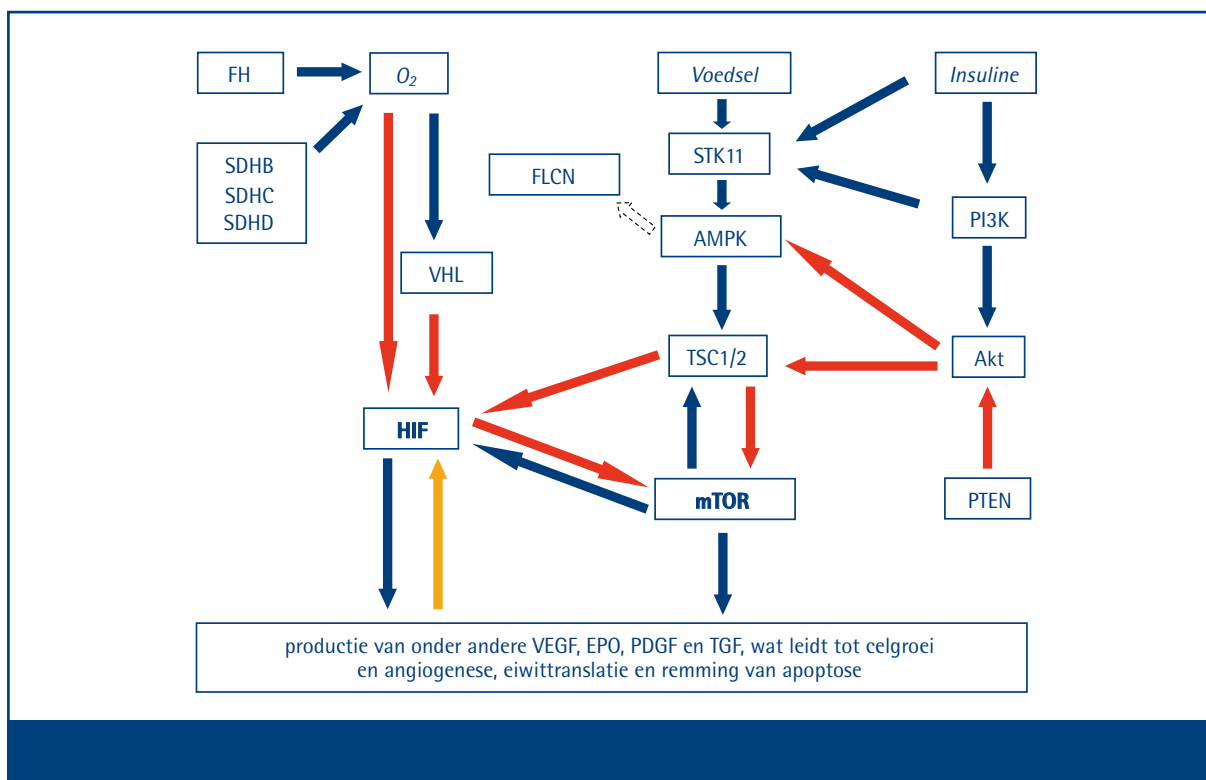
zijn meestal functioneel (productie van catecholaminen door feochromocytomen). Paragangliomen vanuit het parasymphatisch zenuwstelsel zijn meestal niet functioneel.

Vanharanta et al. rapporteerden (een verhoogd risico op) heldercellig niercarcinoom bij 2 families met een mutatie in het mitochondriële succinaatdehydrogenase (*SDH*)*B*-gen.¹⁸

Het syndroom wordt veroorzaakt door een mutatie in een van de 3 genen *SDHB*, *SDHC* en *SDHD*, gelegen op respectievelijk chromosoom 1p35-36.1, 1q21 en 11q23.^{19,20} Het syndroom heeft een autosomaal dominant erfpatroon met maternale 'imprinting' bij het *SDHD*-gen. De aandoening komt dan alleen tot uiting bij overerving via de vader. SDH zet succinaat om in fumarate en speelt een belangrijke rol in de citroenzuurcyclus. Een mutatie in *SDHB*, *SDHC* of *SDHD* leidt tot mitochondriële dysfunctie (hypoxie) en upregulatie van HIF en 'hypoxia-inducible' genen.

Pathogenese (erfelijke) niertumoren

Hoe mutaties in de eerder genoemde genen leiden tot de vorming van een niercarcinoom, is niet geheel opgehelderd. Centraal staat de respons op hypoxie.



Figuur 3. Pathogenese van erfelijke niertumoren. Centraal hierin is de respons op hypoxie. De mitochondriën voorzien cellen van energie via de citroenzuurcyclus. Bij mitochondriële disfunctie ontstaan een tekort aan energie en vrije zuurstofradicalen. Wanneer de mitochondriën hypoxie registreren, worden 'hypoxia-inducible factors' (HIF) geactiveerd. HIF stimuleert celproliferatie en remt apoptose, wat zou leiden tot tumorgroei. Regulatie van HIF vindt plaats via diverse signaaltransductieroutes. Een centrale rol speelt de route van 'mammalian target of rapamycine' (mTOR), een belangrijke regulator van eiwittranslatie. Van alle genen die zijn betrokken bij de genoemde niertumorsyndromen, is binnen de mTOR-route een rol bekend of wordt vermoed.²⁰⁻²² FH=fumaraathydratase, SDH=succinaatdehydrogenase, O₂=zuurstof, VHL=van Hippel-Lindau, STK11=(voorheen LKB1) serine/threonine proteïne kinase 11, AMPK=AMP-activated protein kinase, FLCN=folliculine-gen, TSC=tubereuze sclerosecomplex, PI3K=fosfatidylinositol-3-kinase, Akt=AKT-oncogen, PTEN=fosfatase en tensinehomoloog, VEGF='vascular endothelial growth factor', EPO=erytropoëetine, PDGF='plateled derived growth factor', TGF='transforming growth factor', blauwe pijl=stimulerend, rode pijl=remmend, oranje pijl=mogelijk remmend, gestippelde pijl=onbekende route.

Mitochondriën zijn organellen die de cellen van energie voorzien via de citroenzuurcyclus en een essentiële rol spelen in de energiehuishouding van de cel. Door mitochondriële disfunctie ontstaan ATP-tekort en vrije zuurstofradicalen. Wanneer mitochondriën hypoxie registreren door de aanwezigheid van vrije zuurstofradicalen, worden HIF's zoals HIF-1, geactiveerd. HIF's stimuleren celproliferatie en remmen apoptose, wat zou leiden tot tumorgroei. Via diverse signaaltransductieroutes vindt regulatie van HIF plaats. Een centrale rol speelt de mTOR-route, een belangrijke regulator van eiwittranslatie.^{21,22} Van alle genen die betrokken zijn bij de genoemde niertumorsyndromen, is een rol bekend of wordt een rol vermoed binnen deze route (zie *Figuur 3*).^{23,24}

Verwijzing naar een klinisch-genetisch centrum

Bij verdenking op één van de genoemde syndromen is verwijzing naar een klinisch-genetisch centrum belangrijk. Indicaties voor verwijzing zijn:

- een diagnose 'nierkanker' vóór het vijftigste jaar;
- multifocaal en/of bilateraal voorkomen van niertumoren;
- niercarcinoom in combinatie met benigne niertumoren;
- het voorkomen van multiple benigne niertumoren;
- het voorkomen van een niertumor bij eerste- of tweedegraads verwanten;
- de combinatie van een niertumor en extrarenale verschijnselen bij een individu of bij 2 of meer familieleden.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Slechts 2-4% van de niertumoren is erfelijk.
2. Erfelijke niertumorsyndromen kunnen belangrijke consequenties voor de patiënt en diens familie hebben.
3. Belangrijke aanwijzingen voor een erfelijk niertumorsyndroom zijn familiair of bilateraal voorkomen, het voorkomen van specifieke niet-oncologische niertumoren en extrarenale verschijnselen.

Zoals eerder in dit artikel is beschreven, kunnen de extrarenale verschijnselen zeer divers zijn. Bij het voorkomen van een niertumor in combinatie met niet vaak voorkomende extrarenale verschijnselen, is overleg over een eventuele verwijzing met een klinisch geneticus raadzaam. De combinatie van specifieke extrarenale aandoeningen kunnen een erfelijk niertumorsyndroom aan het licht brengen in families waarin tot nu toe geen gevallen van niertumoren bekend waren. Axwijk et al. beschreven onlangs een Nederlandse familie waarin een verhoogd risico op nierkanker aan het licht kwam door het voorkomen van leiomyomen van de uterus in combinatie met cutane leiomyomen bij meerdere familieleden. In deze familie werd een mutatie in het *FH*-gen aangetoond, bewijzend voor HLRCC.¹⁰ Leter et al. beschreven een serie van 20 Nederlandse families waarin het familiair voorkomen van fibrofolliculomen de verdenking deed rijzen op een verhoogd risico op niercarcinoom.²⁵ In deze families werd BHD bevestigd door een mutatie in het *FLCN*-gen. In de families waarin geen mutatie in één van de genoemde genen wordt aangetoond, kan een klinisch geneticus een risicoschatting op nierkanker maken voor familieleden. Voor mensen met een duidelijk verhoogd risico op nierkanker zal de klinisch geneticus, in overleg met de uroloog, een screeningsadvies formuleren.

Screening

Voor patiënten met een verhoogd risico op nierkanker wordt een periodiek nieronderzoek aanbevolen. Onderstaande patiënten komen hiervoor in aanmerking:

- patiënten met een genmutatie passend bij een van de niertumorsyndromen;
- patiënten en hun eerstegraads familieleden uit een familie met een niertumorsyndroom, waarin

nog geen genmutatie aangetoond kon worden;

- patiënten en hun eerstegraads familieleden uit families met 2 of meer gevallen van een niertumor bij eerste- of tweedegraads verwanten, zonder aangetoonde genetische oorzaak;
- patiënten met een niertumor vóór het vijftigste levensjaar en hun eerstegraads familieleden.

Er bestaan nog geen landelijke of internationale richtlijnen voor de wijze van periodiek nieronderzoek. Ervaring met screening bij een erfelijke aanleg voor nierkanker is verkregen met screening bij patiënten met VHL. Hoewel echografie in het algemeen het aangewezen eerste onderzoek is bij patiënten met symptomen die kunnen wijzen op een nierziekte, is dit onderzoek minder geschikt gebleken als eerste screening bij asymptomatische patiënten.²⁶ De sensitiviteit voor het aantonen van tumoren met een doorsnede <3 cm is niet hoger dan 70% en neemt verder af voor nog kleinere tumoren.^{27,28} De gevoeligheid van CT met contrast voor het aantonen van kleine tumoren is groot en deze techniek neemt weinig tijd in beslag.^{26,27} De nadelen van CT zijn echter de noodzaak van het toedienen van jodiumhoudend contrastmiddel en de cumulatieve stralenbelasting.

MRI-onderzoek veroorzaakt geen stralenbelasting. Acquisitie in meerdere richtingen is mogelijk en de contrastresolutie is hoger dan bij CT. Nadelen van MRI-onderzoek zijn de lage spatiale resolutie en de hoge kosten van het onderzoek. MRI-onderzoek wordt het meest geschikt bevonden als (eerste) onderzoek bij patiënten met een verhoogde kans op niertumoren. In het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis wordt bij BHD-patiënten in een pilotopzet gedurende 5 jaar zowel MRI-onderzoek als echografie van de nieren uitgevoerd, waarna een evaluatie van deze technieken zal plaatsvinden. Adviezen voor screening van andere organen bij de genoemde syndromen zijn terug te vinden in de richtlijnen voor deze syndromen.

Conclusie

Hoewel een erfelijke niertumor slechts een klein percentage van alle niertumoren vormt, kunnen de consequenties voor de patiënt en diens familie zeer groot zijn. In dit artikel worden diagnostische handvatten voor artsen beschreven om families met een verhoogd risico op maligne en benigne niertumoren te herkennen. Aanwijzingen hiervoor zijn het familiair voorkomen van niertumoren, jonge leeftijd ten tijde van de diagnose, het multifocaal/bilateraal voorkomen, combinaties van maligne en benigne niertumoren en het voorkomen van multipele benigne niertumoren. Specifieke extrarenale verschijnselen kunnen de arts op het spoor brengen van een specifiek erfelijk niertumorsyndroom. Een gerichte tractusanamnese en een goede familieanamnese zijn van groot belang.

Referenties

1. De Vereniging van Integrale Kankercentra. Te raadplegen op: www.ikcnet.nl (bekeken op 1 februari 2009).
2. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166:1611-23.
3. Linehan WM, Zbar B, Klausner RD. Renal carcinoma. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 907-29.
4. Homma Y, Kawabe K, Kitamura T, Nishimura Y, Shinohara M, Kondo Y, et al. Increased incidental detection and reduced mortality in renal cancer: recent retrospective analysis at eight institutions. *Int J Urol* 1995;2:77-80.
5. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Zbar B, Linehan WM. Hereditary renal cancers. *Radiology* 2003;226:33-46.
6. Genetest. Te raadplegen op: www.genetests.org (bekeken op 1 februari 2009).
7. Shuin T, Yamasaki I, Tamura K, Okuda H, Furihata M, Ashida S. Von Hippel-Lindau disease: molecular pathological basis, clinical criteria, genetic testing, clinical features of tumors and treatment. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:337-43.
8. Kluijt I, De Jong D, Teertstra HJ, Axwijk PH, Gille JJ, Bell K, et al. Early onset of renal cancer in a family with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Clin Genet* 2009 Mar 23 [epub ahead of print].
9. Pavlovich CP, Grubb RL 3rd, Hurley K, Glenn GM, Toro J, Schmidt LS, et al. Evaluation and management of renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J Urol* 2005;173:1482-6.
10. Axwijk PH, Hoefsloot LA, Breuning MH, Brölmann HA, Beukers S, Visser M, et al. Uterus myomatosis als erfelijke aandoening. *Ned Tijdschr Obstet en Gynaecol* 2007;120:19-22.
11. Alam NA, Olpin S, Leigh IM. Fumarate hydratase mutations and predisposition to cutaneous leiomyomas, uterine leiomyomas and renal cancer. *Br J Dermatol* 2005;153:11-7.
12. Tomlinson IP, Alam NA, Rowan AJ, Barclay E, Jaeger EE, Kelsell D, et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nature Genet* 2002;30:406-10.
13. Schmidt L, Duh FH, Chen F, Kishida T, Glenn G, Choyke P, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nature Genet* 1997;16:68-73.
14. Koolen MI, Van der Meyden AP, Bodmer D, Eleveld M, Van der Looij E, Brunner H, et al. A familial case of renal cell carcinoma and a t(2;3) chromosome translocation. *Kidney Int* 1998;53:273-5.
15. Yates JR. Tuberous sclerosis. *Eur J Hum Genet* 2006;14:1065-73.
16. Weirich G, Glenn G, Junker K, Merino M, Störkel S, Lubensky I, et al. Familial renal oncocytoma: clinicopathological study of 5 families. *J Urol* 1998;160:335-40.
17. Toro JR, Glenn G, Duray P, Darling Th, Weirich G, Zbar B, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome. A novel marker of kidney neoplasia. *Arch Dermatol* 1999;135:1195-202.
18. Vanharanta S, Buchta M, McWhinney SR, Virta SK, Peczkowska M, Morrison CD, et al. Early-onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma. *Am J Hum Genet* 2004;74:153-9.
19. Favier J, Brière JJ, Strompf L, Amar L, Filali M, Jeunemaitre X, et al. Hereditary paraganglioma/pheochromocytoma and inherited succinate dehydrogenase deficiency. *Horm Res* 2005;63:171-9.
20. Tascher PE, Bröcker-Vriends AH, Van der Mey AG. Van gen tot ziekte; van SDHD, een defect in de ademhalingsketen, naar paragangliomen en feochromocytomen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:2188-90.
21. Baba M, Hong S-B, Sharma N, Warren MB, Nickerson ML, Iwamatsu A, et al. Folliculin encoded by the BHD gene interacts with a binding protein, FNIP1, and AMPK, and is involved in AMPK and mTOR signalling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:15552-7.
22. Burgarolas J, Kaelin jr WG. Dysregulation of HIF and VEGF is a unifying feature of the familial hamartoma syndromes. *Cancer Cell* 2004;6:7-10.
23. Pavlovich CP, Schmidt LS. Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma. *Nature Rev Cancer* 2004;4:381-93.
24. Eng C, Kuiru M, Fernandez MJ, Aaltonen LA. A role for mitochondrial enzymes in inherited neoplasia and beyond. *Nature Rev Cancer* 2003;3:193-202.
25. Leter EM, Koopmans AK, Gille JJ, Van Os TA, Vittoz GG, David EF, et al. Birt-Hogg-Dubé Syndrome: clinical and genetic studies of 20 families. *J Invest Dermatol* 2008;128:45-9.
26. Coll DM, Smith RC. Update on radiological imaging of renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007; 99 (5 Pt B):1217-22.
27. Jamis-Dow CA, Choyke PL, Jennings SB, Linehan WM, Thakore KN, Walther MM. Small (< or = 3-cm) renal masses: detection with CT versus US and pathological correlation.

Radiology 1996;198:785-8.

28. Ascenti G, Zimbaro G, Mazziotti S, Gaeta M, Settineri N, Scribano E. Usefulness of power Doppler and contrast-enhanced sonography in the differentiation of hyperechoic renal masses. Abdom Imaging 2001;26: 654-60.

Ontvangen 20 januari 2009, geaccepteerd 18 maart 2009.

Correspondentieadres

Mw. drs. P.H. Axwijk, arts-assistent

Mw. drs. I. Kluijt, klinisch geneticus

Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Afdeling Polikliniek Familiaire Tumoren

Plesmanlaan 121

1066 CX Amsterdam

E-mailadres: p.axwijk@nki.nl

Mw. dr. D. de Jong, patholoog

Afdeling Pathologie

Dhr. drs. H.J. Teertstra, radioloog

Afdeling Radiologie

Dhr. prof. dr. S. Horenblas, uroloog

Afdeling Urologie

Dhr. dr. J.J.P. Gille, moleculair geneticus

VU medisch centrum

Centrum Familiaire Tumoren

Afdeling DNA-diagnostiek

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

Correspondentie graag richten aan mw. drs. P.H. Axwijk.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.