

27. Erfelijke Leiomyomatosis en Niercelcarcinoom (HLRCC)

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Vaststellen mutatie in *FH*-gen
- De diagnose is waarschijnlijk als aan het major criterium wordt voldaan
- Er is klinisch vermoedelijk sprake van de ziekte als 2 minor criteria aanwezig zijn bij een patiënt of bij 2 eerstegraadsverwanten van elkaar. Daarbij is het voorkomen van uterusmyomen bij een tweedegraads paternaal familielid ook relevant

Major criterium

- Multipele cutane piloleiomyomen, waarvan ≥ 1 histologisch bevestigd

Minor criteria

- Chirurgische behandeling wegens ernstig symptomatische uterusmyomen <40 jaar
- Type 2 papillair niercelcarcinoom of verzamelbuisniercelcarcinoom

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant met hoge penetrantie

Prevalentie:

- Zeldzaam, in Nederland zijn ongeveer 50 families bekend

Kliniek:

- Het klinisch beeld is sterk variabel
- De huidverschijnselen zijn soms uitgebreid; bij andere patiënten zijn er slechts enkele huidlaesies
- De cutane leiomyomen kunnen leiden tot klachten van pijn bij aanraking of koude en zijn benigne aandoeningen
- Uterusmyomen treden op jonge leeftijd op, zijn vaak groot, talrijk en symptomatisch. Bij veel vrouwen is al op jonge leeftijd myomectomie of hysterectomie verricht (gemiddelde leeftijd 30-35 jaar)
- De kans op leiomyosarcoom van de huid en uterus is uiterst gering
- De kans op niercelcarcinoom bij HLRCC wordt geschat op 15%; de gemiddelde leeftijd van diagnose is 41 jaar. Bij 7% wordt de diagnose voor de leeftijd van 20 jaar gesteld
- De niercelcarcinomen bij HLRCC zijn vaak type 2 papillaire niercelcarcinomen; dit type nierkanker toont een agressief biologisch gedrag

Genetische basis:

- Mutatie in het *FH*-gen
- Bi-allele *FH*-mutaties leiden tot fumarasedeficiëntie, een ernstige en meestal letale stofwisselingsziekte op de kinderleeftijd

Beleid

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

- Waarschijnlijk of vermoedelijk HLRCC op basis van de diagnostische criteria
- Niercelcarcinoom op jonge leeftijd (≤ 50 jaar) en alle patiënten met type 2 papillair of verzamelbuisniercelcarcinoom
- Familiair voorkomen van ernstig symptomatische uterusmyomen op jonge leeftijd (< 40 jaar)

DNA-diagnostiek:

- *FH*-mutatiedetectie >95% van de patiënten en families die voldoen aan de diagnostische criteria
- Alleen in speciale omstandigheden (consanguïniteit en het voorkomen van (verschijnselen van) HLRCC bij de partner) komt ook de partner in aanmerking voor *FH* DNA-diagnostiek gezien de kans op autosomaal recessieve fumarase-deficiëntie

Periodiek onderzoek:

- Huid: bij klachten behandeling en controle
- Uterus:
 - Gynaecologisch consult voor voorlichting omtrent klinische verschijnselen van uterusmyomen inclusief verminderde fertiliteit (rond 20 jaar)
 - De waarde van jaarlijks gynaecologische controles staat niet vast
- Nieren:
 - Jaarlijks MRI van de nieren vanaf de leeftijd van 16 jaar. Ruimte voor overleg in individuele families, desgewenst eerder starten met controles, bijvoorbeeld vanaf 10 jaar
- Overig:
 - Recent zijn *FH*-mutaties gevonden bij patiënten met feochromocytoom
 - Bij bijna 8% van de patiënten met HLRCC is nodulaire bijnierhyperplasie gevonden

Behandeling:

- Huid: behandeling alleen bij klachten
- Uterus: afhankelijk van klachten:
 - Myomectomie, hysterectomie, medicamenteuze behandeling
- Nieren:
 - Bij niercelcarcinoom is wegens het agressieve biologisch gedrag van deze tumoren prompte chirurgische behandeling aangewezen, de “3-cm-regel” is hier **niet** van toepassing
 - De chirurgische ingreep is uitgebreider dan bij andere erfelijke niercelcarcinomen: bij HLRCC wordt ruime excisie verricht en dient retroperitoneale lymfadenectomie te worden overwogen
 - Behandeling vindt plaats volgens de richtlijnen voor niet-heldercellig niercelcarcinoom of binnen trials gericht op HLRCC

Website

- www.hlrccinfo.org

Literatuur

1. Badeloe S, Frank J. Clinical and molecular genetic aspects of hereditary multiple cutaneous leiomyomas. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 545-551
2. Bayley J-P, Launonen V, Tomlinson IP. The FH mutation database: an online database of fumarate hydratase mutations involved in the MCUL (HLRCC) tumor syndrome and congenital fumarase deficiency. *BMC Med Genet* 2008; 9: 20
3. Lehtonen HJ. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: update on clinical and molecular characteristics. *Fam Cancer* 2011; 10: 397-411
4. Menko FH, Maher ER, Schmidt LS et al. *Fam Cancer* 2014; 13: 637-644
5. Reaume MN, Graham GE, Tomiak E et al. Canadian guideline on genetic screening for hereditary renal cell cancers. *Can Urol Assoc J* 2013; 7: 319-323
6. Schmidt LS, Linehan WM. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *Int. J. Nephrol. Renovasc Dis* 2014; 7: 253-260

7. Smit DL, Mensenkamp AR, Badeloe S et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families referred for fumarate hydratase germline mutation analysis. *Clin Genet* 2011; 79: 49-59
8. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1469–1489