

Erfelijke leiomyomatose

L.J. Secker¹, F.J. Hes², R. van Doorn³

¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

L.J. Secker

Afdeling Dermatologie, B-1-Q

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2

2333 ZA Leiden

E-mail: l.j.secker@lumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Deze casus betreft een 75-jarige vrouw die naar de polikliniek dermatologie werd verwezen door de klinisch geneticus in verband met aangetoonde erfelijke leiomyomatose. Patiënte heeft sinds tien jaar verschillende asymptomatische bultjes op de rug. Haar zus had soortgelijke huidafwijkingen. Patiënte heeft in 1975 een uterusextirpatie ondergaan in verband met myomen. Haar zus heeft ook een uterusextirpatie ondergaan om deze reden. Toen de dochters van de zus van patiënte eveneens dergelijke huidafwijkingen ontwikkelden, heeft verder onderzoek naar de oorzaak hiervan plaatsgevonden en werd bij allen een kiembaanmutatie in het fumaratehydratase (*FH*)-gen aangetoond.

Dermatologisch onderzoek

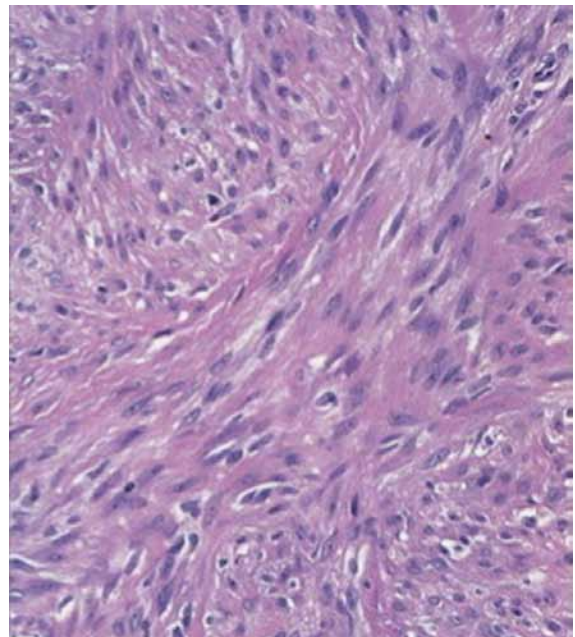
Op de bovenrug rechts wordt een 20-tal scherp begrensde vast elastische roze tot lichtbruine noduli van 0,3-0,5 centimeter groot gezien (figuur 1). Op beide bovenarmen en pretibiaal rechts wordt een soortgelijke afwijking gezien.

Aanvullend onderzoek

Omdat bij onze patiënte reeds een mutatie in het *FH*-gen was aangetoond en het klinisch beeld zeer goed bij leiomyomen past, werd er geen aanvullend histopathologisch onderzoek verricht. In het algemeen laat histopathologisch onderzoek van cutane leiomyomen een proliferatie van gewezen bundels van gladde spiervezels zien vermengd met wisselende hoeveelheden collageen. De gladde spiercellen hebben typische sigaarvormige kernen met stompe uiteinden (figuur 2).



Figuur 1. Cutane leiomyomen.



Figuur 2. Histopathologie van een cutaan leiomyoom toont gladde spiercellen met sigaarvormige kernen en stompe uiteinden.

Diagnose

Multipel cutane leiomyomen bij een patiënte met erfelijke leiomyomatose op basis van een kiembaanmutatie in het *FH*-gen.

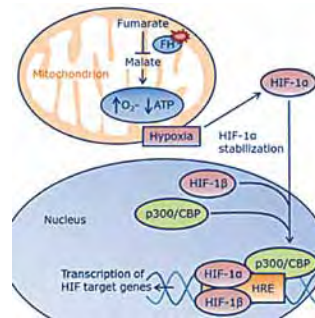
Beleid en beloop

Patiënte ondervond geen klachten van de cutane leiomyomen en er heeft om die reden geen behandeling plaatsgevonden. Patiënte werd verwezen naar de uroloog voor halfjaarlijkse echografische screening op niercelcarcinoom. Dit onderzoek liet tot nu toe geen afwijkingen zien.

BESPREKING

Erfelijke leiomyomatose wordt gekenmerkt door cutane leiomyomen (piloleiomyomen), uterusleiomyomen en, minder frequent (10-16%), een specifiek type niercelcarcinoom, papillair type 2.^{1,2} Het tumorsyndroom werd in 1973 voor het eerst beschreven door Reed et al. en wordt ook wel *Reed's syndrome* genoemd.³ Andere benamingen zijn *Multiple Cutaneous and Uterine Leiomyomas* (MCUL) en *Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer* (HLRCC). Het is een autosomaal dominante aandoening die veroorzaakt wordt door een inactiverende kiembaanmutatie in het FH-gen, gelegen op chromosoom 1q42.1.3. Het fumarathydratase-eiwit speelt een belangrijke rol in de citroenzuurcyclus, waar het de omzetting van fumarate naar malaat katalyseert in de mitochondriën. Hoe inactivatie van het FH-gen leidt tot het ontwikkelen van tumoren is nog niet geheel duidelijk. Gedacht wordt dat inactivatie van fumarathydratase leidt tot stapeling van fumarate en succinaat in de mitochondriën (figuur 3). Dit leidt weer tot een verlaagde binding van von hippel-lindau-eiwit (pVHL) aan hypoxiegeïnduceerde factor (HIFa). Hierdoor is HIFa verhoogd beschikbaar wat zorgt voor een verhoogde transcriptie van antiapoptotische en proliferatiebevorderende genen, zoals *vascular endothelial growth factor* (VEGF) en *platelet-derived growth factor* (PDGF).⁴

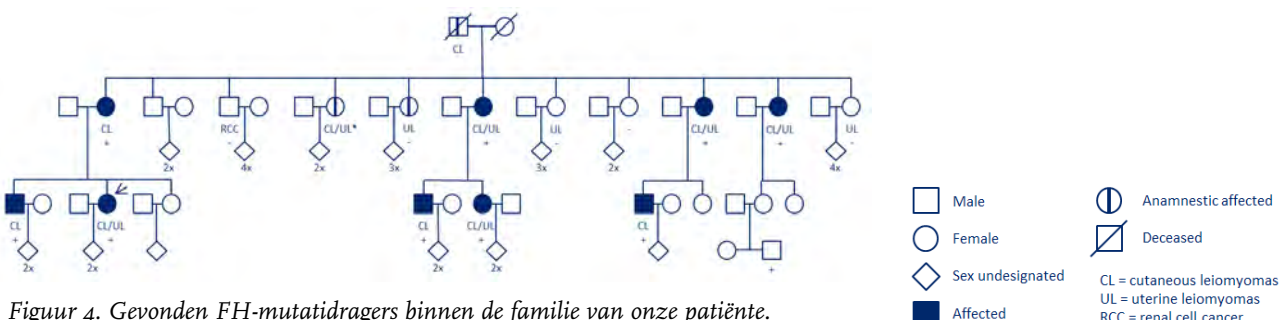
Sequentieanalyse van het FH-gen bij onze patiënte toonde een reeds eerder beschreven kiembaanmutatie (c.1210G > T, p.Glu404X).⁵ Vervolgens zijn familieleden benaderd voor DNA-onderzoek. Onder de 39 familieleden in twee generaties vonden wij 8 dragers van deze FH-kiembaanmutatie en deze werden onderzocht op het voorkomen van cutane en uteriene leiomyomen en niercelcarcinomen (figuur 4). Bij een familielid was anamnestic sprake van cutane leiomyomen, maar dit familielid zag af van genetisch onderzoek. Op 1 familielid na hadden alle FH-mutatiedragers multipale cutane leiomyomen op de romp of extremiteiten. Echter, op het moment van onderzoek was hij pas 20 jaar oud. Het aantal



Figuur 3. Inactivatie van fumarathydratase in de citroenzuurcyclus.

cutane leiomyomen varieerde tussen de 1 en 30 en de leeftijd van ontstaan tussen de 20 en 40 jaar. Op 1 familielid na waren de cutane leiomyomen bij alle familieleden asymptomatisch. De cutane leiomyomen kunnen 2-20 mm groot worden en patiënten kunnen enkele tot vele honderden laesies hebben. De cutane leiomyomen kunnen pijnlijk zijn bij temperatuurswisselingen of bij aanraking, wat een reden kan zijn om ze te excideren.^{1,6,7} Een FH-mutatiedrager werd gediagnosticeerd met cutane leiomyomen op de leeftijd van 65 jaar. Mogelijk waren deze cutane leiomyomen al langer aanwezig, maar tot die tijd onopgemerkt. Heteroanamnestic hadden geen van de familieleden zonder FH-mutatie cutane leiomyomen. Alle vrouwelijke FH-mutatiedragers hadden uteriene leiomyomen die chirurgische behandeling vereisten. Echter, drie familieleden zonder de FH-mutatie hadden eveneens uteriene leiomyomen die chirurgische behandeling vereisten. Binnen HLRCC-families lijkt het voorkomen van uteriene leiomyomen geen goede indicator te zijn voor het dragen van een FH-kiembaanmutatie. Dit wordt veroorzaakt doordat leiomyomen frequent voorkomen in de algemene populatie. In genetische termen spreekt men van een fenokopie. Hierbij hoeft een veelvoorkomende aandoening bij een individu niet per se door de familiespecifieke mutatie veroorzaakt te zijn. Dit fenomeen is bijvoorbeeld goed beschreven bij vrouwen met borstkanker in families met een BRCA-mutatie, of personen met darmkanker in families met lynchsyndroom. Bij één familielid werd een type 1-niercelcarcinoom gediagnosticeerd, hij bleek echter geen FH-mutatiedrager.

Wij veronderstellen dat er een onderdiagnose van HLRCC is, daar de cutane leiomyomen vaak asymptomatisch en onopvallend zijn en uteriene leiomyomen (hoog)frequent voorkomen in de algemene populatie. Binnen HLRCC-families lijkt het voorkomen van uteriene leiomyomen alleen geen indicator



Figuur 4. Gevonden FH-mutatiedragers binnen de familie van onze patiënte.

te zijn voor het hebben van een FH-genmutatie, de aanwezigheid van cutane leiomyomen daarentegen wel. Wij adviseren alle patiënten met meerdere cutane leiomyomen te verwijzen naar de klinisch geneticus voor FH-diagnostiek vanwege de verhoogde kans op ontwikkeling van een agressief type niercelcarcinoom bij kiembaanmutatiedragers.

LITERATUUR

1. Choudary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis syndrome: a review. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013;6:16-21.
2. Menko FH, Maher ER, Schmidt LS, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC): renal cancer risk, surveillance and treatment. *Fam Cancer* 2014;13:637-44.
3. Reed WB, Walker R, Horowitz R. Cutaneous leiomyomata with uterine leiomyomata. *Acta Derm Venereol* 1973;53:409-16.
4. Badeloe S, Geel M van, Steensel MAM van, Steijlen PM, Poblete-Gutierrez P, Frank JA. Van gen naar ziekte; leiomyomatosis cutis. *Ned Tijdschr Geneekd* 2007;3:151.
5. 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.
6. Lehtonen HJ. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: update on clinical and molecular characteristics. *Fam Cancer* 2011;10:397-411.
7. Smit DL, Badeloe S, Mensenkamp AR, et al. Erfelijke leiomyomatosis (deel 1): moleculaire en klinische achtergrond. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2010;3:114-9.

SAMENVATTING

Erfelijke leiomyomatose en niercelcarcinoom (HLRCC, OMIM #150800) is een zeldzaam, autosomaal dominant syndroom gekenmerkt door een predispositie tot vorming van meerdere cutane leiomyomen, uterus leiomyomen en, minder frequent (10-16%), niercelcarcinoom. Erfelijke leiomyomatose wordt veroorzaakt door een kiembaanmutatie in het fumaratehydratase (FH)-gen, gelegen op chromosoom 1q42.3-43. Hier beschrijven wij een casus van een patiënt die zich presenteerde met meerdere cutane leiomyomen. Sequentieanalyse van het FH-gen toonde een reeds eerder beschreven kiembaanmutatie (c.1210G>T, p.Glu404X). Vervolgens zijn familieleden benaderd voor DNA-onderzoek. Onder de 39 familieleden in 2 generaties vonden wij 8 dragers van deze FH-kiembaanmutatie en deze werden onderzocht op het voorkomen van cutane en uteriene leiomyomen en niercelcarcinomen. Op één familielid na hadden alle FH-mutatiedragers cutane leiomyomen, slechts één van hen had klachten van de cutane leiomyomen. Dit illustreert dat er waarschijnlijk onderdiagnose van HLRCC is, daar de cutane leiomyomen vaak asymptomatisch en onopvallend zijn en uteriene leiomyomen frequent voorkomen in de algemene populatie. In genetische termen spreekt men van een fenokopie; i.e. een veelvoorkomende aandoening bij een individu hoeft niet per se door de familiespecifieke mutatie veroorzaakt te zijn. Binnen HLRCC-families lijkt het voorkomen van cutane leiomyomen daarentegen wel een goede indicator te zijn voor het hebben van een FH-genmutatie. Daarnaast wordt HLRCC gekenmerkt door een zeer specifiek type nierkanker, het betreft een subtype papillair niercelcarcinoom type 2 met een agressief biologisch gedrag. Wij adviseren alle patiënten met meerdere cutane leiomyomen (of met dit specifieke type niercelcarcinoom) te verwijzen naar de klinisch geneticus voor FH-genmutatieonderzoek.

TREFWOORDEN

erfelijke leiomyomatose – leiomyoom – fumaratehydratase – HLRCC – niercelcarcinoom (type 2-papillair)

SUMMARY

Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC, OMIM #150800) is a rare autosomal dominant syndrome characterized by multiple cutaneous leiomyomas, uterine leiomyomas and, in a subset of affected individuals (10-16%), an aggressive form of renal cell cancer. HLRCC is caused by germline mutations in the fumarate hydratase (FH) gene located on chromosome 1q42.3-43. We present a case of multiple cutaneous leiomyomas. Sequence analysis of the FH-gene identified a previously described mutation in the FH gene (c.1210G>T, p.Glu404X). DNA analysis was performed on the entire family. Of the 39 members spread over two generations we identified eight FH germline mutation carriers. We assessed the occurrence of cutaneous and uterine leiomyomas as well as renal tumors among these mutation carriers. All but one had cutaneous leiomyomas, only one of them had symptomatic cutaneous leiomyomas. This illustrates that under diagnosis of HLRCC is likely due to the cutaneous leiomyomas often being asymptomatic and inconspicuous, and uterine leiomyomas being very common in the general population. In genetics this is called a phenocopy; i.e. a common disease in an individual does not necessarily have to be caused by a family specific gene mutation. However, the presence of cutaneous leiomyomas among HLRCC families does seem to be an indicator for a FH-gene mutation. HLRCC is also characterized by papillary renal cell carcinoma type 2, which is known for its aggressive biological behaviour. We recommend referral of all patients with multiple cutaneous leiomyomas to a clinical geneticist.

KEYWORDS

hereditary leiomyomatosis – leiomyomas – fumarate hydratase – HLRCC – renal cell carcinoma (type 2)

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen