



Hereditäre Tumorsyndrome

mit erhöhtem Risiko für Nierenzellkarzinome

von Hippel-Lindau-Syndrom,
Birt-Hogg-Dubé-Syndrom,
Hereditäre Leiomyomatose und Nierenzellkarzinom,
Hereditäres papilläres Nierenzellkarzinom,
BAP1-Tumorprädispositionssyndrom

Wissenschaftlich-medizinischer Hintergrund

Von Hippel-Lindau-Syndrom (VHL)
(OMIM-P: VHL 193300, OMIM-G: VHL 608537)

Das VHL-Syndrom gehört mit einer Prävalenz von etwa 1:40.000 zu den seltenen erblichen Tumorsyndromen und wird durch *loss-of-function*-Varianten im VHL-Gen (608537) hervorgerufen. Die Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt. Die Symptome umfassen Hämangioblastome der Retina und/oder des ZNS, Phäochromozytome, seltener auch endolymphatische Sacktumoren. Multiple Nierenzysten sind häufig bei Betroffenen zu beobachten, und etwa 70% der Anlageträger entwickeln ein Nierenzellkarzinom bis zum Alter von 60 Jahren. Diese sind meist klarzellig. Die Ausprägungen der Erkrankung (Penetranz und Phänotyp) können wiederum zwischen Betroffenen - auch innerhalb einer Familie - sehr heterogen sein.

Kriterien für die klinische Diagnose VHL:

a) Patient ohne auffällige Familienanamnese mit ≥ 2 der folgenden Symptome:

- ≥ 2 Hämangioblastome der Retina, Rückenmark, Gehirn oder 1 Hämangioblastom zusammen mit einer viszeralen Manifestation (z.B. multiple Nieren- oder Pankreaszysten);
- Nierenzellkarzinom;
- Phäochromozytom;
- Endolymphatischer Sacktumor, papilläre Zystadenome des Nebenhodens oder des breiten Gebärmutterbandes oder neuroendokriner Tumor des Pankreas.

Zusammengefasst

Etwa 90% aller bösartigen Nierenerkrankungen sind Nierenzellkarzinome. Sie machen ca. 3.5% aller Krebserkrankungen beim Mann aus, bei Frauen kommen sie seltener vor. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 68 (Männer) bzw. 71 Jahren (Frauen). Etwa 5% aller Nierenzellkarzinome sind auf ursächliche Keimbahnvarianten und demnach auf hereditäre Tumorprädispositionssyndrome zurückzuführen. Häufig werden Nierenzellkarzinome bei Anlageträgern einer pathogenen Keimbahnvariante in einem ungewöhnlich jungen Alter diagnostiziert. Erblisch bedingte Nierenzellkarzinome sind meist Teil von Tumorprädispositionssyndromen und können demnach syn- oder meta-chron mit anderen Manifestationen auftreten. Die derzeit bekannten definierten Syndrome mit erhöhtem Risiko für Nierenzellkarzinome sind: von Hippel-Lindau-Syndrom, Birt-Hogg-Dubé-Syndrom, Hereditäres papilläres Nierenzellkarzinom (HPRCC), Hereditäre Leiomyomatose und Nierenzellkarzinom (HLRCC) sowie das BAP1-Tumorprädispositionssyndrom. Tab. 1: Überblick zu den einzelnen Syndromen und klinischen Manifestationen.

b) Patient mit positiver Familienanamnese für VHL und ≥ 1 der folgenden Symptome:

- retinales Angiom;
- Hämangioblastom des Rückenmarks oder Kleinhirns;
- Phäochromozytom;
- multiple Nieren- oder Pankreaszysten.

Molekular-, Neuro-, Stoffwechselfolgenetik

Pharmakogenetik
Nutrigenetik

Abstammungsanalyse
Forensik

Zytogenetik
Pränatal/Postnatal

Reproduktionsgenetik
PKD/PID

Molekulare Onkologie
Pathologie

Immunogenetik
Immundefekte

Immunbiologie
Klinische Chemie

Molekulare Mikrobiologie
Virologie



Birt-Hogg-Dubé-Syndrom (BDH)

(OMIM-P: BDH, 135150, OMIM-G: *FLCN* 607273)

Das BDH-Syndrom ist eine äußerst seltene erbliche Erkrankung (Prävalenz ca. 1:200.000), die häufig undiagnostiziert bleibt. BDH geht mit Fibrofollikulomen der Haut, Lungenzysten und Neigung zu spontanen Pneumothoraces und Nierenzellkarzinomen einher. Die Nierenzellkarzinome kommen bei etwa 25% der Anlageträger vor und weisen verschiedene Histologien auf: Sie können chromophob, onkozytisch, selten klarzellig oder papillär sein oder als Hybridtumoren auftreten. Bei Nachweis eines Hybridtumors sollte immer eine BDH-Abklärung erfolgen. BDH wird **autosomal-dominant** vererbt und durch genetische Varianten hervorgerufen, die einen Funktionsverlust des *FLCN*-Gens (auch BDH genannt, 607273) verursachen.

Kriterien für die klinische Diagnose BDH (1 Haupt- oder mind. 2 Nebenkriterien müssen erfüllt sein):

Hauptkriterien:

- ≥ 5 Fibrofollikulome im Erwachsenenalter, mind. 1 histologisch gesichert *oder*
- nachgewiesene pathogene Variante im *FLCN*-Gen.

Nebenkriterien:

- multiple Lungenzysten (bilateral, basal lokalisiert) mit oder ohne spontanem Pneumothorax;
- Nierenkarzinom (< 50 J.), oder multifokales oder bilaterales Nierenkarzinom mit gemischt chromophober und onkozytischer Histologie; und
- 1 erstgradig Verwandter mit BDH.

Hereditäres papilläres Nierenzellkarzinom (HPRCC)

(OMIM-P: HPRCC, 605074, OMIM-G: *MET* 164860)

HPRCC (*hereditary papillary renal cell carcinoma*) ist ein Prädispositionssyndrom mit erhöhtem Risiko für Typ-1 papilläre Nierenzellkarzinome, die häufig beidseits und multifokal auftreten. Die Karzinome werden erst relativ spät - zw. dem 50. und 70. LJ - manifest. Angaben zur Prävalenz gibt es nicht, derzeit sind nur wenige Familien mit HPRCC beschrieben. Ursächlich sind *gain-of-function*-Varianten im *MET*-Protoonkogen (164860). Andere Manifestationen im Zusammenhang mit pathogenen *MET*-Keimbahnvarianten sind nicht bekannt.

Hereditäre Leiomyomatosen und papilläre Nierenzellkarzinome (HLRCC)

(OMIM-P: HLRCC, 150800, OMIM-G: *FH* 136850)

HLRCC sind charakterisiert durch kutane und/oder uterine Leiomyome und Nierenzellkarzinome. Die Nierenzellkarzinome sind vom papillären Typ 2 und weisen ein junges Manifestationsalter auf (durchschnittlich im Alter von 40 Jahren). Seltener werden auch klarzellige Nierenzellkarzinome oder Ductus-Bellini-Karzinome diagnostiziert. Ursächlich für HLRCC sind Keimbahnvarianten, die zum Funktionsverlust des Fumarat-Hydratase-Gens (*FH*, 136850) führen. Das Risiko für Anlageträger einer *FH*-Mutation für die Entwicklung eines Nierenzellkarzinoms wird mit 15-30% angegeben, wobei die Penetranz und Expressivität auch innerhalb einer Familie sehr variabel sein können. Biallelische pathogene Varianten im *FH*-Gen führen zur Ausbildung der Fumarat-Hydratase-Defizienz (606812).

V.a. HLRCC besteht bei einem Patienten, der das Hauptkriterium oder mind. 2 der Nebenkriterien erfüllt:

Hauptkriterium:

- histopathologisch gesicherte, multiple kutane Leiomyome.

Nebenkriterien:

- symptomatische und/oder multiple uterine Leiomyome mit < 40 J.;
- Typ 2 papilläres Nierenzellkarzinom < 40 J.;
- erstgradig Verwandter, der eines der o.g. Kriterien erfüllt.

BAP1-Tumorprädispositionssyndrom

(OMIM-P: 614327, OMIM-G: *BAP1* 603089)

Das *BAP1*-Tumorprädispositionssyndrom ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für verschiedene, vergleichsweise selten vorkommende Tumorerkrankungen: Spitz-Nävus (Spindelzellnävus), uveale Melanome, maligne Mesotheliome, kutane Melanome, klarzellige Nierenzellkarzinome und Basalzellkarzinome. Derzeit sind nur wenige betroffene Familien beschrieben. Das durchschnittliche Erkrankungsalter scheint bei Anlageträgern jedoch jünger zu sein als bei Betroffenen der Allgemeinbevölkerung.



Uveale Melanome zeigen aggressivere Krankheitsverläufe mit höherem Metastasierungsrisiko. Das *BAP1*-Tumorprädispositionssyndrom wird **autosomal-dominant** vererbt und durch pathogene Varianten im *BAP1*-Gen (603089) hervorgerufen. Die Penetranz scheint unvollständig zu sein und das Tumorspektrum innerhalb einer Familie zu variieren.

V.a. *BAP1*-Tumorprädispositionssyndrom besteht bei einem Patienten, der einen der beiden folgenden Punkte erfüllt:

- ≥ 2 gesicherte *BAP1*-assoziierte Tumoren oder
- 1 *BAP1*-assoziiertes Tumor und 1 erst- oder zweitgradig Verwandter mit einem gesicherten *BAP1*-assoziierten Tumor (nicht Basalzellkarzinom und/oder kutanes Melanom aufgrund der hohen Frequenz in der Bevölkerung).

Nierenzellkarzinome manifestieren sich selten auch bei Patienten mit **hereditärem Paragangliom-Phäochromozytom-Syndrom** (*SDHx*-Gene), **PTEN-Hammatom-Tumorsyndrom**, und bei **Tuberöser Sklerose** (*TSC1*, *TSC2*).

Indikation

Nierenzellkarzinom (ICD-10 C64.-)

Anforderung

Ü-Schein mit folgenden Angaben:

Diagnose: Nierenzellkarzinom

Auftrag: Multi-Gen-Panel-Sequenzanalyse bei Nierenzellkarzinom oder Einzelgenanalyse *FH*, *FLCN*, *MET*, *VHL* oder *BAP1*

Schriftliche Einwilligungserklärung (EWE) des Patienten gemäß GenDG

Material

2-4 ml EDTA-Blut, Schleimhautabstrich

Methode

Aus der eingesandten Blutprobe wird genomische DNA isoliert und alle kodierenden Exons der o.g. Gene einschließlich der Spleißstellen mittels eines Multi-Gen-Panels (10.3 kb) amplifiziert und anschließend

sequenziert (Next-Generation-Sequencing, NGS). Die Analyse von Deletionen/Duplikationen größerer Genabschnitte erfolgt anhand der NGS-Daten oder mittels MLPA.

Dauer der Untersuchung

2-3 Wochen / 10-15 Werktage

Literatur

Carlo et al. 2018, JAMA Oncol (epub ahead of print); Maher 2018, World J Urol (epub ahead of print); Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.2, 2017, AWMF Registriernummer: 043/017OL; Hartmann et al. 2010, Pathologie 31:455; Dwyer and Tu 2016, Am J Neuroradiol 38:469; Haas and Nathanson 2014, Adv Chronic Kidney Dis 21:81

Fragen ?

Ihr Kontakt zu uns:

Telefonkontakt: +49.89.895578-0

E-Mail: info@medizinische-genetik.de

Autoren:

Dr. med. Imma Rost

Dr. rer. nat. Anne Holtorf

M. Sc. Sarah Fischer



Syndrom	OMIM-P	Gen	Nierenzellkarzinom	weitere klinische Manifestationen
von Hippel-Lindau-Syndrom	193300	<i>VHL</i>	(meist) klarzellig	Hämangiome/Hämangioblastome der Retina od. des ZNS, Phäochromozytome, endolymphatische Sacktumoren, multiple Nierenzysten
Birt-Hogg-Dubé-Syndrom	135150	<i>FLCN</i>	Chromophob, onkozytisch; selten klarzellig od. papillär od. Hybridtumor	Fibrofollikulome der Haut, multiple Lungenzysten, spontaner Pneumothorax
Hereditäres papilläres Nierenzellkarzinom	605074	<i>MET</i>	papillär, Typ 1 häufig beidseitig, multifokal	-
Hereditäre Leiomyomatosen und papilläre Nierenzellkarzinome	150800	<i>FH</i>	papillär, Typ 2; selten klarzellig od. Ductus-Bellini-Karzinom	kutane/uterine Leiomyome
<i>BAP1</i> -Tumorprädispositionssyndrom	614327	<i>BAP1</i>	klarzellig	Spitz-Nävus, uveales Melanom, malignes Mesotheliom, kutanes Melanom, Basalzellkarzinom

Tab. 1: Überblick über die mit Nierenzellkarzinomen assoziierten Syndrome, die jeweils zugrundeliegenden Gene, Histopathologie der Nierenzellkarzinome und weitere, mit den jeweiligen Syndromen assoziierte klinische Manifestationen.