

Prevalentie van het Birt-Hogg-Dubé syndroom bij patiënten met spontane (familiaire) pneumothorax.

Gepubliceerd: 18-06-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Onderzoek naar de frequentie van voorkomen van BHD bij patiënten met (familiaire) pneumothorax.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON44161

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Prevalentie van BHD bij spontane pneumothorax

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
- Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)

Synoniemen aandoening

ingeklapte long, klaplong

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Stichtingen zoals Swieringa Stichting en Bakhuis Roozeboom stichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Birt-Hogg-Dubé syndroom, Folliculine, nierkanker, spontane pneumothorax

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

FLCN mutatie (in DNA)

Longcysten (CT)

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het Birt-Hogg-Dubé syndroom (BHD) is een zeldzame autosomaal dominant erfelijke aandoening, gekenmerkt door benigne huidafwijkingen (fibrofolliculomen), een verhoogde kans op niertumoren, multipele basale longcysten en pneumothorax. Het BHD- syndroom wordt veroorzaakt door kiembaanmutaties in het FLCN-gen, dat gelokaliseerd is op de korte arm van chromosoom 17 en dat codeert voor het eiwit folliculine. Het gen heeft kenmerken van een tumorsuppressor gen.

Bij 70-80% van de patiënten met het klinische BHD-syndroom kan een pathogene FLCN-mutatie

worden aangetoond. Draggers hiervan hebben een sterk variabele expressie. Zo zijn ook FLCN mutaties gevonden in families waarin alléén pneumothorax voorkwam zonder fibrofolliculomen of niertumoren.

Huid

De huidverschijnselen bestaan uit multipele 1-5 mm grote, witte of huidkleurige papels, voornamelijk in het gelaat, maar ook in de hals en op de romp.

Fibrofolliculomen zijn goedaardige haarfollikeltumoren die uitgaan van de haarfollikel. Indien om cosmetische redenen behandeling van de fibrofolliculomen wordt gewenst, kan met lasertechnieken vaak een tijdelijke remissie worden bereikt.

Nieren

In 1993 werd nierkanker voor het eerst in verband gebracht met het BHD-syndroom. FLCN mutatiedragers hebben een sterk verhoogd risico op

nierkanker. De prevalentie van nierkanker bij patiënten met het BHD syndroom loopt in verschillende studies overigens sterk uiteen, van 16-35%. Evenals bij andere erfelijke vormen van nierkanker ontstaan de niertumoren bij BHD-syndroom vanaf 20 jaar en treden ze vaak multifocaal en bilateraal op. Voor vroege detectie en behandeling van nierkanker wordt bij FLCN-mutatiedrager jaarlijks beeldvormend onderzoek van de nieren verricht. Wij adviseren vanaf de leeftijd van 20 jaar initieel een MRI van de nieren en nierechografie. Voor follow up adviseren wij jaarlijks alleen echografie. Indien bij echografie afwijkingen worden gevonden, of de nieren moeilijk te beoordelen zijn, wordt er alsnog een MRI van de nieren vervaardigd. Als nierkanker wordt aangetroffen, vindt een niersparende operatie plaats.

Longen: cysten en pneumothorax.

Primaire spontane pneumothorax (PSP) komt ongeveer even vaak voor als secundaire. In de huisartsenpraktijk wordt jaarlijks bij 24 van 100.000 mannen en 10 van 100.000 vrouwen spontane pneumothorax vastgesteld. PSP treedt voornamelijk op bij lange, dunne jongens en mannen tussen de 10 en de 30 jaar. Roken is een belangrijke oorzaak. Bij de meeste patiënten worden bij thoracoscopie subpleurale bullae gevonden, vooral apicaal gelegen. De kans op een recidief pneumothorax is ongeveer 30%; de meeste recidieven treden binnen 2 jaar na de eerste episode op. Van secundaire spontane pneumothorax wordt gesproken als de pneumothorax een complicatie is van een longziekte, in het bijzonder chronische obstructieve longziekte, longinfectie, longkanker, cystische fibrose, α_1 -antitrypsinedeficiëntie en sarcoïdose.⁹ Tenslotte kan een pneumothorax optreden door een scherp of stomp thoraxtrauma of iatrogeen ontstaan, bijvoorbeeld als complicatie bij het inbrengen van een centrale lijn in de vena subclavia of bij het nemen van een pleurabiopt. Bij ongeveer 10% van alle patiënten met een pneumothorax komt de aandoening familiair voor zonder enig ander verschijnsel. Verschillende vormen van overerving zijn hiervoor gesuggereerd: autosomaal dominant, X-chromosomaal recessief. Maar ook kan een erfelijk syndroom een rol spelen, waaronder het BHD-syndroom.⁵

Pneumothorax kan de eerste manifestatie zijn van BHD in zowel familiair als niet-familiair belaste patiënten. De gemiddelde leeftijd voor het ontwikkelen van een pneumothorax bij BHD patiënten is 35 jaar. De kans op het ontwikkelen van een pneumothorax is ongeveer 30%, met een recidiefkans van ongeveer 80%.⁶ Ongeveer 90% van alle BHD patiënten heeft één of meer cysten, waarbij de meerderheid zich onder de hoofdcarina bevindt. Ongeveer 50% van de longcysten bevinden zich subpleuraal. De longfunctie is over het algemeen ongestoord. De diagnose spontane pneumothorax wordt vaak gesteld op basis van lichamelijk onderzoek en een X-thorax. Op deze X-thorax zijn de longcysten niet te zien. Op dit moment wordt een CT-thorax niet standaard verricht, waardoor de basaal gelegen longcysten vaak gemist worden en de diagnose BHD-syndroom niet gesteld kan worden.

In literatuur is er tot op heden één studie gepubliceerd, waarbij er gekeken is naar de prevalentie van BHD in een groep patiënten gediagnosticeerd met PSP.

Hierbij hadden in een populatie van 102 PSP patiënten, 10 patiënten een pathogene FLCN mutatie, passend bij BHD syndroom. Hiervan hadden 5 patiënten een belaste familieanamnese voor pneumothorax. Dit zou kunnen betekenen dat 5-10% van alle PSP patiënten BHD hebben.

Op basis hiervan hebben wij zeer recent in het VUmc een pilotstudie onder 40 PSP patiënten uitgevoerd naar de prevalentie van BHD. In deze groep hadden 3 (7,5%) patiënten een pathogene FLCN mutatie. Na counseling van overige familieleden, werd er bij de 40-jarige zus van een gevonden BHD patiënt een niertumor gevonden. Alle drie de BHD patiënten hadden multipele longcysten op de CT scan en één patiënt had een positieve familieanamnese voor pneumothorax.

Epidemiologie.

In Nederland zijn op dit moment ongeveer 60 families bekend waarin het BHD-syndroom op basis van een pathogene FLCN-mutatie is aangetoond. De gegevens van een aantal van deze families zijn reeds gepubliceerd. 7 Vermoedelijk komt de aandoening vaker voor dan tot op heden wordt onderkend.

Doel van het onderzoek

Onderzoek naar de frequentie van voorkomen van BHD bij patiënten met (familiaire) pneumothorax.

Onderzoeksopzet

Op basis van de resultaten van onze pilotstudie in het VUmc, waarbij 3 van de 40 geteste patiënten een pathogene FLCN mutatie hadden, is besloten de studie uit te breiden naar een tweede centrum; het Rijnstate Ziekenhuis in Arnhem. In dit ziekenhuis is er februari 2014 retrospectief onderzoek uitgevoerd. Hierbij werden er 750 patiëntdossiers doorgenomen. In totaal werden 450 patiënten geïnccludeerd die in de periode 2003-2013 waren opgenomen op de afdeling Longziekten met de diagnose PSP. In het dossier werden demografische gegevens, locatie pneumothorax, eventueel andere pulmonale afwijkingen, behandeling, beeldvorming, co-morbiditeit, complicaties, huidafwijkingen, nierafwijkingen, recidieven en familiair voorkomen van pneumothorax nagegaan. Deze patiëntengroep zal per post een begeleidende brief en een vragenlijst ontvangen over medische status, co-morbiditeit, doorgemaakte pneumothorax (aantal en zijde), rookgedrag, eventueel gebruik van geestverruimende middelen, familiair voorkomen van pneumothorax en andere familiare aandoeningen.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten die schriftelijk toestemming geven voor deelname aan vervolgonderzoek, zullen worden uitgenodigd voor een eenmalig bezoek aan de polikliniek van het Rijnstate Ziekenhuis. Zoals hierboven beschreven, zal het gaan om een eenmalig non-invasief onderzoek, waarbij vooraf door de patiënt een toestemmingsformulier getekend is. Belasting voor de patiënt betreft een low

dose CT-thorax (2 mSv) en de afname van 2 buizen veneus bloed (2x8ml).

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1007MB
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1007MB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

18 jaar en ouder, spontane pneumothorax in medische voorgeschiedenis

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

jonger dan 18 jaar, Traumatische / iatrogene pneumothorax

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 21-04-2016

Aantal proefpersonen: 200

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-06-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-03-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL50605.091.14