

Diagnostiek

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

FAP/AFAP/MAP

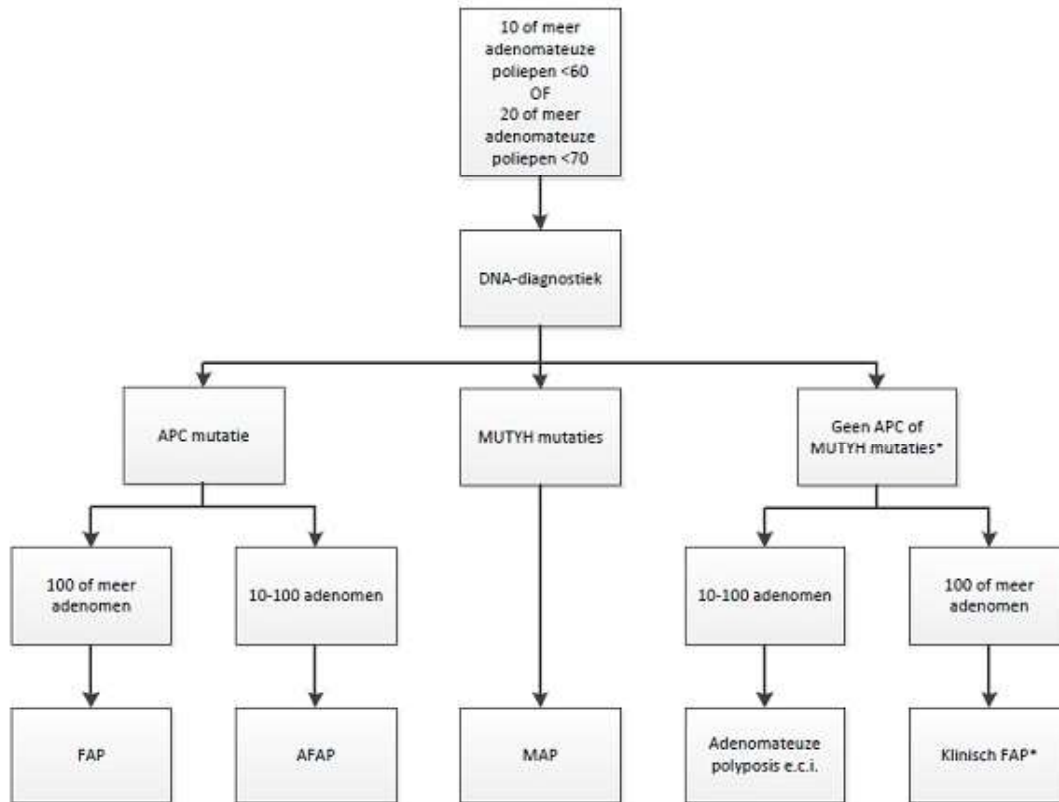
Aanbevelingen:

Diagnostiek van adenomateuze polyposis

In figuur 1 staan de kenmerken voor de diagnose FAP, AFAP en MAP. Bij de diagnostiek dient het patroon van overerving mede in overweging genomen te worden. Zo past een autosomaal dominant patroon bij FAP en AFAP, een recessief patroon bij MAP en solitair voorkomen het meest bij MAP of sporadische adenomen (er kan echter ook sprake zijn van een *de novo* mutatie in het APC-gen).

Figuur 1. Diagnostiek en classificatie van adenomateuze polyposis

Diagnostiek en classificatie van adenomateuze polyposis



** indien geen APC-of MUTYH-mutaties worden gevonden wordt de diagnose gesteld op basis van de patiënt -en familiegegevens. Een klinisch beeld met 100 of meer adenomen maakt FAP door een niet gedetecteerde APC-mutatie waarschijnlijk. Deze diagnose is vrijwel zeker bij een stamboompatroon passend bij autosomaal dominante overerving. Het AFAP fenotype kan ook binnen families met klassieke FAP voorkomen en andersom.*

Verwijscriteria (zie hoofdstuk [Patiënt met poliepen](#))

Patiënten met adenomateuze polyposis dienen voor diagnostiek en behandeling naar een klinisch genetisch centrum en MDL-arts (of kinderarts) in een gespecialiseerd centrum verwezen te worden.

De volgende groepen patiënten dienen in ieder geval verwezen te worden:

- Alle personen met adenomateuze polyposis en/of een pathogene mutatie in het APC-gen of pathogene mutaties in het MUTYH-gen (biallelisch).
- Eerstegraads familieleden van personen met adenomateuze polyposis en/of een pathogene mutatie in het APC-gen of pathogene mutaties in het MUTYH-gen (biallelisch).
- Alle personen met gelijktijdig of cumulatief > 10 adenomen onder de leeftijd van 60 jaar.
- Alle personen met gelijktijdig of cumulatief > 20 adenomen onder de leeftijd van 70 jaar.
- Aangezien de verdenking op een genetische afwijking toeneemt naarmate de persoon met poliepen jonger is, dienen ook jonge patiënten met minder dan 10 adenomen voor diagnostiek verwezen te worden als dat aantal voor hun leeftijd opvallend hoog is. Hiervoor kunnen vooralsnog op grond van de literatuur geen scherpe grenzen worden gedefinieerd. In de praktijk is het de behandelaar/endoscopist die dit op grond van zijn praktijkervaring inschat en met de klinisch geneticus in overleg gaat met betrekking tot eventuele verwijzing. De familieanamnese is in die besluitvorming een meewegende factor: een positieve familieanamnese kan de verdenking (A)FAP/MAP versterken (een negatieve familieanamnese sluit (A)FAP/MAP zoals bekend niet uit).

Mutatieonderzoek

Algemeen: Indien mogelijk moet mutatieonderzoek binnen een familie altijd als eerste verricht worden bij een patiënt bij wie adenomateuze polyposis is vastgesteld (de indexpatiënt). Alleen in dat geval, indien bij de indexpatiënt een pathogene mutatie wordt gevonden, zal genetische diagnostiek bij de overige familieleden conclusief kunnen zijn.

Mutatieonderzoek is aangewezen in de volgende gevallen:

- Eerstegraads familieleden van patiënten met klassieke adenomateuze polyposis en een pathogene APC-mutatie dienen bij voorkeur op 10- tot 12-jarige leeftijd voor genetische diagnostiek te worden verwezen. Indien er bij meerderde familieleden sprake is van een klinisch beeld passend bij AFAP kan dit later gebeuren (op jong-volwassen leeftijd). Als bij de indexpatiënt een pathogene APC-mutatie is gevonden kan genetische diagnostiek bij alle familieleden uitsluitend geven over het risico op de aandoening. Kinderen van mutatiedragers hebben 50% kans op de genetische predispositie voor (A)FAP.
- In geval van een persoon met MAP (bi-allele MUTYH mutaties) dienen alle broers en zusters van deze persoon voor genetische analyse verwezen te worden aangezien deze 25% kans hebben genetisch belast te zijn. De a priori kans op MAP bij een kind van een patiënt met MAP is < 1%. Aangezien de andere ouder een kleine kans heeft (1-2%) om ook drager van één MUTYH-mutatie te zijn wordt geadviseerd, ter bepaling van het risico van eventuele kinderen van een patiënt met MAP, MUTYH-mutatieonderzoek bij de andere ouder te verrichten. Indien de andere ouder mutatiedrager blijkt te zijn hebben de kinderen 50% kans op bi-allele MUTYH-mutaties. Een Nederlandse studie toonde aan dat de kosten van dit DNA- onderzoek bij een partner verdedigbaar zijn volgens internationale standaarden [Nielsen 2007].
- Alle patiënten jonger dan 60 jaar met cumulatief > 10 adenomen dienen voor genetische analyse te worden verwezen.
- Tevens dient verwijzing voor genetische analyse overwogen te worden bij jongere personen met < 20 adenomen en personen ≥ 60 jaar met meer dan 10 adenomen.

Er is nog maar weinig bekend over het fenotype geassocieerd met kiemlijn POLE en POLD1 mutaties en er zijn geen duidelijke klinische criteria voor het testen van deze genen. Analyse kan overwogen worden bij adenomateuze polyposis e.c.i. (zie definitie in figuur 1).

Periodiek endoscopisch onderzoek

Periodiek endoscopisch onderzoek van patiënten met adenomateuze polyposis dient plaats te vinden in centra met gespecialiseerde, multidisciplinaire zorg voor deze patiënten.

Er bestaat een indicatie voor endoscopische surveillance bij de volgende patiënten (zie voor details de betreffende hoofdstukken [Surveillance](#)):

- Patiënten met een vorm van adenomateuze polyposis: FAP, AFAP, MAP of 'adenomateuze polyposis e.c.i.'
- Personen met een pathogene APC-mutatie
- Personen met bi-allele MUTYH mutaties
- Eerstegraads familieleden van patiënten met adenomateuze polyposis waarbij de aandoening door middel van mutatie-analyse niet kan worden uitgesloten omdat geen pathogene mutatie bij de indexpatiënt gevonden is
- Eerstegraads familieleden van mutatiedragers, die zelf (nog) niet getest zijn.

Bij patiënten met FAP, AFAP en MAP dient periodiek endoscopisch onderzoek van zowel het colon en rectum als van het duodenum verricht te worden. Indien er nog geen zekerheid is of een persoon adenomateuze polyposis heeft, kan met uitsluitend endoscopische onderzoek van het colon en rectum volstaan worden, bij voorkeur met applicatie van kleurstof (chromo-endoscopie). Deze laatste techniek kan behulpzaam zijn bij het detecteren bij (nog) zeer kleine en vlakke laesies.

Bij patiënten met 'adenomateuze polyposis e.c.i.' is het belangrijk ter diagnostiek tevens een gastroduodenoscopie te verrichten aangezien de aanwezigheid van duodenale poliepen of fundic gland poliepen de diagnose (A)FAP of MAP zeer waarschijnlijk maken. Ook kan het aantonen van retinapigmentaties of osteomen in de kaak de diagnose (A)FAP zeer waarschijnlijk maken.

Literatuurbespreking:

Vormen van adenomateuze polyposis

Familiaire adenomateuze polyposis (FAP)

Familiaire adenomateuze polyposis (FAP) is een autosomaal dominant erfelijke aandoening. De aandoening heeft een incidentie van 1:6,850 tot 1:23,700 levendgeborenen [Bisgaard 1994, Bulow 1996 ⁴¹, Bjork 1999 ²⁹] en heeft een penetrantie van bijna 100% [Wennstrom 1974 ³⁴⁶]. FAP wordt veroorzaakt door een kiembaanmutatie in het adenomateuze polyposis coli (APC-) gen [Kinzler 1991 ¹⁸⁵]. In 1975 beschreef

Bussey de aandoening FAP en hanteerde hierbij als klinisch criterium de aanwezigheid van meer dan 100 adenomen in het colon. De adenomen ontstaan geleidelijk en kunnen zich via de 'adenoma-carcinoma pathway' tot carcinoom ontwikkelen. Bij veel patiënten zijn al op jonge leeftijd honderden tot duizenden adenomateuze poliepen (adenomen) in het colon en rectum aanwezig [Bussey 1975 [51](#), B low 1987 [41](#)]. Indien de aandoening onbehandeld blijft leidt dit in bijna 100% van de gevallen tot colorectaal carcinoom, gemiddeld op een leeftijd tussen 35 en 45 jaar. Deze patiënten hebben tevens een verhoogd risico op tumoren in andere organen.

Bij deze autosomaal dominant erfelijke aandoening is de APC-mutatie in ongeveer 70% van de gevallen via één van beide ouders over geërfd, in ongeveer 15-25% blijkt het om een 'de novo' mutatie te gaan. Bij ongeveer 20% van die de novo FAP patiënten is sprake van een APC mutatie in slechts een deel van de lichaamscellen (mozaïek) [Hes 2008, Aretz 2007 [9](#)]. Bij 10-40% van alle patiënten met > 100 adenomen in het colon wordt bij mutatiediagnostiek geen mutatie in het APC-gen gevonden [Cruz-Correa 2003 [78](#), Galliatatos 2006 [115](#), Grover 2012 [593](#)].

Attenuated familiale adenomateuze polyposis (AFAP)

Bij AFAP is er eveneens sprake van adenomateuze polyposis op basis van een kiembaanmutatie in het APC-gen, maar hierbij ontstaan minder adenomen (<100), en zij ontstaan op hogere leeftijd dan bij klassieke FAP [Burt 2004 [49](#)]. Bij deze patiënten bevindt de APC-mutatie zich veelal aan het 5' of 3' uiteinde van het gen. Overigens kan dit fenotype ook binnen families met klassieke FAP voorkomen en andersom.

MUTYH-geassocieerde polyposis (MAP)

MUTYH-geassocieerde polyposis (MAP), voor het eerst in 2002 beschreven, is een ziektebeeld waarvan het klinisch beeld op dat van AFAP lijkt. [Al Tassan 2002 [598](#), Sieber 2003 [299](#), Nielsen 2005 [236](#), Aretz 2006 [9](#)]. Het MUTYH-gen is een 'base-excisie reparatie gen' dat verantwoordelijk is voor de herkenning en reparatie van oxidatieschade in (onder andere) het APC-gen [Chow 2004 [60](#)].

MAP erft autosomaal recessief over op basis van bi-allele mutaties in het MUTYH-gen. Twee founder mutaties, de p.Y179C en de p.G396D maken 70% van alle voorkomende mutaties in de westerse wereld uit. In Nederland is daarnaast nog een derde veel voorkomende foundermutatie, de p.P391L. De p.Y179C heeft in functioneel onderzoek een ernstiger effect op de glycosylase functie dan de p.G396D [Al Tassan 2002 [598](#)] en p.Y179C homozygoten blijken ook een ernstiger fenotype te hebben dan p.G396D homozygoten met een jongere leeftijd van ontstaan voor CRC (46 versus 58 jaar). Vooralnog leiden deze uitkomsten niet tot andere screeningsadviezen [Analysis of MUTYH genotypes and colorectal phenotypes in patients With MUTYH-associated polyposis]. Personen met een mono-allel MUTYH-mutatie (dat wil zeggen één gemuteerd MUTYH-gen, dit komt voor bij ongeveer 1-2% van de bevolking) krijgen geen adenomateuze polyposis [Al Tassan 2002, Sampson 2003 [284](#), Sieber 2003 [299](#), Cleary 2009 [601](#)]. Deze patiënten hebben een licht verhoogd risico op colorectaal carcinoom (CRC) (odds ratio 1.1-1.2, verschillende meta analysis beschreven in MUTYH genereviews). Voor eerstegraads familieleden is er wel sprake van een hoger risico (odds ratio 2-3) [Jones 2009, Jenkins 2006, Win 2014 [602](#)]. Maar ook voor deze familieleden is de leeftijd van diagnose en hoogte van het risico vooralnog geen reden voor endoscopische surveillance.

Autosomaal dominante versus autosomaal recessieve overerving

In figuur 2 is een stamboom getekend van een familie met FAP, dat autosomaal dominant overerft. Figuur 3 toont een stamboom van een familie met MAP, dat autosomaal recessief overerft. Bij een patiënt met adenomateuze polyposis en een negatieve familieanamnese kan het om FAP, AFAP of MAP gaan. DNA-diagnostiek kan hier uitsluitsel geven.

Ook bij familiair voorkomen van adenomateuze polyposis is echter DNA-diagnostiek nodig voor een definitieve diagnose (A)FAP versus MAP.

Vormen van adenomateuze polyposis

Familiaire adenomateuze polyposis (FAP)

Familiaire adenomateuze polyposis (FAP) is een autosomaal dominant erfelijke aandoening. De aandoening heeft een incidentie van 1:6,850 tot 1:23,700 levendgeborenen [Bisgaard 1994, Bulow 1996 [41](#), Bjork 1999 [29](#)] en heeft een penetrantie van bijna 100% [Wennstrom 1974 [346](#)]. FAP wordt veroorzaakt door een kiembaanmutatie in het adenomateuze polyposis coli (APC-) gen [Kinzler 1991 [185](#)]. In 1975 beschreef Bussey de aandoening FAP en hanteerde hierbij als klinisch criterium de aanwezigheid van meer dan 100 adenomen in het colon. De adenomen ontstaan geleidelijk en kunnen zich via de 'adenoma-carcinoma pathway' tot carcinoom ontwikkelen. Bij veel patiënten zijn al op jonge leeftijd honderden tot duizenden adenomateuze poliepen (adenomen) in het colon en rectum aanwezig [Bussey 1975 [51](#), B low 1987 [41](#)].

Indien de aandoening onbehandeld blijft leidt dit in bijna 100% van de gevallen tot colorectaal carcinoom, gemiddeld op een leeftijd tussen 35 en 45 jaar. Deze patiënten hebben tevens een verhoogd risico op tumoren in andere organen.

Bij deze autosomaal dominant erfelijke aandoening is de *APC*-mutatie in ongeveer 70% van de gevallen via één van beide ouders over geërfd, in ongeveer 15-25% blijkt het om een 'de novo' mutatie te gaan. Bij ongeveer 20% van die de novo FAP patiënten is sprake van een *APC* mutatie in slechts een deel van de lichaamscellen (mozaïek) [Hes 2008, Aretz 2007 ⁹]. Bij 10-40% van alle patiënten met > 100 adenomen in het colon wordt bij mutatiediagnostiek geen mutatie in het *APC*-gen gevonden [Cruz-Correa 2003 ⁷⁸, Galliatsatos 2006 ¹¹⁵, Grover 2012 ⁵⁹³].

Attenuated familiale adenomateuze polyposis (AFAP)

Bij AFAP is er eveneens sprake van adenomateuze polyposis op basis van een kiembaanmutatie in het *APC*-gen, maar hierbij ontstaan minder adenomen (<100), en zij ontstaan op hogere leeftijd dan bij klassieke FAP [Burt 2004 ⁴⁹]. Bij deze patiënten bevindt de *APC*-mutatie zich veelal aan het 5' of 3' uiteinde van het gen. Overigens kan dit fenotype ook binnen families met klassieke FAP voorkomen en andersom.

MUTYH-geassocieerde polyposis (MAP)

MUTYH-geassocieerde polyposis (MAP), voor het eerst in 2002 beschreven, is een ziektebeeld waarvan het klinisch beeld op dat van AFAP lijkt. [Al Tassan 2002 ⁵⁹⁸, Sieber 2003 ²⁹⁹, Nielsen 2005 ²³⁶, Aretz 2006 ⁹]. Het *MUTYH*-gen is een 'base-excisie reparatie gen' dat verantwoordelijk is voor de herkenning en reparatie van oxidatieschade in (onder andere) het *APC*-gen [Chow 2004 ⁶⁰].

MAP erft autosomaal recessief over op basis van bi-allele mutaties in het *MUTYH*-gen. Twee founder mutaties, de p.Y179C en de p.G396D maken 70% van alle voorkomende mutaties in de westerse wereld uit. In Nederland is daarnaast nog een derde veel voorkomende foundermutatie, de p.P391L. De p.Y179C heeft in functioneel onderzoek een ernstiger effect op de glycosylase functie dan de p.G396D [Al Tassan 2002 ⁵⁹⁸] en p.Y179C homozygoten blijken ook een ernstiger fenotype te hebben dan p.G396D homozygoten met een jongere leeftijd van ontstaan voor CRC (46 versus 58 jaar). Vooral nog leiden deze uitkomsten niet tot andere screeningsadviezen [Analysis of MUTYH genotypes and colorectal phenotypes in patients With MUTYH-associated polyposis]. Personen met een mono-allel *MUTYH*-mutatie (dat wil zeggen één gemuteerd *MUTYH*-gen, dit komt voor bij ongeveer 1-2% van de bevolking) krijgen geen adenomateuze polyposis [Al Tassan 2002, Sampson 2003 ²⁸⁴, Sieber 2003 ²⁹⁹, Cleary 2009 ⁶⁰¹]. Deze patiënten hebben een licht verhoogd risico op colorectaal carcinoom (CRC) (odds ratio 1.1-1.2, verschillende meta analysis beschreven in *MUTYH* genereviews). Voor eerstegraads familieleden is er wel sprake van een hoger risico (odds ratio 2-3) [Jones 2009, Jenkins 2006, Win 2014 ⁶⁰²]. Maar ook voor deze familieleden is de leeftijd van diagnose en hoogte van het risico voornamelijk geen reden voor endoscopische surveillance.

Autosomaal dominante versus autosomaal recessieve overerving

In figuur 2 is een stamboom getekend van een familie met FAP, dat autosomaal dominant overerft. Figuur 3 toont een stamboom van een familie met MAP, dat autosomaal recessief overerft. Bij een patiënt met adenomateuze polyposis en een negatieve familieanamnese kan het om FAP, AFAP of MAP gaan. DNA-diagnostiek kan hier uitsluitsel geven.

Ook bij familiair voorkomen van adenomateuze polyposis is echter DNA-diagnostiek nodig voor een definitieve diagnose (A)FAP versus MAP.

Vormen van adenomateuze polyposis

Familiaire adenomateuze polyposis (FAP)

Familiaire adenomateuze polyposis (FAP) is een autosomaal dominant erfelijke aandoening. De aandoening heeft een incidentie van 1:6,850 tot 1:23,700 levendgeborenen [Bisgaard 1994, Bulow 1996 ⁴¹, Bjork 1999 ²⁹] en heeft een penetrantie van bijna 100% [Wennstrom 1974 ³⁴⁶]. FAP wordt veroorzaakt door een kiembaanmutatie in het adenomateuze polyposis coli (*APC*-) gen [Kinzler 1991 ¹⁸⁵]. In 1975 beschreef Bussey de aandoening FAP en hanteerde hierbij als klinisch criterium de aanwezigheid van meer dan 100 adenomen in het colon. De adenomen ontstaan geleidelijk en kunnen zich via de 'adenoma-carcinoma pathway' tot carcinoom ontwikkelen. Bij veel patiënten zijn al op jonge leeftijd honderden tot duizenden adenomateuze poliepen (adenomen) in het colon en rectum aanwezig [Bussey 1975 ⁵¹, Bulow 1987 ⁴¹]. Indien de aandoening onbehandeld blijft leidt dit in bijna 100% van de gevallen tot colorectaal carcinoom, gemiddeld op een leeftijd tussen 35 en 45 jaar. Deze patiënten hebben tevens een verhoogd risico op tumoren in andere organen.

Bij deze autosomaal dominant erfelijke aandoening is de *APC*-mutatie in ongeveer 70% van de gevallen via één van beide ouders over geërfd, in ongeveer 15-25% blijkt het om een 'de novo' mutatie te gaan. Bij

ongeveer 20% van die de novo FAP patiënten is sprake van een APC mutatie in slechts een deel van de lichaamscellen (mozaïek) [Hes 2008, Aretz 2007⁹]. Bij 10-40% van alle patiënten met > 100 adenomen in het colon wordt bij mutatiediagnostiek geen mutatie in het APC-gen gevonden [Cruz-Correa 2003⁷⁸, Galliatsatos 2006¹¹⁵, Grover 2012⁵⁹³].

Attenuated familiäre adenomateuze polyposis (AFAP)

Bij AFAP is er eveneens sprake van adenomateuze polyposis op basis van een kiembaanmutatie in het APC-gen, maar hierbij ontstaan minder adenomen (<100), en zij ontstaan op hogere leeftijd dan bij klassieke FAP [Burt 2004⁴⁹]. Bij deze patiënten bevindt de APC-mutatie zich veelal aan het 5' of 3' uiteinde van het gen. Overigens kan dit fenotype ook binnen families met klassieke FAP voorkomen en andersom.

MUTYH-geassocieerde polyposis (MAP)

MUTYH-geassocieerde polyposis (MAP), voor het eerst in 2002 beschreven, is een ziektebeeld waarvan het klinisch beeld op dat van AFAP lijkt. [Al Tassan 2002⁵⁹⁸, Sieber 2003²⁹⁹, Nielsen 2005²³⁶, Aretz 2006⁹]. Het MUTYH-gen is een 'base-excisie reparatie gen' dat verantwoordelijk is voor de herkenning en reparatie van oxidatieschade in (onder andere) het APC-gen [Chow 2004⁶⁰].

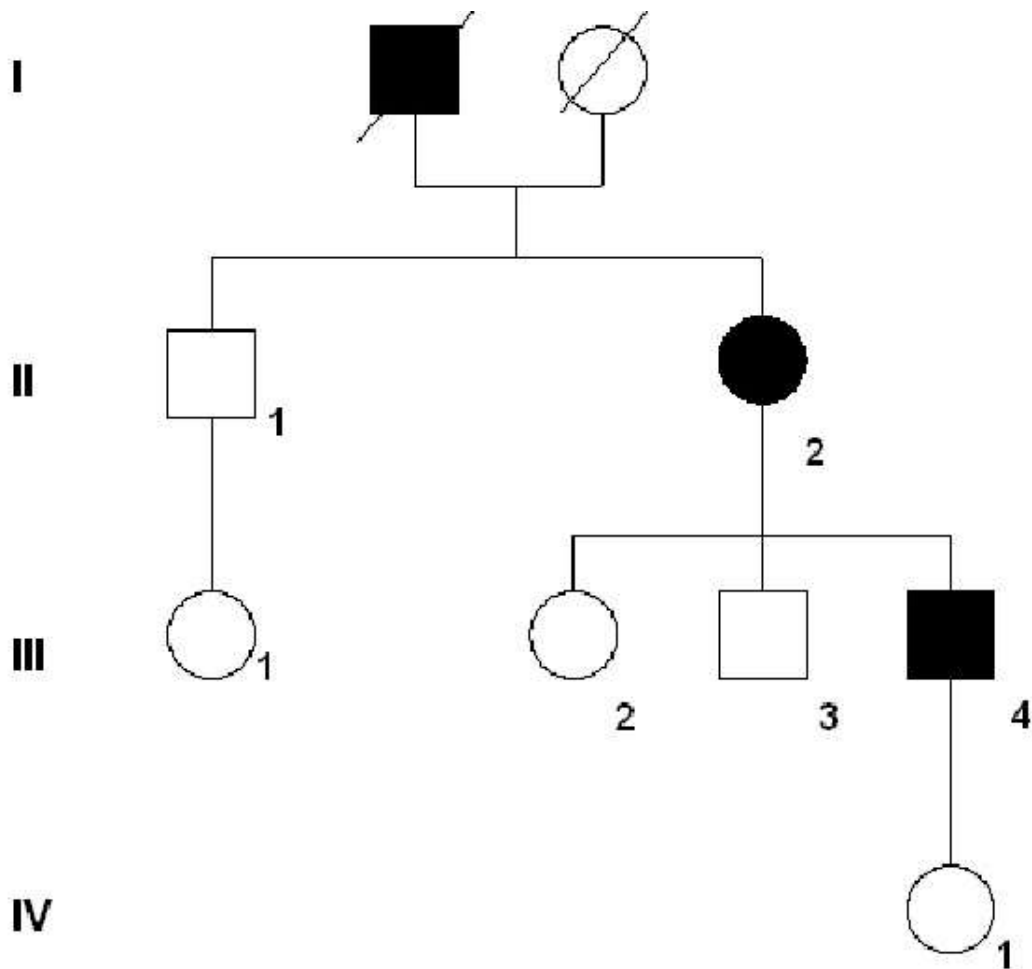
MAP erft autosomaal recessief over op basis van bi-allele mutaties in het MUTYH-gen. Twee founder mutaties, de p.Y179C en de p.G396D maken 70% van alle voorkomende mutaties in de westerse wereld uit. In Nederland is daarnaast nog een derde veel voorkomende founder mutatie, de p.P391L. De p.Y179C heeft in functioneel onderzoek een ernstiger effect op de glycosylase functie dan de p.G396D [Al Tassan 2002⁵⁹⁸] en p.Y179C homozygoten blijken ook een ernstiger fenotype te hebben dan p.G396D homozygoten met een jongere leeftijd van ontstaan voor CRC (46 versus 58 jaar). Vooral nog leiden deze uitkomsten niet tot andere screeningsadviezen [Analysis of MUTYH genotypes and colorectal phenotypes in patients With MUTYH-associated polyposis]. Personen met een mono-allele MUTYH-mutatie (dat wil zeggen één gemuteerd MUTYH-gen, dit komt voor bij ongeveer 1-2% van de bevolking) krijgen geen adenomateuze polyposis [Al Tassan 2002, Sampson 2003²⁸⁴, Sieber 2003²⁹⁹, Cleary 2009⁶⁰¹]. Deze patiënten hebben een licht verhoogd risico op colorectaal carcinoom (CRC) (odds ratio 1.1-1.2, verschillende meta analysis beschreven in MUTYH genereviews). Voor eerstegraads familieleden is er wel sprake van een hoger risico (odds ratio 2-3) [Jones 2009, Jenkins 2006, Win 2014⁶⁰²]. Maar ook voor deze familieleden is de leeftijd van diagnose en hoogte van het risico voornamelijk geen reden voor endoscopische surveillance.

Autosomaal dominante versus autosomaal recessieve overerving

In figuur 2 is een stamboom getekend van een familie met FAP, dat autosomaal dominant overerft. Figuur 3 toont een stamboom van een familie met MAP, dat autosomaal recessief overerft. Bij een patiënt met adenomateuze polyposis en een negatieve familieanamnese kan het om FAP, AFAP of MAP gaan. DNA-diagnostiek kan hier uitsluitsel geven.

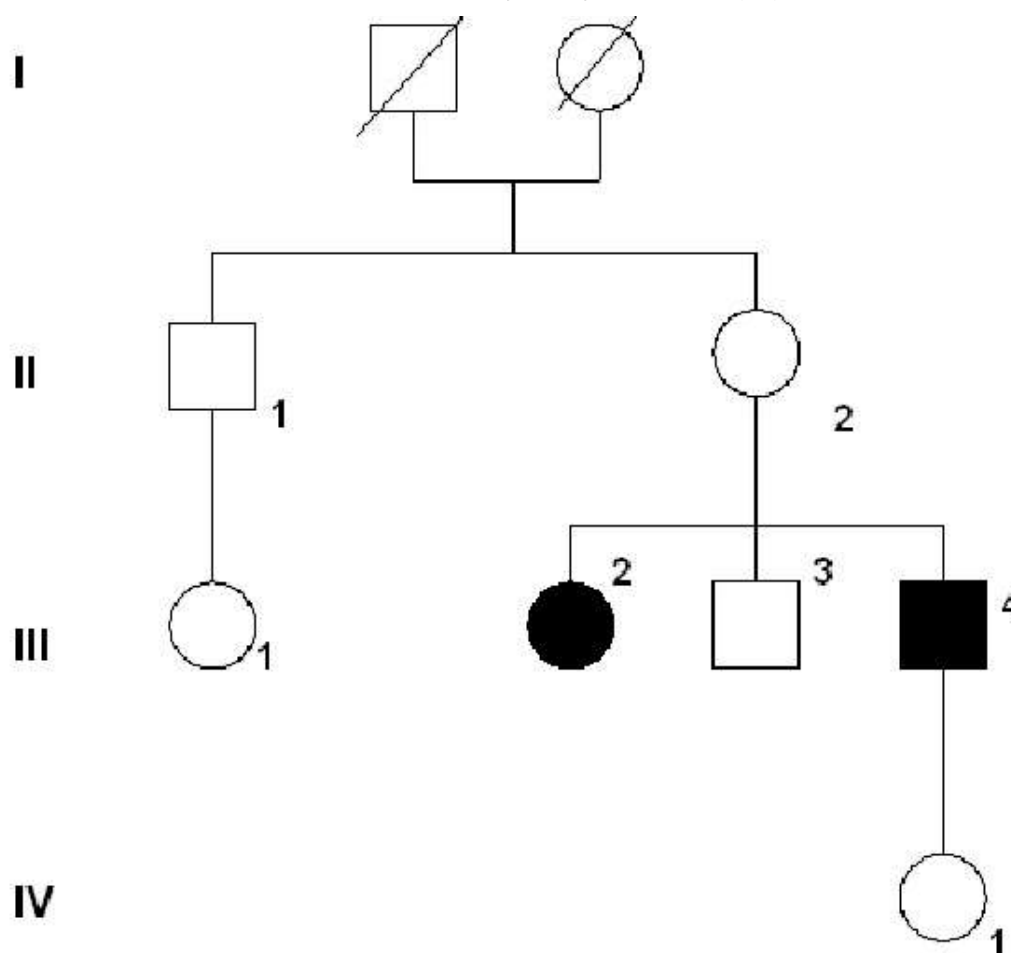
Ook bij familiair voorkomen van adenomateuze polyposis is echter DNA-diagnostiek nodig voor een definitieve diagnose (A)FAP versus MAP.

Figuur 1.



Stamboompatroon van een familie met FAP, passend bij autosomaal dominante overerving.

Figuur 2.



Stamboompatroon van een familie met MAP, passend bij autosomaal recessieve overerving.

Klinische kenmerken

1. Familiaire adenomateuze polyposis (FAP)

Colorectale polyposis

Bij klassieke FAP ontstaan er vanaf jonge leeftijd multiple adenomen in het colon en rectum: 50% van de FAP-patiënten heeft multiple adenomen op 15-jarige leeftijd en 95% op 35-jarige leeftijd. Bij deze aandoening is er geen versnelde adenoom-carcinoom sequentie (in tegenstelling tot bij het Lynch syndroom). Als er geen preventieve maatregelen worden genomen neemt het aantal adenomen geleidelijk toe tot duizenden en ontstaat er op gemiddeld 35- tot 45-jarige leeftijd een colorectaal carcinoom, in 70-80% van de gevallen linkszijdig gelokaliseerd [Bussey 1975 ⁵¹, B low 1987 ⁴¹]. Er is echter een grote variatie in het aantal adenomen binnen families met dezelfde APC-mutatie. Deze variabele expressie geldt ook voor de andere manifestaties van FAP.

Duodenale polyposis

Bij FAP komen frequent duodenale adenomen voor, met name rond de papil van Vater maar ook elders in het duodenum en soms in het jejunum. De prevalentie van duodenumadenomen bij FAP varieert van 33-92%, met een cumulatief risico van bijna 100% [Björk 2001 ²⁹, Groves 2002 ¹³¹, B low 2004 ⁴⁴]. Het lifetime cumulatief risico op duodenumcarcinoom is echter veel lager en wordt op ongeveer 5-10% geschat. De kans op duodenumcarcinoom wordt voorspeld door een aantal kenmerken van duodenale polyposis, zoals verkregen middels gastroduodenoscopie en uitgedrukt in de 'Spigelman classificatie' (zie hoofdstuk [duodenum](#)) [Spigelman 1989 ³⁰⁷, Björk 2001 ²⁹, Groves 2002 ¹³¹, B low 2004 ⁴⁴]. Het is hierbij belangrijk dat de papil, eventueel met zijwaarts kijkende endoscoop, in beeld wordt gebracht en apart beschreven wordt.

Maagpoliepen

Veel FAP-patiënten (26-61%) hebben multiple 'fundic gland' poliepen in de maag. Dit zijn eigenlijk geen poliepen maar cysteuze dilataties van klierbuizen [Crux-Correa 2003 ⁷⁸]. Het betreft een benigne

aandoening; er zijn tot op heden slechts enkele FAP-patiënten met een proximale maagcarcinoom beschreven. Daarentegen lijken de adenoompoliepen die FAP-patiënten ook frequenter krijgen dan de algemene bevolking en die meestal gelokaliseerd zijn in het maagantrium wel een verhoogde kans op maligne ontanding te hebben [Iida 1988 [159](#), Offerhaus 1992 [245](#)].

Extra-intestinale aandoeningen

Bij FAP komen ook verschillende extra-intestinale aandoeningen in verhoogde frequentie voor, waarvan de desmoïdtumoren het meest frequent en ernstig zijn. Naar schatting krijgt 15% van de FAP-patiënten één of meerdere desmoïdtumoren. Deze complicatie is naast het duodenumcarcinoom de belangrijkste doodsoorzaak bij FAP [Arvanitis 1990 [12](#)]. Voorts komen osteomen, epidermoid cysten, bijnier adenomen en tevens malingiteiten van schildklier, pancreas, hersenen (astrocytomen, medulloblastoma) en galwegen voor en kan op kinderleeftijd (meestal <2.5 jaar) hepatoblastoom optreden.

Een onschuldige bevinding is congenitale hypertrofie van het retina pigment epitheel (CHRPE) die bij 60-90% van de patiënten met FAP wordt aangetroffen. Indien CHRPE bilateraal aanwezig is kan dit als een, overigens weinig sensitieve, maar zeer specifieke marker voor FAP gebruikt worden (95-100% specificiteit) [Tourino 2004 [321](#)]. Sinds de ontdekking van het APC-gen is er in de diagnostiek van FAP voor deze manifestatie echter weinig plaats meer. Maar mogelijk nog wel in de families met polyposis waarbij geen mutatie in het APC-gen wordt gevonden.

2. Attenuated familiale adenomateuze polyposis (AFAP)

De aandoening is een mild fenotype van FAP waarbij eveneens sprake is van adenomateuze polyposis, maar met uiteindelijk in totaal < 100 adenomen [Burt 2004 [49](#), Hernegger 2002 [148](#), Sieber 2006 [298](#)]. Er is evenwel ook bij AFAP een hoge kans op colorectaal carcinoom. De gemiddelde leeftijd waarop de adenomen bij AFAP gediagnosticeerd worden is 44 jaar, voor colorectaal carcinoom is deze 56 jaar [Hernegger 2002 [148](#)]. In een Nederlandse studie van klinische AFAP patiënten werd vastgesteld dat ongeveer 8% van de polyposis families een AFAP beeld hebben. Bij ongeveer 1/3 van deze families is een APC mutatie vastgesteld, in deze families was de gemiddelde leeftijd van darmkanker 54 jaar. Bij een derde van de Nederlandse AFAP families is sprake van een MUTYH mutatie en bij een derde is nog geen genetische oorzaak bekend [Nielsen 2007 [606](#)]. In een cohort van 120 AFAP-patiënten met een aangetoonde APC-mutatie had bijna de helft (57 patiënten) minder dan 20 adenomen [Burt 2004 [49](#)]. De adenomen ontstaan op hogere leeftijd dan bij klassieke FAP (gemiddeld 10 -15 jaar later) en zijn voornamelijk rechtszijdig gelokaliseerd; het rectum is relatief vaak gespaard. Niet bij alle patiënten ontstaat uiteindelijk een carcinoom. Het cumulatieve risico op colorectaal carcinoom op 80-jarige leeftijd is geschat op ongeveer 70%. Ook komen duodenumpoliepen en -carcinomen en extraintestinale manifestaties zoals bijvoorbeeld osteomen voor, maar minder frequent en op hogere leeftijd dan bij klassieke FAP [Burt 2004 [49](#)].

3. MUTYH-geassocieerde polyposis (MAP)

Patiënten hebben meestal 10 tot een paar honderd adenomen in het colon, maar bijna nooit duizenden zoals bij klassieke FAP [Chow 2004 [60](#), Giardiello 2001 [121](#), Burt 2004 [49](#), Hernegger 2002 [148](#), Sieber 2006 [298](#), Sieber 2003 [299](#), Aretz 2006 [9](#), Wang 2004 [339](#), Nielsen 2005 [237](#)]. Ook worden frequent hyperplastische poliepen bij MAP gezien [Boparai [501](#)]. De diagnose polyposis wordt op gemiddeld ongeveer 48-jarige leeftijd gesteld. In ongeveer 60% van MAP patiënten blijkt ten tijde van de diagnose ook sprake van een colorectaal carcinoom [Sieber 2003 [299](#), Sampson 2003 [284](#), Nielsen 2005]. Dit wordt waarschijnlijk verklaard door het feit dat er meestal sprake is van een negatieve familie anamnese vanwege de recessieve overerving en colonscreening pas laat wordt gestart. Ook kan meespelen dat adenomen bij MAP mogelijk, net als bij Lynch, een versnelde progressie naar carcinomen vertonen [Nieuwenhuis 2012, Gut 2012]. Uit populatiestudies blijkt dat MAP verantwoordelijk is voor 0.4% van alle darmkankers, en tot 1-2% van de familiale en vroeg ontstane darmkankers. Opmerkelijk is dat van de MAP patiënten die zijn ontdekt in populatie darmkanker studies de helft geen of slechts enkele poliepen had [Wang 2004 [339](#), Balaguer 2007, Farrington 2005, Fleischmann 2004 [616](#), Avezzu 2008 [618](#), Van Puijenbroek 2008 [609](#), Cleary 2009 [601](#), Lubbe 2009, Nielsen 2011 [604](#)]. De histologie van MAP carcinomen vertoont gelijkenis met die van Lynch en MSI-high tumoren, namelijk een vaker proximale ligging in de darm, vaker meer dan één tumor, vaker een mucineus type en een toegenomen infiltratie van lymfocyten in de tumor [Nielsen 2009]. Het hoge aantal tumor infiltrerende lymfocyten wijst op een verhoogde immuunrespons, dit is mogelijk ook de verklaring voor de vondst dat personen met een colorectaal carcinoom bij MAP een betere overleving hebben dan sporadische gevallen net als eerder bij Lynch en MSI-high carcinomen werd aangetoond [Nielsen JNCI]. MAP carcinomen zijn echter slechts in een minderheid van de gevallen microsatelliet instabiel [Nielsen 2010 [604](#)], de activatie van het immuunsysteem heeft dus een andere achtergrond dan bij Lynch syndroom in principe. Kenmerkend voor MUTYH carcinomen is verder een

bepaalde KRAS hotspot mutation (c.34G>T in codon 12), aanwezig in 64% van alle MAP colon carcinomen. Deze mutatie wordt slechts in een minderheid van sporadische darmkankers aangetoond. Om die reden moet MAP sterk worden overwogen als deze mutatie wordt aangetoond [Puijtenbroek 2008 ⁶⁰⁹]. Ook duodenale en extraintestinale manifestaties komen voor bij MAP, beide in een lagere frequentie en op hogere leeftijd dan bij FAP. In een grote Europese studie van 276 MAP patiënten werd aangetoond dat de prevalentie van duodenale polyposis bij MAP 17% was en de cumulatieve kans op duodenaal carcinoom 4% is, dat laatste is dus vergelijkbaar met APC geassocieerde polyposis. In deze studie werd ook een significant verhoogde incidentie aangetoond voor ovarium, blaas en huidkanker (SIR 5.7, SIR 7.2 and SIR2.8). De leeftijden van diagnose geven nu echter geen reden voor screening hierop. Talgkliertumoren, voorheen zeer sterk geassocieerd met Lynch syndroom, waren ook aanwezig in 2% van MAP patiënten. Tenslotte werd een significant verhoogde incidentie van borstkanker gevonden in de studie van Vogt et al (SIR 3.0; 95%CI 1.5-5.3), maar dit was alleen significant als het aantal borstkankers in plaats van het aantal aangedane vrouwen werd gewogen. De leeftijd van ontstaan gaf vooralsnog geen reden tot screeningsadviezen. Tegen een relatie tussen MUTYH en borstkanker pleit dat in twee grote case-control studies met in totaal meer dan 5000 borstkanker patiënten niet meer mono- of biallelische MUTYH mutatie dragers werden aangetoond dan in de controles [Zhang 2006 ⁶¹⁰, Beiner 2009 ⁶¹¹]. MAP is een autosomaal recessief ziektebeeld. De aandoening uit zich daarom meestal in een enkele generatie (bij broers en zusters) (bij uitzondering in opeenvolgende generaties, bij een mogelijkheid als de partner van de patiënt gezonde mutatie drager is, zogenaamde pseudodominantie). Ook is de familieanamnese vaak negatief voor colorectaal carcinoom en adenomen en lijkt de aandoening dus sporadisch voor te komen.

4. Patiënten met ≥ 10 colorectale adenomen zonder detecteerbare APC- of MUTYH-mutatie: adenomateuze polyposis e.c.i.

Patiënten die voldoen aan de criteria voor verwijzing naar de klinisch geneticus op basis van aantal adenomen, dat wil zeggen 60 jaar met > 10 colorectale adenomen en patiënten 70 jaar met 20 adenomen zonder detecteerbare APC- of MUTYH-mutaties kunnen FAP, AFAP, MAP of multipole sporadische adenomen hebben. Verder moet nog worden opgemerkt dat een aantal andere erfelijke tumorsyndromen met multipole intestinale adenomen (naast allerlei extra-intestinale manifestaties) gepaard kunnen gaan zoals bijvoorbeeld constitutioneel mismatch repair deficiency syndroom. De variatie in aantallen adenomen en leeftijd van diagnose in deze patiëntengroep is groot. Er zijn geen bruikbare gegevens in de literatuur over de diagnosestelling en/of behandeling van deze patiëntengroep. Intensievere follow-up is gewenst naarmate de leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld lager is. Adviezen aangaande de surveillance van patiënten en eerstegraads familieleden worden beschreven in hoofdstuk [Adenomateuze polyposis zonder APC of MUTYH mutatie](#).

Samenvatting: diagnostische kenmerken van polyposis

De fenotypische presentaties van FAP, AFAP en MAP overlappen elkaar: patiënten hebben meestal > 10-20 adenomen. In geval van klassieke FAP ontstaan deze adenomen op jonge leeftijd en worden het er uiteindelijk duizenden, terwijl bij AFAP en MAP de leeftijd waarop deze adenomen ontstaan hoger ligt en het aantal vaak veel kleiner (< 100) blijft.

In onderstaande tabel worden typische kenmerken van adenomateuze polyposis in vergelijking met sporadische adenomen in het colon weergegeven.

Tabel 1. Diagnostische kenmerken van verschillende vormen van adenomateuze polyposis in vergelijking met sporadische adenomen in het colon of rectum.

	adenomen < 10	adenomen 10-100	adenomen ≥ 100	leeftijd van diagnose	mutatie in	Overerving erfelijkheid
FAP	-	±	+	10-40 jr	APC-gen	Autosomaal dominant
AFAP	-	+	±	20-50 jr	APC-gen	Autosomaal dominant
MAP	±	+	±	20-60 jr	MUTYH	Autosomaal recessief
Sporadische adenomen	+	±	-	> 50 jr	-	-

Verwijscriteria

Ten aanzien van verwijscriteria, leeftijd en frequentie van screening en surveillance is geen prospectief onderzoek verricht. Adviezen hierover zijn grotendeels afgeleid van bovenstaande diagnostische criteria en

van internationale richtlijnen. Zie hiervoor hoofdstuk [Patiënt met poliepen](#).

Conclusies:

Familiaire adenomateuze polyposis (FAP) is een autosomaal dominant erfelijk ziektebeeld waarbij op jonge leeftijd multipiele (≥ 100) adenomen in het colon en rectum ontstaan. Deze patiënten hebben naast een vrijwel 100% risico op colorectaal carcinoom een verhoogd risico op duodenumcarcinoom, desmoïdtumoren en andere extra-intestinale aandoeningen. Bij 80-90% van deze patiënten is sprake van een aantoonbare pathogene mutatie in het *APC*-gen, bij 10-20% van de patiënten kan geen mutatie worden gevonden.

Niveau 4: D Cruz-Correa 2003 [78](#), Gallatsatos 2006 [115](#)

Attenuated FAP (AFAP) is een fenotypisch milde vorm van FAP waarbij zowel de leeftijd waarop adenomen ontstaan hoger en het aantal adenomen lager ligt (< 100) dan bij FAP.

Niveau 3: C Burt 2004 [49](#), Hernegger 2002 [148](#), Sieber 2006 [299](#)

MUTYH geassocieerde polyposis (MAP) is een autosomaal recessief erfelijk ziektebeeld dat fenotypisch lijkt op AFAP en dat wordt veroorzaakt door bi-allele pathogene mutaties in het *MUTYH*-gen. Personen met een mono-allele mutatie (dat wil zeggen één gemuteerd *MUTYH*-gen) krijgen geen adenomateuze polyposis.

Niveau 4: D Chow 2004 [60](#)

Indien in een familie een pathogene mutatie in het *APC*-gen bekend is of bi-allele pathogene mutaties in het *MUTYH*-gen gevonden zijn, geeft mutatie-analyse bij de overige familieleden definitief uitsluitel over het risico op de aandoening voor deze familieleden.

Niveau 4: D Giardiello 2001 [121](#), Chow 2004 [60](#)

Bij een patiënt met tientallen colorectale adenomen is de diagnose AFAP of MAP waarschijnlijk, maar niet altijd met behulp van genetisch onderzoek vast te stellen.

Niveau 4: D Gallatsatos 2006 [115](#)

Indien er in een familie een persoon met ≥ 100 colorectale adenomen zonder pathogene mutatie in *APC* of *MUTYH* bekend is, worden alle eerstegraads familieleden als risicodragers beschouwd.

Niveau 4: D Giardiello 2001 [121](#)

Voor een persoon met 10-100 adenomen in het colon waarbij bij mutatieanalyse geen pathogene mutatie in het *APC*- of *MUTYH*-gen gevonden wordt ('adenomateuze polyposis e.c.i'), zijn ten aanzien van surveillance en behandeling geen eenduidige adviezen in de literatuur aanwezig. Adviezen worden gegeven in hoofdstuk 6.4.3. Adenomateuze polyposis zonder *APC* of *MUTYH* mutatie.

Niveau 4: D mening werkgroepleden

Indien bij een persoon een pathogene mutatie in het *APC*-gen is gevonden of bi-allele pathogene mutaties in het *MUTYH*-gen zijn vastgesteld, dient endoscopische surveillance verricht te worden zodat tijdig een behandeling kan worden gestart.

Niveau 4: D Giardiello 2001 [121](#), Chow 2004 [60](#)

Overwegingen:

Diagnostiek bij familieleden

In principe worden alle eerstegraads familieleden van een patiënt met 'adenomateuze polyposis e.c.i' als risicodragers beschouwd en wordt endoscopische surveillance geadviseerd. Op welke leeftijd deze dient aan te vangen en of surveillance middels sigmoidoscopie of coloscopie moet geschieden is afhankelijk van het fenotype bij de index-persoon. Alle eerstegraads familieleden van patiënten met ≥ 100 adenomen zonder bekende pathogene mutatie moeten regelmatig ter diagnostiek een sigmoidoscopie of coloscopie ondergaan. Naarmate de leeftijd van deze personen hoger wordt en er nog geen multipiele adenomen zijn aangetroffen wordt de kans dat deze persoon een predispositie heeft voor adenomateuze polyposis kleiner. Daarom kan de frequentie van de diagnostische endoscopieën boven de leeftijd van 50 jaar, als arbitraire leeftijdsgrens, verlaagd of uiteindelijk zelfs gestaakt worden.

In de overweging dat alle eerstegraads familieleden van patiënten met >100 adenomen zonder bekende

pathogene mutatie moeten worden onderzocht, moet tevens mee worden gewogen of de betreffende patiënt solitair in een familie voorkomt of dat de familiestamboom wijst op een klassieke polyposis met autosomaal dominante overerving. In het eerste geval zouden in ieder geval de kinderen in aanmerking komen voor regelmatige endoscopische controle maar de ouders, broers en zusters mogelijk voor endoscopie met een lagere frequentie of zelfs voor eenmalige endoscopie. Als op hogere leeftijd, (arbitrair) boven de 50 jaar, nog geen adenomen worden aangetroffen is predispositie voor adenomateuze polyposis zeer onwaarschijnlijk.

Extra-intestinale verschijnselen

Bij een patiënt met 10 -100 adenomen is de diagnose AFAP of MAP waarschijnlijk, maar niet altijd met behulp van genetisch onderzoek vast te stellen. Indien er aanvullende fenotypische kenmerken aanwezig zijn, bijvoorbeeld duodenumadenomen of multipele zogenaamde 'fundic gland' poliepen (cystische dilataties van het maagepitheel), maakt dit de diagnose AFAP of MAP waarschijnlijker.

Aantal adenomen

Het staat ter discussie of er leeftijdsgrenzen voor verwijzing moet worden gesteld, in combinatie met een bepaald cumulatief aantal poliepen. Dit lijkt ree el maar er is geen bewijs voor een dergelijke strategie. Arbitrair wordt in deze richtlijn gekozen voor een leeftijd < 60 jaar met > 10 adenomen en > 60 jaar met 20 adenomen. Bij 5-10% van de patiënten met 10 - 100 adenomateuze poliepen wordt een homozygote of compound heterozygote (bi-allele) MUTYH-mutatie gevonden [Grover 2012 [593](#)]. Er zijn geen gegevens te vinden of de diagnose adenomateuze polyposis het best kan worden vastgesteld aan de hand van het cumulatief aantal adenomen of van het aantal adenomen gevonden tijdens één coloscopie. Aangezien verschillende intervallen tussen endoscopieën tot verschillende aantallen adenomen bij surveillance zal leiden, wordt in deze richtlijn arbitrair voor een cumulatief aantal adenomen gekozen.

Chromo-endoscopie (het via de endoscoop appliceren van kleurstof op de darmmucosa) zou de nauwkeurigheid van een surveillance-endoscopie kunnen verhogen, doordat kleine en vlakke adenomen beter zichtbaar worden [Kiesslich 2001 [183](#), Brooker 2002 [38](#)].

MAP versus AFAP

Er worden door de verschillende experts andere adviezen voor de beginleeftijd en de frequentie van endoscopische surveillance bij MAP-patiënten gegeven. Ook al zijn er enige fenotypische verschillen tussen AFAP en MAP, dan nog lijkt het logisch en het meest praktisch om de surveillance-adviezen voor beide aandoeningen vooralsnog hetzelfde te houden.

POLE en POLD1 geassocieerde darmkanker en adenomateuze polyposis

Recent werd een ziektebeeld beschreven van multipele (enkelen tot vele tientallen) adenomateuze colorectale poliepen en darmkanker op relatief jonge leeftijd, waarbij kiemlijnmutaties in *POLE* of *POLD1* werden aangetoond, inclusief *de novo* gevallen. Kiemlijnmutaties in *POLD1* lijken ook geassocieerd met endometriumcarcinoom. De ziektefrequentie is vooralsnog onduidelijk. [Palles 2013 [595](#), Valle 2014 [596](#)].

Centralisatie

Een nationale registratie voor polyposis patiënten leidde tot een significante afname van voorkomen van CRC in deze patiëntengroep [B low 2003 [43](#)]. Of gespecialiseerde, multidisciplinaire zorg tot een betere overleving van FAP-patiënten leidt is niet prospectief onderzocht maar is wel aannemelijk. Aangezien de counseling en behandeling van patiënten met adenomateuze polyposis complex is en hierbij diverse disciplines (onder andere MDL-arts, chirurg, kinderarts, klinisch geneticus en medisch oncoloog) betrokken zijn, is het van belang deze zorg in gespecialiseerde centra te laten plaatsvinden. Op deze wijze zal de beste klinische zorg kunnen worden geboden, verkregen expertise worden onderhouden en kan wetenschappelijk onderzoek in het belang van deze patiënten worden verricht.