

# Örökletes vesetumor-szindrómák

## *Patológiai és genetikai áttekintés*

Sánta Fanni<sup>1</sup> ■ Semjén Dávid dr.<sup>2</sup> ■ Kuthi Levente dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Szeged

<sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar és Klinikai Központ, Patológiai Intézet, Pécs

*Az Orvosi Hetilap alapítója, Markusovszky Lajos halálának 130. évében a Szerkesztőség felkérésére készített tanulmány.*

A vesedaganatok egy része örökletes tumorszindrómákhoz társultan alakul ki. Ezek klinikai megjelenése változatos, és előfordulhat, hogy a vesedaganat a betegség első manifesztációja, ezért fontos, hogy a patológusok tisztában legyenek azokkal a makroszkópos jelekkel és szöveti elváltozásokkal, amelyek alapján a tumorszindróma lehetősége felvethető. Ebben a közleményben összefoglaljuk és szemléltetjük a kialakuló vesedaganatok jellemzőit, a genetikai hátteret és az extrarenális eltéréseket a következő kórképekben: Von Hippel–Lindau-szindróma, örökletes papillaris vesesejtes carcinoma szindróma, örökletes leiomyomatosis és vesesejtes carcinoma szindróma, Birt–Hogg–Dubé-szindróma, sclerosis tuberosa, örökletes paraganglioma/phaeochromocytoma szindróma, illetve *BAP1*-tumorszindróma. A dolgozat végén tárgyaljuk azokat a tumorszindrómákat, amelyekben fokozott a Wilms-tumor kialakulásának kockázata. Az ilyen betegek ellátása holisztikus szemléletet és multidiszciplináris megközelítést igényel, ezért munkánk célja, hogy felhívjuk a vesetumorok ellátásában részt vevő kollégák figyelmét ezekre a ritka, ugyanakkor élethosszig tartó ellátást igénylő betegségekre.

Orv Hetil. 2023; 164(10): 363–375.

**Kulcsszavak:** vesetumor, Von Hippel–Lindau-szindróma, Birt–Hogg–Dubé-szindróma, vesesejtes carcinoma

## Hereditary renal tumor syndromes

### *A pathological and genetic summary*

Kidney tumors may develop in association with hereditary tumor syndromes. The clinical presentation of these disorders is various, and in some cases, the renal tumor is the first manifestation of the syndrome. Thus, pathologists need to be aware of the gross and histological signs that may suggest the possibility of a tumor syndrome. In this paper, we summarize and illustrate the characteristics of kidney tumors, genetic background along with the extrarenal manifestations in the following diseases: Von Hippel–Lindau syndrome, hereditary papillary renal cell carcinoma syndrome, hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome, Birt–Hogg–Dubé syndrome, tuberous sclerosis, hereditary paraganglioma and pheochromocytoma syndrome, and inherited *BAP1* tumor syndrome. At the end of the manuscript, we discuss the tumor syndromes with increased risk of Wilms tumors. Such patients require a holistic approach and multidisciplinary care. Our work aims to make those involved in the diagnosis and treatment of kidney tumors aware of these rare diseases that require life-long surveillance.

**Keywords:** kidney tumor, Von Hippel–Lindau syndrome, Birt–Hogg–Dubé syndrome, renal cell carcinoma

Sánta F, Semjén D, Kuthi L. [Hereditary renal tumor syndromes. A pathological and genetic summary]. Orv Hetil. 2023; 164(10): 363–375.

(Beérkezett: 2022. december 19.; elfogadva: 2023. január 17.)

### Rövidítések

2SC = S-(2-szukcinil)-cisztein; *BAP1* = BRCA-hoz társult protein-1 tumorsuppresszor gén; BRCA = (breast cancer gene) emlőrákra hajlamosító gén; CD = (cluster of differentiation)

differenciációs klaszter; CDC73 = (cell division cycle 73) sejtosztódási ciklus-73; CDKN1C = (cyclin-dependent kinase inhibitor 1C) ciklindependenskináz-inhibitor-1C; DNS = deoxiribonukleinsav; EPO = eritropoetin; FH = fumarát-hidratáz;

FLCN = (folliculin) follikulin; GLUT1 = glükóztranszporter-1; HIF = hypoxia indukálta faktor; IGF2 = (insulin-like growth factor 2) inzulinszerű növekedési faktor-2; INI1 = integráz interaktor 1; MET = mesenchymalis-epithelialis tranzíciós faktor; mTOR = (mammalian target of rapamycin) a rapamicin célpontja emlősejtekben; OCT3/4 = oktamerköltő transzkripció faktor-3/4; PAX = paired box; PBRM1 = polibromo-1; PTEN = (phosphatase and tensin homolog) foszfátáz- és tenzinhomológ; RNS = ribonukleinsav; SDH = szukcinát-dehidrogenáz; SMA = simaizomaktin; TGFβ = (transforming growth factor beta) transzformáló növekedési faktor-béta; TSC = (tuberous sclerosis complex) sclerosis tuberosa komplex; VEGF = (vascular endothelial growth factor) vascularis endothelialis növekedési faktor; VHL = Von Hippel-Lindau; WAGR = (Wilms tumor, aniridia, genitourinary malformations and a range of mental disabilities) Wilms-tumor, aniridia, genitális anomália, mentális retardáció; WT1 = Wilms-tumor-1-gén

A vesedaganatok kb. 3–5%-a öröklött tumorszindróma talaján alakul ki, jóllehet a konzekvens genetikai vizsgálatok hiánya miatt a pontos gyakoriság nem ismert, és a szindrómához kötött vesetumороk száma valószínűleg nagyobb [1]. Az irodalom 10 olyan tumorszindrómát

ismer, amely emeli a vesedaganatok rizikóját, és ezek hátterében 14 gén eltérése észlelhető (1. táblázat) [1, 2]. Ezen gének érintettsége megfigyelhető a sporadikus vesetumороkban is. A daganatszindróma talaján kialakult vesetumороk általában fiatal életkorban alakulnak ki, gyakran többgócúak és kétoldaliak, továbbá más szervrendszerekben is megfigyelhetők daganatok vagy egyéb, nem tumoros eltérések [1, 2]. Az egyes betegségekben a vesetumороk más-más gyakorisággal jelennek meg, továbbá ezek a kórlefolyás szempontjából is eltérnek. Hangsúlyozandó két dolog. Először is, ha tumorszindróma gyanúja merül fel, klinikai genetikai bevonása megkerülhetetlen. A csírasejtes genetikai vizsgálatok eredményét neki kell interpretálnia, továbbá el kell kezdenie a családtagok vizsgálatát is, illetve gyermekvállalás előtt genetikai tanácsadásra is sor kerülhet. Másodszor pedig az ilyen beteget élethosszig tartó utánkövetés alá kell helyezni. Ebben az összefoglalóban bemutatjuk a vesetumороkat előidéző daganatszindrómák patológiai és genetikai jellemzőit azért, hogy jobban megismertessük ezeket a patológus- és onkológusközösséggel, és ezáltal segítsük az ilyen betegek felismerését és megfelelő ellátását.

1. táblázat | Daganatszindrómák, amelyek vesetumороkkal társulnak. A sarlósejtes vérszegénység kivételével az összes betegség autoszomális domináns módon öröklődik

Szindróma	Kromoszóma-régió	Gén(ek)	A vesetumor szövettani típusa	Extrarenalis eltérések
Von Hippel-Lindau	3p25	VHL	Világossejtes carcinoma	Központi idegrendszeri és retinalis haemangioblastoma, hasnyálmirigycysta, serosus cystadenoma és neuroendokrin tumor, phaeochromocytoma, endolymphatic sac tumor, mellékhere-cystadenoma
Örökletes papillaris vesesejtes carcinoma	7q31	MET	Papillaris carcinoma	Nincs
Örökletes leiomyomatosis és vesesejtes carcinoma	1q42	FH	Fumarát-hidratáz-deficiens carcinoma	Bőr- és uterusleiomyoma
Birt-Hogg-Dubé	17p11	FLCN	Chromophob carcinoma, Hibrid oncocyttás-chromophob tumor, Oncocytoma	Fibrofolliculoma, tüdőcysta, spontán légmell
Sclerosis tuberosa	9q34 16p13	TSC1 TSC2	Angiomyolipoma, Világossejtes carcinoma	Angiomyofibroma és egyéb bőrelváltozások, agyi corticalis tuber, subependymalis óriássejtes astrocytoma, pulmonalis lymphangioliomyomatosis
Örökletes paraganglioma/phaeochromocytoma	5p15 1p36 1q23 11q23	SDHA SDHB SDHC SDHD	Szukcinát-dehidrogenáz-deficiens carcinoma	Paraganglioma, phaeochromocytoma, gastrointestinalis stromalis tumor
BAP1-tumorszindróma	3p21	BAP1	Világossejtes carcinoma	Bőr- és uvealis melanoma, mesothelioma
Cowden	10q22	PTEN	Papillaris carcinoma, Chromophob carcinoma	Bőrelváltozások, emlő-, pajzsmirigy-, endometriumcarcinoma
Hyperparathyreosis-állkapocstumor szindróma	1q31	CDC73	Világossejtes carcinoma, Wilms-tumor	Hyperparathyreosis, mellékpajzsmirigy-daganat, mandibula- és maxillafibroma
Sarlósejtes vérszegénység	11p15	HBB	Medullaris carcinoma	Lépfarktus, vérvizelés, húgyúti infekció, hirtelen halál

BAP1 = BRCA-hoz (emlőrákja hajlamosító génhez) társult protein-1 tumorszuppresszor gén; CDC73 = sejtosztódási ciklus-73; FH = fumarát-hidratáz; FLCN = follikulin; HBB = hemoglobin béta-alegysége; MET = mesenchymalis-epithelialis tranzíciós faktor; PTEN = foszfátáz- és tenzinhomológ; SDH = szukcinát-dehidrogenáz; TSC = sclerosis tuberosa komplex; VHL = Von Hippel-Lindau

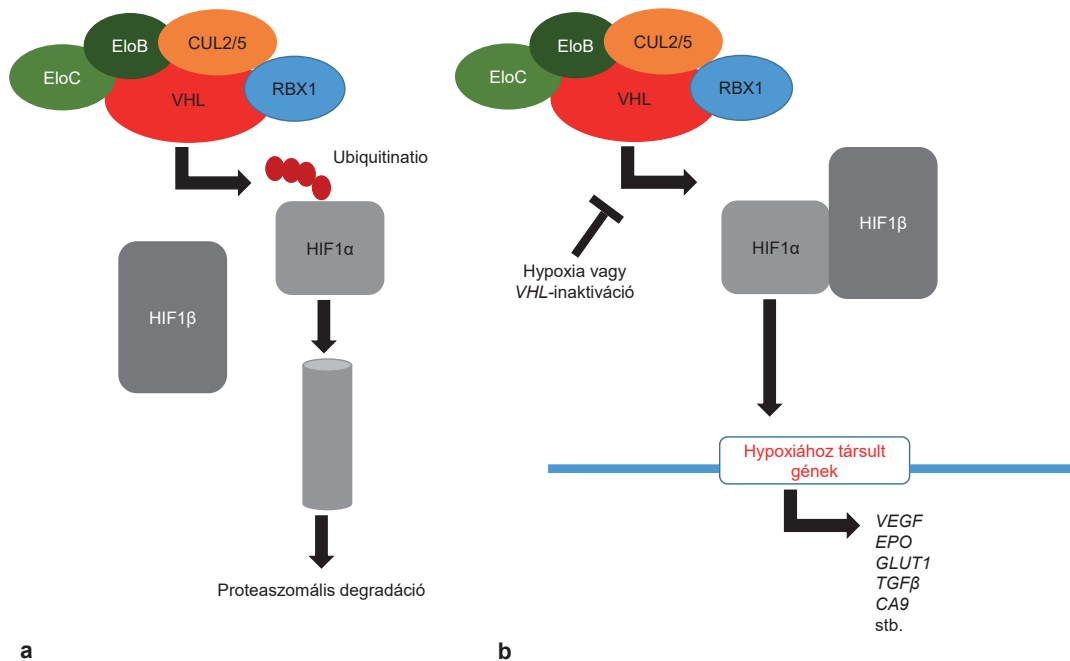
## Von Hippel–Lindau-szindróma

A Von Hippel–Lindau-szindróma (VHL) autoszomális domináns öröklődésű betegség, amely a 3p25.3-kromoszómaregióban elhelyezkedő *VHL* tumorszuppresszor gén csírasejtes mutációja következtében alakul ki [3]. Ennek kimutatásához *VHL*-szekvenálás szükséges, amely történhet perifériás vérből vagy szájnyalvákahártya-kenetből [4]. Az érintett egyének egy hibás *VHL*-kópiával jönnek a világra, majd a másik allél is inaktiválódik. Ez a legtöbbször epigenetikai módosulás vagy deletio miatt, ritkábban második mutáció miatt jön létre. A VHL előfordulási gyakorisága durván 1/36 000 [5]. A betegségre jellemző a korai manifesztáció, az érintett egyéneknél a tumorok átlagosan 26 éves korukban kezdenek kialakulni, és az esetek 80%-ában a betegség 18 és 30 éves kor között manifesztálódni kezd. Fiziológiásan a VHL-protein a VHL–elongin-C komplex része, amely a hypoxia indukálta faktor-1-hez (HIF1) kapcsolódik. A kapcsolat hatására a VHL-fehérje ubiquitinációja következik be, majd a következő lépésben a fehérjét a proteaszóma degradálja (1. ábra) [5]. Ha hypoxia áll fenn, vagy a *VHL* genetikai okok miatt funkcióképtelen, akkor a HIF1 $\alpha$  a HIF1 $\beta$ -vel heterodimert formát vesz fel, és a sejtmagba helyeződik, ahol transzkripciós faktorként hatva aktiválja a hypoxiához társult géneket [6, 7]. Ezek közé tartoznak többek között a *GLUT1*, *VEGF*, *TGF $\beta$*  és *EPO* gének. Összességében ezen gének aktiválódása fokozza a sejt túlélését, metabolizmusát, proliferációját, továbbá angiogenezist idéz elő, és csökkenti az apoptózist is [8]. A be-

tegségre jellemző elváltozásokat a 1. táblázatban foglaltuk össze. A továbbiakban a patológiailag fontos entitásokat emeljük ki. A phaeochromocytoma megjelenése alapján a betegség 1-es és 2-es típusra osztható. Az előbbiben nem alakul ki phaeochromocytoma, az utóbbi pedig három további alcsoportra bontható. A 2a típusban phaeochromocytoma és haemangioblastoma alakul ki veserák nélkül. A 2b típusban mind a három említett tumortípus jelen van, viszont a 2c típusban csak phaeochromocytoma jön létre [9].

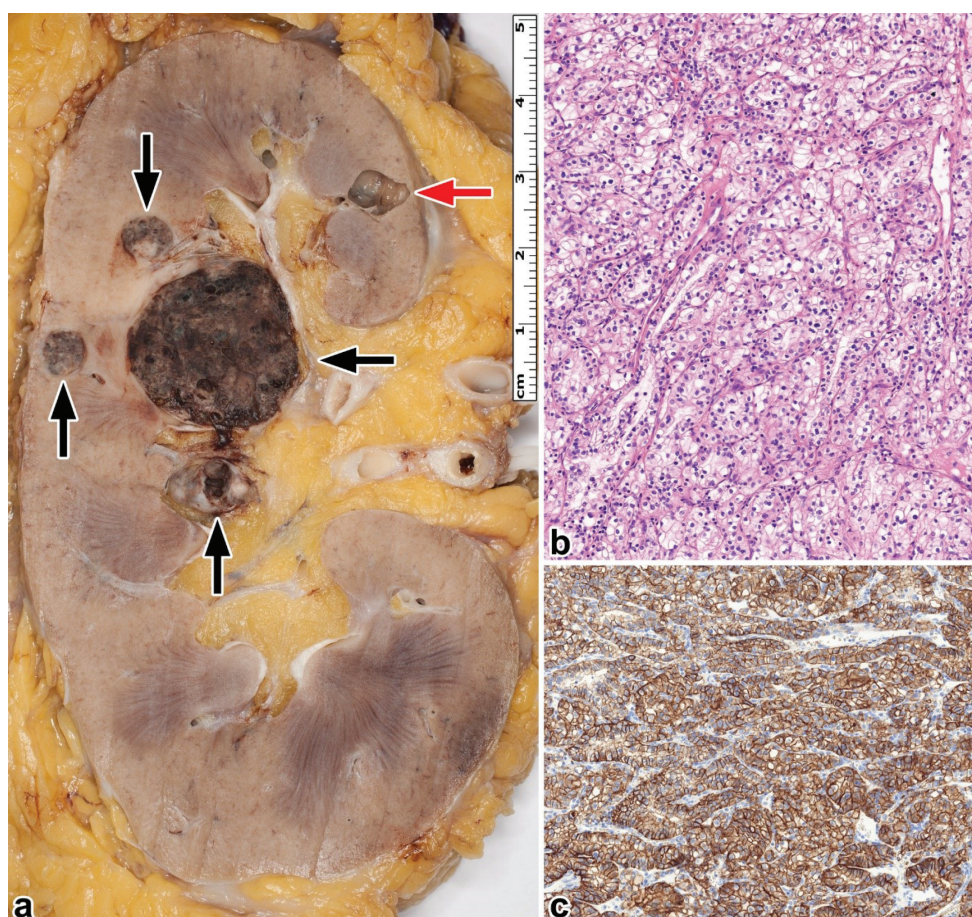
Az érintett szindrómás betegek közel 70%-ában alakulhat ki világossejtes veserák átlagosan 40–45 éves korra [9]. Ezek a daganatok gyakran kétoldaliak és többgócúak (2. ábra). Ezek mellett a vesében gyakran találunk egyszerű vagy összetett cystákat is. Fénymikroszkóposan a VHL-betegségben létrejött tumor elkülöníthetetlen a világossejtes veserák sporadikus formájától. A daganatok mérete, stádiuma, illetve gradusa változó [10]. Immunhisztokémiailag a daganatokra a szénsav-anhidráz-9 difúzió pozitivitás mellett jellemző még a PBRM1 és BAP1 fehérjék kiesése is.

Központi idegrendszeri haemangioblastoma a betegek felében alakul ki. Ezek 60–80%-ban a kisagyban fejlődnek ki. A haemangioblastomák durván 20–30%-a a gerincvelőben jön létre. A sporadikus spinalis haemangioblastoma extrém ritka, ezért ilyen esetben feltétlenül VHL-betegségre kell gondolni [11]. A haemangioblastoma makroszkóposan jól körülírt, sárgásbarna massa formájában jelenik meg. Szövetileg a tumort gazdag kapillárisér-hálózat mellett ún. stromalis sejtek építik fel,



1. ábra A Von Hippel–Lindau (VHL) fehérje–elongin-C komplex felépítése és működése normoxia (a), illetve hypoxia vagy funkcióvesztett VHL-fehérje (b) esetén  
EPO = eritropoetin; GLUT1 = glükóztanszporter-1; HIF = hypoxia indukálta faktor; TGF $\beta$  = transzformáló növekedési faktor-béta; VEGF = vasculáris endothelialis növekedési faktor





2. ábra

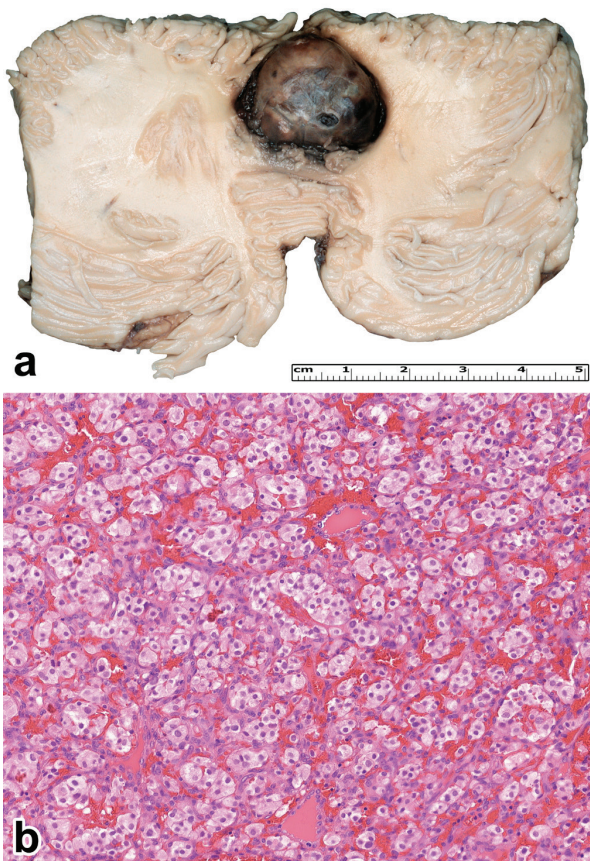
A Von Hippel–Lindau-betegségben kialakult világossejtes carcinoma morfológiai megjelenése. a) Makroszkóposan a vese metszslapján négy darab különálló tumorgóc (fekete nyílak) és egy kérgi cysta azonosítható (piros nyíl). b) Szövetileg a tumor a világossejtes carcinoma típusos megjelenését mutatja (hematoxinil-eozin festés, 20x-os nagyítás). c) A daganatsejtek szénsav-anhidráz-9-et expresszálnak (szénsav-anhidráz-9-immunhisztokémia, 20x-os nagyítás)

amelyek citoplazmájában lipidvakuólumok találhatóak (3. ábra) [12]. A stromalis sejtek inhibin- és kalretininpozitívak. A WHO-beosztás alapján a haemangioblastoma 'grade' 1-es differenciáltságú daganat [13]. Differenciáldiagnosztikailag a világossejtes veserák áttététől kell elkülöníteni. Ebben a klinikum mellett a CD10-, széles spektrumú citokeratin- és PAX8-immunfestés segíthet [14].

A phaeochromocytoma a nem epithelialis neuroendokrin tumorok csoportjába tartozó, a mellékvesében kialakuló malignus tumor. Amennyiben az elváltozás a szimpatikusdúc-láncból indul ki, paragangliomának nevezzük. A betegséghez társult phaeochromocytomák gyakrabban alakulnak ki férfiakban, illetve az esetek 20–50%-a kétoldali. Paraganglioma a szindrómások 15%-ában fejlődik ki, leggyakrabban a mellkasban és a hasüregben, ritkábban pedig a nyakon [15]. Szövetileg ezeket a tumorokat kromaffin és sustentacularis sejtek alkotják. Az előbbieket neuroendokrin markerekkel (kromogranin-A, szinaptofizin stb.), az utóbbiak pedig S100-zal pozitívak. A daganatsejtek jellegzetes struktúrát, ún. „Zellballen-eket” formálnak (4. ábra) [13]. A daganatok többsége indolens kórlefordulású, áttétek az esetek 5–15%-ában alakulnak ki.

A hasnyálmirigyben egyszerű cysták, serosus cystadenoma és neuroendokrin tumor lehet jelen VHL-betegségben [1]. Az egyszerű tömlők a betegek kb. 40%-ában mutathatók ki, és érdekes módon az esetek 12%-ában a hasnyálmirigy-tömlők a betegség egyetlen manifesztációi a felfedezés időpontjában [16]. Serosus cystadenoma a betegek durván 11%-ában jelenik meg, és jellemzően vaszkos tokkal körülvett, köb- vagy hengerhámú bélelt daganatokról van szó, amelyekben előfordulhatnak papillaris projekciók, viszont jól formált papillák csak ritkán vannak jelen, és a diagnózist sem befolyásolják [17]. Általánosságban elmondható, hogy az egyszerű cysták és a serosus cystadenomák tünetmentesek és ártalmatlanok. A szindrómához társult neuroendokrin tumorok fiatalabb életkorban jelentkeznek a sporadikus esetekhez viszonyítva, továbbá a tumorok legalább fele többgócú. Makroszkóposan általában jól körülírt, szürkésfehér daganatokról van szó, amelyek a leggyakrabban a hasnyálmirigy feji részében fejlődnek ki [18]. Mikroszkóposan neuroendokrin karakterű sejtek észlelhetők, amelyek a neuroendokrin markerek mellett időnként pozitívak glükagonnal vagy inzulinnal (5. ábra). Az ilyen tumorok gradusát a WHO ajánlása alapján kell értékelni, és ennek prognosztikai és terápiás jelentősége is van [13].





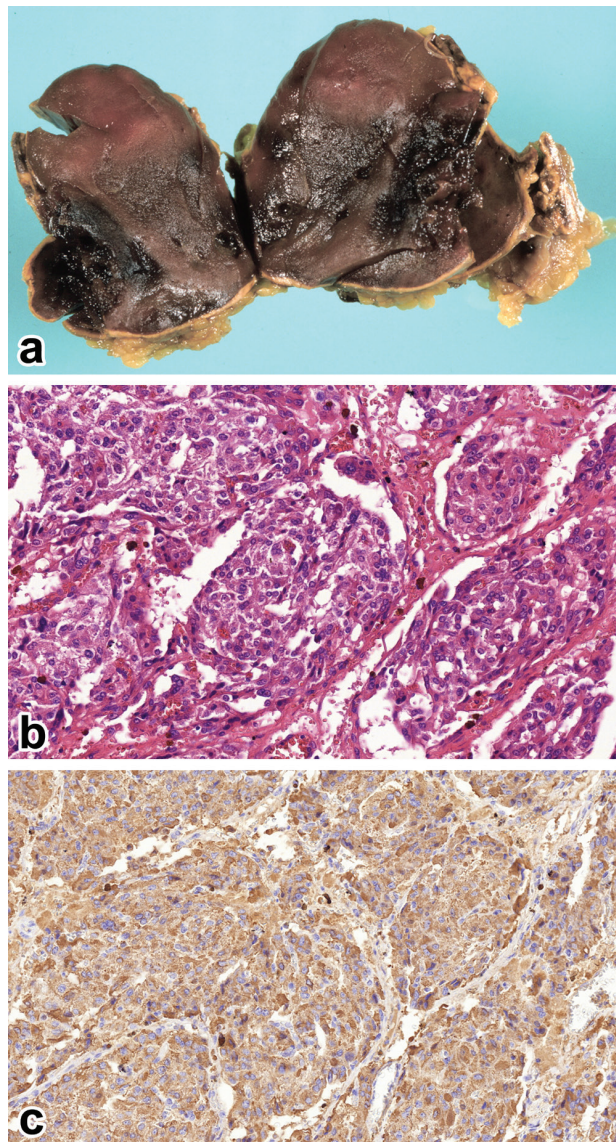
3. ábra

A Von Hippel–Lindau-betegségben megfigyelt központi idegrendszeri haemangioblastoma jellemzői. a) A kisagyban jól körülírt, sárgásbarna daganat helyezkedik el. b) Fénymikroszkóposan jól vaszkularizált tumor azonosítható, amelyet világos, vakuolizált citoplazmájú sejtek (interstitialis sejtek) építenek fel. A citológiai atípia enyhe fokú, mitózisok nem látszanak (hematoxilín-eozin festés, 20×-os nagyítás)

A betegek túlélését a haemangioblastoma, a világossejtes veserák, a pheochromocytoma, illetve a hasnyálmirigy neuroendokrin tumorok határozzák meg [1]. Kiemelten fontos ezen tumorok korai felfedezése az eredményes sebészi kezelés érdekében. A betegek élethosszig tartó aktív utánpótlása javasolt, erre több nemzetközi és nemzeti ajánlás is rendelkezésre áll. Az utánpótlás része kell hogy legyen a gyermekvállalás előtti genetikai tanácsadás is [19]. Adjuváns kezelésként 2021 augusztusától elérhető a belzutifán, amely egy HIF2-inhibitor [20].

### Örökletes papillaris vesesejtes carcinoma

Ez a daganatszindróma autoszomális domináns öröklődésű, és genetikai hátterét a kórosan aktiválódó *MET*-protoonkogén adja, amely a 7-es kromoszóma q31-es lokuszán helyezkedik el, és egy tirozin-kináz-receptort kódol. A mutáció következtében a *MET*-fehérje ligandkötődés nélkül is állandóan aktív, ez pedig fokozott sejtproliferációhoz és vesedaganat kialakulásához vezet [21, 22]. A vesedaganat átlagosan a 6. és 7. évtizedben alakul ki, azonban korai kezdetű eseteket is publikáltak. A pe-

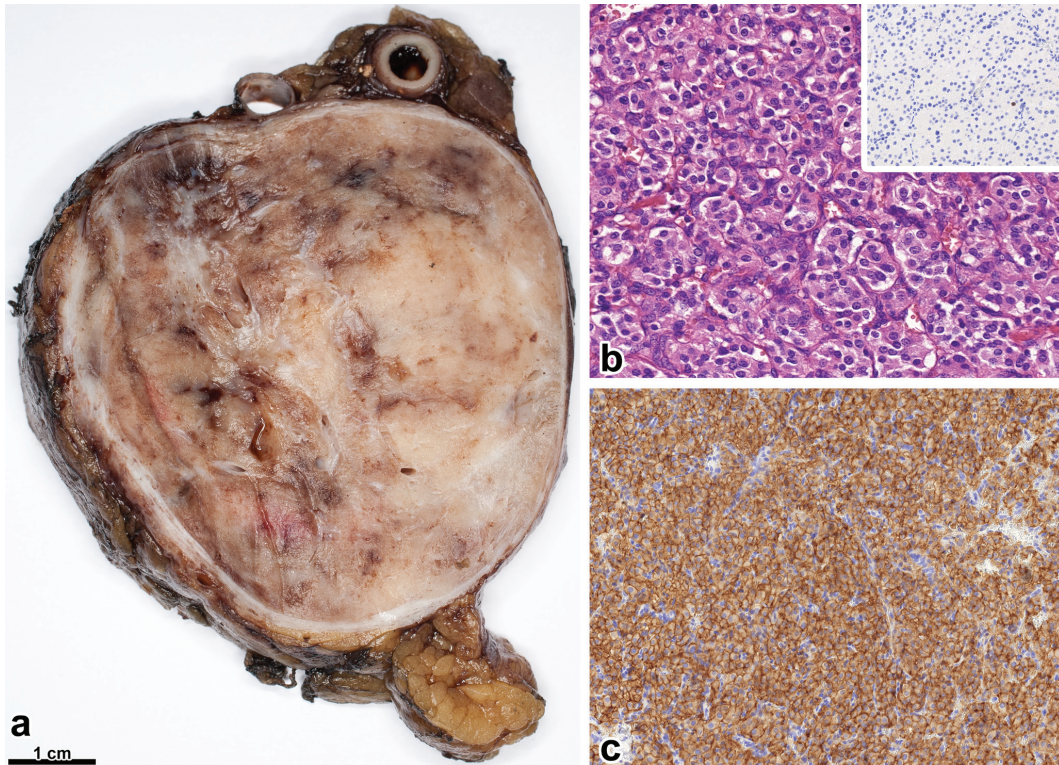


4. ábra

A pheochromocytoma jellegzetességei Von Hippel–Lindau-szindrómás betegben. a) A mellékvesében viszonylag jól körülírt, barna daganat látszik, amely elkülönül a kéregállománytól. b) A tumorsejtek eozinofil citoplazmával rendelkeznek, és jellegzetes struktúrákat, ún. „zellballen-eket” képeznek (hematoxilín-eozin festés, 20×-os nagyítás). c) A daganatsejtek neuroendokrin markereket expresszálnak. A képen kromogranin-A-pozitivitás ismerhető fel (kromogranin-A-immunhisztokémia, 20×-os nagyítás)

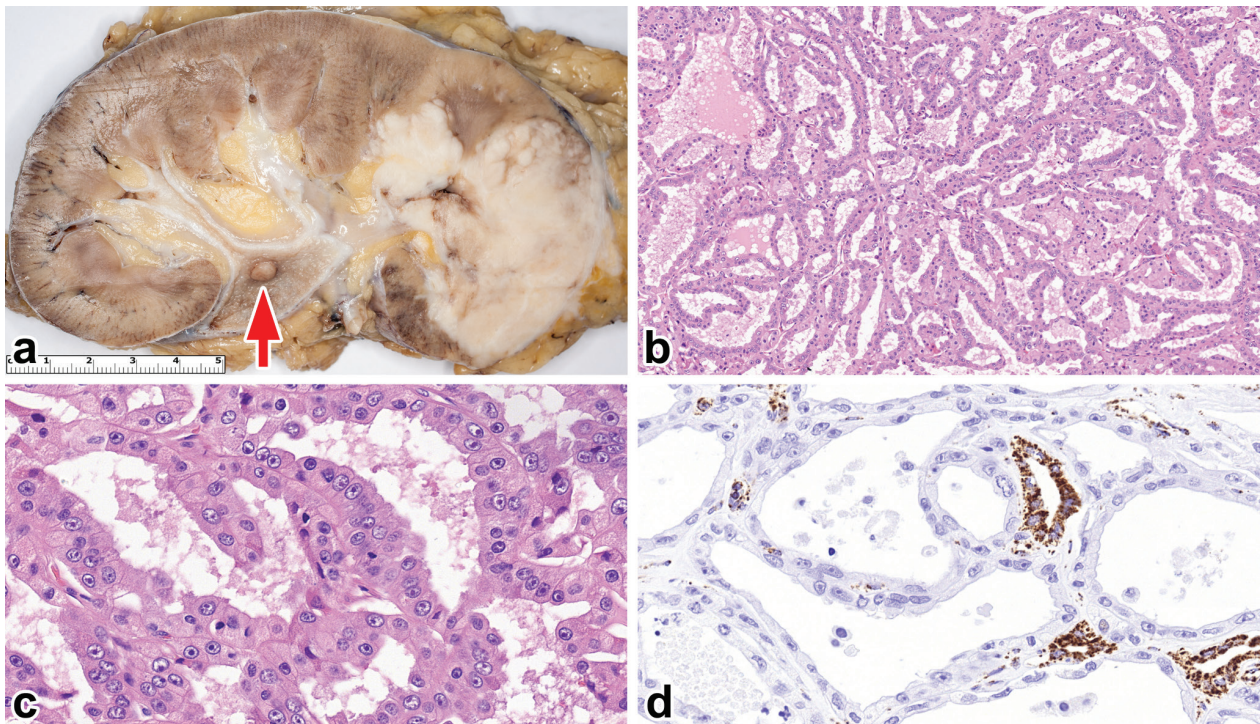
netrancia 80 éves korra közel 100%. Más vesetumor-szindrómáktól eltérően az örökletes papillaris vesesejtes carcinomában extrarenalis manifesztáció nem fordul elő. Jellegzetesen multifokális és bilaterális szolid tumorról van szó, amelynek mérete változatos lehet. Szövetileg a daganat típusos papillaris carcinoma (régii 1-es típusú papillaris carcinoma) képében jelenik meg. Jellegzetesen papillaris vagy tubulopapillaris növekedési mintázatot láthatunk, amelyben a sejtek egy rétegben helyezkednek el, és világos vagy bazofil citoplazmájuk van. A psammomatest és a hemosziderindepozíció gyakori lelet lehet [23]. Ez az egyik legritkábban előforduló vesetumor-szindróma.





5. ábra

Hasnyálmirigy-kiindulású neuroendokrin tumor Von Hippel–Lindau-szindrómában. a) Makroszkóposan a daganat szürkésbarna metszslappal rendelkezik, illetve a környezetétől tokkal határolódik el. b) A tumort neuroendokrin karakterű sejtek alkotják, jellegzetes só-bors kromatinnal. A citológiai atípiá enyhe fokú, a mitotikus aktivitás elenyésző (<2/10 nagy nagyítású látótér), továbbá a proliferációs frakció nem éri el a 3%-ot (inzert – Ki67-immunhisztokémia, 40x-es nagyítás), így a daganat 'grade' 1-es neuroendokrin tumornak felel meg (hematoxilin-eozin festés, 40x-es nagyítás). c) A tumorsejtek diffúzan szinaptofizint expresszálnak (szinaptofizin-immunhisztokémia, 20x-es nagyítás)



6. ábra

A fumarát-hidratáz-deficiens vesesejtes carcinoma jellemzői. a) A vese metszslapján nagy kiterjedésű, szürkésfehér tumor azonosítható, amely a zsíros tokba, a vesébölbbe, illetve a vesemedencébe terjedt (piros nyíl). b) Szövetileg tubularis növekedésű tumorszövet látszik, amelyet eozinofil citoplazmájú sejtek építenek fel (hematoxilin-eozin festés, 10x-es nagyítás). c) A sejtmagokban prominens, ún. cytomegalovírus-inklúziószerű sejtmagvacskák látszanak (hematoxilin-eozin festés, 60x-os nagyítás). d) A tumorsejtekben a fumarát-hidratáz enzim hiánya észlelhető. A kapillárisok endothelsejtjei szolgálnak a reakció pozitív belső kontrolljaként (fumarát-hidratáz-immunhisztokémia, 40x-es nagyítás)



## Örökletes leiomyomatosis és vesesejtes carcinoma

Az örökletes leiomyomatosis és vesesejtes carcinoma, vagy más néven Reed-szindróma, ritka, autoszomális domináns öröklődésű betegség, amely a fumarát-hidratázgén (*FH*) inaktivációja következtében alakul ki. A fumarát-hidratáz a Krebs-ciklus egyik enzime, amely a fumarátot L-maláttá alakítja át. Az *FH* inaktivációja esetén a felszaporodó fumarát segíti a HIF1 $\alpha$  stabilizációját, s ezáltal pseudohypoxiás állapotot tart fenn, továbbá megzavarja a sejtek antioxidáns anyagcseréjét is [24]. A betegségre a veserák mellett a bőrben, illetve nők esetén az uterusban kialakuló leiomyomák jellemzők. Bőrleiomyomák a betegek 75–100%-ában jönnek létre, általában a törzsön és a végtagokon [25]. A méh leiomyomái fiatalabb korban alakulnak ki, illetve gyakran vérzési zavarokat is okoznak, ezért már 40 éves kor előtt szükségessé válhat a hysterectomia. Szövetileg ezek gyakran atípusos vagy bizarr sejtes leiomyomáknak felelnek meg. A csírvonal-*FH*-mutációk esetén ritkán paraganglioma/phaeochromocytoma is kialakulhat. Az ehhez a szindrómához társult vesesejtes carcinoma külön tumorentitásként szerepel a WHO-klasszifikációban (*FH*-deficiens vesesejtes carcinoma). Mikroszkóposan a tumorkomplex növekedési mintázatot mutat, amely általában tubulopapillaris, tubularis, cystás és szolid területeket tartalmaz [26]. Citológiai megjelenésére a prominens, eozinofil sejtmagvacskák és a körülötte lévő „haló” jellemző, ez a vonás önmagában azonban nem elegendő a diagnózishoz. Immunhisztokémiaiilag az *FH*-fehérje hiánya kimutatható, továbbá a fumarát-hidratáz enzim kiesése miatt a sejtekben kórosan S-(2-szukcinil)-cisztein kezd felszaporodni, amely a fehérjékhez is hozzákapcsolódik, és ez 2SC-immunfestéssel szintén kimutatható (6. ábra) [27]. A két immunfestés együttes használatával az *FH*-deficiens daganatok közel 100%-ban kimutathatók [28, 29]. *FH*-deficiens veserák vagy leiomyoma esetén a genetikai vizsgálat elkerülhetetlen. Ez első körben a daganat genetikai vizsgálatát jelenti. Mivel nagy méretű génről van szó, újgenerációs szekvenálás szükséges. Pozitív esetben a beteget klinikai genetikushoz indokolt irányítani, ahol megtörténhet a genetikai eltérés csírvonal-eredetének megerősítése, családja felállítása, illetve a genetikai tanácsadás is. A betegek túlélését a veserák fogja meghatározni. Az *FH*-deficiens vesesejtes carcinoma a felfedezés-kor jellemzően már a vesén túlterjedt, illetve biológiailag agresszív viselkedésű daganat [30].

## Birt–Hogg–Dubé-szindróma

A Birt–Hogg–Dubé-szindróma szintén autoszomális domináns öröklődést követ. Karakterisztikusan a betegség fennálltakor többszörös fibrofolliculomák, spontán légmellre hajlamosító tüdőcysták és vesedaganatok jelennek meg (7. ábra) [31]. A betegség a folliculin (*FLCN*) tumorszuppresszor gén inaktiváló mutációja

következtében alakul ki [32]. Genetikailag jellemzően pontmutációk azonosíthatók, de nagyobb intragenikus eltéréseket is megfigyeltek már. A bőrérzékenység a legtöbb betegen már 30 éves korban szembetűnő. A vesedaganatok is fiatal életkorban kezdenek megjelenni. Birt–Hogg–Dubé-szindróma esetén eozinofil citoplazmájú tumorok, úgymint oncocytoma és chromophob carcinoma jellemzők. A két tumortípus gyakran keveredik egymással, ekkor pedig hibrid oncocytás-chromophob tumorról beszélünk. Patológiailag ezek a daganatok mind az oncocytoma, mind a chromophob carcinoma sajátosságait hordozzák [33]. Az aktuális WHO-beosztás szerint a hibrid oncocytás-chromophob tumor kizárólag Birt–Hogg–Dubé-betegségben fordul elő, ezért ilyen tumor diagnózisakor az *FLCN*-gén vizsgálata feltétlenül szükséges. Emellett a veseparenchymában változó méretű oncocytomák (onocytosis) vannak jelen [34]. A betegek túlélését a chromophob carcinoma fogja meghatározni. Ez alapvetően indolens lefolyású tumorfejlés, amelyet korai stádiumban tumorresekcióval eredményesen lehet kezelni. Nagy tumorok esetén nephrectomia szükséges [35]. Távoli áttét ritkán jelenik meg, és ebben az esetben a kezelés nehézkes, mert egyelőre specifikus terápia áttétes chromophob carcinomára nem áll rendelkezésre.

## Sclerosis tuberosa

A sclerosis tuberosát a neurokognitív deficitet okozó agyi laesiók, az arcon megjelenő angiofibromák, a tüdő lymphangioliomyomatosis és vesetumorok jellemzik [36]. Az érintett betegekben gyakrabban alakulhat ki vesedaganat, mint az egészséges populációban, és ez életkor szerint hamarabb jelentkezik. A sclerosis tuberosát autoszomális domináns öröklődés jellemzi, és molekuláris háttérben két tumorszuppresszor gén csírsejtes mutációját azonosították: a 9q34-kromoszómaregióban elhelyezkedő, hamartint kódoló *TSC1*, illetve a 16p13-lókuszbán található, tuberint kódoló *TSC2*-gént [37, 38]. A *TSC1*/*TSC2* proteinkomplexet formálva gátolja az mTOR jelátviteli útvonalat, azonban bármely génben kialakult károsodás hatására a fehérjék működése sérül, így az mTOR-útvonal fokozott aktivációja alakul ki [39]. A sclerosis tuberosa többszervi betegségnek tartható. Közel minden érintettben kialakulnak bőrelváltozások, például hipopigmentált maculák és facialis angiofibromák [40]. Az agyban gyakran corticalis tuberek, subependymalis nodulusok vagy ritkábban subependymalis óriássejtes astrocytomák jönnek létre. Ezek miatt epilepszia, autizmus vagy akár súlyos mentális visszamaradottság is kialakulhat [41]. Egyéb manifesztációként a tüdőlymphangioliomyomatosis, a szívhrabdomyoma vagy a retinalis hamartoma említhető még meg [42]. A vesében egyszerű cysták, angiomyolipoma vagy ritkábban oncocytoma és veserák alakulhat ki; az utóbbi szövetileg általában világossejtes veserák, amely gyakran papillaris növekedésű, és világossejtes papillaris tumorra emlékeztet.



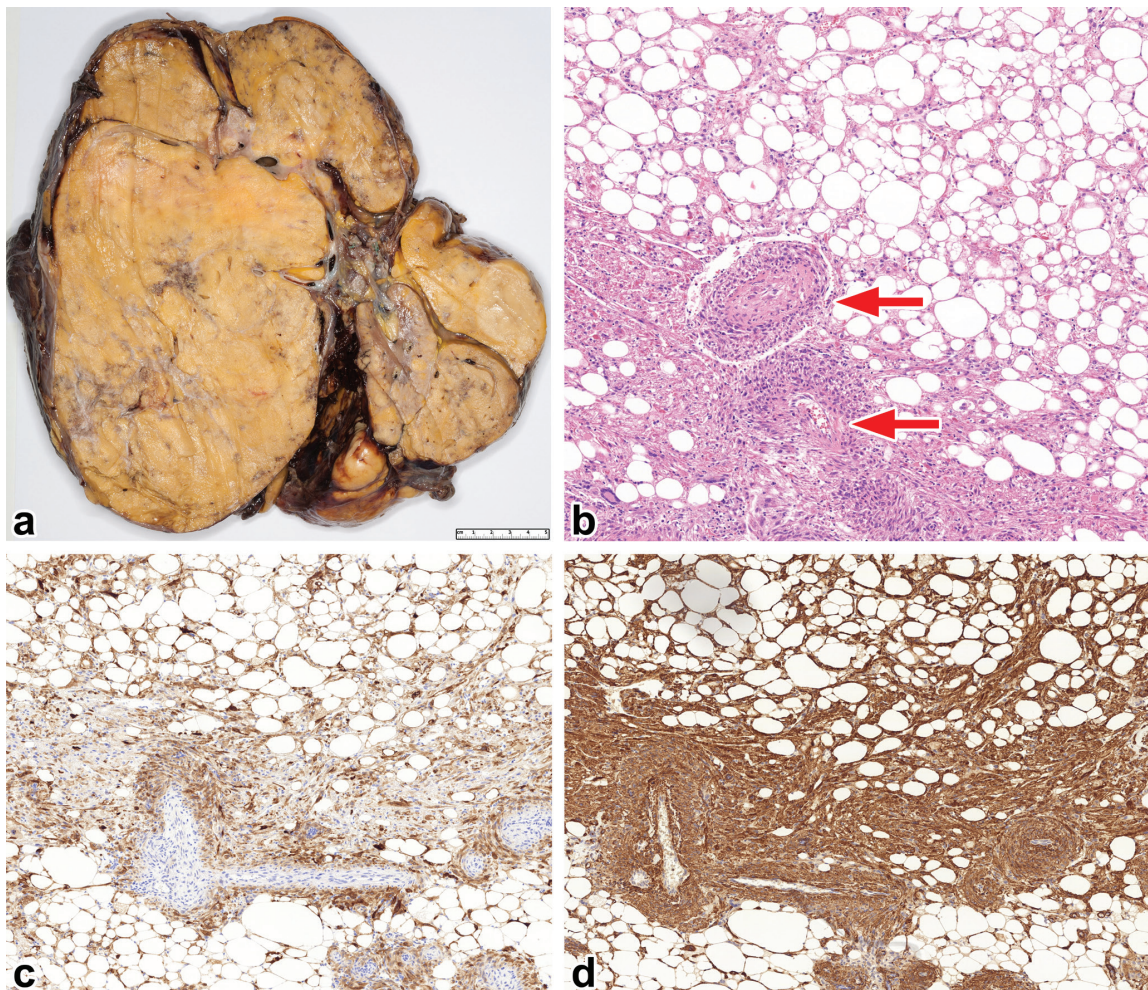


7. ábra | Birt-Hogg-Dubé-szindrómás beteg veséje. A felszínen több világosbarna tumorgóc mellett egy kérgi cysta is megfigyelhető

tet [43]. A sporadikus formához képest az angiomyolipoma az érintett egyénekben fiatalabb korban jelentkezik, továbbá általában kétoldali és többgócú [44]. Mikroszkóposan változó összetételben simaizomsejtek, vaskos falú erek, illetve zsírszövet építi fel. A daganat a perivascularis epitheloid sejtekből ered, ezért a tumorsejtek simaizom- (például SMA), illetve melanocytamarkeket koexpresszálnak (8. ábra). Az angiomyolipoma extrém ritkán malignizálódik. Nephrectomiára nagy tumor esetén vagy életet veszélyeztető tumorruptura kapcsán kerülhet sor. Szisztémás kezelésként mTOR-inhibitorok használhatók [45].

### Örökletes paraganglioma/ pheochromocytoma szindróma

A szukcinát-dehidrogenáz (SDH) négy alegységből álló (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD) tetramer enzim, amely a citromsavciklusban a szukcinát fumaráttá történő oxidációját katalizálja. Bármely *SDH*-génben történő mutá-

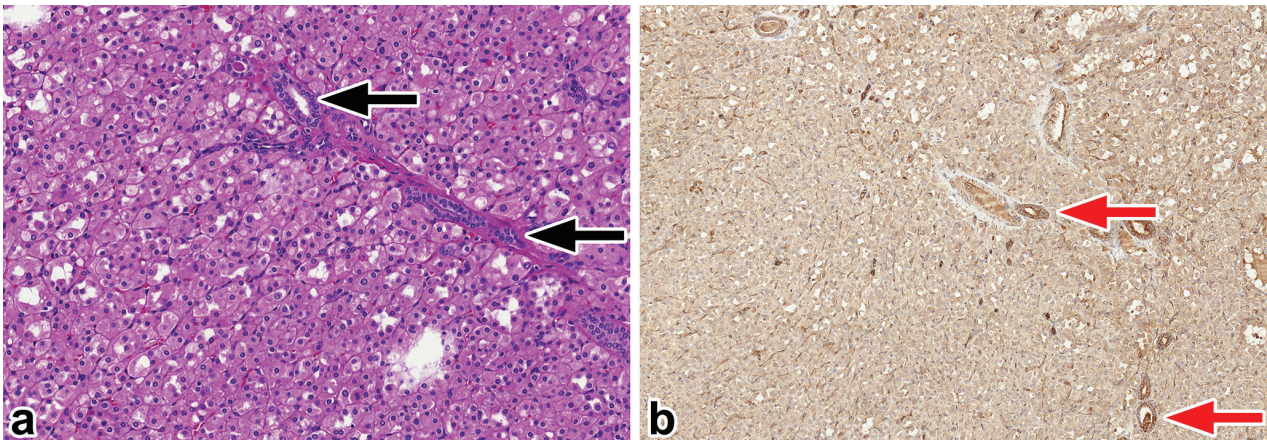


8. ábra | Sclerosis tuberosában szenvedő beteg morfológiai eltérései. a) A veseállományt nagy kiterjedésű, zsírfényű daganat foglalja el. b) Szövetileg a tumort vaskos falú erek (piros nyíl), zsír-, illetve simaizomszövet építi fel (hematoxilin-eozin festés, 10×-es nagyítás). c) A tumorsejtekben MelanA-pozitivitás van jelen (MelanA-immunhisztokémia, 10×-es nagyítás). d) A simaizomaktin (SMA) szintén diffúzan expresszálódik a daganatsejtekben (SMA-immunhisztokémia, 10×-es nagyítás)

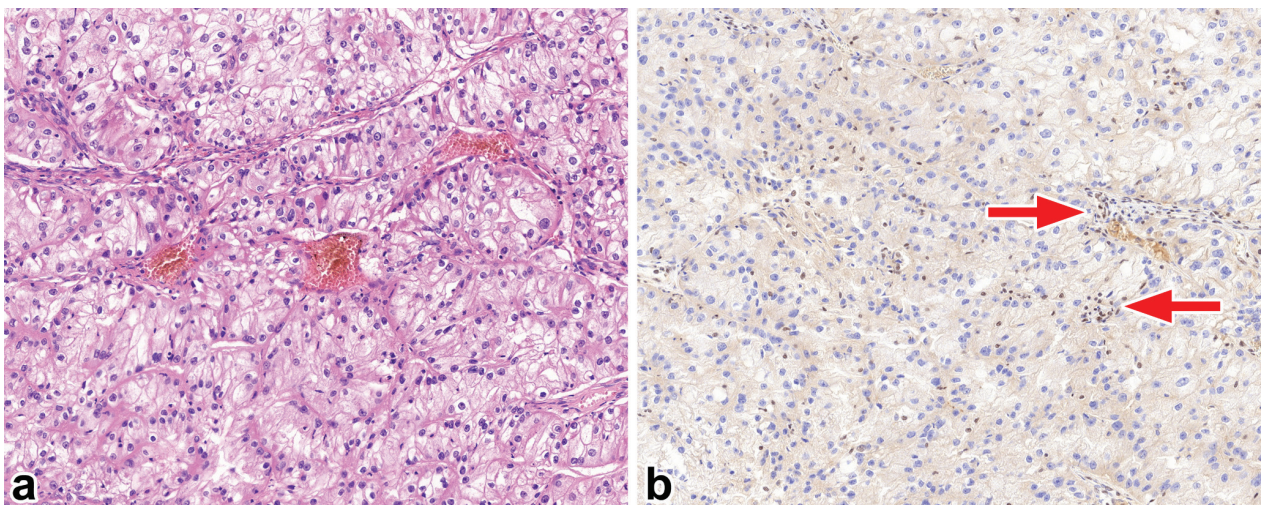


ció a szukcinát felszaporodását vonja maga után, ami gátolja a HIF1 és HIF2 hidroxilációját [46]. A sejtek metabolizmusa ennek következtében a fokozott glükóz-felvétel, az aerob glikolízis és a zsírsavszintézis irányába tolódik el. Ha mutáció csírarsejtesen van jelen, fokozottan alakulhat ki paraganglioma, phaeochromocytoma, gastrointestinalis stromalis tumor, illetve vesesejtes carcinoma [47, 48]. A leggyakrabban az *SDHB*, illetve *SDHD* gének érintettségét írták le. A fehérjék hiánya immunfestéssel is kimutatható. Az *SDH*-deficiens paragangliomák és phaeochromocytomák esetén agresszívabb kórlefo-lyásra kell számítani, továbbá az *SDH*-deficiens gastro-intestinalis stromalis tumor kapcsán mindig fel kell vetni a csírarsejtes eredet lehetőségét. A vesében kialakuló *SDH*-deficiens veserák ritka tumorfélése, amelynek gyakorisága az összes vesetumor között kb. 0,1–0,2% [49].

Ugyanakkor ezt a daganatot sporadikusan még nem írták le, ezért ilyen esetekben szindróma irányában tovább kell vizsgálni a betegeket. Az *SDH*-deficiens vesesejtes carcinoma 35 éves korban jelenik meg, és az esetek 25%-ában kétoldali [50, 51]. Szöveti megjelenésére a vakuolizált citoplazmájú és inclusiókat tartalmazó sejtek jellemzők [52]. Ezek az inclusiók óriási méretű mitokondriumoknak feleltethetők meg az ultrastrukturális vizsgálatok alapján [52]. További jellegzetesség a nagy-számú, csapdába esett nephron jelenléte (9. ábra). Immunhisztokémiai szempontból az *SDHB* vesztese jelent specifikus diagnózist (9. ábra) [50, 52]. Az *SDHB*-negativitás önmagában nem jelenti az *SDHB*-gén érintettségét, ugyanis bármelyik *SDH*-alegység hiánya az enzim teljes hiányához vezet. Áttétek és kedvezőtlen kórlefo-lyás az esetek egyharmadában figyelhető meg.



9. ábra Mikroszkopos észletek szukcinát-dehidrogenáz-deficiens vesesejtes carcinómában. a) A daganatot cozinofil citoplazmájú sejtek alkotják, amelyek citoplazmája részben vakuolizált. A citológiai atípiá kismértékű. A tumorsejtek között csapdába esett, ép nephronok látszanak (fekete nyílak) (hematoxilin-cozín festés, 10×-es nagyítás). b) A tumorsejtekben a szukcinát-dehidrogenáz-B (*SDHB*)-fehérje hiánya mutatható ki. Az egészséges nephronok szolgálnak pozitív belső kontrollként (piros nyílak) (*SDHB*-immunhisztokémia, 10×-es nagyítás)



10. ábra *BAP1*-vesztett világossejtes carcinoma. a) Fénymikroszkóposan 'high-grade' világossejtes carcinoma azonosítható. A sejtmagvacsáká prominensek, már kis nagyításon is kivehetők (hematoxilin-cozín festés, 20×-os nagyítás). b) A daganatsejtek magjában nem észlelhető *BAP1*-expresszió. A környező gyulladásos sejtek szolgálnak pozitív belső kontrollként (piros nyílak) (*BAP1*-immunhisztokémia, 20×-os nagyítás)

*BAP1* = *BRCA*-hoz (emlőrákra hajlamosító géhez) társult protein-1 tumorszuppresszor gén

## BAP1-tumorszindróma

A BRCA-hoz társult protein-1 tumorsuppresszor gén a BAP1-fehérjét kódolja, amely a hisztonfehérjék ubiquitációjában vesz részt [53]. Sporadikusan BAP1-vesztés a *de novo* 'high-grade' világossejtes vesesejtes rákban figyelhető meg, és ezek a tumorok jellemzően agresszívan viselkednek (10. ábra) [54]. Újabban kimutatták, hogy BAP1-mutáció csírasejtesen is jelen lehet [55, 56]. Ezek alapján ekkor a világossejtes veserák kialakulásának valószínűsége az élet során 10%-ra tehető. Az érintettekben nagyobb eséllyel alakulhat ki cutan vagy uvealis melanoma, illetve mesothelioma is. A felismert esetek száma alacsony, ezért a pontos prevalencia, illetve klinikai lefolyás megismerése további vizsgálatokat tesz szükségessé [57].

## Egyéb szindrómák

Az irodalom említ olyan tumorszindrómákat is, amelyek előfordulása bár igen ritka, mégis a vesesejtes tumorok kialakulásának fokozott kockázatára hajlamosítanak. A Cowden-szindrómát a PTEN-gén mutációja okozza, és a részjelenségeként jelentkező emlő-, pajzsmirigy- és endometriumcarcinoma mellett igen nagy, közel 34% a vesesejtes carcinoma teljes élettartamra vetített kockázata. Szövetileg általában világossejtes, papillaris vagy chromophob vesesejtes carcinoma alakul ki [58, 59].

A CDC73 mutációja okozza az ún. hyperparathyreosis-állkapocstumor szindrómát. Ebben az autoszomális domináns öröklődésű betegségben jellegzetesen mellékpajzsmirigy-adenomákat, állkapocs-kiindulású fibromákat, vesecystákat kórisméznek, de előfordulhat világossejtes vesesejtes carcinoma és Wilms-tumor is [60].

A sarlósejtes vérszegénységet a hemoglobin béta-láncának mutációja okozza. A betegség autoszomális recesszív módon öröklődik. A vese velőállományában a károsodott vörösvértestek elzárják a kapillárisokat, ami hypoxiát okoz, és ez fokozza a DNS kettős törések kialakulását. Az utóbbi miatt elveszik az INI1-gén, aminek következtében medullaris carcinoma jön létre. Ez a daganat biológiailag rendkívül agresszív, 90%-ban áttétes stádiumban ismerik fel. Érdekes módon a medullaris carcinoma gyakoribb a jobb vesében, amit a hosszabb jobb vesearteriával magyaráznak. Szövetileg 'high-grade', anaplasias tumorról van szó, amelyben tubularis, illetve szolid növekedés ismerhető fel. Immunhisztokémiailag a tumorsejtekre az OCT3/4-pozitivitás mellett az INI1-fehérje hiánya jellemző [61]. Magyarországon ilyen tumor csak afrikai származású egyéneknél fordulhat elő.

## Wilms-tumor

A Wilms-tumor (nephroblastoma embryonale) a leggyakoribb gyermekkori vesetumor-féleség [62]. Előfordulási gyakorisága kb. 1/8000 gyermek, így Magyarországon durván 6–8 Wilms-tumort lehet diagnosztizálni évente [62]. A daganat nőkben kissé gyakoribb, és az esetek 10–15%-a társul daganatszindrómákhoz, amelyeket pontmutációk, deletiók, epigenetikai módosulások hoznak létre, viszont Wilms-tumorokban megfigyelték már a mikro-RNS-ek eltéréseit is [62–64]. Az utóbbiak biomarkerként használva akár a terápiás választ is előrejelezhetik [65]. A daganatszindrómákat a Wilms-tumor rizikója szerint nagy, közepes és kis kockázatú kategóriákba lehet sorolni (2. táblázat). A WAGR-szindróma a Wilms-tumor nagy rizikójával járó betegség, amelyet a

2. táblázat | Wilms-tumorra járó daganatszindrómák

Szindróma	Kromoszómarégió	Gén(ek)	Egyéb eltérések
Nagy rizikó (>20%)			
WAGR	11p13	PAX6, WTI, BDNF	Aniridia, genitális anomáliák, mentális retardáció ± elhízás
Denys–Drash	11p13	WT1	Pseudohermaphroditismus, mesangialis sclerosis
Közepes rizikó (5–20%)			
Beckwith–Wiedemann	11p15	IGF2, H19, CDKN1C	Hemihyperplasia, omphalokele, macroglossia, organomegalia, embrionális tumorok
Simpson–Golabi–Behmel	Xq26 Xp22	GPC3 OFD1	
Frasier	11p13	WT1	Mesangialis sclerosis, gondalis dysgenesis, gondoblastoma
Kis rizikó (<5%)			
Bloom	15q26	BLM	Alacsony termet, diabetes mellitus, immunhiány, fényérzékenység
DICER1-szindróma	14q32	DICER1	Pleuropulmonalis blastoma, cysticus nephroma, Sertoli–Leydig-sejtes tumor stb.
Li-Fraumeni	17p13	p53	Emlőrák, lágyszövet-tumorok, glioblastoma stb.
Izolált hemihyperplasia	–	Nem ismert	Hemihyperplasia, embrionális tumorok

WAGR = Wilms-tumor, aniridia, genitális anomália, mentális retardáció



11-es kromoszóma rövid karján elhelyezkedő *WT1* és *PAX6* gének deletiója idéz elő [66]. A betegséget az aniridia miatt a születéskor felfedezik, és genetikai vizsgálattal megerősítik. WAGR-szindrómában a Wilms-tumor jellemzően kétoldali, és a 2. életév előtt kialakul [66]. Erre a betegségre a stromalis, illetve a kevert Wilms-tumorkok jellemzők [66]. A túlélőkben fiatal felnőtt korra nephrosisszindróma, majd pedig idült veseelégtelenség alakul ki [66]. A *Beckwith–Wiedemann-szindróma* túlsúlyos és fokozott daganatkialakulással járó kórkép, amelyet a 11-es kromoszóma rövid karjának (11p15.5) defektusa okoz [67]. A tumorkok egy részében metilációs változások mutathatók ki az említett régióban, míg más esetekben ún. paternalis uniparentalis disómia áll fenn [68]. Ez azt jelenti, hogy ezekben a betegekben a teljes 11-es kromoszóma vagy csak a 11-es kromoszóma rövid karja az apától származik. A betegségben a leggyakrabban az *IGF2*, *H19* és *CDKN1C* gének érintettek [68]. A Beckwith–Wiedemann-szindrómára a Wilms-tumor mellett még hemihyperplasia, macroglossia, omphalokele és visceromegalia jellemző [69]. Szövetileg perilobaris és intralobaris nephrogen képletek mellett epithelialis vagy blastemás Wilms-tumorkok figyelhetők meg [70]. A további, Wilms-tumorról szóló szindrómákat a 2. táblázatban foglaltuk össze.

## Következtetés

A vese daganatai lehetnek sporadikusak, vagy kifejlődhetnek örökletes tumorszindróma részjelenségeként. Klinikailag az utóbbiakra a fiatal életkorban történő megjelenés jellemző, míg patológiailag ezek gyakran kétoldaliak és többgócúak. Szövetileg a különböző szindrómákhoz más-más daganatok társíthatók. A daganatok genetikai háttere is változatos, de összességében az állapítható meg, hogy azok a gének érintettek, amelyek a sejtek epigenetikai jellemzőit, anyagcseréjét vagy energia-háztartását szabályozzák. Az utóbbi szempontjából kiemelendő a HIF, amely több vesedaganat kialakulásában játszik központi szerepet. A daganatszindrómákban lévő genetikai rendellenességek megfigyelhetők a sporadikus veserákokban is. Az öröklött vesetumorkok kórfolyása eltérő. Előfordul teljesen benignus viselkedés, viszont rendkívül agresszív tumorfejlés is kialakulhatnak. A tumorkok ellátása elsődlegesen sebészi, de kisebb tumorkok esetén ablatio is szóba jöhet, továbbá néhány esetben már célzott, szisztémás terápia is rendelkezésre áll. Az ilyen betegek felismerése az élethosszig tartó utánkövetés, a rokonok genetikai vizsgálata és a családtervezés szempontjából fontos, ezért ha a vesetumoros beteg ellátása során felmerül szindróma lehetősége, akkor a beteget klinikai genetikushoz indokolt irányítani. A diagnózishoz, illetve utánkövetéshez hazai és nemzetközi ajánlások állnak rendelkezésre [71].

**Anyagi támogatás:** A munka elkészültét a Szegei Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Karának Hetényi Géza Kari Kutatási Alapja (5S 340 A202), illetve az Új Nemzeti Kiválósági Program (ÚNKP-2021-4-SZTE-131, ÚNKP-2022-4-SZTE-305) tette lehetővé.

**Szerzői munkamegosztás:** S. F.: Az örökletes tumorszindrómák genetikai jellemzőinek összegyűjtése, a kézirat és az ábrák elkészítése. S. D.: A patológiai jellemzők összegyűjtése és az ábrák szerkesztése. K. L.: Konceptió és a dolgozat véglegesítése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

**Érdekltségek:** A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Haas NB, Nathanson KL. Hereditary kidney cancer syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014; 21: 81–90.
- [2] Menko FH, Maher ER. Diagnosis and management of hereditary renal cell cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2016; 205: 85–104.
- [3] Richards FM, Crossey PA, Phipps ME, et al. Detailed mapping of germline deletions of the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene. *Hum Mol Genet.* 1994; 3: 595–598.
- [4] Coppin L, Plouvier P, Crépin M, et al. Optimization of next-generation sequencing technologies for von Hippel Lindau (VHL) mosaic mutation detection and development of confirmation methods. *J Mol Diagn.* 2019; 21: 462–470.
- [5] Maher ER, Iselius L, Yates JR, et al. Von Hippel-Lindau disease: a genetic study. *J Med Genet.* 1991; 28: 443–447.
- [6] Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 1999; 399: 271–275.
- [7] Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 721–732.
- [8] Kim W, Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein: new insights into oxygen sensing and cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2003 13: 55–60.
- [9] Ong KR, Woodward ER, Killick P, et al. Genotype-phenotype correlations in von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat.* 2007; 28: 143–149.
- [10] Chauveau D, Duvic C, Chrétien Y, et al. Renal involvement in von Hippel-Lindau disease. *Kidney Int.* 1996; 50: 944–951.
- [11] Kanno H, Yoshizumi T, Shinonaga M, et al. Role of VHL-JAK-STAT signaling pathway in central nervous system hemangioblastoma associated with von Hippel-Lindau disease. *J Neurooncol.* 2020; 148: 29–38.
- [12] Vortmeyer AO, Falke EA, Gläsker S, et al. Nervous system involvement in von Hippel-Lindau disease: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol.* 2013; 125: 333–350.
- [13] World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Central nervous system tumours. WHO classification of tumours, 5th edn., vol. 6. Lyon, 2021.
- [14] Sangoi AR, Karamchandani J, Kim J, et al. The use of immunohistochemistry in the diagnosis of metastatic clear cell renal cell carcinoma: a review of PAX-8, PAX-2, hKIM-1, RCCma, and CD10. *Adv Anat Pathol.* 2010; 17: 377–393.
- [15] Mete O, Asa SL, Gill AJ, et al. Overview of the 2022 WHO classification of paragangliomas and pheochromocytomas. *Endocr Pathol.* 2022; 33: 90–114.

- [16] Reid MD, Choi HJ, Memis B, et al. Serous neoplasms of the pancreas: a clinicopathologic analysis of 193 cases and literature review with new insights on macrocystic and solid variants and critical reappraisal of so-called “serous cystadenocarcinoma”. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39: 1597–1610.
- [17] Kimura W, Moriya T, Hirai I, et al. Multicenter study of serous cystic neoplasm of the Japan Pancreas Society. *Pancreas* 2012; 41: 380–387. Erratum: *Pancreas* 2013; 42: 186.
- [18] Penitenti F, Landoni L, Scardoni M, et al. Clinical presentation, genotype–phenotype correlations, and outcome of pancreatic neuroendocrine tumors in Von Hippel–Lindau syndrome. *Endocrine* 2021; 74: 180–187.
- [19] Louise M, Binderup M, Smerdel M, et al. Von Hippel–Lindau disease: updated guideline for diagnosis and surveillance. *Eur J Med Genet.* 2022; 65: 104538.
- [20] Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, et al. Belzutifan for renal cell carcinoma in von Hippel–Lindau disease. *N Engl J Med.* 2021; 385: 2036–2046.
- [21] Schmidt L, Duh FM, Chen F, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the *MET* proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet.* 1997; 16: 68–73.
- [22] Schmidt L, Junker K, Nakaigawa N, et al. Novel mutations of the *MET* proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Oncogene* 1999; 18: 2343–2350.
- [23] Lubensky IA, Schmidt L, Zhuang Z, et al. Hereditary and sporadic papillary renal carcinomas with c-met mutations share a distinct morphological phenotype. *Am J Pathol.* 1999; 155: 517–526.
- [24] Sudarshan S, Sourbier C, Kong HS, et al. Fumarate hydratase deficiency in renal cancer induces glycolytic addiction and hypoxia-inducible transcription factor 1alpha stabilization by glucose-dependent generation of reactive oxygen species. *Mol Cell Biol.* 2009; 29: 4080–4090.
- [25] 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: 637–644.
- [26] Merino MJ, Torres-Cabala C, Pinto P, et al. The morphologic spectrum of kidney tumors in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31: 1578–1585.
- [27] Jenei A, Hes O, Kuthi L. Provisional renal cell carcinoma subsets following the 2016 WHO classification. [Provizórikus veserákaltípusok a 2016. évi WHO-klasszifikációt követően.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 83–94. [Hungarian]
- [28] Trpkov K, Hes O, Agaimy A, et al. Fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma is strongly correlated with fumarate hydratase mutation and hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40: 865–875.
- [29] Chen YB, Brannon AR, Toubaji A, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome-associated renal cancer: recognition of the syndrome by pathologic features and the utility of detecting aberrant succination by immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38: 627–637.
- [30] Grubb RL 3rd, Franks ME, Toro J, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer. *J Urol.* 2007; 177: 2074–2079. Discussion 2079–2080.
- [31] Schmidt LS, Linehan WM. Molecular genetics and clinical features of Birt–Hogg–Dube syndrome. *Nat Rev Urol.* 2015; 12: 558–569.
- [32] Hartman TR, Nicolas E, Klein-Szanto A, et al. The role of the Birt–Hogg–Dubé protein in mTOR activation and renal tumorigenesis. *Oncogene* 2009; 28: 1594–1604.
- [33] Pavlovich CP, Walther MM, Eyster RA, et al. Renal tumors in the Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26: 1542–1552.
- [34] Tickoo SK, Reuter VE, Amin MB, et al. Renal oncocytosis: a morphologic study of fourteen cases. *Am J Surg Pathol.* 1999; 23: 1094–1101.
- [35] Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, et al. Birt–Hogg–Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 1199–1206.
- [36] Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1345–1356.
- [37] European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993; 75: 1305–1315.
- [38] Van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene *TSC1* on chromosome 9q34. *Science* 1997; 277: 805–808.
- [39] Curatolo P, Moavero R. mTOR inhibitors in tuberous sclerosis complex. *Curr Neuropharmacol.* 2012; 10: 404–415.
- [40] Cascarino M, Leclerc-Mercier S. Histological patterns of skin lesions in tuberous sclerosis complex: a panorama. *Dermatopathology (Basel)* 2021; 8: 236–252.
- [41] Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 733–745.
- [42] McCarthy C, Gupta N, Johnson SR, et al. Lymphangioliomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Respir Med.* 2021; 9: 1313–1327.
- [43] Yang P, Cornejo KM, Sadow PM, et al. Renal cell carcinoma in tuberous sclerosis complex. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38: 895–909.
- [44] Fejes Z, Sánta F, Jenei A, et al. Angiomyolipoma of the kidney. Clinicopathological analysis of 52 cases. *Pathol Oncol Res.* 2023; 28: 1610831.
- [45] Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioliomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 817–824.
- [46] Gill AJ, Hes O, Papatomas T, et al. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient renal carcinoma: a morphologically distinct entity: a clinicopathologic series of 36 tumors from 27 patients. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38: 1588–1602.
- [47] Amar L, Baudin E, Burnichon N, et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 3822–3828.
- [48] Astuti D, Latif F, Dallol A, et al. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. *Am J Hum Genet.* 2001; 69: 49–54. Erratum: *Am J Hum Genet.* 2002; 70: 565.
- [49] Gill AJ, Pachter NS, Chou A, et al. Renal tumors associated with germline *SDHB* mutation show distinctive morphology. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35: 1578–1585.
- [50] Ricketts CJ, Shuch B, Vocke CD, et al. Succinate dehydrogenase kidney cancer: an aggressive example of the Warburg effect in cancer. *J Urol.* 2012; 188: 2063–2071.
- [51] Williamson SR, Eble JN, Amin MB, et al. Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma: detailed characterization of 11 tumors defining a unique subtype of renal cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2015; 28: 80–94.
- [52] Gill AJ, Hes O, Papatomas T, et al. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient renal carcinoma: a morphologically distinct entity: a clinicopathologic series of 36 tumors from 27 patients. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38: 1588–1602.
- [53] Jensen DE, Proctor M, Marquis ST, et al. BAP1: a novel ubiquitin hydrolase which binds to the *BRCA1* RING finger and enhances *BRCA1*-mediated cell growth suppression. *Oncogene* 1998; 16: 1097–112.

- [54] Gallan AJ, Parilla M, Segal J et al. *BAP1*-mutated clear cell renal cell carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2021; 155: 718–728.
- [55] Farley MN, Schmidt LS, Mester JL, et al. A novel germline mutation in *BAP1* predisposes to familial clear-cell renal cell carcinoma. *Mol Cancer Res.* 2013; 11: 1061–1071.
- [56] Popova T, Hebert L, Jacquemin V, et al. Germline *BAP1* mutations predispose to renal cell carcinomas. *Am J Hum Genet.* 2013; 92: 974–980.
- [57] Peña-Llopis S, Vega-Rubín-de-Celis S, Liao A, et al. *BAP1* loss defines a new class of renal cell carcinoma. *Nat Genet.* 2012; 44: 751–759. Erratum: *Nat Genet.* 2012; 44: 1072.
- [58] Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, et al. Germline *PTEN* mutation Cowden syndrome: an underappreciated form of hereditary kidney cancer. *J Urol.* 2013; 190: 1990–1998.
- [59] Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline *PTEN* mutations. *Clin Cancer Res.* 2012; 18: 400–407.
- [60] van der Tuin K, Tops CM, Adank MA, et al. *CDC73*-related disorders: clinical manifestations and case detection in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102: 4534–4540.
- [61] Trpkov K, Hes O, Williamson SR, et al. New developments in existing WHO entities and evolving molecular concepts: the Genitourinary Pathology Society (GUPS) update on renal neoplasia. *Mod Pathol.* 2021; 34: 1392–1424.
- [62] Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, et al. Epidemiology of Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol.* 1993; 21: 172–181.
- [63] Scott RH, Stiller CA, Walker L, et al. Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour. *J Med Genet.* 2006; 43: 705–715.
- [64] Buglyó G, Magyar Z, Romicsné Görbe É, et al. miRNA profiling of Hungarian regressive Wilms' tumor formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) samples by quantitative real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). *Med Sci Monit.* 2021; 27: e932731.
- [65] Watson JA, Bryan K, Williams R, et al. miRNA profiles as a predictor of chemoresponsiveness in Wilms' tumor blastema. *PLoS ONE* 2013; 8: e53417.
- [66] Breslow NE, Norris R, Norkool PA, et al. Characteristics and outcomes of children with the Wilms tumor – aniridia syndrome: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 4579–4585.
- [67] Mussa A, Russo S, De Crescenzo A, et al. Prevalence of Beckwith-Wiedemann syndrome in North West of Italy. *Am J Med Genet A.* 2013; 161A: 2481–2486.
- [68] Wessler K, Kraft F, Eggermann T. Molecular and clinical opposite findings in 11p15.5 associated imprinting disorders: characterization of basic mechanisms to improve clinical management. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: 4219.
- [69] Brioude F, Toutain A, Giabicani E, et al. Overgrowth syndromes – Clinical and molecular aspects and tumour risk. *Nat Rev Endocrinol.* 2019; 15: 299–311.
- [70] Vujanić GM, Gessler M, Ooms AH, et al. The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol.* 2018; 15: 693–701. Erratum: *Nat Rev Urol.* 2019; 16: 563.
- [71] Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019; 30: 706–720.

(Kuthi Levente dr.,  
Szeged, Állomás u. 1., 6725  
e-mail: kuthi.levente@med.u-szeged.hu)

„*Opprime, dum nova sunt subiti mala semina morbi.*”  
(Irtsd gyorsan ki, miből vésses kór nőhet, a csírá.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID\_1)