De puzzelstukjes leggen: postzygotisch mozaïcisme in basaalcelnaevus syndroom

Myrthe Moermans[1], Anna Patsea[1], Ashleigh Jimenez Lemus[1], Michel van Geel[2], Klara Mosterd[3]

Basaalcelnaevus syndroom (BCNS) wordt in de meeste gevallen veroorzaakt door een pathogene kiembaanvariant in het *PTCH1*-gen. Bij een deel van de patiënten kan de genetische diagnose echter niet gesteld worden in het bloed, ondanks een sterke klinische verdenking. In sommige van deze gevallen kan de diagnose alsnog worden verklaard door postzygotisch mozaïcisme, bij welke de variant niet of slechts beperkt detecteerbaar is in het bloed, maar wel in meerdere basaalcelcarcinomen van een patiënt.

Casus

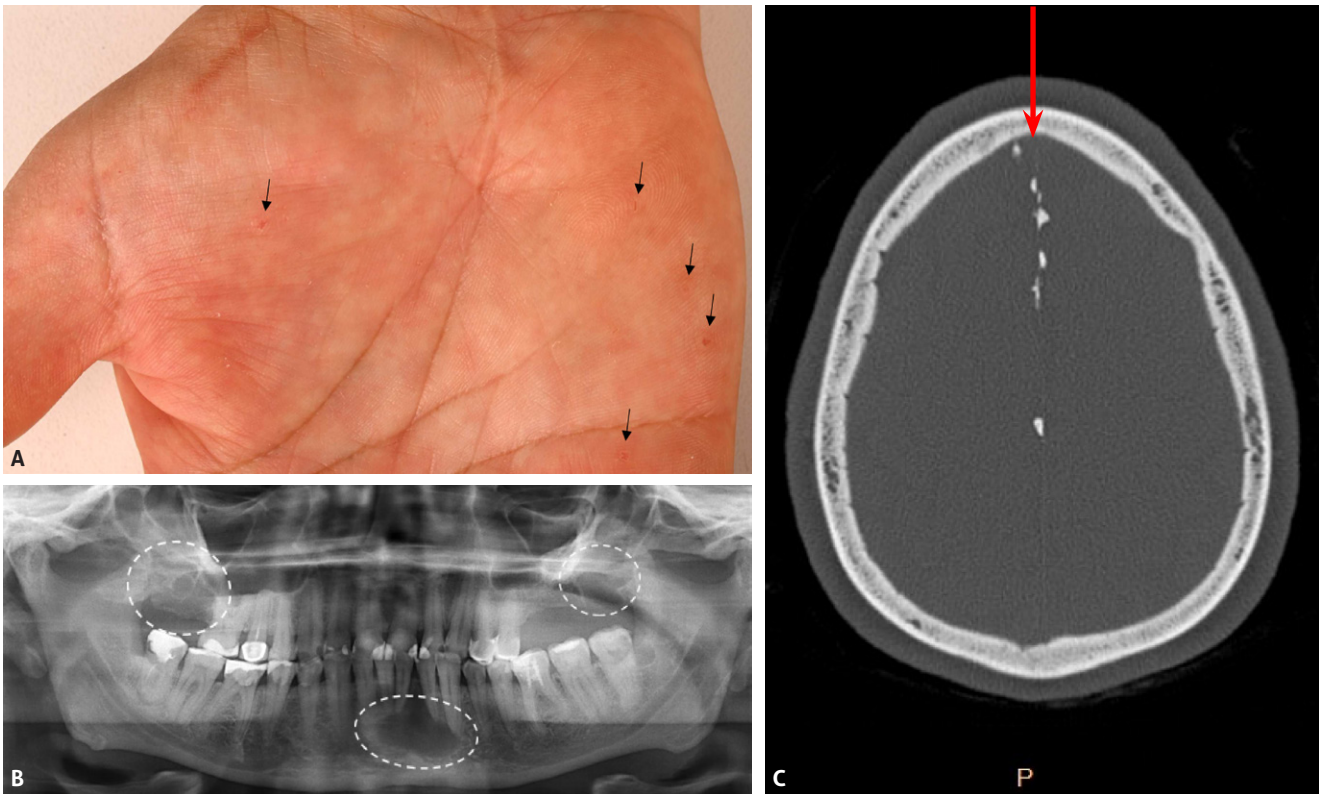
In 2012 presenteerde een 45-jarige patiënte zich met een tweetal basaalcelcarcinomen (BCCs) in het gelaat. Tijdens lichamelijk onderzoek werden ook putjes in de handpalmen gevonden. In de voorgeschiedenis was zij reeds behandeld voor een atypisch cerebellair meningioom en ovariumcysten. Er werd aanvullend onderzoek verricht met een orthopantomogram (röntgenfoto van de kaak) en CT-schedel, waarop respectievelijk multipele odontogene keratocysten en calcificatie van de falx ceribri werden gezien. (figuur 1) Op basis van eerder opgestelde criteria [1] (tabel 1) kon de klinische diagnose basaalcelnaevus syndroom (BCNS) worden gesteld, vanwege de aanwezigheid van vier major criteria en 1 minor criterium. Via sequencing van de coderende exonen en flankerende splice sites, kon echter geen pathogene variant in de bij BCNS betrokken *PTCH1* en *SUFU* genen worden aangetoond in het bloed.

Door het beschikbaar komen van nieuwe moleculair-genetische analysetechnieken werd in 2020 aanvullend genetisch onderzoek uitgevoerd met targeted single molecule molecular inversion probes (smMIPS) en next generation sequencing (NGS) op weefsel afkomstig van 3 verschillende BCCs van de patiënte. Er werd een gemeenschappelijke pathogene variant (c.2399del p.(Phe800Serfs*6)) in het Drosophila Patched 1 (*PTCH1)* gen in elk van de tumoren geïdentificeerd, waardoor postzygotisch mozaïcisme voor BCNS in het *PTCH1*-gen kon

Tabel 1. Diagnostische criteria voor basaalcelnaevus syndroom o.b.v. Bree et al. [1]

Major criteria	Minor criteria
Multipele BCCs of één BCC voor de leeftijd van 20 jaar	Bifide, gefuseerde of gespleten ribben
Odontogene keratocysten	Andere specifieke skeletale of radiologische afwijkingen waaronder pectus excavatum, scoliose, Sprengel's deformiteit, syndactylie van de vingers, vertebrale anomalieën
Palmaire of plantaire putjes	Macrocefalie
Lamellaire calcificatie van de falx cerebri	Congenitale afwijkingen: schisis van de lip of gehemelte, frontal bossing, hypertelorisme
Medulloblastoma in kindertijd	Ovariële of cardiale fibromen
Eerstegraads familielid met BCNS	Lymfomesenterische cysten
	Oculaire afwijkingen, waaronder congenitaal cataract, coloboom, glaucoom, hypertelorisme

1. Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+ Comprehensive Cancer Centre en GROW Research Institute for Oncology and Reproduction, Maastricht
2. Laboratoriumspecialist Klinische Genetica, afdeling Klinische Genetica, Maastricht UMC+ en GROW Research Institute for Oncology and Reproduction, Maastricht
3. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+ Comprehensive Cancer Centre en GROW Research Institute for Oncology and Reproduction, Maastricht



Figuur 1. A: Palmaire pits aangeduid met de zwarte pijlen; B: Orthopanthomogram met de keratocysten omcirkeld; C: CT-schedel met centraal de calcificatie van de falx cerebri.

worden vastgesteld. Bij nader aanvullend DNA-onderzoek in bloed naar de gevonden variant, werd deze eveneens laaggradig aangetoond met een variant allel frequentie (VAF) van 6,5%. Aangezien mozaïcisme derhalve uitgebreider aanwezig kan zijn buiten de huid, alsook in de gonaden, kan kiembaanmozaïcisme niet worden uitgesloten met een licht verhoogd risico op het doorgeven van de variant in *PTCH1* aan haar kinderen.

Inmiddels is de zoon van patiënte onder behandeling bij de kaakchirurg vanwege odontogene keratocysten, zonder andere bijkomende kenmerken van BCNS. De zoon heeft momenteel een kinderwens, waardoor er vragen zijn ontstaan over de kans op overerving. Derhalve werd hij verwezen naar de klinisch geneticus voor counseling en eventueel aanvullende diagnostiek.

Bespreking

Het basaalcelnaevus syndroom (BCNS), ook wel bekend als Gorlin syndroom, is een zeldzame, autosomaal dominante genodermatose met een brede klinische presentatie. Het kent een prevalentie van 1 op de 31.000 tot 256.000 personen. [2] BCNS kenmerkt zich door een predispositie voor tumorvorming, waaronder de meest voorkomende BCCs en kaakcysten. Klinisch kan de diagnose worden gesteld op basis van de criteria van Bree et al. (tabel 1), waarbij de combinatie van ofwel 2 major criteria, ofwel 1 major criterium in combinatie met hetzij een bevestigde genetische diagnose, dan wel met 2 minor criteria noodzakelijk zijn voor de diagnose. [1] De meest voorkomende oorzaak is een pathogene variant van het *PTCH1*-gen (in 50-70% van de gevallen), maar ook causale varianten in het *SUFU*-gen kunnen voorkomen (in 4%). In de overige gevallen wordt er geen onderliggende oorzakelijke variant gevonden. [3] Zowel *PTCH1* als *SUFU* zijn tumorsuppresorgenen van de Hedghehog-signaalroute, een route die betrokken is bij de regulatie van de celdeling en de embryonale ontwikkeling. [4] Patiënten met BCNS hebben in hun lichaamscellen een aangedaan allel van *PTCH1* of *SUFU*. Het tweede allel is functioneel en houdt de route geremd. Wanneer ook de tweede kopie van het gen beschadigd raakt (de 'second hit'), valt de remmende werking weg. Hierdoor wordt de Hedgehog-signaalroute overmatig geactiveerd, wat kan leiden tot het ontstaan van een tumor.

Mozaïcisme

Meestal wordt BCNS veroorzaakt door een kiembaanvariant in *PTCH1*. Deze pathogene variant is dan aanwezig in alle lichaamscellen en kan eenvoudig in het bloed worden vastgesteld. Soms ontstaat de variant echter pas na de bevruchting, op enig moment tijdens de embryonale ontwikkeling. Dit wordt postzygotisch mozaïcisme of type 1 segmentaal mozaïcisme genoemd (figuur 2). Bij postzygotisch mozaïcisme draagt slechts een deel van de lichaamscellen de pathogene variant, waardoor ook slechts een deel van het lichaam is aangedaan. Deze afwisseling van aangedane en niet-aangedane cellen doet denken aan een mozaïek en vormt daarmee de oorsprong van de term 'mozaïcisme'. Er is altijd een 'second hit' nodig van het resterende functionele allel van het aangedane tumorsuppressorgen, voordat de cel overgaat tot overmatige proliferatie en kan uitgroeien tot een BCC. Afhankelijk van het moment

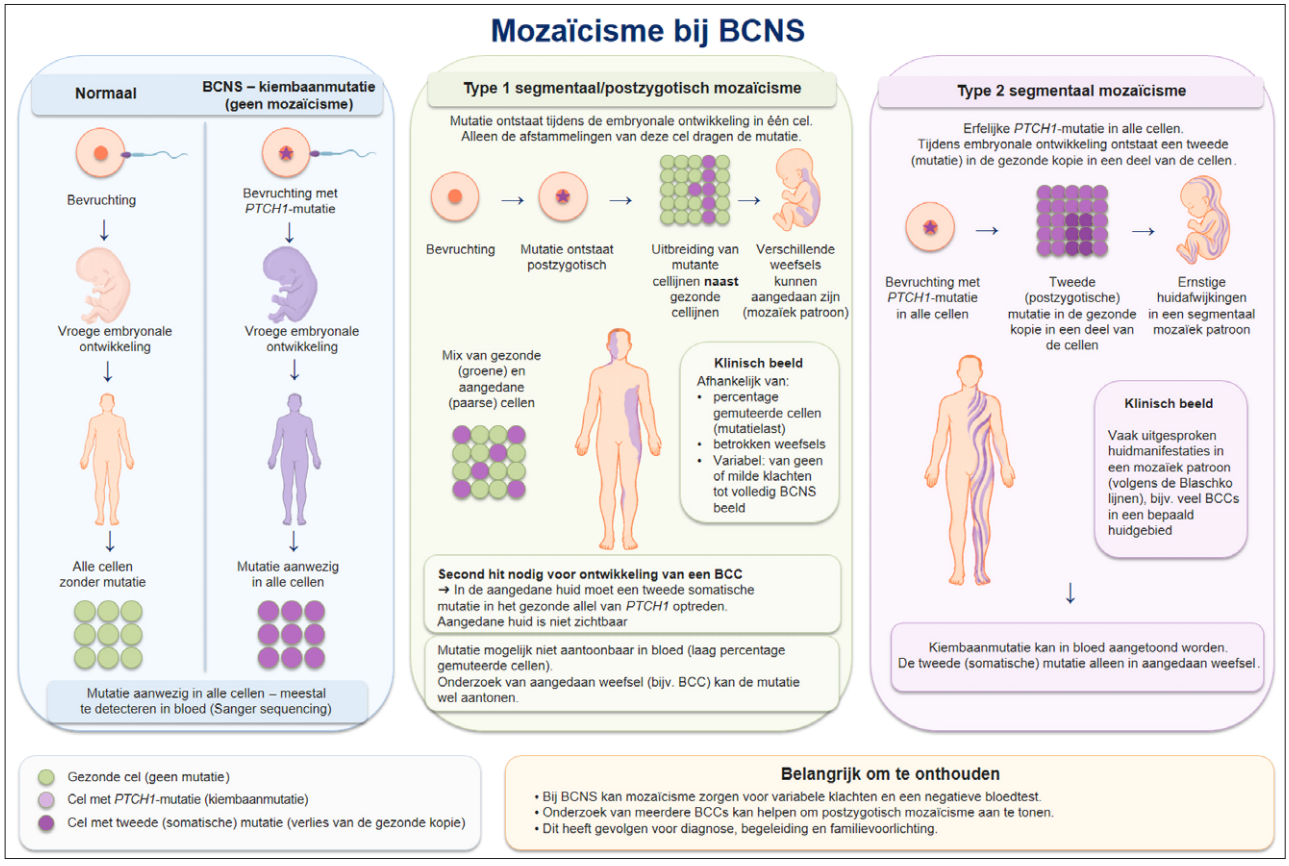
waarop de variant tijdens de embryogenese ontstaat, het percentage gemuteerde cellen en de verdeling over de verschillende weefsels, kan de klinische presentatie variëren. Wanneer de variant ontstaat in een laat stadium bij de embryonale celdeling en dus slechts in een klein deel van de cellen aanwezig is, kan deze bij standaard genetisch onderzoek van DNA uit bloed gemist worden. Dit wordt ook wel laaggradig mozaïcisme genoemd. [5-8] Dit was het geval in onze casus.

Ook type 2 segmentaal mozaïcisme is beschreven bij BCNS (figuur 2) [8]. Hierbij heeft de patiënt al een pathogene *PTCH1*-variant in alle lichaamscellen, maar is er tijdens de embryogenese een tweede pathogene variant ontstaan in het gezonde *PTCH1*-allel. Er is reeds sprake van een 'second hit' en in de aangedane weefsels valt de functie van *PTCH1* volledig weg. Klinisch leidt dit tot ernstigere, lokale uitingen van de ziekte (ook wel 'superimposed mosaicism' genaamd [9]), bijvoorbeeld een opvallende clustering van BCCs. [8,10] Mozaïcisme kan zich presenteren door aangedane cellen in verschillende organen of weefsels, maar er kunnen ook binnen de huid verschillende patronen optreden, zoals langs de Blaschko-lijnen, in brede of smalle banden, of in een schaakbordpatroon. [7]
Het percentage van aangedane cellen (graad van het mozaïcisme) is niet gecorreleerd met de fenotypische expressie en ziekteactiviteit. Zelfs een laaggradig mozaïcisme kan tot duidelijke ziekteverschijnselen leiden, afhankelijk van wanneer in de ontwikkeling de mutatie ontstaat en welke weefsels zijn aangedaan. [8,11]

Aanvullende diagnostiek

Hoewel de diagnose BCNS vaak kan worden gesteld o.b.v. klinische kenmerken, wordt genetische bevestiging van de diagnose aanbevolen omdat dit belangrijke consequenties heeft voor aanvullende diagnostiek en follow-up. [2] Zo gaat een pathogene *SUFU*-variant gepaard met een verhoogd risico op medulloblastoom, terwijl bij een pathogene variant in het *PTCH1*-gen een verhoogd risico op odontogene kaakcysten wordt gezien. Deze risicostratificatie is van belang voor adequate aanbevelingen omtrent screening. Inzicht in de causale pathogene variant is niet alleen belangrijk voor passende screening en follow-up, maar ook voor genetische counseling. Bij patiënten met mozaïcisme bestaat het risico op overdracht van de pathogene *PTCH1*-variant naar het nageslacht. De kans op overerving als heterozygote *PTCH1*-variant is afhankelijk van de aanwezigheid en mate van gonadaal mozaïcisme. Voor mannen is het mogelijk om zaadcellen te analyseren om een risico inschatting te maken. Identificatie van de causale variant is essentieel voor adequate genetische counseling.

Bij een hoge klinische verdenking op BCNS (multipele BCCs en/of meerdere diagnostische kenmerken volgens Bree et al.) gaat de diagnostische voorkeur uit naar een genpanel op een pathogene kiembaanvariant in het *PTCH1*- en *SUFU*-gen. Wanneer bij een dergelijke patiënt geen pathogene variant geïdentificeerd wordt in het bloed, kan vervolgonderzoek overwogen worden voor postzygotisch mozaicisme door genetische analyse op meer dan twee aanwezige neoplasieën. [2,11]



Figuur 2. Ontstaan en klinische presentatie van verschillende vormen van mozaïcisme bij basaalcelnaevus syndroom'.
De figuur is gemaakt door de auteurs. Sommige illustratieve onderdelen zijn vervaardigd met behulp van ChatGPT en BioRender.

Zo kan er DNA-weefsel worden onderzocht van meerdere BCCs om een gezamenlijke pathogene *PTCH1* (of *SUFU*)-variant vast te stellen. Dit is met de huidige NGS technologie ook mogelijk op gefragmenteerd DNA van eerder afgenomen, in paraffine ingebed weefsel nog beschikbaar bij pathologische centra. Als in verschillende tumoren dezelfde pathogene *PTCH1* (of *SUFU*)-variant kan worden aangetoond, ondersteunt dit de diagnose van postzygotisch mozaïcisme. [11]

Als expertisecentrum voor BCNS hebben wij vanuit het Maastricht UMC+ een richtlijn opgesteld voor de diagnostiek en follow-up van patiënten met BCNS, waarin tevens aanbevelingen worden gedaan ten aanzien van genetische diagnostiek. [2] Bij een hoge klinische verdenking op BCNS volgens de criteria van Bree et al., zijn wij altijd beschikbaar voor advies, verwijzing van patiënten en/of voor het verrichten van aanvullende genetische diagnostiek.

Leerpunten

- Inzicht in de causale variant is belangrijk voor passende screening, follow-up, preventieve maatregelen en genetische counseling.
- In patiënten met een klinische verdenking op BCNS, waarbij de pathogene variant niet in het bloed kan worden aangetoond middels conventioneel genetisch onderzoek, kan DNA-analyse naar een gezamenlijke pathogene *PTCH1*-variant in verschillende basaalcelcarcinomen van de patiënt overwogen worden.
- Postzygotisch mozaïcisme kan zich op verschillende manieren manifesteren. Het fenotypisch beeld varieert van meerdere klinische kenmerken van BCNS tot slechts alleen multipele basaalcelcarcinomen.

Trefwoorden

Basaalcelcarcinoom – basaalcelnaevus syndroom – mozaïcisme – genetisch onderzoek

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling

Geen

Sponsoring

De auteurs ontvingen geen financiële ondersteuning voor de totstandkoming van dit manuscript.

AI statement

Tijdens het opstellen van dit manuscript heeft auteur MM ChatGPT (OpenAI) gebruikt ter ondersteuning van de taalkundige redactie, onder meer door suggesties te vragen voor mogelijke verbeteringen in formulering, stijl en leesbaarheid. Deze suggesties zijn door de auteur kritisch beoordeeld en, waar passend, aangepast en verwerkt. Daarnaast is het concept voor figuur 2 met behulp van AI gegenereerd op basis van inhoudelijke input en instructies van de auteur. De auteur heeft alle AI-ondersteunde tekstuele en visuele bijdragen gecontroleerd en blijft volledig verantwoordelijk voor de inhoud, juistheid en integriteit van het manuscript.

Referenties

1. *Bree AF, Shah MR; BCNS Colloquium Group. Consensus statement from the first international colloquium on basal cell nevus syndrome (BCNS). Am J Med Genet A. 2011 Sep;155A(9):2091-7. doi: 10.1002/ajmg.a.34128. Epub 2011 Aug 10. PMID: 21834049.*
2. *Verkouteren BJA, Cosgun B, Reinders MGHC, Kessler PAWK, et al. A guideline for the clinical management of basal cell naevus syndrome (Gorlin-Goltz syndrome). Br J Dermatol. 2022 Feb;186(2):215-226. doi: 10.1111/bjd.20700. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34375441; PMCID: PMC9298899.*
3. *John AM, Schwartz RA. Basal cell naevus syndrome: an update on genetics and treatment. Br J Dermatol. 2016 Jan;174(1):68-76. doi: 10.1111/bjd.14206. Epub 2015 Dec 9. PMID: 26409035.*
4. *Briscoe J, Thérond PP. The mechanisms of Hedgehog signalling and its roles in development and disease. Nat Rev Mol Cell Biol. 2013 Jul;14(7):416-29. doi: 10.1038/nrm3598. Epub 2013 May 30. PMID: 23719536.*
5. *Happle R. The categories of cutaneous mosaicism: A proposed classification. Am J Med Genet A. 2016 Feb;170A(2):452-459. doi: 10.1002/ajmg.a.37439. Epub 2015 Oct 22. PMID: 26494396.*
6. *Reinders MGHC, Boersma HJ, Leter EM et al. Postzygotic mosaicism in basal cell naevus syndrome. Br J Dermatol 2017; 177:249–52. Dus is het beter Reinders aan te halen.*
7. *Kinsler VA, Boccara O, Fraitag S, Torrelo A, Vabres P, Diociaiuti A. Mosaic abnormalities of the skin: review and guidelines from the European Reference Network for rare skin diseases. Br J Dermatol. 2020 Mar;182(3):552-563. doi: 10.1111/bjd.17924. Epub 2019 Jul 18. PMID: 30920652.*
8. *Torrelo A, Hernández-Martín A, Bueno E, Colmenero I, et al Molecular evidence of type 2 mosaicism in Gorlin syndrome. Br J Dermatol. 2013 Dec;169(6):1342-5. doi: 10.1111/bjd.12458. PMID: 23746055.*
9. *Happle R, Torrelo A. Superimposed mosaicism in tuberous sclerosis complex: a key to understanding all of the manifold manifestations? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Nov;34(11):2511-2517. doi: 10.1111/jdv.16603. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32396651.*
10. *Happle R. Molecular corroboration of type 2 segmental mosaicism in various types of porokeratosis. JAMA Dermatol. 2019 May 1;155(5):531-532. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.0134. PMID: 30942834.*
11. *Reinders MGHC, Cosgun B, Gijezen LMC, van Oosterhoud CN, et al. Genetic profiling of basal cell carcinomas detects postzygotic mosaicism in basal cell naevus syndrome. Br J Dermatol. 2019 Sep;181(3):587-591. doi: 10.1111/bjd.17337. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30520020.*

Correspondentieadres

Myrthe Moermans

E-mail: myrthe.moermans@mumc.nl