

# Een zeldzame oorzaak voor het basaalcelnaevussyndroom

B. Cosgun<sup>1</sup>, L.M.C. Gijzen<sup>2</sup>, M. Vreeburg<sup>3</sup>, M. de Boer<sup>4</sup>, M. van Geel<sup>5</sup>, K. Mosterd<sup>6</sup>

- <sup>1</sup> Dermatoloog i.o., Maastricht UMC+ en GROW-school for Oncology and Developmental Biology, Maastricht UMC+, Maastricht
- <sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Mauritskliniek, Den Haag
- <sup>3</sup> Klinisch Geneticus, afdeling Klinische Genetica, Maastricht UMC+, Maastricht
- <sup>4</sup> Internist Oncoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Onderafdeling Medische Oncologie, Maastricht UMC+ en GROW-school for Oncology and Developmental Biology, Maastricht UMC+, Maastricht
- <sup>5</sup> Moleculair Geneticus, afdelingen Dermatologie en Klinische Genetica, Maastricht UMC+ en GROW-school for Oncology and Developmental Biology, Maastricht UMC+, Maastricht
- <sup>6</sup> Dermatoloog, Afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+ en GROW-school for Oncology and Developmental Biology, Maastricht UMC+, Maastricht

Correspondentieadres:  
B. Cosgun  
E-mail: betul.cosgun@mumc.nl



Figuur 1. Basaalcelcarcinomen.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 28-jarige man bezocht de polikliniek dermatologie met sinds een jaar bestaande laesies op de vertex, klinisch verdacht voor basaalcelcarcinomen. Op 3-jarige leeftijd werd hij gediagnosticeerd met een medulloblastoom waarvoor hij behandeld werd met chemotherapie (vincristine, carboplatin, etoposide en cyclofosfamide) en radiotherapie op de craniospinale as (54.5 Gray, 30 bestralingen). Hij wordt jaarlijks gecontroleerd door de neuroloog en kinderarts-oncoloog, en vanaf volwassen leeftijd op de LATER-poli (polikliniek voor late effecten van behandeling van kanker op kinderleeftijd). Zijn voorgeschiedenis vermeldde verder een groeiarmoodeficiëntie, een trichoblastoom op zijn bovenlip en een milde scoliose. Hij gebruikt behoudens zo nodig desloratadine 5 mg vanwege hooikoorts geen medicatie. Hij is niet bekend met kaakcysten, ribafwijkingen, schisis of oculaire afwijkingen. Er zijn geen familieleden met huidmaligniteiten.

### Lichamelijk onderzoek

Bij totale huidinspectie vielen naast de klinische basaalcelcarcinomen op de vertex (figuur 1) ook enkele palmaire pits (figuur 2 en 3) op.

### Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek bevestigde de diagnose van superficiael en solide basaalcelcarcinomen.

### Diagnose

Op basis van de voorgeschiedenis en het ontwikkelen van basaalcelcarcinomen (BCC's) nu werd de diagnose basaalcelnaevussyndroom (BCNS, #109400, OMIM) overwogen. Patiënt voldoet aan de klinische criteria volgens Bree voor deze aandoening (3 majeure criteria (medulloblastoom, multiple BCC's, palmaire pits) en 1 mineur criterium (scoliose)).<sup>1</sup>

### Beloop en behandeling

Patiënt werd multidisciplinair gezien op het huidkankersyndromenspreekuur. Vanwege de verdenking op BCNS werd DNA-onderzoek naar het *PTCH1*-gen en het *SUFU*-gen ingezet. Het *PTCH1*-gen toonde geen mutatie. In het *SUFU*-gen werd een pathogene mutatie [c.142C > T, p.(Gln48\*)] gevonden. Hiermee werd de diagnose van BCNS bij



Figuur 2. *Palmaire pits.*



Figuur 3. *Palmaire pits.*

patiënt bevestigd. De basaalcelcarcinomen werden inmiddels behandeld middels chirurgische excisie en topicale imiquimodcrème voor 5 maal per week gedurende 6 weken.

### Bespreking

Het basaalcelnaevussyndroom (BCNS), ook wel het gorlin-goltzsyndroom genoemd, is een zeldzame autosomaal dominante aandoening met een prevalentie van ongeveer 1 op de 56.000-256.000.<sup>3</sup> Het werd voor het eerst beschreven door Gorlin en Goltz in 1960.<sup>3</sup> Het BCNS is geassocieerd met een breed spectrum van zowel benigne als maligne afwijkingen in onder andere de huid, het skelet, het centrale zenuwstelsel, het urogenitale systeem, het hart, de ogen en de nieren. De meest kenmerkende symptomen zijn multipele basaalcelcarcinomen (BCC's), odontogene keratocysten (OKCs), calcificatie van de falx cerebri, palmoplantaire pits en skeletafwijkingen.

In 1997 is voor het eerst consensus bereikt over de diagnostische criteria door Kimonis et al.<sup>4</sup> Deze diagnostische criteria voor BCNS zijn vervolgens herzien door Bree et al. in 2011<sup>1</sup>, zoals weergegeven in tabel 1. De diagnose BCNS kan nu gesteld worden op basis van: 1) één majeur criterium en genetische bevestiging; 2) twee majeure criteria; of 3) één majeur en twee mineure criteria.<sup>1</sup> Met de gereviseerde criteria kan de diagnose nu dus ook met slechts één majeur criterium vastgesteld worden, mits er een onderliggende pathogene mutatie aangetoond kan worden. Ook bij de aanwezigheid van slechts één of meerdere mineure criteria wordt aanbevolen om laagdrempelig genetisch onderzoek in te zetten. Bepaalde symptomen treden namelijk pas op latere leeftijd op, zoals BCC's en OKC's.

### Pathogenese

De onderliggende genetische oorzaak van het BCNS is een heterozygote kiembaan mutatie in het *PTCH1*-gen, gelegen op chromosoom 9q22-31. Er zijn verscheidene typen mutaties beschreven, waarbij inserties of deleties leidend tot frameshift mutaties de meest voorkomende zijn.<sup>5</sup>

Het *PTCH1*-gen codeert voor het transmembrane glycoproteïne PTCH1, wat een tumorsuppressor is van de hedgehog-signaalroute. De hedgehog-signaalroute is betrokken bij de regulatie van verschillende

oncogene signaalroutes. In normale situatie heeft PTCH1 een remmende werking op smoothed (SMO), waardoor er geen activatie van de pathway plaatsvindt. Bij een mutatie in het *PTCH1* valt deze remming op SMO weg, waardoor de signaleringscascade geactiveerd wordt. Dit leidt tot activatie van transcriptiefactoren en tot celproliferatie.<sup>2</sup> Bij 40 tot 85% van de patiënten met klinisch BCNS kan er een *PTCH1*-mutatie worden aangetoond.<sup>6</sup> Andere minder voorkomende oorzaken bij BCNS-patiënten zijn mutaties in het *PTCH2*-gen<sup>7,8</sup> of het *SUFU*-gen.<sup>6,9</sup> Bij 15-27% is het niet mogelijk een genetische oorzaak aan te tonen, ondanks een zekere klinische diagnose.<sup>6</sup>

Bij patiënten met BCNS op basis van een *PTCH1*-mutatie werd tot heden geen genotype-fenotypecorrelatie gevonden. Recentelijk is echter aangetoond dat dit bij patiënten met een *SUFU*-mutatie wel het geval is. Patiënten met een *SUFU*-mutatie hebben een 20 maal hoger risico op het ontwikkelen van een medulloblastoom op jonge leeftijd (33%), in vergelijking met patiënten met een *PTCH1*-mutatie (< 2%).<sup>6</sup>

### Cutane manifestaties

De meest voorkomende cutane manifestaties van BCNS zijn (multipele) BCC's, zowel op zonblootgestelde als niet-zonblootgestelde lichaamsdelen. De voorkeurslokalisaties zijn het gelaat, het coeur, de rug en de vertex.<sup>2</sup> De gemiddelde leeftijd bij het eerste BCC is 20 jaar, maar BCC's op de kinderleeftijd zelfs al in het eerste levensjaar zijn beschreven.<sup>5</sup> Er bestaat, net als bij sporadische BCC's, een sterke correlatie tussen de expositie aan zonlicht en het ontwikkelen van de tumoren. Overmatige zonexpositie moet daarom worden vermeden en adequate zonprotectieve maatregelen moeten worden getroffen.

Een andere veel voorkomende huidmanifestatie bij BCNS zijn asymmetrische palmaire of plantaire pits. Deze ontstaan gedurende het leven, waardoor de kans hierop groter wordt naarmate patiënten ouder worden. Zo heeft op 10-jarige leeftijd 30-65% van de BCNS-patiënten deze pits, dit loopt op tot 80% op 15-jarige leeftijd. Deze irregulaire, kleine putjes op handpalmen en voetzolen zijn 2-3 mm in diameter en 1-3 mm diep en worden veroorzaakt door gedeeltelijke of complete afwezigheid van het

Tabel 1. De diagnostische criteria voor het basaalcelnaevussyndroom.<sup>1</sup>

Majeure criteria	Mineure criteria
1. BCC voor het 20e levensjaar of multipele BCC's	1. Ribafwijkingen
2. OKC's van de kaak voor het 20e levensjaar	2. Andere specifieke skelet malformaties en radiologische afwijkingen (o.a. vertebrale afwijkingen, kyfoscoliose, korte 4e metacarpale, postaxiale polydactylie)
3. Palmaire en plantaire pits	3. Macrocefalie
4. Lamellaire calcificatie van de falx cerebri	4. Schisis
5. Medulloblastoom (desmoplastische variant)	5. Ovariële/cardiale fibromen
6. Eerstegraadsfamilielid met BCNS	6. Lymfomesenteriale cysten
	7. Oogafwijkingen (o.a. strabismus, hypertelorisme, congenitaal, cataract, glaucoom, coloboom)

stratum corneum. Andere huidafwijkingen zoals milia in het gezicht en epidermoidcysten worden ook vaker gezien bij BCNS-patiënten.<sup>2</sup>

**Behandeling van de BCC's**

De behandeling van BCC's bij BCNS kan complex zijn, bijvoorbeeld wanneer multipele postoperatieve recidieven optreden. Daarnaast kunnen lang bestaande en/of agressieve varianten uitgroeien tot grote, lokaal destructieve laesies waarbij excisie mutilerend is. Deze lokaal uitgebreide BCC's kunnen in zeer zeldzame gevallen (0,003-0,55%) metastaseren.<sup>10</sup> Conventionele chirurgische excisie of non-invasieve behandelingen zoals fotodynamische therapie, 5-fluorouracilcrème of imiquimodcrème bieden dan geen oplossing. Radiotherapie is bij BCNS relatief gecontraïndiceerd, vanwege het verhoogde risico op BCC's in het bestraalde gebied.<sup>1</sup> Een relatief nieuwe behandeling voor lokaal uitgebreide of gemetastaseerde BCC's is de groep van de 'hedgehog-sigtaaltransductieremmers', waartoe vismodegib behoort. Vismodegib wordt oraal toegediend en is een remmer van SMO in de sonic-hedgehog-signalering. Onderzoek van Tang et al.<sup>11</sup> heeft laten zien dat vismodegib effectief is bij BCNS-patiënten. In een dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie werden er significant minder nieuwe BCC's gevormd bij BCNS-patiënten die met vismodegib werden behandeld, ten opzichte van de placebogroep. Tevens werd gezien dat bestaande BCC's in grootte afnamen of in regressie gingen. In de studie van Basset-Sequin et al.<sup>12</sup> had 33,8% van de patiënten een volledige respons. De verwachting is dat na staken van de therapie de meeste laesies weer terugkeren. Beschreven bijwerkingen van vismodegib zijn onder andere spierkrampen, smaakverlies, haaruitval, gewichtsverlies, vermoeidheid, misselijkheid en diarree, waarvan de eerste 3 het vaakst leiden tot staken van de therapie.<sup>11,13,14</sup> Deze bijwerkingen zijn de belangrijkste beperking voor het levenslang behandelen van patiënten met BCNS. In de studie van Basset-Sequin et al.<sup>12</sup> staakte 36% van de patiënten vanwege bijwerkingen.

In de praktijk wordt vismodegib niet vaak voorgeschreven bij BCNS-patiënten zonder lokaal uitgebreid BCC. Het middel is hiervoor niet geregistreerd

en de beslissing voor een dergelijke off-labelbehandeling, en dan met name de beoordeling van inoperabiliteit, zal multidisciplinair en in goed overleg genomen moeten worden.

**Genetic counseling**

BCNS is een autosomaal dominante aandoening. Geen van de familieleden van onze patiënt had anamnestic klinische kenmerken van BCNS. Waarschijnlijk is de mutatie in het *SUFU*-gen de novo (nieuw) bij onze patiënt ontstaan. Het beeld van *SUFU*-genmutaties is meer variabel in expressie en penetrantie dan *PTCH1*-genmutaties. Hierdoor zullen niet alle patiënten met een *SUFU*-genmutatie het volledige beeld van een BCNS laten zien. Aangezien een kiemcelmozaïcisme of een heel mild fenotype bij de ouders niet is uit te sluiten, komen de eerstegraadsfamilieleden in aanmerking voor aanvullend genetisch DNA-onderzoek naar de *SUFU*-mutatie. De patiënt heeft in geval van een kinderswens een herhalingskans van 50% om de *SUFU*-mutatie aan een nakomeling door te geven. Prenatale diagnostiek of eventueel in-vitrofertilisatie gecombineerd met pre-implantatie genetische diagnostiek zouden een overweging kunnen zijn om kinderen zonder BCNS te kunnen krijgen.

**Follow-up en conclusie**

Bij BCNS-patiënten is het advies om vanaf 8-jarige leeftijd controles bij de kaakchirurg te hebben met jaarlijks een orthopantogram. In de literatuur zijn bij patiënten met een *SUFU*-mutatie echter géén kaakcysten beschreven. Kaakchirurgische controles zijn daarom bij onze patiënt niet noodzakelijk. Wel wordt een halfjaarlijkse controle bij de dermatoloog aanbevolen. In het algemeen wordt na een eerste BCC de controlefrequentie opgehoogd van jaarlijks naar halfjaarlijks, of zo nodig nog intensiever. Onze patiënt zal vanwege craniospinale bestraling in de voorgeschiedenis in de toekomst waarschijnlijk meer basaalcelcarcinomen ontwikkelen in het bestralingsgebied en frequent op controle worden gezien. In verband met de late gevolgen van radiotherapie blijft patiënt ook onder controle bij de neuroloog. Het optreden van een meningeoom als gevolg van craniospinale bestraling is berucht.<sup>1</sup>

In het MUMC+ is een multidisciplinair zorgpad opgezet om de zorg voor BCNS-patiënten zo goed en efficiënt mogelijk te organiseren. Er wordt diagnostiek, follow-up, behandeling en counseling geboden voor elke levensfase aan mensen met BCNS.

## LITERATUUR

1. Bree AF, Shah MR, Group BC. Consensus statement from the first international colloquium on basal cell nevus syndrome (BCNS). *Am J Med Genet A* 2011;155A(9):2091-7.
2. John AM, Schwartz RA. Basal cell naevus syndrome: an update on genetics and treatment. *Br J Dermatol* 2016;174(1):68-76.
3. Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. A syndrome. *N Engl J Med* 1960;262:908-12.
4. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ, et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet* 1997;69(3):299-308.
5. Fujii K, Miyashita T. Gorlin syndrome (nevoid basal cell carcinoma syndrome): update and literature review. *Pediatr Int* 2014;56(5):667-74.
6. Smith MJ, Beetz C, Williams SG, Bhaskar SS, O'Sullivan J, Anderson B, et al. Germline mutations in *SUFU* cause Gorlin syndrome-associated childhood medulloblastoma and redefine the risk associated with *PTCH1* mutations. *J Clin Oncol* 2014;32(36):4155-61.
7. Fan Z, Li J, Du J, Zhang H, Shen Y, Wang CY, et al. A missense mutation in *PTCH2* underlies dominantly inherited NBCCS in a Chinese family. *J Med Genet* 2008;45(5):303-8.
8. Fujii K, Ohashi H, Suzuki M, Hatsuse H, Shiohama T, Uchikawa H, et al. Frameshift mutation in the *PTCH2* gene can cause nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Fam Cancer* 2013;12(4):611-4.
9. Pastorino L, Ghiorzo P, Nasti S, Battistuzzi L, Cusano R, Marzocchi C, et al. Identification of a *SUFU* germline mutation in a family with Gorlin syndrome. *Am J Med Genet A* 2009;149A(7):1539-43.
10. Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, Whitaker DC, Arpey CJ. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev* 2004;23(3-4):389-402.
11. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Yauch RL, Lindgren J, Chang K, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *New England Journal of Medicine* 2012;366(23):2180-8.
12. Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob JJ, Kunstfeld R, Dreno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol* 2015;16(6):729-36.
13. Reinders MG, Dirix L, Mosterd K, Doorn R van. [Vismodegib in metastasized basal cell carcinoma]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157(12):A6011.
14. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2012;366(23):2171-9.

## SAMENVATTING

Het basaalcelnaevussyndroom is een zeldzame autosomaal dominante aandoening. De meest voorkomende onderliggende genetische oorzaak is een mutatie in het *PTCH1*-gen. Andere minder voorkomende oorzaken zijn mutaties in het *PTCH2*- of *SUFU*-gen.

In deze casus werd een 28-jarige patiënt met basaalcelnaevussyndroom op basis van een *SUFU*-mutatie beschreven. Patiënten met een *SUFU*-mutatie hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van een medulloblastoom op kinderleeftijd. In verband met de late gevolgen van radiotherapie zijn controles bij de neuroloog aangewezen. Tevens worden jaarlijkse controles bij de dermatoloog aanbevolen. Na het ontwikkelen van een eerste basaalcelcarcinoom wordt de frequentie opgehoogd naar halfjaarlijks. Kaakcysten zijn niet eerder beschreven bij patiënten met een *SUFU*-mutatie. Jaarlijkse follow-up bij de mond-kaakchirurgie is om deze reden bij patiënten met een *SUFU*-mutatie niet geïndiceerd.

## TREFWOORDEN

basaalcelnaevussyndroom – *PTCH1*-gen – *SUFU*-gen – medulloblastoom – basaalcelcarcinomen

## SUMMARY

Basal cell nevus syndrome is an autosomal dominant disorder. The most common underlying genetic cause is a mutation in the *PTCH1* gene. Mutations in *PTCH2* or *SUFU* gene are less common. In this case a 28 years old patient with basal cell nevus syndrome with a *SUFU* mutation is described. Patients with a *SUFU* mutation have an increased risk of developing a medulloblastoma at childhood. Due to the long-term side effects of radiation therapy, regular neurological assessment is recommended. Dermatologic examination was recommended yearly or every six months after developing the first basal cell carcinoma. Odontogenic keratocysts have not been described previously in patients with a *SUFU* mutation. For this reason, annual screening for jaw cysts is not indicated.

## KEYWORDS

basal cell nevus syndrome – *PTCH1* gene – *SUFU* gene – medulloblastoma – basal cell carcinoma