



Het belang van genetische diagnostiek voor therapie en prognose van genodermatosen

M.C. Bolling

INTRODUCTIE

Genodermatosen zijn monogenetische, primair in de huid en/of adnexen tot uiting komende aandoeningen. Een deel van deze genodermatosen heeft vroeger of later in het beloop extracutane betrokkenheid met soms verstrekkende gevolgen. Vrijwel iedere individuele genodermatose betreft een zeldzame aandoening met een prevalentie van minder dan 1 op de 10.000. Echter, tezamen zijn er ongeveer 400 verschillende genodermatosen te onderscheiden en is deze groep tezamen geen zeldzaamheid. De meeste genodermatosen presenteren zich in de vroege jeugd en hebben een grote impact op de kwaliteit van leven van de aangedane personen. Tevens bestaan er geen genezende behandelingen. De voortschrijdende kennis ten aanzien van de etiologie, mede gedreven door innovaties op het gebied van genetische diagnostiek, en begrip van de pathomechanismen van verschillende genodermatosen, heeft er in de afgelopen jaren toe geleid dat er wel degelijk mogelijkheden zijn om sommige genodermatosen te behandelen en/of complicaties te voorkomen. Het is dus van essentieel belang dat er bij een verdenking op een genodermatose adequate (moleculaire) diagnostiek wordt toegepast, omdat dit voor patiënten van grote betekenis kan zijn. De hieronder beschreven casus zullen dit illustreren. In drie centra in Nederland (Rotterdam, Maastricht en Groningen) zijn genodermatosen spreekuren waarbij de dermatoloog en de klinisch geneticus gezamenlijk spreekuur doen en er moleculaire diagnostiek naar genodermatosen plaatsvindt. Bij de anamnese en het lichamenlijk onderzoek zijn er een aantal belangrijke aandachtspunten die zeker aan bod moeten komen, zie hiervoor tabel 1. De genetische diagnostiek bestaat tegenwoordig meestal uit 'whole exome sequencing' (WES) waarbij het gehele coderende deel van het DNA wordt gesequenced ('afgelezen') en er vervolgens met een filter naar enkele of een grotere groep kandidaatgenen gekeken wordt, met de mogelijkheid om dit filter bij negatieve bevindingen uit te breiden. De uitslag hiervan duurt ongeveer tussen de vier en 12 weken. Hiermee is de diagnostische opbrengst en de snelheid van genetische diagnostiek enorm toegenomen.

Tabel 1: Intake polikliniek genodermatosen

Polikliniek Genodermatosen datum bezoek:
Artsen: ... (Dermatologie) / ... (Klinische Genetica)/
Aanwezig: Patiënt/e, vader/moeder/partner/siblings
Verwijzer:
Reden verwijzing:
Oorspronkelijke verwijzer:
Voorgeschiedenis:
Anamnese: Zwangerschap; aspect huid en adnexen neonatale periode; Onset en beloop klachten; Huid; Nagels; Haren; Tanden; Slijmvliezen; Tracti; Jeuk; Pijn; Atopie
Hulpvraag:
Intoxicaties:
Medicatie:
Familieanamnese: Stamboom; Ouders consanguien: ja/nee
Psychosociaal: Burgerlijke staat; Opleiding; Beroep
Dermatologisch onderzoek: Totale huidinspectie: Huid; Haren; Nagels; Gebit; Slijmvliezen:
Dysmorfologisch onderzoek: Lengte: cm (SD); gewicht: kg (SD naar lengte); hoofdomtrek: cm (SD). ICD: cm (P); OCD: cm (P). Dysmorphieën: ; asymmetrie:
Eerder aanvullend onderzoek:
Conclusie:
Beleid Dermatologie: - Fotodocumentatie: ja/nee - IF Biopten: ja/nee - EM biopten: ja/nee - PA-biopten: ja/nee - Microbieel onderzoek: ja/nee - Beeldvorming - Consulten:
Beleid Klinische Genetica: - DNA diagnostiek: - Uitslagtermijn: ... weken/maanden - Uitslag: Telefonisch/Poliklinisch/Per brief
Consent: Schriftelijk consent diagnostiek en wetenschappelijk onderzoek Genodermatosen werd verkregen: ja/nee Patiënt ontving informatiebrief en consentformulier voorafgaand aan consult: ja/nee Informatiebrief werd doorgenomen: ja/nee Formulier werd getekend en opgeslagen in EPD: ja/nee. Patiënt ontving een kopie: ja/nee
Revisie: polikliniek Genodermatosen

Dermatoloog, UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten, UMCG expertisecentrum voor Genodermatosen, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen



Figuur 1.

CASUS 1

Een nu 19-jarige vrouw van Aziatische afkomst stond sinds haar 8^e onder controle in verband met een pijnlijke, progressieve palmoplantaire keratoderma (PPK), aanvankelijk focaal, echter progressief over de jaren naar een diffuse distributie (figuur 1a-d). De PPK was iets transgrediënt naar dorsaal, waarbij de nagels ook betrokken waren, en ging gepaard met mild erytheem. De PPK was sterk riekend met regelmatig secundaire infecties. Er was verder sprake van een gegeneraliseerde xerosis cutis met keratosis pilaris. Het hoofdhaar was droog en had een kroezig aspect. Aan de tanden en slijmvlieszen waren geen bijzonderheden. De overige tractus anamnese was niet bijdragend. Patiënte was als baby geadopteerd en over de familie was verder niks bekend. Voor de differentiaaldiagnose van PPK, zie tabel 2. [1] De aanvankelijke diagnose bedroeg een erfelijke focale PPK op basis van een *KRT9* variant welke in 2010 bij DNA-onderzoek via Sanger Sequencing was gevonden en zou kunnen passen bij het toenmalige klinische beeld. Echter, gezien de progressie en de ernst van de PPK, en ook de haarafwijkingen werd getwijfeld aan de diagnose (Figuur 1c,d). In overleg met patiënte werd

opnieuw genetische diagnostiek ingezet, ditmaal WES met een filter voor alle genen waarbij PPK beschreven is (https://www.umcg.nl/IDocuments/LAB-Fo701_Genenlijst_panels_Genoomdiagnostiek_UMCG.pdf). Hierbij werd een heterozygote pathogene variant *TRPV3*:c.1718G>A, p.(Gly573Asp) gevonden, waarop de diagnose Olmsted syndroom gesteld kon worden. Deze variant is eerder beschreven. [2] De eerder gevonden *KRT9* variant bleek tevens een veelvuldig voorkomende genetische variatie in de Aziatische controle populatie en dus waarschijnlijk niet pathogeen. Deze kennis was ten tijde van de Sanger Sequencing van het *KRT9* gen in 2010 nog niet bekend.

BESPREKING CASUS 1

Olmsted syndroom betreft een ernstige, uiteindelijk diffuse en pijnlijke PPK dat vaak gepaard gaat met periorificale keratosen en kroezig haar. De oorzaak ligt in pathogene varianten in het *TRPV3* of het *MTBSP2* gen [3]. Bij bovengenoemde patiënte was er sprake van een missense variant in het *TRPV3* gen. Van vergelijkbare varianten in *TRPV3* is experimenteel aangetoond dat ze activatie van de *TRPV3*/*EGFR*-as veroorza-

Tabel 2. Differentiaal diagnose palmoplantaire keratoderma.

Verworven	Erfelijk		
	Punctate, allen niet syndromaal (gen)	Focaal (gen)	Diffuus (gen)
<ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis • Eczeem • Bazex syndroom • Acrodermatitis blenorhagicum (reactieve artritis) • PRP • Dermatomyositis 	<p>Geïsoleerd:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Punctate PPK (AAGAB, COL14A1) <p>Met huid/nagel/haar afwijkingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PLACK syndroom (CAST) • Cole disease (ENPP1) 	<p>Geïsoleerd:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Focale PPK (DSG1, KRT9, DSP) <p>Met huid/nagel/haar afwijkingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epidermolytische ichthyosis (KRT1) • Ichthyosis vulgaris (FLG) • Woolly hair/PPK (DSP, FAM83G) • Pachyonychia congenita (KRT6A/B/C, KRT16, KRT17) <p>Syndromaal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CEDNIK, met neurologische afwijkingen (SNAP29) • Cardiocutaan (DSP, JUP) • PPK met doofheid (GJB2, GJB6) • PPK met oesophagus carcinoom (RHDF2) • Tyrosinemia type II (TAT) • Down syndroom (trisomy 21) 	<ul style="list-style-type: none"> • EPPK (KRT9) • NEPPK (AQP5, SERPINB7) • Mal de Meleda (SLURP1) <p>Met andere huid/haar/nagel afwijkingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Olmsted syndroom (TRPV3, MTBSP2) • Loricrin keratoderma (LOR) • KLICK syndroom (POMP) • PPK with scleroatrophy (SMARCAD1, RSP01) • Ectodermale dysplasia (WNT10A) • Olmsted syndroom (TRPV3, MTBSP2) <p>Syndromaal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CEDNIK, met neurologische afwijkingen (SNAP29) • Cardiocutaan (DSP, JUP) • PPK met doofheid (GJB2, GJB6) • PPK met oesophagus carcinoom (RHDF2) • Tyrosinemia type II (TAT) • Down syndroom (trisomy 21)

EPPK, epidermolytische PPK; non-epidermolytische NEPPK; ; PPK, palmoplantaire keratoderma; PRP, pityriasis rubra pilaris.

ken hetgeen leidt tot hyperproliferatie en versnelde differentiatie van keratinocyten. Tevens hebben een tweetal studies laten zien dat remming van EGFR met erlotinib zowel *in vitro* als *in vivo* dit proces remt bij Olmsted syndroom met *in vivo* vermindering van de eeltvorming, pijn, en jeuk, en een verbetering van kwaliteit van leven. [4,5]

VERVOLG CASUS 1

Door de ernst van de PPK en de pijn hierbij was patiënte inmiddels rolstoelbehoefstig geworden. Door de pijn sliep ze slecht, en was haar lopende opleiding in de zorg voor haar onmogelijk geworden. De mogelijkheid van off-label behandeling met erlotinib, de controles en de potentiële bijwerkingen werden besproken. Patiënte koos ervoor om te starten. Drie maanden na starten met erlotinib 75 mg/dag was de PPK met 50% afgenomen, was de pijn volledig verdwenen, sliep patiënte weer normaal, en kon ze normale afstanden lopen en haar opleiding hervatten. Inmiddels gebruikt zij negen maanden erlotinib en blijkt het effect consistent (figuur 1e,f). Qua bijwerkingen heeft ze af en toe milde acneïforme erupties waarvoor doxycycline gegeven wordt, en diffuus dunner haar, hetgeen ze acceptabel vindt gezien de baten die ze ervaart bij de behandeling.

CASUS 2

Een 22-jarige man werd verwezen naar het second opinion spreekuur in verband met een therapeutische vraag ten aanzien van de werkdiagnose psoriasis palmoplantaris. De patiënt had sinds de kinderleeftijd in toenemende mate last van eeltvorming aan vooral de voeten, en in mindere mate ook aan de handen met daarbij regelmatig ook ontstekingen en pusblaren (figuur 2a,b). Hij had hier pijn en jeuk aan. Van zijn overige huid had hij weinig last behoudens dat deze droog

was. De nagels waren wat verdikt en krom. Zijn hoofdhaar en lichaamsbehaaring was kroezig (figuur 2c). Van de slijmvliezen had hij geen last en de overige tractus anamnese leverde geen bijzonderheden op. Zijn niet-aangedane ouders waren consanguïen. Zijn 8-jarige zusje had vergelijkbaar haar en ook een PPK, Twee broertjes waren niet aangedaan. Bij dermatologisch onderzoek werd een gegeneraliseerde xerosis cutis gezien met keratosis pilaris en een diffuse PPK, non-transgrediënt, met bolle en distaal verdikte nagels. Er was sprake van woolly hair en leukoplakie. Op basis van het beloop en het klinisch beeld werd gedacht aan een erfelijke diffuse PPK (tabel 2). WES met een filter voor de PPK genen toonde een homozygote missense variant: DSP: c.7097G>A p.(Arg2366His). Deze pathogene variant is eerder beschreven. [6]

BESPREKING EN VERVOLG CASUS 2

Het gen DSP codeert voor het eiwit desmoplakine, een essentieel eiwit voor het desmosoom, een belangrijke intercellulaire bindingsstructuur voor cardiomyocyten in het hart en keratinocyten in de huid. [7] Recessieve DSP-mutaties zijn verantwoordelijk voor verschillende fenotypes variërend van het neonataal lethale acantholytische epidermolysis bullosa, geïsoleerde PPK, geïsoleerde aritmogene of dilaterende cardiomyopathie, skin fragility-woolly hair syndroom, tot cardiocutane syndromen waarbij de genotype-fenotype correlatie nog niet geheel opgehelderd is en er variabele penetrantie is van het cardiale fenotype tussen aangedane personen binnen families. [7,8] Elke patiënt met dergelijke DSP mutaties dient dan ook cardiologisch onderzocht en vervolgd te worden, omdat indien nodig tijdig naar bevinden gehandeld kan worden (intracardiac device [ICD], pacemaker, medicatie, harttransplantatie). [8] Bij patiënt werden bij ECG, echo cor en MRI geen afwijkingen gevonden. Zijn tevens aangedane



Figuur 2.

zusje bleek echter dusdanige hartritmestoornissen te hebben dat dit een ICD rechtvaardigde. De PPK van patiënt was door het frequente bezoek aan een medisch pedicure en topicale keratolytica fors verbeterd en draaglijker voor patiënt. Een additionele behandeloptie is ustekinemab. Er is namelijk aangetoond dat bij andere patiënten met *DSP*-mutaties en met een vergelijkbaar fenotype er sprake was van upregulatie van de *Il17/Il23* as. [9] Behandeling met ustekinemab bij deze patiënten gaf verbetering.

DISCUSSIE

Bovengenoemde casus illustreren het belang en de consequenties van genetische diagnostiek. Enerzijds omdat de uitkomst aanvullende diagnostische en follow-up consequenties kan hebben en daarmee zelfs levensreddend kan zijn. Anderzijds omdat de uitkomst kan leiden tot specifieke behandelopties.

Op het gebied van erfelijke PPKs, ichthyoses, erfelijke huidfragiliteits aandoeningen, maar ook bijvoorbeeld de ziekte van Fabry en tubereuze sclerose, hebben kennis van het onderliggende gendefect en inzicht in de pathomechanismen van deze aandoeningen geleid tot mogelijke behandelopties om het ziekteproces te beïnvloeden en bepaalde complicaties te voorkomen. [10] Ook de genetische diagnostiek zelf heeft in de afgelopen 30 jaar een vogelvlucht genomen: van de gen-voor-scrining via Sanger Sequencing, tot 'Next Generation Sequencing targeted panels' (groep genen tegelijk), tot WES en nu ook 'whole genome sequencing' (WGS) waarbij het hele genoom, zowel coderend als niet coderend, nagekeken kan worden. Zeker voor fenotypes waarbij er genetische heterogeniteit is, dat wil zeggen dat de oorzakelijke genetische variant voor bepaalde klinische kenmerken in een veelvoud aan genen kan liggen, zoals bijvoorbeeld de PPKs en epidermolysis bullosa, heeft dit de snelheid van de genetische diagnostiek enorm doen toenemen. Voor de hierboven beschreven casus

en hun familie is deze diagnostiek van levensbelang geweest. Bij therapieresistente en op jonge leeftijd ontstane dermatosen is het dan ook aangewezen de mogelijkheid van een genodermatose te overwegen en deze patiënten naar een genodermatosen spreekuur te verwijzen voor adequate diagnostiek en klinisch genetisch advies/counseling hieromtrent.

LEERPUNTEN

- Het achterhalen van de onderliggende genetische oorzaak van een genodermatose is van belang voor de prognose, follow-up en in toenemende mate ook behandeling.
- De differentiaal diagnose van PPK is lang met zowel verworven als genetische oorzaken; denk bij ontstaan voor de leeftijd van 18 jaar en een progressief en therapieresistent beloop ook aan een genetische oorzaak.
- De huidige genetische diagnostiek door middel van WES heeft het achterhalen van de moleculaire oorzaak van genodermatosen vereenvoudigd en versneld.
- Bij PPK bij Olmsted syndroom is activatie van EGFR de driver voor de extreme eeltvorming; remming door middel van erlotinib is een mogelijke behandeling hiervoor.
- Het huidfenotype bij patiënten met mutaties in *DSP* wordt deels bepaald door upregulatie van *Il17/Il23* in de huid. Biologicals die deze interleukines beïnvloeden behoren dan ook tot de behandel mogelijkheden.
- Elke patiënt met PPK door pathogene varianten in *DSP* dient gescreend vervolgd te worden door de cardioloog.

TREFWOORDEN

genodermatose - palmoplantaire keratoderma – EGFR – erlotinib – ustekinemab - cardiocutane syndromen

LITERATUUR

1. Thomas BR, O'Toole EA. Diagnosis and management of inherited palmoplantar keratodermas. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(7):adv00094.
2. Zhong W, Hu L, Cao X, et al. Genotype–phenotype correlation of TRPV3-related Olmsted Syndrome. *J Invest Dermatol.* 2021 Mar;141(3):545-554.
3. Wilson NJ, Cole C, Milstone LM, et al. Expanding the phenotypic spectrum of Olmsted syndrome. *J Invest Dermatol.* 2015;135(11):2879-2883.
4. Greco C, Leclerc-Mercier S, Chaumon S, et al. Use of epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib to treat palmoplantar keratoderma in patients with Olmsted Syndrome caused by TRPV3 mutations. *JAMA Dermatol.* 2020 Feb 1;156(2):191-195.
5. Zhang A, Duchatelet S, Lakdawala N, et al. Targeted inhibition of the epidermal growth factor receptor and mammalian target of rapamycin signaling pathways in Olmsted Syndrome. *JAMA Dermatol.* 2020 Feb 1;156(2):196-200.
6. Al-Owain M, Wakil S, Shareef F, Al-Fatani A, et al. Novel homozygous mutation in DSP causing skin fragility-woolly hair syndrome: report of a large family and review of the desmoplakin-related phenotypes. *Clin Genet.* 2011 Jul;80(1):50-8.
7. Bolling MC, Jonkman MF. Skin and heart: une liaison dangereuse. *Exp Dermatol.* 2009 Aug;18(8):658-68.
8. Polivka I, Bodemer C, Hadj-Rabia S. Combination of palmoplantar keratoderma and hair shaft anomalies, the warning signal of severe arrhythmogenic cardiomyopathy: a systematic review on genetic desmosomal diseases. *J Med Genet.* 2016 May;53(5):289-95.
9. Paller AS, Czarnowicki T, Renert-Yuval Y, et al. The spectrum of manifestations in desmoplakin gene (DSP) spectrin repeat 6 domain mutations: Immunophenotyping and response to ustekinumab. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Mar;78(3):498-505.e2.
10. Chiu FP, Doolan BJ, McGrath JA, Onoufriadis A. A decade of next-generation sequencing in genodermatoses: the impact on gene discovery and clinical diagnostics. *Br J Dermatol.* 2021 Apr;184(4):606-616.

CORRESPONDENTIEADRES

Marieke Bolling
E-mail: m.c.bolling@umcg.nl