

ERFELIJKE TUMORSYNDROMEN

MBAITs en het BAP1-tumor-predispositiesyndroom

N.A. Ipenburg¹, E. Peters², R. van Doorn³

¹ Aios dermatologie, afdeling Huidziekten, Leids

Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Aios pathologie, afdeling Pathologie, Leids

Universitair Medisch Centrum, Leiden

³ Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids

Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Norbert Ipenburg

E-mail: n.a.ipenburg@lumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Poliklinisch zagen wij een 23-jarige vrouw vanwege een sinds onbekende tijd bestaande gepigmenteerde huidafwijking op haar linkerdijsbeen. Deze was mogelijk van kleur veranderd en jeukte sinds twee maanden. Klachten zoals pijn of bloeden had patiënte niet. De familieanamnese en voorgeschiedenis waren blanco voor melanoom of pancreascarcinoom. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij bij een patiënte met huidtype I op de achterzijde van het linkerdijsbeen een 8 mm grote erythemateuze tot lichtbruine papel (figuur 1). Bij dermatoscopie zagen wij een pigmentnetwerk in de periferie (figuur 2). Het dermatoscopisch beeld was weinig discriminerend in deze casus. Een diagnostische excisie werd verricht, waarbij histopathologisch onderzoek



Figuur 1. Erythemateuze, gepigmenteerde papel gelokaliseerd op het bovenbeen.

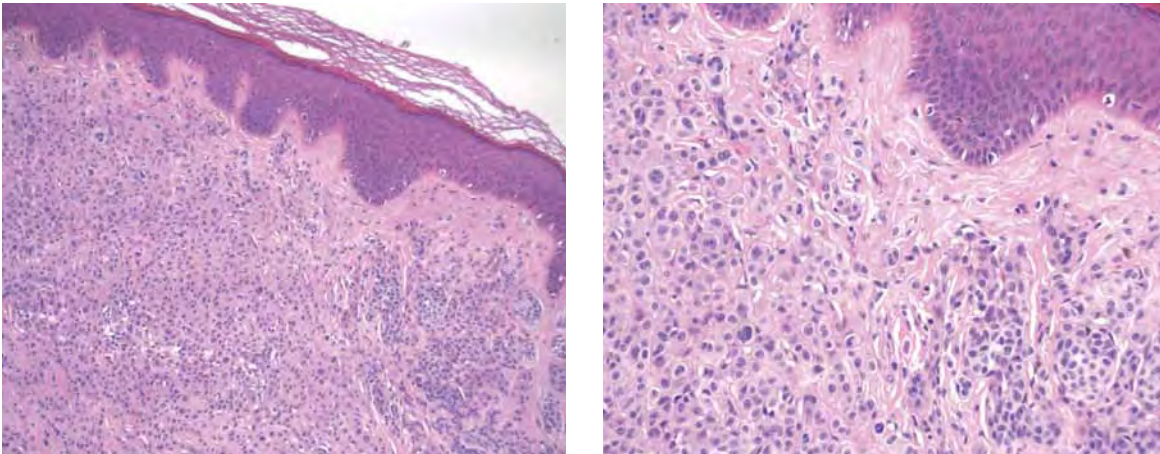


Figuur 2. Dermatoscopische opname.

een *melanocytic BAP1-associated intradermal tumor* (MBAIT) toonde. Patiënte werd verwezen naar de klinisch geneticus, alwaar DNA-sequentieanalyse een heterozygote pathogene mutatie in het *BAP1*-gen (p.Gly340fs) toonde. Bij patiënte is dus sprake van het *BAP1*-geassocieerd tumorsyndroom. Een eerder geëxcideerde dysplastische naevus naevocellularis op de rechterschouder bleek in retrospect ook een MBAIT te zijn. Patiënte werd verwezen naar de oogarts, alwaar geen afwijkingen werden gevonden. Bij navraag bleek er bij familieleden van patiënte niet van oogmelanoom, mesothelioom, niercelcarcinoom of multipele basaalcelcarcinomen sprake te zijn geweest.

BESPREKING

Een kiembaanmutatie in *BRCA1-associated protein-1* (*BAP1*) is de oorzaak van het *BAP1*-geassocieerd tumorsyndroom (OMIM #614327). In 2011 werd deze kiembaanmutatie voor het eerst beschreven bij twee families.¹ Patiënten met een *BAP1*-kiembaanmutatie hebben een verhoogd risico op ontwikkeling van cutaan melanoom, uveameelanoom, mesothelioom, niercelcarcinoom en basaalcelcarcinoom.¹⁻⁴ In Australië werd een *BAP1*-kiembaanmutatie bij 0,6% van de melanoompatiënten (familiaal en sporadisch) gevonden.⁵ Associaties met andere maligniteiten, waaronder het



Figuur 3A en 3B: HE-overzicht. Dermale laesie met nog een pre-existente banale naevus in de nabijheid (rechts). De (MBAIT)-cellen zijn vergroot en hebben eosinofiel cytoplasma met scherpe celgrenzen. Het cytoplasma heeft een matglasaspect. De kern varieert in vorm, grootte en kleur en heeft nucleoli. Geen mitosefiguren.

mammacarcinoom, zijn er mogelijk ook.⁶ Het *BAP1*-gen is gelegen op chromosoom 3p21.1 en codeert voor het de-ubiquitinerings enzym BAP1. BAP1 functioneert als tumorsuppressor en is onder andere betrokken bij celcyclusregulatie, celgroei en reactie op DNA-schade.⁷⁻¹¹ In een recente review werden 57 families geanalyseerd, bestaande uit in totaal 174 patiënten. Van de 174 patiënten hadden 148 een maligniteit in de voorgeschiedenis. Bij deze 57 families werden 46 unieke, inactiverende mutaties in het *BAP1*-gen gevonden. Een duidelijke relatie tussen genotype (type en soort mutatie) en fenotype (type maligniteit) wordt tot op heden niet gezien.¹²

Van deze 174 patiënten hadden 23 patiënten (13%) een cutaan melanoom in de voorgeschiedenis. Het melanoom was op een gemiddelde leeftijd van 46 jaar gediagnosticeerd. De jongste patiënt was 25 jaar en 5 patiënten hadden multipale primaire cutane melanomen.^{1-3,6,13-18} Verlies van heterozygositeit en/of verlies van expressie van BAP1 werd in de tumoren van 4 patiënten gezien. Somatische *BAP1*-mutaties zijn ook beschreven in cutane melanomen van patiënten zonder een *BAP1*-kiembaanmutatie en zijn mogelijk geassocieerd met een slechtere prognose.^{1,19} Uveamelanoom is de meest voorkomende maligniteit (31%) bij patiënten met het *BAP1*-geassocieerd tumorsyndroom. Tot op heden zijn er 4 patiënten onder de 20 jaar beschreven met deze maligniteit, waarvan de jongste 16 jaar was. Verlies van *BAP1* is ook bij sporadische uveamelanomen geassocieerd met een verhoogd risico op hepatogene metastasering en een slechtere overleving.^{12,15,20,21} Het mechanisme van dit verschil in agressiviteit is niet bekend.

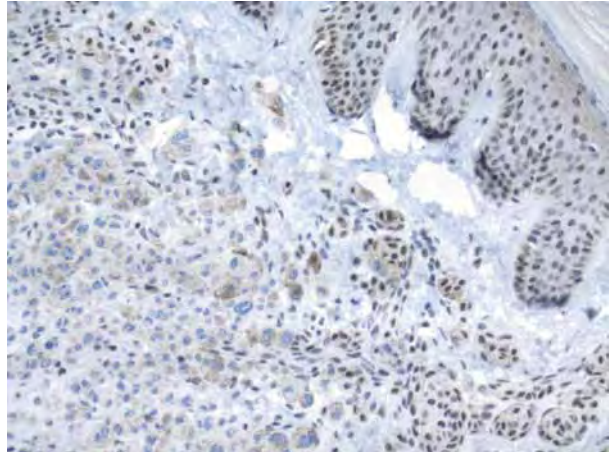
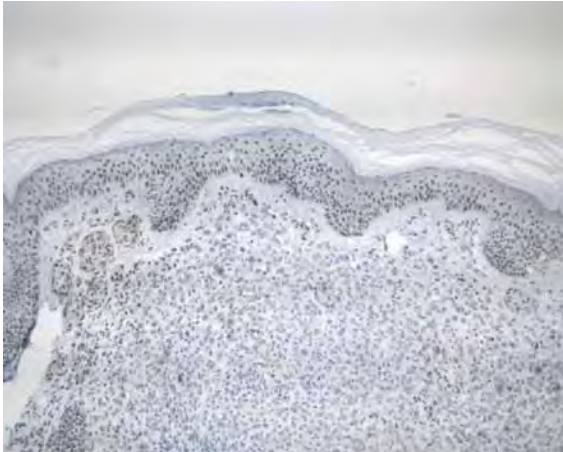
Mesothelioom komt voor bij 22% van de patiënten en wordt ook gezien bij patiënten die geen asbestcontact hebben gehad. Tevens is er een duidelijke associatie tussen het heldercellig niercelcarcinoom en een kiembaanmutatie in *BAP1*. Tien procent van de gerapporteerde patiënten had een niercelcarcinoom, waarbij de jongste patiënt 36 jaar was. Vergelijken met de algemene bevol-

king ligt de gemiddelde ontstaansleeftijd van uveamelanoom, mesothelioom en niercelcarcinoom 10 tot 20 jaar lager bij patiënten met een *BAP1*-kiembaanmutatie.¹²

Naast maligniteiten zijn ook benigne melanocytair laesies geassocieerd met het *BAP1*-geassocieerd tumorsyndroom. Deze huidafwijkingen worden *melanocytic BAP1-associated intradermal tumors* (MBAITs), BAPoma, atypische spitzoïde tumoren, wiesnernaevi, of nevoid melanoomachtige melanocytair proliferaties genoemd. Eenduidige naamgeving is er op dit moment niet. In dit artikel hanteren wij de term MBAIT. MBAITs zijn scherpbegrensd, huidkleurige tot roodbruine papels met een gemiddelde diameter van 5 millimeter.^{1,15,22,23}

Histopathologisch kenmerken MBAITs zich door een relatief symmetrische intradermale proliferatie van grote epitheloïde melanocyten met ruim eosinofiel cytoplasma met vaak matglasaspect en scherpe celgrenzen. De kernen variëren in vorm en grootte, maar delingsfiguren worden niet gezien (figuur 3). Er is geen uitrijping, dat wil zeggen dat de cellen er op alle niveaus hetzelfde uitzien. Veel laesies worden geïnfiltrerd door lymfocyten. Meestal is er nog een pre-existente banale naevus aanwezig aan de rand. Bij *BAP1*-kleuring is er verlies van expressie van BAP1 in de celkern van de afwijkende, epitheloïde melanocyten, maar de omliggende normale weefsels (epidermis, lymfocyten en vaak aanwezige banale naevus) hebben wel kernexpressie van BAP1 (figuur 4). Tevens wordt frequent een oncogenmutatie in *BRAF* aangetoond.²³ Het is niet geheel duidelijk hoe frequent MBAITs voorkomen bij patiënten met een *BAP1*-kiembaanmutatie, omdat een volledige huidinspectie bij een minderheid van de gerapporteerde patiënten werd verricht. Van de patiënten die een volledige huidinspectie onderging had 72% een of meerdere MBAITs.^{1,6,15-18,22,24}

MBAITs worden niet alleen bij patiënten met een *BAP1*-kiembaanmutatie gezien, maar komen ook sporadisch voor. Het is niet bekend hoe groot de kans op een *BAP1*-kiembaanmutatie is bij een solitaire MBAIT. De kans op transformatie naar



Figuur 4A en 4B: BAP1-immuunhistochemische kleuring. De celkernen van epidermis, pre-existente naevus en endotheel zijn positief (bruin) voor BAP1-expressie. De cellen van de laesie hebben geen kern aankleuring, dus expressieverlies van BAP1.

een melanoom is zeer laag, hiervan zijn maar drie casus beschreven.^{17,25} MBAITs worden dan ook niet beschouwd als de precursorlaesie van het cutane melanoom dat bij patiënten met een BAP1-kiembaanmutatie voorkomt. Bij patiënten zonder een bekende BAP1-kiembaanmutatie dient bij verdenking op een MBAIT een diagnostische excisie verricht te worden.

Op dit moment zijn er nog geen (inter)nationaal vastgestelde controleadviezen voor patiënten met het BAP1-geassocieerd tumorsyndroom. De controleadviezen die wij geven zijn gebaseerd op een recent overzichtsartikel en in overleg met de afdeling Klinische Genetica van het Radboud Universitair Medisch Centrum.¹² Jaarlijks onderzoek door de oogarts is geïndiceerd vanaf 12-jarige leeftijd. Vanaf 20-jarige leeftijd adviseren wij jaarlijks onderzoek van de gehele huid door de dermatoloog. Tevens adviseren wij eenmaal per maand zelfonderzoek van de huid te verrichten op aanwezigheid van veranderingen in moedervlekken. Echografisch onderzoek van de nieren vindt plaats vanaf 30-jarige leeftijd. Vanaf 30-jarige leeftijd is ook jaarlijks onderzoek, echo en lichamelijk onderzoek, door de longarts geïndiceerd. Meestal is een BAP1-mutatie geërfd van een van beide ouders. Verwijzing van eerste- en tweedegraadsverwanten naar de klinisch geneticus voor DNA-diagnostiek is derhalve aangewezen om dragerschap van de aangetoonde mutatie aan te tonen dan wel uit te sluiten.

CONCLUSIE

Het BAP1-geassocieerd tumorsyndroom is een recent ontdekt tumorsyndroom, waarbij naast verschillende maligniteiten ook frequent benigne melanocytair laesies voorkomen. Herkenning van deze MBAITs is essentieel, omdat dit de eerste manifestatie kan zijn van deze klinisch relevante kiembaanmutatie. Een multidisciplinaire benadering is vervolgens van groot belang.

LITERATUUR

1. Wiesner T, Obenaus AC, Murali R, Fried I, Griewank KG, Ulz P, et al. Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. *Nat Genet* 2011;43:1018-21.
2. Abdel-Rahman MH, Pilarski R, Cebulla CM, Massengill JB, Christopher BN, Boru G, et al. Germline BAP1 mutation predisposes to uveal melanoma, lung adenocarcinoma, meningioma, and other cancers. *J Med Genet* 2011;48:856-9.
3. Popova T, Hebert L, Jacquemin V, Gad S, Caux-Moncoutier V, Dubois-D'Enghien C, et al. Germline BAP1 mutations predispose to renal cell carcinomas. *Am J Hum Genet* 2013;92:974-80.
4. esta JR, Cheung M, Pei J, Below JE, Tan Y, Sementino E, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2011;43:1022-5.
5. Aoude LG, Gartside M, Johansson P, Palmer JM, Symmons J, Martin NG, et al. Prevalence of Germline BAP1, CDKN2A, and CDK4 Mutations in an Australian Population-Based Sample of Cutaneous Melanoma Cases. *Twin Res Hum Genet* 2015;18:126-33.
6. Wadt KAW, Aoude LG, Johansson P, Solinas A, Pritchard A, Crainic O, et al. A recurrent germline BAP1 mutation and extension of the BAP1 tumor predisposition spectrum to include basal cell carcinoma. *Clin Genet* 2015;88:267-72.
7. Eletr ZM, Wilkinson KD. An emerging model for BAP1's role in regulating cell cycle progression. *Cell Biochem Biophys* 2011;60:3-11.
8. Eletr ZM, Yin L, Wilkinson KD. BAP1 is phosphorylated at serine 592 in S-phase following DNA damage. *FEBS Lett* 2013;587:3906-11.
9. Yu H, Pak H, Hammond-Martel I, Ghram M, Rodrigue A, Daou S, et al. Tumor suppressor and deubiquitinase BAP1 promotes DNA double-strand break repair. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:285-90.
10. Jensen DE, Proctor M, Marquis ST, Gardner HP, Ha SI, Chodosh LA, 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.
11. Ventii KH, Devi NS, Friedrich KL, Chernova TA, Tighiouart M, Van Meir EG, et al. BRCA1-associated protein-1 is a tumor suppressor that requires deubiquitinating

- activity and nuclear localization. *Cancer Res* 2008;68:6953-62.
12. Rai K, Pilarski R, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH. Comprehensive review of BAP1 tumor predisposition syndrome with report of two new cases. *Clin Genet* 2016;89:285-94.
 13. Aoude LG, Wadt K, Bojesen A, Crüger D, Borg A, Trent JM, et al. A BAP1 mutation in a Danish family predisposes to uveal melanoma and other cancers. *PLoS One* 2013;8:e72144.
 14. Fouchardière A de la, Cabaret O, Savin L, Combemale P, Schwartz H, Penet C, et al. Germline BAP1 mutations predispose also to multiple basal cell carcinomas. *Clin Genet* 2015;88:273-7.
 15. Njauw C-NJ, Kim I, Piris A, Gabree M, Taylor M, Lane AM, et al. Germline BAP1 inactivation is preferentially associated with metastatic ocular melanoma and cutaneous-ocular melanoma families. *PLoS One* 2012;7:e35295.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.info.

SAMENVATTING

Het BRCA1-associated protein-1 (BAP1)-geassocieerd tumorsyndroom is een recent gekarakteriseerd erfelijk tumorsyndroom, dat veroorzaakt wordt door een kiembaanmutatie in BAP1. Patiënten met een BAP1-kiembaanmutatie hebben een sterk verhoogd risico op ontwikkeling van cutaan melanoom, uveamelanoom, mesotheliom en niercelcarcinoom. Naast maligniteiten ontwikkelen zij ook frequent benigne cutane melanocytair laesies, zogenoemde melanocytic BAP1-associated intradermal tumors (MBAITs). Wij presenteren een 23-jarige vrouw met meerdere MBAITs. DNA-sequentieanalyse in perifeer bloed toonde een pathogene mutatie in het BAP1-gen. Bij patiënte werd de diagnose BAP1-geassocieerd tumorsyndroom gesteld.

TREFWOORDEN

melanoom – genetica – BAP1 – MBAIT – tumorsuppressorgen

SUMMARY

The BRCA1-associated protein-1 (BAP1) tumor predisposition syndrome is a recently discovered cancer syndrome, caused by a germline mutation in BAP1. Patients with a BAP1 germline mutation have a significantly increased risk of developing cutaneous melanoma, uveal melanoma, mesothelioma, and renal cell carcinoma. Besides malignancies, these patients frequently develop benign cutaneous melanocytic lesions, so called melanocytic BAP1-associated intradermal tumors (MBAITs). We present a case of a 23-year-old woman with multiple MBAITs. DNA analysis of peripheral blood showed a pathogenic mutation in the BAP1 gene. The patient was diagnosed with the BAP1 tumor predisposition syndrome.

KEYWORDS

melanoma – genetics – BAP1 – MBAIT – tumor suppressor gene

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen