



Een 'milde' vorm van xeroderma pigmentosum

M.S. Haisma¹, P.C. van den Akker², A.G. Schuurman³, M. van Geel⁴, M.C. Bolling⁵, M.J. Koldijk⁵

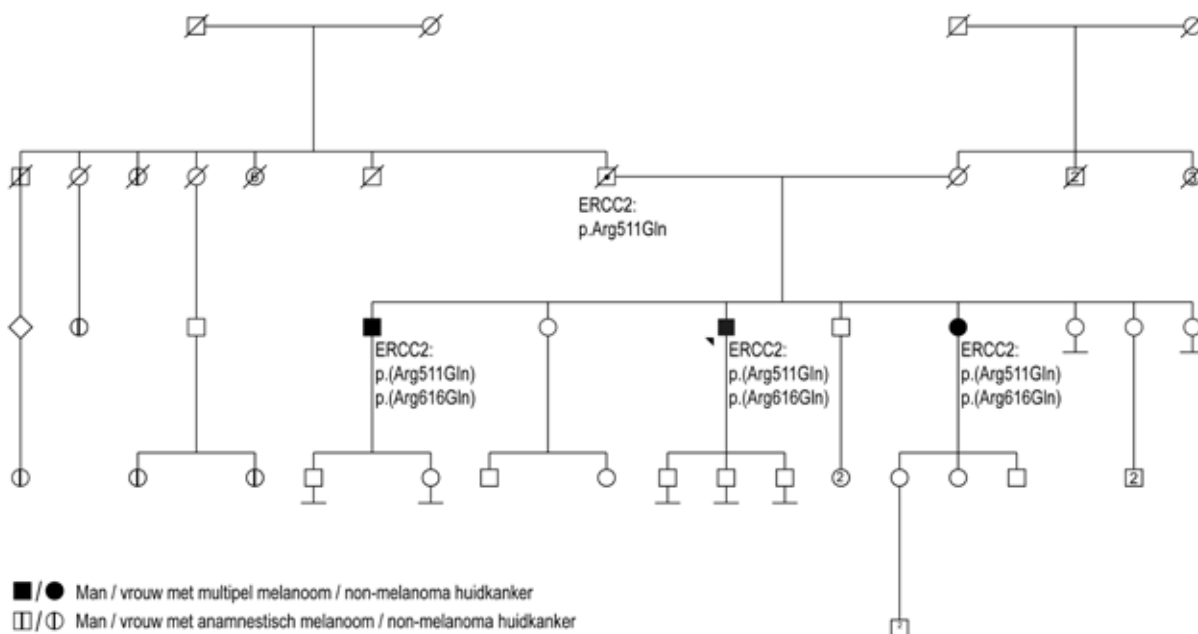
Xeroderma pigmentosum (XP) is een zeldzame, autosomaal recessieve aandoening, waarbij er een defect is in het reparatie mechanisme van ultraviolet (UV)-geïnduceerde DNA-schade. Het wordt gekenmerkt door extreme fotosensitiviteit, huidveranderingen zoals vele lentigines en poikilodermie en het ontwikkelen van multipale huidmaligniteiten vanaf jonge leeftijd. Daarnaast kunnen er ook oculaire en neurologische afwijkingen ontstaan. Er bestaan acht verschillende groepen op basis van het betrokken gen, met zeer uiteenlopende kliniek. [1] In dit artikel beschrijven we een patiënt waarbij de diagnose XP pas op 65-jarige leeftijd werd gesteld vanwege, afgezien van de cutane maligniteiten, een mild fenotype. Een 'milde', late-onset vorm van XP met deze genetische variant is nog niet eerder in de literatuur beschreven.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 65-jarige man bezocht het genodermatosen spreekuur van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). Hij was doorverwezen door de klinisch geneticus naar aanleiding van verricht DNA-onderzoek naar erfelijke huidkanker (zie verderop) met de vraagstelling of er sprake kon zijn van XP. Hij heeft sinds een leeftijd van 29 jaar 21 basaalcelcarcinomen,

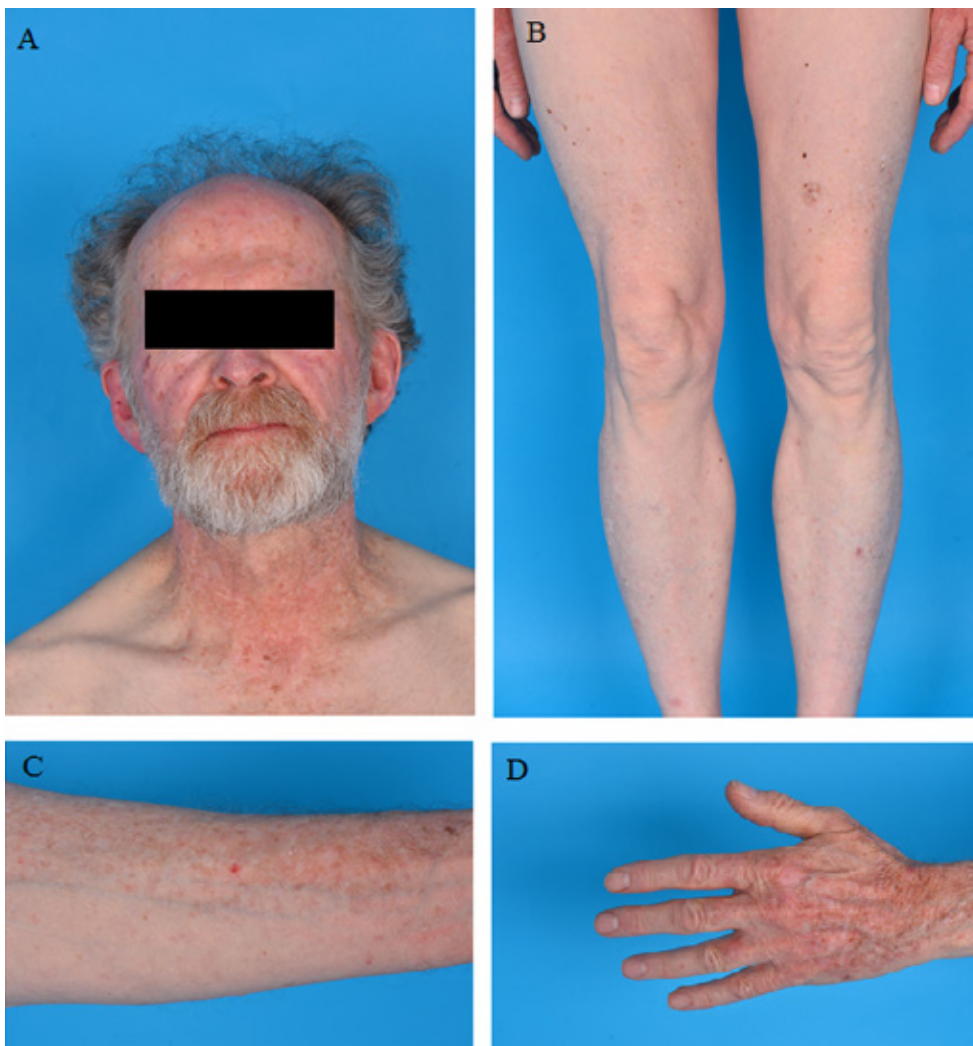
5 plaveiselcelcarcinomen en 4 melanomen gehad, waarvan één gemetastaseerd melanoom in 2017 waarvoor hij pembrolizumab gebruikte (2017-2019).

Patiënt heeft 2 broers en 5 zussen, waarvan één broer en één zus met beiden meer dan 30 huidmaligniteiten (zie stamboom, figuur 1). Patiënt komt van de boerderij en heeft daarna een binnenberoep gehad. Hij is als kind weleens tot blaren



Figuur 1. Stamboom (index patiënt aangegeven met een pijl).

- 1 Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- 2 Klinisch geneticus, afdeling Genetica, Universitair Medisch Centrum Groningen
- 3 Physician assistant in opleiding, afdeling Genetica, Universitair Medisch Centrum Groningen
- 4 Laboratoriumspecialist, afdeling Klinische Genetica, Maastricht Universitair Medisch Centrum
- 5 Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen



Figuur 2. Actinisch beschadigde huid op de onderarmen, handruggen en het hoofd-hals gebied met multipale bruine, witte en roze-erythemateuze maculae en enkele vlakke witte hyperkeratotische papels op de onderarmen. B: Gave huid op de boven- en onderbenen.

aan toe verbrand. Hij gebruikt adequate zonprotectie met Actinica en een UV-hoed. Hij gaat nooit onder de zonnebank en heeft nooit gerookt.

Bij dermatologisch onderzoek zagen we een patiënt met huidtype I-II volgens Fitzpatrick en een actinisch beschadigde huid op de onderarmen, handruggen en het hoofd-halsgebied met multipale bruine, witte en roze-erythemateuze maculae en enkele vlakke witte hyperkeratotische papels (figuur 2). Op de romp en benen zagen we een gave huid. Patiënt had geen droge huid.

Via de klinisch geneticus werd eerder DNA-diagnostiek via een genpanel met huidkankergenen verricht, met negatief resultaat. Daarop werd er Whole exome sequencing (WES) uitgevoerd. Hierbij werd compound heterozygotie aangetoond voor twee waarschijnlijk pathogene varianten ('missense mutaties') in het *ERCC2*-gen (XPD): c.1532G>A; p.(Arg511Gln) en c.1847G>A; p.(Arg616Gln).

De aangedane broer en zus bleken ook drager van beide

ERCC2-varianten. Vader van patiënt was drager van één van de twee varianten in het *ERCC2*-gen. Dit betekent dat moeder zeer waarschijnlijk drager van de andere *ERCC2*-variant zal zijn geweest. Beiden hadden geen XP-fenotype.

Onderzoeken door de oogarts en neuroloog toonden geen bijzonderheden.

Concluderend is er sprake van een 'milde', late-onset vorm van xeroderma pigmentosum type D (XPD) zonder neurologische of oculaire betrokkenheid, zeer waarschijnlijk op basis van de gevonden *ERCC2*-varianten.

Patiënt werd voorgelicht over adequate zonprotectie van zowel huid als ogen en geïnstrueerd over zelfcontrole van de huid. Hij blijft onder periodieke controle van zijn dermatoloog elders. Verdere controles bij de oogarts en neuroloog zijn alleen op indicatie aangezien daar eerder geen afwijkingen bij werden gevonden. Tevens kreeg patiënt uitleg over de betekenis van de gendiagnostiek, waarbij zijn kinderen uitsluitend

XPD kunnen hebben als zij van hun moeder ook een mutatie in het *ERCC2*-gen gekregen zouden hebben. Die kans is zeer klein, derhalve is onderzoek daarnaar niet aangewezen en bestaat er voor hen geen indicatie voor (huid)controles.

BESPREKING

XP komt in Amerika en West-Europa bij ongeveer 1-2 op de miljoen mensen voor. De incidentie in Noord-Afrika en Azië ligt hoger door meer consanguiniteit. [1,2] De mediane leeftijd voor het krijgen van niet-melanocytaire huidkanker is 9 jaar en 22 jaar voor het krijgen van een melanoom. [3] Door UV-straling ontstaat DNA-schade. Normaliter wordt dit hersteld door het mechanisme genaamd nucleotide excision repair (NER). Bij XP is er sprake van een mutatie in één van de 8 genen die betrokken zijn bij het NER proces, bij XPD betreft dat het *ERCC2*-gen. [2] Doordat het DNA repair mechanisme bij de verschillende vormen van XP verstoord is, ontstaat versnelde huidveroudering en huidkanker.

Bij patiënten met XPD is de incidentie van huidkanker aanzienlijk toegenomen, echter minder in vergelijking met

bijvoorbeeld XPA-patiënten. Daarnaast verbranden patiënten snel bij minimale zonexpositie, hetgeen al in het eerste levensjaar kan optreden. [2,4] Oogafwijkingen kunnen voorkomen, maar zijn doorgaans milder dan bij patiënten met XPC, XPE en XPV. [5] Bij een groot deel van de patiënten met XPD kunnen er ook neurodegeneratieve afwijkingen voorkomen, zich meestal reeds presenterend in de tienerjaren. [2,4]

Bij de huidige casus traden de huidmaligniteiten pas vanaf de leeftijd van 29 jaar op, zonder oog- of neurologische afwijkingen. Hierdoor is de diagnose XP pas laat herkend. Beide varianten zijn afzonderlijk eerder bij XPD beschreven, waarbij de ernst van de fenotypes afhangt van de exacte combinatie van mutaties. [4,6] Het feit dat het genotype bij onze patiënt bestaat uit twee missense varianten, verklaart waarschijnlijk het relatief milde en late-onset fenotype.

Op basis van de huidige casus is het *ERCC2*-gen aan het DNA panel huidkankergenen toegevoegd in het UMCG, om zeldzame varianten van XP eerder te kunnen herkennen.

SAMENVATTING

We beschrijven een 65-jarige man met een relatief milde, late-onset vorm van XPD (op basis van twee *ERCC2* varianten). XP is een zeldzame, genetische afwijking in het DNA repair mechanisme waarbij voornamelijk veel en vroegtijdige huidmaligniteiten voorkomen. Er bestaat een grote diversiteit aan genetische en klinische varianten van XP. Vanwege de relatief late leeftijd (29 jaar) waarop de eerste huidmaligniteiten zich manifesteerden, werd de diagnose XP bij deze patiënt pas laat herkend. Bij mensen met veel huidmaligniteiten, maar zonder het standaard XP-fenotype, is het belangrijk ook aan een zeldzame en mildere variant van XP te denken.

TREFWOORDEN

xeroderma pigmentosum – huidmaligniteiten - XPD

SUMMARY

We present a 65-year old man with a relatively mild and late-onset form of XPD (resulting from two *ERCC2*-variants). XP is a rare, genetic disorder in the DNA repair mechanism, in which patients develop many and early skin malignancies. There are many different genetic and clinical variations of XP. Because of the relatively old age at presentation of the first skin malignancies (29 years), the diagnosis XP was recognized late. In patients with many skin malignancies but without the standard XP phenotype, it is important to consider a rare and mild form of XP.

KEYWORDS

xeroderma pigmentosum - skin malignancies - XPD

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Black JO. Xeroderma pigmentosum. *Head Neck Pathol.* 2016 Jun;10(2):139-44.
2. Fasshi H, Sethi M, Fawcett H, Wing J, Chandler N, Mohammed S, et al. Deep phenotyping of 89 xeroderma pigmentosum patients reveals unexpected heterogeneity dependent on the precise molecular defect. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016 Mar 1;113(9):E1236-45.
3. Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, Khan SG, Ueda T, Boyle J, et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterizes the role of DNA repair. *J Med Genet.* 2011 Mar;48(3):168-76.
4. Lehmann AR. The xeroderma pigmentosum group D (XPD) gene: one gene, two functions, three diseases. *Genes Dev.* 2001 Jan 1;15(1):15-23.
5. Lim R, Sethi M, Morley AMS. Ophthalmic manifestations of xeroderma pigmentosum: a perspective from the United Kingdom. *Ophthalmology.* 2017 Nov;124(11):1652-1661.
6. Schäfer A, Gratchev A, Seebode C, Hofmann L, Schubert S, Laspe P, et al. Functional and molecular genetic analyses of nine newly identified XPD-deficient patients reveal a novel mutation resulting in TTD as well as in XP/CS complex phenotypes. *Exp Dermatol.* 2013 Jul;22(7):486-9.

CORRESPONDENTIEADRES

Marjolijn Haisma

E-mail: m.s.haisma@umcg.nl