



Ferguson-Smith syndroom

C.A. Bambach¹, L.E.H. Nené¹, R. van Doorn²

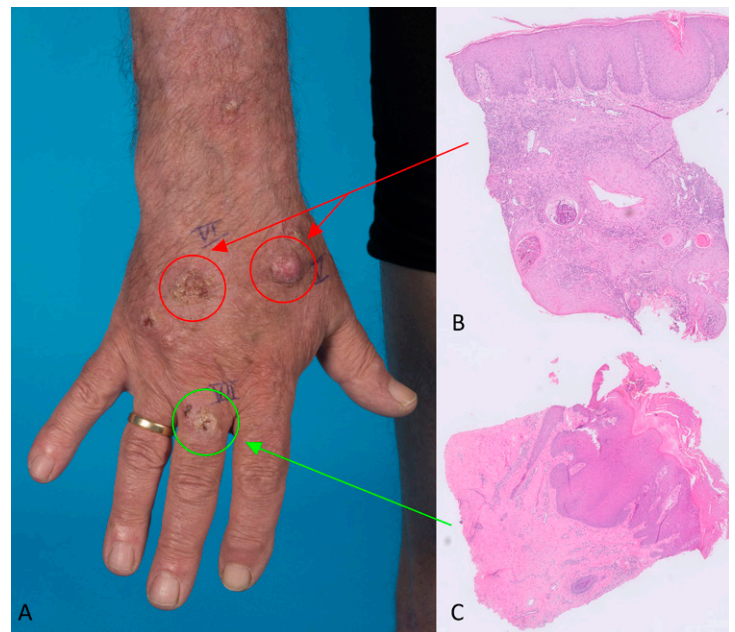
Toeval of speelt genetische predispositie een rol? Een man met multipele plaveiselcelcarcinomen en prurigo nodularis bij wie een nieuwe *TGFBR1* mutatie werd aangetoond: een nog niet eerder beschreven variant van het Ferguson-Smith syndroom.

INTRODUCTIE

Het Ferguson-Smith syndroom is een zeldzaam erfelijk tumorsyndroom waarbij aangedane personen multipele, meestal spontaan in regressie gaande huidtumoren ontwikkelen die klinisch en histopathologisch sterk lijken op goed gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen. Dit syndroom werd voor het eerst beschreven in 1934 bij een Schotse familie met meerdere aangedane verwanten. [1] Er is sprake van een autosomaal dominante overerving van een op de lange arm van chromosoom 9 gelegen heterozygote genvariant van het *TGFBR1* gen, leidend tot functionele inactivatie van de Transforming Growth Factor Beta Receptor 1 (*TGFβR1*). [2] Het *TGFβ* signaaltransductiepad speelt een rol bij tumorsuppressie en inactivatie van dit pad door somatische mutaties in het *TGFBR1* gen draagt bij aan het ontstaan en progressie van sporadisch cutaan plaveiselcelcarcinoom. [3-6] Inmiddels is aangetoond dat aangedane verwanten van 9 van de reeds 11 geïdentificeerde Schotse families met het Ferguson-Smith syndroom allemaal afstammen van dezelfde stamouder, herleidbaar via een gedeelde pathogene genvariant in het *TGFBR1* gen. Vervolgens zijn er in de literatuur meerdere families uit verschillende werelddelen met het Ferguson-Smith syndroom beschreven, waarbij andere pathogene genvarianten in het *TGFBR1* gen werden aangetoond. [3,7]

CASUS

Een 75-jarige immuuncompetente man is reeds meer dan 20 jaar onder controle vanwege 2 verschillende naast elkaar bestaande type huidafwijkingen. Met name aan de onderste extremiteiten en de bovenrug had hij meerdere jeukende hyperkeratotische, deels erythemasquameuze, deels crusteuze geëxcorieerde papels en nodi. Histopathologisch onderzoek van deze laesies toonde dat het prurigo nodularis betrof. Daarnaast had hij van zijn 40e levensjaar op met name de aan zonlicht blootgestelde gebieden, zoals gelaat en distale extremiteiten maar ook aan de proximale extremiteiten, meer dan 60 meestal asymptomatische 0,5-2 cm grote hyperkeratotische nodi ontwikkeld welke histopathologisch gediuid werden als goed gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen, niet altijd goed te onderscheiden van keratoacanthomen (afbeelding 1 en 2). Patiënt heeft geen buitenberoep gehad, is



Afbeelding 1. Klinische detailopname rechterhand (A) met laesies V, VI en VII waarbij histopathologisch onderzoek (B en C) uitwees dat het atypische plaveiselcellige proliferaties met voorkeur voor een verhoornend plaveiselcelcarcinoom (rode pijl) betrof in laesies V en VI, en in laesie VII histopathologisch het beeld van een prurigo nodularis (groene pijl) werd beschreven.

niet overmatig aan ultraviolette straling blootgesteld en hij heeft nooit immuunsuppressieve medicatie gebruikt. De vader van patiënt zou eenmalig huidkanker in het gelaat hebben gehad. Bij overige familieleden zijn geen huidmaligniteiten vastgesteld.

Klinisch ondervonden wij dat de plaveiselcelcarcinomen lastig te onderscheiden waren van de prurigo nodi. Patiënt vertoonde zowel pruritische nodi als asymptomatische nodi. Derhalve volgden meerdere sessies met afname van multipele huidbiopten, soms wel 40 per sessie. Patiënt gaf aan dat de meeste laesies waarin histopathologisch plaveiselcelcarcinomen werden geïdentificeerd waren voortgekomen uit langer bestaande nodi, maar dat enkele plaveiselcelcarcinomen ook

¹ Dermatoloog in opleiding, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum

² Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum



Afbeelding 2. Overzichtsfoto dorsale zijde rechteronderbeen ten tijde van poliklinische controle met afname van diverse huidbiopten waarin zowel prurigo nodularis als goed gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen werden gezien.

de novo waren ontstaan. Slechts een klein deel van de pruristische nodi ontwikkelde zich tot een histopathologisch bevestigd plaveiselcelcarcinoom.

Vanwege een inmiddels grote verdenking op een genetische component werd patiënt doorverwezen naar de afdeling klinische genetica. DNA-onderzoek van >200 genen toonde een pathogene genvariant in het *TGFBR1* gen (c.121T>A), resulterend in een aminozuur substitutie (Cys41Ser). Deze specifieke heterozygote genvariant werd niet eerder beschreven, maar andere mutaties in hetzelfde codon (Cys41Tyr) werden al eerder gevonden in onder andere een Franse familie met meerdere aangedane familieleden met het Ferguson-Smith syndroom. [3]

BESPREKING

Zoals gezegd is het Ferguson-Smith syndroom een zeldzame erfelijke aandoening waarbij reeds meerdere pathogene varianten in het *TGFBR1* gen zijn beschreven. [3] Aangedane patiënten ontwikkelen multiële, lokaal invasieve huidtumoren die histologisch voldoen aan de kenmerken van goed gedifferentieerde, cutane plaveiselcelcarcinomen. De tumoren ontstaan het meest frequent op de aan zonlicht blootgestelde gebieden waarbij het hoofd-halsgebied en distale extremiteiten het vaakst zijn aangedaan. Naast UV-blootstelling zijn radiotherapie en lokaal trauma beschreven als uitlokkende factor van het ontstaan van de plaveiselcelcarcinomen. [8,9] Meestal presenteren de laesies zich vanaf de vroege jeugd bij

immuuncompetente personen, met een gemiddelde leeftijd van aanvang tussen de 20 en 30 jaar. De tumoren zijn lokaal invasief, vaak tot diep in de dermis, groeien snel gedurende een periode van enkele weken en kunnen lokaal destructief zijn. Als de laesies onbehandeld blijven, treedt meestal langzaam spontane regressie ('self healing') op en blijft een typisch diepgelegen litteken achter. [4] In het algemeen luidt het advies echter om de plaveiselcelcarcinomen te excideren omdat op voorhand niet te voorspellen valt of er wel of geen agressieve groei ontstaat. [4] Metastasering op afstand is tot op heden niet beschreven bij patiënten met het Ferguson-Smith syndroom. [7,8] Het syndroom erft autosomaal dominant over, wat betekent dat kinderen van aangedane patiënten 50% kans hebben de variant te erven. Niet alle patiënten die een inactiverende mutatie in het *TGFBR1* gen dragen ontwikkelen cutane plaveiselcelcarcinomen; in een studie werd gevonden dat bij 17% van mutatiedragers van middelbare leeftijd zich geen cutane plaveiselcelcarcinomen hadden ontwikkeld. [3]

Wat betreft onze casus blijft het onzeker of de prurigo nodi en de plaveiselcelcarcinomen vanuit eenzelfde pathofysiologisch mechanisme ontstaan en of inactivatie in het *TGFBR1* gen ook een rol speelt bij de prurigo nodularis laesies. Prurigo nodularis is wel eerder al gelinkt aan keratoacanthoom en plaveiselcelcarcinoom. [10,11] Mogelijk dat mechanisch trauma bij chronisch krabben aan prurigo nodi een uitlokkende rol speelt voor de ontwikkeling van plaveiselcelcarcinomen. Echter, patiënt ontwikkelde plaveiselcelcarcinomen voordat hij gediagnosticeerd werd met prurigo nodularis en ontstonden er ook plaveiselcelcarcinomen zonder verband met reeds bestaande prurigo nodi. Tevens werd in de literatuur een predisponerend verband beschreven bij ouderen met uitgebreide actinische schade en de ontwikkeling van prurigo nodularis en keratoacanthomen. [12] Bij onze patiënt was evenwel ook geen sprake van overmatige zonblootstelling of klinisch evidente uitgebreide actinische schade.

Onze patiënt wordt sinds 2016 behandeld met acitretine 10mg met goed effect. Hij heeft sinds de start van deze therapie geen plaveiselcelcarcinomen of prurigo nodi meer ontwikkeld.

Concluderend beschrijven wij een nieuwe variant in het *TGFBR1* gen: c.121T>A, p.(Cys41Ser), predisponerend voor het Ferguson-Smith syndroom. Onze patiënt is de eerste casus in de huidige literatuur met een aangetoond Ferguson-Smith syndroom en gelijktijdig voorkomen van prurigo nodularis. Hierbij is een causaal verband met deze nieuwe genvariant niet uitgesloten. Overweegt u daarom deze variant van het Ferguson-Smith syndroom bij een patiënt met het simultaan voorkomen van multiële, spontaan in regressie gaande plaveiselcelcarcinomen en prurigo nodularis. Langdurige behandeling met acitretine lijkt een effectieve behandeling in het terugdringen van ziekteactiviteit. Tot slot is het aan te bevelen patiënten te wijzen op het nadelige effect dat overmatige zonblootstelling lijkt te hebben op het ontstaan van nieuwe cutane plaveiselcelcarcinomen.

LEERPUNTEN

- Ferguson-Smith syndroom is een zeldzame erfelijke aandoening berustend op dragerschap van een heterozygote pathogene genvariant in het *TGFBR1* gen.
- Aangedane personen hebben een predispositie voor het op jonge leeftijd ontwikkelen van lokaal invasieve, vaak spontaan in remissie gaande cutane plaveiselcelcarcinomen met voorkeurslokalisatie op aan zonlicht blootgestelde gebieden.
- Bij deze patiënt werd de diagnose Ferguson-Smith syndroom bevestigd door aantonen van een nieuwe pathogene genvariant in het *TGFBR1* gen: c.121T>A, p.(Cys41Ser).
- Het betreft tevens de eerste in de literatuur beschreven casus van een patiënt gediagnosticeerd met het Ferguson-

Smith syndroom en het gelijktijdig voorkomen van multipale cutane plaveiselcelcarcinomen en prurigo nodularis.

- Langdurige behandeling met acitretine en adviezen met betrekking tot het vermijden van zonlichtexpositie lijken effectief in de preventie van nieuwe plaveiselcelcarcinomen.

TREFWOORDEN

multipale cutane plaveiselcelcarcinomen – zelfhelend - Ferguson-Smith - Transforming Growth Factor Beta (TGFβ) Receptor-1 – prurigo nodularis.

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Ferguson-Smith J. A case of multiple primary squamous-celled carcinoma of the skin in a young man with spontaneous healing. *Br J Dermatol.* 1934;46:267-72.
2. Rimoin D. Emery & Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 6e ed. Hoofdstuk 149.7 Multiple self-healing epitheliomas of Ferguson Smith. Elsevier Ltd, 2013.
3. Goudie DR, D'Alessandro M, Merriman B, et al. Multiple self-healing squamous epithelioma is caused by a disease-specific spectrum of mutations in *TGFBR1*. *Nat Genet.* 2011;43:365-9.
4. Ferguson-Smith MA, Goudie DR. Digenic/multilocus aetiology of multiple self-healing squamous epithelioma (Ferguson-Smith disease): *TGFBR1* and a second linked locus. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;53:520-5.
5. Cammareri P, Rose AM, Vincent DF, et al. Inactivation of TGFβ receptors in stem cells drives cutaneous squamous cell carcinoma. *Nat Commun.* 2016;7:12493.
6. Honjo Y, Bian Y, Kawakami K, et al. TGF-beta receptor 1 conditional knockout mice develop spontaneous squamous cell carcinoma. *Cell Cycle.* 2007;6:1360-6.
7. Goudi D. Multiple Self-Healing Squamous Epithelioma (MSSE): A Digenic Trait Associated with Loss of Function Mutations in *TGFBR1* and Variants at a Second Linked Locus on the Long Arm of Chromosome 9. *Genes (Basel)* 2020;11:1410.
8. Hu C, van Meurs T, van Dooren MF, et al. Multipale plaveiselcelcarcinomen van het keratoacanthoom-type bij het Ferguson-Smith syndroom. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 2021;31:33.
9. Robertson SJ, Bashir SJ, Pichert G, et al. Severe exacerbation of multiple self-healing squamous epithelioma (Ferguson-Smith disease) with radiotherapy, which was successfully treated with acitretin. *Clin Exp Derm.* 2009;35:e100-2.
10. Al-Waiz MM, Maluki AH. Squamous cell carcinoma complicating prurigo nodularis. *Saudi Med. J* 2000;21:300-1.
11. Okuyama R, Takahashi K, Ohi T, Tagami H. Keratoacanthoma developing in prurigo nodularis treated with cryotherapy. *Dermatology.* 1997;194:290-2.
12. Wu TP, Miller K, Cohen DE, Stein JA. Keratoacanthomas arising in association with prurigo nodules in pruritic, actinically damaged skin. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:426-30.

CORRESPONDENTIEADRES

Caroline Bambach

E-mail: c.a.bambach@lumc.nl