



Het basaalcelnaevussyndroom: raakvlak tussen tandheelkunde en dermatologie

B. Cosgun¹, B.J.A. Verkouteren¹, P.A.W.H. Kessler², K. Mosterd³

Het Maastricht Universitair Medisch Centrum+ is een expertisecentrum voor patiënten met het zeldzame basaalcelnaevussyndroom (BCNS), ook wel het Gorlin(-Goltz)-syndroom genoemd. De meest voorkomende symptomen zijn keratocysten en basaalcelcarcinomen, maar patiënten met basaalcelnaevussyndroom kunnen een breed scala aan afwijkingen hebben. In februari 2022 publiceerden wij een multidisciplinaire richtlijn (Verkouteren et al, 2022) met concrete leeftijdgebonden adviezen omtrent de zorg voor BCNS-patiënten en patiënten met verdenking op of met een ouder met een BCNS.

ACHTERGRONDEN BASAALCELNAEVUSSYNDROOM

Genetische achtergrond

Basaalcelnaevussyndroom (BCNS) is een zeldzame, autosomaal dominante aandoening met een prevalentie van 1:31.000-1:256.000. [1,2] De diagnose wordt gesteld op basis van: 1 major criterium en een bevestigde genetische mutatie, 2 major criteria, of 1 major en 2 minor criteria (tab. 1). [3] Patiënten met het basaalcelnaevussyndroom kunnen een breed scala aan afwijkingen hebben (afb. 1). De meest voorkomende, onderliggende mutatie in basaalcelnaevussyndroom is een heterozygote kiembaanmutatie in het patched-1

(PTCH1) gen. Dit gen codeert voor het transmembraan gelegen glycoproteïne PTCH1, een tumorsuppressor van de *hedgehog*-signaalroute, betrokken bij de embryogenese, celproliferatie en celdifferentiatie. In de geïnactiveerde staat heeft PTCH1 een remmend effect op de (oncogene) functie van het *smoothened*-gen, waardoor de signaalroute wordt geremd. Lager in de *hedgehog*-route speelt de *suppressor of fused* ook een inhiberende rol door directe binding met glioomgeassocieerde transcriptiefactoren waardoor activatie van deze transcriptiefactoren uitblijft. Door mutaties in PTCH1 verliest dit zijn inhiberende effect op *smoothened*, waardoor suppres-

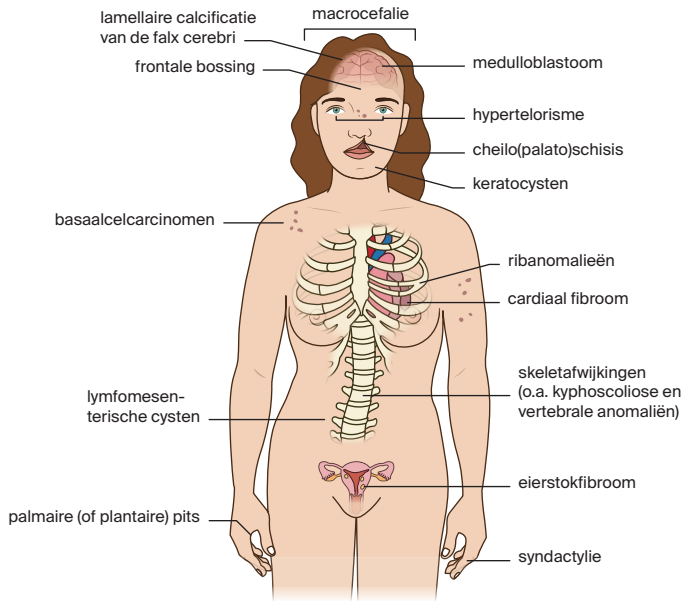
Tabel 1. Diagnostische criteria voor het vaststellen van het basaalcelnaevussyndroom.

Major criteria	Minor criteria
Basaalcelcarcinomen (leeftijd < 20 jaar) of multipele basaalcelcarcinomen	Ribanomalieën
Keratocysten (leeftijd < 20 jaar)	Specifieke skeletafwijkingen/radiologische afwijkingen (vertebrale anomalieën, kyphoscoliose, korte metacarpalen IV, postaxiale polydactylie)
Palmaire of plantaire pits	Macrocefalie
Lamellaire calcificatie van de falx cerebri	Cheilo(palato)schisis
Medulloblastoom, desmoplastische variant	Eierstokfibromen of cardiale fibromen
Eerstegraads familielid met basaalcelnaevussyndroom	Lymfomesenterische cysten
	Oculaire abnormaliteiten (strabismus, hypertelorisme, congenitaal cataract, glaucoom, coloboom)
De diagnose BCNS wordt gesteld op basis van: 1 major criterium en een bevestigde genetische mutatie of 2 major criteria of 1 major en 2 minor criteria	

¹ Dermatoloog in opleiding, Maastricht UMC+ en GROW school for Oncology and Reproduction Maastricht University

² Mka-chirurg, Maastricht UMC+

³ Dermatoloog, Maastricht UMC+ en GROW school for Oncology and Reproduction Maastricht University



Afb.1. Klinische symptomen van het basaalcelnaevussyndroom.

Illustrator: Michiel Claassen

sor of fused wordt ontkoppeld van de glioomgeassocieerde transcriptiefactoren, die vervolgens de celkern in migreren waardoor de hedgehog-signaalroute wordt geactiveerd. [4,5] In 50-70% van de patiënten met het basaalcelnaevussyndroom is een kiembaanmutatie in het PTCH1-gen verantwoordelijk voor de aandoening en in \pm 4% een mutatie in het suppressor of fused homolog. Indien er geen kiembaanmutatie kan worden aangetoond ondanks de aanwezigheid van symptomen, moet een postzygotische mozaïcisme (in PTCH1 of smoothed gen) worden uitgesloten, waarbij een mutatie slechts in een beperkt percentage van het bloed aanwezig kan zijn. Percentages onder de 5% zijn over het algemeen niet goed te detecteren met behulp van standaard Sangersequencing. Door detectie van een identieke PTCH- of *suppressor of fused*-mutatie in verschillende basaalcelcarcinomen kan genetisch mozaïcisme worden aangetoond.⁴ De aanwezigheid van een laaggradige mutatie kan ook worden bewezen met *restriction fragment length polymorphism analysis and Droplet Digital polymerase chain reaction*. [4,6]

Uitingen: keratocysten

Keratocysten zijn benigne en initieel asymptomatische cysten die in 44-92% van de patiënten met het basaalcelnaevussyndroom voorkomen. [7,8] Het eerste optreden wordt gezien vanaf de leeftijd van 8 jaar, als het melkgebit begint te wisselen. [9] De typische, langzame progressie kan leiden tanddislocatie en zelfs tot resorptie van het kaakbot. Vroege detectie en passende behandeling zijn noodzakelijk voor het behoud van de complexe anatomische structuren van de tanddragende gedeeltes van de kaak, die zich meestal in de directe nabijheid van andere relevante functionele eenheden van de mondholte en het aangezicht bevinden.^{7,8} In de literatuur wordt beschreven dat de ontwikkeling van keratocysten afneemt vanaf de leeftijd van 30 jaar, maar grote cohortonderzoeken hiernaar ontbreken. [9]

De behandeling van keratocysten kan op verscheidene manieren. Onder andere enucleatie, eventueel gecombineerd met perifere ostectomie of Carnoy's oplossing, cryochirurgie, marsupialisatie en decompressie worden beschreven, maar combinaties van bovenstaande technieken zijn mogelijk. Een gouden standaard voor behandeling ontbreekt en de locatie in de kaak, grootte, uitbreiding en relatie met de tandwortels van de keratocyste en expertise van de chirurg spelen vaak een belangrijke rol bij de keuze van behandeling. [10] Het recidiefpercentage na behandeling van een keratocyste ligt tussen de 15,4 en 50,0%, waarbij het bij patiënten met het basaalcelnaevussyndroom gemiddeld 32 maanden duurt voordat een recidief wordt vastgesteld. [4]

Bij patiënten met basaalcelnaevussyndroom die een PTCH1-mutatie hebben, wordt vanaf 8-jarige leeftijd een 2-jaarlijkse screening op keratocysten, met behulp van een panoramische röntgenopname of een MRI-scan, aanbevolen. Na het optreden van een eerste keratocyste wordt er een jaarlijkse screening geadviseerd. Vanaf 22-jarige leeftijd kan de follow-up eventueel gecontinueerd worden in de eerste lijn bij de tandarts. Aanvullende beeldvorming kan dan op indicatie worden verricht bij pijnklachten of onverklaarbare dislocatie van de tanden. In patiënten met een *suppressor of fused*-mutatie zijn er voornamelijk geen keratocysten beschreven, waardoor screening in deze groep niet nodig is. [4]

Bij patiënten met het basaalcelnaevussyndroom moet worden gestreefd naar een zo laag mogelijke stralingsbelasting.



Afb. 2. Verschillende subtypen van het basaalcelcarcinoom. superficieel basaalcelcarcinoom (a), nodulair basaalcelcarcinoom (b) en sprieterig basaalcelcarcinoom (c).

BASAALCELNAEVUSSYNDROOM BIJ EEN 13-JARIGE

Een 13-jarige jongen werd op het multidisciplinaire spreekuur gezien door een klinisch geneticus en een dermatoloog vanwege recente excisie van 4 basaalcelcarcinomen. Bij totale huidinspectie werden er nog 24 klinisch verdachte basaalcelcarcinomen gezien. Daarnaast werden palmaire pits (minuscule putjes in handpalmen of voetzolen), frontal bossing, pectus carinatum (kippenborst), clinodactylie (kromme vingers), sloping shoulders (afhangende schouders) en een relatieve macrocefalie gezien. Er was een blanco familie-anamnese met betrekking tot het basaalcelnaevussyndroom. Op basis van de klinische kenmerken kon de klinische diagnose basaalcelnaevussyndroom worden gesteld. Genetisch onderzoek bevestigde deze diagnose door het aantonen van een kiembaanmutatie in het PTCH1-gen.

Behandeling van de basaalcelcarcinomen vond plaats onder lachgassedatie en bestond op indicatie uit conventionele excisie, in toto biopsie en curettage gevolgd door een 6-wekenlijkse behandeling met imiquimodcrème. Oogheekkundige screening door een oogarts toonde geen afwijkingen aan. Na verwijzing naar een mondziekten, kaak- en aangezichtschirurg (mka-chirurg) werden op de panoramische röntgenopname enkele laesies gezien die verdacht waren voor beginnende kaakcysten. Vanwege de leeftijd van patiënt en het ontbreken van klachten werd gekozen voor follow-up. Twee jaar later toonde de panoramische röntgenopname een radiolucentie tussengebitselementen 36 en 37 dat, gezien de voorgeschiedenis van multipel basaalcelcarcinomen, sterk verdacht was voor een keratocyste (afb. 3). Er volgde verwijdering van de afwijking en histopathologisch onderzoek bevestigde de vermoedelijke diagnose keratocyste. Na 6 maanden was er sprake van goed herstel zonder aanwijzingen voor recidief of nieuwe laesies. Een half jaar daarna werd wederom op beeldvorming met conebeamcomputertomografie (CBCT) een radiolucente laesie gezien in de regio van gebitselementen 36-38 (afb. 4). Histologisch onderzoek na cystectomie toonde de aanwezigheid van een keratocyste aan. Sindsdien wordt de patiënt jaarlijks door een mka-chirurg gezien, waarbij tot op heden nog geen nieuwe cystes zijn gediagnosticeerd.

Onderwijl werden bij de patiënt tientallen basaalcelcarcinomen over het gehele lichaam behandeld. Gezien de jonge leeftijd van

de patiënt werden onder algehele anesthesie zo veel mogelijk dermatologische ingrepen gecombineerd met de mka-chirurgie. De inmiddels 18-jarige patiënt blijft de komende jaren onder jaarlijkse controle bij de mka-chirurg. Zodra er enige jaren op rij geen kaakcysten meer worden gediagnosticeerd, zal deze follow-up worden beëindigd en worden gecontinueerd door een tandarts. Die moet dan letten op wijzigingen in het occlusiepatroon of migratie van de dentitie, opvallende veranderingen op bitewing-röntgenopname (radioluenties, asymmetrie van de kaken) en zwelling zonder roodheid bij de processus alveolaris. Dit meestal met behoud van de sensibiteit van de pulpa/gebitselementen. Bij de dermatoloog zal deze patiënt levenslang onder controle moeten blijven.



Afb. 3. Op de panoramische röntgenopname is een radiolucente afwijking tussen de gebitselementen 36 en 37 te zien (pijl). Het ging om een keratocyste.



Afb. 4. Een jaar later toont een CBCT-scan radiolucente afwijkingen bij gebitselementen 36-37 (linker pijl) en bij gebitselement 18 (rechter pijl). Beide radiolucente afwijkingen bleken te berusten op een keratocyste.

Röntgenstraling leidt namelijk tot DNA-schade, waarbij het enige functionele PCTH-gen kan worden beschadigd, resulterend in de ontwikkeling van meer basaalcelcarcinomen. De stralingsbelasting van een panoramische röntgenopname is zeer laag (0,010 mSv), maar de spatiële resolutie is niet toereikend voor pre-operatieve planning. Gezien de hoge stralingsbelasting van een CT-scan (2,1 mSv), heeft een cone-beamcomputertomografische scan (CBCT) (0,05 mSv) of een MRI-scan de voorkeur. [4]

Uitingen: basaalcelcarcinomen

De meest voorkomende cutane manifestaties van het basaalcelnaevussyndroom zijn multipel basaalcelcarcinomen (afb.

2) en palmo-plantaire pits. Patiënten kunnen gedurende hun leven wel 100 tot 1.000 basaalcelcarcinomen ontwikkelen, zowel op aan zon blootgestelde als niet aan zon blootgestelde delen van het lichaam. Meestal ontwikkelen de carcinomen zich vanaf de puberteit maar ze kunnen zich ook al presenteren in het eerste levensjaar. Adequate zonprotectie is dan ook cruciaal. Andere huidafwijkingen die kunnen voorkomen zijn faciale milia en epidermoïdcysten. [4]

Chirurgische excisie is de behandeling van keuze bij basaalcelcarcinomen. Indien ze voorkomen in het gelaat en een conventionele excisie tot functionele en cosmetische gevolgen kan leiden, heeft Mohs' micrografische chirurgie de voorkeur. Aangezien multipel chirurgische excisies tot uitgebreide

littelenvorming kunnen leiden, kan er gekozen worden voor non-invasieve behandelmethoden zoals lokale applicatie van imiquimodcrème, eventueel in combinatie met curettage. Patiënten met gevorderde of multipole basaalcelcarcinomen kunnen in aanmerking komen voor behandeling met een *hedgehog*-signaalrouteremmer zoals vismodegib of sonidegib. Hoewel de behandelingen zeer effectief zijn, kunnen ze niet levenslang worden gecontinueerd vanwege de hoge belasting van de bijwerkingen. Haaruitval, het optreden van smaakverlies en spierkrampen zijn voorbeelden van bijwerkingen die een grote impact kunnen hebben op de kwaliteit van leven. Radiotherapie is een relatieve contra-indicatie bij deze patiëntengroep vanwege een verhoogd risico op ontstaan van nieuwe basaalcelcarcinomen in het bestraalde gebied. [4,11,12] Wanneer nog geen basaalcelcarcinoom is gediagnosticeerd dan wordt jaarlijkse controle door een dermatoloog geadviseerd. Na een eerste diagnose kan de controleperiode om de 3 tot 6 maanden zijn, afhankelijk van het aantal en de frequentie van nieuwe basaalcelcarcinomen. [4]

ORGANISATIE VAN DE ZORG

De behandeling en follow-up van patiënten met basaalcelnaevussyndroom is vaak een uitdaging vanwege de grote variëteit aan symptomen, vele artsenbezoeken en meerdere betrokken specialismen (zie casus). Om deze patiënten optimale zorg aan te kunnen bieden, wordt een multidisciplinaire benadering met centralisatie van zorg bepleit, bij voorkeur in een expertisecentrum.

In het expertisecentrum in het Maastricht UMC+ worden kinderen en volwassenen met het basaalcelnaevussyndroom of verdenking hierop de eerste keer gezamenlijk gezien door een dermatoloog en een klinisch geneticus. Gedurende het leven verandert de nadruk op de zorg voor deze patiënten. Waar tijdens de kindertijd een kinderarts en een kinderneuroloog een belangrijke rol spelen, zullen vanaf 8-jarige leeftijd een dermatoloog en een mka-chirurg een steeds belangrijker rol gaan spelen vanwege de hoge prevalentie van basaalcelcarcinomen en keratocysten. Voor de patiënt is het hebben van een vast aanspreekpunt essentieel. Uiteindelijk zal dit meestal de dermatoloog zijn. Indien veel specialisten betrokken zijn, is het afstemmen van de zorg belangrijk. Het aanstellen van een casemanager wordt dan ook aanbevolen.

LITERATUUR

1. Evans DG, Howard E, Giblin C et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A* 2010; 152A:327–32.
2. Lo Muzio L, Nocini PF, Savoia A et al. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. Clinical findings in 37 Italian affected individuals. *Clin Genet* 1999; 55:34–40.

LEERPUNTEN

- Wees alert op symptomen van het basaalcelnaevussyndroom bij patiënten die zich op jonge leeftijd presenteren met keratocysten en/of basaalcelcarcinomen.
- Beperk de stralingsbelasting bij patiënten met het basaalcelnaevussyndroom tot een minimum.
- Frequentie controles bij een mka-chirurg en een dermatoloog worden aanbevolen.

TREFWOORDEN

Basaalcelnaevussyndroom – keratocysten – basaalcelcarcinomen - PTCH1-mutatie - panoramische röntgenopname

3. 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:2091–7
4. Verkouteren BJA, Cosgun B, Reinders MGHC, et al. A guideline for the clinical management of basal cell naevus syndrome (Gorlin-Goltz syndrome). *Br J Dermatol*. 2022;186(2):215-226.
5. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer* 2008; 8:743–54.
6. Reinders MGHC, Boersma HJ, Leter EM, et al. Postzygotische mosaïcisme in basaalcelnaevussyndroom. *Br J Dermatol*. 2017;177(1):249-252.
7. Carlson ER, Oreadi D, McCoy JM. Nevoid basal cell carcinoma syndrome and the keratocystic odontogenic tumor. *J Oral Maxillofac Surg* 2015; 73 (12 Suppl.):S77–86.
8. MacDonald DS. A systematic review of the literature of nevoid basal cell carcinoma syndrome affecting East Asians and North Europeans. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015; 120:396–407.
9. Lo Muzio L. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3:32.
10. Pogrel MA. The keratocystic odontogenic tumour (KCOT)--an odyssey. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(12):1565-1568.
11. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer* 2019; 118:10–34.
12. Work G, Invited R, Kim JYS et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:540–59.

CORRESPONDENTIEADRES

Betül Cosgun

E-mail: betul.cosgun@mumc.nl