



Naevus sebaceus - relevantie van DNA-diagnostiek bij cutaan mozaïcisme

G. Dermont¹, P.M. Steijlen², M. van Geel³, M. Vreeburg⁴

Postzygotisch mozaïcisme is een veel voorkomend fenomeen in de natuur. Een voorbeeld bij de mens is de naevus sebaceus. Een naevus sebaceus is een hamartoom, bestaande uit hyperplasie van de epidermis, immature haarfollikels en sebaceuze en apocriene klieren. Dit artikel bespreekt het belang van genetische diagnostiek bij cutane uitingen van postzygotisch mozaïcisme, met als voorbeeld de naevus sebaceus.

CASUS

De kinderarts verwijst een éénjarig meisje naar ons multidisciplinair genodermatologie spreekuur. Patiënte had huidafwijkingen op het hoofd en de rechterarm, die sinds de geboorte aanwezig waren. Patiënte leek op deze jonge leeftijd geen last te hebben van de laesies. De bevalling was probleemloos verlopen en haar verdere groei en ontwikkeling verliep ongestoord.

Bij dermatologisch onderzoek werden op het kruin twee gladde erythemateuze maculae met enkele teleangiëctasieën gezien. Rechts temporaal, met uitbreiding naar de wang, was een erythemateuze licht papuleuze plaque met een gelige gloed zichtbaar. Een gelijkaardige afwijking was zichtbaar op de rechterschouder, doorlopend naar ulnair in een Blaschkolijn. Bij volgende bezoeken werden deze laesies papilloma-teuzer en kregen een lichtbruine kleur. In de loop van de tijd werd een links-rechts verschil in omvang en lengte van de benen zichtbaar waarbij er sprake leek te zijn van een hemi-hyperplasie aan de rechter kant. Echografisch zag men niercysten in de bovenpool van de rechternier.

Er volgde genetische diagnostiek naar de moleculaire oorzaak van het huidbeeld. Er is *whole exome sequencing* verricht op DNA geïsoleerd uit een biopt van aangedane huid op de arm van patiënte. Hierbij is een mutatie aangetoond c.35G>A p.(Gly12Asp) in het *KRAS*-gen (OMIM 190070). [1] Het percentage cellen met de mutatie in het biopt van patiënte was ongeveer 26%. De mutatie werd niet teruggezien in DNA verkregen uit bloed. DNA-onderzoek van bloed van de ouders liet de mutatie niet zien. Aanvullend onderzoek van de exoomdata naar een andere onderliggende oorzaak voor de hemihypertrofie en/of de niercysten was zonder afwijkingen.

Na 4 jaar ontwikkelt en groeit patiënte nog steeds voorspoedig. Er zijn geen neurologische klachten, met name geen epilepsie. Tevens zijn er tot op heden geen aanwijzingen voor lymfatische aanlegstoornissen. Vanwege de niercysten wordt patiënte gezien door de kindernefroloog. Het klinisch beeld lijkt stabiel te zijn.

BESPREKING

Naevus sebaceus komt solitair voor, maar kan ook geassocieerd zijn met andere symptomen. Men spreekt dan van het naevus sebaceus syndroom. Dit syndroom is ook wel bekend als Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndroom, linear nevus sebaceous syndrome of Nevus van Jadassohn. Somatische mutaties in het *KRAS*-gen zijn veelvuldig beschreven als causaal voor een groot aantal verschillende neoplasmata en solitaire naevus sebaceus (OMIM 162900). [1,2,3] Bij naevus sebaceus zijn eveneens in *HRAS*, *NRAS* en *FGFR2* mutaties beschreven. Het *KRAS*-gen speelt een rol in de RAS signaal route. De mutatie die we vonden in onze patiënte is eerder in mozaïek aangetoond en beschreven bij een patiënt met epidermale naevi, polycyste nieren en een rhabdomyosarcoma [4] en bij een patiënt met lineair naevus sebaceus syndroom met lymfatische malformaties. [5]

Een mutatie in het *KRAS*-gen die in de embryonale ontwikkeling ontstaat in het ectoderm kan aanleiding geven tot een lineaire naevus sebaceus, zoals bij deze patiënte. Daarnaast hebben somatische mutaties in het *KRAS*-gen frequent een rol in het ontstaan van verschillende tumoren als de mutatie in een specifiek weefsel gedurende het leven ontstaat, onder andere in colorectaal carcinoom, longcarcinoom en pancreascarcinoom. [6,7]

¹ Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+

³ Laboratoriumspecialist klinische genetica, afdelingen Klinische Genetica en Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+

⁴ Klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica, Maastricht Universitair Medisch Centrum+

Kijkend naar de mutatie in het *KRAS*-gen bij patiënte, is de inschatting dat het om een lethale mutatie (niet met leven verenigbaar) zou gaan als de mutatie ook in de kiembaan zou voorkomen. Als patiënte de mutatie in haar geslachtscellen meedraagt en deze mutatie doorgeeft, is de verwachting dat er geen doorgaande zwangerschap ontstaat indien de mutatie vanaf de eerste cel in alle lichaamscellen aanwezig is (kiembaanmutatie). Er zijn echter ook mutaties in het *KRAS*-gen bekend die deze *lethal gene theory* ontlopen en waar wel degelijk een beeld van een RAS-opathie (Noonan syndroom of *Cardiofaciocutaneous syndrome*) ontstaat op basis van een kiembaanmutatie in alle cellen vanaf de eerste cel van het embryo. [8,9] Mogelijk speelt ook de hoeveelheid of uitgebreidheid van het mozaïcisme over verschillende weefsels nog een rol bij de ernst van het beeld. Daarnaast lijkt het moment van de mutatie (pre- of postnataal) mogelijk het klinisch beeld te beïnvloeden.

Multidisciplinaire aanpak en aanvullende diagnostiek via DNA-onderzoek is in deze casus van belang geweest om meerdere redenen. Het vaststellen van de mutatie in het *KRAS*-gen in mozaïek bij onze patiënte bevestigde de klinische diagnose. Het maakt de vergelijking met casus uit de literatuur mogelijk

LEERPUNTEN

- Aanvullende diagnostiek bij cutaan mozaïcisme is van belang voor patiënt en arts. Voor de arts is dit van belang voor genetische counseling en om te weten hoe follow-up van de patiënt (en de familie) dient te verlopen.
- Postzygotische mutaties in het *KRAS* gen zijn veelvuldig beschreven als causaal voor een groot aantal verschillende neoplasmata (somatische mutaties gedurende het leven) en bij naevus sebaceus/lineair naevus sebaceus syndroom (mutaties ontstaan in de vroegembryonale ontwikkeling).

TREFWOORDEN

naevus sebaceus – hamartoom - *KRAS* – cutaan mozaïcisme

en had invloed op het vaststellen van een goed behandelplan. Daarnaast gaf het onderzoek informatie over herhalingsrisico's voor enerzijds de ouders in een volgende zwangerschap, anderzijds over eventuele toekomstige zwangerschappen van patiënte zelf. Daarnaast kan het verder typeren van onderliggende genetische oorzaken van cutane mozaïeken ook helpen in het ontwikkelen van pathway-targeted therapieën. Het kan bijdragen aan het ontwikkelen van een signaalroute gerichte therapie in de toekomst.

LITERATUUR

1. *Online Mendelian Inheritance in Man: An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders*, 2021. Available at: <https://www.omim.org>.
2. Groesser L, Herschberger E, Ruetten A, Ruivenkamp C, Lopriore E, Zutt M, et al. Postzygotic *HRAS* and *KRAS* mutations cause nevus sebaceous and Schimmelpenning syndrome. *Nat Genet*. 2012 Jun 10;44(7):783–7.
3. Happle R. Nevus sebaceous is a mosaic RASopathy. *J Invest Dermatol*. 2013 Mar;133(3):597–600.
4. Bourdeaut F, Hérault A, Gentien D, Pierron G, Ballet S, Reynaud S, et al. Mosaicism for oncogenic G12D *KRAS* mutation associated with epidermal nevus, polycystic kidneys and rhabdomyosarcoma. *J Med Genet*. 2010 Dec;47(12):859–62.
5. Lihua J, Feng G, Shanshan M, Jialu X, Kewen J. Somatic *KRAS* mutation in an infant with linear nevus sebaceous syndrome associated with lymphatic malformations: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Nov 27;96(47):e8016.
6. Simanshu DK, Nissley DV, McCormick F. Ras proteins and their regulators in human disease. *Cell*. 2017 Jun 29;170(1):17–33.
7. Li S, Balmain A, Counter CM. A model for RAS mutation patterns in cancers: finding the sweet spot. *Nat Rev Cancer*. 2018 Dec;18(12):767–7.
8. Allanson JE. Noonan syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007 Aug 15;145C(3):274–9.
9. Roberts A, Allanson J, Jadico SK, Kavamura MI, Noonan J, Opitz JM, et al. The cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet*. 2006 Nov;43(11):833–42.

CORRESPONDENTIEADRES

Gert-Jan Dermont

E-mail: gertjan.dermont@mumc.nl