

## De rol van genen in een zeldzame huidziekte bij kinderen

*Mijn masterproef was het sluitstuk van de 6-jarige opleiding tot arts die ik begin juli 2019 met succes afrondde. Bij het kiezen van een onderwerp voor mijn thesis aan het begin van het vijfde jaar geneeskunde, wist ik nog niet waar ik na mijn basisopleiding in verder wilde specialiseren. Ik twijfelde op dat moment tussen een specialisatie tot pediater of dermatoloog. Zo kwam ik terecht bij een onderwerp dat beide combineert.*

Stel je voor, je leidt aan een huidziekte: deze ziekte kan ofwel spontaan verdwijnen, zonder enige behandeling, ofwel kan ze mogelijks levenslang aanwezig zijn en zich verder uitbreiden naarmate je ouder wordt. Wanneer je ziekte wordt vastgesteld, weten we niet welke kant het zal opgaan: spontaan verdwijnen of levenslang blijven. Door middel van een eenvoudige bloedafname kan men wel jouw DNA ontrafelen en hierin op zoek gaan naar de genetische basis van je ziekte. Als de verantwoordelijke genen worden gevonden, dan kunnen we het verdere verloop van jouw ziekte voorspellen en dan kunnen we overgaan tot een op maat gemaakte behandeling. Hier wringt het schoentje echter: de sleutel voor deze patiënt-specifieke behandeling ligt verstopt tussen de genen, maar zonder verder onderzoek is tot op heden niet geweten welke genen verantwoordelijk zijn, wat deze genen juist voorspellen over het verloop van de ziekte en hoe de behandeling geoptimaliseerd kan worden. In mijn masterproef ga ik op onderzoek over wat er geweten is over de genetische achtergrond van deze ziekte en wat dit kan betekenen voor de klinische praktijk.

### Klinische achtergrond

Om mijn masterproef beter te kunnen begrijpen, moeten we even de achtergrond van deze ziekte schetsen. Het betreft een zeldzame huidaandoening die voornamelijk voorkomt bij kinderen (1 op 10.000 kinderen) maar die zich soms ook uit bij volwassenen. Wetenschappers noemen ze 'cutane mastocytose'. Cutane mastocytose kan zich in verschillende vormen manifesteren, maar in de meeste gevallen leidt het tot tientallen rode vlekjes die verspreid zijn over het hele lichaam zoals te zien is op foto 1. Normaal gezien geneest de ziekte spontaan na de puberteit, maar het kan ook dat patiënten hier langer last van ondervinden en dat de ziekte zich zelfs verder uitbreidt op volwassen leeftijd.

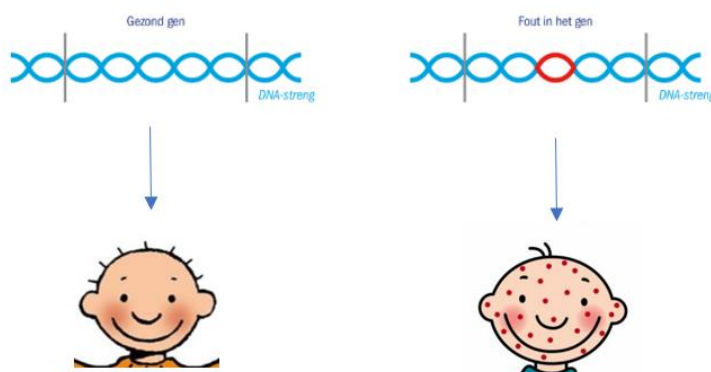


**Foto 1: cutane mastocytose bij kinderen**

## De rol van genen

In ons DNA zitten er ongeveer 20.000 tot 25.000 genen. Deze genen zijn eigenlijk een soort codetaal met een hele verborgen instructieset die ervoor zorgt dat de juiste bouwblokken op het juiste moment worden aangemaakt. Deze bouwblokken zorgen voor een correcte werking van ons lichaam zoals we allemaal gewoon zijn. Soms gebeurt het dat er door een probleem in ons lichaam of door een uitwendige prikkel een fout in deze code sluipt. Zo ontstaat er een afwijking in het gen, wat we een genetische mutatie noemen, en dit leidt tot foutieve bouwblokken en/of bouwblokken die op het verkeerde moment te veel of te weinig worden aangemaakt.

Bepaalde van deze fouten in het gen of genetische mutaties spelen een rol bij het ontstaan van cutane mastocytose (figuur 1). Verschillende wetenschappelijke studies tonen ook aan dat het opsporen van sommige van deze mutaties kan voorspellen of het gaat om een goedaardige vorm van deze ziekte of om een vorm die niet spontaan geneest. In mijn masterproef ging ik door middel van een systematische screening op onderzoek doorheen de literatuur naar het verband tussen verschillende beschreven mutaties bij deze huidaandoening en wat voor impact deze hebben op het verdere verloop van de ziekte alsook hoe de behandeling per patiënt geoptimaliseerd kan worden.



**Figuur 1: rol van genen**

Gezond gen → geen huidaandoening

Fout in het gen → cutane mastocytose

## Mijn masterproef

Mijn masterproef is geschreven in het Engels en de titel luidt voluit: “Mutation analysis in cutaneous mastocytosis in children”. Hier baseerde ik me op 14 wetenschappelijke artikels die aan mijn zoekcriteria voldeden. Deze artikels beschreven elf verschillende mutaties die voorkomen bij kinderen met cutane mastocytose en die aan de basis van de ziekte kunnen liggen. Bij enkele van deze elf mutaties werd een -weliswaar klein- causaal verband aangetoond tussen de mutatie en het verdere verloop van de ziekte. Op basis hiervan werden voorzichtig enkele verschillende behandelopties voorgesteld.

## Conclusie

Verschillende studies hebben reeds aangetoond dat bepaalde genen een rol spelen in het ontstaan van cutane mastocytose. Mijn masterproef toont aan dat sommige van deze mutaties zouden kunnen voorspellen of het gaat om een vorm die spontaan over zal gaan na de

puberteit of een vorm die levenslang aanwezig zal blijven. Verder zijn er al een aantal meer specifieke behandelopties voorgesteld die zijn afgestemd op de genetische mutaties die aan de basis van deze huidaandoening liggen. Voorlopig staat dit genetisch onderzoek echter nog in zijn kinderschoenen en blijft verder onderzoek aangewezen om op basis van een bepaalde genetische mutatie met een grotere zekerheid het verdere verloop van de ziekte te kunnen voorspellen.

Stel je voor: je leidt aan een huidziekte die potentieel levenslang aanwezig is en die zich verder kan uitbreiden doorheen het leven. Door middel van een eenvoudige bloedafname worden de betrokken genen geïdentificeerd en kan je dokter je zo vertellen of jouw huidaandoening spontaan zal verdwijnen na de puberteit of niet. Op basis van jouw genetische analyse wordt er een gerichte therapie opgestart die rekening houdt met het verloop van jouw specifieke huidaandoening.

**Eline Veryser**

## Bibliografie

1. Valent P, Akin C, et al. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017; 129 (11):1420-1425.
2. Le M, Miedzybrodzki B, Olynych T, Chapdelaine H, Ben-Shoshan M. Natural history and treatment of cutaneous and systemic mastocytosis. *Postgrad Med*. 2017;129(8):896–901.
3. Abid A1, Malone MA2, Curci K2Prim Care. Mastocytosis. 2016 Sep;43(3):505-18. doi: 10.1016/j.j.pop.2016.04.007.
4. Méni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, Le Saché De Peufeilhoux L, Damaj G, Hadj-Rabia S, et al. Paediatric mastocytosis: A systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol*. 2015;172(3):642–51.
5. Akoglu G1, Erkin G, Cakir B, Boztepe G, Sahin S, Karaduman A, Atakan N, Akan T, Kolemen F. Cutaneous mastocytosis: demographic aspects and clinical features of 55 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Sep;20(8):969-73.
6. Ben-Amitai D1, Metzker A, Cohen HA. Pediatric cutaneous mastocytosis: a review of 180 patients. *Isr Med Assoc J*. 2005 May;7(5):320-2.
7. Castells M. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: Practical recommendations. *Am J Clin Dermatol*. 2011 Aug 1;12(4):259-70.
8. Hannaford R1, Rogers M. Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. *Australas J Dermatol*. 2001 Feb;42(1):15-21.
9. Middelkamp Hup MA1, Heide R, Tank B, Mulder PG, Oranje AP. Comparison of mastocytosis with onset in children and adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002 Mar;16(2):115-20.
10. Valent P. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res*. 2001 Jul;25(7):603-25.
11. Arock M, Sotlar K, Akin C, Broesby-Olsen S, Hoermann G, Escribano L, et al. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: Recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia*. 2015;29(6):1223–32.
12. Carter Mc. Pediatric mastocytosis: routine anesthetic management for a complex disease. *Anesth Analg*. 2008 Aug;107(2):422-7.
13. Hartmann K, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000 Jun;14(3):625-40.
14. Chan IJ, Tharp MD. Comparison of lesional skin c-KIT mutations with clinical phenotype in patients with mastocytosis. *Clin Exp Dermatol*. 2018;1–7.
15. Gotlib J. Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Eosinophilic Neoplasms and Systemic Mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31(4):643–61.
16. Ma D, Stence AA, Bossler AB, Hackman JR, Bellizzi AM. Identification of KIT activating mutations in paediatric solitary mastocytoma. *Histopathology*. 2014;64(2):218–25.
17. Yanagihori H, Oyama N, Nakamura K, Kaneko F. c-kit Mutations in patients with childhood-onset mastocytosis and genotype-phenotype correlation. *J Mol Diagn*. 2005 May;7(2):252-7.
18. Orfao A et al. Recent advances in the understanding of mastocytosis: the role of KIT mutations. *Br J Haematol*. 2007; 138:12-30.

19. Lanternier F et al. Phenotypic and genotypic characteristics of mastocytosis according to the age of onset. *Plos one* 2008; 3: e1906.
20. Bodemer C, Hermine O, Palmérini F, Yang Y, Grandpeix-Guyodo C, Leventhal PS, et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D 816 v and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol.* 2010;130(3):804–15.
21. Hoffmann KM, Moser A, Lohse P, Winkler A, Binder B, Sovinz P, et al. Successful treatment of progressive Cutaneous mastocytosis with imatinib in a 2-year-old boy carrying a somatic KIT mutation. *Blood.* 2008;112(5):1655–7.
22. Büttner C, Henz BM, Welker P, Sepp NT, Grabbe J. Identification of activating c-kit mutations in adult-, but not in childhood-onset indolent mastocytosis: a possible explanation for divergent clinical behavior. *J Invest Dermatol.* 1998 Dec;111(6):1227-31.
23. Pollard WL, Beachkofsky TM, Kobayashi TT. Novel R634W c-kit mutation identified in familial mastocytosis. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(2):267–70.
24. Verzijl A, Heide R, Oranje AP, van Schaik RH. C-kit Asp-816-Val mutation analysis in patients with mastocytosis. *Dermatology.* 2007;214(1):15-20.
25. Wöhrl S, Moritz KB, Bracher A, Fischer G, Stingl G, Loewe R. A c-kit mutation in exon 18 in familial mastocytosis. *J Invest Dermatol.* 2013 Mar;133(3):839-841.
26. Daley T, Metcalfe DD, Akin C. Association of the Q576R polymorphism in the interleukin-4 receptor alpha chain with indolent mastocytosis limited to the skin. *Blood.* 2001 Aug 1;98(3):880-2.
27. Masserot C, Adjaoud D, Haouy S, Deswarte C, Ballerini P, Landman-Parker J. Acute lymphoblastic leukemia and cutaneous mastocytosis in two children. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Sep;51(3):444-5.
28. Fett NM, Teng J, Longley BJ. Familial urticaria pigmentosa: report of a family and review of the role of KIT mutations. *Am J Dermatopathol.* 2013 Feb;35(1):113-6.
29. Méni C, Georgin-Lavialle S, Le Saché de Peuffelhoux L, Jais JP, Hadj Rabia S et al. Pediatric mastocytosis: long term follow up of 53 patients with whole sequencing of KIT. A prospective study. *Br J Dermatol.* 2018 May 22.
30. Kristensen T, Vestergaard H, Bindslev-Jensen C, Møller MB, Broesby-Olsen S. Sensitive KIT D816V mutation analysis of blood as a diagnostic test in mastocytosis. *Am J Hematol.* 2014 May;89(5):493-8. doi: 10.1002/ajh.23672.
31. Hartmann, Escribano, Grattan et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Jan;137(1):35-45. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.034.
32. Valent P, Akin C, Escribano L et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest.* 2007 Jun;37(6):435-53.