

hardnekkiger dan de cutane vorm. De ziekte duur kan wel 20 jaar belopen en de sporen van de aandoening kunnen nog jaren zichtbaar blijven nadat de cutane afwijkingen zijn verdwenen. Spontane resolutie treedt bij de erosieve orale lichen planus zelfs nauwelijks of niet op. Persisterende slijmvliesafwijkingen, vooral de erosief-ulcererende vorm, geven een verhoogde kans op de ontwikkeling van plaveiselcelcarcinoom (0%-12%). Cutane lichen planus kent geen verhoogd risico op maligne transformatie, noch wat betreft de huid, noch wat betreft de interne organen.^{1,2}

De figuren zijn afkomstig van de afd. Dermatologie, Academisch Ziekenhuis Groningen, met uitzondering van figuur 2; die werd ter beschikking gesteld door de afd. Pathologie, Martini Ziekenhuis Groningen, A.D.Groote, patholoog).

ABSTRACT

Lichen planus, a T-lymphocyte mediated reaction involving the skin and mucous membranes

– Lichen planus concerns a benign skin disorder without involvement of other organ systems. Its course is generally limited to less than a year.

– Classic lichen planus is characterized by pruritic, violaceous, plane papules which occur most commonly on the inside of the wrists, the lower back, the lower legs and the perimalleolar region of adults aged between 30-60 years.

– Frequently, oral and genital mucous membrane lesions are involved.

– Erosive mucosal lesions are particularly painful and long-lasting.

– Many clinical variants have been described ranging from lichenoid drug eruptions to associations with graft-versus-host disease.

– The cause of lichen planus is unknown. An immunopatho-

logical pathogenesis with T-lymphocytes directed against basal keratinocytes or the basal membrane zone is assumed.

– Multiple therapeutic options exist: local and systemic corticosteroids, psoralens with ultraviolet A light (PUVA), retinoids, cyclosporin.

LITERATUUR

- 1 Black MM. Lichen planus and lichenoid disorders. In: Champion RH, Burton JL, Breathnach SM, editors. Textbook of dermatology. 6th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1998. p. 1899-926.
- 2 Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. J Am Acad Dermatol 1991; 25:593-619.
- 3 Haapalainen T, Oksala O, Kallioinen M, Oikarinen A, Larjava H, Salo T. Destruction of the epithelial anchoring system in lichen planus. J Invest Dermatol 1995;105:100-3.
- 4 Barker JN, Navsaria HA, Leigh IM, MacDonald DM. Gamma interferon induced human keratinocyte HLA-DR synthesis: the role of dermal activated T lymphocytes. Br J Dermatol 1988;119:567-72.
- 5 Sugarman PB, Satterwhite K, Bigby M. Autocytotoxic T-cell clones in lichen planus. Br J Dermatol 2000;142:449-56.
- 6 Laeijendecker R, Heule F, Joost Th van. Orale lichen ruber planus: klinische en immunologische aspecten. Ned Tijdschr Geneesk 1992; 136:2167-71.
- 7 Chuang TY, Stille L, Brashear R, Lewis C. Hepatitis C virus and lichen planus: a case-control study of 340 patients. J Am Acad Dermatol 1999;41(5 Pt 1):787-9.
- 8 Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, editors. Dermatology. 2nd ed. Berlin: Springer; 2000. p. 623-9.
- 9 Doutre MS. Hepatitis C virus-related skin diseases. Arch Dermatol 1999;135:1401-3.
- 10 Yiannias JA, el-Azhary RA, Hand JH, Pakzad SY, Rogers 3rd RS. Relevant contact sensitivities in patients with the diagnosis of oral lichen planus. J Am Acad Dermatol 2000;42(2 Pt 1):177-82.
- 11 Degreef H, Verhulst K. De vele klinische aspecten van lichen planus. Tijdschr Belg Dermatol Actual 1996;30:1-21.
- 12 Cribier B, Frances C, Chosidow O. Treatment of lichen planus. An evidence-based medicine analysis of efficacy. Arch Dermatol 1998; 134:1521-30.

Aanvaard op 4 juli 2001

Medische vignettes

Van gen naar ziekte; de *TSC1*- en *TSC2*-genen en tubereuze-sclerosecomplex

S.VERHOEF, D.LINDHOUT, D.J.J.HALLEY EN A.M.W.VAN DEN OUWELAND

DE ZIEKTE

Tubereuze-sclerosecomplex (TSC) is een erfelijke ziekte die behoort tot het spectrum van de neurocutane aandoeningen. De klassieke vorm van de ziekte wordt ge-

kenmerkt door de trias epilepsie, mentale retardatie en faciaal angiofibroma (vroeger 'adenoma sebaceum' genoemd). Deze trias van Vogt is echter slechts bij ongeveer 30% van de patiënten aanwezig.¹ Bij meer dan 90% van de patiënten worden in de hersenen hamartomen aangetroffen, zowel corticale tubera als paraventriculaire noduli. Andere tekenen van de ziekte zijn witte vlekken (essenblad- of confettivormig), cardiale rhabdomyomen, retinhamartomen, renale angiomyolipomen, al dan niet met polycysteuze nieren, nagel(riem)fibromen, fibreuse plaques op het voorhoofd, lumbale chagrijnhuid en afwijkingen van het tandglazuur (putjes) (figuur 1). Belangrijke complicaties van TSC zijn hartritme-stoornissen, status epilepticus, subependymale reuscel-astrocytomen en renale bloedingen.

Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, polikliniek Familiaire Tumoren, Amsterdam.

Dr.S.Verhoef, klinisch geneticus.

Universitair Medisch Centrum, afd. Medische Genetica, Utrecht.

Prof.dr.D.Lindhout, kinderarts-geneticus.

Erasmus Universitair Medisch Centrum, afd. Klinische Genetica, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam.

Mw.dr.D.J.J.Halley en mw.dr.ir.A.M.W.van den Ouweland, moleculair geneticus.

Correspondentieadres: mw.dr.ir.A.M.W.van den Ouweland.



FIGUUR 1. Tubereuze-sclerosecomplex; faciale angiofibromen: rode papels op de wangen en op de neus (a); fibreuze plaque op het voorhoofd (b); en fibromen langs de nagel van de duim (Koenen-fibromen) (c).

DE GENEN

TSC is een autosomaal dominant overervende aandoening die veroorzaakt wordt door mutaties in óf het *TSC1*-gen, dat gelegen is op chromosoom 9q34, óf het *TSC2*-gen op chromosoom 16p13. Het *TSC1*-gen bestaat uit 23 exonen en het transcript codeert voor het eiwit hamartine (130 kDa).² Het *TSC2*-gen, dat veel groter is dan het *TSC1*-gen,³ bestaat uit 41 exonen en codeert voor het eiwit tuberine (200 kDa). In diverse hamartomen van TSC-patiënten werd verlies van de niet-gemuteerde kopie van de *TSC1*- of de *TSC2*-regio aangetoond. Dit zogenaamde verlies van heterozygotie (zichtbaar gemaakt met behulp van polymorfe DNA-markers) wijst op een tumorsuppressorfunctie van beide genen.⁴

Een duidelijke genotype-fenotypecorrelatie is (nog) niet aangetoond. Mogelijk is de frequentie van mentale retardatie hoger bij patiënten met een *TSC2*-mutatie.^{5,6} Onze data lijken hiermee in overeenstemming te zijn; de aantallen van alle tot dusver verrichte onderzoeken zijn echter te klein om definitieve conclusies te trekken.

DE EIWITTEN

Hamartine vertoont geen duidelijke homologie met andere eiwitten. Het eiwit bevat wel een groot 'coiled coil'-domein (een gedraaide structuur), zoals ook voorkomt in andere eiwitten. Dit domein is in de evolutie sterk geconserveerd en is betrokken bij eiwitinteracties. Tussen hamartine en tuberine is interactie aangetoond, waarbij het coiled-coildomein inderdaad een rol lijkt te spelen. Tuberine vertoont homologie met guanosinetriphosfaat (GTP)-ase-activerende proteïne (GAP) voor rap1. Rap1 behoort tot de ras-familie van kleine GTP-asen; de actieve vorm van rap1, rap1-GTP, stimuleert proliferatie van cellen. Door de hydrolyse van GTP naar guanosinedifosfaat (GDP) wordt actief rap1-GTP omgezet in de inactieve vorm rap1-GDP. Deze hydrolysestap wordt geactiveerd door rap1-GAP. Bij in-vitro-experimenten is rap1-GAP-activiteit van tuberine aangetoond.⁷ Of deze activiteit ook in vivo een rol speelt, is onbekend.

DE CEL

Aangezien er geen duidelijke klinische verschillen zijn tussen patiënten met een mutatie in het *TSC1*-gen en patiënten die een afwijking vertonen in het *TSC2*-gen, wordt aangenomen dat hamartine en tuberine betrokken zijn bij dezelfde cellulaire processen. Hamartine en tuberine vormen een complex, waarbij tuberine als cha-

peronne-eiwit de aggregatie van hamartine tegengaat en het complex oplosbaar, en daardoor waarschijnlijk actief, blijft.⁸

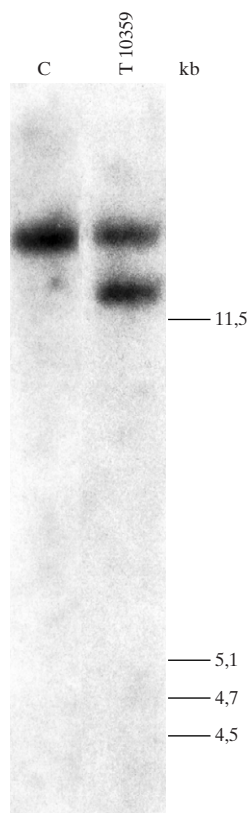
DE POPULATIE

TSC komt bij alle bevolkingsgroepen voor, onafhankelijk van de etnische origine, met een geschatte geboorteprevalentie van 1:6000 tot 10.000. Ongeveer eenderde van de TSC-patiënten heeft tenminste één aangedaan familielid, terwijl de overige patiënten de eersten in hun familie zijn met deze aandoening ten gevolge van een 'de novo'-mutatie, de zogenaamde sporadische patiënten.

DIAGNOSTIEK

Door de complexiteit van de mutatieanalyse blijft op dit moment klinisch onderzoek de belangrijkste pijler voor de diagnostiek van TSC. Internationale klinische criteria voor de diagnose zijn opgesteld.⁹ Bij een ernstig aangedane patiënt is de diagnose meestal duidelijk door de aanwezigheid van de trias van Vogt. Daar de ernst van het klinisch beeld zeer uiteen kan lopen, kan de aandoening echter zo licht zijn, dat men zich er niet van bewust is. Voor ouders en naaste familieleden die willen weten of zij TSC hebben dan wel of er voor hun nageslacht een verhoogd risico is op TSC, is via onderzoek van de huid, ogen en een CT-scan van de hersenen het overgrote merendeel (> 90%) van de occult aangedane patiënten op te sporen. Vanuit preventief oogpunt wordt ook echografisch onderzoek van de nieren aanbevolen. Bij kinderen levert een MRI-scan van de hersenen meer informatie op dan een CT-scan, echter, ook de MRI-scan kan voor de leeftijd van één jaar fout-negatief zijn, omdat voor de detectie van sommige corticale tubera een redelijke mate van myelinisatie vereist is. Voor volledig onderzoek op TSC moet ook een cardiale echo en onderzoek van het tandglazuur worden uitgevoerd.

DNA-analyse wordt in principe aangeboden bij met zekerheid aangedane patiënten en bij uitzondering voor diagnostiek bij een sterk klinisch vermoeden van TSC. Mutatieonderzoek is gecompliceerd, omdat gebleken is dat vrijwel elke familie een eigen, unieke mutatie heeft. Mutatieonderzoek bevestigde ook het vóórkomen van zowel kiembaanmozaïcisme als somatisch mozaïcisme bij TSC-families.¹⁰ Deze diagnostiek wordt verricht in het DNA-laboratorium van het Klinisch-Genetisch Centrum Rotterdam.



FIGUUR 2. Grote abnormaliteiten in het tubereuze-sclerose-complex(*TSC*)₂-gen kunnen worden aangetoond met behulp van Southern-blotanalyse. Genomisch DNA wordt behandeld met een restrictie-enzym dat op specifieke plaatsen in het DNA knipt, waardoor fragmenten van diverse lengten ontstaan (in kb). Na het scheiden op grootte door middel van gelelektroforese kunnen *TSC*-specifieke fragmenten aangetoond worden met behulp van radioactief gelabelde stukjes DNA ('probe') specifiek voor het *TSC*₂-gen. Na autoradiografie kan het patroon van een controlepersoon vergeleken worden met het verkregen resultaat bij een patiënt. In de figuur is genomisch DNA behandeld met het restrictie-enzym BamHI en is de *TSC*-specifieke probe 4.9Eo.7 gebruikt. Bij de controlepersoon (C) is 1 fragment te zien, terwijl bij de patiënt (T10359) naast de normale band ook een afwijkend fragment te zien is. Dit duidt op de aanwezigheid van een deletie in het *TSC*₂-gen bij de patiënt.

Het mutatiespectrum van de beide genen is verschillend ('TSC-variation database'; <http://expmed.bwh.harvard.edu/ts/>). De mutaties in het *TSC1*-gen zijn, een enkele uitzondering daargelaten, kleine afwijkingen die leiden tot een verkort eiwitproduct. Dit in tegenstelling tot de mutaties in het *TSC2*-gen, waarbij zowel grote deleties/inserties als kleine mutaties ('nonsense'-, 'missense'-, 'frame shift'- en 'splice-site'-mutaties) aangehouden worden. Daarom moeten diverse technieken gebruikt worden, zoals Southern-blotanalyse (zie figuur 2), fluorescentie na in-situhybridisatie (FISH), één of meerdere screeningsmethoden gevolgd door sequentieanalyse om kleine afwijkingen op te sporen en een zoge-

naamde allel-specifieke methode, die na het opsporen van de mutatie kan worden gebruikt ter bevestiging en voor verder onderzoek in de familie.

Concluderend kan worden gezegd dat TSC een aandoening is die niet altijd gemakkelijk te herkennen is. Verwacht wordt dat, ook in Nederland, bij vele patiënten nog geen diagnose is gesteld. Het recentelijk beschikbaar komen van DNA-tests voor TSC, en daardoor de mogelijkheid om in families betrouwbare diagnostiek op DNA-niveau te doen, maakt het stellen van een correcte en vroegtijdige klinische diagnose van deze variabele aandoening steeds meer van belang.

Figuur 1 werd verkregen van dr.A.P.Oranje, dermatoloog.

ABSTRACT

From gene to disease; the TSC1 and TSC2 genes and tuberous sclerosis complex. – Tuberous sclerosis complex (TSC) is an autosomal dominant disorder characterised by the presence of multiple hamartomas in different parts of the body: the skin, central nervous system, retina, heart, and kidneys. The diagnosis is based on clinical criteria. Screening for TSC must include investigation of skin, CT-scan of the brain and retinal examination. Mutations in TSC patients are present in either the *TSC1* or the *TSC2* gene. Due to the complexity of the genes and the observation that almost each family has a unique mutation, DNA analysis is not suitable for fast diagnosis of the index patient, but may be used for testing relatives at risk.

LITERATUUR

- Gomez MR. Tuberous sclerosis complex. 3rd ed. New York: Oxford Press; 1999.
- Slegtenhorst M van, Nellist M, Nagelkerken B, Cheadle J, Snell R, Ouweland A van den, et al. Interaction between hamartin and tuberlin, the *TSC1* and *TSC2* gene products. *Hum Mol Genet* 1998; 7:1053-7.
- The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993;75:1305-15.
- Henske EP, Scheithauer BW, Short MP, Wollmann R, Nahmias J, Hornigold N, et al. Allelic loss is frequent in tuberous sclerosis kidney lesions but rare in brain lesions. *Am J Hum Genet* 1996;59: 400-6.
- Jones AC, Daniells CE, Snell RG, Tachataki M, Idziaszczyk SA, Krawczak M. Molecular genetic and phenotypic analysis reveals differences between *TSC1* and *TSC2* associated familial and sporadic tuberous sclerosis. *Hum Mol Genet* 1997;6:2155-61.
- Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW, Maynard J, Idziaszczyk S, Tomkins S, et al. Comprehensive mutation analysis of *TSC1* and *TSC2* and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *Am J Hum Genet* 1999;64:1305-15.
- Wienecke R, König A, DeClue JE. Identification of tuberlin, the tuberous sclerosis-2 product. Tuberlin possesses specific Rap1GAP activity. *J Biol Chem* 1995;270:16409-14.
- Nellist M, Slegtenhorst MA van, Goedbloed M, Ouweland AMW van den, Halley DJJ, Sluijs P van der. Characterization of the cytosolic tuberlin-hamartin complex. Tuberlin is a cytosolic chaperone for hamartin. *J Biol Chem* 1999;274:35647-52.
- Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998;13:624-8.
- Verhoef S, Bakker L, Tempelaars AMP, Hesselings-Janssen ALW, Mazurczak T, Jozwiak S, et al. High rate of mosaicism in tuberous sclerosis complex. *Am J Hum Genet* 1999;64:1632-7.

Aanvaard op 11 april 2001