

APC kiembaan mozaïcisme

Uitgangsvraag

Wat is de prevalentie van somatische mutaties in het APC-gen (kiembaan mosaïcisme) bij patiënten met adenomateuze polyposis zonder APC of MUTYH-mutatie?

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat bij adenomateuze polyposis patiënten zonder APC of MUTYH mutatie routinematig nader onderzoek naar kiembaanmozaïcisme door APC mutatie-analyse van multipole adenomen of tumoren onvoldoende effectief is.

De werkgroep is van mening dat als één van de ouders wordt verdacht mozaïek te zijn voor een APC-mutatie, kan worden overwogen hun kinderen van 12 jaar of ouder te testen op de aanwezigheid van een APC kiembaanmutatie.

Literatuurbespreking:

Inleiding

Bij verschillende patiënten met een polyposis beeld zijn APC mutaties aangetoond in een deel van normale cellen, doordat een de novo mutatie is opgetreden tijdens de embryonale ontwikkeling [Necker 2011 [570](#), Mongin 2012 [571](#), Filipe 2009 [568](#), Hes 2008 [569](#), Aretz 2007 [567](#), Schwab 2008 [572](#)]. Deze patiënten zijn mozaïek voor een APC mutatie. Deze mutaties kunnen in de reguliere analyse van kiembaanmutaties worden gemist, omdat daarbij wordt uitgegaan van een mutatie in 50% van de allelen en de technieken dus meestal te ongevoelig zijn. Omdat adenomen en tumoren bij patiënten met een kiembaanmozaïek ontstaan zijn uit cellen met de APC mutatie, is de mutatie in deze laesies wel in een voldoende hoog percentage van de allelen aanwezig. Omdat somatische tumorspecifieke APC mutaties in een hoog percentage van de colonadenomen en carcinomen voorkomen is het vinden van een APC-mutatie in een laesie meestal geen indicatie voor een APC-mozaïek. Als dezelfde APC-mutatie in meerdere primaire laesies wordt gevonden is het waarschijnlijk dat de patiënt ook in normaal weefsel mozaïek is voor deze mutatie. Alleen indien een dergelijke mutatie ook voorkomt in de geslachtscellen is de patiënt kiembaanmozaïek en hebben de kinderen een verhoogd risico op een kiembaan APC mutatie.

Literatuurbespreking

Slechts in één studie werd systematisch onderzocht in hoeverre APC mutatie-analyse op adenomen kan bijdragen aan de detectie van APC kiembaan mozaïcisme. De studie van Mongin was een prospectieve cohort studie waarin 38 patiënten met meer dan 40 adenomen of meer dan 20 poliepen, en zonder APC of MUTYH mutatie, nogmaals onderzocht werden op genetische origine van de ziekte [Mongin 2010 [571](#)]. Van de 38 patiënten werden er 17 verdacht op mozaïcisme, door het ontbreken van een familiegeschiedenis. Deze 17 patiënten werden op mozaïcisme onderzocht. Bij één van deze patiënten werd een duidelijke kiembaanmutatie gevonden, die bij een eerdere analyse op kiembaan DNA onterecht was gemist. Uit de beschreven resultaten is het onduidelijk bij hoeveel patiënten de analyse op adenomen succesvol was. De auteurs beschrijven één kiembaanmozaïek die is gedetecteerd nadat bij een kind een kiembaan APC mutatie was vastgesteld.

Conclusies:

Gebaseerd op één studie van laag niveau is de prevalentie van mozaïcisme 2,6% (95%CI: 0-14%).

Overwegingen:

Voor een betrouwbare analyse op APC mozaïeken is mutatie-analyse van het volledige APC gen essentieel. Een dergelijk analyse is nog niet standaard op formale gefixeerd materiaal. Een volledige analyse van het APC-gen op vriesmateriaal is logistiek lastig en wordt vaak belemmerd door een laag tumorcelpercentage.

Om kiembaanmozaïsme op te sporen is het alternatief om analyse op kiembaanmutaties bij kinderen van de patiënt te doen die wordt verdacht van een APC-mozaïsme. Eventueel gevolgd door gerichte analyse van meerdere formale gefixeerde adenomen