

9. Constitutionele Mismatch Repair Deficiëntie (CMMRD)

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Vaststelling van bi-allelische mutaties in één van de MMR-genen
- Verdenking op CMMRD: bij een score >3 punten (zie tabel 1)

Tabel 1. Criteria opgesteld door het Europese consortium Care for CMMRD1. Indicatie voor diagnostiek naar CMMRD bij een patiënt met kanker bij een score van ≥ 3 punten

Maligniteit / voorstadium van kanker:	
Een maligniteit uit het Lynch syndroom spectrum* op een leeftijd <25 jaar	3 punten
Multipel adenomen in de darm <25 jaar en afwezigheid van APC/MUTYH mutatie(s) of een enkel hooggradig dysplastisch adenoom <25 jaar	3 punten
WHO graad III of IV glioom <25 jaar	2 punten
T cel NHL of sPNET** <18 jaar	2 punten
Elke maligniteit <18 jaar	1 punt
Additionele kenmerken:	
Klinische kenmerken van NF1 en/of ≥ 2 gehyperpigmenteerde en/of gehypopigmenteerde huid laesies met doorsnede >1 cm	2 punten
Diagnose Lynch syndroom bij een eerste- of tweede-grads familielid	2 punten
Een maligniteit uit het Lynch syndroom spectrum* voor de leeftijd van 60 jaar bij een eerste-, tweede- of derdegrads familielid	1 punt
Een broer of zus met een maligniteit uit het Lynch syndroom spectrum*, een hooggradig glioom, sPNET of NHL	2 punten
Een broer of zus met elk type kanker op de kinderleeftijd	1 punt
Multipel pilomatrixomen*** in de patiënt	2 punten

Eén pilomatrixoom in de patiënt	1 punt
Agenesie van het corpus callosum of niet-therapie-geïnduceerde cavernomen in de patiënt	1 punt
Consanguine ouders	1 punt
Deficiëntie/laag gehalte IgG2/4 en/of IgA	1 punt

- * Carcinoom van colon, endometrium, maag, dunne darm, pyelum, ureter, blaas, ovarium, galwegen en talgkliercarcinoom
- ** sPNET: supratentoriële primitief neuroectodermale tumor
- *** Een pilomatrixoom is een benigne nodus (dermaal, subcutaan) uitgaande van de haarmatrix

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal recessief

Prevalentie:

- Zeldzaam

Kliniek:

- Zeer hoog risico op ontwikkeling van een hersentumor meestal <10 jaar
- Zeer hoog risico op een tumor in de tractus digestivus (vooral colorectaal carcinoom maar ook dunnedarm carcinoom) meestal >10 en <30 jaar
- Hoog risico op ontwikkeling van een hematologische maligniteit (vnl. Non-Hodgkin lymfoom en leukemie) meestal <10 jaar
- Verhoogd risico op Lynch syndroom geassocieerde tumoren zoals endometriumcarcinoom en urineweg tumoren, op jongvolwassen leeftijd
- Huidkenmerken:
 - Café-au-lait maculae die vaak grillige randen hebben en verschillende intensiteiten van pigmentatie kunnen bevatten en zich daarmee onderscheiden van de café-au-lait maculae van Neurofibromatose type 1
 - Hypopigmentaties, axillaire freckling, neurofibromen en Lisch noduli zijn ook beschreven

- Overige kenmerken(zeldzaam):
 - Agenesie van het corpus callosum en heterotopie van de grijze stof
 - Immundeficiëntie: IgA-deficiëntie, IgG2/4-deficiëntie
 - Lupus erythematosus
 - Multipele pilomatrixomas
 - Multiple cavernomen
- Verhoogde kans op multipele tumoren (synchroon en meta-chroon)

Genetische basis:

- Homozygote of compound heterozygote mutaties in één van de DNA mismatch repair (MMR) genen: *MLH1*, *MSH2* (ook *EPCAM* deleties), *MSH6* en *PMS2*
- Frequentste oorzaken zijn mutaties in *PMS2*, ~50%

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Zie tabel 1

DNA-diagnostiek:

- Bij patiënten met verdenking op CMMRD op basis van genoemde criteria: immunohistochemie (IHC) van de MMR-eiwitten op tumormateriaal en normaal weefsel
- Afhankelijk van de IHC-uitslag, sequentieanalyse van de MMR-genen. Bij zeer sterke klinische verdenking (bijvoorbeeld (atypische) café-au-lait maculae bij kind met kanker typisch voor CMMRD), ook sequentieanalyse van de MMR-genen bij normale immunohistochemie uitslag, te beginnen met *PMS2*
- In geval van een hematologische maligniteit is IHC niet mogelijk, dan IHC eventueel op ander beschikbaar solide weefsel of een huidbiopt, of direct overgaan op analyse van de MMR-genen, te beginnen met *PMS2*
- MSI-analyse is een weinig sensitieve test voor met name hersentumoren bij CMMRD
- Indien mutaties bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek na counseling door een klinisch geneticus met ondersteuning van een psychosociale hulpverlener

Periodiek onderzoek:

- Zie tabel 2
- In research verband en na grondig bespreken van voor- en nadelen

Algemeen:

- Beleid en follow-up mutatiedragers in multidisciplinair verband (Kinderoncologie, kinder MDL arts, Klinische Genetica)

Tabel 2. Surveillance protocol opgesteld door het Europese consortium 'Care for CMMRD' 2

TYPE KANKER	START LEEFTIJD	PROCEDURE / INTERVAL
Hersentumoren	Vanaf 2 jaar	MRI, 1x /6-12 maand*
Dunnedarm kanker	Vanaf 10 jaar	VCE, gastroduodenoscopie**; 1x /jaar
Colorectaal carcinoom	Vanaf 8 jaar	Ileocoloscopie; 1x/jaar;
NHL/andere lymfomen	Vanaf 1 jaar	Klinisch onderzoek 1x /6 maanden Optioneel: abdominale echo 1x /6 maanden***
Leukemie	Vanaf 1 jaar	Bloedbeeld 1x /6 maanden***
Lynch syndroom geassocieerde tumoren	Vanaf 20 jaar	Gynaecologisch onderzoek, transvaginale echo, pipelle curettage (1x /jaar), Urine cytologie, dipstick (1x /jaar)

* Nederlandse taakgroep Kinderneuro-oncologie adviseert 1x/6 maanden

** Tegelijk met coloscopie onder narcose

*** In Europese richtlijn opgenomen, maar nut wordt zeer betwijfeld door Nederlandse taakgroep Kinderoncogenetica en dit deel van de screening zou achterwegen gelaten kunnen worden

Literatuur

1. Wimmer K, Kratz CP, Vasen HF et al. Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium 'care for CMMRD' (C4CMMRD). J Med Genet 2014; 51: 355-65
2. Vasen HF, Ghorbanoghli Z, Bourdeaut F et al. Guidelines for surveillance of individuals with constitutional mismatch repair-deficiency proposed by the European Consortium 'Care for CMMR-D' (C4CMMR-D). J Med Genet 2014; 51: 283-93