

Studies on mendelian disorders of cornification

Citation for published version (APA):

Nellen, R. G. L. (2017). *Studies on mendelian disorders of cornification*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20170119rn>

Document status and date:

Published: 01/01/2017

DOI:

[10.26481/dis.20170119rn](https://doi.org/10.26481/dis.20170119rn)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter VI

Summary
Samenvatting

6.1 Summary

This thesis describes the results of the research we performed to address the problems of genotypic and phenotypic variation and genotype-phenotype correlations in four Mendelian disorders of cornification (MEDOC): mal de Meleda (MDM), Epidermolytic Ichthyosis (EI), Darier disease (DD) and Hailey-Hailey disease (HHD).

Chapter II discusses the clinical and genetic aspects of mal de Meleda (MDM). This autosomal recessive palmoplantar keratoderma (PPK) is caused by mutations in the Secreted Ly-6/uPar related protein-1 (*SLURP1*). It is defined by a progressive transgredient hyperkeratosis of the palms and soles, hyperhidrosis, malodourous scent due to bacterial superinfection and minor symptoms such as perioral erythema, mild ichthyosiform hyperkeratosis on elbows and knees, pseudo-ainhum and nail abnormalities. To assess clinical and genotypic variability in MDM, we summarised all phenotypes reported in the literature and created a semi-quantitative disease scoring system that can be used in further research. We described the phenotype and genotype of four Dutch families, one German and one Indian family with MDM, in whom we found heterozygosity for the p.(Trp15Arg) and p.(Arg71Pro) mutation (one Dutch patient), homozygosity for the p.(Trp15Arg) mutation (the other Dutch patients, all German patients) and the c.58+5G>T/p.(Val17Metfs*16) variant (the Indian patients). We performed haplotype analysis in MDM patients with the p.(Trp15Arg) variant and found a shared core haplotype of 125 Kbp segregating with p.(Trp15Arg), indicating a founder effect. With the results of our literature study, we re-evaluate the conclusions of a recent report that described p.(Trp15Arg) variants in *SLURP1* in palmoplantar keratoderma of the Gamborg-Nielsen type (PPK-GN). The authors consider PPK-GN to be a separate disease allelic to MDM. We argue that the PPK-GN phenotype represents the milder end of the disease severity spectrum of MDM and that PPK-GN is not therefore a separate disease entity.

Chapter III describes clinical variance in Epidermolytic Ichthyosis (EI), which is a rare autosomal dominant skin disorder caused by mutations in the genes coding for keratin 1 (*KRT1*) and 10 (*KRT10*). Mutations associated with a severe phenotype (widespread blistering and erythroderma during infancy that develops into generalised ichthyosis) affect the helix boundary motifs (HBM) of the protein. Mutations causing milder phenotypes (blistering upon mechanical trauma, but no ichthyosis) occur in the central α -helical region (1B, 2B) and linker (L12) domain. We describe a large family

with EI in whose affected members we found the p.(Met339Lys) mutation in the L12 domain of *KRT1* associated with a remarkable intrafamilial phenotypic variation. The index patient presented with a diffuse palmoplantar keratoderma and severe ichthyosis, in absence of congenital blistering and erythroderma. The other patients, having the same mutation and sharing a common ancestor with the first patient, only developed a diffuse palmoplantar keratoderma and occasionally friction blisters. HaCaT cells expressing the mutant p.(Met339Lys) EGFP-*KRT1* fusion construct showed increased keratin clumping compared to wild-type transfected cells, supporting pathogenicity of the p.(Met339Lys) variant. We speculate on the probable mechanisms that underlie the intrafamilial differences in EI phenotype, but are unable to explain this observed difference.

Chapter IV describes clinical and genetic variability in the two disorders of cornification associated with mutations in genes coding for intracellular calcium pumps: Darier disease (DD) and Hailey-Hailey disease (HHD). Both are inherited as autosomal dominant traits. DD is mainly defined by warty papules in seborrheic and flexural areas and associated with mutations in the *ATP2A2* gene, whereas the major symptoms of HHD are vesicles and erosions in flexural skin, caused by *ATP2C1* mutations. Both phenotypes are highly variable. 12–40% of DD patients and 12–55% of HHD patients have no mutations in *ATP2A2* (DD) or *ATP2C1* (HHD). We describe two DD patients with a less frequently encountered phenotype. The first patient is a 1-year-old Caucasian boy with type II segmental DD, in whom we found the p.(Gly343Asp) mutation in *ATP2A2*. We were able to provide molecular genetic support for the type II segmental manifestation in DD, which has not been done before. The second patient was a 25-year-old female, born in Sri Lanka, with unusually mild DD caused by a missense mutation p.(Leu590Pro). We hypothesise that the skin type of our patient holds the key to the mild appearance of the disease. We also commented on the observed high prevalence of depression and depressive symptoms in DD. We argue that this may be the result of the psychological burden of a chronic skin disease, rather than a neuropsychiatric manifestation of SERCA2b dysfunction and advocate a more clinically oriented approach towards psychiatric and psychological care in DD. We reviewed all reported mutations in *ATP2A2* and *ATP2C1* and created a database for all mutations in *ATP2A2* and *ATP2C1* using the Leiden Open Variation Database (LOVD v2.0), for variants reported in the literature as well as to allow future inclusions. The existing set for variations of *ATP2A2* contains 350 entries with 253 unique variants, while the one for *ATP2C1* contains 209

entries with 167 unique variants. The variants for both genes are located throughout the respective coding sequences and include missense, nonsense and splice site mutations in addition to insertions and deletions causing frame shifts. Furthermore, we analysed 80 unreported cases of DD and 20 cases of HHD. We found 43 different *ATP2A2* mutations in 60 DD patients (75%) and 13 different *ATP2C1* mutations in 17 HHD patients (85%), of which 24 *ATP2A2* variants and 10 *ATP2C1* variants are novel. Mutations are scattered throughout the genes and occur in all mutation categories. In DD and HHD patients with no mutation in the associated gene, variants might be present in gene regions not screened (e.g. deep intronic, promoter regions) or consist of exon deletions or duplications. This is further illustrated by the fact that we found skipping of exon 4 of *ATP2A2* by RNA analysis in a DD patient, in whom we were unable to identify *ATP2A2* variants using conventional diagnostic strategies. Alternatively, DD and HHD could be caused by mutations in other genes that give rise to comparable phenotypes. We could not discern a specific genotype-phenotype correlation between disease severity, disease course and mutation type or location in DD and HHD. There is limited data that suggests that a correlation between mutations in the ATP-binding region of *SERCA2* could be associated with the development of Acrokeratosis Verruciformis of Hopf (AKV).

Chapter V reflects on the findings described in the previous chapters and addresses the aims of this thesis as put forward in the introduction. This thesis extends our knowledge on clinical and genetic variability in MEDOC. Considering clinical variability, we were either able to show that our observations are in concordance with earlier reports (MDM, DD, HHD) or are able to describe unusual features not previously reported (intrafamilial variation in EI, type II segmental disease in DD and a mild DD phenotype in a patient with skintype V). Considering genetic variability, we significantly expand the mutation spectrum in MDM, EI, DD and HHD. With regard to genotype-phenotype correlations, we can conclude that genotype-phenotype correlations in EI are not always as strong as thought. Our data suggests a probable genotype-phenotype correlation in AKV. In MDM, DD and HHD, no other relation than segregation of variants with the disease phenotype was observed. The limitations of this study are the absence of reliable disease scoring systems to objectively evaluate disease phenotypes. This compromises the establishment of genotype-phenotype correlations and the fact that we are unable to explain the pathophysiologic mechanisms underlying our observations. However, our findings are a relevant contribution to patient care and management in MEDOC.

6.2 Samenvatting

De term “*Mendelian disorders of cornification*” (Mendeliaans overervende verhoorningsstoornissen, MEDOC) is de naam voor de groep erfelijke huidziekten die zich kenmerkt door een verstoring van de normale verhoorning van de opperhuid. Dat deze verstoring tot een uitgebreid palet aan verschillende ziektebeelden kan leiden, blijkt uit het feit dat alle vormen van ichthyosis (“vissenhuid”) en palmoplantaire keratodermieën (PPK, overmatige verhoorning van handpalmen en voetzolen), naast de ziekte van Darier en de ziekte van Hailey-Hailey tot deze groep worden gerekend. Hoewel het zeldzame ziekten betreft, is dit geen reden om hier geen onderzoek naar te doen. De kwaliteit van leven van deze patiënten is vaak in ernstige mate verminderd. Er is (nog) geen genezing mogelijk en er zijn helaas weinig behandelmogelijkheden die de symptomen adequaat kunnen bestrijden (hetgeen bijdraagt aan de verminderde kwaliteit van leven). Daarnaast geven de MEDOC inzicht in de basale principes van het functioneren van de huid. Deze kennis kan ook van belang zijn voor huidziekten die veel vaker voorkomen, zoals constitutioneel eczeem, psoriasis vulgaris en huidkanker. Onderzoek vergroot de kennis over MEDOC, hetgeen essentieel is voor het verbeteren van de behandeling en begeleiding van deze patiënten.

De laatstgenoemde zaken, behandeling en begeleiding van patiënten met een MEDOC, beginnen bij het stellen van de juiste diagnose. Dit is niet altijd eenvoudig. De meeste MEDOC zijn uniforme, vast omschreven ziektebeelden en daarnaast is er bij de meeste een duidelijke relatie tussen het klinisch beeld (het fenotype) en het onderliggend genetisch defect (het genotype). Zo leiden homozygote of *compound* heterozygote mutaties in het *SLURP1* gen tot de ziekte mal de Meleda (MDM). Soms is er sprake van een weliswaar variabel klinisch beeld, maar ook een sterke genotype-fenotype correlatie, hetgeen het geval is in Epidermolytische Ichthyosis (EI). Mutaties in het gedeelte van het *KRT1* gen dat codeert voor de *helix boundary motifs* veroorzaken uitgebreide blaarvorming rond de geboorte die in de loop van de tijd verandert in een uitgebreide ichthyosis met een PPK. Mutaties in de overige gebieden van *KRT1* veroorzaken een veel milder beeld dat bestaat uit een PPK met blaarvorming na beschadiging of belasting van de huid. Bij sommige ziektebeelden bestaat een uitgebreide variatie in klinische presentatie. Naast verschillen in ziekte-ernst, die overigens bij elke erfelijke (huid-)ziekte voor kunnen komen, zijn er ook verschillen in symptomen die patiënten ontwikkelen. Het laatste lijkt het geval te zijn bij de ziekte van Darier (DD) en de ziekte

van Hailey-Hailey (HHD), die veroorzaakt worden door mutaties in respectievelijk het *ATP2A2* en *ATP2C1* gen. Mutaties in beide genen veroorzaken weliswaar in alle dragers symptomen (complete penetrantie), maar de ontwikkelde symptomen en ziekte-ernst kunnen enorm variëren, zelfs in familieleden die drager zijn van dezelfde mutatie. Deze soms uitgebreide variatie in klinische kenmerken en ziekte-ernst maakt het lastig om een ziektebeeld goed te definiëren. Een onduidelijke definitie van een ziektebeeld maakt het moeilijk om een klinische diagnose te stellen. Het moge duidelijk zijn dat er zonder een diagnose geen verder aanvullend (genetisch) onderzoek en voorlichting over de prognose en behandeling kan plaatsvinden. Het is daarom, zeker binnen het vakgebied van de erfelijke huidziekten, van essentieel belang dat er intensief onderzoek gedaan wordt naar de klinische en genetische variatie van deze zeldzame ziektebeelden.

De doelen van dit proefschrift kunnen daarom als volgt worden beschreven. Het eerste doel is het beschrijven van de klinische variabiliteit ofwel het fenotype, dat wil zeggen de variatie in symptomen en ziekte-ernst van MDM, EI, DD en HHD. Het tweede doel is het beschrijven van de genetische variabiliteit ofwel het genotype, dat wil zeggen de aard van de genetische defecten die ten grondslag liggen aan de beschreven ziektebeelden, van deze MEDOC. Het derde doel van het onderzoek is het analyseren van een relatie tussen het fenotype en het genotype in deze erfelijke huidziekten.

Hoofdstuk II beschrijft de klinische en genetische variabiliteit in mal de Meleda (MDM). MDM is een autosomaal recessieve genodermatose die gekenmerkt wordt door een verhoorningsstoornis van handpalmen en voetzolen (palmoplantaire keratodermie, PPK), waarbij de abnormale verhoorning zich uitstrekt to de hand- en voetruigen (transgrediens) en zich in de loop der tijd verder uitbreidt (progrediens). Door overmatig zweten ontstaat een overgroei van huidbacteriën en schimmels, waardoor een penetrante, onwelriekende geur ontstaat. Andere symptomen die kunnen ontstaan zijn roodheid rondom de mond (perioraal erytheem), schilfering op ellebogen en knieën, ringvormige vernauwingen van de huid van de vingers (pseudo-ainhum) en nagelafwijkingen. Het aangedane gen, *SLURP1*, codeert voor het *Secreted Ly-6/uPar related protein-1*. Dit eiwit is betrokken bij de normale groei, uitrijping (differentiatie) en functioneren van de opperhuid. Om de huidige stand van zaken met betrekking tot de klinische en genetische variabiliteit te inventariseren, hebben wij alle eerdere klinische beschrijvingen van MDM samengevat. Dit stelde ons in staat een semi-kwantitatieve score voor ziekte-ernst in MDM te ontwikkelen. Daarmee konden we vervolgens de verschillende

fenotypes vergelijken. Wij beschrijven het fenotype en genotype van vier Nederlandse patiënten, één Duitse familie en twee Indiase patiënten met MDM. Het klinisch beeld van deze patiënten komt overeen met de eerder beschreven casuïstieken. Genetische analyse toonde heterozygositeit voor de p.(Trp15Arg) en p.(Arg71Pro) mutatie (één Nederlandse patiënt), homozygositeit voor de p.(Trp15Arg) mutatie (de overige Nederlandse en alle Duitse patiënten) en de c.58+5G>T/p.(Val17Metfs*16) variant (de Indiase patiënten) aan. In alle patiënten met de p.(Trp15Arg) mutatie vonden we een gedeeld haplotype van 125 Kbp. Dit resultaat toont aan dat de p.(Trp15Arg) mutatie hoogstwaarschijnlijk door een gemeenschappelijke voorouder in de Westeuropese populatie is geïntroduceerd. Na analyse van de klinische en de genetische gegevens van onze patiënten en die gerapporteerd in de literatuur kunnen we concluderen dat er geen genotype-fenotypecorrelatie is in MDM. Mede hierom kunnen we beargumenteren dat de palmoplantaire keratodermie van het Gamborg-Nielsen type (PPK-GN), eveneens veroorzaakt door homozygote mutaties in *SLURP1*, geen aparte genodermatose is, maar slechts een milde manifestatie van MDM.

Hoofdstuk III behandelt de klinische variabiliteit van Epidermolytische Ichthyosis (EI). EI is een zeldzame autosomaal dominant overervende verhoorningsstoornis die veroorzaakt wordt door mutaties in de genen die coderen voor de structureiwitten keratine 1 en 10 (*KRT1* en *KRT10*). Er zijn ernstige en minder ernstige vormen van EI. De ernstige vorm kenmerkt zich door uitgebreide blaarvorming en uitgebreide, (vrijwel) volledige roodheid van de huid (erythrodermie) rond de geboorte, die in de loop van de vroege kinderjaren veranderd in ichthyosis over het gehele lichaam. Het onderliggend genetisch defect bevindt zich in de *helix boundary motifs* van keratine 1 of 10. Deze gedeelten vormen de belangrijkste punten waaraan keratines aan elkaar verbonden worden om zo hun structuurfunctie te kunnen vervullen. Het mildere beeld bestaat uit oppervlakkige blaarvorming na beschadiging of belasting van de huid, zonder dat er sprake is van neonatale roodheid, blaarvorming of ichthyosis. Mutaties in de centrale α -helices (1B, 2B) domeinen en het linker (L12) domein veroorzaken het milde EI fenotype. Indien de mutaties zich in *KRT1* bevinden, dan zal er ook een PPK ontstaan (NB. dit geldt voor zowel de milde als ernstige vorm). In dit proefschrift beschrijven wij de fenotypes in een grote familie met meerdere EI patiënten, bij wie wij de p.(Met339Lys) mutatie in het L12 domein van *KRT1* hebben aangetoond in alle aangedane familieleden. In deze familie was er sprake van een aanzienlijke variatie in het klinisch beeld. De

indexpatiënt ontwikkelde in de vroege jeugd een diffuse PPK en uitgebreide ichthyosis, met name in de lichaamsplooiën. Er was geen sprake van aangeboren blaarvorming of roodheid. De overige aangedane familieleden, die allen dezelfde mutatie hadden als de indexpatiënt, kregen alleen een PPK en blaren na belasting of beschadiging van de huid. Wij waren in staat om het mutante keratine 1 eiwit tot expressie te brengen in HaCaT cellen en aan te tonen dat cellen met dit mutante eiwit minder goed tegen stress bestand waren dan cellen met het normale (wildtype) keratine 1 eiwit. Dit toont aan dat deze mutatie hoogst waarschijnlijk een negatieve invloed heeft op de structuur en stevigheid van de opperhuidcellen waarin dit keratine tot expressie komt, en dat deze mutatie het ziektebeeld in de door ons beschreven familie veroorzaakt. Dit experiment biedt echter geen verklaring voor het verschil in klinisch beeld tussen de familieleden. Wel is deze intrafamiliale variatie niet eerder beschreven bij mutaties in het L12 domein van *KRT1* of *KRT10*. Daarnaast is een ernstige vorm van EI veroorzaakt door een mutatie in het L12 domein niet eerder beschreven. Dat betekent dat de genotype-fenotypecorrelatie in EI minder sterk lijkt te zijn dan is gedacht.

Hoofdstuk IV bespreekt de klinische en genetische variatie in de ziekte van Darier (DD) en de ziekte van Hailey-Hailey (HHD). Beide genodermatosen worden veroorzaakt door autosomaal dominante mutaties in genen die coderen voor eiwitten die functioneren als calciumpomp in de opperhuidcellen (keratinocyten). Deze calciumpompen zijn niet verantwoordelijk voor de structuur en stevigheid van keratinocyten, maar zijn van belang voor het goed functioneren van het endoplasmatisch reticulum (ER) en het Golgi-apparaat. Het ER en het Golgi-apparaat kunnen worden beschouwd als de machinefabriek van een cel, waar alle eiwitten van een cel in elkaar worden gezet. Indien deze machinerie vastloopt doordat de calciumpompen niet goed functioneren, dan zullen de eiwitten die nodig zijn voor het goed functioneren van de cel niet meer worden gemaakt en gaat de keratinocyt, en het weefsel dat uit deze cellen bestaat, uiteindelijk te gronde. DD erft autosomaal dominant over en wordt veroorzaakt door mutaties in het *ATP2A2* gen. De belangrijkste symptomen zijn wratachtige pukkels (papels) op de romp, met name de borst en tussen de schouderbladen (de seborroïsche gebieden), en de lichaamsplooiën. HHD is een autosomaal dominant overervende ziekte waarbij oppervlakkige blaren en beschadigingen (erosies) optreden in de lichaamsplooiën. HHD wordt veroorzaakt door mutaties in het *ATP2C1* gen. Er is een grote variatie van het klinisch beeld bij beide ziekten. Externe factoren zoals UV-blootstelling en mechanische

irritatie kunnen een verergering van het ziektebeeld uitlokken. In 12–40% van de DD patiënten en 12–55% van de HHD patiënten worden er geen mutaties in *ATP2A2* (DD) of *ATP2C1* (HHD) gevonden. Met name bij DD kan de klinische variabiliteit uitgebreid zijn. Wij beschrijven twee DD patiënten met een zeldzaam DD fenotype. De eerste patient is een 1-jarige blanke jongen met een type II segmentale DD. Wij toonden de p.(Gly343Asp) mutatie in *ATP2A2* aan en vonden sterke aanwijzingen dat in het aangedane gebied het gezonde allel eveneens gemuteerd was. Dergelijk moleculair bewijs voor een type II segmentale distributie van DD is nog niet eerder gegeven. De tweede casus betrof een 25 jaar oude patiënte afkomstig uit Sri Lanka, die een ongewoon milde presentatie van DD liet zien, veroorzaakt door de p.(Leu590Pro) mutatie in *ATP2A2*. Mogelijk is het huidtype van deze patiënte de verklaring voor het milde fenotype. Tenslotte beargumenteren we dat het vaker voorkomen van depressie en depressieve symptomen bij patiënten met DD eerder berust op het feit dat deze patiënten de last van een chronische en invaliderende huidziekte moeten dragen, dan dat er een directe relatie is met *ATP2A2* mutaties, zoals sommige studies suggereren. In onze optiek verdienen psychiatrische symptomen meer aandacht in de behandeling van DD patiënten. Om de genetische variabiliteit van DD en HHD in kaart te brengen hebben wij een database gecreëerd waarin alle tot op heden gerapporteerde mutaties in *ATP2A2* en *ATP2C1* zijn verzameld. Aan deze databases kunnen nieuwe varianten worden toegevoegd en deze databases kunnen als referentie voor toekomstig onderzoek gebruikt worden. De huidige set mutaties in *ATP2A2* bevat 350 ingangen met 253 unieke varianten, en de set van *ATP2C1* 209 ingangen met 167 unieke varianten. De mutaties bevinden zich verspreid over de gehele coderende basevolgorde van beide genen. Alle typen mutaties zijn vertegenwoordigd. Naast deze gegevens hebben wij ook de genetische varianten in een cohort DD en HHD patiënten in kaart gebracht. Deze groepen bestonden uit 74 nog niet eerder gerapporteerde DD en 18 HHD casus. Wij vonden 39 verschillende *ATP2A2* mutaties in 57 DD patiënten (77%) en 13 verschillende *ATP2C1* mutaties in 15 HHD patiënten (78%). Van deze mutaties zijn 25 *ATP2A2* varianten en 10 *ATP2C1* varianten nog niet eerder beschreven. Ook in deze patiëntenserie zijn de mutaties verspreid over de gehele genen en worden alle type mutaties gezien. In de patiënten met DD en HHD, bij wie we geen mutatie in het aangedane gen vinden, kunnen andere genetische defecten aanwezig zijn, die we met de door ons gebruikte methode niet aan kunnen tonen. In een DD patiënt vonden we bij analyse van het RNA (nadat het “klassieke” DNA onderzoek

geen mutatie had opgeleverd) dat het volledige exon 4 van *ATP2A2* verdwenen was. Wij konden geen genotype-fenotype correlatie aantonen tussen symptomen, ziektebeloop en ziekte-ernst en mutatietype of locatie van de mutatie in DD en HHD. Er is mogelijk een aanwijzing dat mutaties in exon 14 van *ATP2A2* verantwoordelijk zijn voor het ontwikkelen van Acrokeratosis Verruciformis van Hopf (AKV).

Hoofdstuk V biedt een reflectie op de resultaten die in eerdere hoofdstukken van dit proefschrift beschreven zijn en komt terug op de doelen die in het inleidende hoofdstuk zijn gesteld. Dit proefschrift breidt onze kennis over klinische en genetische variabiliteit in MEDOC uit. Ten aanzien van de klinische variabiliteit kunnen we stellen dat enerzijds onze conclusies in overeenstemming zijn met eerdere bevindinge (MDM, DD, HHD) en dat wij anderzijds ongebruikelijke aspecten die niet eerder beschreven zijn rapporteren (de intrafamiliale variatie in EI, type II segmentale ziekte in DD, mild DD fenotype in een patient met huidtype V). Ten aanzien van de genetische variabiliteit kunnen we stellen dat we nieuwe, nog niet eerder gerapporteerde varianten toevoegen aan de huidige bestaande kennis omtrent mutaties in MDM, EI, DD en HHD. Ten aanzien van genotype-fenotypecorrelaties kunnen we stellen dat deze relaties in EI minder sterk zijn dan eerder vermoed en dat er een mogelijke genotype-fenotypecorrelatie bestaat in AKV. Bij MDM, DD en HHD is er geen duidelijke genotype-fenotypecorrelatie. Deze gegevens kunnen van belang zijn voor diagnostiek en behandeling van patiënten met MEDOC.

