

18. Raspa M, Bailey DB, Bishop E et al. Obesity, food selectivity, and physical activity in individuals with fragile X syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil* 2010;115:482-95.
19. Nowicki ST, Tassone F, Ono My et al. The Prader-Willi phenotype of fragile X syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 2007;28:133-8.
20. Irwin SA, Patel B, Idupulapati M et al. Abnormal dendritic spine characteristics in the temporal and visual cortices of patients with fragile-X syndrome: a quantitative examination. *Am J Med Genet* 2001;98:161-7.
21. Grossmann AW, Aldridge GM, Weiler JJ et al. Local protein synthesis and spine morphogenesis: fragile X syndrome and beyond. *J Neurosci* 2006;26:7151-5.
22. Muddashetty RS, Kelic S, Gross C et al. Dysregulated metabotropic glutamate receptor-dependent translation of AMPA receptor and postsynaptic density-95 mRNAs at synapses in a mouse model of fragile X syndrome. *J Neurosci* 2007;27:5338-48.
23. Osterweil EK, Krueger DD, Reinhold K et al. Hypersensitivity to mGluR5 and ERK1/2 leads to excessive protein synthesis in the hippocampus of a mouse model of fragile X syndrome. *J Neurosci* 2010;30:15616-27.
24. Brown V, Jin P, Cerman S et al. Microarray identification of FMRP-associated brain mRNAs and altered mRNA translational profiles in fragile X syndrome. *Cell* 2001;107:477-87.
25. Bear MF, Huber KM, Warren ST. The mGluR theory of fragile X mental retardation. *Trends Neurosci* 2004;27:370-7.
26. Dolen G, Osterweil E, Rao BS et al. Correction of fragile X syndrome in mice. *Neuron* 2007;56:955-62.
27. Jacquemont S, Curie A, desPortes V et al. Epigenetic modification of the FMR1 gene in fragile X syndrome is associated with differential response to the mGluR5 antagonist AFQ056. *Sci Transl Med* 2011;3:64ra17.
28. Bailey DB Jr, Skinner D, Sparkman KL. Discovering fragile X syndrome: family experiences and perception. *Pediatrics* 2003;111:407-16.

Ny klassifikation og molekylærgenetisk viden om arvelig iktyose

Rikke Elkjær Andersen¹, Jens Michael Hertz² & Anette Bygum¹

STATUSARTIKEL

1) Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital

2) Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
204;176:V11130688

Begrebet arvelig iktyose, ofte omtalt som »fiskeskæls-hud«, dækker over forskellige monogene sygdomme både isoleret i huden, med ledsagende ekstrakutane defekter og som led i syndromer. Moderne genteknologi og undersøgelsesmetoder har bidraget til afklaring af den genetiske baggrund, hvilket har ændret klassifikationen [1]. Grundlæggende ses forstyrrelser i hudens forhorning med tør, skællende og fortykket hud. Baggrunden kan være defekter i hudens lipid-metabolisme (mørtel), proteaseaktivitet eller mutationer i strukturelle proteiner (mursten), defekter i intercellulær kommunikation eller DNA-transkription og -reparation [2, 3]. Hudens reparationsprocesser vil kontinuert kompensere for de arvelige epidermale forandringer, hvorved fænotypen bliver et produkt af den genetiske defekt og de reparative processer. Sværhedsgraden spænder fra tør hud i vintermånederne til en invaliderende tilstand, der kræver flere timers hudpleje dagligt.

Ichtyosis vulgaris er den hyppigste variant med en prævalens på 1:250-1.000 [1]. Sygdommen nedarves autosomt dominant med en penetrans på ca. 90% og skyldes mutationer i genet, som koder for filaggrin med betydning for den terminale differentiering af keratinocytter samt hudens lipid- og vandbindings-evne. Symptomerne ses inden for de første leveår med tør hud, fine hvide skæl særligt på ekstensorsiderne af ekstremiteterne, udsparinger i albuebøjninger og knæhaser, ligesom ansigtet ofte går frit. Der er

karakteristisk palmoplantar hyperlinearitet, keratosis pilaris og evt. komplicerende atopi (Figur 1A + B).

X-bunden iktyose rammer drenge og skyldes mutation eller deletion af genet for steroidsulfatase (STS). Sygdommens prævalens angives til 1:2.000-6.000 [1]. Mangel på STS fører til ophobning af kolesterol-sulfat i epidermis og nedsat mængde beskyttende kolesterol, hvorved hudbarrieren påvirkes. Sygdommen kan vise sig inden for de første leveuger



FAKTABOKS

Iktyose skyldes forstyrrelser i hudens forhorning, hvilket fører til tør, skællende og fortykket hud.

I den nyeste konsensusklassifikation indgår 36 forskellige former af iktyose.

Iktyose forekommer isoleret i huden eller indgår i sjældne syndromer.

Ichtyosis vulgaris skyldes mutation i genet, der koder for filaggrin, og forekommer med en prævalens på 1:250-1.000.

X-bundet iktyose rammer drenge og skyldes mutation i steroidsulfatasegenet.

Harlequin ichthyosis er sjælden, men ofte letal. Børnene fødes præmaturligt med en rustning af skæl med dybe fissurer.

Behandling af iktyose med fedtcreme og keratolytiske cremer mindsker tørhed og skæl. Patienter med iktyose kan anvende flere tons creme på livstid.

Svære tilfælde af iktyose behandles med systemiske retinoider.

FIGUR 1



Forskellige kliniske manifestationer af iktyose: A. Palmar hyperlinearitet hos en patient med ichthyosis vulgaris. B. Keratosis pilaris hos en patient med ichthyosis vulgaris. C. X-bunden iktyose. D. *Collodion baby*. E. Ektropion og ektlabium. F. Lamellær iktyose. G. Kongenit iktyosiform erythrodermi. H. Erythrodermi, blæres og erosioner hos en nyfødt med keratinopatisk iktyose. I. Blæredannelse hos en patient med keratinopatisk iktyose.

med excessiv peeling og rødme af huden. Senere fremkommer adhærente, mørke romboidale eller lysere skæl præaurikulært på kinderne, i nakken, på skalpen, lateralt på truncus og på ekstremiteternes ekstensorsider (Figur 1C). Der er øget risiko for kryptorkisme og korneale opaciteter og herudover mulig øget risiko for ADHD [4].

Autosomal recessiv kongenit iktyose (ARCI) bruges som en fællesbetegnelse for en større gruppe non-syndromale iktyoseformer, som arves recessivt og skyldes mutationer i mindst ni gener: *ABCA12*, *TGM1*, *NIPAL4* (ichthyin), *ALOX12B*, *ALOXE3*, *CYP4F22*, *LIPN*, *CERS3* og *PNPLA1* [1, 5, 6] (Tabel 1). Fænotypisk ses lamellær iktyose, kongenit iktyosiform erythrodermi, *Harlequin ichthyosis* og *self-improving collodion baby*, som samlet forekommer med en prævalens på omkring 1:100.000. Nyfødte med ARCI har ofte en hud, der er omgivet af en cellofanlignende collodionmembran (*collodion baby*) evt. ledsagende ektropion, ektlabium samt hypoplasi af næse- og ørebrusk (Figur 1D + E). Barrieredefekten giver risiko for hypernatræmisk dehydrering, hypotermi og hudinfektioner. Efter 2-4 uger afstødes collodionmembranen, og den tilgrundliggende iktyose kommer til udtryk.

Lamellær iktyose viser sig ved udbredte, grove polygonale skæl og ofte alopeci (Figur 1F). Mange

har mutation i genet, som koder for transglutaminase1 (*TGM1*).

Kongenit iktyosiform erythrodermi er karakteriseret ved rødme og fin hvid skældannelse (Figur 1G). Nogle patienter har mutationer i *TGM1*, mens andre har mutationer i *NIPAL4*.

Self-improving collodion baby er en sjælden variant, som bedres under opvæksten. Mange patienter vedbliver dog at have tør hud, palmar hyperlinearitet med keratodermi, røde kinder og hypohidrose [7].

Harlequin ichthyosis er en sjælden (hyppighed 1:1.000.000) og ofte fatal form for ARCI. Børnene fødes præmaturt med en rustning af pladeagtige skæl adskilt af dybe fissurer. Dødeligheden er stor på grund af nedsat lungekapacitet og komplikationer i forbindelse med den dårlige hudbarriere. Tilstanden skyldes inaktiverende mutationer i *ABCA12*, som koder for en lipidtransportør med vigtige funktioner i opbygningen og transporten af *lamellar bodies* [8]. Der er et klinisk kontinuum mellem de forskellige ARCI-varianter, og der kan for samme fænotype være forskellige genotyper. Ved undersøgelse af de anførte gener påvises der mutationer hos ca. 80% af patienterne.

Keratinopatisk iktyose skyldes heterozygote mutationer i keratingener og nedarves autosomt

TABEL 1

Iktyoseformernes debut og arvegang.

	Debut	Arvegang	Gen
<i>Nonsyndromal iktyose</i>			
Ichtyosis vulgaris	Barndom	AD	<i>FLG</i>
X-bunden iktyose	Tidlig barndom	XR	<i>STS</i>
<i>Harlequin ichtyosis</i>	Medfødt	AR	<i>ABCA12</i>
Autosomal recessiv kongenit iktyose	Medfødt	AR	<i>TGM1, ALOX12B, ALOXE3, ABCA12, CYP4F22, NIPAL4, LPIN, CERS3, PNPLA1, ukendt gen (locus 2p11.2-q13.1)</i>
Keratinopatisk iktyose	Medfødt	AD	<i>KRT1, KRT2, KRT10</i>
<i>Syndromal iktyose</i>			
<i>Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome</i>	Medfødt	AD	<i>GJB2</i>
Nethertons syndrom	Medfødt	AR	<i>SPINK5</i>
Trikotiodystrofi	Medfødt	AR	<i>ERCC2, ERCC3, GTF2H5</i>

AD = autosomal dominant; AR = autosomal recessiv; XR = X-bunden recessiv.

dominant. Mere end halvdelen af alle tilfælde skyldes de novo-mutationer og forekommer sporadisk.

Prævalensen i Danmark er tidligere opgjort til ~1:350.000 [9]. Prototypen er epidermolytisk iktyose. Børnene fødes med generaliseret erythrodermi, blærer og erosioner (Figur 1H + I). Senere dannes der persisterende hyperkeratoser.

SYNDROMALE IKTYOSEVARIANTER

Keratitis-ichthyosis-deafness-syndrom skyldes heterozygote mutationer i *GJB2* (connexin 26). Sygdommen viser sig fra fødslen eller inden for de første leveår med erythrokeratodermilignende hud med markante, evt. brostenslignende eller spikulære hyperkeratoser, palmoplantar keratose og negledystrofi. Patienterne har sensorineuralt høretab, fotofobi og kan få keratitis [10]. Recidiverende infektioner ses hyppigt.

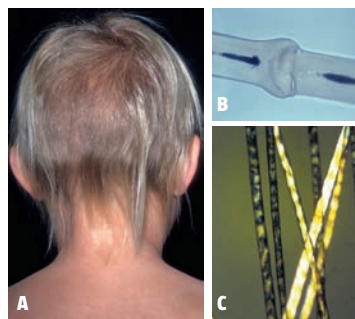
Nethertons syndrom nedarves autosomt recessivt og skyldes mutationer i *SPINK5*. Fra fødslen ses rød og skællende hud, evt. *collodion baby*. Der udvikles lokaliseret (ichthyosis linearis circumflexa) eller generaliseret iktyose med dobbelt skælkrave. Håret er kort, fragilt og knækker let pga. trichorrhexis invaginata (bambushår) (Figur 2A + B). Patienterne har ofte atopiske manifestationer.

Trikotiodystrofi nedarves autosomt recessivt og skyldes ofte mutation i *ERCC2*. Sygdommen viser sig ved fødslen som tør, pergamentagtig hud, evt. *collodion baby*, og omfatter varierende grader af retardering [11]. Huden bedres under opvæksten, men fin generaliseret skældannelse kan persistere, og mange

FIGUR 2

Udvalgte eksempler på syndromal iktyose med håranomalier.

A. Knækkede hår af uens længde hos en patient med Nethertons syndrom. B. Bambushår set ved mikroskopi. C. Tigerstribe set ved polarisationsmikroskopi af hår fra en patient med trikotiodystrofi.



er fotosensitive. Der er lavt svovlindhold i håret, og der ses tigerstribe ved mikroskopi i polariseret lys (Figur 2C).

DISKUSSION

I denne artikel præsenterer vi et udvalg af de arvelige iktyoseformer, som er defineret i den nyeste konsensusklassifikation [1]. Fraset ichthyosis vulgaris og X-bunden iktyose drejer det sig om sjældne sygdomme. Det nye klassifikationssystem kan anvendes i den daglige klinik, da det er baseret på kliniske fund, debuttidspunkt og familieanamnese, som evt. suppleres med laboratoriedata, herunder molekylærgenetisk diagnostik. Rutinehistopatologisk undersøgelse af hudbiopsi er sjældent diagnostisk, men kan støtte en klinisk mistanke om ichthyosis vulgaris eller epidermolytisk iktyose.

Immunhistokemiske metoder kan anvendes til farvning af filaggrin, *SPINK5* og *TGM1*. Hudstansbiopsi til elektronmikroskopi er særligt anvendelig i diagnostik af ichthyosis vulgaris, epidermolytisk iktyose, *Harlequin ichthyosis* og *ichthyosis prematurity syndrome*. Hårmikroskopi kan være nyttig.

Genetisk udredning

Det er væsentligt at indskrænke de differentialdiagnostiske muligheder, før man tester kandidatgener, gerne med en algoritme [12].

Testning starter typisk med *TGM1*, hvor man kan forvente at finde mutationer hos ca. halvdelen af patienterne med ARCI. På et udenlandsk laboratorium tilbyder man analyse af et panel af gener for ARCI omfattende *ABCA12, ALOX12B, ALOXE3, CYP4F22, NIPAL4, PNPLA1* og *TGM1*, hvilket kan reducere analyseomkostningerne i forhold til at analysere ét gen ad gangen.

Behandling

Behandlingen af iktyose er overvejende symptomatisk og har til formål at mindske tørhed og skældannelse uden at virke hudirriterende eller toksisk. Basisbehandling er fedtcreme evt. tilsat salicylsyre, mælkesyre, glycerol, propylenglykol, carbamid (urea), natriumklorid, N-acetylcystein eller retinoid [13, 14]. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af mindre børn og på større hudområder pga. risiko for kutan absorption [15-18]. Hvis man anvender D-vitaminanalogen calcipotriol, skal man være opmærksom på risikoen for hyperkalcæmi. Det anbefales at smøre huden umiddelbart efter et bad. Mange patienter skal smøre sig flere gange dagligt, og patienter med iktyose kan nemt bruge flere tons creme på livstid. Også badebehandling og mekanisk skælfjernelse f.eks. med en svamp eller en mikrofiberklud er vigtig. Klid eller natriumbikarbonat (bagepulver) kan anvendes i badevandet til at afhjælpe hudklø samt blødgøre hyperkeratoser og løsne skæl [19].

Patienter med *ichthyosis vulgaris*, *ichthyosis prematurity syndrome* og Nethertons syndrom har ofte komplicerende eksem, som skal behandles.

I svære tilfælde af iktyose kan der blive behov for at anvende systemiske retinoider i form af acitretin eller isotretinoin [14, 20]. Alitretinoin har været anvendt *off-label* hos enkelte patienter [21, 22]. Receptudskrivelse kræver specialisterfaring og er klausuleret dermatologer. Stofgruppen er teratogen og kan påvirke knoglerne, hvorfor børn skal overvåges omhyggeligt under behandling. Som alternativ til retinoider findes der *retinoic acid metabolism blocking agents* (RAMBAs), som kan påvirke det endogene niveau af tretinoin. Den terapeutiske effekt og bivirkninger begrænses til væv, hvor der udtrykkes enzymer, der indgår i A-vitaminmetabolismen, bl.a. huden [23]. Flere RAMBAs er testet til brug ved iktyose og liarozol er godkendt som *orphan drug* af European Medicines Agency og Food and Drug Agency.

Neonatalperioden

Behandling af nyfødte med svær kongenit iktyose er multidisciplinær. Børn med *collodion* og *Harlequin baby* kan have behov for intensiv behandling i kuvøse for at undgå temperaturfald og hypernatriæmisk dehydrering. De skal ligeledes observeres for tegn på hudinfektioner og sepsis. Energibehovet er øget pga. tab fra huden. Fedtcreme appliceres 6-8 gange i døgn. I svære tilfælde kan det være nødvendigt at dosere systemisk acitretin.

Anden behandling

Hos patienter med ektropion anvendes der kunstig tårevæske og neutral øjensalve, ligesom det er vigtigt

med god hudpleje til øjenomgivelserne. Transplantation af hud fra nakken er forsøgt [14]. Mange patienter med iktyose har behov for regelmæssig oprensning af øregangene. Svær hypohidrose giver risiko for hedeslag eller feberkrampe, og fysisk aktivitet bør undgås i varme omgivelser, vandspray kan være nyttig. Nogle patienter må substitueres med D-vitamin [2]. Patienter med iktyose og hyppige hudinfektioner behandles supplerende med antiseptika og om nødvendigt periodiske antibiotika topikalt eller systemisk. Der er en let øget risiko for komplicerende hudcancer ved de svære iktyoseformer [24].

Eksperimentelle genbaserede behandlinger

Ved dominant negative mutationer, f.eks. epidermolytisk iktyose, er det teoretisk muligt at slukke den muterede allel f.eks. ved hjælp af RNA-interferens-teknologi [25]. Ved recessive tilstande og mangel på enzym eller transportprotein er det muligt at tilføre genet *ex vivo* til dyrkede keratinocytter, som retransplanteres til patienten [26]. I et nyligt publiceret studie er liposomer med rekombinant humant TGM1 anvendt topikalt på en musemodel, med næsten komplet klinisk og histologisk normalisering af huden samt normalisering af TGM1-aktiviteten [27]. STS-komplementær-DNA har været leveret med Epstein-Barr-virus til keratinocytter med X-bunden iktyose, og retrovirus har været anvendt til at genoprette aktivitet af STS eller TGM1 i dyrkede keratinocytter og til at normalisere *in vivo*-morfologi efter transplantation på mus [28, 29].

Psykosociale aspekter

Mange patienter er belastede af den iøjnefaldende hudsygdom og kan opleve lavt selvværd, nedsat livskvalitet samt problemer med sociale relationer [30]. Det er vigtigt at være positiv og optimistisk, når man arbejder med disse patienter, som skal orienteres om behandlingsmuligheder og støttes i den nødvendige, men tidsrøvende behandling. Patienter med sværere iktyoseformer bør henvises til en dermatologisk specialafdeling. Der kan i visse tilfælde via serviceloven bevilges økonomisk hjælp til behandlingsmidler og tabt arbejdsfortjeneste til forældre. Patienterne og deres nærmeste familie bør tilbydes genetisk rådgivning om baggrunden for sygdommen, arvegangen og sandsynligheden for andre fremtidige familiære tilfælde. Nogle patienter kan have behov for psykologhjælp, og alle bør informeres om Iktyosisforeningen i Danmark.

KORRESPONDANCE: Rikke Elkjær Andersen, Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C.
E-mail: rikke.elkjaer.andersen@rsyd.dk

ANTAGET: 21. marts 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 14. juli 2014

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Oji V, Tadini G, Akiyama M et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the first ichthyosis consensus conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:607-41.
- Diaz LZ, Browning JC, Smidt AC et al. Complications of ichthyosis beyond the skin. *Dermatol Ther* 2013;26:39-45.
- Williams ML, Elias PM. Enlightened therapy of the disorder of cornification. *Clin Dermatol* 2003;21:269-73.
- Kent L, Emerton J, Bhadravathi V et al. X-linked ichthyosis (steroid sulfatase deficiency) is associated with increased risk of attention deficit hyperactivity disorder, autism and social communication deficits. *J Med Genet* 2008;45:519-24.
- Fischer J. Autosomal recessive congenital ichthyosis. *J Invest Dermatol* 2009;129:1319-21.
- Israeli S, Khamaysi Z, Fuchs-Telem D et al. A mutation in LIPN, encoding epidermal lipase N, causes a late-onset form of autosomal-recessive congenital ichthyosis. *Am J Hum Genet* 2011;88:482-7.
- Vahlquist A, Bygum A, Gånemo A et al. Genotypic and clinical spectrum of self-improving collodion ichthyosis: ALOX12B, ALOXE3, and TGM1 mutations in Scandinavian patients. *J Invest Dermatol* 2010;130:438-43.
- Akiyama M, Sugiyama-Nakagiri Y, Sakai K et al. Mutations in lipid transporter ABCA12 in harlequin ichthyosis and functional recovery by corrective gene transfer. *J Clin Invest* 2005;115:1777-84.
- Bygum A, Virtanen M, Brandrup F et al. Generalized and naevoid epidermolytic ichthyosis in Denmark: clinical and mutational findings. *Acta Derm Venereol* 2013;93:309-13.
- Bygum A, Betz RC, Kragballe K et al. KID syndrome: report of a Scandinavian patient with connexin-26 gene mutation. *Acta Derm Venereol* 2005;85:152-5.
- Hansen LK, Wulff K, Brandrup F. Trikotiodystrofi. *Ugeskr Læger* 1993;155:1949-52.
- Schmuth M, Martin V, Janecke AR et al. Inherited ichthyoses/generalized Mendelian disorders of cornification. *Eur J Hum Genet* 2013;21:123-33.
- Hernández-Martin A, Aranegui B, Martin-Santiago A et al. A systematic review of clinical trials of treatments for the congenital ichthyoses, excluding ichthyosis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:544-9.
- Vahlquist A, Gånemo A, Virtanen M. Congenital ichthyosis: an overview of current and emerging therapies. *Acta Derm Venereol* 2008;88:4-14.
- Oji V, Traupe H. Ichthyosis: clinical manifestations and practical treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2009;10:351-64.
- Ramirez ME, Youseef WF, Romero RG et al. Acute percutaneous lactic acid poisoning in a child. *Ped Dermatol* 2006;23:282-5.
- Siegfried EC. Neonatal skin and skin care. *Dermatol Clin* 1998;16:437-46.
- Yamamura S, Kinoshita Y, Kitamura N et al. Neonatal salicylate poisoning during the treatment of a collodion baby. *Clin Pediatr* 2002;41:451-2.
- Traupe H, Burgdorf WHC. Treatment of ichthyosis: there is always something you can do! In memoriam: Wolfgang Küster. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:542-7.
- Lacour M, Mehta-Nikhar B, Atherton DJ et al. An appraisal of acitretin therapy in children with inherited disorders of keratinisation. *Br J Dermatol* 1996;134:1023-9.
- Prasad SC, Bygum A. Successful treatment with alitretinoin of dissecting cellulitis of the scalp in keratitis-ichthyosis-deafness syndrome. *Acta Derm Venereol* 2013;93:473-4.
- Gånemo A, Sommerlund M, Vahlquist A. Oral alitretinoin in congenital ichthyosis: a pilot study shows variable effects and a risk of central hypothyroidism. *Acta Derm Venereol* 2012;92:256-7.
- van Wauwe J, Vannynen G, Coene MC et al. Liarozole, an inhibitor of retinoic acid metabolism, exerts retinoid-mimetic effects in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;261:773-9.
- Natsuga K, Akiyama M, Shimizu H. Malignant skin tumours in patients with inherited ichthyosis. *Br J Dermatol* 2011;165:263-8.
- Leachman SA, Hickerson RP, Schwartz ME et al. First-in-human mutation-targeted siRNA phase Ib trial of an inherited skin disorder. *Mol Ther* 2010;18:442-6.
- Khavari PA, Rollman O, Vahlquist A. Cutaneous gene transfer for skin and systemic diseases. *J Intern Med* 2002;252:1-10.
- Aufenvenne K, Larcher F, Hausser I et al. Topical enzyme-replacement therapy restores transglutaminase 1 activity and corrects architecture of transglutaminase-1-deficient skin grafts. *Am J Hum Genet* 2013;93:620-30.
- Jensen TG, Jensen UB, Jensen PK et al. Correction of steroid sulfatase deficiency by gene transfer into basal cells of tissue-cultured epidermis from patients with recessive X-linked ichthyosis. *Exp Cell Res* 1993;209:392-7.
- Choate KA, Medalie DA, Morgan JR et al. Corrective gene transfer in the human skin disorder lamellar ichthyosis. *Nat Med* 1996;2:1263-7.
- Gånemo A, Sjöden PO, Johansson E et al. Health-related quality of life among patients with ichthyosis. *Eur J Dermatol* 2004;14:61-6.

Hoved-/halsparagangliomer

Sigine Bergliot Nielsen¹, Lone Sunde² & Troels Bundgaard¹



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

1) Øre-næse-hals-afdeling H, Aarhus Universitetshospital
2) Klinisk Genetisk Afdeling og Institut for Biomedicin, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2014;176:V12130724

Paragangliomer er højt vaskulariserede tumorer, som udvikles fra neuroendokrine celler [1]. Paragangliomer i hoved-/halsregionen (HHPGL) er hovedsageligt deriveteret fra celler i de parasympatiske ganglier og er oftest benigne [1, 2]. I denne artikel gennemgås klinik og ny viden om genetik ved HHPGL. Påvisning af en disponerende mutation kan have betydning for diagnose, prognose og behandling af patienten og for kontrol af patientens slægtninge.

FOREKOMST

Paragangliomer udgør mindre end 0,6% af alle tumorer i hoved-/halsregionen og er sjældne. En samlet incidens for paragangliomer og fæokromocytomer er estimeret til 1/300.000 pr. år [3-8]. HHPGL opstår i alle aldersgrupper, men symptomdebut sker oftest i 30-60-årsalderen. Kvinde:mand-ratioen er 3-4:1 [6].

LOKALISATION OG UDBREDELSE

HHPGL navngives efter lokalisering. Glomus caroticum-tumorer udgår fra autonome ganglier ved carotisbifurkaturen, glomus jugulare-tumorer fra celler ved bulbous venae jugularis, glomus tympanicum-tumorer fra celler i plexus tympanicus og vagusparagangliomer typisk fra det inferiore vagusganglion. Omkring 80% af HHPGL er glomus caroticum-tumorer eller glomus jugulare-tumorer [4, 5]. Ca. en tredjedel af alle glomus jugulare-tumorer breder sig til det intrakraniale rum [4, 9-11].

KLINIK

Symptomerne er varierende og skyldes ofte kompression og infiltration af omkringliggende strukturer [3]. Mange HHPGL forbliver udiagnosticeret i årevis [12, 13]. Ofte ses symptomer som pulsatil tinnitus, kranie-