

Arvelig palmoplantar keratodermi

Shailajah Kamaleswaran¹, Lilian Bomme Ousager², Rasmus Overgaard Bach³ & Anette Bygum³

Palmoplantar keratodermi (PPK) er en stor og heterogen gruppe af hudsygdomme, som klinisk er karakteriseret ved fortykket hud i håndfladerne og på fodsålerne. PPK findes i såvel erhvervede som arvelige former [1, 2]. Denne artikel omhandler arvelig PPK, som kan forekomme isoleret palmoplantar, men også ses med mere udbredte hudforandringer eller være associeret med ekstrakutane manifestationer som led i mere komplekse syndromer. Arvelig PPK er en relativt almindeligt forekommende hudsygdom. Traditionelt har man klassificeret arvelig PPK i diffus, fokal og punktat type [3]. Yderligere underinddeling kan gøres på baggrund af morfologi, lokalisation, debut, lys- og elektronmikroskopiske fund, arvegang samt evt. bio-kemiske defekter og ekstrakutane manifestationer.

Variation i den kliniske præsentationsform (fænotypen), overlap af forskellige tilstande, publikation af mange enkelttilfælde og brug af eponymer betyder, at klassifikationen af hereditær PPK er kompliceret, og det kan være vanskeligt at få overblik over emnet [1]. I de seneste to årtier er der sket en stor molekylærgenetisk udvikling, hvorved mange genetiske defekter bag hereditær PPK er kortlagt. Dette har givet ny indsigt i de biologiske mekanismer, som finder sted i den palmoplantar hud. De involverede gener koder for forskellige proteiner, som blandt andet har betydning for epidermal differentiering og dannelsen af *cornified envelope*. Afhængig af vævsfordelingen af disse proteiner og lokalisation af mutationer i generne, der er knyttet hertil, kan det kliniske spektrum af arvelig PPK variere fra isoleret PPK til komplekse tilstande med associeret høretab, øjenssygdom, tandanomalier, mental retardering, kardiale komplikationer eller maligne tumorer [1, 4]. Kendskab til de genetiske forhold har ført til, at tilstande, som man tidligere betragtede som forskellige sygdomsenheder, har vist sig at være identiske (f.eks. PPK Vörner og PPK Unna-Thost), og omvendt kan defekter i samme gen være årsag til forskellige syndromer [3-5]. Man har derfor foreslået, at fremtidig klassifikation af PPK bør baseres på et molekylærgenetisk grundlag, hvilket vil muliggøre en mere præcis diagnostik. Arvelig PPK er katalogiseret i Online Mendelian Inheritance in Man-databasen med et unikt referencenummer forudgået af #, hvis den molekylærgenetiske baggrund er kendt [6].

Vi vil i det følgende give en oversigt over forskellige former for arvelig PPK (**Tabel 1** og **Tabel 2**) og den nuværende molekylærgenetiske viden på området.

DIFFUS PALMOPLANTAR KERATODERM

Vörner-Unna-Thost er en arvelig epidermolytisk PPK, der debuterer i den tidlige barnealder og viser sig ved isoleret, diffus og gullig hyperkeratose af den palmoplantar hud [1, 7]. Hudforandringerne er skarpt afgrænset til normal hud med en erytematøs randzone (**Figur 1**). Tidligere skelnede man klinisk og histopatologisk mellem Vörnertypen, som histopatologisk var epidermolytisk, og Unna-Thost-typen, som var non-epidermolytisk [7]. Ved efterundersøgelse af familier med Unna-Thost-typen kunne man dog også påvise epidermolyse [8, 9], ligesom man i nyere genetiske undersøgelser har dokumenteret, at de to sygdomme har samme molekylærgenetiske baggrund og bør betragtes som samme sygdomsenhed [10].

Greithers syndrom er kendetegnet ved diffus transgredient PPK, hvor keratodermien breder sig til hånd- og fodrygge og ligeledes accentueres over akillesenen [11]. PPK kan være beskeden. Ofte findes der rødme og hyperkeratoser på albuerne og knæene. Der ses en rød randzone omkring hudforandringerne, ligesom mange patienter har samtidig hyperhidrose [12]. Sygdommen debuterer efter andet leveår og forværrer i barnealderen med en tendens til spontan bedring fra 40-60-årsalderen [17]. Gamborg Nielsen-PPK er karakteriseret ved mutilerende keratodermi (konstriktionsbånd på fingre og tæer, hvilket medfører autoamputation) og *knuckle pads* dorsalt over fingerleddene [13]. Olmstedts syndrom er en sjælden, alvorlig mutilerende transgredient PPK med fleksionsdeformitet af fingrene. Der ses negleforandringer og cirkumoral hyperkeratose [14]. Mal de Meleda er en sjælden recessiv PPK, der viser sig tidligt efter fødslen og foruden palmoplantar hud gradvist involverer huden dorsalt på hænder og fødder. Den voksne røde hud har ofte hyperhidrose, ildelugtende maceration og komplicerende svampeinfektion [13]. Der kan ses *knuckle pads*, negleforandringer, brakydaktyli og perioral rødme [1, 17].



FAKTABOKS

Arvelig palmoplantar keratodermi (PPK) er en heterogen sygdomsgruppe.

De mange typer af arvelig PPK gør klassifikation og diagnostik af sygdommen vanskelig.

Arvelig PPK kan være associeret med alvorlige tilstande som hjertesygdom og maligne tumorer.

Traditionelt har man inddelt arvelig PPK i diffus, fokal og punktat type.

Molekylærgenetisk diagnostik har stigende betydning i klassifikationen af PPK.



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

1) Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

2) Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital

3) Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2015;177:V05130280

TABEL 1

Oversigt over arvelige palmoplantare keratodermier, del I.

Sygdom	Karakteristika	Arvegang	Gen/locus	Protein	Referencer
<i>Diffus PPK</i>					
Vörner-Unna-Thost (OMIM 144200)	Epidermolytisk PPK, rød randzone	AD	<i>KRT9/KRT1</i>	Keratin 9 eller keratin 1	[1, 7-10]
Greithers syndrom (keratosis extremitatum hereditaria progrediens) (OMIM 144200)	Nonepidermolytisk PPK accentueret over akillesenen, hyperhidrose	AD	<i>KRT1</i>	Keratin 1	[1, 11, 12]
Camisas keratodermi (variant Vohwinkels syndrom) (OMIM 604117)	Transgredient PPK, iktyose, konstriktionsbånd omkring fingre	AD	<i>LOR</i>	Loricrin	[1]
Gamborg Nielsen (OMIM 244850)	Mutilerende PPK, <i>knuckle pads</i>	AR	Ukendt	Ukendt	[13]
Olmsteds syndrom (OMIM 614594)	Svær transgredient mutilerende PPK, cirkumoral hyperkeratose	AD	<i>TRPV3</i>	<i>Vanilloid receptor-like 3</i>	[14, 15]
Huriez' syndrom (OMIM 181600)	Transgredient PPK, sklerodaktyli, negledystrofi Øget risiko for hudcancer	AD	4q23	Ukendt	[1, 13]
Mal de Meleda (OMIM 248300)	Transgredient voksagtig PPK, hyperhidrose, hyppigt komplicerende svampe- og bakterieinfektion	AR	<i>SLURP1</i>	<i>Secreted ly-6/uPAR-related protein 1</i>	[1, 6, 13]
<i>Fokal PPK, Wachters keratodermi</i>					
Brünauer-Fohs-Siemens striate keratodermi (OMIM 148700, 612908 og 607654)	Longitudinel hyperkeratose palmart og på fingre	AD	<i>DSG1</i> <i>DSP</i> <i>KRT1</i>	Desmoglein 1 Desmoplakin Keratin 1	[1, 6, 13, 16]
Akrokeratoelastoidose (OMIM 101850)	Flade gennemskinnelige papler lateralt på hænder og fødder	AD	2p25-p12	Ukendt	[1, 2, 6, 13]
<i>Punktat PPK</i>					
Buschke-Fischer-Brauers punktatkeratodermi (OMIM 148600, 614936)	Multiple mm-store forhornede papler palmo-plantart, association til malignitet	AD	<i>AAGAB</i> <i>COL14A1</i>	<i>Alpha-and gamma-adap- tin-binding protein p34</i> Kollagen XIV	[1, 6, 13, 17, 18]
Porokeratosis punctata palmaris et plantaris (porokeratosis punctata) (OMIM 175860)	1-2 mm store spidse hyperkeratoser, association til malignitet	AD	Ukendt	Ukendt	[1]

AD = autosomal dominant; AR = autosomal recessiv; PPK = palmoplantar keratodermi.

FOKAL PALMOPLANTAR KERATODERMI

Fokal PPK, også betegnet Wachters keratodermi, viser sig ved hyperkeratotiske forandringer, der er begrænset til trykbelastede områder på hænderne og fødderne. De palmare forandringer kan være nummulate eller lineære, mens forandringerne på fødderne har nummulat udseende [13, 16]. Hudlæsionerne på fødderne kan være smertefulde.

Brünauer-Fohs-Siemens striate keratodermi debuterer omkring puberteten og viser sig klassisk ved longitudinel hyperkeratose langs fleksorsiden af fingrene og i håndfladerne [1, 4, 17]. Akrokeratoelastoidose er en tilstand med bløde og flade papler lateralt på hænderne og fødderne [1, 2, 13]. Tilstanden debuterer typisk i ungdomsårene.

PUNKTAT PALMOPLANTAR KERATODERMI

Buschke-Fischer-Brauer-punktatkeratodermi er en PPK med multiple millimeterstore forhornede papler, som efterlader et krater ved forsøg på fjernelse [13, 17]. Hudforandringerne udvikles typisk først i voksenalderen (2.-3. årti). Der beskrives en mulig overhyppighed af lymfomer og cancer i tarm, pancreas,

nyrer og bryst [1]. Porokeratosis punctata palmaris et plantaris er en tilstand med 1-2 mm store spidse hyperkeratoser, som opstår i voksenalderen. Betegnelsen er fejlagtig, da tilstanden adskiller sig klinisk og histopatologisk fra gruppen af porokeratoser. Der er øget risiko for cancer og nyresygdomme [1].

EKTODERMAL DYSPLASI MED PALMOPLANTAR KERATODERMI

Ved ektodermal dysplasi er mere end én ektodermal struktur (hud, svedkirtler, hår, negle og tænder) involveret. Pachyonychia congenita (PC) er karakteriseret ved misfarvede og dystrofisk fortykkede negle og viser sig allerede i de første levemåneder [3, 13]. Herudover ses fokal PPK ofte med hyperhidrose og hyperkeratoser på knæ og albuer. Der skelnes mellem Jadassohn-Lewandowskys syndrom (PC-type 1) og Jackson-Lawlers syndrom (PC-type 2). Begge er kendetegnet ved de omtalte hud- og negleforandringer, men ved PC-type 1 ses der follikulære keratoser samt oral og laryngeal leukokeratose, hvor sidstnævnte kan give hæshed. Ved PC-type 2 ses der epidermale cyster og tandanlæg ved fødslen [1]. Clou-



TABEL 2

Oversigt over arvelige palmoplantare keratodermier, del II.

Sygdom	Karakteristika	Arvegang	Gen/locus	Protein	Referencer
<i>Ektodermal dysplasi med PPK</i>					
Jadassohn-Lewandowskys syndrom (PC type 1) (OMIM 167200)	Fokal PPK, negleforandringer, follikulære hyperkeratoser, oral leukokeratose	AD	<i>KRT6A</i> <i>KRT16</i>	Keratin 6A Keratin 16	[2]
Jackson-Lawler (PC type 2) (OMIM 167210)	Fokal PPK, negleforandringer, tænder ved fødslen, epidermale cyster	AD	<i>KRT6B</i> <i>KRT17</i>	Keratin 6B Keratin 17	[2]
Odontoonykodermal dysplasi (OMIM 257980)	Rød PPK, hyperhidrose, negledystrofi, hypo- eller anodonti, hypotrikose	AR	<i>WNT10A</i>	Protein Wnt-10a	[19, 20]
Schöpf-Schulz-Passarges syndrom (OMIM 224750)	Diffus PPK, tandanomali, alopeci, negledystrofi, cyster omkring øjne	AR	<i>WNT10A</i>	Protein Wnt-10a	[1, 20]
Clouston syndrom (hidrotisk ektodermal dysplasi) (OMIM 129500)	Diffus PPK accentueret på fødder, negledystrofi, hypotrikose	AD	<i>GJB6</i>	Conneksin 30	[1, 13]
Ektodermal dysplasi-hudfragilitetssyndrom (OMIM 604536)	Plantar keratodermi, vulnerabel hud, negledystrofi og alopeci	AR	<i>PKP1</i>	Plakophilin-1	[1]
<i>Andre typer PPK med associerede ekstrakutane manifestationer</i>					
Vohwinkels syndrom (keratoderma hereditarium mutilans) (OMIM 124500)	Brostensagtig mutilerende PPK med konstriktionsbånd om fingre, dorsale søstjernelignende hyperkeratoser, alopeci, høretab	AD	<i>GJB2</i>	Conneksin 26	[1, 2]
<i>Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome</i> (OMIM 148210)	PPK, generaliseret iktyosiform dermatose, keratitis, høretab, risiko for hud- og slimhindecancer	AD	<i>GJB2</i>	Conneksin 26	[21]
Naxos' syndrom (OMIM 601214)	Diffus PPK, uldent hår, hjertesygdom	AR	<i>JUP</i>	<i>Junction plakoglobin</i>	[1, 2]
Carvajals syndrom (OMIM 605676)	Striat PPK, uldent hår, hjertesygdom	AR	<i>DSP</i>	Desmoplakin	[22, 23]
Howel-Evans' syndrom (tylosis) (OMIM 148500)	Fokal PPK, øsofagus cancer, orale hyperkeratoser, follikulære hyperkeratoser, keratosis pilaris, epitelcyster	AD	<i>RHBDF 2</i>	<i>Inactive rhomboid protein 2</i>	[1, 2, 24, 25]
Papillon-Léfévres syndrom (OMIM 245000)	Transgredient PPK, periodontitis, tab af tænder	AR	<i>CTSC</i>	Cathepsin C	[1, 5, 13]
Haim-Munk syndrom (OMIM 245010)	Diffus PPK, periodontitis, negleatrofi araknodaktyli, akroosteolyse	AR	<i>CTSC</i>	Cathepsin C	[1, 5]
Richner-Hanhart syndrom (okulokutan tyrosinæmi) (OMIM 276600)	Fokal PPK, keratitis, mental retardering	AR	<i>TAT</i>	Tyrosinaminotransferase	[1, 26-27]
Naegeli-Franceschetti-Jadassohn syndrom (OMIM 161000)	PPK, retikulær hyperpigmentering, hypohidrose, tandanomali, manglende fingeraftryk	AD	<i>KRT14</i>	Keratin 14	[1, 2]
KLICK syndrom (keratosis linearis med ichthyosis congenita og skleroserende keratoderma) (OMIM 601952)	Transgredient PPK, mild iktyose	AR	<i>POMP</i>	<i>Proteasome maturation protein</i>	[28, 29]

PC = pachyonychia congenita; PPK = palmoplantar keratodermi.

stons syndrom er karakteriseret ved diffus PPK med accentuering på fødderne, dystrofi af neglene og hypotrikose [13].

ANDRE TYPER PALMOPLANTAR KERATODERMI MED ASSOCIEREDE EKSTRAKUTANE MANIFESTATIONER

Der er beskrevet talrige ekstrakutane sygdomsmanifestationer associeret til PPK, f.eks. klinodaktyli, neurologiske symptomer inkl. døvhed, gingival hyperkeratose, akrocyanose og sklerodaktyli [17].

Vohwinkels syndrom viser sig ved mutilerende transgredient, brostensagtig PPK med pseudoainhum (konstriktionsbånd) omkring fingrene [1, 2]. Der ses karakteristiske søstjernelignende hyperkeratoser dorsalt på hænderne og fødderne, hvilket nærmest er patognomonisk for sygdommen. Herudover ses der sen-

sorineuralt høretab og evt. alopeci samt neurologiske abnormiteter. Howel-Evans' syndrom er en særlig type fokal PPK, som udvikles i løbet af ungdomsårene eller den tidlige voksenalder og er kraftigt associeret med øsofagus cancer (hos op til 90%) [1, 2, 24]. Papillon-Léfévres syndrom er en sjælden sygdom, som viser sig fra barnealderen med diffus transgredient PPK og svær periodontitis med tab af tænder [13].

Richner-Hanharts syndrom viser sig ved triaden smertefuld PPK, keratitis med fotofobi og varierende mental retardering [1, 26]. Sygdommen skyldes arvelig mangel på hepatisk tyrosinaminotransferase og kan bedres ved indtagelse af tyrosin- og fenyilalaninfattig diæt. Okulokutan tyrosinæmi er nok den eneste arvelige PPK, som i princippet kan helbredes. Den udviklede mentale retardering er imidlertid irreversibel.

 FIGUR 1

Forskellige varianter af palmoplantar keratodermi. **A.** Vörner-Unna-Thost med diffus gullig hyperkeratose og erytematøs randzone. **B.** Wachters keratodermi med fokal keratoderma på trykbelastede områder. **C.** Buschke-Fischer-Brauers punktateratodermi. **D.** Brünauer-Fohs-Siemens striate keratodermi.



DISKUSSION

En grundig anamnese med familiære dispositioner, udarbejdelse af et stamtræ og klinisk undersøgelse er en vigtig forudsætning for korrekt diagnostik af hereditær PPK. De mange varianter af PPK og den fænotypiske variation betyder, at en klinisk diagnose kan være vanskelig at stille. Histologisk undersøgelse har været anvendt som diagnostisk redskab, men det er i virkeligheden kun få typer af PPK, som udviser karakteristiske forandringer, såsom epidermolytisk hyperkeratose ved Vörner-Unna-Thost-type eller suprabasal akantolyse ved striat PPK.

Elektronmikroskopiske fund kan være relativt specifikke ved nogle få varianter, f.eks. okulokutan tyrosinæmi [27]. Dette betyder, at hudbiopsi har en begrænset betydning i udredning og diagnostik og ofte kun kan være vejledende [1, 7, 9, 13].

Genetisk udredning er til gengæld blevet tiltagende central og har muliggjort en mere akkurat diagnose for et stigende antal PPK-typer (Tabel 1 og Tabel 2). Mutationer i forskellige typer keratogener er impliceret i PPK [1, 2]. Keratiner er vigtige strukturelle proteiner i keratinocytter. Mutationer i gener som *loricrin* (*LOR*), *desmoglein 1* (*DSG1*), *desmoplakin* (*DSP*), *junction plakoglobin* (*JUP*), *plakophilin 1* (*PKP1*), *POMP*, *WNT10A* og *SLURP1*, som koder for proteiner, der er af betydning for blandt andet *cornified envelope*, desmosomer samt udvikling og differentiering af keratinocytter er andre årsager til PPK [1, 2, 19, 23, 28]. Ligeledes kan mutationer i gener, som koder for konneksiner, der indgår i *gap junctions*

i hud og cochlea, forstyrre den intercellulære kommunikation og forårsage PPK [1]. Ved Papillon-Léfévres og Haim-Munks syndrom er der mutation i cathepsin C-genet (*CTSC*), som koder for en lysosomal protease [1, 5]. I 2012 påviste man mutationer i *RHBDF2*, som baggrund for Howel-Evans' syndrom [25], hvor sygdomsfremkaldende mutationer medfører dysregulering af epidermal vækstfaktorreceptor og derved øget vækstpotentiale. Samme år publiceredes beretning om mutationer i *AAGAB* som baggrund for Buschke-Fischer-Brauers punktateratodermi [18]. En kinesisk familie med punktateratodermi havde mutation i *COL14A1* [6].

En præcis diagnose af PPK er vigtig, hvis lægen fyldestgørende skal kunne håndtere de forskellige aspekter, som er obligatoriske ved varetagelse af patienter med en genetisk lidelse. Dette omfatter blandt andet formidling af sygdommens natur og arvegang til patienten, systematisk udredning og opfølgning mhp. tidlig diagnostik af associerede og komplicerede tilstande. Behandlingen af PPK er primært symptomatisk, og basisbehandlingen består af fedtcreme og keratolytiske midler med indhold af karbamid, salicyl, mælkesyre og/eller propylenglycol [1, 3]. Lokale retinoider eller calcipotriol kan også anvendes.

Badbehandling med klid eller bagepulver (natriumbikarbonat) kan blødgøre hyperkeratoserne. PPK kan kompliceres af corynebakterie- eller svampeinfektion, hyperhidrose og smertefulde fissurer, som kræver særsilt behandling. Ved fokal PPK med velafgrænsede hyperkeratotiske plaques kan regelmæssig nedfilning og beskæring hos en fodterapeut være gavnlig. Systemisk behandling af PPK med retinoider udføres af hudlæger, men effekten og bivirkningsprofilen er varierende [1, 3, 17]. Det forventes, at den mere præcise molekylærgenetiske diagnostik vil ændre på behandlingen af patienter med PPK og måske åbne mulighed for genterapi, hvilket allerede afprøves til behandling af pachyonychia congenita, hvor man indsprøjter *short-interfering RNA* i hudlæsionerne for at modvirke, at det muterede gen kommer til udtryk [30]. Genetisk test giver mulighed for eksakt diagnostik og risikovurdering, ligesom patienter med hereditær PPK, hvor en sygdomsdisponerende mutation er påvist, kan tilbydes prænatal diagnostik. Ønskes prænatal diagnostik, bør patienten derfor henvises til genetisk rådgivning i god tid. Ved alvorlige associerede tilstande som kræft eller hjertesygdom bør der tilbydes et skræddersyet kontrolprogram. Vi forudser, at det inden for overskuelig fremtid vil blive muligt at få en samlet molekylærgenetisk udredningspakke for mutationer i de kendte gener, der er knyttet til PPK.

KORRESPONDANCE: Shailajah Kamaleswaran, Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, Ladegårdsgade 5, 9000 Aalborg.
E-mail: shailajah@hotmail.com

ANTAGET: 17. oktober 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 10. februar 2014.

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

LITTERATUR

- Braun-Falco M. Hereditary palmoplantar keratodermas. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:971-84.
- Itin PH, Fistarol SK. Palmoplantar keratodermas. *Clin Dermatol* 2005;23:15-22.
- Ratnavel RC, Griffiths WA. The inherited palmoplantar keratodermas. *Br J Dermatol* 1997;137:485-90.
- Kelsell DP, Stevens HP. The palmoplantar keratodermas: much more than palms and soles. *Mol Med Today* 1999;5:107-13.
- Kimyai-Asadi A, Kotcher LB, Jih MH. The molecular basis of hereditary palmoplantar keratodermas. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:327-43.
- www.ncbi.nlm.nih.gov/omim (26. sep 2013).
- Hamm H, Happle R, Butterfass T et al. Epidermolytic palmoplantar keratoderma of Vörner: is it the most frequent type of hereditary palmoplantar keratoderma? *Dermatologica* 1988;177:138-45.
- Küster W, Becker A. Indication for the identity of palmoplantar keratoderma type Unna-Thost with type Vörner. *Acta Derm Venereol* 1992;72:120-2.
- Küster W, Reis A, Hennies HC. Epidermolytic palmoplantar keratoderma of Vörner: re-evaluation of Vörner's original family and identification of a novel keratin 9 mutation. *Arch Dermatol Res* 2002;294:268-72.
- Reis A, Hennies HC, Langbein L et al. Keratin 9 gene mutations in epidermolytic palmoplantar keratoderma (EPPK). *Nat Genet* 1994;6:174-9.
- Greither A. Keratosis extremitatum hereditaria progrediens mit dominantem erbgang. *Hautarzt* 1952;3:198-203.
- Flückiger R, Itin PH. Keratosis extremitatum (Greither's disease): clinical features, histology, ultrastructure. *Dermatology* 1993;187:309-11.
- Lucker GP, van de Kerkhof PC, Steijlen PM. The hereditary palmoplantar keratodermas: an updated review and classification. *Br J Dermatol* 1994;131:1-14.
- Mevorah B, Goldberg I, Sprecher E et al. Olmsted syndrome: mutilating palmoplantar keratoderma with periorificial keratotic plaques. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:5266-72.
- Lin Z, Chen Q, Lee M et al. Exome sequencing reveals mutations in TRPV3 as a cause of Olmsted syndrome. *Am J Hum Genet* 2012;90:558-64.
- Wachters DH, Frensdorff EL, Hausman R et al. Keratosis palmoplantaris nummularis ("hereditary painful callosities"). *J Am Acad Dermatol* 1983;9:204-9.
- Itin PH, Lautenschlager S. Palmoplantar keratoderma and associated syndromes. *Semin Dermatol* 1995;14:152-61.
- Giehl KA, Eckstein GN, Pasternack SM et al. Nonsense mutations in AAGAB cause punctate palmoplantar keratoderma type Buschke-Fischer-Brauer. *Am J Hum Genet* 2012;91:754-9.
- van Steensel MA. Recessive palmoplantar keratodermas: a tale of wings, hands, hair and cancer. *G Ital Dermatol Venereol* 2010;145:763-70.
- Bohring A, Stamm T, Spaich C et al. WNT10A mutations are a frequent cause of a broad spectrum of ectodermal dysplasias with sex-biased manifestation pattern in heterozygotes. *Am J Hum Genet* 2009;85:97-105.
- 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.
- Carvajal-Huerta L. Epidermolytic palmoplantar keratoderma with woolly hair and dilated cardiomyopathy. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:418-21.
- Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L et al. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum Mol Genet* 2000;9:2761-6.
- Howel-Evans W, McConnell RB, Clarke CA et al. Carcinoma of the oesophagus with keratosis palmaris et plantaris (tylosis). *Q J Med* 1958;27:413-29.
- Blaydon DC, Etheridge SL, Risk JM et al. RHBDF2 mutations are associated with tylosis, a familial esophageal cancer syndrome. *Am J Hum Genet* 2012;90:340-6.
- Bygum A, Brandrup F, Gade EF et al. To tilfælde af Richner-Hanharts syndrom (okulokutan tyrosinæmi). *Ugeskr Læger* 2008;170:655.
- Shimizu N, Ito M, Ito K et al. Richner-Hanhart's syndrome. *Arch Dermatol* 1990;126:1342-6.
- Dahlqvist J, Klar J, Tiwari N et al. A single-nucleotide deletion in the POMP 5' UTR causes a transcriptional switch and altered epidermal proteasome distribution in KLICK genodermatosis. *Am J Hum Genet* 2010;86:596-603.
- Vahlquist A, Pontén F, Pettersson A. Keratosis linearis with ichthyosis congenita and sclerosing keratoderma (KLICK-syndrom): a rare, autosomal recessive disorder of keratohyaline formation? *Acta Derm Venereol* 1997;77:225-7.
- Kaspar RL, Leachman SA, McLean WH et al. Toward a treatment for pachyonychia congenita: report on the 7th Annual International Pachyonychia Congenita Consortium meeting. *J Invest Dermatol* 2011;131:1011-4.



Det nye nummer af Danish Medical Journal er nu tilgængeligt på nettet: www.danmedj.dk. Tilmeld dig E-mail Alerts fra Danish Medical Journal og få en mail, når der udkommer et nyt nummer.

Original articles

- Excess mortality during the first year after arterial trauma. *Lars Thomsen, Jes Lindholt, Ole Roeder et al*
- Few Danish pregnant women follow guidelines on periconceptional use of folic acid. *Anne Katrine Holflod Friberg & Finn Stener Jørgensen*
- Patients use normalisation techniques to cope with the quality-of-life effects of anal cancer. *Gitte Lee Mortensen & Lilli Lundby*
- Using a double-layered palmaris longus tendon for suspension of facial paralysis. *Navid Mohamadpour Toyserkani, Vivi Bakholdt & Jens Ahm Sørensen*
- Effectiveness of anti-tumour necrosis factor- α therapy in Danish patients with inflammatory bowel diseases. *Steffen Bank, Paal Skytt Andersen, Johan Burisch et al*
- Hospital contacts after bite by the European adder (*Vipera berus*). *Bo Langhoff Hønge, Sami Khatib Hedegaard, Stephan Cederstrøm et al*
- Arthroscopic subacromial decompression results in normal shoulder function after two years in less than 50% of patients. *Lars Aage Glud Konradsen & Claus Hjorth Jensen*
- Body mass index is not associated with reoperation rates in patients with a surgically treated perforated peptic ulcer. *Patricia Duch & Morten Hylander Møller*
- Legislation hampers medical research in acute situations. *Jakob Hartvig Thomsen, Christian Hassager, John Bro-Jeppesen et al*
- Education, occupation and risk-taking behaviour among adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Helle Moeller Søndergaard, Per Hove Thomsen, Pernille Pedersen et al*
- Operative treatment with nerve repair can restore function in patients with traction injuries in the brachial plexus. *Jerzy Stiasny & Peter Birkeland*
- Endoscopic ultrasonography is a valuable diagnostic tool in patients with incidental findings in the pancreas or bile ducts. *Issam Al-Najami & Alan Patrick Ainsworth*

Clinical guidelines

- Danish guidelines 2015 for percutaneous dilatational tracheostomy in the intensive care unit. *Kristian Rørbæk Madsen, Henrik Gudlager, Mikael Rewers et al*

DMSc thesis

- Surgical treatment of functional ischaemic mitral regurgitation. *Henrik Jensen*

PhD theses

- Blood pressure and arterial stiffness in obese children and adolescents. Effect of weight-reduction. *Kristian Nebelin Hvidt*
- Cardiovascular risks associated with non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drug use. *Morten Schmidt*
- Faecal retention: a common cause in functional bowel disorders, appendicitis and haemorrhoids – with medical and surgical therapy. *Dennis Raahave*
- The effect of direct referral for fast CT scan in early lung cancer detection in general practice. A clinical, cluster-randomised trial. *Louise Mahncke*