

Harlekiniktyose med mutation i ABCA12-genet

Lærke Heidam Juul Andersen¹, Louise Kelstrup¹, Tina Elisabeth Olsen², Morten Dunø³ & Finn Stener Jørgensen⁴

KASUISTIK

- 1) Gynækologisk-obstetriske Afdeling, Hvidovre Hospital
- 2) Patologiafdelingen, Rigshospitalet
- 3) Molekylærgenetisk Laboratorium, Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet
- 4) Ultralydklinikken, Gynækologisk-obstetriske Afdeling, Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger
2018;180:V01180078

Harlekiniktyose (HI) er en sjælden, recessiv nedarvet hudsygdom. Den forekommer med en fødselsprævalens på 1:300.000 og er den mest alvorlige type af kongenit iktyose. Der ses let etnisk variation, men konsangvinitet kan forklare denne forskel [1, 2].

Størstedelen af de syge er homozygote eller *compound* heterozygote for en mutation i *ABCA12*, som er beliggende på kromosom 2q35 [2-4]. Mutationer i *ABCA12* resulterer i en defekt lipidtransport via lamellære granula i keratinocytterne, hvilket medfører aflejring af døde hudceller, hyperkeratinisering og ødelæggelse af hudens barriereegenskaber [3].

Huden hos personer med HI består af tykke, tørre, skjoldlignende hyperkeratiniserede hudflager med dybe fissurer og ueftergivelig hud. I ansigtet ses det karakteristiske »klovnelignende« udtryk med bilaterale udadvendte øjenlåg og udadvendte læber samt hypoplastisk næse og rudimentære ører. Den tykke ueftergivelige hud giver fleksionskontrakturer af over- og underkremmiteter samt knyttede hænder med amputerede fingre og indadroterede fødder [2].

Børn med HI fødes ofte for tidligt. Overlevelsesraten er på ca. 56% med intensiv terapi. Ved overlevelse er komplikationerne i neonatalperioden bl.a. *respiratory distress*, manglende evne til fødeoptag og systemiske infektioner [2, 3].

SYGEHISTORIE

En 30-årig kvinde, gravida 3, para 2, henvendte sig i fødemodtagelsen efter pludselig vandafgang ved gestationsalderen (GA) 29 uger + 6 dage. Graviditeten var forløbet ukompliceret frem til da. Der var udført normal førstetrimesterskanning ved GA 13 uger + 4 dage og normal andettrimesterskanning ved GA 19 uger + 6 dage. De to forudgående graviditeter med samme barnepar resulterede i to velskabte børn født til terminen. Forældreparret stammede fra Pakistan og var fætter og kusine.

Vandafgangen blev bekræftet ved en objektiv undersøgelse, og en transvaginal UL-skanning viste et foster i hovedstilling. Cervix var afkortet til få mm med *funneling*. Kardiotokografi (CTG) viste normal fosterhjerteraktion og to til tre uterine kontraktioner pr. 10 min. Patienten blev indlagt til behandling med antibiotika, tokolyse og steroid mhp. fosterlungemodning. Efter halvandet døgn fik hun tiltagende veer, og forløbet progredierede hurtigt til aktiv fødsel. Under fød-

selsforløbet afgik der to liter grønt fostervand. CTG'en blev patologisk efter 15 minutters aktiv presseperiode. Patienten fødte kort efter en dreng med svære ydre misdannelser (Figur 1A). Efter forløsningen var der livstegn i form af få gisp. Derefter ingen spontane bevægelser, ingen hjerteraktion og ingen respirationslyde. Fem minutter efter forløsningen blev barnet erklæret dødt af en pædiater.

Ved obduktion fandtes en præmatur dreng svarende til gestationsalderen med svære hudmisdannelser, hvilket var foreneligt med kongenit iktyose af Harlekinintypen, idet der var svært abnorme keratiniserende og fissurerende hudforandringer med ektopion og eklabium (Figur 1A).

Herudover fandtes der et venstresidigt posterolateralt diafragmahernie af Bochdalektypen med displacement af tyndtarmsgebetet til venstre pleurahule med associeret venstresidigt lungehypoplasi (Figur 1B).

Ved mikroskopi af huden fandt man massiv hyperkeratose med reduceret eller manglende stratum granulare samt follikulær plugging (Figur 1C).

Ved genetisk analyse fandtes, at drengen var homozygot for en firebasepar-deletion, c.5121_5124del, i exon 33 af *ABCA12* (Figur 1D). Mutationen er ikke tidligere beskrevet i litteraturen, men ændrer læserammen og er således sikkert patogen. Begge forældre fandtes heterozygote for mutationen.

En retrospektiv gennemgang af ultralydbillederne fra andettrimesterskanningen gav fortsat ikke mistanke om HI eller diafragmahernie.

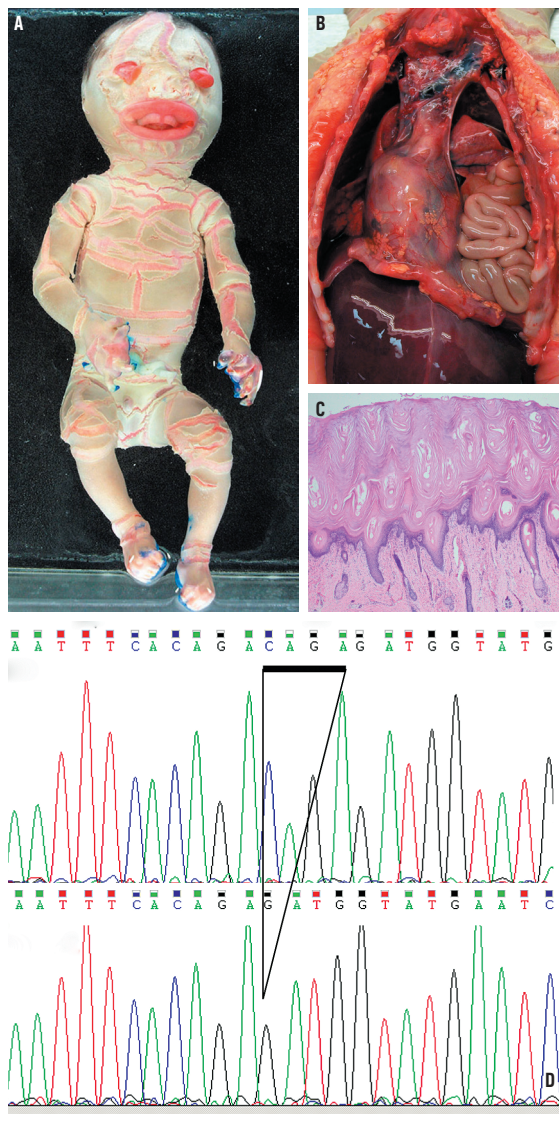
DISKUSSION

HI klassificeres som en nonsyndromal kongenit iktyose og findes typisk uden andre malformationer. Hos drengen i sygehistorien fandtes også et diafragmahernie af Bochdalektypen. Ved genetisk analyse fandtes en homozygot mutation, c.5121_5124del, i *ABCA12*. Disse tre fund er ikke tidligere beskrevet samtidigt i litteraturen.

HI nedarves autosomt recessivt med 25% risiko for gentagelse i næste graviditet [2, 3]. Prænatal ultralydskanning kan anvendes i diagnostikken af HI, men den fænotypiske præsentation med hyperekkoen amnionvæske og svære hudforandringer udvikles senere end andet trimester, hvorfor gennemskanningen ved GA 19-20 uger ofte viser normale forhold [2, 5] ligesom det var tilfældet i sygehistorien. Da mutationen nu

 **FIGUR 1**

A. Makrofoto fra obduktionen. Der ses klassisk fænotype af Harlekiniktyose. **B.** Venstresidigt diafragmahernie af Bochdalektypen med displacering af tarmgebet til venstre pleurahule med associeret venstresidig lungehypoplasi. **C.** Huden udviser svær hypertokeratose, hæmatoxylin-eosin-farvning $\times 40$. **D.** Normalsekvensen af *ABCA12* (øverst) over for den homozygote deletion af fire baser fundet hos probanden (nederst).



er kendt, kan parret tilbydes prænatal diagnostik i form af chorionvillusbiopsi i en ny graviditet, hvorved fosterets status vedr. HI kan afklares før abortgrænsen.

Der er hidtil beskrevet 107 mutationer i *ABCA12* i The Human Gene Mutation Database. Hertil kommer den nye mutation, som er fundet i denne case.

SUMMARY

Lærke Heidam Juul Andersen, Louise Kelstrup, Tina Elisabeth Olsen, Morten Dunø & Finn Stener Jørgensen: Harlequin ichthyosis with a diaphragmatic hernia and a new mutation
Ugeskr Læger 2018;180:Vo1180078

Harlequin ichthyosis (HI) is a rare and severe form of the autosomal recessive congenital ichthyosis. This is a case report of a 30-year-old healthy woman with a pregnancy resulting in preterm birth of a child with severe HI, who did not survive. At the autopsy, the child was found with HI and a diaphragmatic hernia of the Bochdalek type. Genetic analysis showed, that the child was homozygous for the mutation c.5121_5124del in *ABCA12*. The parents were related and were found heterozygous of this mutation. This clinical presentation with this new mutation has not been described in the literature before.

KORRESPONDANCE: Lærke Heidam Juul Andersen.
E-mail: laerke.heidam.juul.andersen.01@regionh.dk

ANTAGET: 8. maj 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 3. september 2018

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

LITTERATUR

- Oji V, Tadani 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.
- Ahmed H, O'Toole EA. Recent advances in the genetics and management of harlequin ichthyosis. *Pediatr Dermatol* 2014;31:539-46.
- Richard G, Bale SJ. Autosomal recessive congenital ichthyosis. I: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al, red. Gene reviews, University of Washington, 1993.
- Akiyama M. *ABCA12* mutations and autosomal recessive congenital ichthyosis: a review of genotype/phenotype correlations and of pathogenetic concepts. *Hum Mutat* 2010;31:1090-6.
- Bongain A, Benoit B, Ejnes L et al. Harlequin fetus: three-dimensional sonographic findings and new diagnostic approach. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:82-5.