



Self-healing collodion baby: een nieuwe mutatie

C.J. de Jonge¹, J.J. van der Smagt², M.E. van Gijn³, M. de Graaf⁴

Een collodion membraan bij een neonaat is een alarmerend symptoom voor de dermatoloog. De meeste collodion baby's ontwikkelen één van de verschillende vormen van autosomaal recessieve congenitale ichthyoses (ARCI). Echter bij een deel van de collodion baby's blijkt de huid vrijwel normaal na loslaten van het membraan, de self-healing collodion baby (SHCB). In dit artikel beschrijven wij een casus van een SHCB met een homozygote mutatie in het TGM1-gen.

Wij zagen een à terme mannelijke neonaat, geboren na inleiding van de bevalling vanwege pre-eclampsie bij de moeder. Het jongetje had een goede start (apgarscores 9/10) en een geboortegewicht van 2845 gram. Bij lichamelijk onderzoek werd een collodion membraan gezien. Tevens was er sprake van een ectropion en eclabium (figuur 1A en 1B). De familieanamnese vermeldde consanguiniteit van beide ouders. Er kwamen geen chronische huidaandoeningen voor in de familie. De jongen

werd in een couveuse met een hoge luchtvochtigheid gelegd en er werd zesmaal daags vaseline-paraffine op de huid aangebracht. In de volgende 2,5 week liet het membraan langzaam los. Hij kon in goede conditie naar huis worden ontslagen met het advies om frequent te smeren met emolliëns. Op de leeftijd van zes weken zagen wij hem terug op onze polikliniek. Er bleek op dat moment slechts nog sprake van enkele squamae op de scalp en de vingers. Het klinisch beeld bleef zich in de daarop volgende maanden verbeteren en op de leeftijd van zes maanden waren er geen squamae meer zichtbaar (figuur 2). De diagnose SHCB werd gesteld.

Na de geboorte werd direct genetisch onderzoek ingezet volgens het *Landelijke protocol neonatale erythrodermie*. Dit onderzoek liet een homozygote mutatie zien in het transglutaminase 1-gen (TGM1 gen c.968G>A p.[Arg323Gln]), gelokaliseerd op chromosoom 14q12. Genetisch onderzoek van beide ouders toonde aan dat zij beide heterozygotedragers waren van deze mutatie.

BESPREKING

Collodion baby's worden geboren in een strak, transparant membraan. Dit membraan laat los in de eerste 2-4 levensweken. [1] De meeste collodion baby's ontwikkelen daarna één van de verschillende vormen van autosomaal recessieve congenitale ichthyoses (ARCI), zoals lamellaire ichthyosis (tabel 1). [1,2] Echter bij 10% van de collodion baby's blijkt de huid vrijwel normaal na loslaten van het membraan. [2] Dit noemen we een self-healing collodion baby (SHCB) of een self-improving collodion ichthyosis (SICI). [2] SHCB en SICI zijn geassocieerd met mutaties in de genen TGM1, ALOXE3, ALOX12B en CYP4F22 (tabel 1). [3,4]

Onze patiënt werd gediagnosticeerd als een homozygotedragers van een mutatie in het TGM1-gen. Het TGM1-gen verschaft informatie over het maken van het enzym transglutaminase 1. Dit enzym is betrokken bij de formatie van het stratum corneum.



Figuur 1. Collodion baby, twee dagen oud. A. Mild ectropie en eclabium. B. Milde fissuren van het membraan ter plaatse van de gewrichten.

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica, UMC Utrecht

³ Laboratoriumspecialist klinische genetica, afdeling Genoemdiagnostiek, UMC Utrecht

⁴ (Kinder)dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Utrecht



Figuur 2. Jongetje op leeftijd van zes maanden met een volledig normale huid.

Een gebrek aan goed functionerend transglutaminase 1 leidt tot huidandoeningen in het spectrum van ARCI. De TGM1-mutatie, die homozygoot is bij onze patiënt, werd slechts éénmaal eerder beschreven in de literatuur. [5] In dit casereport beschrijven Huber et al. twee zussen met een lamellaire ichthyosis en een heterozygote p.(Arg323Gln)-mutatie, naast twee andere heterozygote mutaties in het TGM1-gen, namelijk een p.(Ser42Tyr)- en een p.(Arg142Cys)-variant. De p.(Arg323Gln) en de p.(Ser42Tyr) waren van vader geërfd en

lagen op hetzelfde allel. De p.(Arg142Cys)-variant kwam van moeder en lag op het tweede allel. Waarschijnlijk is de p.(Ser42Tyr) de belangrijkste pathogene variant op het vaderlijk TGM1-allel en niet de in onze patiënt gevonden p.(Arg323Gln)-mutatie. Voorspeld wordt dat de p.(Ser42Tyr)-variant een fosforylatieplaats creëert vlak naast het membraan verankerend domein. Het lijkt dan ook aannemelijk dat de p.(Ser42Tyr) leidt tot een ernstige verstoring van de TGM1-functie.

Tabel 1. Potentieel onderliggende ziektebeelden van een collodion baby.

Categorie	Ziektebeeld	Betrokken genen
Non-syndromale ichthyosis	Lamellaire ichthyosis	TGM1, ABCA12, ALOX12B, NIPAL4
	Congenitale ichthyosiforme erythrodermie	ALOX12B, ALOXE3, TGM1, ABCA12, CYP4F22, NIPAL4
	Ichthyosis vulgaris	FLG
	Recessieve X-linked ichthyosis	STS
	Epidermolytische ichthyosis	KRT1, KRT10
	Bathing suit ichthyosis	TGM1
	Self-healing (self-improving) collodion baby	TGM1, ALOX12B, ALOXE3 en CYP4F22
Syndromale ichthyosis	Neutral lipid storage disease	ABHD5
	Trichothiodystrofië	ERCC2/XPD, ERCC3/XPB, GTF2H5/TTDA, C7orf11/TTDN1
	Conradi-hünermann-happlesyndroom	EBP
	KID-syndroom	GJB2 (GJB6)
	Loricrin keratoderma	LOR
	ARC-syndroom	VPS33B
	KLICK-syndroom	POMP
Metabole ziekten	Holocarboxylase synthetasedeficiëntie	HLCS
Anders	Ziekte van Gaucher type 2	GBA
Anders	Hypohidrotische ectodermale dysplasie	EDA, EDAR, EDARADD
	Congenitale hypothyroïdie	DUOX2, PAX8, SLC5A5, TG, TPO, TSHB, TSHR

Tabel gebaseerd op uitgebreidere versie Prado 2012. [1]

Ten slotte illustreert deze casus de verwarring die kan ontstaan in het toeschrijven van pathogeniciteit wanneer in autosomaal recessieve aandoeningen meerdere varianten op hetzelfde allel liggen.

Onze hypothese luidt dat de bij onze patiënt gevonden homozygote c.968G>A p.(Arg323Gln)-variant een hypomorf allel is dat slechts leidt tot geringe reductie in de enzymatische activiteit van TGM1. Ten gevolge van deze gering verminderde transglutaminase 1-activiteit ontstaat in utero (onder hoge hydrostatische druk) een collodion membraan. [6] Echter postnataal is een homozygote p.(Arg323Gln)-mutatie niet in staat een lamellaire ichthyosis te veroorzaken. Hierdoor wordt een kind weliswaar geboren met een collodion membraan, maar heeft het geen huidaandoening gedurende de rest van het leven.

CONCLUSIE

Wij vonden de p.(Arg323Gln)-mutatie in het TGM1-gen voor het eerst homozygoot bij een SHCB. Deze mutatie lijkt slechts in staat tot het veroorzaken van een collodion membraan in utero en vlak na de geboorte. Dit nieuwe inzicht helpt het genotypische spectrum van SHCB/SICI te verhelderen. Tevens kan hiermee betere informatie worden verschaft over de prognose van toekomstige collodion baby's met deze specifieke TGM1-mutatie.

Ten slotte illustreert deze casus de verwarring die kan ontstaan in het toeschrijven van pathogeniciteit wanneer in autosomaal recessieve aandoeningen meerdere varianten op hetzelfde allel liggen.

LITERATUUR

1. Prado R, Ellis LZ, Gamble R, Funk T, Arbuckle HA, Bruckner AL. Collodion baby: An update with a focus on practical management. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1362-74.
2. Oji V, Tadini G, Akiyama M, et al. Revised nomenclature and classification

of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Soreze 2009. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:607-41.

3. Vahlquist A, Bygum A, Ganemo A, et al. Genotypic and clinical spectrum of self-improving collodion ichthyosis: ALOX12B, ALOXE3, and TGM1 mutations in Scandinavian patients. *J Invest Derm* 2010;130:438-43.
4. Noguera-Morel L, Feito-Rodriguez M, Maldonado-Cid P, et al. Two cases of autosomal recessive congenital ichthyosis due to CYP4F22 Mutations: Expanding the genotype of self-healing collodion baby. *Pediatr Dermatol* 2016;33:48-51.
5. Huber M, Rettler I, Bernasconi K, et al. Mutations of keratinocyte transglutaminase in lamellar ichthyosis. *Science* 1995;267:525-8.
6. Raghunath M, Hennies HC, Ahvazi B, et al. Self-healing collodion baby: a dynamic phenotype explained by a particular transglutaminase-1 mutation. *J Invest Dermatol* 2003;120:224-8.

SAMENVATTING

We presenteren een casus van een collodion baby, geboren uit consanguiene ouders. Na enkele weken verdween het collodion membraan en bleek er slechts sprake van een milde xerosis cutis. Genetisch onderzoek toonde een homozygote mutatie in het TGM1-gen die in de literatuur nog niet eerder beschreven is als oorzaak van een self-healing collodion, maar wel in twee zusjes met een lamellaire ichthyosis. Dit inzicht verschaft nieuwe informatie over het genetische spectrum van self-healing/self-improving collodion baby's en draagt bij aan het verbeteren van de informatievoorziening over de prognose van toekomstige collodion baby's met deze mutatie.

TREFWOORDEN

self-healing collodion baby – self-improving collodion baby – TGM1-gen

SUMMARY

We present a case of a collodion baby, born from consanguineous parents. After a few weeks the collodion membrane peeled away and all that was left was a mild dry skin. Genetic testing revealed a homozygous mutation in the transglutaminase-1 gene. This mutation has never been associated with self healing collodion, but it has been reported as a cause of lamellar ichthyosis in two sisters. This new insight will help elucidating the genotypic spectrum of self healing/self improving collodion babies and provides new information on the prognosis of future collodion babies with this particular mutation.

KEYWORDS

self-healing collodion baby – self-improving collodion baby – TGM1 gene

CORRESPONDENTIEADRES

Els de Jonge

E-mail: c.j.dejonge-3@umcutrecht.nl