

Zeldzaam subtype van congenitale ichthyosis: ichthyosis prematuriteitsyndroom (IPS)

M. van Oosterhout¹, M. van Geel², K.E. Stuurman³, S. Pasmans⁴, P. Steijlen⁵,

A.L.A. Kuijpers⁶

¹ Anios Dermatologie, afdeling Dermatologie, MMC, Veldhoven/Eindhoven en arts-onderzoeker, Erasmus MC, Rotterdam

² Laboratoriumspecialist Klinische Genetica, afdeling Klinische Genetica, MUMC+, Maastricht

³ Klinisch Geneticus, afdeling Klinische Genetica, Erasmus MC, Rotterdam

⁴ Kinderdermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, MUMC, Maastricht

⁶ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, MMC, Veldhoven/Eindhoven

Correspondentieadres:

Marleen van Oosterhout

E-mail: marleen.van.oosterhout1@gmail.com

ZIEKTEGESCHIEDENIS

(Familie)anamnese

Een prematuur geboren meisje (amenorroeduur 35 + 6 weken) van Noord-Afrikaanse Sinti-afkomst werd geboren met een dikke, witte huidlaag op met name de ledematen en het hoofd. Ze is het zesde en jongste kind van consanguïne ouders (achterneef/nicht). Twee oudere broers zijn eveneens prematuur geboren met eenzelfde huidaandoening. Daarna zijn twee oudere zussen aterm geboren zonder huidaandoening.

Het vijfde kind uit dit gezin, een jongen, werd geboren na 33 weken amenorroeduur met hetzelfde huidbeeld. Hij overleed postpartum zonder duidelijke doodsoorzaak. Cytogenetische diagnostiek werd destijds verricht zonder identificatie van een causale oorzaak. Verder aanvullend genetische diagnostiek werd toen in verband met de emotionele belasting afgewezen door de ouders.

Lichamelijk onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek werd een neonaat met erythrodermie gezien. Met name op de scalp en op distale gedeelten van de ledematen. Zowel op hand-



Figuur 1A-C Hyperkeratotische epidermis en desquamatie van de ledematen en scalp. (D) Daarnaast werd preaxiale polydactylie van de rechterduim waargenomen bij onze patiënte (waarschijnlijk sporadisch en onafhankelijk van syndromale diagnose).

De foto's zijn geplaatst met toestemming van de ouders.

palmen, voetzolen en in de huidplooiën, werd een dikke witte huidlaag en milde desquamatie gezien (figuur 1A-C). Daarnaast was er sprake van preaxiale polydactylie van de rechterduim (figuur 1D), evenals simpel gevormde oren, milde retrognatie en veel debris in de smalle gehoorgangen. Er werd geen colodionhuid, ectropion of eclabian geconstateerd. Bij de geboorte had het meisje een goede start met een apgarscore van 8/8/10 en een saturatie van 95% zonder klinisch dyspneuklachten. Pulmonaal werd een symmetrisch inkomend ademgeruis zonder bijgeluiden gehoord.

Differentiële diagnose

Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan lamellaire ichthyosis, congenitale ichthyosiforme erythroderma, harlequin ichthyosis of een primaire immuundeficiëntie.

Aanvullend onderzoek

Microbiologisch onderzoek: huidkweek toonde wat proteus mirabilis mengflora.

Bloedonderzoek: opvallende eosinofilie van $2,27 \cdot 10^9/L$ ($n = 0,05-0,25$).

X-thorax: suggestie van diffuus verminderde luchthoudendheid ('interstitieel longbeeld').

Echo-cerebrum: geen echografische afwijkingen.

Genetisch onderzoek

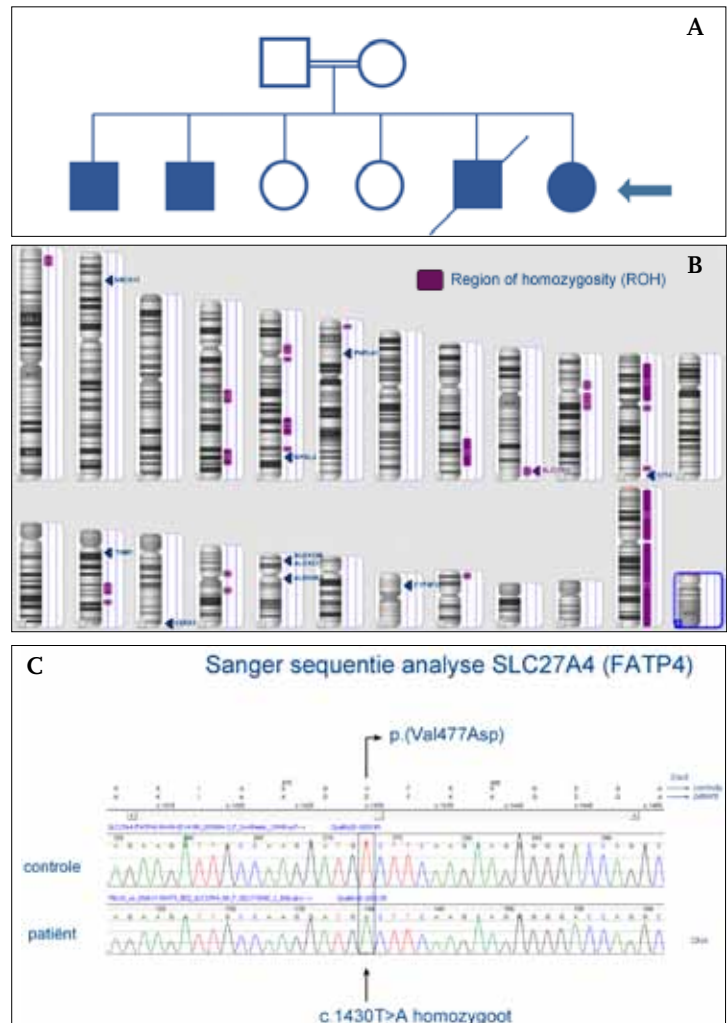
Bij DNA-analyse werd gebruikgemaakt van de cytogenetische array-data die eerder bij het overleden broertje was uitgevoerd. In verband met de overeenkomst in het klinisch beeld, vermoeden van een recessieve ichthyosis en consanguïniteit van de ouders, werd een homozygote mutatie in één van de ichthyosisgeassocieerde genen verwacht. Een gen gelokaliseerd in een regio van homozygotie (ROH) is een uitgesproken kandidaat voor DNA-diagnostiek. Slechts het SLC27A4-gen, gekoppeld aan ichthyosis prematuriteitsyndroom (IPS) was aanwezig in een ROH. Met behulp van Sanger-sequentieanalyse kon een homozygote pathogene mutatie c.1430T>A (p.[Val477Asp]) in het SLC27A4-gen (ook wel FATP4 genoemd) worden gedetecteerd (figuur 2A-C). Deze mutatie is eerder homozygoot en compound heterozygoot beschreven bij families met IPS.^{2,4}

Diagnose

Ichthyosis prematuriteitsyndroom

Beleid en beloop

In verband met een iets verlaagde saturatie postpartum, het bijzondere huidbeeld en de familiale belasting werd het meisje direct na geboorte opgenomen op de NICU, alwaar zij enkele dagen respiratoire ondersteuning kreeg en preventief intraveneus antibiotica. Na toestemming van beide ouders werd het meisje verwezen naar het Erasmus MC-Sophia kinderziekenhuis te Rotterdam ter nadere analyse van neonatale erythrodermie, en genetische diagnostiek werd ingezet in het Maastricht UMC. Gedurende de opname in het Erasmus MC-Sophia



Figuur 2. Familie historie en genetische diagnostiek. (A) Stamboom van de familie met consanguïne ouders van het meisje met ichthyosis prematuriteitsyndroom (aangegeven met pijl) en onder andere haar overleden aangedane broertje (aangegeven met een diagonale lijn door het symbool); autosomaal recessieve overerving. (B) De 'high resolution (HR) single nucleotide polymorphism' (SNP)-array DNA-analyse van de reeds overleden broer kon worden vervolgd na akkoord van ouders en toonde regio's van homozygotie (ROH) van > 5Mb (aangegeven met een balk naast ieder chromosoom). De pijlen naast het chromosoom geven de lokalisatie aan van de genen die verantwoordelijk zijn voor een ichthyosisvariant. Alleen SLC27A4 valt in een ROH. (C) Door middel van de Sanger-sequentieanalyse van de eiwitcoderende exonen en direct flankerende intronsequenties van het SLC27A4-gen is in exon 10 de homozygote mutatie c.1430T>A aangetoond (omkaderd, met bovenste sequentie van de controlereferentie en onderste sequentie van de indexpatiënt). De mutatie voorspelt een valine naar een asparaginezuur-aminozuursubstitutie op positie 477 (p. [Val477Asp]) van het fatty acid transporter protein 4 (FATP4) eiwit (met boven de referentie de eiwitsequentie en daaronder die van de patiënt).

kinderziekenhuis werd de huid acht keer per dag behandeld met vaseline/parafinezalf en de conditie van de huid verbeterde hierop zichtbaar. Er hebben zich geen respiratoire problemen voorgedaan, de betekenis van de X-thorax blijft echter onduidelijk. Met hulp van de laboratoriumdiagnostiek van het MUMC kon de mutatie worden getraceerd en kon een diagnose worden gesteld.

BESPREKING

Epidemiologie

IPS is een zeldzaam subtype van de autosomaal recessieve congenitale ichthyosis (ARCI). De incidentie van ARCI wordt geschat op 1:200.000 nieuwgeborenen. Deze heterogene groep wordt gekarakteriseerd door genmutaties die leiden tot een keratinisatiestoornis.^{1,3} IPS is één van de vier subtypen en wordt ook wel omschreven als ichthyosis congenita type IV. Tot nu toe werd IPS omschreven als een uniek syndroom dat zich heden ten dage voornamelijk presenteert in Scandinavië met een homozygoot of compound heterozygoot dragerschap van de c.1430T>A-mutatie in het SLC27A4-gen, wijzend op foundermutatie. In bepaalde regionale Scandinavische gebieden wordt een heterozygoot dragerschap gezien bij 1 op 50 inwoners. Daarnaast zijn enkele patiënten beschreven uit Italië, Duitsland, IJsland, Midden-Oosten, India, Japan en Noord-Afrika.^{4,6} In Nederland is niet eerder een IPS-casus beschreven.

Pathologie/pathofysiologie

IPS wordt veroorzaakt door een homozygote of compound heterozygote mutatie in het SLC27A4-gen dat codeert voor het *fatty acid transport protein 4* (FATP4) dat voornamelijk tot expressie komt in de suprabasale laag van de epidermis. De aanwezigheid van een pathogene mutatie in het FATP4-eiwit resulteert in verminderde cellulaire opname en verminderde activatie van vetzuren.³ Dit leidt tot een defect in de epidermale barrièrefunctie gedurende de embryogenese en neonatale fase.⁷

Klinisch beeld

In het tweede trimester van de zwangerschap kan IPS leiden tot polyhydramnion met vroeggeboorte tot gevolg. Het klinisch beeld presenteert zich naast de premature geboorte met een dikke witte hyperkeratotische huidlaag, respiratoire complicaties en eosinofilie. Het karakteristieke fenotype kan gecompliceerd verlopen met name ten gevolge van vroeggeboorte, *insensible loss* en neonatale asfyxie. Perinataal kan IPS zelfs leiden tot sterfte (zoals waarschijnlijk gebeurd is met het broertje van de indexpatiënt). Binnen twee weken zien we desqua-

matie van de huid, wordt het fenotype aanzienlijk milder en ontwikkelt zich een levenslange milde ichthyosis en atopische constitutie.

Diagnose

De diagnose wordt gesteld op basis van een karakteristiek fenotype en dient te worden bevestigd met behulp van aanvullende diagnostiek. Vroegdiagnose is belangrijk in verband met mogelijke complicaties die vlak na de geboorte kunnen optreden (asfyxie). DNA-sequentieanalyse is de gouden standaard voor diagnose zoals in deze casus is verricht, daarnaast kan gebruik worden gemaakt van elektronenmicroscopie (EM) op een huidbiopt.^{4,7}

Behandeling

Tot op heden is er geen genezing mogelijk voor deze aandoeningen. De behandeling bestaat uit perinatale ondersteuning middels zuurstof en preventief antibiotica. Daarnaast dient de lokale therapie gericht te zijn op hydrateren en ontschilferen ter preventie van onderkoeling en uitdrogingen. Verbetering van de huid treedt spontaan op en een expectatief beleid kan verder opgevolgd worden.

LITERATUUR

1. Klar J, Gedde-Dahl Jr T, Larsson, et al. Assignment of the locus for ichthyosis prematurity syndrome to chromosome 9q33.3-34.13. *J Med Genet* 2004;41:208-12.
2. Sobol M, Dahl N, Klar J. FATP4 missense and nonsense mutations cause similar features in ichthyosis prematurity syndrome. *BMC research notes* 2011;4:90.
3. Stahl A. A current review of fatty acid transport proteins (SLC27). *Pfugers Arch* 2004;447:722-27.
4. Bueno E, Cañueto J, García-Patos V, et al. Novel mutations in FATP4 gene in two families with ichthyosis prematurity syndrome. *JEADV* 2017;31:e11-e13.
5. Ikuya Tsuge, et al. Identification of novel FATP4 mutations in a Japanese patient with ichthyosis prematurity syndrome. *Hum Genome Var* 2015;2:15003.
6. George R, Santhanam S, Samuel R, et al. Ichthyosis prematurity syndrome caused by a novel missense mutation in FATP4 gene-a case report from India. *Clinical Case Reports* 2016;4:879.
7. Klar J, Schweiger M, Zimmerman R, et al. Mutations in the fatty Acid Transport Protein 4 gene Cause the Ichthyosis Prematurity Syndrome. *Am J Hum Genet* 2009;85:248-53.

SAMENVATTING

Het ichthyosis prematuriteitsyndroom (IPS) is een zeldzaam subtype van autosomaal recessieve congenitale ichthyosis en wordt veroorzaakt door een mutatie in het SLC27A4-gen dat codeert voor het fatty acid transport protein 4 (FATP4). Het klinisch beeld presenteert zich met premature geboorte, een dikke witte hyperkeratotische huidlaag en desquamatie, respiratoire complicaties en eosinofilie. Het karakteristieke fenotype kan gecompliceerd verlopen met name ten gevolge van vroeggeboorte, *insensible loss* en neonatale asfyxie. Perinataal kan IPS zelfs leiden tot sterfte. Binnen twee weken na de

geboorte wordt het fenotype aanzienlijke milder met een rustig verloop en ontwikkelt zich een levenslange milde ichthyosis en atopische constitutie.

In dit artikel bespreken we een casus van een pasgeboren meisje van consanguïne ouders met bewezen IPS middels DNA-diagnostiek.

TREFWOORDEN

ichthyosis prematuriteit syndroom – autosomaal recessief congenitale ichthyosis – fatty acid transport protein 4 (FATP4) – SLC27A4-gen – genetische huidaandoening



SUMMARY

Ichthyosis prematurity syndrome (IPS) is a rare subtype of autosomal recessive congenital ichthyosis and is caused by a mutation in the *SLC27A4* gene encoding the fatty acid transport protein 4 (FATP₄). It is characterised by premature birth, a thick white hyperkeratotic skin layer and desquamation, respiratory complications and eosinophilia. The characteristic phenotype may be complicated, mainly due to premature birth, insensible loss and neonatal asphyxia. During the perinatal period

IPS can even lead to death. Within two weeks after birth the phenotype becomes significantly milder, developing a lifelong mild ichthyosis and atopic constitution. In this article we describe a newborn girl of consanguineous parents with IPS, determined by DNA diagnostics.

TREFWOORDEN

ichthyosis prematurity syndrome – autosomal recessive congenital ichthyosis – fatty acid transport protein 4 (FATP₄) – *SLC27A4* gene – genetic skin disease

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen