

Van gen naar ziekte; incontinentia pigmenti en het NEMO-gen

A.P.Oranje, W.F.M.Arts, A.Wagner, A.H.van der Hout en H.J.Simonsz

DE ZIEKTE

Incontinentia pigmenti (IP; Mendelian Inheritance in Men (MIM), nummer 308310) is een zeldzame neurocutane aandoening, waarbij pasgeborenen binnen 2 weken huidafwijkingen krijgen. De naam IP duidt op het verlies van melanine uit de cellen in de basaalcellaag. De ernst van IP wordt vooral bepaald door de oogklachten en de neurologische afwijkingen.¹ De meeste patiënten met IP hebben de ziekte in een lichte vorm.

Dermatologische afwijkingen. De huidafwijkingen doen zich voor in 3 of 4 stadia, die niet altijd worden doorlopen, en verlopen volgens de lijnen van Blaschko.^{1 2} De verschillende stadia kunnen elkaar ook overlappen. Het eerste neonatale stadium bestaat uit lineair of krulvormig gerangschikte vesikels, pustels en bullae op een erythemateuze bodem of minder vaak zonder erytheem (figuur 1). Het gelaat blijft gewoonlijk gespaard. Histopathologisch vindt men eosinofiele granulocyten in spongiotische vesikels en in het dermale infiltraat. In de epidermis vindt men dyskeratotische keratinocyten. Er zijn geen tekenen van vasculitis.

Het tweede stadium ontstaat rond de 2e tot de 8e levensweek en bestaat uit wratachtige, hyperkeratotische papels en plaques (figuur 2). Het treedt op bij tenminste eenderde van de patiënten. Soms persisteren één of enkele hyperkeratotische elementen. Histopathologisch vindt men acanthose, papillomatose en hyperkeratose. Verspreid ziet men dyskeratotische cellen in de epidermis. De basale cellaag toont vacuolisatie. In de dermis is een gering infiltraat met eosinofiele granulocyten.

Het derde stadium bestaat uit grijsbruine pigmentaties (figuur 3) en ontwikkelt zich na enige maanden, maar kan ook al bij de geboorte aanwezig zijn als de eerste stadia overgeslagen worden of zich reeds in utero hebben voorgedaan. In de loop van enige jaren vervagen de hyperpigmentaties en verdwijnen tenslotte. Histopathologisch ziet men een toename van melanine in de melanofagen gelokaliseerd in de oppervlakkige dermis. Dit verklaart de grijsbruine

kleur. Soms bevatten ook de basale cellen in de epidermis een toename van melanine.

Doordat de afwijkingen in de meeste gevallen ingezonken zijn, blijven littekenachtige afwijkingen achter. Deze afwijkingen kunnen hypopigmenteren en worden aangeduid als het vierde stadium (figuur 4). Dit stadium kan men herkennen bij oudere kinderen en volwassenen, echter niet bij allen.

Het haar kan dun tot spaarzaam zijn, alopecia treedt op bij ongeveer 35% van de patiënten. Soms is er een zogenaamde 'woolly hair naevus'.³

Neurologische afwijkingen. Neurologische afwijkingen bestaan uit psychomotore retardatie, halfzijdige verlamming (meestal spastisch), epilepsie, microcefalie en ataxie. In de neonatale periode wordt soms een acute, ernstige, soms letaal verloopende encefalopathie gezien met convulsies, bewustzijnsstoornissen en uitvalsverschijnselen. Sporadisch



FIGUUR 1. Vroeg stadium van incontinentia pigmenti op het linker onderbeen van een pasgeborene: vesikels, pustels en erytheem.

Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam.
 Afd. Dermatologie en Venereologie: hr.dr.A.P.Oranje, (kinder)dermatoloog.
 Afd. Kinderneurologie: hr.prof.dr.W.F.M.Arts, kinderneuroloog.
 Afd. Klinische Genetica: mw.dr.A.Wagner, klinisch geneticus.
 Afd. Oogheelkunde: hr.prof.dr.H.J.Simonsz, oogarts.
 Universitair Medisch Centrum Groningen, afd. Klinische Genetica, DNA-diagnostiek, Groningen.
 Mw.dr.A.H.van der Hout, klinisch moleculair-geneticus.
 Correspondentieadres: hr.dr.A.P.Oranje (a.p.oranje@erasmusmc.nl).



FIGUUR 2. Overgangsstadium van incontinentia pigmenti op de benen van een 2 maanden oud meisje: vesikels en pustels die veranderen in verruukeuze afwijkingen.

is dit ook bij peuters en kleuters beschreven. Sommige kinderen maken meerdere episoden door. Bij beeldvormend onderzoek (bij voorkeur MRI) worden hierbij hemorragische infarcten gezien.⁴⁻⁵ In de stationaire fase hierna ziet men tekenen van atrofie en een resttoestand na mogelijke infarctering.⁵⁻⁷ Men veronderstelt dat de acute fase bij kinderen met vanaf de geboorte stationaire verschijnselen intrauterien is opgetreden. Net als de actieve cutane ziekteverschijnselen verdwijnt de kans op het krijgen van ernstige neurologische complicaties in de vroege jeugd.

Oogafwijkingen. Er kunnen retinapigmentatieafwijkingen optreden, die bestaan uit vlekkerige diffuse gebieden van hypopigmentatie. Het netvlies is perifeer (meer anterior in het oog) vaak minder goed doorbloed, er zijn dan gebieden van non-perfusie van de retina. Omdat de ischemische retinacellen vasoproliferatieve factoren afscheiden, kan reactieve neovascularisatie van retinavaten optreden.² Deze vaatwoekering van de netvliesvaten kan gemakkelijk het netvlies lostrekken van het vaatvlies. Tot de leeftijd van 5-6 jaar is regelmatige controle van het netvlies op perifere netvliesischemie, retinale neovascularisatie en netvliesplooiën wenselijk.

Dentale afwijkingen. Tand- en kaakafwijkingen kunnen bestaan uit vertraagd doorkomen van de tanden, hypodontie, microdontie, abnormaal gevormde tanden (rond, conisch of spitsvormig), micrognatie en prognatie (figuur 5).^{1,2}

HET GEN

IP wordt veroorzaakt door mutaties in het gen dat codeert voor het 'nuclear factor-kappa-B essential modulator'-eiwit (NEMO). Het eiwit wordt ook wel 'inhibitor- κ B-kinase'-(IKK) γ genoemd. Het gen bestaat uit 10 exonen die coderen voor een mRNA van 1975 nucleotiden. Bij ongeveer 80% van de IP-patiënten wordt een mutatie in het NEMO-gen gevonden. Dit betreft in 90% een deletie van exon 4-10 van het gen. Deze deletie ontstaat over het algemeen onafhankelijk in verschillende families en is geen 'founder'-mutatie. De overige 10% van de mutaties betreft voornamelijk puntmutaties die een voortijdig stopcodon introduceren. Het NEMO-gen is gelegen op het X-chromosoom (Xq28), zodat IP geslachtsgebonden overerft (figuur 6). Dochters hebben dus 50% kans op (dragerschap van) IP. 50% van de zwangetenschappen van een zoon eindigt in een miskraam, omdat geen functioneel NEMO-eiwit wordt gemaakt.⁸

In haar lichaamcellen 'gebruikt' een vrouw één van haar



FIGUUR 3. Pigmentatiestadium van incontinentia pigmenti op de achterzijde van de benen van een 1 jaar oud meisje: er zijn grijsbruine pigmentatievlekken.



FIGUUR 4. Hypopigmentatiestadium van incontinentia pigmenti op het linker onderbeen van een volwassen vrouw.

twee X-chromosomen. Het tweede X-chromosoom is door middel van imprinting geïnactiveerd. Welk X-chromosoom in welke (groep) cellen actief is, wordt vroeg in de embryonale ontwikkeling bepaald. Het patroon van X-inactivatie (lyonisatie) is willekeurig en verschilt per vrouw. De mate waarin een vrouw met een NEMO-genmutatie verschijnselen van IP ontwikkelt, is afhankelijk van haar X-inactivatiepatroon. Immers, indien in al haar cellen het X-chromosoom met de NEMO-genmutatie inactief is, zal zij geen enkel verschijnsel van IP hebben. Omgekeerd, indien in al haar cellen het X-chromosoom met de NEMO-genmutatie actief is, wordt bij haar, net zoals bij jongens met deze mutatie, geen functioneel NEMO-eiwit gemaakt. Meestal is bij vrouwen een mengpatroon van X-inactivatie aanwezig. Hierdoor is het klinische beeld van IP bij vrouwen variabel.

HET EIWIT

Het NEMO-eiwit, dat een rol speelt in de 'nuclear factor-kappa-B'(NF- κ B)-signaaltransductie (zie figuur 6), is een transcriptiefactor die de transcriptie van verschillende genen reguleert. Activering van NF- κ B beschermt onder an-

dere tegen apoptose. Het NEMO-eiwit (IKK γ) maakt deel uit van het IKK-complex.⁹ Stimulatie door onder andere interleukine(IL)-1, lipopolysaccharide en (viraal) dubbelstrengs RNA activeert de IKK-receptor. Dit leidt via IKK-activatie tot inhibitor- κ B(I κ B)-fosforylering en -degradatie. Hierdoor wordt NF- κ B vrij gemaakt, dit kan vervolgens de cellen migreren en activeert daar de transcriptie van verschillende (onder andere apoptoseremmende) genen.

DE CEL

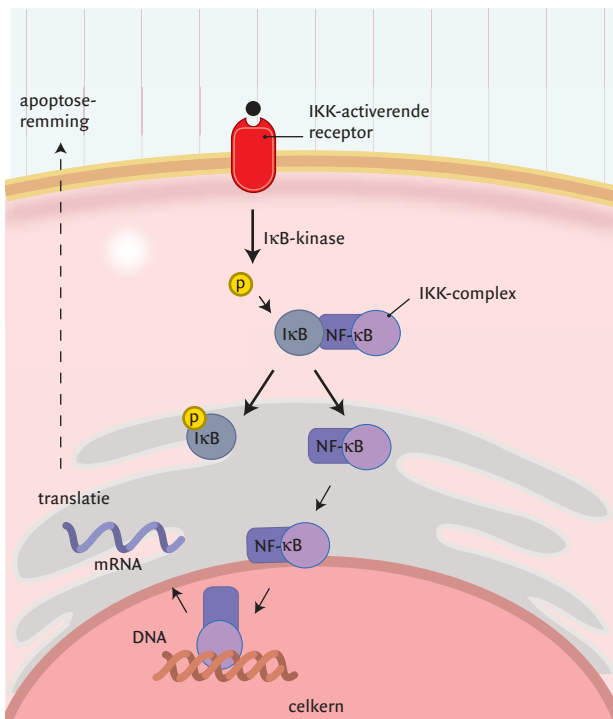
In cellen met een NEMO-genmutatie is de NF- κ B-sig-naaltransductie verstoord, waardoor ze makkelijker in apoptose gaan. Het eerste stadium van de huidafwijking bij IP wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat de huidcellen (keratocyten) zonder NEMO-genmutatie cytokinen en chemokinen tot expressie brengen, die leiden tot apoptose van de aangrenzende voor apoptose gevoelige huidcellen met een NEMO-genmutatie. Dit proces verloopt waarschijnlijk volgens het patroon van de lijnen van Blaschko. Wanneer het aantal huidcellen met een NEMO-genmutatie sterk afgenomen is ten gevolge van de apoptose, vermindert de huidontsteking en volgt hyperproliferatie van de keratocyten zonder mutatie. Dit leidt tot het tweede stadium van de huidafwijking. Het pathofysiologische mechanisme dat aan stadium 3 en 4 ten grondslag ligt, is nog niet bekend.

DE POPULATIE

De prevalentie van IP wordt geschat op ongeveer 1 op de 50.000 pasgeborenen. Van de patiënten is 98% vrouwelijk,² terwijl 40% een de-novomutatie heeft. Alle patiënten met IP hebben huidafwijkingen. Bij 30-50% van de meisjes met IP komen neurologische afwijkingen voor. Oogafwijkingen treden bij ongeveer 35% van de patiënten met IP op, en tand- en kaakafwijkingen bij ongeveer 70%.



FIGUUR 5. Afwijkende tanden bij 'incontinentia pigmenti'.



FIGUUR 6. Schematische weergave van de 'nuclear factor-kappa-B' (NF-κB)-signaaltransductie. Stimulering van het 'inhibitor-κB-kinase' (IKK)-complex aan de celmembraan van huidcellen leidt tot fosforylering en degradatie van inhibitor-κB (IκB) en het vrijkomen van NF-κB. Deze laatste kan in de celkern migreren en daar de transcriptie van verschillende genen activeren. In geval van mutaties in het gen dat codeert voor het eiwit genaamd 'nuclear factor-kappa-B essential modulator' (synoniem: 'inhibitor-κB-kinase'; IKKγ) is er apoptose van huidcellen met het afwijkende gen, waarbij melaninepigment vrijkomt, terwijl normale huidcellen prolifereren.

DIAGNOSTIEK

Bij bijna alle patiënten met klinisch zekere IP wordt een mutatie van het NEMO-gen aangetoond. Na vastlegging van de mutatie van het NEMO-gen bij de patiënt kan worden nagegaan of de mutatie bij de patiënt nieuw ontstaan is of dat ook moeder en mogelijk andere familieleden de mutatie bij zich dragen. Dit is van belang voor het bepalen van het herhalingsrisico op IP voor eventuele toekomstige kinderen van de ouders van de patiënt en voor het bepalen van de kans op een kind met deze aandoening voor eventuele andere familieleden. Indien de ziekteveroorzakende NEMO-genmutatie bekend is, is het in principe mogelijk prenatale diagnostiek voor deze aandoening te verrichten. Echter,

zowel de ouders als de betrokken artsen dienen bij de beslissing prenatale diagnostiek te (laten) verrichten de variabiliteit van IP mee te wegen. Wanneer geen mutatie in het NEMO-gen wordt aangetoond, kan het gaan om een ziekteveroorzakende mutatie in het NEMO-gen, die met de huidige technieken niet aantoonbaar is.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 20 januari 2005

Literatuur

- 1 Hadj-Rabia S, Froidevaux D, Bodak N, Hamel-Teillac D, Smahi A, Touil Y, et al. Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti. *Arch Dermatol* 2003;139:1163-70.
- 2 Donnai D. Incontinentia pigmenti. In: Harper JJ, Oranje AP, Prose NP, editors. *Textbook of pediatric dermatology*. Londen: Blackwell Science; 2005.
- 3 Wiklund DA, Weston WL. Incontinentia pigmenti. A four-generation study. *Arch Dermatol* 1980;116:701-3.
- 4 Lee AG, Goldberg MF, Gillard JH, Barker PB, Bryan RN. Intracranial assessment of incontinentia pigmenti using magnetic resonance imaging, angiography, and spectroscopic imaging. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:573-80.
- 5 Fiorillo L, Sinclair DB, O'Byrne ML, Krol AL. Bilateral cerebrovascular accidents in incontinentia pigmenti. *Pediatr Neurol* 2003;29:66-8.
- 6 Hennel SJ, Ekert PG, Volpe JJ, Inder TE. Insights into the pathogenesis of cerebral lesions in incontinentia pigmenti. *Pediatr Neurol* 2003;29:148-50.
- 7 Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:169-90.
- 8 Smahi A, Courtois G, Vabres P, Yamaoka S, Heuertz S, Munnick A, et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. *Nature* 2000;405:466-72.
- 9 Aradhya S, Woffendin H, Jakins T, Bardaro T, Esposito T, Smahi A. A recurrent deletion in the ubiquitously expressed NEMO (IKK-gamma) gene accounts for the vast majority of incontinentia pigmenti mutations. *Hum Mol Genet* 2001;10:2171-9.

Abstract

From gene to disease; incontinentia pigmenti and the NEMO-gene. – Incontinentia pigmenti (IP; MIM308310) is a rare neurocutaneous X-dominant inherited disorder. Besides skin and neurological abnormalities, there is also ophthalmologic and dental involvement. The first stage is characterised by inflammation and apoptosis of the skin and central nervous system. The first stage consists of vesicles and the second of verrucous elements; the third stage is characterised by hyperpigmentation while the fourth is characterised by slightly atrophic hypopigmentations. The skin abnormalities follow the lines of Blaschko. The disorder is observed almost exclusively in girls, but diseased boys are more seriously affected. The IP gene is localised on chromosome Xq28. Mutations in the NEMO-gene are responsible for IP. This gene codes for the nuclear factor-κB essential modulator protein (NEMO; synonym: inhibitor κB kinase (IKK)γ). In the absence of serious neurological symptoms, the prognosis is not poor. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:1682-5