

Gerd Holmström, med dr, överläkare, ögonkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Birgitta Bergendal, övertandläkare, kompetenscenter för sällsynta odontologiska tillstånd, odontologiska institutionen, Jönköping

Gunilla Hallberg, övertandläkare, pedodontikliniken, Landstinget i Uppsala län

Suzanne Marcus, med dr, barn- och ungdomshabiliteringen, Örebro

Anders Hallén, med dr, överläkare, hudkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Niklas Dahl, professor, överläkare, avdelningen för klinisk genetik, Akademiska barnsjukhuset, Uppsala
(niklas.dahl@genpat.uu.se)

Incontinentia pigmenti

En ovanlig sjukdom med många symtom

II Namnet incontinentia pigmenti är en beskrivning av de karakteristiska men ospecifika hudsymtomen med lokal inkontinens av melanin i epidermis och dermis [1]. Incidensen uppgår sannolikt till mellan 1 per 10 000 och 1 per 100 000 [2]. Incontinentia pigmenti, IP, ingår som ett specifikt syndrom inom gruppen ektodermala dysplasier.

Sjukdomen är multisystemisk med varierande symtom från ett eller flera organ som hud, tänder, ögon och centrala nervsystemet. Diagnosen bör misstänkas hos nyfödda flickor med erytem och papulovesikulöst exantem. De akuta hudsymtomen övergår senare i pigmenteringsförändringar, atrofi och ärrbildning.

Sjukdomen uppträder oftast sporadiskt, men familjära »anhopningar« är välkända. Nästan alla patienter är kvinnor (99 procent), och sjuka manliga foster aborteras, vanligen i första trimestern. Nedärvningsmönstret i familjära fall är X-kromosombundet dominant, och sjukdomen ärvs via en gen på X-kromosomens långa arm (Xq28). Den varierande kliniska bilden är sannolikt resultat av vävnadsmosaikism, ett fenomen som uppkommer för X-kromosombundna sjukdomar på grund av inaktivering av den ena X-kromosomen hos kvinnan. Genen har nyligen identifierats och kodar för proteinet »NEMO«, som normalt är involverat i reglering av immunförsvar, inflammation och celledöd [3]. Några enstaka män har beskrivits med IP, som sannolikt orsakats av somatiska mutationer uppkomna i genen under embryonalperioden. Ett extremt sällsynt tillstånd har nyligen beskrivits hos pojkar med ektodermal dysplasi, immundefekt, lymf-ödem och osteopetros orsakat av en konstitutionellt nedsatt NEMO-aktivitet [4].

Hudsymtom ses alltid inom de två första levnadsveckorna [1]. Förlopp och distribution är mycket varierande men startar vanligen med erytem och linjära vesikobullösa lesioner på extremiteterna (Figur 1). Nya blåsbildningar kan komma i skov. Efter några veckor följs de av papulösa och verrukösa lesioner (Figur 2). Pigmenteringar med karakteristiska virvelfor-

SAMMANFATTAT

Incontinentia pigmenti (IP) är en sällsynt sjukdom och beskrevs sannolikt redan 1906, men kom till mer allmän kändedom i och med Blochs och Sulzbergers beskrivningar på 1920-talet.

Det är en multisymtomatisk sjukdom med manifestationer från ektodermala vävnader såsom hud, tänder, ögon och centrala nervsystemet. Nästan alla patienter är kvinnor då sjuka manliga foster vanligen spontanaborteras.

En inventering av svenska patienter med sjukdomsdiagnosen har genomförts. Av 38 identifierade fall har 30 undersökts. Sjukdomen visar en betydande klinisk variation både mellan och inom familjer.

Resultaten från inventeringen samt de kliniska undersökningarna redovisas, och riktlinjer för omhändertagande har utformats.

mationer uppkommer efter några månader och då främst på bålen. Senare förekommer hypopigmenteringar och atrofiska lesioner. Samtliga hudförändringar klingar successivt av. Generellt tunt hår, fläckvis alopeci liksom nageldysplasi är vanligt förekommande [5].

Ögonmanifestationer har ansetts förekomma hos cirka 35 procent av patienter med IP [1, 6]. Förändringarna, som oftast är asymmetriska, observeras i framför allt näthinna men också i ögats främre segment. Optikusatrofi, myopi och skelning förekommer. Den mest karakteristiska och hotfulla ögonförändringen är retrolental bindvävsavvikelse, som inkluderar avlossnad retina och som leder till blindhet [6].



Figur 1. Vänster ben på en 1 dag gammal flicka med IP som uppvisar papulösa hudlesioner.



Figur 2. Samma flicka som i Figur 1 vid 23 dagars ålder. De linjära lesionerna är nu vesikobullösa.

Tandavvikelser vid IP är nästan lika vanligt förekommande som hudsymtom och ses hos 90 procent av patienterna [7]. En triad med avsaknad av tandanlag, koniska tandkronor (så kallade tapptänder) och försenat tandframbrrott är dentala karakteristika vid IP. Förändringarna uppträder såväl i det primära som i det permanenta bettet. Tandavvikelserna har tidigare beskrivits i en grupp om sju patienter [8] samt i enstaka fallbeskrivningar.

Neurologiska symtom i form av cerebral pares, epilepsi och psykisk utvecklingsförsening/psykisk utvecklingsstörning ses i relativt hög frekvens hos patienter med IP. I en tidigare sammanställning [1] har neurologiska symtom observerats hos 30 procent av totalt 465 patienter. Patienterna visar ofta en kombination av neurologiska symtom, framför allt epilepsi, cerebral pares, motorisk utvecklingsförsening, utvecklingsstörning och mikrocefali.

Att neurologiska symtom skulle vara så vanliga har ifrågasatts, och i en senare studie av 100 välkarakteriserade patienter noterades att endast 10 procent hade aktuella neurologiska symtom [2].

Tillvägagångssätt

Mellan åren 1996 och 1998 kontaktades hudläkare, barnoftalmologer, barn tandläkare och kliniska genetiker i ett försök att kartlägga antalet kända fall av IP i Sverige. Patienter som identifierats kontaktades via behandlande läkare/tandläkare och erbjöds klinisk undersökning för att klarlägga symtombilden.

Trettioåtta patienter (varav 37 kvinnor) fördelade på 29 fa-

miljer identifierades. Hälften av patienterna hade diagnostiserats efter 1978. En uppföljande klinisk undersökning var möjlig på 30 patienter. Samtliga hade haft någon form av hudmanifestationer som ensam eller i kombination med andra symtom varit vägledande för att ställa diagnosen. I fem familjära fall hade IP diagnostiserats hos dottern och först där- efter hos mamman.

Undersökningsresultat

Ögonmanifestationer observerades hos 23 av de 30 (77 procent) undersökta patienterna, och symtomen var oftast asymmetriska [9]. Grav synnedstättning (<0,1) på ett öga noterades hos nio patienter (30 procent) varav sju var blinda. I de flesta av dessa fall var näthinnan totalavlossnad, linsen kataraktomvandlad, främre segmentet förändrat och ögat mjukt (ftis; Figur 3).

Hos fyra patienter fann man i ögonbotten ekvatorielt belägna åsar med avvikande kärl och ibland dragning av näthinnan. Mindre retinala och korneala förändringar utan betydelse för synen förekom hos tio patienter, fyra hade optikusatrofi, två var gravmyopa (<-9 dioptrier) och 13 patienter (43 procent) skelade.

Odontologisk undersökning genomfördes på 30 patienter som dokumenterades med foto och avtryck av käkarna. Översikt-röntgen (ortopantomogram) togs på 26 patienter (men ej på fyra barn födda 1991–1996). Av dessa saknade 22 (85 procent) 1–18 permanenta tandanlag och elva patienter hade oligodonti, det vill säga agenesi av sex eller flera anlag (Figur 4). Formavvikelser såsom tapptänder och avvikande tandkontur var vanliga. Hos de fyra individer som hade normalt antal tandanlag registrerades avvikelser i mer diskret form. Mätning av stimulerad salivsekretion gjordes hos 25 individer, varav tio (40 procent) uppvisade lägre värden än normalt. Ingen av dessa upplevde sig dock subjektivt som mun torr, och alla var omedvetna om symtomet. Försämrad salivfunktion vid IP finns inte beskriven tidigare i litteraturen men förekommer vid andra ektodermala syndrom.

Neurologiska symtom dokumenterades via journalhandlingar och kompletterades med intervjuer och enkäter. Av 35 patienter hade elva (31 procent) någon gång haft neurologiska symtom och sju har eller hade haft mer än ett neurologiskt symtom. Sju patienter hade haft någon form av kramper (feberkramper ej inräknat) varav fyra hade diagnosen epilepsi. Fem patienter (14 procent) har cerebral pares (hemiplegi, ataxi-koreoatetos, tetraplegi-tonusväxling). Fem patienter har en diagnostiserad utvecklingsförsening (bland annat skolsvårigheter med läs- och skrivproblem) och två patienter har psykisk utvecklingsstörning.

Genetisk analys av NEMO-genen genomfördes på blodprov från 30 patienter i 16 olika familjer. En identisk mutation i form av en deletion (bortfall) av en stor del av genen observerades i elva av familjerna, motsvarande 70 procent (Figur 5). Fem av familjerna antas ha andra ännu ej identifierade mutationer i NEMO-genen.

Diagnostik

Diagnosen IP grundar sig i första hand på kliniska symtom. Hudsymtomen, i de fall de uppträder de första levnadsdagarna, är oftast diagnostiska. En hudbiopsi bör utföras på misstanke om IP och visar i typiska fall akantos i epidermis samt oregelbundna hålrum fyllda med eosinofila celler. Hos äldre barn eller vuxna med mer utläkta hudsymtom kan patienter vara svåra att identifiera. Woods lampa kan ibland vara användbar för att visualisera mindre pigmentavvikelser. Diagnosen måste alltid beaktas om det finns någon grad av hud-



Figur 3. Vänster öga på en 6-årig flicka med IP. Ögat är blindt på grund av total näthinneavlossning.



Figur 4. Tandstatus på 5-årig flicka med IP. Intraoral bild visar typiska avvikelser i tändernas form.

engagemang i kombination med antingen tandavvikelser, fläckvis alopeci/tunt hår, retinal dysplasi eller neurologisk påverkan.

En genetisk analys som påvisar den återkommande deletionen i NEMO-genen bekräftar den kliniska diagnosen. Inom en familj kan flera fall, var och en med enstaka organengagemang, vara diagnostiska om det stämmer överens med nedärvningsmönstret (exempelvis mor-dotter). I vår undersökning var 30 patienter under 44 år, och hälften av patienterna var diagnostiserade efter 1978. Siffrorna kan tyda på att IP tidigare varit underdiagnostiserad och att det sannolikt finns vuxna, odiagnostiserade patienter.

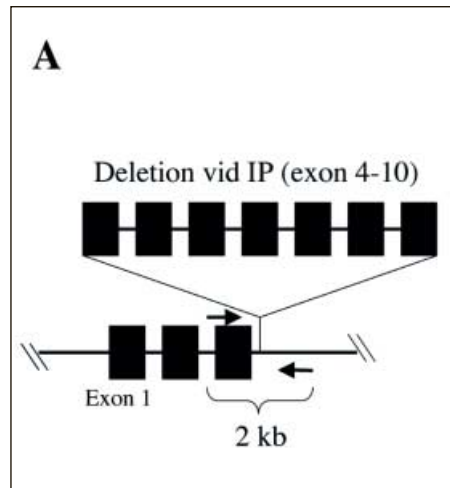
Hudsymtomen övergående

Tidiga hudsymtom är kardinalsymtomet vid IP. Ett exempel utgörs av en flicka (Figur 1 och 2) som direkt efter födseln insjuknade med kramp och hudutslag. Tillståndet uppfattades initialt som en sepsis. Hudstatus ledde dock tankarna rätt och en hudbiopsi bekräftade diagnosen.

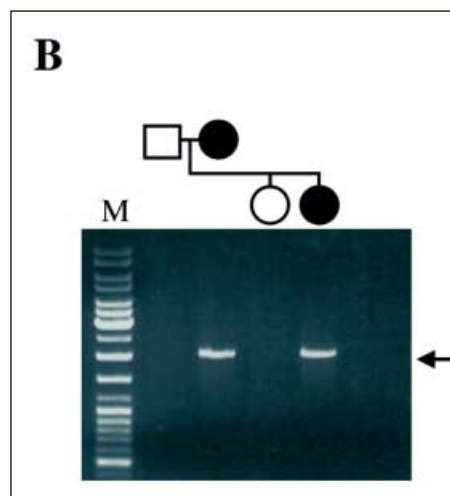
För de uttalade tidiga hudförändringarna finns ingen aktiv behandling. Övervakning bör ske med inspektion och upprepade odlingar för att fänga en eventuell sekundärinfektion. Några kvarstående hudförändringar av funktionell betydelse behöver man inte räkna med. I flera undersökta familjer finns kvinnliga anhöriga med diskreta pigmenteringar av den typ som kan ses sent i förloppet.

Synnedättning vanlig

Olika former av ögonmanifestationer förekom i vår studie hos 77 procent (23/30) av patienterna med IP [9]. Två grupper kunde urskiljas, en med allvarliga och synhotande manifestationer (13/30, 43 procent) och en med diskreta, tämligen ospecifika förändringar utan säker betydelse för synen. Naturligförloppet av näthinnesjukdom vid IP är ej helt känt. Näthinneförändringar, såsom kärlproliferation, arteriovenösa shuntar och ischemiska områden, debuterar troligen under de första levnadsveckorna för att sedan progrediera under de första levnadsåren. Slutstadiet innebär totalavlossnad näthinna och retrolental bindvävsavlagning. Sjukdomsprocessen kan



Figur 5. A. Illustration av den vanligast förekommande mutationen i NEMO-genen som orsakar IP. Svarta boxar indikerar exoner. Mutationen, i form av en deletion, omfattar exon 4–10. Pilarna motsvarar oligonukleotider för diagnostisk PCR-amplifiering över deletionen.



B. Nedärvning av deletionen från sjuk mor till en sjuk dotter. Deletionen påvisas med PCR-teknik som ett specifikt 2 kilobaspar stort (kb) DNA-fragment (pil). Den normala genkopien ses inte med metoden då den är för stor (13 kb). M = storleksmarkör.

dock avstanna vid vilken tidpunkt som helst och spontant regrediera.

Vid tidiga tecken till progress rekommenderas kryo- eller laserbehandling av retina [6, 10, 11]. I avancerade fall av total näthinneavlossning har man i enstaka fall utfört vitrektomi, men med mycket nedslående resultat. Neonatal ögonscreening och uppföljning under de första levnadsåren föreslås från många håll med erfarenhet av IP [6, 11]. Tidig diagnos av IP samt remiss för ögonundersökning i neonatalperioden är väsentligt för att man skall upptäcka behandlingskrävande näthinneförändringar. Vi föreslår att en första ögonundersökning utförs i neonatalperioden så fort diagnosen ställts och sedan månatligen upp till 3–4 månaders ålder. Därefter föreslås kontroller med tre månaders mellanrum till ett års ålder och sedan halvårsvis till tre års ålder. Om man då inte finner något avvikande i ögonstatus, inklusive skelning, kan uppföljningen förmodligen avslutas. Vid retinala eller andra förändringar får man givetvis intensifiera och individualisera kontrollerna.

Omfattande tandbehandling ofta nödvändig

När många tandanlag saknas kan ofta en god bettfunktion och acceptabel estetik uppnås genom olika insatser under uppväxttiden, till exempel planerad tidig extraktion av primära tänder, tandregleringsbehandling eller autotransplantation [12].

Detta förutsätter tidig diagnostik och remiss till specialist i pedodonti (barntandvård) och/eller ortodonti (tandreglering). Rekommendationen till allmäntandvården bör vara att om

Annons

Annons

II Fakta 1

Vårdprogram för incontinentia pigmenti

Neonatalperiod

Vid misstänkt IP: Hudkonsult, hudbiopsi. Genetisk analys av mutation i NEMO-genen från blodprov. Eventuellt neurologiska symtom (t ex kramper) behandlas symtomatiskt. Om diagnosen är kliniskt säkerställd görs en första ögonundersökning och kontakt tas med klinisk genetiker för informationssamtal. Därefter ögonundersökning varje månad till tre månaders ålder för att följa och eventuellt intervensera vid ögonförändringar. Information om patientförening.

6 månader

Ögonundersökning. Barnneurologisk undersökning och bedömning. Därefter fortsatt uppföljning via BVC med remiss till barnläkare eller barnneurolog vid behov.

9 månader, 12 månader

Ögonundersökning

18 månader, 2 år, 2 1/2 år

Ögonundersökning

3 år

Ögonundersökning. Remiss till specialist i pedodonti (barntandvård) för information och bedömning av tandstatus.

6 år

Röntgenundersökning för fastställande av tandanlag. Vid behov: behandlingsplanering i specialisttandvårdsteam.

inte alla fronttänder (incisiver) erupterat under andra skolåret (8–9 års ålder) bör ortopantomogram tas för att undersöka om tandagenesier föreligger. Med denna rekommendation kan de 85 procent av barnen som har omfattande agenesier diagnostiseras tidigt [13].

Då många tandanlag saknas krävs oftast någon form av protetisk ersättning såväl under uppväxttiden som i vuxen ålder. Idag är den permanenta protetiska terapin ofta tandimplantat, som dock vanligtvis installeras efter avslutad käktillväxt. Värdering av salivfunktionen rekommenderas också för patienter med tandagenesier då nyare studier visar att nedsatt salivfunktion kan förekomma vid ektodermala syndrom. Saliven är den viktigaste faktorn för att skydda mot kariesutveckling, och patienter med nedsatt salivfunktion bör få ökade profylaxinsatser med fluorregim och tätare undersökningsintervall.

Neurologiska komplikationer varierar

Neurologiska symtom iaktogs, eller hade funnits, hos 31 procent (11/35) av patienterna i undersökningen. Diagnoskriterierna för epilepsi uppfylldes hos 11 procent (4/35) och cerebral pares var diagnostiserad i 14 procent (5/35) av fallen. Psykomotorisk utvecklingsförsening och skolsvårigheter sågs hos fem patienter, psykisk utvecklingsförsening hos två. Sammantaget hade 20 procent (7/35) påverkan på den psykiska utvecklingen. Flera patienter hade multipla neurologiska symtom.

Den neurologiska symtombilden stämmer väl överens med vad som tidigare är känt vid IP [1, 2]. Risken för kramper och epilepsi är ökad, men symtomen är i regel lindriga och upphör vanligen under barnåren. Förekomsten av cerebral pares är förhöjd och enstaka patienter får diagnosen utvecklingsstörning. Övriga jämförelser med tidigare sammanställningar är dock svåra att göra. Neurologiska symtom kan, spe-

ciellt i lindriga varianter, gå odiagnostiserade. Mot bakgrund av att 31 procent av patienterna i vår grupp har, eller har haft, någon form av neurologiska symtom finns det anledning att regelbundet kontrollera barn med sjukdomen under förskoleåldern.

Differentialdiagnostik

Differentialdiagnostiskt måste en rad sjukdomar beaktas. Hudsymtomen i barnåren måste skiljas från epidermolysis bullosa, bullös impetigo, dermatitis herpetiformis och herpes zoster. Fokal dermal hypoplasia måste också beaktas liksom Goltz syndrom. Olika former av ektodermala dysplasier kan vara svåra att skilja från IP. X-bunden achondrodysplasia punctata uppvisar fokal hypopigmentering, men andra konstanta fynd vid sjukdomen gör differentialdiagnostiken möjlig: skelettdysplasi, kongenital katarakt och alopeci. Naeglis syndrom är en annan sällsynt sjukdom med retikulär hypopigmentering men utan inflammatorisk fas. En heterogen grupp tillstånd med pigmentmosaikism (Itos hypomelanos) kan också förväxlas med IP. En definitiv diagnostik i fall av pigmentavvikelse är svår, men en viktig tumregel är strikta diagnostiska kriterier samt att inte ställa diagnos utan en hög grad av säkerhet.

Kommentar

Incontinentia pigmenti är en ovanlig sjukdom men är en viktig diagnos att känna till. Åldersfördelningen i vår patientgrupp talar för att flera svenska fall är odiagnostiserade.

Ett multidisciplinärt omhändertagande är nödvändigt. Tidig diagnostik av sjukdomen är angelägen och bör följas upp med ögonundersökning och kontakt med barnneurolog och klinisk genetiker. Senare är en etablerad kontakt med tandläkare angelägen för en optimal oral habilitering. Med ledning av symtombilden och progress hos sammanlagt 38 patienter har ett förslag till vårdprogram för IP sammanställts (se Fakta 1). För ytterligare information hänvisas till Socialstyrelsens databas »små och mindre kända handikappgrupper« (www.sos.se/smkh).

Referenser

1. Carney RG Jr. Incontinentia pigmenti. *Arch Dermatol* 1976; 112:535-42.
2. Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet* 1993;30:53-9.
3. Smahi A, Courtois G, Vabres P, Yamaoka S, Heuertz S, Munnich A, et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. *Nature* 2000;405:466-72.
4. Zonana J, Elder ME, Schneider LC, Orlov SJ, Moss C, Golabi M, et al. A novel X-linked disorder of immune deficiency and hypohidrotic ectodermal dysplasia is allelic to incontinentia pigmenti and due to mutations in IKK-gamma (NEMO). *Am J Hum Genet* 2000; 67:1555-62.
5. Francis J, Sybert VP. Incontinentia pigmenti. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16:54-60.
6. Goldberg MF, Cutis PH. Retinal and other manifestations in incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *Ophthalmology* 1993;100:1645-54.
7. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS, editors. *Syndromes of the head and neck* (3rd ed). New York: Oxford University Press; 1990. Oxford monographs on Medical Genetics; no 19.
8. Macey-Dare LV, Goodman JR. Incontinentia pigmenti: seven cases with dental manifestations. *Int J Paediatr Dent* 1999;9:293-7
9. Holmström G, Thorén K. Ocular manifestations of incontinentia pigmenti. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:348-53.
10. Catalano RA, Lopatynsky M, Tasman WS. Treatment of proliferative retinopathy associated with incontinentia pigmenti. *Am J Ophthalmol* 1990;110:701-2.
11. Rahi J, Hungerford J. Early diagnosis of retinopathy of incontin-

- tia pigmenti: successful treatment by cryotherapy. *Br J Ophthalmol* 1990;74:377-9.
12. Bergendal B, Bergendal T, Hallonsten AL, Koch G, Kurol J, Kvint S. A multidisciplinary approach to oral rehabilitation with osseointegrated implants in children and adolescents with multiple aplasia. *Eur J Orthod* 1996;18:119-29.
 13. Bergendal B, Olgart K. Oligodontia of 8 or more permanent teeth, third molars excluded. In: Koch G, Bergendal T, Kvint S, Johansson UB, editors. Consensus conference on oral implants in young patients. Stockholm: Förlagshuset Gothia AB; 1996. p. 22-7.

SUMMARY

Incontinentia pigmenti:
A rare disorder with many symptoms

**Gerd Holmström, Birgitta Bergendal, Gunilla Hallberg,
Suzanne Marcus, Anders Hallén, Niklas Dahl**

Läkartidningen 2002;99:1345-50

Incontinentia pigmenti, also known as Bloch-Sulzberger syndrome, is a rare multi-systemic disorder. The disease is characterised by abnormalities in ectodermal tissues including the skin, eyes, central nervous system and dentition. It is inherited as an X-linked dominant trait and is usually fatal for male fetuses. Thirty-eight Swedish patients from 16 families were identified. Thirty patients were examined clinically and their DNA were analysed for deletions in the NEMO-gene. The disease showed a large clinical variability even within families and the common deletion in the NEMO-gene was found present in 70% of the families.

Correspondence: Niklas Dahl, Dept of Genetics and Pathology, Clinical Genetics, Akademiska barnsjukhuset, SE-751 85 Uppsala, Sweden (niklas.dahl@genpat.uu.se)

Särtryck Läkartidningen

När konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglas goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Priset är 45 kronor

Enligt min erfarenhet



Beställer härmed ex
av "Enligt min erfarenhet"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker