Leitthema

Hautarzt 2013 · 64:26-31 DOI 10.1007/s00105-012-2409-9 Online publiziert: 28. November 2012 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

P. Itin · D.A. Salgado

Dermatologie Universitätsspital Basel

Genodermatosen, die der Praktiker kennen muss

Jeder Gesundheitszustand ist stets ein Spiegel von genetischer Konstellation und Umwelteinflüssen. Bei polygenen Erkrankungen sind die Umwelteinflüsse in der Regel für die Ausbildung des Phänotyps wichtiger als bei monogenen Erkrankungen, bei denen eine einzelne Mutation die Ausprägung der Erkrankung sehr stark beeinflusst [1]. Als Beispiel soll die Ichthyosis vulgaris genannt werden, die durch eine Mutation im Filaggrin-Gen, also monogen verursacht wird. Der Phänotyp ist jeweils im Winter deutlich ausgeprägter als im Sommer, da die trockene Luft durch die Heizperiode die Haut zusätzlich zum Schuppen bringt. Die atopische Dermatitis wird ebenfalls unter anderem durch eine Mutation im Filaggrin-Gen verursacht, doch da es sich um eine polygene Erkrankung handelt, sind auch weitere Gene und nicht primär genetische Faktoren an der Entwicklung des Phänotyps maßgeblich beteiligt. Wasserexposition, Tierkontakt, Pollen- und Nahrungsmittelunverträglichkeiten können bei der atopischen Dermatitis weitere Realisationsfaktoren sein [2].

Genodermatosen sind erblich bedingte Krankheiten der Haut und ihrer Anhangsgebilde, die durch die Mutation eines einzelnen Gens entstehen. Gemäß WHO gibt es etwa 10.000 monogen vererbte Erkrankungen, wobei ca. 9500 autosomal und rund 500 x-chromosomal vererbt werden. Etwa 25 werden y-chromosomal gebunden vererbt, und 60 zeigen eine mitochondriale Heredität. Die Haut ist das Organ, das am häufigsten bei monogenen Erkrankungen mitbeteiligt ist, und über ein Drittel aller monogenen Erkrankungen zeigt eine Hautbeteiligung. Neben der Haut sind bei monogenen Erkrankungen besonders das muskuloskelettale Organ, Nervensystem und Augen mitbetroffen [3].

Die Genodermatosen sind heutzutage gut charakterisiert. Als wichtigste Informationsquelle sei die OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)-Datenbank erwähnt (http://www.ncbi.nlm. nih.gov/omim). Hier werden genetische Krankheiten katalogisiert und, soweit bekannt, den menschlichen Genen zugeordnet. Diese Datenbank basiert auf der Arbeit von Dr. Viktor A. McKusick et al. von der Johns Hopkins University von Baltimore. Sie wird regelmäßig mit den neusten Daten aktualisiert [4]. Jeder Eintrag in OMIM erhält zu seiner Katalogisierung eine Nummer zugeteilt. Diese MIM-Nummer besteht aus 6 Ziffern, wobei die erste Zahl den jeweiligen Erbgang der Erkrankung definiert. Die **Tab. 1** erläutert das Prinzip der MIM-Nummer.

Im Jahr 2008 wurden in OMIM 6016 monogene Erkrankungen aufgelistet, und davon waren 2310 genetisch vollständig aufgeklärt. Bei 1621 war der Erbmodus bekannt, und bei 2084 wurde der Erbmodus vermutet, und der Phänotyp war gut beschrieben. Im Jahr 2011 konnten bereits bei >1000 Krankheiten diagnostische Gentests durchgeführt werden. Genodermatosen stellen eine heterogene Gruppe von Erberkrankungen dar. Sie können in Verhornungsstörungen, Pigmentierungsstörungen, Gefäßbildungsstörungen, Bindegewebserkrankungen, Malignom-assoziierte Syndrome, Epidermolysen, Stoffwechselerkrankungen, fotosensitive Dermatosen, Immunmangelsyndrome und Erkrankungen der Haare und Nägel inklusive Schweißdrüsen und Talgdrüsen eingeteilt werden. Die ersten Zeichen und Symptome können bereits bei der Geburt oder in der frühen Kindheit auftreten oder sich auch erst im Erwachsenenalter bemerkbar machen. Die Genodermatosen verlaufen oft chronisch und können eine lebenslange Therapie notwendig machen. Die Vielzahl der unterschiedlichen Genodermatosen sind in der Regel sehr seltene Erkrankungen, die der nicht spezialisierte Dermatologe meist nicht kennt. Es gibt aber auch häufige Genodermatosen, die der niedergelassene Dermatologe kennen sollte (Tab. 2).

Tab. 1 Erklärung der MIM-Nummern					
Erste Ziffer	MIM-Nummer	Erbgang			
1	100000–199999	Autosomal-dominanter Locus oder Phänotyp, vor dem 15.05.1994 erstellt			
2	200000–299999	Autosomal-rezessiver Locus oder Phänotyp, vor dem 15.05.1994 erstellt			
3	300000-399999	X-chromosomaler Locus oder Phänotyp			
4	400000-499999	Y-chromosomaler Locus oder Phänotyp			
5	500000-599999	Mitochondrialer Locus oder Phänotyp			
6	600000 –	Autosomaler Locus, nach dem 15.05.1994 erstellt			



Abb. 1 ◀ Porokeratose



Abb. 3 ■ Dyskeratosis follicularis Darier



Abb. 5 ◄ Epidermolysis bullosa



Abb. 2 ▲ Ichthyosis vulgaris



Abb. 4 ▲ Neurofibromatosis Recklinghausen

Wie erkennt man **Genodermatosen?**

Zur Diagnose einer Genodermatose führen in erster Linie die klinische Untersuchung sowie die exakte Familienanamnese. Zur Bestätigung der Diagnose werden zum Teil Biopsien, Labor- und genetische Untersuchungen benötigt. Bei der eingehenden klinischen Untersuchung des Patienten sollten insbesondere die Haut und ihre Anhangsgebilde, aber auch die Schleimhäute nach klinischen Merkmalen geprüft werden, denn ein Drittel aller monogenen Erkrankungen zeigt, wie bereits erwähnt, eine Beteiligung des Integuments. Die Familienanamnese kann dazu dienen, den möglichen Vererbungstyp zu erkennen und andere betroffene Familienmitglieder zu identifizieren.

Eine Hautbiopsie bestätigt nicht selten eine klinische Verdachtsdiagnose.

Einzelne Genodermatosen haben typische Laborbegleitstörungen, und bei anderen können genetische Tests durchgeführt werden, falls die unterliegende Mutation bereits beschrieben ist.

Tab. 2 Diagnostik unserer 5 häufigsten Genodermatosen					
	Genodermatosen	Fälle	%		
1	Porokeratose	43	38,0		
2	Ichthyosis vulgaris	23	20,3		
3	Darier-Krankheit	17	15,0		
4	Neurofibromatose Typ 1	12	10,6		
5	Epidermolysis bullosa	9	7,9		
	Total	104	91,8		

Material und Methoden

Wir führten am Universitätsspital Basel, Klinik für Dermatologie, eine epidemiologische Studie durch, um die Häufigkeiten der einzelnen Genodermatosen an unserer Klinik zu bestimmen. Die Studie wurde vom lokalen Ethischen Komitee bewilligt. Als Datenquelle dienten die Diagnoselisten der gesamten ambulanten Konsultationen, die in der dermatologischen Universitätsklinik Basel im Zeitraum von Januar 2002 bis einschließlich Dezember 2008 erfasst wurden. Die Listen wurden in Excel-Tabellen erstellt und enthalten Angaben wie Konsultationsdatum, Geburtsdatum, Diagnose und den dazugehörigen ICD10-Code. In der Studie sind Patienten nicht berücksichtigt worden, bei denen primär keine Diagnose oder kein ICD10-Code vermerkt wurde. Patienten mit ungültigen Codes sowie interne Konsilien wurden ebenfalls ausgeschlossen. Unter den insgesamt 48.354 berücksichtigten Patienten wurde bei 210 Personen eine Genodermatose diagnostiziert. Als Literatur- und Informationsquelle für die Recherchen über die Genodermatosen dienten in erster Linie folgende Internetseiten:

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim,
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed,
- http://www.eurordis.org,
- http://www.orpha.net,
- http://www.genedx.com, emedicine. medscape.com

Resultate

Im Zeitraum zwischen 2002 und 2008 wurden insgesamt 48.354 ambulante Patienten berücksichtigt, davon waren 25.046 Frauen (52%) und 23.308 Männer (48%). Der Anteil der Frauen blieb über die ganze Zeit konstant über dem

Zusammenfassung · Abstract

Hautarzt 2013 · 64:26-31 DOI 10.1007/s00105-012-2409-9 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

P. Itin · D.A. Salgado

Genodermatosen, die der Praktiker kennen muss

Zusammenfassung

Gesundheit oder Krankheit sind das Resultat von genetischer Konstellation und genetischer Veranlagung. Monogene Erkrankungen werden sehr stark durch die Mutation eines einzigen Gens phänotypisch geprägt. Gemäß WHO gibt es etwa 10.000 monogen verursachte Erkrankungen, und bei 1000 ist bereits eine molekulare Gentestung möglich. Genodermatosen im Zeitalter der digitalen Dokumentation sind heute gut charakterisiert, und die wichtigste genetische Datenbank kann über Google mit dem Stichwort "OMIM" aufgerufen werden, welches eine Abkürzung für "Online Mendelian Inheritance of Man" darstellt. Hier werden genetische Krankheiten katalogisiert und, soweit bekannt, den menschlichen Genen zugeordnet. Wir präsentieren unsere eigenen epidemiologischen Daten aus der Dermatologie des Universitätsspitals Basel zu Genodermatosen. Es zeigte sich, dass folgende 5 monogenen Erkrankungen besonders häufig in der Praxis des Dermatologen gesehen werden: Porokeratosen, Ichthyosen, Darier-Krankheit, Neurofibromatosis Recklinghausen und Epidermolysis bullosa. Diese 5 Diagnosen machen 91% der Genodermatosen in der Sprechstunde eines Universitätsspitals aus.

Schlüsselwörter

Genodermatosen · Monogene Erkrankungen · Molekular genetische Diagnostik · Online Mendelian Inheritance of Man · Epidemiologie

Important genodermatoses for the practitioner

Abstract

Health or disease is a result of the genetic constellation and environmental influences. The phenotype of monogenic diseases is highly influenced by one single mutation. According to the WHO more than 10,000 monogenic diseases exist while for 1,000 diseases a molecular genetic test is available. Genodermatoses are well-documented and characterized; the most important data base for the diagnosis is the Online Mendelian Inheritance of Men data base, which can be searched in Google with the keyword "OMIM". Here genetic diseases are categorized and clinically described. We present our own epidemiologic data from the Department of Dermatology, University Hospital Basel, concerning genodermatoses. Our results show that the most common genodermatoses seen in the daily practice are porokeratoses, ichthyoses, Darier disease, neurofibromatosis and epidermolysis bullosa. They account for 91% of all genodermatoses seen in a hospital-based dermatology department of Dermatology.

Keywords

Genodermatoses · Monogenic diseases · Molecular genetic diagnosis · OMIM · **Epidemiology**

Männeranteil. Im untersuchten Zeitraum wurden 50 verschiedene Genodermatosen bei insgesamt 210 Patienten diagnostiziert (Tab. 3). Im Jahr 2006 fanden sich 33 Patienten (15,7%), 2003 waren es 29 Patienten (13,8%), 2004 und 2008 jeweils 26 Patienten (12,3%), 2002 wiederum 25 Patienten (11,9%). Am wenigsten Patienten mit einer Genodermatose stellten sich im Jahr 2005 vor (20 Patienten, 9,5%). Bei der Altersverteilung wurde die Gruppe der 0- bis 20-Jährigen in 3 Subgruppen geteilt. Dabei waren die 11- bis 20-Jährigen mit 11,1% (23 Patienten) am meisten vertreten, gefolgt von den 0- bis 5-Jährigen mit 10,6% (22 Patienten) und den 6- bis 10-Jährigen mit 8,7% (18 Patienten).

Von unseren 210 Patienten war die größte Gruppe jene der 41- bis 60-Jährigen mit 31,4% (66 Patienten), gefolgt von der gesamten Gruppe der 0- bis 20-Jährigen mit 30,5% (63 Patienten). Danach kamen die 21- bis 40-Jährigen mit 19,0% (40 Patienten), die 61- bis 80-Jährigen mit 17,6% (37 Patienten) und schlussendlich die 81- bis 100-Jährigen mit 1,4% (3 Patienten). Die jüngste Patientin war eine Neugeborene mit Bloch-Sulzberger-Syndrom. Die älteste Patientin war 87 Jahre und hatte eine tuberöse Sklerose. In der Geschlechtsverteilung waren 64,8% Frauen (136 Patientinnen) und 35,2% Männer

(74 Patienten). Das Verhältnis Männer zu Frauen betrug also 1:1,8.

Insgesamt wurden 50 verschiedene Diagnosen gestellt, am häufigsten vertreten sind die erblichen Verhornungsstörungen mit 47,6% (100 Patienten). Darunter bilden die Porokeratosen ohne nähere Angabe die größte Diagnosegruppe mit 43,8% (43 Patienten), gefolgt von der Ichthyosis vulgaris mit 22,4% (23 Patienten) und dem Morbus Darier mit 17,3% (17 Patienten). Die nächste große Gruppe beinhaltet Genodermatosen mit Auftreten benigner Tumoren mit 14,5% (30 Patienten). Hier ist die Neurofibromatosis Typ I die häufigste Diagnose mit 40% (12 Patienten). Danach finden sich die erblichen Epidermolysen mit 11,4% (24 Patienten), die erblichen Stoffwechselstörungen mit 6,2% (13 Patienten), die Genodermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren und die sonstigen Genodermatosen mit je 5,2% (11 Patienten), die erblichen Bindegewebserkrankungen mit 4,8% (10 Patienten), die erblichen Pigmentstörungen mit 2,4% (5 Patienten), die erblichen Krankheiten der Haare oder der Nägel mit 1,9% (4 Patienten) und als Letztes die ektodermalen Dysplasien mit 0,9% (2 Patienten).

Die 5 häufigsten **Genodermatosen im Universitätsspital Basel**

Die **Tab. 2** zeigt die 5 Genodermatosen, die am häufigsten im Universitätsspital Basel diagnostiziert wurden. Am meisten vertreten ist die Porokeratose mit 38% (43 Patienten), gefolgt von der Ichthyosis vulgaris mit 20,3% (23 Patienten), dem Morbus Darier mit 15,0% (17 Patienten), der Neurofibromatosis Recklinghausen mit 10,6% (12 Patienten) und zuletzt der Epidermolysis bullosa mit 7,9% (9 Patienten). Alle 5 genannten Genodermatosen werden autosomal-dominant vererbt, wobei in der Gruppe der Epidermolysen auch andere Vererbungswege existieren.

Die 5 häufigsten Genodermatosen machen 91% der in der Praxis zu beurteilenden genetischen Entitäten aus.

liche Verhornungsstörungen 100 47, rbus Darier 17 thyosis congenita, sonstige 11 thyosis vulgaris 23 thyosis, X-chromosomale, rezessive 2 atoma palmare et plantare, hereditäres 11 okeratose 33 okeratosis superficialis disseminata actinica 9 liche Epidermolysen dermolysis bullosa drophicans generalisata gravis Herlitz 11 dermolysis bullosa dystrophica albopapuloidea Pasini dermolysis bullosa dystrophica Hallopeau-Siemens 2 dermolysis bullosa dystrophica delemolysis bullosa dystrophica delemolysis bullosa dystrophica dermolysis bullosa implex 0 dermolysis bullosa, junktionale 1 liche Bindegewebserkrankungen 10 4,8 dis laxa 1 ers-Danlos-Syndrom 2 tale dermale Hypoplasie, Goltz-Gorlin-Syndrom 1 schke-Ollendorff-Syndrom 2 tale dermale Dysplasien 2 0,9 splasie, ektodermale anhidrotisch 1 liche Krankheiten der Haare oder der Nägel 1 liche Findermale anhidrotisch 1 liche Stoffwechselstörungen 1 1 ch-Sulzberger-Syndrom 4 liche Stoffwechselstörungen 1 3 6,2 reditäres angioneurotisches Ödem Quincke 5 robus Fabry, Angiokeratoma corporis diffusum 2 phyria cutanea tarda 1 toporphyria congenita 1 nodermatosen mit Auftreten benigner Tumoren 30 14, ME-Syndrom 2 urrofibromatose Typ 1 12 urrofibromatose, segmentale 2 utzt-Jeghers-Syndrom 2 urrofibromatose, segmentale 2 ttz-Jeghers-Syndrom 2 urrofibromatose, segmentale 2 ttz-Jeghers-Syndrom 2 thelioma aclaficans Malherbe 4 thelioma aclaficans Malherbe 4 thelioma aclaficans Malherbe 4 thelioma adenoides cysticum brooke 1 loia, tuberöse Sklerose	Genodermatosen Genodermatosen	Total	%
iliche Verhomungsstörungen rbus Darier thyosis Congenita, sonstige 1 thyosis Jamelläre 4 thyosis vulgaris 23 thyosis, X-chromosomale, rezessive 2 ratoma palmare et plantare, hereditäres 1 okeratose 43 okeratose 43 okeratose 44 dermolysis bullosa dermolysis bullosa dermolysis bullosa dermolysis bullosa dermolysis bullosa dystrophica albopapuloidea Pasini dermolysis bullosa dystrophica Hallopeau-Siemens 2 dermolysis bullosa dystrophica Hallopeau-Siemens 2 dermolysis bullosa dystrophica 6 dermolysis bullosa dystrophica 7 dermolysis bullosa dystrophica 8 dermolysis bullosa dystrophica 9 dermolysis bullosa, junktionale 1 liche Bindegewebserkrankungen 10 4,8 sis laxa 1 eres-Danlos-Syndrom 2 tale dermale Hypoplasie, Goltz-Gorlin-Syndrom 1 schke-Ollendorff-Syndrom 5 sudoxanthoma elasticum 0 odermale Dysplasien 2 0,9 splasie, ektodermale anhidrotisch 1 splasie, ektodermale anhidrotisch 1 liche Krankheiten der Haare oder der Nägel 1 liche Figmentstörungen 13 6,2 derbirse Stoffwechselstörungen 14 liche Stoffwechselstörungen 15 ch-Sulzberger-Syndrom 16 liche Stoffwechselstörungen 17 derbirse Sangioneurotisches Odem Quincke 17 derbirse Sangioneurotisches Odem Quincke 18 derbirse Syndrom 2 urofibromatose Typ 1 12 urofibromatose, segmentale 12 trat-Jeghers-Syndrom 2 urofibromatose Typ 1 12 urofibromatose, segmentale 12 trat-Jeghers-Syndrom 12 trat-Jeghers-Syndrom 2 urofibromatose Typ 1 1 thelioma calcificans Malherbe 1 thelioma adenoides cysticum brooke 1 loia, tuberöse Sklerose 1 loia, tuberöse Sklerose 1 loialomatose, nävoide, Gorlin-Goltz 4 dermolysis bullosa dystrophica 1 laliomatose, nävoide, Gorlin-Goltz 4 dermolysis bullosa dystrophica 1 laliomatose, nävoide, Gorlin-Goltz 4 dermolysis bullosa dystrophica dermale multiplex 1 dermolysis bullosa dystrophica dermale multip	ienouermatosen		70
rbus Darier thyosis congenita, sonstige thyosis congenita, sonstige 11 thyosis congenita, sonstige 12 thyosis vollaris 23 thyosis, X-chromosomale, rezessive 22 atoma palmare et plantare, hereditäres 11 okeratose 33 okeratose 34 okeratosis superficialis disseminata actinica 9 liche Epidermolysen 24 11, dermolysis bullosa dermolysis bullosa dystrophica albopapuloidea Pasini dermolysis bullosa dystrophica Hallopeau-Siemens 25 dermolysis bullosa dystrophica Hallopeau-Siemens 26 dermolysis bullosa dystrophica dermolysis bullosa simplex 39 dermolysis bullosa simplex 48 dermolysis bullosa simplex 49 dermolysis bullosa, junktionale 11 liche Bindegewebserkrankungen 10 4,8 dis laxa 11 ers-Danlos-Syndrom 22 tale dermale Hypoplasie, Goltz-Gorlin-Syndrom 12 schke-Ollendorff-Syndrom 25 splasie, ektodermale anhidrotisch 11 splasie, ektodermale anhidrotisch 12 splasie, ektodermale hidrotische 13 liche Krankheiten der Haare oder der Nägel 14 liche Pigmentstörungen 13 ch-Sulzberger-Syndrom 4 liche Soffwechselstörungen 13 ch-Sulzberger-Syndrom 4 liche Soffwechselstörungen 13 ch-Sulzberger-Syndrom 25 liche Krankheiten der Haare oder der Nägel 26 liche Krankheiten der Haare oder der Nägel 27 linismus 28 ch-Sulzberger-Syndrom 39 liche Soffwechselstörungen 30 liche Soffwechselstörungen 31 ch-Sulzberger-Syndrom 4 liche Soffwechselstörungen 30 liche Soffwechs	hliche Verhornungsstörungen		47.6
thyosis congenita, sonstige 1 thyosis lamelläre 4 thyosis vulgaris 23 thyosis, X-chromosomale, rezessive 2 tatoma palmare et plantare, hereditäres 1 okeratose 43 okeratosis superficialis disseminata actinica 9 liche Epidermolysen 24 11, dermolysis bullosa dermolysis bullosa atrophicans generalisata gravis Herlitz 1 dermolysis bullosa dystrophica albopapuloidea Pasini 4 dermolysis bullosa dystrophica Hallopeau-Siemens 2 dermolysis bullosa dystrophica Hallopeau-Siemens 2 dermolysis bullosa dystrophica Hallopeau-Siemens 2 dermolysis bullosa simplex 9 dermolysis bullosa, junktionale 1 liche Bindegewebserkrankungen 10 4,8 is laxa 1 ers-Danlos-Syndrom 2 tale dermale Hypoplasie, Goltz-Gorlin-Syndrom 1 schke-Ollendorff-Syndrom 5 cudoxanthoma elasticum 1 odermale Dysplasien 2 0,5 splasie, ektodermale anhidrotisch 1 splasie, ektodermale anhidrotisch 1 splasie, ektodermale hidrotische 1 liche Krankheiten der Haare oder der Nägel 4 1,9 obtrichosis congenita 3 ch-Sulzberger-Syndrom 4 liche Stoffwechselstörungen 5 2,4 sinismus 1 1 ch-Sulzberger-Syndrom 4 liche Stoffwechselstörungen 33 6,2 reditäres angioneurotisches Ödem Quincke 5 ribus Fabry, Angiokeratoma corporis diffusum 2 phyria cutanea tarda 5 topoprhyria congenita 1 1 nodermatosen mit Auftreten benigner Tumoren 30 14, ME-Syndrom 2 urofibromatose, segmentale 2 tutz-Jeghers-Syndrom 2 tutz-Jeghers-Syndrom 2 tutz-Jeghers-Syndrom 2 tutz-Jeghers-Syndrom 1 tutofibromatose, segmentale 2 tutz-Jeghers-Syndrom 2 tutofibromatose, segmentale 3 tutofibromatose Typ 1 tutofibromatose, segmentale 4 tutofibromatose Typ 1 tutofibromatose Systicum brooke 1 loia, tuberöse Sklerose 6 loia, tuberöse Sklerose 6 loia duberse Sklerose 6 loia duberse Sklerose 6 loia duberse Sidon Gorlin-Goltz 4			17,0
thyosis lamelläre 4 thyosis vulgaris 23 thyosis, X-chromosomale, rezessive 2 atoma palmare et plantare, hereditäres 1 okeratose 43 okeratosis superficialis disseminata actinica 9 liche Epidermolysen 24 11, dermolysis bullosa dermolysis bullosa atrophican generalisata gravis Herlitz 1 dermolysis bullosa dystrophica albopapuloidea Pasini 1 dermolysis bullosa dystrophica Hallopeau-Siemens 2 dermolysis bullosa, junktionale 1 liche Bindegewebserkrankungen 10 4,8 is laxa 1 eres-Danlos-Syndrom 2 tale dermale Hypoplasie, Goltz-Gorlin-Syndrom 1 schke-Ollendorff-Syndrom 5 udoxanthoma elasticum 1 odermale Dysplasien 2 0,9 plasie, ektodermale anhidrotisch 1 splasie, ektodermale anhidrotisch 1 splasie, ektodermale hidrotisch 1 liche Krankheiten der Haare oder der Nägel 4 1,9 ootrichosis congenita 3 chothiodystrophie 1 liche Pigmentstörungen 13 6,2 reditäres angioneurotisches Ödem Quincke 5 rbus Fabry, Angiokeratoma corporis diffusum 2 phyria cutanea tarda 5 toporphyria congenita 1 nodermatosen mit Auftreten benigner Tumoren 30 14, ME-Syndrom 2 urofibromatose Typ 1 12 urofibromatose Fyp 1 12 urofibromatose Signther (Steatocystoma multiplex) 1 thelioma calcificans Malherbe 4 thelioma adenoides cysticum brooke 1 loia, tuberöse Sklerose 6 oodermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 5,2 rbus Cowden 1 aliomatose, nävoide, Gorlin-Goltz 4			
hyosis vulgaris hyosis, X-chromosomale, rezessive 2 atoma palmare et plantare, hereditäres 1 okeratose 43 okeratose 43 okeratosis superficialis disseminata actinica 9 liche Epidermolysen 24 11, dermolysis bullosa dermolysis bullosa atrophicans generalisata gravis Herlitz 1 dermolysis bullosa dystrophica albopapuloidea Pasini 1 dermolysis bullosa dystrophica Hallopeau-Siemens 2 dermolysis bullosa dystrophica dermolysis bullosa simplex dermolysis bullosa simplex 9 dermolysis bullosa simplex 9 dermolysis bullosa, junktionale 1 liche Bindegewebserkrankungen 10 4,8 is laxa 1 ers-Danlos-Syndrom 2 ale dermale Hypoplasie, Goltz-Gorlin-Syndrom 1 chke-Ollendorff-Syndrom 2 ale dermale Dysplasien 2 0,5 plasie, ektodermale anhidrotisch 1 plasie, ektodermale anhidrotisch 1 plasie, ektodermale anhidrotisch 1 plasie, ektodermale hidrotische 1 liche Krankheiten der Haare oder der Nägel 4 1,5 otorichosis congenita 1 hothiodystrophie 1 liche Stoffwechselstörungen 13 6,2 editäres angioneurotisches Ödem Quincke 5 rbus Fabry, Angiokeratoma corporis diffusum 2 phyria cutanea tarda 5 topopriyria congenita 1 loudermatosen mit Auftreten benigner Tumoren 30 14, ME-Syndrom 2 urofibromatose, segmentale 12 tz-Jeghers-Syndrom 2 urofibromatose, segmentale 2 tz-Jeghers-Syndrom 2 urofibromatose, segmentale 12 tz-Jeghers-Syndrom 2 urofibromatose, segmentale 12 tz-Jeghers-Syndrom 2 urofibromatose, segmentale 12 tz-Jeghers-Syndrom 2 urofibromatose Typ 1 1 tchelioma calcificans Malherbe 4 thelioma calcificans Malherbe 4 thelioma adenoides cysticum brooke 1 oia, tuberöse Sklerose 6 oodermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 5,2 thelioma calcificans Malherbe 1			
thyosis, X-chromosomale, rezessive atoma palmare et plantare, hereditäres atoma palmare et plantare, hereditäres atokeratose dokeratose dokeratosis superficialis disseminata actinica geliche Epidermolysen dermolysis bullosa dermolysis bullosa atrophicans generalisata gravis Herlitz dermolysis bullosa dystrophica albopapuloidea Pasini dermolysis bullosa dystrophica Hallopeau-Siemens dermolysis bullosa dystrophica dermolysis bullosa dystrophica dermolysis bullosa simplex dermolysis bullosa simplex gelichermolysis bullosa, junktionale dermolysis bullosa, junktionale liche Bindegewebserkrankungen 10 4,8 is laxa 1 ers-Danlos-Syndrom 2 cale dermale Hypoplasie, Goltz-Gorlin-Syndrom 5 cudoxanthoma elasticum 11 codermale Dysplasien 2 0,5 splasie, ektodermale anhidrotisch 1 splasie, ektodermale anhidrotisch 1 liche Krankheiten der Haare oder der Nägel potrichosis congenita 3 chothiodystrophie 1 liche Pigmentstörungen 15 ch-Sulzberger-Syndrom 4 liche Stoffwechselstörungen 17 der Stoffwechselstörungen 18 der Stoffwechselstörungen 19 der ditäres angioneurotisches Ödem Quincke 19 der bundermatosen mit Auftreten benigner Tumoren 2 urofibromatose, segmentale 2 urofibromatose, segmentale 2 urofibromatose, segmentale 4 thelioma calcificans Malherbe 4 thelioma calcificans Malherbe 4 thelioma adenoides cysticum brooke 1 loia, tuberöse Sklerose 6 nodermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 5,2 and in the stoffwechsel Sklerose 6 nodermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 the stoffwences on a success of the	•		
atoma palmare et plantare, hereditäres okeratose 43 okeratose 43 okeratosis superficialis disseminata actinica 9 liche Epidermolysen 24 11, dermolysis bullosa dermolysis bullosa atrophicans generalisata gravis Herlitz dermolysis bullosa dystrophica albopapuloidea Pasini dermolysis bullosa dystrophica Hallopeau-Siemens 2 dermolysis bullosa dystrophica dermolysis bullosa dystrophica dermolysis bullosa dystrophica dermolysis bullosa dystrophica dermolysis bullosa, junktionale 1 liche Bindegewebserkrankungen 10 4,8 disi laxa 1 eres-Danlos-Syndrom 2 tale dermale Hypoplasie, Goltz-Gorlin-Syndrom 1 schke-Ollendorff-Syndrom 5 cudoxanthoma elasticum 1 odermale Dysplasien 2 0,5 splasie, ektodermale anhidrotisch 1 liche Krankheiten der Haare oder der Nägel 4 1,5 potrichosis congenita 3 chothiodystrophie 1 liche Stoffwechselstörungen 3 inismus 1 ch-Sulzberger-Syndrom 4 liche Stoffwechselstörungen 30 14, ME-Syndrom 2 urofibromatose Typ 1 12 urofibromatose mit Auftreten benigner Tumoren 30 14, ME-Syndrom 2 urofibromatose Syndrom 2 urofibromatose, segmentale 2 1 2 12 12 12 12 12 12 12 13 14 15 15 15 15 15 16 16 16 16 16 16 16 16 16 16 16 16 16	· · · · · ·		
okeratose 43 okeratosis superficialis disseminata actinica 9 liche Epidermolysen 24 11, dermolysis bullosa 4 dermolysis bullosa atrophicans generalisata gravis Herlitz 1 dermolysis bullosa dystrophica albopapuloidea Pasini 1 dermolysis bullosa dystrophica Hallopeau-Siemens 2 dermolysis bullosa dystrophica Hallopeau-Siemens 2 dermolysis bullosa simplex 9 dermolysis bullosa, junktionale 1 liche Bindegewebserkrankungen 10 4,8 is laxa 1 ers-Danlos-Syndrom 2 sache dermale Hypoplasie, Goltz-Gorlin-Syndrom 1 schke-Ollendorff-Syndrom 5 sudoxanthoma elasticum 1 odermale Dysplasien 2 0,5 splasie, ektodermale anhidrotisch 1 splasie, ektodermale hidrotische 1 liche Krankheiten der Haare oder der Nägel 4 1,5 obotrichosis congenita 3 ch-Sulzberger-Syndrom 4 liche Stoffwechselstörungen 13 6,2 reditäres angioneurotisches Ödem Quincke 5 ribus Fabry, Angiokeratoma corporis diffusum 2 phyria cutanea tarda 5 totoporphyria congenita 1 nodermatosen mit Auftreten benigner Tumoren 2 urofibromatose Typ 1 12 urofibromatose, segmentale 1 urofibromatose, segmentale 2 utz-Jeghers-Syndrom 2 thelioma adenoides cysticum brooke 1 loia, tuberöse Sklerose 6 nodermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 5,2 rbus Cowden 1 lailiomatose, nävoide, Gorlin-Goltz 4			
okeratosis superficialis disseminata actinica Societa Epidermolysen 24 11, dermolysis bullosa dermolysis bullosa dystrophicans generalisata gravis Herlitz 1 dermolysis bullosa dystrophica albopapuloidea Pasini 1 dermolysis bullosa dystrophica Hallopeau-Siemens 2 dermolysis bullosa dystrophica dermolysis bullosa dystrophica dermolysis bullosa simplex 9 dermolysis bullosa, junktionale 1 liche Bindegewebserkrankungen 10 4,8 dis laxa 1 ers-Danlos-Syndrom 2 cale dermale Hypoplasie, Goltz-Gorlin-Syndrom 1 schke-Ollendorff-Syndrom 5 cale dermale Hypoplasie, Goltz-Gorlin-Syndrom 1 schke-Ollendorff-Syndrom 2 0,5 splasie, ektodermale anhidrotisch 1 splasie, ektodermale anhidrotisch 1 splasie, ektodermale hidrotische 1 liche Krankheiten der Haare oder der Nägel 4 1,9 potrichosis congenita 3 ch-Sulzberger-Syndrom 4 liche Pigmentstörungen 5 2,4 inisimus 1 ch-Sulzberger-Syndrom 4 liche Stoffwechselstörungen 13 6,2 reditäres angioneurotisches Ödem Quincke 5	·		
dermolysis bullosa dermolysis bullosa atrophicans generalisata gravis Herlitz dermolysis bullosa dystrophica albopapuloidea Pasini dermolysis bullosa dystrophica albopapuloidea Pasini dermolysis bullosa dystrophica delbopapuloidea Pasini dermolysis bullosa dystrophica dermolysis bullosa dystrophica dermolysis bullosa simplex dermolysis bullosa, junktionale 1 diche Bindegewebserkrankungen 10 4,8 dis laxa 1 ders-Danlos-Syndrom 2 dale dermale Hypoplasie, Goltz-Gorlin-Syndrom 1 diche Gurale Hypoplasie, Goltz-Gorlin-Syndrom 5 dis laxa 1 ders-Danlos-Syndrom 1 diche Gurale Hypoplasie, Goltz-Gorlin-Syndrom 1 diche Collendorff-Syndrom 5 dis laxa 1 ders-Danlos-Syndrom 1 diche Displasien 2 displasie, ektodermale anhidrotisch 1 displasie, ektodermale anhidrotisch 1 diche Krankheiten der Haare oder der Nägel 4 1,9 displasie, ektodermale hidrotische 1 diche Krankheiten der Haare oder der Nägel 4 1,9 displasie, ektodermale hidrotische 1 diche Pigmentstörungen 5 2,4 displasie, ektoderselstörungen 1 diche Stoffwechselstörungen 2 dicher di			
dermolysis bullosa dermolysis bullosa atrophicans generalisata gravis Herlitz 1 dermolysis bullosa dystrophica albopapuloidea Pasini 1 dermolysis bullosa dystrophica Hallopeau-Siemens 2 dermolysis bullosa dystrophica 6 dermolysis bullosa simplex 9 dermolysis bullosa, junktionale 1 liche Bindegewebserkrankungen 10 4,8 isia laxa 1 ers-Danlos-Syndrom 2 scale dermale Hypoplasie, Goltz-Gorlin-Syndrom 1 schke-Ollendorff-Syndrom 5 sudoxanthoma elasticum 1 odermale Dysplasien 2 0,9 splasie, ektodermale anhidrotisch 1 splasie, ektodermale hidrotische 1 liche Krankheiten der Haare oder der Nägel 4 1,9 sortichosis congenita 3 chothiodystrophie 1 liche Pigmentstörungen 5 2,4 iinismus 1 ch-Sulzberger-Syndrom 4 liche Stoffwechselstörungen 13 6,2 reditäres angioneurotisches Ödem Quincke 5 rrbus Fabry, Angiokeratoma corporis diffusum 2 phyria cutanea tarda 5 reditäres angioneurotisches Ödem Quincke 5 rrbus Fabry, Angiokeratoma corporis diffusum 2 phyria cutanea tarda 5 reditäres angioneurotisches Ödem Quincke 5 rrbus Fabry, Angiokeratoma corporis diffusum 2 phyria cutanea tarda 5 reditäres angioneurotisches Ödem Quincke 5 rrbus Fabry, Angiokeratoma corporis diffusum 2 phyria congenita 1 nodermatosen mit Auftreten benigner Tumoren 30 14, ME-Syndrom 2 urofibromatose Typ 1 12 urofibromatose, segmentale 2 urofibromatose, segmentale 2 urofibromatose Sklerose 6 nodermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 5,2 rrbus Cowden 1 lialiomatose, nävoide, Gorlin-Goltz 4			11,4
dermolysis bullosa atrophicans generalisata gravis Herlitz dermolysis bullosa dystrophica albopapuloidea Pasini dermolysis bullosa dystrophica Hallopeau-Siemens dermolysis bullosa dystrophica dermolysis bullosa simplex dermolysis bullosa, junktionale dermolysis bullosa, junktionale dermolysis bullosa, junktionale diche Bindegewebserkrankungen is laxa 1 ers-Danlos-Syndrom 2 tale dermale Hypoplasie, Goltz-Gorlin-Syndrom 1 tochke-Ollendorff-Syndrom 5 udoxanthoma elasticum 1 codermale Dysplasien 2 0,9 splasie, ektodermale anhidrotisch 1 splasie, ektodermale hidrotische 1 diche Krankheiten der Haare oder der Nägel 4 totrichosis congenita 3 chothiodystrophie 1 diche Pigmentstörungen 5 2,4 inismus ch-Sulzberger-Syndrom 4 diche Stoffwechselstörungen 13 6,2 editäres angioneurotisches Ödem Quincke 5 rrbus Fabry, Angiokeratoma corporis diffusum 2 phyria cutanea tarda 5 toporphyria congenita 1 codermatosen mit Auftreten benigner Tumoren 30 14, ME-Syndrom 2 urofibromatose, segmentale 12 urofibromatose, segmentale 12 urofibromatose, segmentale 12 trz-leghers-Syndrom 2 thelioma calcificans Malherbe 4 thelioma adenoides cysticum brooke 1 loia, tuberöse Sklerose 6 codermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 5,2 allemontose distribusional particumoren 11 5,2 allemontose, nävoide, Gorlin-Goltz 4			11,1
dermolysis bullosa dystrophica albopapuloidea Pasini dermolysis bullosa dystrophica Hallopeau-Siemens 2 dermolysis bullosa dystrophica 6 dermolysis bullosa simplex 9 dermolysis bullosa, junktionale 1 liche Bindegewebserkrankungen 10 4,8 ders-Danlos-Syndrom 2 dermale Hypoplasie, Goltz-Gorlin-Syndrom 1 deschke-Ollendorff-Syndrom 5 deschke-Ollendorff-Syndrom 5 deschke-Ollendorff-Syndrom 5 deschke-Ollendorff-Syndrom 5 deschke-Ollendorff-Syndrom 5 deschke-Ollendorff-Syndrom 5 deschke-Ollendorff-Syndrom 6 deschke-Ollendorff-Syndrom 7 deschke-Ollendorff-Syndrom 8 deschke-Ollendorff-Syndrom 9 deschke-Ollendorff-Syndrom 9 deschke-Ollendorff-Syndrom 9 deschke-Ollendorff-Syndrom 1 deschke-Syndrom	-		
dermolysis bullosa dystrophica Hallopeau-Siemens dermolysis bullosa dystrophica dermolysis bullosa simplex dermolysis bullosa simplex dermolysis bullosa, junktionale liche Bindegewebserkrankungen 10 4,8 dis laxa 1 ers-Danlos-Syndrom 2 cale dermale Hypoplasie, Goltz-Gorlin-Syndrom 1 schke-Ollendorff-Syndrom 5 cudoxanthoma elasticum 1 odermale Dysplasien 2 0,9 splasie, ektodermale anhidrotisch 1 liche Krankheiten der Haare oder der Nägel 1 diche Krankheiten der Haare oder der Nägel 1 diche Pigmentstörungen 1 diche Pigmentstörungen 1 diche Stoffwechselstörungen 1 dereditäres angioneurotisches Ödem Quincke 1 diche Stoffwechselstörungen 2 drophyria cutanea tarda 1 droporphyria congenita 1 droporph			
dermolysis bullosa dystrophica dermolysis bullosa simplex dermolysis bullosa, junktionale liche Bindegewebserkrankungen 10 4,8 tis laxa 1 1 ers-Danlos-Syndrom 2 2 tale dermale Hypoplasie, Goltz-Gorlin-Syndrom 3 5 tudoxanthoma elasticum 4 1 diche Findegewebserkrankungen 5 5 tudoxanthoma elasticum 6 1 dodermale Dysplasien 7 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9			
dermolysis bullosa simplex dermolysis bullosa, junktionale liche Bindegewebserkrankungen tis laxa 1 ers-Danlos-Syndrom 2 sale dermale Hypoplasie, Goltz-Gorlin-Syndrom 5 schke-Ollendorff-Syndrom 5 schke-Ollendorff-Syndrom 6 schke-Ollendorff-Syndrom 7 splasie, ektodermale anhidrotisch 7 splasie, ektodermale hidrotische 8 splasie, ektodermale hidrotische 1 liche Krankheiten der Haare oder der Nägel 8 schothiodystrophie 1 liche Pigmentstörungen 1 sinismus 1 sch-Sulzberger-Syndrom 4 liche Stoffwechselstörungen 13 6,2 reditäres angioneurotisches Ödem Quincke 1 stropphyria cutanea tarda 1 stroporphyria congenita			
dermolysis bullosa, junktionale liche Bindegewebserkrankungen tis laxa 1 ers-Danlos-Syndrom sale dermale Hypoplasie, Goltz-Gorlin-Syndrom schke-Ollendorff-Syndrom schke-Ollendorff-Syndrom schke-Ollendorff-Syndrom splasie, ektodermale anhidrotisch splasie, ektodermale hidrotische splasie, ektodermale hidrotische liche Krankheiten der Haare oder der Nägel schothiodystrophie liche Pigmentstörungen schothiodystrophie liche Stoffwechselstörungen splasie, angioneurotisches Ödem Quincke splasie, ektodermale angioneurotisches Splasie, angioneurotis			
liche Bindegewebserkrankungen 10 4,8 is laxa 1 ers-Danlos-Syndrom 2 cale dermale Hypoplasie, Goltz-Gorlin-Syndrom 1 schke-Ollendorff-Syndrom 5 mudoxanthoma elasticum 1 codermale Dysplasien 2 0,9 splasie, ektodermale anhidrotisch 1 liche Krankheiten der Haare oder der Nägel 2 chothiodystrophie 1 liche Pigmentstörungen 3 ch-Sulzberger-Syndrom 4 liche Stoffwechselstörungen 4 liche Stoffwechselstörungen 4 liche Stoffwechselstörungen 5 reditäres angioneurotisches Ödem Quincke 7 rebus Fabry, Angiokeratoma corporis diffusum 2 phyria cutanea tarda 5 rodermatosen mit Auftreten benigner Tumoren 30 14, ME-Syndrom 2 urofibromatose, segmentale 3 utz-Jeghers-Syndrom 2 utrofibromatose, segmentale 4 utz-Jeghers-Syndrom 2 buttelioma calcificans Malherbe 4 thelioma adenoides cysticum brooke 1 loia, tuberöse Sklerose 6 nodermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 5,2 rbus Cowden 1 lailiomatose, nävoide, Gorlin-Goltz 4			
tis laxa 1 ers-Danlos-Syndrom 2 scale dermale Hypoplasie, Goltz-Gorlin-Syndrom 1 schke-Ollendorff-Syndrom 5 schke-Ollendorff-Syndrom 5 schke-Ollendorff-Syndrom 5 schke-Ollendorff-Syndrom 1 schke-Ollendorff-Syndrom 5 schke-Ollendorff-Syndrom 1 scheolite State			1 2
ers-Danlos-Syndrom cale dermale Hypoplasie, Goltz-Gorlin-Syndrom schke-Ollendorff-Syndrom schke-Ollendorff-Syndrom schke-Ollendorff-Syndrom schke-Ollendorff-Syndrom schke-Ollendorff-Syndrom schoollendorff-Syndrom splasie, ektodermale anhidrotisch splasie, ektodermale hidrotische liche Krankheiten der Haare oder der Nägel schothiodystrophie liche Pigmentstörungen sinismus ch-Sulzberger-Syndrom diche Stoffwechselstörungen reditäres angioneurotisches Ödem Quincke rbus Fabry, Angiokeratoma corporis diffusum phyria cutanea tarda stoporphyria congenita nodermatosen mit Auftreten benigner Tumoren ME-Syndrom urofibromatose Typ 1 urofibromatose, segmentale utz-Jeghers-Syndrom 2 utz-Jeghers-Syndrom 1 thelioma calcificans Malherbe 4 thelioma adenoides cysticum brooke 1 loia, tuberöse Sklerose 6 nodermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 5,2 utroscowden 1 aliomatose, nävoide, Gorlin-Goltz	<u> </u>		4,0
tale dermale Hypoplasie, Goltz-Gorlin-Syndrom schke-Ollendorff-Syndrom schke-Ollendorff-Syndrom schdoxanthoma elasticum odermale Dysplasien splasie, ektodermale anhidrotisch splasie, ektodermale hidrotische liche Krankheiten der Haare oder der Nägel optrichosis congenita schothiodystrophie 1 liche Pigmentstörungen sinismus ch-Sulzberger-Syndrom 4 liche Stoffwechselstörungen reditäres angioneurotisches Ödem Quincke rbus Fabry, Angiokeratoma corporis diffusum phyria cutanea tarda stoporphyria congenita 1 nodermatosen mit Auftreten benigner Tumoren 30 14, ME-Syndrom 2 urofibromatose Typ 1 12 urofibromatose, segmentale utz-Jeghers-Syndrom 2 utz-Jeghers-Syndrom 1 1 5,2 utz-Jeghers-Syndrom 2 utz-Jeghers-Syndrom 1 thelioma calcificans Malherbe 4 thelioma adenoides cysticum brooke 1 loia, tuberöse Sklerose nodermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 5,2 utrobs Cowden 1 saliomatose, nävoide, Gorlin-Goltz			
schke-Ollendorff-Syndrom sudoxanthoma elasticum odermale Dysplasien splasie, ektodermale anhidrotisch splasie, ektodermale hidrotische liche Krankheiten der Haare oder der Nägel potrichosis congenita schothiodystrophie liche Pigmentstörungen sinismus ch-Sulzberger-Syndrom liche Stoffwechselstörungen splasie, angioneurotisches Ödem Quincke surbus Fabry, Angiokeratoma corporis diffusum surophyria cutanea tarda stoporphyria congenita surophyria cong			
reudoxanthoma elasticum odermale Dysplasien splasie, ektodermale anhidrotisch splasie, ektodermale hidrotische liche Krankheiten der Haare oder der Nägel potrichosis congenita schothiodystrophie liche Pigmentstörungen sinismus ch-Sulzberger-Syndrom diche Stoffwechselstörungen seditäres angioneurotisches Ödem Quincke surbus Fabry, Angiokeratoma corporis diffusum phyria cutanea tarda stoporphyria congenita nodermatosen mit Auftreten benigner Tumoren modermatosen segmentale utz-Jeghers-Syndrom 2 sutz-Jeghers-Syndrom 1 sutz-Jeghers-Syndrom 2 sutz-Jeghers-Syndrom 2 sutz-Jeghers-Syndrom 2 sutz-Jeghers-Syndrom 1 sutz-Jeghers-Syndrom 2 sutz-Jeghers-Syndrom 2 sutz-Jeghers-Syndrom 1 sutz-Jeghers-Syndrom 2 sutz-Jeghers-Syndrom 1 sutz-Jeghers-Syndrom 2 sutz-Jeghers-Syndrom 1 sutz-Jeghers-Syndrom 2 sutz-Jeghers-Syndrom 1 sutz-Jeghers-Syndrom 2 sutz-Jeghers-Syndrom 2 sutz-Jeghers-Syndrom 2 sutz-Jeghers-Syndrom 1 sutz-Jeghers-Syndrom 2 sutz-Jeghers-Syndrom 2 sutz-Jeghers-Syndrom 2 sutz-Jeghers-Syndrom 2 sutz-Jeghers-Syndrom 3 suts-Syndrom 4 sutz-Jeghers-Syndrom 2 sutz-Jeghers-Syndrom 3 suts-Syndrom 3 suts-Syndrom 4 sutz-Syndrom 4 sutz-Syndrom 4 sutz-Syndrom 5 suts-Syndrom 4 sutz-S			
odermale Dysplasien 2 0,9 splasie, ektodermale anhidrotisch 1 splasie, ektodermale hidrotische 1 liche Krankheiten der Haare oder der Nägel 4 1,9 potrichosis congenita 3 chothiodystrophie 1 liche Pigmentstörungen 5 2,4 sinismus 1 1 ch-Sulzberger-Syndrom 4 4 liche Stoffwechselstörungen 13 6,2 reditäres angioneurotisches Ödem Quincke 5 rrbus Fabry, Angiokeratoma corporis diffusum 2 rephyria cutanea tarda 5 rtoporphyria congenita 1 1 rodermatosen mit Auftreten benigner Tumoren 30 14, ME-Syndrom 2 2 urofibromatose, segmentale 2 2 rtz-Jeghers-Syndrom 2 2 rocystomatosis Günther (Steatocystoma multiplex) 1 1 thelioma calcificans Malherbe 4 4 thelioma adenoides cysticum brooke 1 1 loia, tuberöse Sklerose 6 rodermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 5,2 rrbus Cowden 1 1 saliomatose, nävoide, Gorlin-Goltz 4	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		
splasie, ektodermale anhidrotisch splasie, ektodermale hidrotische hi			0.0
plasie, ektodermale hidrotische liche Krankheiten der Haare oder der Nägel 4 1,9 botrichosis congenita 3 hothiodystrophie 1 liche Pigmentstörungen 5 2,4 inismus 1 ch-Sulzberger-Syndrom 4 liche Stoffwechselstörungen 6 iditäres angioneurotisches Ödem Quincke 7 brus Fabry, Angiokeratoma corporis diffusum 2 phyria cutanea tarda 5 toporphyria congenita 1 lodermatosen mit Auftreten benigner Tumoren 30 14, ME-Syndrom 2 urofibromatose, segmentale 1 tz-Jeghers-Syndrom 2 locystomatosis Günther (Steatocystoma multiplex) 1 chelioma calcificans Malherbe 1 chelioma adenoides cysticum brooke 1 loia, tuberöse Sklerose 1 loiantose, nävoide, Gorlin-Goltz 4 lootrichosis congenita 1 loodermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 1 5,2 rbus Cowden 1 laliomatose, nävoide, Gorlin-Goltz 4	• •		0,9
iniche Krankheiten der Haare oder der Nägel potrichosis congenita a hothiodystrophie 1 liche Pigmentstörungen inismus ch-Sulzberger-Syndrom diche Stoffwechselstörungen inismus 1 ch-Sulzberger-Syndrom liche Stoffwechselstörungen inism and angioneurotisches Ödem Quincke rbus Fabry, Angiokeratoma corporis diffusum phyria cutanea tarda toporphyria congenita todermatosen mit Auftreten benigner Tumoren inodermatosen mit Auftreten benigner Tumoren inodermatose Typ 1 turofibromatose, segmentale intz-Jeghers-Syndrom cocystomatosis Günther (Steatocystoma multiplex) thelioma calcificans Malherbe thelioma adenoides cysticum brooke indiche Krankheiten der Nägel 1 st. 2 1,9 2,4 1,9 1,9 1,9 1,9 1,9 1,9 1,9 1			
botrichosis congenita hothiodystrophie liche Pigmentstörungen sinismus tch-Sulzberger-Syndrom diche Stoffwechselstörungen liche Stoffwechselst			1.0
hothiodystrophie 1 liche Pigmentstörungen 5 2,4 inismus 1 ch-Sulzberger-Syndrom 4 liche Stoffwechselstörungen 13 6,2 editäres angioneurotisches Ödem Quincke 5 rbus Fabry, Angiokeratoma corporis diffusum 2 phyria cutanea tarda 5 toporphyria congenita 1 nodermatosen mit Auftreten benigner Tumoren 30 14, ME-Syndrom 2 urofibromatose Typ 1 12 urofibromatose, segmentale 2 ntz-Jeghers-Syndrom 2 nocystomatosis Günther (Steatocystoma multiplex) 1 thelioma calcificans Malherbe 4 thelioma adenoides cysticum brooke 1 loia, tuberöse Sklerose 6 nodermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 5,2 rbus Cowden 1 alliomatose, nävoide, Gorlin-Goltz 4	-		1,9
liche Pigmentstörungen 5 2,4 sinismus 1 ch-Sulzberger-Syndrom 4 liche Stoffwechselstörungen 13 6,2 reditäres angioneurotisches Ödem Quincke 5 rrbus Fabry, Angiokeratoma corporis diffusum 2 rphyria cutanea tarda 5 rtoporphyria congenita 1 modermatosen mit Auftreten benigner Tumoren 30 14, ME-Syndrom 2 urofibromatose Typ 1 12 urofibromatose, segmentale 2 utz-Jeghers-Syndrom 2 pocystomatosis Günther (Steatocystoma multiplex) 1 thelioma calcificans Malherbe 4 thelioma adenoides cysticum brooke 1 loia, tuberöse Sklerose 6 modermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 5,2 orbus Cowden 1 saliomatose, nävoide, Gorlin-Goltz 4			
ininismus Inch-Sulzberger-Syndrom Inch-Sulzberger-Syndrom Inche Stoffwechselstörungen	• •		
ch-Sulzberger-Syndrom diche Stoffwechselstörungen reditäres angioneurotisches Ödem Quincke rbus Fabry, Angiokeratoma corporis diffusum phyria cutanea tarda stoporphyria congenita nodermatosen mit Auftreten benigner Tumoren ME-Syndrom urofibromatose Typ 1 12 urofibromatose, segmentale ptz-Jeghers-Syndrom 2 utz-Jeghers-Syndrom 1 thelioma calcificans Malherbe 4 thelioma adenoides cysticum brooke 1 loia, tuberöse Sklerose nodermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 5,2 urbus Cowden 1 saliomatose, nävoide, Gorlin-Goltz			2,4
liche Stoffwechselstörungen reditäres angioneurotisches Ödem Quincke reditäres angioneurotisches Ödem Quincke rbus Fabry, Angiokeratoma corporis diffusum 2 rphyria cutanea tarda 5 rtoporphyria congenita 1 rodermatosen mit Auftreten benigner Tumoren 30 14, ME-Syndrom 2 urofibromatose Typ 1 12 urofibromatose, segmentale 2 rtz-Jeghers-Syndrom 2 rocystomatosis Günther (Steatocystoma multiplex) 1 thelioma calcificans Malherbe 4 thelioma adenoides cysticum brooke 1 loia, tuberöse Sklerose 1 rodermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 5,2 rbus Cowden 1 saliomatose, nävoide, Gorlin-Goltz 4		1	
reditäres angioneurotisches Ödem Quincke rbus Fabry, Angiokeratoma corporis diffusum 2 rphyria cutanea tarda 5 stoporphyria congenita 1 nodermatosen mit Auftreten benigner Tumoren 30 14, ME-Syndrom 2 urofibromatose Typ 1 12 urofibromatose, segmentale 2 utz-Jeghers-Syndrom 2 cocystomatosis Günther (Steatocystoma multiplex) 1 thelioma calcificans Malherbe 4 thelioma adenoides cysticum brooke 1 loia, tuberöse Sklerose 6 nodermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 5,2 urbus Cowden 1 saliomatose, nävoide, Gorlin-Goltz 4		4	(3
rbus Fabry, Angiokeratoma corporis diffusum 2 rphyria cutanea tarda 5 rtoporphyria congenita 1 rodermatosen mit Auftreten benigner Tumoren 30 14, ME-Syndrom 2 urofibromatose Typ 1 12 urofibromatose, segmentale 2 rtz-Jeghers-Syndrom 2 cocystomatosis Günther (Steatocystoma multiplex) 1 thelioma calcificans Malherbe 4 thelioma adenoides cysticum brooke 1 loia, tuberöse Sklerose 6 rodermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 5,2 orbus Cowden 1 saliomatose, nävoide, Gorlin-Goltz 4	-		6,2
phyria cutanea tarda 5 toporphyria congenita 1 modermatosen mit Auftreten benigner Tumoren 30 14, ME-Syndrom 2 urofibromatose Typ 1 12 urofibromatose, segmentale 2 utz-Jeghers-Syndrom 2 pocystomatosis Günther (Steatocystoma multiplex) 1 thelioma calcificans Malherbe 4 thelioma adenoides cysticum brooke 1 loia, tuberöse Sklerose 6 modermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 5,2 rbus Cowden 1 saliomatose, nävoide, Gorlin-Goltz 4			
toporphyria congenita 1 nodermatosen mit Auftreten benigner Tumoren 30 14, ME-Syndrom 2 urofibromatose Typ 1 12 urofibromatose, segmentale 2 ntz-Jeghers-Syndrom 2 oocystomatosis Günther (Steatocystoma multiplex) 1 thelioma calcificans Malherbe 4 thelioma adenoides cysticum brooke 1 loia, tuberöse Sklerose 6 nodermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 5,2 rbus Cowden 1 aliomatose, nävoide, Gorlin-Goltz 4			
ME-Syndrom 2 urofibromatose Typ 1 12 urofibromatose, segmentale 2 utz-Jeghers-Syndrom 2 urofibromatosis Günther (Steatocystoma multiplex) 1 thelioma calcificans Malherbe 4 thelioma adenoides cysticum brooke 1 loia, tuberöse Sklerose 6 uodermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 5,2 urofibromatose, nävoide, Gorlin-Goltz 4			
ME-Syndrom 2 urofibromatose Typ 1 12 urofibromatose, segmentale 2 utz-Jeghers-Syndrom 2 cocystomatosis Günther (Steatocystoma multiplex) 1 thelioma calcificans Malherbe 4 thelioma adenoides cysticum brooke 1 loia, tuberöse Sklerose 6 nodermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 5,2 urbus Cowden 1 saliomatose, nävoide, Gorlin-Goltz 4			112
urofibromatose Typ 1 12 urofibromatose, segmentale 2 utz-Jeghers-Syndrom 2 pocystomatosis Günther (Steatocystoma multiplex) 1 thelioma calcificans Malherbe 4 thelioma adenoides cysticum brooke 1 loia, tuberöse Sklerose 6 nodermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 5,2 urbus Cowden 1 saliomatose, nävoide, Gorlin-Goltz 4	-		14,3
urofibromatose, segmentale 2 utz-Jeghers-Syndrom 2 pocystomatosis Günther (Steatocystoma multiplex) 1 thelioma calcificans Malherbe 4 thelioma adenoides cysticum brooke 1 loia, tuberöse Sklerose 6 modermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 5,2 urbus Cowden 1 saliomatose, nävoide, Gorlin-Goltz 4	•		
tz-Jeghers-Syndrom 2 bocystomatosis Günther (Steatocystoma multiplex) 1 thelioma calcificans Malherbe 4 thelioma adenoides cysticum brooke 1 loia, tuberöse Sklerose 6 bodermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 5,2 bribus Cowden 1 saliomatose, nävoide, Gorlin-Goltz 4			
bocystomatosis Günther (Steatocystoma multiplex) thelioma calcificans Malherbe 4 thelioma adenoides cysticum brooke 1 loia, tuberöse Sklerose 6 nodermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 5,2 rbus Cowden 1 saliomatose, nävoide, Gorlin-Goltz 4			
thelioma calcificans Malherbe 4 thelioma adenoides cysticum brooke 1 loia, tuberöse Sklerose 6 nodermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 5,2 rbus Cowden 1 saliomatose, nävoide, Gorlin-Goltz 4			
thelioma adenoides cysticum brooke 1 loia, tuberöse Sklerose 6 nodermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 5,2 rbus Cowden 1 aliomatose, nävoide, Gorlin-Goltz 4			
loia, tuberöse Sklerose 6 nodermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 5,2 rbus Cowden 1 saliomatose, nävoide, Gorlin-Goltz 4			
nodermatosen mit obligatem Auftreten maligner Tumoren 11 5,2 rbus Cowden 1 saliomatose, nävoide, Gorlin-Goltz 4			
rbus Cowden 1 aliomatose, nävoide, Gorlin-Goltz 4			
saliomatose, nävoide, Gorlin-Goltz 4			5,2
dermodysplasia verruciformis Lewandowsky-Lutz 2			
	dermodysplasia verruciformis Lewandowsky-Lutz	2	

Tab. 3 Häufigkeitsverteilung der im Universitätsspital Basel diagnostizierten Genodermatosen (Fortsetzung)					
Genodermatosen	Total	%			
Xeroderma pigmentosum	4				
Sonstige Genodermatosen	11	5,2			
Cockayne-Syndrom	1				
Muckle-Wells-Syndrom	2				
Rothmund-Thomson-Syndrom	1				
Werner-Syndrom	1				
Progerie	1				
Melkersson-Rosenthal-Syndrom	2				
Klippel-Trénaunay-Syndrom	2				
BK-Mole-Syndrom	1				

Porokeratose

Die Diagnose der Porokeratosis erfolgt klinisch und histologisch (Abb. 1). Es handelt sich um runde bis ovale, erythematöse Plaques mit einem scharfen hyperkeratotischen Randwall, die in jedem Alter neu auftreten können. In der disseminierten Form bevorzugen sie die Handrücken, Unterarmstreckseiten, Unterschenkel und Gesicht ohne Schleimhautbeteiligung. In der Histologie ist die kornoide Lamelle pathognomisch für alle Porokeratosisformen. Die kornoide Lamelle besteht aus einem nach außen ragenden Parakeratosekegel, dazwischen zeigen sich eine atrophe Epidermis sowie ein lymphozytäres Infiltrat. Bei segmentalen Formen vom Typ 2 der autosomal-dominant vererbten Dermatosen finden sich maligne Entartungen vorwiegend in den lineären Veränderungen durch einen Verlust der Heterozygotie [5].

Ichthyosis vulgaris

Die Diagnose erfolgt vor allem klinisch. Die Krankheit entwickelt sich im Verlauf des ersten Lebensjahres mit Hauttrockenheit und fein-lamellärer Schuppung. Vor allem sind die Streckseiten der Extremitäten sowie der Rumpf betroffen (Abb. 2). Die Palmae und Plantae weisen eine etwas verdickte Haut mit vertieften Hautlinien auf. In 25% der Fälle liegt begleitend eine atopische Diathese vor. Die Hautveränderungen sind in den trockenen Wintermonaten am stärksten ausgeprägt. In der Histologie zeigt sich im Stratum corneum eine Hyperkeratose, das Stratum granulosum ist reduziert bis fehlend. Das verantwortliche Gen Filaggrin ist mutiert und für die Krankheit ursächlich [6]. Eine molekulargenetische Diagnostik ist nicht notwendig.

Darier-Krankheit

Die Diagnose erfolgt sowohl klinisch als auch histologisch [7]. Die Erkrankung beginnt meist in der Pubertät mit follikulären und nicht follikulär gebundenen hyperkeratotischen bräunlichen Papeln in den seborrhoischen Arealen, die zeitweise auch rötlich bis grau sind und zu Plaques konfluieren können (Abb. 3). Nägelmalformationen mit akralen Usuren und weißlichen Längsstreifen sowie Schleimhautbeteiligung finden sich oft. Eine Triggerung der Hautveränderungen ist durch UV-Exposition, Hitze und Schwitzen möglich. Histologisch zeigen sich eine säulenartige Hyperkeratose, eine Akanthose, eine Akantholyse mit "corps ronds" im Stratum spinosum und "grains" im Stratum granulosum und Stratum corneum sowie Lakunenbildungen. Die Krankheit wird durch eine Mutation in der Kalziumionenpumpe verursacht (ATP2A2). Molekulargenetik ist nicht erforderlich, da die Klinik und Histologie ausreichend für die Diagnosestellung sind.

Neurofibromatose Typ I

Die Diagnose erfolgt klinisch, wenn aus den folgenden Kriterien 2 oder mehr zutreffen: mindestens 6 Café-au-lait-Flecken, axilläre oder inguinale Pigmentierung ("freckling"), mindestens 2 Neurofibrome oder ein plexiformes Neurofibrom, mindestens 2 Lisch-Knötchen, eine spezifische Knochenläsion, ein Verwandter ersten Grades mit peripherer Neurofibromatose, ein Optikusgliom (Abb. 4). Die Pigmentflecken treten bereits ab Geburt oder in den ersten Lebensmonaten und Lebensiahren auf, Tumoren vor allem in der Pubertät. Die Neurofibrome zeigen sich als gestielte, weiche, hautfarbene bis rötlich-bräunliche Papeln. Tumore mit dem Risiko einer bösartigen Entartung, neurologische, orthopädische oder gravierende kosmetische Probleme stellen Gründe für eine operative Versorgung dar.

Die molekulargenetische Untersuchung erlaubt einerseits die Bestätigung der Diagnose bei Patienten mit insuffizienten klinischen Merkmalen, andererseits die Identifizierung der spezifischen Genmutation bei einem erkrankten Elternteil. Eine pränatale Diagnostik mittels Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie ist prinzipiell möglich. Die stark variierende Ausprägung der Erkrankung, die vielfältigen Symptome sowie die unterschiedlichen Verläufe erschweren die Erarbeitung einer Prognose bezüglich des Schweregrades der Krankheit.

Epidermolysis bullosa

Die exakte Diagnose erfolgt klinisch und histologisch sowie molekulargenetisch. Die Patienten leiden unter Bildung von Blasen, die nach mechanischer Belastung entstehen und entweder mit oder ohne Atrophie bzw. Narbenbildung abheilen (Abb. 5). Die Epidermolysis simplex heilt narbenlos ab, da sie intraepithelial gelegen ist, die junktionale und dystrophe Form sind vernarbend. Die Hautveränderungen können sich bereits ab der Geburt oder erst im Erwachsenalter bemerkbar machen. Wichtig ist hier die Beobachtung des Verlaufs. Die Hautbiopsien mit Skin-Split-Methode dienen der sicheren Diagnose und der Unterscheidung der Epidermolyis-bullosa-Typen. Sie werden mittels Elektronenmikroskopie und Immunfluoreszenzmikroskopie untersucht und letztlich molekulargenetisch bestimmt.

Die Immunfluoreszenzmikroskopie ermöglicht dank der Technik des Antigenmappings sowohl die Unterscheidung der Blasenbildungsebene als auch die Gewinnung von Erkenntnissen auf molekulargenetischer Ebene [8].

Mittels Molekulargenetik wird das mutierte Gen beim Patienten nachgewiesen, was eine pränatale Diagnostik mit konsekutiver genetischer Beratung im Rahmen der Familienplanung möglich macht.

Im Allgemeinen arbeitet die medizinische Genetik des Universitätsspitals Basel mit allen Genetikinstituten der Schweiz sowie mit Instituten im Ausland zusammen, abhängig von der konkreten Fragestellung. Die Neurofibromatosis Typ 1 wird z. B. am Inselspital Bern, Molekulargenetik, untersucht; die Epidermolysis bullosa molekulargenetisch vorwiegend an der Universität Freiburg im Breisgau, wobei die medizinische Genetik in Basel gewisse Gene/Exons mittlerweile ins Repertoire aufgenommen hat.

Diskussion

In unserer Studie wurden bei 210 Personen von 48.354 Patienten der dermatologischen Universitätsklinik Basel 50 verschiedene Genodermatosen diagnostiziert. Dies entspricht weniger als 1% des Patientenkollektivs in der Zeitspanne von 2002 bis 2008 im Universitätsspital Basel. Diese 210 Patienten gehören wiederum zu jenen 30 Mio. Personen, die in Europa von einer seltenen Erkrankung betroffen sind ("Orphan diseases"). Es scheint also vorerst eine kleine Gruppe Erkrankter zu sein, doch in Wirklichkeit ist die Anzahl der Betroffenen viel höher. Zunehmende molekulargenetische diagnostische Möglichkeiten und auch vermehrte Therapieoptionen werden diese Patienten in steigendem Maß in die Praxis der Niedergelassenen und Universitätsspitäler bringen.

>> Die erblichen Verhornungsstörungen werden am häufigsten diagnostiziert

In unserem Kollektiv wurden die erblichen Verhornungsstörungen am häufigsten diagnostiziert, was ebenfalls der Häufigkeitsverteilung in der Literatur entspricht. Drei Krankheiten unter unseren 5 häufigsten Genodermatosen, die Ichthyosis vulgaris, die Porokeratosis sowie die Darier-Krankheit, gehören dieser Grup-

Die Porokeratosis wird als relativ häufige Genodermatose beschrieben, wobei keine Zahlen zu der Inzidenz zu finden sind. In unserem Kollektiv war die Porokeratosis die am meisten diagnostizierte Genodermatose mit 9/10.000 dermatologischen Patienten. Die Ichthyosis vulgaris, die als häufigste Genodermatose überhaupt gezählt wird, kam in unserer Studie als zweithäufigste vor. Im Vergleich zur Inzidenz in der Literatur wurde sie bei uns ca. 8-mal weniger häufig diagnostiziert. Diese Entwicklung kann damit im Zusammenhang stehen, dass bei einer milden Verlaufsform die Ichthyosis vulgaris unentdeckt bleiben kann und es somit gar nicht zur Diagnose kommt.

Die Inzidenz der Darier-Krankheit in unserem Kollektiv entspricht beinahe jener der Literatur mit 3,5/10.000. Die Neurofibromatose Typ 1 wurde weniger häufig diagnostiziert, während die Epidermolysis bullosa bei uns zwischen 8und 16-mal öfter festgestellt wurde. Dies könnte dafür sprechen, dass das Universitätsspital Basel vermehrt als Referenzzentrum für Genodermatosen fungiert, und dementsprechend mehr Patienten mit Verdacht auf eine genetisch vererbte Hauterkrankung der dermatologischen Klinik zugewiesen werden.

Fazit für die Praxis

- Genodermatosen sind selten, doch es gibt außerordentlich viele verschiedene und sehr seltene genetische Erkrankungen der Haut, sodass der Praktiker diese nicht alle kennen kann.
- Unsere epidemiologische Untersuchung hat gezeigt, dass folgende 5 Genodermatosen 91% aller Besuche von Patienten mit genetischen Hauterkrankungen ausmachen: Porokeratosen, Ichthyosis vulgaris, Morbus Darier, Neurofibromatose Recklinghausen und Epidermolysis bullosa. Es lohnt sich also, diese Entitäten zu kennen.
- Die wichtigste Datenbank für monogene Erkrankungen ist die OMIM-

Website, die auch für den Praktiker hilfreiche Informationen enthält.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. P. Itin Dermatologie Universitätsspital Basel Petersgraben 4, 4031 Basel Schweiz peter.itin@unibas.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seinen Koautor an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 1. Itin PH, Burger B (2010) Genodermatoses for practitioners - principles and concepts. Ther Umschau 67:483-485
- 2. Manolio TA, Brooks LD, Collins FS (2008) A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. J Clin Invest 118:1590-1605
- 3. Feramisco JD, Sadreyev RI, Murray ML et al (2009) Phenotypic and genotypic analyses of genetic skin disease through the Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) database. J Invest Dermatol 129:2628-2636
- 4. Amberger J, Bocchini C, Hamosh A (2011) A new face and new challenges for Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®). Hum Mutat 32:564-
- 5. Happle R (1997) Cancer proneness of linear porokeratosis may be explained by allelic loss. Dermatology 195:20-25
- 6. Brwon SJ, McLean WH (2012) One remarkable molecule: filaggrin. J Invest Dermatol 132:751-762
- 7. Itin P (2011) Darier disease (Darier-White disease). In: Schachner LA, Hansen RC (Hrsg) Pediatric dermatology. Edinbourgh, Mosby, S 636-639
- 8. Intong LR, Murrell DF (2012) Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostic criteria and classification. Clin Dermatol 30:70-77