

Leitthema

Hautarzt 2013 · 64:12–21
 DOI 10.1007/s00105-012-2407-y
 Online publiziert: 21. Januar 2013
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

D. Hohl · M. Huber

Service de Dermatologie et Vénérologie, CHUV, Hôpital de Beaumont, Lausanne

Ichthyosen

Pathophysiologische Modelle der epidermalen Differenzierung

Die Ichthyosen und die mit ihnen verwandten Erythrokeratodermien sind monogenetisch vererbte Erkrankungen, die bei Geburt oder kurz danach auftreten und das ganze Leben persistieren. Zusammen mit den palmo-plantaren Keratodermien gehören sie zur Gruppe der vererbten Verhornungsstörungen. Diese heterogene Krankheitsgruppe ist klinisch durch Schuppung oder Keratosen charakterisiert, wobei sich histologisch eine Hyperkeratose mit oder ohne Akanthose und/oder Entzündungszeichen findet.

In der Vergangenheit wurden Ichthyosen aufgrund klinischer Zeichen und des Vererbungsmusters nosologisch eingeteilt. Der Begriff Ichthyose wurde zu Beginn des 19. Jahrhunderts durch Willan und Bateman eingeführt. Ein Jahrhundert später unterschied Riecke [1] 3 große Ichthyosegruppen (letal, kongenital und vulgär), und Brocq [2] grenzte die bullösen von den nichtbullösen kongenitalen Ichthyosen ab. Später führten Siemens [3] und Wells [4] die von Mendel eingeführten Vererbungsmuster in die Klinik ein und unterschieden autosomal-dominante, autosomal-rezessive und X-chromosomal vererbte Ichthyosen. Zur gleichen Zeit begannen Weibel und Schnyder [5] sowie Frost und Van Scott [6] histologische, ultrastrukturelle und zellbiologische Eigenschaften für die Einteilung der Ichthyosen zu benützen.

In den vergangenen 20 Jahren wurden dann als Folge des massiven Wissenssprunges im Gebiet der molekularen Genetik insbesondere durch das „Hu-

man Genome Project“ zahlreiche Gendefekte auf dem Gebiet der Ichthyosen aufgeklärt. Dadurch trat die Komplexität der Ichthyosen zutage, wobei ähnliche oder gleiche Phänotypen durch Mutationen in verschiedenen Genen verursacht werden können, währenddessen umgekehrt einzelne Gene in verschiedenen, zum Teil stark divergierenden Phänotypen resultieren können. Die neuen molekulargenetischen Erkenntnisse und die klini-

sche und genetische Heterogenität machten eine neue Klassifizierung notwendig. In dieser Publikation folgen wir größtenteils der Einteilung, die anlässlich der ersten Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze, Frankreich, festgelegt wurde [7, 8]. Aufgrund des gegebenen Rahmens müssen wir uns hier auf die nichtsyndromischen Ichthyosen beschränken.



Abb. 1 ▲ Vulgäre Ichthyose. Weißliche kleine Schuppen, freie Beugen und folliculäre Keratosen. Der Schweregrad der Hyperlinearität von Hand- und Fußsohlen sowie der Lippen spiegelt den Schweregrad des Profilaggrinmangels wider. (Mit freundl. Genehmigung D. Hohl)

Hier steht eine Anzeige.





Abb. 2 ▲ X-chromosomal-rezessiv vererbte Ichthyose. Die bräunlich grauen Schuppen sind größer als bei der vulgären Ichthyose, die großen Beugen und das Gesicht sind zumindest teilweise betroffen. (Mit freundl. Genehmigung D. Hohl)

Ichthyosis vulgaris

Epidemiologie und Ursache

Die Ichthyosis vulgaris ist die häufigste und mildeste Form der generalisierten Ichthyosen. Sie wird kodominant (synonym: semidominant) vererbt, wobei die heterozygote Ichthyose bei 8–10% der kaukasischen Bevölkerung auftritt, die schwerer ausgeprägte biallelische oder homozygote vulgäre Ichthyose mit einer Frequenz von 1:730. Die vulgäre Ichthyose wird durch Mutationen im Profilaggrin-Gen verursacht, das für die Synthese des wichtigsten Bausteines der Keratohyalingranula verantwortlich ist [9]. Heterozygote Profilaggrinmutationen sind bei Weitem der wichtigste genetische Risikofaktor, der mit atopischer Dermatitis und atopischem Asthma assoziiert ist.

Klinik

Die vulgäre Ichthyose tritt erst nach der Geburt in den ersten 2 Jahren in Erscheinung und ist meist durch feine weißliche, wenig haftende Schuppen gezeich-

net, welche die großen Beugen aussparen und sich gerne mit folliculären Keratosen vergesellschaften [10]. Wichtiges klinisches Zeichen ist die Hyperlinearität (palmoplantare und Parrot-Linien der Lippen), die den Schweregrad des Profilaggrinmangels und dadurch den Erbmodus der Ichthyose (heterozygote vulgäre Ichthyose oder homozygote, respektive biallelische vulgäre Ichthyose) am besten widerspiegelt (■ **Abb. 1**).

» Wichtiges klinisches Zeichen ist die Hyperlinearität

Bei 35–50% der Patienten mit vulgärer Ichthyose findet sich eine Assoziation mit atopischer Dermatitis [11, 12]. Diagnostisch wichtig in der Abgrenzung gegenüber X-rezessiv vererbter Ichthyose oder milden Varianten der lamellären Ichthyose sind vor allem die Aussparung der großen Beugen und die Hyperlinearität. Verschiedene komplexere Syndrome wie das kardiofaziokutane Syndrom oder das Refsum-Syndrom können klinisch durch das

Vorliegen weiterer charakteristischer extrakutaner Merkmale abgegrenzt werden [8].

X-chromosomal-rezessive Ichthyose

Epidemiologie

Die X-chromosomal-rezessiv vererbte Ichthyose (XRI) tritt bei 1:2000 bis 1:10.000 Männern auf und wird durch ein Defizit an Steroid-Sulfatase (STS) verursacht [4, 13]. Das STS-Gen ist in den meisten Fällen komplett deletiert. Solche Deletionen können auch benachbarte Gene beinhalten, weshalb dann zusätzliche kutane oder extrakutane Symptome auftreten [14], wie z. B. ein hypogonadotroper Hypogonadismus und Anosmie beim Kallmann-Syndrom (Deletion des *KALI*-Gens). Andere Deletionen betreffen die X-chromosomal-rezessive Chondrodysplasia punctata (*ARSD*-Gen), den okulären Albinismus (*OAI*-Gen) und schließlich die X-chromosomal vererbte mentale Retardation und Autismus, wobei hier die Vererbung komplexer ist [8].

Klinik

Klinisch manifestiert sich die XRI postnatal im ersten Trimester. Gelegentlich ist sie bereits bei Geburt erkennbar, wobei dann gleichzeitige eine vulgäre Ichthyose (Profilaggrinmangel) vorliegt. Die Schuppen sind bei der XRI größer als bei der vulgären Ichthyose und haben ein bräunlich schwarzen Aspekt, sodass im französischen Sprachraum von der „Ichthyose noire“ gesprochen wird [15]. Es finden sich weder folliculäre Keratosen noch eine palmoplantare Hyperlinearität, die großen Beugen und das Gesicht sind zumindest teilweise betroffen (■ **Abb. 2**, [10]). Tiefe korneale, asymptomatische Hornhauttrübungen finden sich in 50% der Fälle, ein Kryptorchidismus in 5% [7, 8], wobei hier differenzialdiagnostisch ein Kallmann-Syndrom erwogen werden muss. Ebenso tritt gehäuft ein Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom auf [16]. Hingegen liegt keine Vergesellschaftung mit atopischer Dermatitis vor.

Keratodermatische Ichthyosen

Unglücklicherweise wurde der klinische Begriff der sog. keratodermatischen Ichthyosen nicht in die Terminologie der Ichthyosis Consensus Conference aufgenommen. Dennoch denken wir, dass dieser Begriff als wichtige differenzialdiagnostische Orientierungshilfe klinisch sehr nützlich ist [8]. Die keratodermatischen Ichthyosen entsprechen im großen Ganzen der Gruppe der autosomal-dominanten kongenitalen Ichthyosen. Klinisch werden sie durch den ausgeprägt hyperkeratotischen Aspekt charakterisiert, der eher verrukösen Keratosen als Schuppen gleicht und typischerweise von einer palmo-plantaren Keratodermie begleitet wird. Die keratodermatischen Ichthyosen umfassen die keratinopathischen Ichthyosen, die Ichthyosis hystrix, das KID-Syndrom und die Gruppe der Erythrokeratodermien. Die meisten dieser Erkrankungen werden durch dominant negative Mutationen in den Keratin-, Connexin- und Loricrin-Genen verursacht.

Keratinopathische Ichthyosen

Epidermolytische Ichthyose

Epidemiologie und Ursache

Die epidermolytische Ichthyose ist sehr selten und tritt bei ungefähr 1:250.000 Neugeborenen auf. Sie wird autosomal-dominant vererbt und durch dominant negative Mutationen der Keratin-Gene 1 und 10 verursacht, deren Proteine im Stratum spinosum synthetisiert werden. Sie kann auch nävoid vorliegen und dabei selten als generalisierte epidermolytische Ichthyose vererbt werden. Wenige rezessive Stammbäume sind beschrieben worden. Histologisch findet sich das charakteristische Bild der epidermolytischen Hyperkeratose [6] mit supraba-saler Vakuolisierung der Keratinozyten und Spaltbildung. Kollabierte Keratinag-gregate finden sich ultrastrukturell um den Zellkern als Zeichen der Fragilität des Keratinfilamentskeletts. Bereits 1966 erkannten Schnyder und Weibel [5] den Zusammenhang dieser Befunde, was sie den Tonofilamentdefekt postulieren ließ, der erst 25 Jahre später molekulargene-tisch belegt wurde [17].

Hautarzt 2013 · 64:12–21 DOI 10.1007/s00105-012-2407-y
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

D. Hohl · M. Huber

Ichthyosen.

Pathophysiologische Modelle der epidermalen Differenzierung

Zusammenfassung

Die Ichthyosen sind eine durch Schuppung oder Keratosen charakterisierte heteroge-ne Krankheitsgruppe monogenetisch verer-bter Verhornungsstörungen. In der Vergan-genheit wurden sie aufgrund klinischer Zeichen und des Vererbungsmusters nosologisch ein-geteilt. Als Folge des massiven Wissenssprun-ges im Gebiet der molekularen Genetik wur-den nun zahlreiche Gendefekte im Gebiet der Ichthyosen aufgeklärt. Dadurch trat die Kom-plexität der Ichthyosen zutage, wobei ähnl-iche oder gleiche Phänotypen durch Mutatio-nen in verschiedenen Genen verursacht wer-den können, währenddessen umgekehrt ein-

zelne Gene in verschiedenen, zum Teil stark divergierenden Phänotypen resultieren kön-nen. Daher wurde eine neue Klassifizierung notwendig, die klinische und neue moleku-largenetische Erkenntnisse berücksichtigt und vereint. In dieser Publikation folgen wir größtenteils der Einteilung, die anlässlich der ersten Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze, Frankreich, festgelegt wurde.

Schlüsselwörter

Verhornungsstörung · Keratose · Gendefekt · Klassifizierung · Molekulargenetik

The ichthyoses.

Pathophysiological models of epidermal differentiation

Abstract

The ichthyoses are a heterogeneous group of monogenetically inherited disorders of corni-fication, and characterized clinically by scal-ing or hyperkeratosis. Historically, they were classified by clinical features and inheritance patterns. As a result of the recent molecu-lar biological revolution, the ichthyoses are now recognized as comprising many diverse enti-ties. Importantly, identical phenotypes may be caused by mutations in multiple genes, while mutations in a single gene may result in multiple and sometimes widely divergent phenotypes. The considerable complexity of this clinically and genetically heterogeneous

group of disorders has prompted the need for a new classification. A classification that uses terminology based on a combination of the clinical and molecular genetic details, for instance loricrin keratoderma, is desirable. In this chapter we will use in principle the no-sology adopted recently by an international group of experts at the First Ichthyosis Con-sensus Conference in Sorèze, France.

Keywords

Disorder of cornification · Keratosis · Gene defect · Classification · Molecular genetics

Klinik

Bei Geburt findet sich eine massive Erythrodermie mit ausgeprägter Blasenbil-dung, die von Brocq [2] als „Erythroder-mie congénitale ichtyosiforme bulleuse“ oder „Enfant brûlé“ beschrieben wurde.

» Bei Geburt findet sich eine massive Erythrodermie mit ausgeprägter Blasenbildung

Im späteren Verlauf kommt es zu licheni-fizierten Hyperkeratosen, Blasen und Ex-foliation treten in den Hintergrund. Sol-che hyperkeratotische Plaques finden sich vor allem über exponierten Gelenken,

teilweise können warzenartige Hyperke-ratosen entstehen (■ Abb. 3).

Die Patienten leiden daneben im spä-teren Lebensverlauf aufgrund bakterieller und mykotischer Superinfizierung der Keratosen häufig unter ihrem starken Körpergeruch. Blasenbildung wird durch Trauma, sekundäre Infektion oder thera-peutisch eingesetzte systemische Retinoide verursacht. Diese sollten daher zu Be-ginn niedrig dosiert eingeschlichen wer-den. Generalisierte epidermolytische Ich-thyosen findet sich gehäuft als Folge von Keratin-10-Mutationen, die mehr palmo-plantar akzentuierten Varianten werden bevorzugt durch Keratin-1-Mutationen verursacht [8, 18].



Abb. 3 ▲ Epidermolytische Ichthyose. Generalisierte Formen ist gehäuft Folge von Keratin-10-Mutationen, die palmoplantar akzentuierten Varianten werden eher durch Keratin-1-Mutationen verursacht. (Mit freundl. Genehmigung D. Hohl)

Superfizielle epidermolytische Ichthyose

Epidemiologie und Ursache

Die superfizielle epidermolytische Ichthyose wurde von Siemens als autosomal-dominant vererbte Ichthyosis bullosa beschrieben [19] und wird durch Keratin-2-Mutationen verursacht. Keratin 2 wird im Stratum granulosum gebildet, daher liegt der Defekt oberflächlicher als bei der epidermolytischen Ichthyose, was zu einem exfoliativeren und weniger hyperkeratotischen Phänotyp führt [20].

Klinik

Die superfizielle epidermolytische Ichthyose ist in der frühen Kindheit durch Blasenbildung und Exfoliation charakterisiert. Im späteren Verlauf treten weniger massive Hyperkeratosen über den Gelenken und akral auf. Diese Keratosen erodieren gerne oberflächlich (■ **Abb. 4**), ein Symptom, das charakteristisch als Mause rung beschrieben wird [19]. Differenzialdiagnostisch muss die superfizielle epidermolytische Ichthyose gegenüber weniger ausgeprägten Formen der epidermolytischen Ichthyose und den verschiedenen Formen des Peeling-Skin-Syndroms abgegrenzt werden [8].



Abb. 4 ▲ Superfizielle epidermolytische Ichthyose. Mause rung und Exfoliation als Folge der oberflächlichen Fragilität der Keratin-2-Filamente im Stratum granulosum. (Mit freundl. Genehmigung D. Hohl)

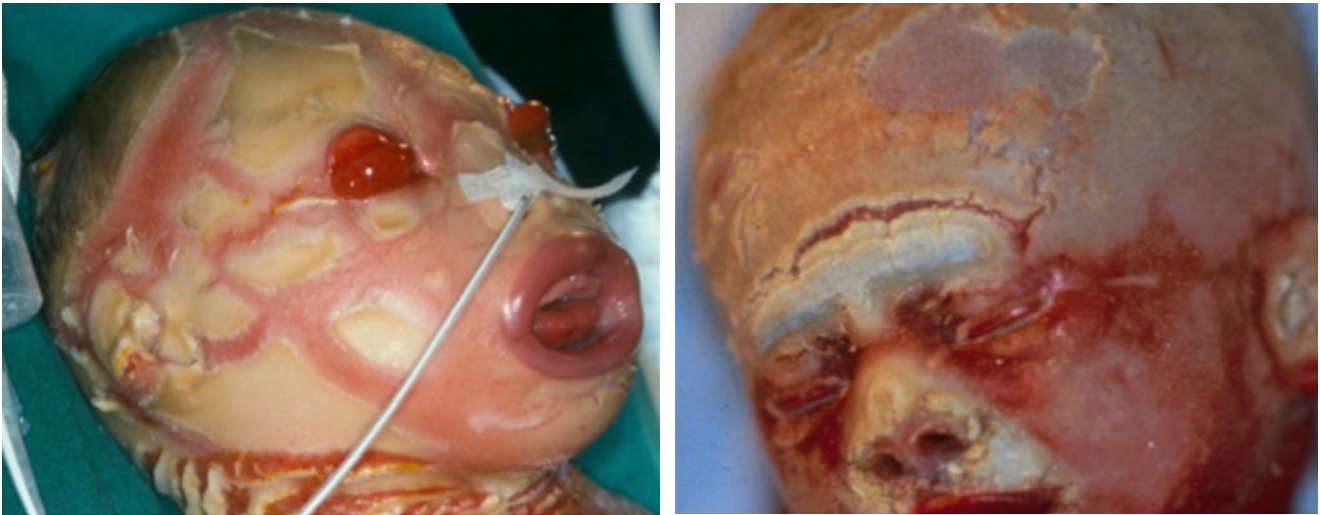


Abb. 5 ▲ Harlequin-Ichthyose. Die letale Ichthyose mit aufgebrochenen Hornplatten, Eclabium und Ektropion ist Folge eines schweren Transportdefektes der lamellären Granula. (Mit freundl. Genehmigung D. Hohl)



Abb. 6 ◀ ABCA12-defiziente autosomal-rezessive kongenitale Ichthyose. Ein profundes Erythem und eine schwere Schuppung imponieren auch im Gesicht. (Mit freundl. Genehmigung D. Hohl)



Abb. 7 ◀ Transglutaminase-1-defiziente autosomal-rezessive kongenitale Ichthyose. Kollodium-Babys als Folge eines ungenügend ausgebildeten „cornified envelopes“. **a** Spontan heilende Form, **b** schwere Form mit letalem Ausgang als Folge septischen Schocks und Dehydratation. (Mit freundl. Genehmigung D. Hohl)

Autosomal-rezessive kongenitale Ichthyosen

Epidemiologie und Ursache

Die hier besprochene Gruppe der autosomal-rezessiven kongenitalen Ichthyosen (ARCI) ist eine klinisch und genetisch heterogene Krankheitsgruppe mit Befall des gesamten Integuments ohne extrakutane Symptome [7, 8]. Die ARCI finden sich aufgrund der Kosanguinität bevorzugt in regional oder sozial isolierten Bevölkerungsgruppen. Die Häufigkeit dieser Krankheitsgruppe liegt insgesamt bei zirka 1:250.000. Zwei wesentliche entgegengesetzte klinische Phänotypen können unterschieden werden:

- die lamelläre Ichthyose (▣ Abb. 5) und
- die nichtbullöse kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie (▣ Abb. 6).

In den vergangenen Jahren sind mehrere verschiedene molekulare Defekte als Ursache der ARCI identifiziert worden, und eine neue molekulare Einteilung drängt sich auf [7, 8]. Da es sich bei den meisten dieser Defekte um enzymatisch aktive Proteine handelt, treten auch abgeschwächte, weniger ausgeprägte klinische Phänotypen auf, bei denen eine Restaktivität des Enzyms noch vorhanden ist [21]. Dadurch werden die Unterscheidungsmerkmale der verschiedenen pathogenetischen Formen verwischt und die Differenzialdiagnose noch weiter erschwert. Die größte Überraschung diesbezüglich ist ohne Zweifel die Tatsache, dass Defekte des membranären Transporterproteins ABCA12 nicht nur die schwerste Form der letalen Ichthyose (▣ Abb. 5), die Harlequin-Ichthyose, verursachen [22], sondern auch eine schwere Form von ARCI (Ichthyosis lamellaris Typ 2; ▣ Abb. 6, [23]). Klinisch ist die Harlequin-Ichthyose

se meist leicht zu diagnostizieren. Die Kinder werden frühgeboren und weisen dicke aufgebrochene Hornplatten sowie ein schweres Eclabium und Ektropion auf (▣ Abb. 5). Die Ohren sind unter den Hornplatten verborgen, die Nase abgeflacht. Die Neugeborenen sind in ihrer Beweglichkeit hochgradig eingeschränkt und leben meist nur wenige Tage.

» Die Kinder weisen dicke aufgebrochene Hornplatten sowie ein schweres Eclabium und Ektropion auf

Dieser klinische Phänotyp muss unbedingt vom Kollodium-Baby abgegrenzt werden, dessen Prognose ungleich besser ist und eine Mortalität von weniger als 10% aufweist. Im Gegensatz zur Harlequin-Ichthyose ist die Haut pergamentartig wie eine Kollodiummembran über den Körper gespannt, wobei es auch hier häufig schnell zu Rissen der Membran in den großen Beugen kommt (▣ Abb. 7, [24]). Kollodium-Babys werden gerne frühgeboren, müssen unbedingt sofort intensiv in einer erfahrenen Neonatologieabteilung im Wärmeschrank mittels Infusionen hydratiert werden, damit es zu keinen thermoregulatorischen und hämodynamischen Komplikationen kommt [8].

Molekulare Klassifikation der autosomal-rezessiven kongenitalen Ichthyosen

Transglutaminase-1-defiziente autosomal-rezessive kongenitale Ichthyosen

Epidemiologie und Ursache

Die Transglutaminase-1 defiziente Ichthyose ist die bei Weitem häufigste Form in dieser Gruppe und für ungefähr die Hälfte aller Inzidenzen mit ARCI verantwortlich [25]. Molekulargenetisch finden sich inaktivierende Mutationen beider Allele im Transglutaminase-1-Gen, dessen Proteinprodukt für die Ausbildung der Hornhülle des Keratinozyten, des sog. „cornified envelope“, in der späteren epidermalen Differenzierung im Stratum granulosum notwendig ist [26]. In einigen Fäl-



Abb. 8 ▲ Transglutaminase-1 defiziente ARCI. Diese lamelläre Ichthyose tritt mit großen dunkelbraunen, generalisierten Schuppen ohne schweres Erythem auf. (Mit freundl. Genehmigung D. Hohl)

len ist die Enzymaktivität der TG-1 teilweise erhalten, sodass es zu abgeschwächten Formen wie z. B. des spontan heilenden Kollodium-Babys (■ **Abb. 7**, [21, 27]) oder zur Badehosen-Ichthyose [28, 29] kommt, die nur den Rumpf betrifft.

Klinisches Bild

Typischerweise ist die Transglutaminase-1-defiziente Ichthyose durch die großen dunkelbraunen generalisierten Schuppen charakterisiert, die primär ohne schweres Erythem auftreten (■ **Abb. 8**). Die Krankheit betrifft auch die Hand- und Fußflächen sowie das Gesicht mit einem

in der Regel ausgeprägten Ektropium der Augenlider.

ABCA12-defiziente autosomal-rezessive kongenitale Ichthyosen

Ursache

Diese Krankheit wird durch einen Defekt von ABCA12 verursacht [23]. Dieses Protein gehört zur Familie der ATP-abhängigen membranären Transporterproteine, die z. B. auch die für das Pseudoxanthoma elasticum oder die Mukoviszidose verantwortlichen Proteine beinhaltet. Ultras-

strukturell finden sich wegen des Transportdefektes leere lamelläre Granula ohne die für sie charakteristischen lamellär angeordneten Fettstrukturen.

Klinisches Bild

In unserer Erfahrung ist diese Form durch ein profundes Erythem und eine schwere, teils lamelläre Schuppung gekennzeichnet, wobei insbesondere im Gesicht weiße, nicht anhaftende Schuppen und das massive Erythem imponieren (■ **Abb. 6**). Ebenso finden sich ein Ektropium und kleinere, diskret fehlgebildete Ohren, die entfernt an die Harlequin-Ichthyose erinnern.

Ichthyin-defiziente autosomal-rezessive kongenitale Ichthyosen

Ursache

Diese ARCI wird durch einen Defekt des Ichthyin-Proteins verursacht, das in der Zellmembran lokalisiert ist [30]. Seine genaue Funktion ist unklar, eine Lipidrezeptorfunktion wird diskutiert.

Klinisches Bild

Ichthyin-defiziente Patienten weisen kein oder ein nur geringes Erythem auf. Sie leiden unter generalisierter, wenig lamellärer Schuppung mit oft ausgeprägter palmoplantarer Keratodermie. Abdominal finden sich eine netzartig angeordnete bräunliche Hyperkeratose und auf den unteren Extremitäten teils großflächige marmorsteinartige, dünne Schuppen (■ **Abb. 9**).

Lipoxygenase-defiziente autosomal-rezessive kongenitale Ichthyosen

Ursache und Epidemiologie

Neben der Transglutaminase-1-defizienten Ichthyose ist sie in unserem Kollektiv die zweithäufigste ARCI. Verursacht wird sie durch ein Defizit der epidermalen Lipoxygenasen 3 und 12 [31]. Diese Enzyme sind essenziell für den neu entdeckten epidermalen Hepoxylin-Fettstoffwechsel [32].



Abb. 9 ◀ Ichtyin-defiziente autosomal-rezessive kongenitale Ichthyosen. Ichthyose mit geringem Erythem und generalisierter, wenig lamellärer Schuppung und oft ausgeprägter palmo-plantarer Keratodermie. (Mit freundl. Genehmigung D. Hohl)

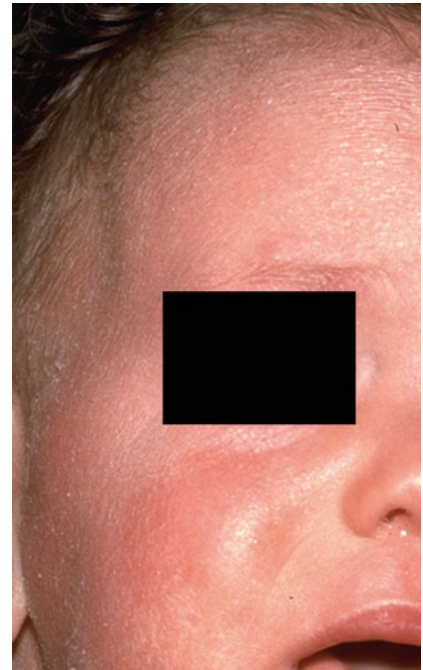


Abb. 10 ▲ Lipogenase-defiziente autosomal-rezessive kongenitale Ichthyosen: entspricht einer leichten bis mittelschweren Form der nichtbullösen kongenitalen ichthyoseformen Erythrodermie. (Mit freundl. Genehmigung D. Hohl)



Abb. 11 ▲ Ichthyosis-Frühgeburtsyndrom. Die vernixartigen papulösen Ablagerungen im kaudalen Bereich sind Folge eines Defizits an „fatty acid transport protein 4“. (Gemeinsame Beobachtung mit Dr. Kukk, Tartu; Abb. mit freundl. Genehmigung D. Hohl)

Klinisches Bild

Lipoxygenase-defiziente Patienten weisen ein leichtes bis mittelschweres generalisiertes Erythem auf (▣ **Abb. 10**) und entsprechen einer leichteren Form der ursprünglich als nichtbullöse kongenitale ichthyoseforme Erythrodermie beschriebenen autosomal-rezessiven kongenitalen Ichthyose [33]. Die meist vorhandene kleinflächige Schuppung ist wenig adhärierend und weißlich bis leicht hellbräunlich.

Ichthyosis-Frühgeburtsyndrom

Ursache und Epidemiologie

Diese Form wird durch rezessiv übertragene Mutationen im FATP4 („fatty acid transport protein 4“) verursacht [34], wobei die molekulare Pathogenese noch wenig aufgeklärt ist.

Klinisches Bild

Die klinische Erscheinung und der Verlauf dieser Ichthyose sind hochgradig charakteristisch und können kaum mit ande-

ren Krankheitsbildern verwechselt werden, wenn man sie einmal gesehen hat. Die konstant frühgeborenen Kinder weisen im kaudalen Bereich, d. h. des Rückens und des Hinterkopfes, vernixartige papulöse Ablagerungen auf (▣ Abb. 11), die wie große weißliche Schuppen oder Keratosen imponieren und sich im weiteren Verlauf innerhalb 2 bis 4 Wochen abschuppen, sodass schließlich nur noch eine leichte erythematöse Ichthyose persistiert [35]. Diese Ichthyose ist mit einer atopischen Diathese vergesellschaftet [34].

Ausblick

Ohne Zweifel hat die molekulargenetische Aufklärung in den vergangenen 20 Jahren zum Verständnis der Ichthyosen enorm beigetragen – eine Entwicklung, die noch immer im Gang ist. Ebenso nützlich waren die darauf basierenden pathophysiologischen Erkenntnisse, so z. B. die Entdeckung der Bedeutung des Hepoxilin-Stoffwechsels in der Epidermis. Wir hoffen, dass dieses Wissen die Grundlage einer rationaleren Therapie bildet, die in den kommenden Jahrzehnten zu klinischen Erfolgen führen wird.

Fazit für die Praxis

- Die Ichthyosen sind eine durch Schuppung oder Keratosen charakterisierte heterogene Krankheitsgruppe monogenetisch vererbter Verhornungsstörungen.
- Als Folge des massiven Wissenssprunges im Gebiet der molekularen Genetik wurden zahlreiche Gendefekte im Gebiet der Ichthyosen aufgeklärt.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. D. Hohl

Service de Dermatologie et Vénérologie,
CHUV, Hôpital de Beaumont
1011 Lausanne
Schweiz
daniel.hohl@chuv.ch

Interessenkonflikt. Keine Angaben.

Literatur

1. Riecke E (1900) Über Ichthyosis congenita. Arch Dermatol Syphilis 54:289–340
2. Brocq L (1902) Erythrodermie congenitale ichthyosiforme avec hyperépidermotrophie. Ann Dermatol Syph 4:1–31
3. Siemens H (1937) Dichtung und Wahrheit über die Ichthyosis bullosa, mit Bemerkungen zur Systematik der Epidermolysen. Arch Dermatol Syph 175:590–608
4. Wells RS, Kerr CB (1966) Clinical features of autosomal dominant and sex-linked ichthyosis in an English population. Br Med J 1:947–950
5. Weibel ER, Schnyder UW (1966) On the ultrastructure and histochemistry of granular degeneration in vesicular ichthyosiform congenital erythrodermia. Arch Klin Exp Dermatol 227:341–342
6. Frost P, Van Scott EJ (1966) Ichthyosiform dermatoses. Classification based on anatomic and biometric observations. Arch Dermatol 94:113–126
7. Oji V, Tadini G, Traupe H et al (2010) Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. J Am Acad Dermatol 63:607–641
8. Hohl D, Williams M (2011) Mendelian disorders of cornification (MEDOC): The ichthyoses. In: Irvine A, Höger P, Yan A (Hrsg) Harper's textbook of pediatric dermatology. Blackwell Publishing Ltd, Oxford, S 121.121–121.170
9. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A et al (2006) Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. Nat Genet 38:337–342
10. Mevorah B, Krayenbuhl A, Bovey EH, Melle GD van (1991) Autosomal dominant ichthyosis and X-linked ichthyosis. Comparison of their clinical and histological phenotypes. Acta Derm Venereol 71:431–434
11. Irvine AD, McLean WH (2006) Breaking the (un) sound barrier: filaggrin is a major gene for atopic dermatitis. J Invest Dermatol 126:1200–1202
12. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR et al (2007) Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. Nat Genet 39:650–654
13. Shapiro LJ, Weiss R, Buxman MM et al (1978) Enzymatic basis of typical X-linked ichthyosis. Lancet 2:756–757
14. Paige DG, Emilion GG, Bouloux PM, Harper JI (1994) A clinical and genetic study of X-linked recessive ichthyosis and contiguous gene defects. Br J Dermatol 131:622–629
15. Hoyer H, Lykkesfeldt G, Ibsen HH, Brandrup F (1986) Ichthyosis of steroid sulphatase deficiency. Clinical study of 76 cases. Dermatologica 172:184–190
16. Brookes KJ, Hawi Z, Kirley A et al (2008) Association of the steroid sulfatase (STS) gene with attention deficit hyperactivity disorder. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 147B:1531–1535
17. Rothnagel JA, Dominey AM, Dempsey LD et al (1992) Mutations in the rod domains of keratins 1 and 10 in epidermolytic hyperkeratosis. Science 257:1128–1130
18. DiGiovanna JJ, Bale SJ (1994) Clinical heterogeneity in epidermolytic hyperkeratosis. Arch Dermatol 130:1026–1035
19. Traupe H, Kolde G, Hamm H, Happle R (1986) Ichthyosis bullosa of Siemens: a unique type of epidermolytic hyperkeratosis. J Am Acad Dermatol 14:1000–1005
20. Arin MJ (2009) The molecular basis of human keratin disorders. Hum Genet 125:355–373
21. Mazereeuw-Hautier J, Aufenvenne K, Deraison C et al (2009) Acral self-healing collodion baby: report of a new clinical phenotype caused by a novel TGM1 mutation. Br J Dermatol 161:456–463
22. Akiyama M, Sugiyama-Nakagiri Y, Sakai K et al (2005) Mutations in lipid transporter ABCA12 in harlequin ichthyosis and functional recovery by corrective gene transfer. J Clin Invest 115:1777–1784
23. Lefevre C, Audebert S, Jobard F et al (2003) Mutations in the transporter ABCA12 are associated with lamellar ichthyosis type 2. Hum Mol Genet 12:2369–2378
24. Larregue M, Ottavy N, Bressieux JM, Lorette J (1986) Collodion baby: 32 new case reports. Ann Dermatol Venereol 113:773–785
25. Huber M, Rettler I, Bernasconi K et al (1995) Mutations of keratinocyte transglutaminase in lamellar ichthyosis. Science 267:525–528
26. Niemi KM, Kanerva L, Kuokkanen K (1991) Recessive ichthyosis congenita type II. Arch Dermatol Res 283:211–218
27. Frenk E, Tschertmann F de (1992) Self-healing collodion baby: evidence for autosomal recessive inheritance. Pediatr Dermatol 9:95–97
28. Petit E, Huber M, Rochat A et al (1997) Three novel point mutations in the keratinocyte transglutaminase (TGK) gene in lamellar ichthyosis: significance for mutant transcript level, TGK immunodetection and activity. Eur J Hum Genet 5:218–228
29. Jacyk WK (2005) Bathing-suit ichthyosis. A peculiar phenotype of lamellar ichthyosis in South African blacks. Eur J Dermatol 15:433–436
30. Dahlqvist J, Klar J, Hausser I et al (2007) Congenital ichthyosis: mutations in ichthyin are associated with specific structural abnormalities in the granular layer of epidermis. J Med Genet 44:615–620
31. Jobard F, Lefevre C, Karaduman A et al (2002) Lipoxigenase-3 (ALOXE3) and 12(R)-lipoxigenase (ALOX12B) are mutated in non-bullous congenital ichthyosiform erythrodermia (NICE) linked to chromosome 17p13.1. Hum Mol Genet 11:107–113
32. Brash AR, Yu Z, Boeglind WE, Schneider C (2007) The hepxilin connection in the epidermis. Febs J 274:3494–3502
33. Eckl KM, Juanes S de, Kurtenbach J et al (2009) Molecular analysis of 250 patients with autosomal recessive congenital ichthyosis: evidence for mutation hotspots in ALOXE3 and allelic heterogeneity in ALOX12B. J Invest Dermatol 129:1421–1428
34. Klar J, Schweiger M, Zimmerman R et al (2009) Mutations in the fatty acid transport protein 4 gene cause the ichthyosis prematurity syndrome. Am J Hum Genet 85:248–253
35. Niemi KM, Kuokkanen K, Kanerva L, Ignatius J (1993) Recessive ichthyosis congenita type IV. Am J Dermatopathol 15:224–228