

University of Groningen

Diagnostisches Next Generation Sequencing bei neonataler Erythrodermie

Cuperus, Edwin; Sigurdsson, Vigfús; van den Akker, Peter C; Bolling, Marieke C; van Gijn, Mariëlle E; Pasmans, Suzanne G M A

Published in:
Journal der deutschen dermatologischen gesellschaft

DOI:
[10.1111/ddg.14298_g](https://doi.org/10.1111/ddg.14298_g)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2021

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Cuperus, E., Sigurdsson, V., van den Akker, P. C., Bolling, M. C., van Gijn, M. E., & Pasmans, S. G. M. A. (2021). Diagnostisches Next Generation Sequencing bei neonataler Erythrodermie. *Journal der deutschen dermatologischen gesellschaft*, 19(4), 608-614. https://doi.org/10.1111/ddg.14298_g

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Clinical Letter

Online-Konsensuskonferenzen für die Entwicklung und Aktualisierung von Leitlinien für die klinische Praxis: Eine Umfrage unter den Teilnehmenden der deutschen S3-Leitlinie zur aktinischen Keratose und kutanem Plattenepithelkarzinom

Online consensus conferences for the development and update of clinical practice guidelines: A survey among participants of the German S3 guideline on actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma

DOI: 10.1111/ddg.14397_g

English online version on Wiley Online Library

Sehr geehrte Herausgeber,

aufgrund der raschen Ausbreitung eines neuen Coronavirus-Typs (SARS-CoV-2) haben fast alle Länder vorübergehende Einschränkungen des täglichen Lebens eingeführt, wobei das *social distancing* als Schlüsselintervention zur Verlangsamung der Virusausbreitung gilt [1]. Trotz der Pandemie muss die Entwicklung beziehungsweise Aktualisierung medizinischer Leitlinien, insbesondere auf dem sich rasch verändernden Gebiet der Onkologie, fortgesetzt werden [2, 3]. Gegenwärtig wird die deutsche evidenz- und konsensusbasierte Leitlinie zur aktinischen Keratose (AK) und zum kutanen Plattenepithelkarzinom (PEK) aktualisiert [4, 5]. Das geplante Präsenz Kick-off-Meeting musste jedoch durch eine Online-Konferenz ersetzt werden. Diese Konferenz wurde von zertifizierten Moderatoren der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland (AWMF) moderiert. Für die Videokonferenz wurde die Plattform *GoToMeeting* genutzt und die Teilnehmer konnten bei technischen Problemen auch per Telefonanruf teilnehmen. Außerdem wurden während dieser Online-Konferenz Microsoft PowerPoint-Präsentationen verwendet.

Wir berichten hier über eine Umfrage zur Machbarkeit und Akzeptanz der ersten Online-Konsensuskonferenz dieser Leitlinienentwicklungsgruppe. Unsere Ergebnisse werden anderen Leitlinienentwicklern helfen, mögliche Schwächen und Stärken von Online-Konferenzen abzuschätzen und ihnen letztlich bei der Beurteilung helfen, ob Online-Konferenzen ein geeignetes Instrument für Leitlinienkonferenzen und das zugehörige Publikum sind.

Wir haben eine explorative, anonyme Online-Umfrage durchgeführt, um die erste Online-Konsensuskonferenz zur Aktualisierung der Leitlinie zu AK und PEK zu evaluieren. Alle Teilnehmer der Online-Konferenz (n = 31) wurden eingeladen, die Umfrage auszufüllen. Sie umfassten Mandatsträger, die verschiedene Fachverbände und Interessengruppen vertraten. Alle Teilnehmer erhielten zwei Tage nach der Online-Konferenz einen direkten Link zur Umfrage per E-Mail. Eine Erinnerung wurde fünf Tage nach der ersten Einladung per E-Mail verschickt. Die Umfrage wurde auf der Plattform *SurveyMonkey* bereitgestellt und war vom 22. April bis zum 1. Mai 2020 zugänglich. Sie basierte auf einem veröffentlichten Fragebogen und wurde vom Leitlinienkoordinationsteam modifiziert, um Aspekte aufzunehmen, die sich auf die aktuelle Coronapandemie und ihre Auswirkungen auf die Durchführung von Konsensuskonferenzen konzentrierten [6]. Der Fragebogen enthielt Multiple-Choice-Fragen zu drei verschiedenen Bereichen: (1) technische Probleme während der Online-Konferenz und ihre Auswirkungen auf die Teilnahme, (2) die Einstellung der Teilnehmer gegenüber Online-Konferenzen im Vergleich zu persönlichen Konsensuskonferenzen sowie mögliche Schwächen dieses Online-Formats und (3) Vergleich früherer Konsensuskonferenzen zu AK und PEK mit der Online-Konferenz [6]. Außerdem wurden demographische Daten erhoben und es stand ein offenes Feld für allgemeine Kommentare oder Anmerkungen zur Verfügung. Deskriptive Auswertungen wurden mit Microsoft Excel 2016 durchgeführt. Auf der Grundlage der Ergebnisse und einer zusätzlichen Diskussion leitete das Leitlinienkoordinationsteam Stärken, Schwächen, Chancen und Risiken von Online-Konsensuskonferenzen ab.

Insgesamt nahmen 90,3 % (28/31) der eingeladenen Teilnehmer an der Online-Umfrage teil. Vierzehn Teilnehmer waren weiblich und elf männlich (n = 3 fehlende Daten). Die Mehrheit der Teilnehmer war 41–50 Jahre alt (36,0 %, 9/25), gefolgt von 51–60 Jahren (28,0 %, 7/25), ≤40 Jahren (20,0 %, 5/25) und 61–70 Jahren (16,0 %, 4/25; n = 3 fehlende Daten). 88,9 % der Teilnehmer (24/27; n = 1 fehlende Daten) hatten bereits zuvor an Konsensuskonferenzen zu medizinischen Leitlinien teilgenommen. Fast die Hälfte von diesen Teilnehmern hatte zuvor nur an einer (45,5 %, 10/22) oder keiner Online-Konsensuskonferenz (31,8 %, 7/22, Spannweite 0–8; n = 2 fehlende Daten) teilgenommen.

Die meisten Teilnehmer (82,1 %, 23/28) hatten während der Webkonferenz keine technischen Probleme (Abbildung 1a). Drei Teilnehmer berichteten sowohl von Problemen mit der Online-Plattform als auch mit der Telefonkonferenz, während zwei Teilnehmer nur Probleme mit der Telefonkonferenz hatten. 40,7 % (11/27; n = 1 fehlende Daten) schätzten, dass sie bei einer traditionellen Konferenz eine bessere Chance zur Diskussion gehabt hätten, während 48,2 % (13/27) dies verneinten (Abbildung 1b). Angesichts der hohen Reisekosten

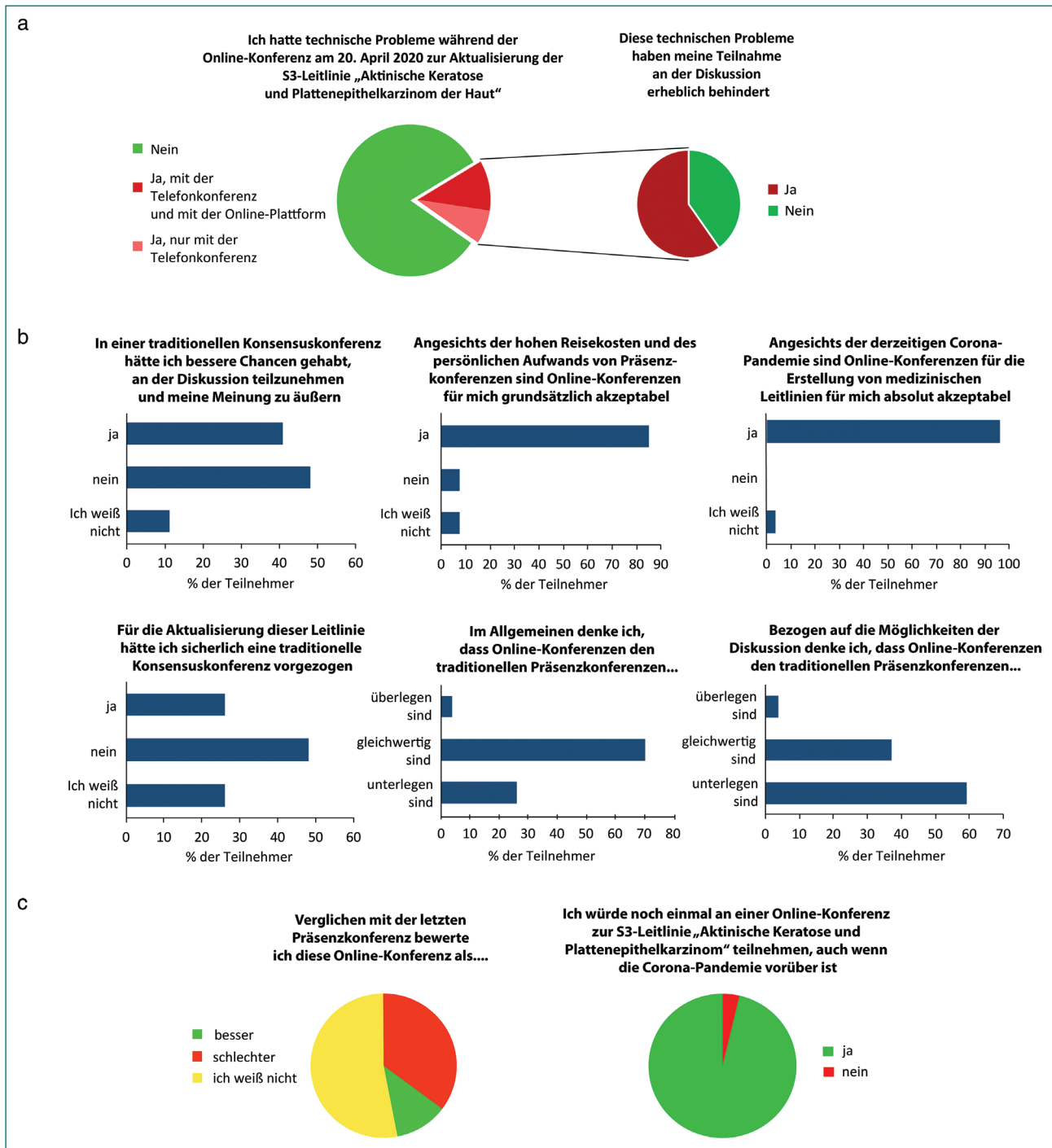


Abbildung 1 Ergebnisse der Umfrage unter den Teilnehmenden der Online-Konsensuskonferenz zur Entwicklung der Leitlinie zur aktinischen Keratose (AK) und zum kutanen Plattenepithelkarzinom (PEK) bezüglich technischer Fragen (a), Vergleich der Online-Konferenzen mit Präsenzkonferenzen (b) und Vergleich zu früheren Konferenzen zu diesem Thema (c).

und des persönlichen Aufwands von Präsenzkonferenzen akzeptierten 85,2 % (23/27) Online-Konferenzen anstelle von Präsenzkonferenzen. Angesichts der aktuellen Coronapandemie akzeptierten 96,3 % (26/27) die Durchführung von On-

line-Konferenzen zur Entwicklung von Leitlinien. 48,2 % der Teilnehmenden (13/27) antworteten, dass sie eine traditionelle persönliche Konsensuskonferenz für die AK und PEK-Leitlinie nicht vorgezogen hätten, während 25,9 % (7/27) eine

traditionelle persönliche Konferenz vorgezogen hätten beziehungsweise unsicher waren.

Generell bewerteten mehr als zwei Drittel (70,4 %, 19/27) der Teilnehmer Online-Konferenzen als gleichwertig mit Präsenzkonferenzen. Hinsichtlich der Diskussionsmöglichkeiten waren 59,3 % (16/27) der Meinung, dass Online-Konferenzen unterlegen und 27,1 % (10/27) der Meinung, dass sie gegenüber traditionellen Präsenzkonferenzen gleichwertig sind. Weitere Gründe dafür, dass Online-Konferenzen den traditionellen Konferenzen nicht völlig gleichwertig sind, waren die Beschränkung der Kommunikation auf jeweils nur eine Person, keine Möglichkeit für Zwischengespräche oder Networking, weniger Raum für Kritik und Schwierigkeiten bei der Erfassung der Stimmung und Dynamik des Publikums (Angabe im Freitextfeld). Als Vorteil von Online-Konferenzen wurden jedoch mehr Möglichkeiten für den Moderator genannt, die Diskussion zu lenken.

63,0 % (17/27) der Teilnehmenden hatten an einer früheren Konsensuskonferenz der Leitlinie zu AK und PEK teilgenommen, während 37,0 % (10/27) zum ersten Mal teilnahmen. Im Vergleich zu früheren Konferenzen bewerteten 25,3 % (6/17) die Online-Konferenz als schlechter, 11,8 % (2/17) als besser, und mehr als die Hälfte der Teilnehmenden war unsicher (52,9 %, 9/17) (Abbildung 1c); 96,3 % (26/27) wären auch nach der Coronapandemie bereit, erneut an einer Online-Konferenz zur AK und PEK-Leitlinie teilzunehmen.

Basierend auf den Ergebnissen der Umfrage leitete das Koordinationsteam Stärken, Schwächen, Chancen und Risiken von Online-Konsensuskonferenzen für die Entwicklung oder Aktualisierung von Leitlinien in der klinischen Praxis ab (Abbildung 2).

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass Online-Konsensuskonferenzen für viele Leitlinienentwicklungsteams geeignet sein können und in der wissenschaftlichen Community akzeptiert sind. Technische Probleme wie schlechte Video- und Tonqualität können entscheidende Hindernisse für Online-Konsensuskonferenzen darstellen. Leitlinienentwicklungsteams können jedoch vor dem offiziellen Online-Meeting Probe-Online-Konferenzen anbieten. Darüber hinaus wird das Engagement eines kompetenten Moderators dringend empfohlen, der durch die Konferenz führt und sicherstellt, dass alle Teilnehmenden die gleichen Chancen haben, zu den einzelnen Themen zu diskutieren.

Insgesamt zeigen unsere Daten, dass Online-Konsensuskonferenzen ein moderner, weithin akzeptierter und praktikabler Ansatz sind, um die Entwicklung von Leitlinien voranzutreiben. Sowohl vor dem Hintergrund der gegenwärtigen SARS-CoV-2-Pandemie als auch in Zukunft im Zeitalter der Digitalisierung und Globalisierung sind Online-Konsensuskonferenzen ein wichtiger neuer Ansatz für die Leitlinienentwicklung.

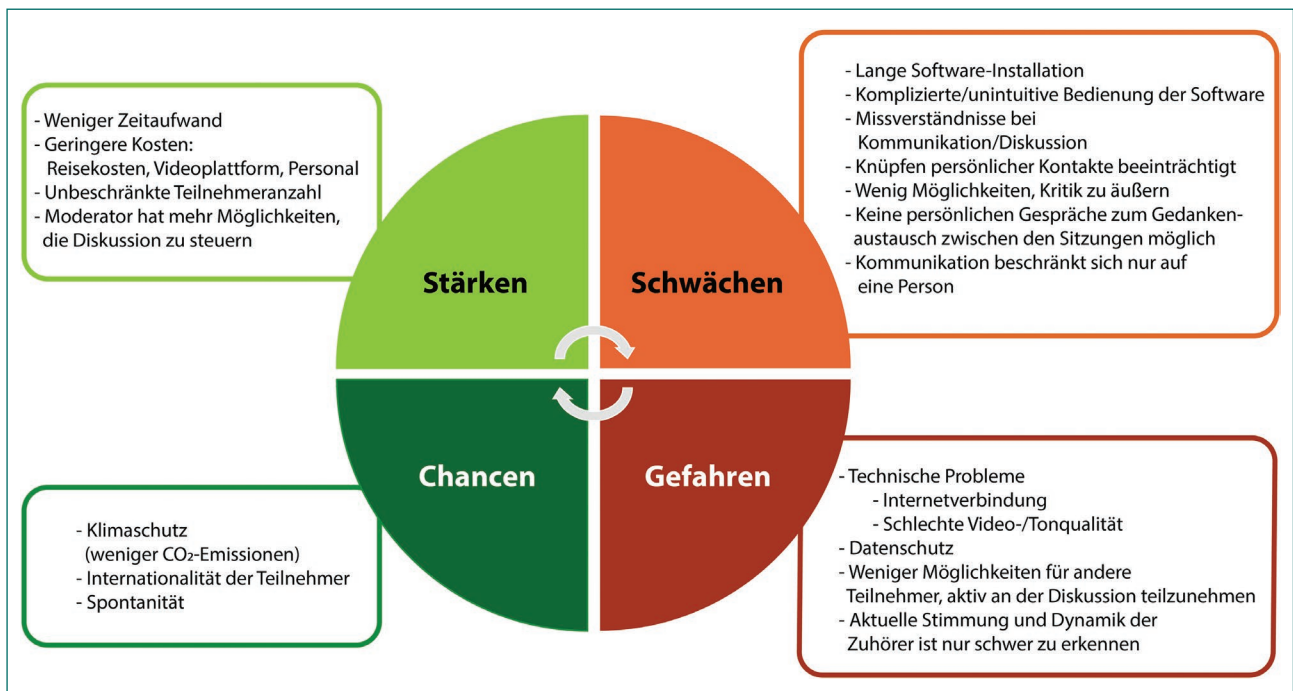


Abbildung 2 Stärken, Schwächen, Chancen und Risiken von Online-Konsensuskonferenzen für die Entwicklung und Aktualisierung von Leitlinien für die klinische Praxis.

Danksagung

Wir danken allen Teilnehmenden der ersten Online-Konsensuskonferenz für die Aktualisierung der evidenz- und konsensusbasierten Leitlinie zu AK und PEK und der Online-Umfrage.

Interessenkonflikt

Keiner.

Theresa Steeb^{1,2}, Markus Follmann³, Thomas Langer³, Monika Nothacker⁴, Anja Wessely^{1,2}, Claus Garbe⁵, Ulrike Leiter⁵, Carola Berking^{1,2}, Markus V. Heppt^{1,2}

- (1) Hautklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen
 (2) Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN (CCC), Erlangen
 (3) Deutsche Krebsgesellschaft, Berlin
 (4) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Berlin
 (5) Klinik für Dermatologie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Tübingen

Korrespondenzanschrift

Priv.-Doz. med. Markus V. Heppt, MSc, MHBA
 Hautklinik – Internistisches Zentrum
 Universitätsklinikum Erlangen

Ulmenweg 18
 91054 Erlangen

E-Mail: markus.heppt@uk-erlangen.de

Clinical Letter

Diagnostisches Next Generation Sequencing bei neonataler Erythrodermie

Diagnostic next generation sequencing in neonatal erythroderma

DOI: 10.1111/ddg.14298_g

English online version on Wiley Online Library

Sehr geehrte Herausgeber,

die Liste der Differenzialdiagnosen der neonatalen Erythrodermie (NE) ist lang. Ichthyosen, Immundefekte und Infektionen sind die häufigsten zugrundeliegenden Erkrankun-

Literatur

- 1 Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed* 2020; 91: 157–60.
- 2 Pieper D, Ober P, Dressler C et al. [Increasing the efficiency of guideline production: a narrative review]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2019; 146: 1–6.
- 3 El-Harakeh A, Lotfi T, Ahmad A et al. The implementation of prioritization exercises in the development and update of health practice guidelines: A scoping review. *PLoS One* 2020; 15: e0229249.
- 4 Heppt MV, Leiter U, Steeb T et al. S3 guideline for actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma – short version, part 1: diagnosis, interventions for actinic keratoses, care structures and quality-of-care indicators. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18: 275–94.
- 5 Leiter U, Heppt MV, Steeb T et al. S3 guideline for actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) - short version, part 2: epidemiology, surgical and systemic treatment of cSCC, follow-up, prevention and occupational disease. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18: 400–13.
- 6 Werner RN, Jacobs A, Rosumeck S, Nast A. Online consensus conferences for clinical guidelines development – a survey among participants from the International Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis. *J Eval Clin Pract* 2014; 20: 853–6.

kungen, während Stoffwechselstörungen, Medikamente und – seltener – atopische Dermatitis, Psoriasis und seborrhoische Dermatitis weniger häufig verantwortlich sind [1, 2]. Die neonatale Erythrodermie wird häufig von einer Kolloidmembran begleitet. Ein korrektes diagnostisches Vorgehen bei neonataler Erythrodermie ist allein aufgrund der klinischen Präsentation schwierig. Unseres Wissens ist dies der erste Bericht über die Anwendung des *Next Generation Sequencing* (NGS) bei einer Kohorte von Patienten mit NE als Haupteinschlusskriterium. Diese Studie offenbarte eine Vielzahl genetischer Diagnosen. Die NGS erwies sich als besonders wertvoll für die Erkennung lebensbedrohlicher Störungen, die im Frühstadium bei NE-Patienten ohne Kolloid klinisch schwer zu erkennen sind.

Um bei 23 Patienten eine definitive genetische Diagnose zu erhalten, wurde die NGS prospektiv (1. September 2014–1. Januar 2018) bei 15 Patienten bei der Geburt durchgeführt. Bei acht Patienten, die vor dem 1. September 2014 ge-

boren wurden und bei denen noch keine definitive Diagnose vorlag, wurde die Sequenzierung retrospektiv durchgeführt. Das NGS-Panel wurde während der Studie regelmäßig aktualisiert. Die letzte Version des NGS-Panels, die am 1. Januar 2018 vorlag, wurde bei Patienten eingesetzt, bei denen zu einem früheren Zeitpunkt der Studie noch keine genetische Diagnose existierte. Nicht-genetische Diagnosen wie Infektionen oder Drogenkonsum waren aufgrund der Anamnese, der Laborergebnisse und der klinischen Merkmale weniger wahrscheinlich. Die informierte Zustimmung der Eltern der Patienten wurde zusammen mit der Zustimmung der medizinischen Ethikkommission eingeholt.

Es wurde ein gezielt ausgewähltes NGS-Panel von 60 Genen verwendet, die mit neonataler Erythrodermie und Kollodiummembran assoziiert sind (Tabelle S1, online Supplement Information). Die Auswahl basierte auf einer umfangreichen Literaturrecherche. Das Gen-Panel umfasste eindeutig kartierte kodierende Regionen von 60 Genen aus dem Referenzgenom GRCh37/hg19 (www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/2758) sowie 50 bp-flankierende intronische Regionen. Die DNA wurde mit dem *SureSelect XT Target* oder dem *Human All Exon v5 Kit* (Agilent Technologies B. V., Niederlande) angereichert und mit dem *HiSeq2500 System* im *Rapid Run Mode* (Illumina, Niederlande) bei einer mittleren Zieltiefe von 100x sequenziert. Die Messwerte wurden mit BWA (BWA-MEM v0.7.5a) auf hg19 ausgerichtet; Varianten wurden mit dem *GATK-Haplotype-Caller* (v2.7-2) aufgerufen. Die Korrelation zwischen der Diagnose und der klinischen Präsentation (Erythrodermie oder Kollodium) wurde unter Verwendung der *Odds Ratio* und des Chi-Quadrat-Tests berechnet.

Eine genetische Diagnose wurde in 70 % der Fälle (16/23) gefunden (Tabelle 1); 60 % in den prospektiven Kohorten (9/15) beziehungsweise 88 % (7/8) in den retrospektiven Kohorten. Eine Kollodiummembran war bei 14/23 Patienten (61 %) vorhanden, von denen 12 (86 %) eine zugrundeliegende Ichthyose hatten. In folgenden Genen wurden Mutationen in Verbindung mit Ichthyosen gefunden: *TGM1* (4/14), *ALOX12B* (3/14), *PNPLA1*, *ABCA12*, *ALOXE3*, *KRT10* und *ALDH3A2* [jeweils 1/14]. Bei zwei Kollodiumpatienten konnte keine definitive genetische Diagnose gestellt werden; bei *BTD* und *ALOX12B* wurden Varianten von unbekannter Bedeutung (VUS) gefunden, die wahrscheinlich nicht zur klinischen Präsentation beigetragen haben. Bei Patienten ohne Kollodiummembran wurde in 67 % der Fälle (6/9) eine Basisdiagnose gestellt, bei 44 % (4/9) eine zugrundeliegende Ichthyose. Bei zwei Patienten wurden Mutationen in *IL36RN* und *SPINK5* gefunden, die einen Mangel an Interleukin-36-Rezeptor-Antagonist (deficiency of interleukin-36 receptor antagonist; DITRA) beziehungsweise ein Netherton-Syndrom definieren. Bei zwei Patienten konnten keine pathogenen Mutationen gefunden werden, und bei einem Patienten wurde ein VUS in *C5* ge-

fundet, das wahrscheinlich nicht zur klinischen Präsentation beigetragen hat.

Die erzielte diagnostische Ausbeute von 60 % in der prospektiven Gruppe war höher als bei NGS-Panels für andere heterogene Entitäten wie beispielsweise primäre Immundefekte (33–48 %) [3], hereditäre Anämien (45,8 %) [4] und monogene Lebererkrankungen (17 %) [5]. Dies bestätigt die stark genetisch bedingte Ätiologie der neonatalen Erythrodermie. Zusammen mit der genetischen Heterogenität zeigt dies die Relevanz der NGS für die neonatale Erythrodermie.

Darüber hinaus bestätigen unsere Ergebnisse, dass eine Ichthyoseform die wahrscheinlichste Diagnose bei NE mit Kollodium ist. Im Gegensatz dazu sind bei Patienten ohne Kollodiummembran andere Diagnosen wahrscheinlicher (OR 6, Chi-Quadrat: 0,03). Bei dem Patienten mit DITRA führte die Diagnose später zu einer signifikanten Veränderung der Therapie [6]. Die Ergebnisse sind beschränkt auf eine niederländische Population; genetische Unterschiede zu anderen Populationen sind daher möglich [7, 8]. Eine Einschränkung in dieser Studie ist die Verwendung eines gezielten NGS-Panels: Kausale Gene wie *SULT2B1* galten nicht als mit der Ichthyose assoziiert und wurden daher nicht in die Studie einbezogen. Es hätte eine höhere Ausbeute an diagnostischen Ergebnissen in unserer Studienpopulation erreicht werden können, wenn eine Analyse des gesamten Exoms (Whole Exome Sequencing; WES) durchgeführt worden wäre. Auf der anderen Seite hätten die Patienten ohne genetische Diagnose möglicherweise keine genetische Grundlage für ihre NE gehabt.

Zusammenfassend unterstreicht diese Studie die Relevanz des Einsatzes von NGS für die Diagnose von Patienten mit NE. In Abwesenheit einer Kollodiummembran sind andere Ursachen als die wenig lebensbedrohlichen Ichthyosen, beispielsweise Immundefekte, Stoffwechselstörungen oder DITRA, möglich. Bei Neugeborenen können diese durch genetische Untersuchungen in einem früheren Stadium als erst beim Auftreten klinischer Symptome erkannt werden. Immundefekte wie das Omenn-Syndrom können mit kongenitaler Erythrodermie, aber ohne typische systemische Begleitscheinungen wie Gedeihstörungen, Infektionen und Fieber auftreten [9]. Diese lebensbedrohlichen Zustände erfordern eine sofortige und adäquate Therapie, die durch eine schnelle NGS-Diagnostik erleichtert werden kann. Dies ist jetzt bei Neugeborenen mit NE möglich.

Danksagung

Die Autoren danken allen Eltern, die eine informierte Zustimmung für ihre Kinder gegeben haben. Die Autoren danken allen Ärzten, Dermatologen und Kinderärzten in den Niederlanden für ihre Bemühungen und Beiträge zu dieser Studie. Diese Studie ist Teil des *Academic Centers of Excel-*

Tabelle 1 NGS-Ergebnisse von (wahrscheinlichen) pathogenen Mutationen bei neun prospektiv untersuchten (1–9) und acht retrospektiv untersuchten (10–17) Patienten mit neonataler Erythrodermie.

Patient	Kollodium	Gen	Beschreibung der Varianten	Protein	Mutationsstatus	Mutationstyp	Klinische Signifikanz*	Diagnose (vererbt)
1	Ja	ABCA12	NM_173076: c.609T>G	p.Trp2031Gly	Hom	Missense	Wahrscheinlich pathogen	HI (AR)
2	Ja	ALOX12B	NM_001139: c.1463G>A	p.Arg488His	Hom	Missense	Pathogen	SHCB (AR)
3	Ja	ALOX12B	NM_001139: c.1642C>T	p.Arg548Trp	Het	Missense	Pathogen VUS	LI* (AR)
			NM_001139: c.1349G>A	p.Gly450Glu	Het	Missense		
4	Ja	ALOX12B	NM_001139: c..467_470dup	p.His158fs	Het	Frameshift	Pathogen	ARCI (AR)
			NM_001139: c.1562A>G	p.Tyr521Cys	Het	Missense	Pathogen	
5	Nein	ALOXE3	NM_001165960: c.2285C>T	p.Pro762Leu	Hom	Missense	Pathogen	ARCI (AR)
6	Ja	PNPLA1	NM_173676: c.488C>T	p.Pro163Leu	Hom	Missense	Pathogen	ARCI (AR)
7	Ja	TGM1	NM_00359: c.877-2A>G	p.(?); (?)	Hom	Splice site	Pathogen	ARCI (AR)
8	Ja	TGM1	NM_00359: c.968G>A	p.Arg323Gln	Hom	Missense	Wahrscheinlich pathogen	SHCB (AR)
9	Ja	TGM1	NM_00359: c.857G>A; 857G>A	p.Arg286Gln	Hom	Missense	Wahrscheinlich pathogen	SHCB (AR)
10	Nein	ABCA12	NM_173076: c.6440dup	p.Gln2149fs	Het	Frameshift	Pathogen VUS	ARCI* (AR)
			NM_173076: c.3180-6T>G	p.(?)	Het	Splice site		
11	Ja	ALDH3A2	NM_000382: c.1297_1298del	p.Glu433fs	Hom	Frameshift	Pathogen	SLS (AR)
12	Ja	ALOXE3	NM_001165960: c.1642T>C	p.Cys548Arg	Het	Missense	Wahrscheinlich pathogen	ARCI (AR)
			NM_001165960: c.2285C>T	p.Pro762Leu	Het	Missense	Pathogen	
13	Nein	IL36RN	NM_173170: c.80T>C	p.Leu27Pro	Hom	Missense	Pathogen	DITRA (AR)
14	Ja	KRT10	NM_000421: c.1468_1473delinsAGTTCCG	p.Gly490fs	Het	Frameshift	Wahrscheinlich pathogen	Konfetti-Ichthyose (AD)
15	Nein	SPINK5	NM_006846: c.649C>T	p.Arg217	Het	Nonsense	Wahrscheinlich pathogen	NS (AR)
			NM_006846: c.724G>T	*p.Glu242*	Het	Nonsense		
16	Ja	TGM1	NM_00359: c.1472C>T	p.Thr491Met	Het	Missense	Pathogen	LI* (AR)
17	Nein	DSG1	NM_001942: c.382C>T	p.Arg128*	Het	Nonsense	Pathogen	SAM* (AR)

Abk.: AD, autosomal dominant; AR, autosomal rezessiv; ARCI, autosomal rezessive kongenitale Ichthyose; DITRA, Mangel an IL-36-Rezeptor-Antagonist (deficiency of interleukin receptor-36 antagonist); Het, heterozygot; HI, Harlekin-Ichthyose; Hom, homozygot; LI, lamellare Ichthyose; N/A, nicht vorhanden (Not Available); NGS, Next Generation Sequencing; NS, Netherton-Syndrom; SAM, schwere Dermatitis, atopische Diathese und metabolisches Syndrom; SHCB, selbstheilendes Kollodium-Baby (self-healing collodion baby); SLS, Sjögren-Larsson-Syndrom.

*Nach den AMCG guidelines 2015 [10]; **Klinik-konforme Diagnose; ***Keine genetische Diagnose; ****2. Mutation (große Deletion) wurde anderweitig detektiert, aber nicht mit gängigen NGS-Methoden.

lence of Congenital Anatomical Abnormalities and Primary Immunodeficiency Center des Erasmus MC University Medical Center-Sophia Children's Hospital und des European Reference Network-SKIN-Ichthyosis. Die Autoren sind M. van Geel, MD, PhD, klinischer Genetiker, Maastricht University Medical Center, Niederlande, für seinen Beitrag zum SAM-Syndrom zu Dank verpflichtet.

Finanzierung

Die Studie wurde von Fonds NutsOhra und Stichting Coolsingel finanziert.

Interessenkonflikt

Keiner.

Edwin Cuperus^{1,2}, Vigfús Sigurdsson³, Peter C. van den Akker⁴, Marieke C. Bolling⁵, Mariëlle E. van Gijn^{4,6,*}, Suzanne G. M. A. Pasmans¹

(1) Department of Dermatology, Center of Pediatric Dermatology, Erasmus MC University Medical Center Rotterdam-Sophia Children's Hospital, Rotterdam, The Netherlands

(2) Department of Dermatology, St Jansdal Hospital, Harderwijk, The Netherlands

(3) Department of Dermatology, University Medical Center Utrecht and Utrecht University, Utrecht, The Netherlands

(4) Department of Genetics, University Medical Center, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

(5) Department of Dermatology, University Medical Center, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

(6) Department of Genetics, University Medical Center Utrecht and Wilhelmina's Children Hospital Utrecht, Utrecht, The Netherlands

*Die letzten beiden Autoren haben gleichermaßen zum vorliegenden Artikel beigetragen.

Korrespondenzanschrift

Suzanne G. M. A. Pasmans, MD, PhD
Department of Dermatology,
Erasmus MC-Sophia Children's Hospital
University Medical Centre Rotterdam
Wytemaweg 80
3015 CN Rotterdam, The Netherlands
E-Mail: s.pasmans@erasmusmc.nl

Literatur

- Ott H. Guidance for assessment of erythroderma in neonates and infants for the pediatric immunologist. *Pediatr Allergy Immunol* 2019; 30(3): 259–68.
- Pruzkowski A, Bodemer C, Fraitag S et al. Neonatal and infantile erythrodermas. A retrospective study of 51 patients. *Arch Dermatol* 2000; 136: 875–80.
- Rae W, Ward D, Mattocks C et al. Clinical efficacy of a next-generation sequencing gene panel for primary immunodeficiency diagnostics. *Clin Genet* 2018; 93(3): 647–55.
- Russo R, Andolfo I, Manna F et al. Multi-gene panel testing improves diagnosis and management of patients with hereditary anemias. *Am J Hematol* 2018; 93(5): 672–82.
- Stalke A, Skawran B, Auber B et al. Diagnosis of monogenic liver diseases in childhood by next-generation sequencing. *Clin Genet* 2018; 93(3): 665–70.
- Cuperus E, Koevoets R, van der Smagt JJ et al. Juvenile interleukin-36 receptor antagonist deficiency (DITRA) with c.80T>C (p.Leu27Pro) mutation successfully treated with etanercept and acitretin. *JAAD Case Rep* 2018; 4(2): 192–5.
- El-Sayed N, Seifeldin NS, Gobrial CKT. High frequency of primary hereditary ichthyoses in the North-East region of Cairo, Egypt. *Postepy Dermatol Alergol* 2018; 35(2): 161–6.
- Youssefian L, Vahidnezhad H, Saeidian AH et al. Autosomal recessive congenital ichthyosis: Genomic landscape and phenotypic spectrum in a cohort of 125 consanguineous families. *Human Mutation* 2019; 40: 288–98.
- Cuperus E, van Montfrans JM, van Gijn ME et al. Congenital erythroderma should be considered as an urgent warning sign of immunodeficiency: a case of Omenn syndrome. *Eur J Dermatol* 2017; 27(3): 313–4.
- Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17(5): 405–24.