



3 Punkte sammeln auf...

**springermedizin.de/  
eAkademie**

#### Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen als e.CME und e.Tutorial in der Springer Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des e.Med-Abonnements

#### Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

#### Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

#### Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH  
Springer Medizin Kundenservice  
Tel. 0800 77 80 777  
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

# CME Zertifizierte Fortbildung

Judith Fischer<sup>1</sup> · Heiko Traupe<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

<sup>2</sup> Hautklinik, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

## Klinik und Genetik der Ichthyosen

### Zusammenfassung

Ichthyosen gehören zu einer klinisch und genetisch heterogenen Gruppe von Erkrankungen, die durch generalisierte Schuppung und/oder Hyperkeratosen der Haut charakterisiert sind. Seit der überwiegend klinisch orientierten Konsensus-Klassifikation von Sorèze werden diese Verhornungsstörungen als „Mendelian disorders of cornification“ (MEDOC) zusammengefasst und in syndromale sowie nichtsyndromale Ichthyosen unterteilt. Abgesehen von seltenen erworbenen Fällen liegen den Ichthyosen Gendefekte zugrunde, deren Genprodukte an der Differenzierung und der Barrierefunktion der Epidermis beteiligt sind. Zurzeit sind Mutationen in etwa 40 verschiedenen Genen bekannt, die zu den unterschiedlichen Formen der Ichthyosen führen können. Damit kann in etwa 80–90% der Fälle die Diagnose molekulargenetisch gesichert werden. Die genetischen Ursachen der übrigen 10–20% sind noch ungeklärt. Ein Großteil der bislang noch unklaren Krankheitsursachen wird sicherlich in den nächsten Jahren dank neuer Technologien wie der Exom-Sequenzierung entschlüsselt werden.

### Schlüsselwörter

Ichthyose · Hyperkeratose · Verhornungsstörung · Mutation · Genotyp-Phänotyp-Korrelation

Die für Ichthyosen charakteristische Schuppung betrifft zumeist die gesamte Haut

„Erythrokeratodermie“ steht für bestimmte lokalisierte und gleichzeitig sehr stark entzündliche Verhornungsstörungen

Das klinische Bild bei Geburt kann sich von der Präsentation im späteren Leben sehr deutlich unterscheiden

Beim IPS werden in der Ultraschallaufnahme des Fruchtwassers Hyperkeratosen als Schneegestöber sichtbar

## Lernziele

### Nach der Lektüre dieses Beitrags

- sind Sie in der Lage, eine Ichthyose zu erkennen.
- kennen Sie die aktuelle Klassifikation und Terminologie der Verhornungsstörungen.
- können Sie zwischen syndromalen und nichtsyndromalen Ichthyosen unterscheiden.
- kennen Sie unterschiedliche Gendefekte, die zu Ichthyosen führen.

## Einleitung, Hintergrund und Begrifflichkeiten

Ichthyosen sind genetisch bedingte monogene (Mendel-) Verhornungsstörungen, die sich durch eine Schuppung auszeichnen, die zumeist die gesamte Haut betrifft. Der Name leitet sich vom griechischen Wort „ichthys“ für **Fisch** ab. Das deutsche Wort „Fischschuppenkrankheit“ sollte allerdings besser vermieden werden, da es von den Betroffenen als herabsetzend empfunden werden kann. Von den Ichthyosen werden die **Palmoplantarkeratosen** abgegrenzt. Dabei handelt es sich um lokalisierte Verhornungsstörungen, die vornehmlich Hände und Füße betreffen. Eine weitere stärker lokalisierte Gruppe von Verhornungsstörungen ohne Befall des gesamten Hautorgans wurde früher als Erythrokeratodermie von den Ichthyosen abgetrennt. Der Name „Erythrokeratodermie“ hat sich für bestimmte lokalisierte und gleichzeitig sehr stark entzündliche Verhornungsstörungen gehalten. Als Gruppe werden diese Krankheitsbilder heute den Ichthyosen zugerechnet, da insbesondere in der amerikanischen Literatur die subtile Unterscheidung zwischen Ichthyosen und Erythrokeratodermien aufgehoben wurde.

Ichthyosen sehen nicht ein Leben lang identisch aus, und insbesondere das klinische Bild bei Geburt kann sich von der Präsentation im späteren Leben sehr deutlich unterscheiden. So werden viele Betroffene als **Kollodiumbaby** (CB) geboren. Hier umgibt eine pergamentartige Membran das Neugeborene. „Kollodiumbaby“ ist keine endgültige Diagnose, sondern ein „transienter“ Zustand, der in den allermeisten Fällen in eine nichtsyndromale Ichthyose, z. B. lamelläre Ichthyose (LI) oder kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie (CIE), einmündet. Sehr gelegentlich liegt ein CB auch bei syndromalen Ichthyoseformen vor. In ca. 10% der Fälle kommt es bei CB zu einer weitgehenden Abheilung, z. B. unter dem Bild der selbstverbessernden Kollodium-Ichthyosis („self-improving collodium ichthyosis“, SICI). Kollodiumbabys können in der Regel nicht vor der Geburt erkannt werden, d. h., der Ultraschall ist nicht diagnostisch. Die einzige Diagnose, bei der Ultraschall einen besonderen diagnostischen Wert bei den Ichthyosen hat, ist das „ichthyosis prematurity syndrome (IPS)“. Hier kommt es in utero zu dem Bild eines „Schneegestöbers“, da sich Hyperkeratosen in hohem Maße von dem Embryo lösen und im Fruchtwasser als Schneegestöber im Ultraschall sichtbar werden. Außerdem besteht bei diesem Krankheitsbild meistens ein **Polyhydramnion**. Letzterer Befund kann ebenfalls bei der Harlekin-Ichthyose (HI) ultraschallmäßig imponieren.

## Clinical aspects and genetics of ichthyoses

### Abstract

Ichthyoses belong to a clinically and genetically heterogeneous group of disorders that are characterized by generalized scaling and/or hyperkeratosis of the skin. The predominantly clinically oriented consensus classification of Sorèze summarizes these disorders as Mendelian disorders of cornification (MEDOC), which are divided into syndromic and non-syndromic ichthyoses. Apart from rare acquired cases, ichthyoses are due to genetic defects where the gene products are involved in the differentiation and barrier function of the epidermis. Currently, mutations in approximately 40 different genes are known which can result in the different types of ichthyosis. Thus, the diagnosis can be confirmed by molecular genetics in approximately 80-90% of cases and the genetic causes of the remaining 10-20% are still unclear. This will be deciphered in the next few years thanks to new technologies, such as exome sequencing.

### Keywords

Ichthyosis · Hyperkeratosis · Cornification disorder · Mutation · Genotype phenotype correlation

Der Begriff „**lamelläre Ichthyose**“ bezeichnet heute keine genetische Entität mehr, sondern wird als klinischer Ausdruck für Ichthyosen benutzt, die durch eine lamellenartige sehr grobe bräunliche Schuppung charakterisiert sind. Am anderen Ende des klinischen Spektrums findet sich die CIE. Hier dominiert die generalisierte Entzündung der Haut („Erythrodermie“), die meistens, aber nicht immer, mit einer feinen Schuppenbildung einhergeht.

Da sich diese Übersicht überwiegend an Nichtdermatologen richtet, soll noch eine Reihe weiterer dermatologischer Begrifflichkeiten erläutert werden. Eine „Badeanzug-Ichthyose“ („bathing suit ichthyosis“, BSI) ist eine spezielle Form der LI, die die Extremitäten ausspart. Bemerkenswerterweise werden die Betroffenen aber ebenfalls als CB geboren, und in diesem Stadium sind auch Beine und Arme noch in Gänze von der Kollodiummembran (CM) umhüllt. Auch hier liegt also ein bemerkenswerter Wandel zwischen der Präsentation bei Geburt und dem späteren Leben vor. Das Wort „**Desquamation**“ lässt sich mit „Abschuppung“ übersetzen und ist somit keine besondere Verhornungsstörung, sondern ein normaler Prozess, der bei Gesunden in der Regel unbemerkt verläuft, bei Ichthyose-Kranken jedoch sehr deutlich sichtbar sein kann. Eine Reihe von Ichthyosen beruht darauf, dass die normale Desquamation biochemisch gestört ist, also eine **Retentionskeratose** entsteht. Dies ist z. B. bei der HI und der X-chromosomal-rezessiven Ichthyose (XRI) der Fall. Insbesondere bei den stark entzündlichen Formen der Ichthyose, wie CIE oder Netherton-Syndrom, liegt der Schuppenbildung als Mechanismus allerdings eine **Hyperproliferation** der Epidermis zugrunde. Hier werden aufgrund der Hyperproliferation zu viele Schuppen produziert. Auch der Begriff „Keratitis pilaris“ ist offensichtlich den Nichtdermatologen nicht geläufig. Hierunter verstehen Dermatologen eine Verhornungsstörung, die an die Haarschäfte gebunden ist und von ihnen ausgeht. Es handelt sich also um eine folliculäre Keratose. Die Ursachen folliculärer Keratosen sind vielfältig, in etwa 35 % aller Fälle liegen allerdings Filaggrinmutationen vor (s. Abschn. zu „Ichthyosis vulgaris“).

## Hintergrund

Genetisch bedingte Ichthyosen werden unterteilt in:

- nichtsyndromale Formen und
- syndromale Formen.

Eine weitere Unterteilung in kongenitale und nichtkongenitale Ichthyosen wird zwar noch benutzt, aber sie wurde von einer anderen Einteilung in häufige und seltene Ichthyosen abgelöst.

Bei den **angeborenen Ichthyosen** liegen die Symptome an der Haut bereits bei Geburt vor, entweder als CIE oder als CM. Kollodiumbabys entwickeln später eine LI, CIE oder die selteneren Varianten der SICI oder die BSI.

Bei den nichtkongenitalen Formen manifestieren sich die Hauterscheinungen erst mehrere Wochen bis Monate nach der Geburt. Hierzu gehören die Ichthyosis vulgaris (IV) und die XRI. Heute werden diese Formen unter „**häufige Ichthyosen**“ zusammengefasst. Gelegentlich kann bei der XRI bei Geburt eine milde Schuppung vorliegen, die sich dann zunächst zurückbildet und meist im Alter von 4 bis 6 Monaten wieder einsetzt.

Zu den nichtsyndromalen Ichthyosen gehören neben den beiden häufigen Formen auch die wesentlich selteneren autosomal-rezessiven kongenitalen Ichthyosen (ARCI), die sich klinisch als HI, LI oder CIE manifestieren [1]. Unter keratinopathischen Ichthyosen (KPI) fasst man die Formen zusammen, die durch Mutationen in Keratingenen verursacht werden. Beispiele hierfür sind die epidermolytische Ichthyose (EI), die superfizielle epidermolytische Ichthyose (SEI) und die kongenitale retikuläre ichthyosiforme Erythrodermie (CRIE).

Die syndromalen Ichthyosen werden aufgrund der zusätzlich assoziierten Symptome wie z. B. Haaranomalien oder neurologische Auffälligkeiten unterschieden.

Die BSI spart die Extremitäten aus

Bei der Keratitis pilaris handelt es sich um eine folliculäre Keratose

Bei den nichtkongenitalen Formen manifestieren sich die Hauterscheinungen mehrere Wochen bis Monate nach der Geburt

Keratinopathische Ichthyosen werden durch Mutationen in Keratingenen verursacht

**Tab. 1** Liste der nichtsyndromalen Ichthyosen

Nichtsyndromale Ichthyosen	OMIM	Vererbung	Gen
<b>I. Häufige Ichthyosen</b>			
Ichthyosis vulgaris (IV)	146750	SD	<i>FLG</i>
X-chromosomal-rezessive Ichthyose (XRI)	308100	XR	<i>STS</i>
<b>II. Autosomal-rezessive kongenitale Ichthyosen (ARCI)</b>			
Lamelläre Ichthyosen (LI)	242300	AR	<i>TGM1</i>
Kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie (CIE)	242100	AR	<i>ALOX12B</i>
	606545	AR	<i>ALOXE3</i>
	601277	AR	<i>ABCA12</i>
	612281	AR	<i>NIPAL4/ Ichthyin</i>
	604777	AR	<i>CYP4F22</i>
	615024	AR	<i>PNPLA1</i>
	615023	AR	<i>CERS3</i>
Harlekin-Ichthyosis (HI)	242500	AR	<i>ABCA12</i>
Selbstheilendes oder selbstverbesserndes Kollodiumbaby [„self-healing collodion baby“ (SHCB) oder „self improving collodion ichthyosis“ (SICI)]		AR	<i>ALOX12B ALOXE3 TGM1</i>
Badeanzug-Ichthyose („bathing suit ichthyosis“, BSI)		AR	<i>TGM1</i>
<b>III. Keratinopathische Ichthyosen (KPI)</b>			
Epidermolytische Ichthyose (EI)	113800	AD	<i>KRT1 KRT10</i>
Superfizielle epidermolytische Ichthyose (SEI)	146800	AD	<i>KRT2</i>
Kongenitale retikuläre ichthyosiforme Erythrodermie (CRIE)	609165	AD	<i>KRT10</i>
<b>Varianten der KPI</b>			
Anuläre epidermolytische Ichthyose (AEI)	607602	AD	<i>KRT1 KRT10</i>
Ichthyosis Typ Curth-Macklin (ICM)	146590	AD	<i>KRT1</i>
Autosomal-rezessive epidermolytische Ichthyose (AREI)	–	AR	<i>KRT10</i>
Epidermolytischer Nävus (Mosaikform)			<i>KRT10 KRT1</i>
<b>IV. Andere Ichthyose-Formen</b>			
„Loricrin keratoderma“ (LK)	604117	AD	<i>LOR</i>
Erythrokeratoderma variabilis (EKVP)	133200	AD	<i>GJB3 GJB4</i>
„Peeling skin syndrome“ (PSS)	270300	AR	<i>CDSN</i>
„Keratosis linearis with ichthyosis congenita and sclerosing keratoderma (KLICK-Syndrom)“	601952	AR	<i>POMP</i>
<i>AD</i> autosomal dominant, <i>AR</i> autosomal rezessiv, <i>SD</i> semidominant, <i>XR</i> X-chromosomal rezessiv			

## Nichtsyndromale Ichthyosen

Eine Übersicht findet sich in [Tab. 1](#).

### Häufige Ichthyosen

#### Ichthyosis vulgaris (IV, OMIM 146750)

Die häufigste Form der Ichthyose ist die IV mit einer Prävalenz bis zu 1:100 [2]. Sie wird durch „**Loss-of-function**“-Mutationen im Filaggrin (*FLG*) verursacht und autosomal-semidominant vererbt [3]. Bei dem überwiegenden Teil der Patienten (etwa zwei Drittel) können 2 *FLG*-Mutationen nachgewiesen werden [4], die mit einem relativ schweren Phänotyp einhergehen, während die Patienten mit nur einer Mutation wesentlich milder betroffen sind. Die IV ist in etwa der Hälfte der Fälle mit **atopischem Ekzem** assoziiert und zu etwa 40 % mit allergischer Rhinitis, Konjunktivitis oder

Die IV tritt mit einer Prävalenz bis zu 1:100 auf

bronchialem Asthma, z. T. auch überlappend mit atopischem Ekzem. Etwa ein Drittel der Patienten weist keinerlei Atopie auf [4].

Bei der histologischen Analyse fällt eine **Orthohyperkeratose** (Verdickung des Stratum corneum) bei gleichzeitig vermindertem oder fehlendem Stratum granulosum auf. Elektronenmikroskopisch zeigt sich der Defekt als reduzierte, sehr verkleinerte (krümelige) Keratohyalin granula.

Das typische klinische Bild der IV ist durch eine feine, hellgraue Schuppung unter Aussparung der großen Gelenkbeugen sowie eine palmoplantare Hyperlinearität und Keratosis pilaris charakterisiert. Die IV beginnt meist erst Wochen bis Monate nach der Geburt.

### X-chromosomal-rezessive Ichthyose (XRI; OMIM 308100)

Mit einer Prävalenz von 1:2000 Jungen ist die XRI die zweithäufigste Form der Ichthyosen, bedingt durch Mutationen im Steroidsulfatasegen (*STS*, [5]). Pathogenetisch kommt es durch die fehlende Cholesterolhydrolyse zur **Cholesterol-3-Sulfat-Akkumulation** in der Epidermis.

Der Gendefekt kann enzymatisch durch die Bestimmung der Sulfataseaktivität im Blut bestimmt oder durch Sequenzierung des *STS*-Gens bestätigt werden. Allerdings findet man nur in etwa 10% der Fälle Punktmutationen; meist liegen **Deletionen** vor, die einen Teil oder die Gesamtheit (ein oder mehrere Exons) des *STS*-Gens betreffen (isolierte nichtsyndromale XRI). Größere Deletionen, die auch auf benachbarte Gene übergreifen, führen zu wesentlich komplexeren Krankheitsbildern wie dem Kallmann-Syndrom, das zusätzlich mit mentaler Retardierung, Hypogonadismus und Anosmie assoziiert ist. Diese „**Contiguous-gene-deletion**“-**Syndrome** werden dann den syndromalen Ichthyosen zugeordnet.

Wie auch bei der IV liegt hier histologisch eine Orthohyperkeratose vor, jedoch mit einem normalen bzw. eher verdickten Stratum granulosum. Elektronenmikroskopisch imponiert ein fehlender Abbau der Korneodesmosomen, der letztendlich für die Retentionshyperkeratose verantwortlich ist.

Die überwiegend festhaftende, rhomboide, hellgraue bis dunkelbraune Schuppung ist über den gesamten Körper ausgedehnt, mit Ausnahme der Hände, Füße sowie der Beugeseiten von Ellenbogen und Knie. Mütter von betroffenen Jungen sind **Konduktorinnen**, die gehäuft über Komplikationen (Wehenschwäche) bei der Geburt ihrer Kinder mit anschließendem Kaiserschnitt oder Zangen- geburt berichten.

## Seltene Ichthyosen

### Autosomal-rezessive kongenitale Ichthyose (ARCI)

Der Überbegriff ARCI bezieht sich auf alle nichtsyndromalen Formen von autosomal-rezessiv vererbten Ichthyosen, die nicht mit Blasenbildung einhergehen. Hierunter fallen [1]:

- Harlekin-Ichthyose, die mit Abstand die schwerste Form der Ichthyose ist,
- lamelläre Ichthyose und
- kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie.

Zurzeit sind Mutationen in 8 verschiedenen Genen als Ursache für ARCI beschrieben (■ **Tab. 1**, ■ **Abb. 1**). Studien zur Prävalenz in Deutschland und Spanien beschreiben nahezu übereinstimmend Werte von 1,6–1,7:100.000 [6, 7]. Histologisch zeigen die genetisch heterogenen ARCI typische Zeichen einer **epidermalen Hyperproliferation** mit Orthohyperkeratose und verdicktem Stratum granulosum sowie Zeichen einer Entzündung mit lymphohistiozytärem Infiltrat der Dermis [5]. Im Elektronenmikroskop kann teilweise eine für den jeweiligen Gendefekt typische Veränderung nachgewiesen werden, z. B. „cholesterol clefts“ im Stratum corneum bei *TGM1*- und *PNPLA1*-Mutationen oder aufgeblähte „lamellar bodies“ bei der HI.

**Transglutaminase 1 (*TGM1*; OMIM 242300).** Die häufigsten Ursachen für ARCI sind Mutationen im *TGM1*-Gen, die erstmals 1995 beschrieben wurden [8, 9] und die in etwa einem Drittel aller ARCI-Patienten gefunden werden [10]. Die Prävalenz in Deutschland wird mit 1:200.000 angegeben [6]. Patienten mit *TGM1*-Mutationen werden in 80–90% der Fälle als CB geboren und behalten davon im späteren Verlauf der Erkrankung oft ein **schweres Ektropium**. Das klinische Bild manifestiert sich bei etwa 90% der Betroffenen als LI und bei etwa 10% als CIE (■ **Abb. 2**). Hinweise für eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation gibt es nicht. Lediglich in Einzelfällen können spezielle Mutationen zu spezifischen Phänotypen führen wie z. B. der BSI oder dem selbstheilenden CB [11].

Typisch für IV ist die feine, hellgraue Schuppung unter Aussparung der großen Gelenkbeugen

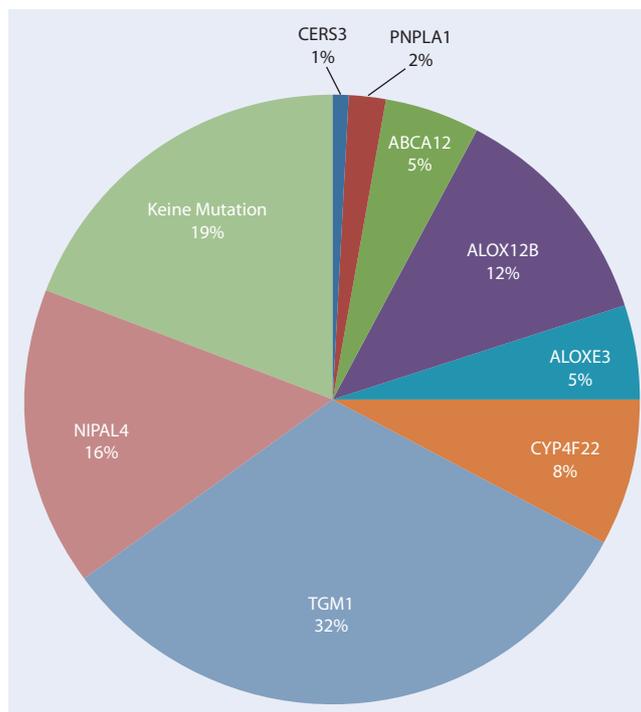
Die XRI ist die zweithäufigste Form der Ichthyosen

Der Gendefekt bei XRI kann enzymatisch durch die Bestimmung der Sulfataseaktivität im Blut bestimmt werden

Elektronenmikroskopisch imponiert der fehlende Abbau der Korneodesmosomen

Die nichtsyndromalen Formen der ARCI gehen nicht mit Blasenbildung einher

Bei etwa einem Drittel aller ARCI-Patienten werden Mutationen im *TGM1*-Gen gefunden



**Abb. 1** ◀ Prozentuale Verteilung der Mutationen in den 8 bekannten Genen, die für autosomal-rezessiv kongenitale Ichthyosen bekannt sind. Die Ergebnisse basieren auf Sequenzdaten einer Kohorte von 550 Familien. *ABCA12* ATP-binding cassette sub-family A member 12, *ALOX12B* arachidonate 12-lipoxygenase, *ALOXE3* arachidonate lipoxygenase 3, *CERS3* ceramide synthase 3, *CYP4F22* cytochrome P450, family 4, subfamily F, polypeptide 22, *NIPAL4* NIPA-like domain containing 4, *PNPLA1* patatin-like phospholipase domain containing, *TGM1* Transglutaminase 1

In den beiden Lipoxygenasegenen *ALOX12B* und *ALOXE3* wurden 2002 Mutationen identifiziert

**Lipoxygenasen *ALOX12B* und *ALOXE3* (OMIM 242100; 606545).** Mithilfe von „homozygosity mapping“ in konsanguinen ARCI-Familien wurden 2002 Mutationen in den beiden Lipoxygenase-Genen *ALOX12B* und *ALOXE3* identifiziert [12]. Insgesamt sind 17% der ARCI durch Mutationen in einem der beiden Lipoxygenasegene verursacht, wobei 12% auf *ALOX12B* und 5% auf *ALOXE3* entfallen

▣ **Abb. 1.** Die beiden Enzyme 12R-LOX und eLOX3 katalysieren die ersten beiden Schritte im Abbauweg der Arachidonsäure [13]. Klinisch kommen sowohl LI als auch CIE vor. Besonders bei skandinavischen Patienten mit *ALOX12B*-Mutationen beobachtet man gehäuft eine positive Entwicklung des Phänotyps in Richtung **selbstverbessernde Kollodium-Ichthyose (SICI)**, [14, 15]).

Es liegt eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation vor

**„ATP-binding cassette transporter“ (*ABCA12*; OMIM 601277; 242500).** Defekte im *ABCA12*-Gen können je nach Art der Mutation entweder zu einer LI oder zu einer HI führen. Im Jahr 2003 wurden erstmals bei Patienten aus konsanguinen, nordafrikanischen Familien **homozygote Missense-Mutationen** identifiziert, die zu einer schweren LI, Hand- und Nageldeformitäten sowie Kyphoskoliose führten ([16], ▣ **Abb. 2**). Im Jahr 2005 wurden Loss-of-function-Mutationen im gleichen Gen *ABCA12* als molekulargenetische Ursache der HI aufgedeckt [17, 18]. Hiermit liegt eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation vor. *ABCA12* ist ein transmembranärer Lipidtransporter der Keratinozyten, der Lipide zu den lamellären Granula (LG) und diese LG dann zur Zellmembran bringt. Lamelläre Granula werden auch als „lamellar bodies“, Keratinosomen oder „Odland bodies“ bezeichnet.

Die Mutation p.A176D kommt bei der Hälfte der Patienten vor

***NIPAL4* (Ichthyin; OMIM 612281).** Im Jahr 2004 wurde durch positionelle Klonierung ein weiteres krankheitsverursachendes Gen identifiziert, das zunächst als *Ichthyin*, später dann nach der offiziellen Nomenklatur als *NIPAL4* bezeichnet wurde [19]. Etwa 16% der ARCI-Patienten tragen Mutationen in diesem Gen [10], die rekurrente Mutation p.A176D kommt bei der Hälfte dieser Patienten vor. In einem Teil der Patienten wird ein spezieller Phänotyp mit einer retikulären LI und einer ausgeprägten Palmoplantarkeratodermie mit zentralen Aussparungen bemerkt (▣ **Abb. 2**). Elektronenmikroskopisch werden diese Patienten als Typ III klassifiziert mit hyperkeratotischem Stratum corneum und Stratum granulosum mit Vakuolen.

***CYP4F22* (OMIM 604777).** Die ARCI aufgrund von *CYP4F22*-Mutationen kommt in 8% der Patienten vor; dies resultiert in einer relativ milden LI, die im periumbilikalen Bereich akzentuiert sein kann. Die Patienten werden in der Regel nicht als CB geboren und zeigen ähnlich wie bei der IV eine deutliche **palmoplantare Hyperlinearität** [20].



**Abb. 2** ▲ Klinische Bilder von Patienten mit autosomal-rezessiver kongenitaler Ichthyose (ARCI) und Mutationen in unterschiedlichen Genen: *Oben (a–c)*: Mutation im *TGM1*-Gen: pigmentierte, grob-lamelläre Schuppung am gesamten Körper und im Gesicht. *Mitte (d–f)*: „Missense“-Mutationen im *ABCA12*-Gen: lamelläre Ichthyose, Kyphoskoliose sowie Hand- und Nageldeformitäten. *Unten (g–i)*: Mutationen im *NIPAL4/Ichthyin*-Gen: retikuläre Schuppung; bei einigen Patienten findet sich eine spezifische palmoplantare Keratodermie mit Aussparung der Innenflächen. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Bouadjar, Algier, Algerien)

„**Patatin-like-phospholipase domain-containing protein 1**“ (***PNPLA1***; **OMIM 615024**). Zur Identifizierung von Mutationen im Gen *PNPLA1* wurde ein spontanes Hundemodell mit an Ichthyose erkrankten Golden Retrievern genutzt [21]. Einige der anschließend auf das menschliche *PNPLA1*-Gen untersuchten Ichthyose-Patienten zeigten Mutationen. Im Gegensatz zu den neugeborenen Hundebabys, die bei Geburt noch keine Anzeichen einer Ichthyose aufwiesen, kamen alle Patienten als CB zur Welt; später entwickelte sich eine LI.

**Ceramidsynthase 3** (***CERS3***; **OMIM 615023**). Das zuletzt identifizierte ARCI-Gen codiert für eine Ceramidsynthase (*CERS3*), die für die De-novo-Synthese von Ceramiden in der Haut verantwortlich ist [22, 23]. Mutationen im *CERS3* verursachen eine verminderte Bildung von ultralangkettigen epidermisspezifischen Ceramiden, die zu einer defekten epidermalen Differenzierung der Haut und somit zu einer Störung der Hautbarriere führen. Klinisch dominiert eine LI mit palmoplantarer Hyperlinearität und Hyperkeratose. Histologisch besteht eine **Akanthose** mit deutlicher Verdickung des Stratum granulosum bei normaler Hornschicht. Mithilfe der Immunfluoreszenzmikroskopie wurde *CERS3* zwischen dem Stratum corneum und dem Stratum granulosum lokalisiert.

### Keratinopathische Ichthyose

Unter dem Überbegriff keratinopathische Ichthyose (KPI) fasst man die Formen zusammen, die durch Mutationen in Keratingenen verursacht werden [1]. Die Vererbung in dieser Erkrankungsgruppe erfolgt normalerweise autosomal-dominant; ausnahmsweise kann auch eine autosomal-re-

Alle Patienten kamen als CB zur Welt

Mutationen im *CERS3* verursachen eine verminderte Bildung von ultralangkettigen epidermisspezifischen Ceramiden

Die Vererbung in dieser Erkrankungsgruppe der KPI erfolgt autosomal-dominant

Typischerweise findet sich lichtmikroskopisch eine epidermolytische Hyperkeratose

Die EI wird durch Mutationen im Gen *KRT1* oder *KRT10* verursacht

Die Abgrenzung des Phänotyps zwischen EI und SEI ist nicht immer möglich

Die sich im frühen Kindesalter bildenden multiplen, kleinen weißen Flecken führten zur der Bezeichnung „Ichthyosis en confetti“

zessive Vererbung vorkommen. Neben den **3 Haupttypen** (EI, SEI und CRIE) existieren 2 seltenere KPI-Varianten: anuläre epidermolytische Ichthyose (AEI; OMIM 607602) und die Ichthyosis Curth-Macklin (ICM; OMIM 146590).

Typischerweise findet sich lichtmikroskopisch eine epidermolytische Hyperkeratose, während elektronenmikroskopisch kollabierte Keratinaggregate nachweisbar sind. Diese sog. **Tonofilamente** sind um den Zellkern herum verklumpt/aggregiert und haben die Anbindung zu den Desmosomen verloren.

**Epidermolytische Ichthyose (EI; OMIM 113800).** Die EI wurde früher als bullöse Ichthyose, bullöse CIE Typ Brocq, epidermolytische Hyperkeratose oder Ichthyosis exfoliativa bezeichnet. Sie wird entweder durch Mutationen im Gen *KRT1* oder *KRT10* verursacht. Bei Geburt liegt normalerweise eine **ichthyosiforme Erythrodermie** vor, die mit Blasenbildung einhergehen kann, weswegen als Differenzialdiagnose die bullösen Epidermolysen infrage kommen. Nach der anfänglichen Phase der Blasenbildung in den ersten Lebensmonaten kommt es anschließend zu Hyperkeratosen.

**Superfizielle epidermolytische Ichthyose (SEI; OMIM 146800).** Die SEI wurde früher als **Ichthyosis bullosa Siemens** bezeichnet und wird durch Mutationen im *KRT2*-Gen verursacht. Klinisch ähnelt sie der EI, zeigt jedoch einen milderen Krankheitsverlauf mit eher lokalisierten Hauterscheinungen. Da die Abgrenzung des Phänotyps zwischen EI und SEI nicht immer möglich ist, sollte bei allen KPI-Patienten, bei denen keine Mutationen in *KRT1* oder *KRT10* gefunden wurden, *KRT2* analysiert werden.

**Kongenitale retikuläre ichthyosiforme Erythrodermie (CRIE; OMIM 609165).** Die genetische Ursache für die CRIE sind spezifische Mutationen im *KRT10*-Gen. Das klinische Bild bei Geburt wird von einer ausgeprägten Erythrodermie beherrscht. Palmoplantar kommen Blasenbildung und großflächige Schuppungen vor (wie beim „peeling skin syndrome“). Im späteren Verlauf beobachtet man auch eine **Lichenifizierung**. Im frühen Kindesalter (3 bis 10 Jahre) beginnt die Entwicklung von multiplen, kleinen weißen Flecken, die bis zu 2 cm groß werden können, und die zu der französischen Bezeichnung „Ichthyosis en confetti“ geführt haben. Die zu Beginn in allen Körperzellen vorliegende *KRT10*-Mutation bildet sich durch mitotische Rekombination zurück [24]. Dieses Phänomen des **„revertant mosaicism“** findet man auch bei anderen Erkrankungen, z. B. der *Epidermolysis bullosa*.

Andere Genodermatosen werden ebenfalls unter der Gruppe der nichtsyndromalen Ichthyosen aufgelistet, da sie phänotypisch überwiegend durch eine Ichthyose charakterisiert sind. Beispiele sind die autosomal-dominant vererbten Loricrin keratoderma (OMIM 604117), Erythrokeratoderma variabilis (OMIM 133200) sowie die beiden autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen Peeling skin syndrome (OMIM 270300) und „keratosis linearis with ichthyosis congenita and sclerosing keratoderma“ (KLICK-Syndrom, OMIM 601952).

## Syndromale Ichthyosen

Eine Übersicht findet sich in **Tab. 2**.

Die syndromalen Ichthyosen werden nach der Konsensus-Klassifikation von 2010 [1] zunächst nach dem vorliegenden Vererbungsmodus eingeteilt in X-chromosomale und autosomal-vererbte Ichthyose-Syndrome. Die letztere große Gruppe wird dann noch einmal nach den vorherrschenden Symptomen unterteilt wie zusätzlichen Haaranomalien, neurologischen Symptomen, fatalem Krankheitsverlauf und sonstigen assoziierten Symptomen.

### X-chromosomale Ichthyose-Syndrome

Hierzu gehören die syndromale Form der XRI im Sinne eines Contiguous-gene-deletion-Syndroms, die X-chromosomal-rezessive Ichthyosis-follicularis-atrichia-photophobia (IFAP) und die X-chromosomal-dominante Chondrodysplasia punctata.

**Tab. 2** Liste der syndromalen Ichthyosen

Syndromale Ichthyosen	OMIM	Vererbung	Gen
<b>I. X-chromosomal vererbte Ichthyose-Syndrome</b>			
Syndromale Form der X-chromosomal-rezessiven Ichthyose (XRI)	308100	XR	„Contiguous gene deletion syndrome“, inklusive STS
„Ichthyosis-follicularis-atrichia-photophobi“ (IFAP-Syndrom)	308205	XR	MBTPS2
X-chromosomal-dominante Chondrodysplasia punctata (CDPX2, Conradi-Hünermann-Happle-Syndrom)	302960	XD	EBP
<b>II. Autosomal vererbte Ichthyose-Syndrome</b>			
<b>Mit Haaranomalien</b>			
Netherton-Syndrom (NS)	256500	AR	SPINK5
Ichthyose-Hypotrichose-Syndrom (IHS)	602400	AR	ST14
„Ichthyosis-hypotrichosis-sclerosing cholangitis syndrome“ (IHSC-Syndrom, NISCH-Syndrom)	607626	AR	CLDN1
Trichothiodystrophie mit Fotosensitivität (TTD)	601675	AR	ERCC2/XPD, ERCC3/XPB, GTF2H5/TTDA,
<b>Mit prominenten neurologischen Symptomen</b>			
„Mental retardation-enteropathy-deafness-neuropathy-ichthyosis-keratoderma“ (MEDNIK-Syndrom)	609313	AR	AP1S
Sjögren-Larsson Syndrom (SLS)	270200	AR	ALDH3A2
Refsum-Syndrom	266500	AR	PHYH/PEX7
<b>Mit fatalem Krankheitsverlauf</b>			
„Cerebral dysgenesis-neuropathy-ichthyosis-palmoplantar keratoderma“ (CEDNIK-Syndrom)	609528	AR	SNAP29
Arthrogrypose-Nierenfunktionsstörung-Cholestase(ARC)-Syndrom	208085	AR	VPS33B
„Multiple sulfatase deficiency“ (MSD)	272200	AR	SUMF1
Gaucher-Syndrom Typ 2	230900	AR	GBA
<b>Mit sonstigen Symptomen</b>			
Keratitis-Ichthyose-Schwerhörigkeit-Syndrom (KID)	148210	AD	GJB2 (GJB6)
Chanarin-Dorfman-Syndrom (CDS; „neutral lipid storage disease with ichthyosis“, NLSDI)	275630	AR	ABHD5/CGI-58
„Ichthyosis prematurity syndrome“ (IPS)	608649	AR	SLC27A4/FATP4

AD autosomal-dominant, AR autosomal-rezessiv, XD X-chromosomal-dominant, XR X-chromosomal-rezessiv

**Ichthyosis-follicularis-atrichia-photophobia (IFAP-Syndrom; OMIM 308205).** Das X-chromosomal-rezessiv vererbte IFAP-Syndrom ist durch die folgende Trias charakterisiert:

- Ichthyosis follicularis,
- Alopezie und
- Fotophobie.

In der Literatur sind bislang etwa 40 Fälle bei männlichen Patienten beschrieben. Weibliche Überträgerinnen können minimale Symptome aufweisen wie etwa den Blaschko-Linien folgenden Hyperkeratosen, asymmetrische Verteilung der Körperhaare und fleckförmige Alopezie. Die Patienten weisen sowohl eine Alopezie mit fehlenden Augenbrauen und Wimpern auf als auch eine komplette Atrichie der Körperbehaarung. Die Ichthyosis follicularis zeichnet sich durch **dornähnliche Hautfollikelauswüchse** aus. Die Ulzeration der Kornea mit progressiver Vernarbung und Vaskularisation kann zur **Erbblindung** führen.

Ursache der Erkrankung sind Mutationen im MBTPS2-Gen, die mit einer Störung der Cholesterinhomöostase einhergehen. Einige der Patienten mit MBTPS2-Mutationen haben zusätzliche Symptome („brain anomalies, retardation, ectodermal dysplasia, skeletal deformities, Hirschsprung’s disease, ear/eye anomalies, cleft palate/cryptorchidism and kidney dysplasia/hypoplasia), was in der Bezeichnung **BRESHECK-Syndrom** resultierte.

Beim IFAP-Syndrom sind etwa 40 Fälle männlicher Patienten beschrieben

Die Mutationen im MBTPS2-Gen gehen mit einer Störung der Cholesterinhomöostase einher

Bei Geburt liegt eine Erythrodermie mit blättriger Schuppung vor

Der begleitende Haardefekt kann meist nur mikroskopisch erkannt werden

Gedeihstörungen und Wachstumsretardierungen sind häufig.

Die Leberbeteiligung kann bis in eine Leberinsuffizienz mit Notwendigkeit der Transplantation münden

Die Haare der Betroffenen weisen einen erniedrigten Gehalt an schwefelhaltigen Aminosäuren auf

**X-chromosomal-dominante Chondrodysplasia punctata (CDPX2; Conradi-Hünemann-Happle Syndrom; OMIM 302960).** Die X-chromosomal-dominante Chondrodysplasia punctata (CDPX2), die ebenfalls als Conradi-Hünemann-Happle-Syndrom bezeichnet wird, ist durch Kleinwuchs, Ichthyose, Chondrodysplasia punctata und Katarakte charakterisiert. Ursache sind Mutationen im **EBP-Gen**, das für das emopamilbindende Protein codiert. Dieses hat im Biosyntheseweg des Cholesterols die Funktion einer  $\delta 8$ - $\delta 7$ -Sterol-Isomerase ( $3\beta$ -Hydroxysteroid- $\delta 8$ ,  $\delta 7$ -Isomerase) und wandelt 8,9-Cholesterin in Lathosterin um.

## Autosomal vererbte Ichthyose-Syndrome

### Mit Haaranomalien

**Netherton-Syndrom (NS; OMIM 256500).** Das Netherton-Syndrom ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die durch Mutationen im **SPINK5-Gen** verursacht wird, das für den Serin-Protease-Inhibitor LEKTI codiert. Klinisch ist das NS durch die Trias aus ichthyosiformer Erythrodermie, spezifischen Haarschaftanomalien und Atopieneigung charakterisiert. Bei Geburt liegt eine Erythrodermie mit blättriger Schuppung vor (■ Abb. 3). Im weiteren Verlauf bleibt entweder die CIE bestehen, oder es entwickeln sich polyzyklische serpiginöse wandernde Plaques mit erythematösem Randsaum und charakteristischer Schuppung („double-edged“) – die „**Ichthyosis linearis circumflexa Comél**“. Oft ist das Gesicht ebenfalls betroffen.

Der begleitende Haardefekt kann meist nur mikroskopisch erkannt werden; am häufigsten findet man Bambushaar (Trichorrhexis invaginata), aber auch Trichorrhexis nodosa und Pili torti. Die Haare sind brüchig und rau, wachsen schlecht nach. Auf der Kopfhaut besteht oft eine schuppige Dermatitis; auch das Gesicht ist mitbetroffen.

Es besteht eine sehr starke Neigung zu **Atopien** (allergische Rhinitis, Asthma, Pruritus, Urtikaria, atopische Dermatitis, Angioödem und Ekzeme) mit erhöhtem IgE-Spiegel im Serum und/oder Hypereosinophilie. Gedeihstörungen und Wachstumsretardierungen sind beim NS häufig. In der direkten Immunfluoreszenz kann der Verlust der LEKTI-Expression im Stratum granulosum der Epidermis nachgewiesen werden.

**Ichthyose-Hypotrichose-Syndrom (IHS, OMIM 602400).** Dieses Syndrom wird autosomal-rezessiv vererbt und ist durch eine kongenitale Ichthyose und Hypotrichose gekennzeichnet. Ursache sind Mutationen im **ST14-Gen**, das für das Protein Matriptase codiert. Es wird vermutet, dass diese kürzlich identifizierte Protease eine Rolle bei der Desquamation (Abschuppung) des Stratum corneum spielt.

**Ichthyose-Hypotrichose-sklerosierende-Cholangitis-Syndrom (IHSC; OMIM 607626).** Dieses autosomal-rezessiv vererbte Syndrom wurde früher auch als **NISCH-Syndrom** bezeichnet aufgrund der neonatalen Ichthyose und der sklerosierenden Cholangitis. Klinisch fallen eine Hypotrichose der Kopfhaut mit narbiger Alopezie sowie spärliche Wimpern und Augenbrauen auf. Auch Oligodontie, Hypodontie und Schmelzhypoplasie wurden beobachtet.

Bislang wurden nur wenige Fälle in der Literatur beschrieben, die alle Loss-of-function-Mutationen im **CLDN1-Gen**, einem Protein der „tight junctions“, zeigten. Die Leberbeteiligung ist unterschiedlich schwer ausgeprägt und kann in eine Leberinsuffizienz mit Notwendigkeit der Transplantation münden.

**Trichothiodystrophie mit Fotosensitivität (TTDP; OMIM 601675).** Die Trichothiodystrophie-Syndrome sind eine heterogene Krankheitsgruppe, die ihren Namen den kurzen, brüchigen Haaren mit erniedrigtem Gehalt an schwefelhaltigen Aminosäuren verdanken. Meist sind sie mit Symptomen wie kongenitaler Ichthyose, Nagelanomalien, Wachstumsstörungen, Minderbegabung und Fotosensitivität assoziiert. Sie werden autosomal-rezessiv vererbt. Mutationen in den Genen **ERCC2**, **ERCC3** und **GTF2H5** wurden beschrieben.



**Abb. 3** ▲ Beispiele für autosomal-vererbte Ichthyose-Syndrome: *Oben (a–c)*: Netherton-Syndrom: **a** typische blättrige Ichthyose am Bauch; **b** blättrige Schuppung der Kopfhaut; die deformierte Ohrmuschel aufgrund einer Kolloidummembran bei Geburt ist für das Netherton-Syndrom eher die Ausnahme; **c** Knie und Unterschenkel des gleichen Patienten. *Unten (d–f)*: Chanarin-Dorfman-Syndrom: generalisierte Erythrodermie mit fein-weißlicher Schuppung bei einem Patienten mit Mutationen im *CGI58/ABDH5*-Gen. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Bouadjar, Algier, Algerien)

### Mit prominenten neurologischen Symptomen

„**Mental retardation-enteropathy-deafness-peripheral neuropathy-ichthyosis-keratoderma**“ (**MEDNIK-Syndrom; OMIM 609313**). Als MEDNIK-Syndrom bezeichnet man die Assoziation von Intelligenzminderung, Enteropathie, Schwerhörigkeit, peripherer Neuropathie, Ichthyose und Keratodermie. Klinisch handelt es sich um eine sehr seltene und schwere **Multisystemerkrankung**, die gewisse Überschneidungen mit dem CEDNIK-Syndrom aufweist (s. u.). Ursache sind Mutationen im *APISI*-Gen. Der Vererbungsmodus ist autosomal-rezessiv.

**Sjögren-Larsson-Syndrom (SLS; OMIM 270200)**. Diese autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung ist durch kongenitale Ichthyose, intellektuelles Defizit und spastische Parese gekennzeichnet und wird durch einen Defekt im Fettstoffwechsel der Epidermis verursacht. Das SLS wurde erstmals in Schweden beschrieben, wo es überdurchschnittlich häufig vorkommt. Die bei Geburt vorliegenden Hautsymptome in Form von leichten Hyperkeratosen entwickeln sich zu einer generalisierten Ichthyose, die im Bereich der Gelenkfalten, am Nacken sowie an Stamm und Extremitäten besonders ausgeprägt sein kann.

Erst im frühen Kindesalter kommen **neurologische Symptome** wie spastische Diplegie oder Tetraplegie und Krampfanfälle hinzu. Viele Patienten lernen nie gehen und sind ihr Leben lang pflegebedürftig. Die Lebenserwartung ist reduziert. Meist liegt eine intellektuelle Minderbegabung mit verzögerter Sprachentwicklung vor, die sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann. Auch behandlungsbedürftige **ophthalmologische Symptome** wie Kristalleinschlüsse in der Netzhaut, Fotophobie und Myopie werden beobachtet.

Das SLS wird durch einen Defekt im Fettstoffwechsel der Epidermis verursacht

Die Lebenserwartung ist reduziert

Bei RS ist eine erhöhte Konzentration an Phytansäure auffällig

Das CEDNIK-Syndrom geht mit schweren Entwicklungsstörungen des Nervensystems einher

Die meisten Kinder versterben innerhalb des ersten Lebensjahrs

Das GBA ist in den Ceramidstoffwechsel impliziert

Genetische Ursache sind Mutationen im **ALDH3A2-Gen**, das für die Fetaldehyddehydrogenase (FALDH) codiert und für die Oxidation von langkettigen Aldehyden zu Fettsäuren verantwortlich ist.

**Refsum-Syndrom (RS; OMIM 266500).** Das autosomal-rezessiv vererbte Refsum-Syndrom fällt durch eine erhöhte Konzentration an Phytansäure auf, wodurch es im Laufe der Erkrankung zu spezifischen Schädigungen in Netzhaut, Hirn und peripherem Nervensystem kommt. Die Symptome sind nicht angeboren, sondern treten in der Regel erst ab dem 15. Lebensjahr auf. Typische Erstmanifestation der RS ist die **Nachtblindheit**, später folgen distale motorische Polyneuropathie, Schallempfindungsschwerhörigkeit, Anosmie und zerebelläre Ataxie. Erst im weiteren Krankheitsverlauf entwickelt sich eine Ichthyose. Zusätzliche Symptome wie epiphysäre Dysplasie, Kardiomyopathie, erhöhte Liquor-Eiweiß-Spiegel und die typische Retinitis pigmentosa, die zur Erblindung führen kann, werden beobachtet.

Meist liegen Mutation im *PHYH/PAXH*-Gen vor, das für das peroxisomale Enzym Phytanoyl-CoA-Hydroxylase (PhyH) codiert und den Abbau der Phytansäure durch deren  $\alpha$ -Oxidation einleitet.

Bei einigen Patienten mit klinischem Verdacht auf RS wurden Mutationen im **PEX7-Gen** gefunden, das für den Peroxin-7-Rezeptor codiert und für die Aufnahme von Phytansäure in die Peroxisomen verantwortlich ist.

### Mit fatalem Krankheitsverlauf

**„Cerebral dysgenesis-neuropathy-ichthyosis-palmoplantar keratoderma“ (CEDNIK-Syndrom; OMIM 609528).** Dieses autosomal-rezessiv vererbte neurokutane Syndrom geht mit schweren Entwicklungsstörungen des Nervensystems (zerebrale Dysgenese, Neuropathie) und Verhornungsstörungen (Ichthyose, palmoplantare Keratodermie) einher. Bisher wurde es bei 7 Patienten (3 Knaben, 4 Mädchen) aus 2 konsanguinen Familien beschrieben. Ursache sind Mutationen im **SNAP29-Gen**, das für das „Soluble-N-ethylmaleimide-sensitive-factor-attachment-receptor“ (SNARE)-Protein codiert, das an der Fusion von Vesikeln beteiligt ist.

**Arthrogrypose-Nierenfunktionsstörung-Cholestase (ARC-Syndrom; „arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis“; OMIM 208085).** Das ARC-Syndrom ist eine autosomal-rezessiv vererbte Multisystemerkrankung, die je nach Vorhandensein von Mutationen in den Genen *VPS33B* oder *VIPAS39* in ARCS1 und ARCS2 unterteilt wird. Klinisch bestehen bereits bei Geburt neurogene Arthrogryposis, gestörte Nierentubulusfunktion und Cholestase, sodass die meisten Kinder innerhalb des ersten Lebensjahrs versterben. Die ARCS1 ist in etwa der Hälfte der Fälle mit Ichthyose assoziiert. *VPS33B* ist am intrazellulären Proteintransport und an der Membranfusion beteiligt.

**Multipler Sulfatasemangel („multiple sulfatase deficiency“, MSD; OMIM 272200).** Der MSD ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit, die durch Mutationen im *SUMF1*-Gen verursacht wird. Die Defekte im „sulfatase modifying-factor 1“ führen zu einem Mangel an allen Sulfatasen des Organismus, wodurch es klinisch zu einem komplexen Krankheitsbild kommt, in dem Symptome der metachromatischen Leukodystrophie, der Mukopolysaccharidose und der X-chromosomalen Ichthyose gleichzeitig auftreten. Der MSD beginnt meist nicht vor dem 1. bis 2. Lebensjahr. Die Diagnose kann biochemisch durch den Nachweis vermehrter Ausscheidung von Mukopolysacchariden und Sulfatiden gesichert werden.

**Gaucher-Syndrom Typ 2 (OMIM 230900).** Die autosomal-rezessiv vererbte Gaucher-Krankheit Typ 2 ist extrem selten und wird durch Mutationen im *GBA*-Gen ausgelöst. Das *GBA*-Gen codiert für das lysosomale Enzym  $\beta$ -Glucocerebrosidase (Glucosylceramidase, saure  $\beta$ -Glucosidase). Das GBA ist in den Ceramidstoffwechsel impliziert, wo es den Abbau von „glycolipid-glucosylceramide“ (GlcCer) zu Ceramid and Glucose katalysiert.

In den ersten Lebensmonaten kommt es neben einer Hepatosplenomegalie und einer Ichthyose zu schweren progredienten **neurologischen Symptomen** wie okulomotorischer Paralyse, Spastik und dystonischen Bewegungen sowie zerebralen Krampfanfällen. Die Patienten sterben meist vor dem 2. Lebensjahr.

## Mit sonstigen Symptomen assoziiert

**Keratitis-Ichthyose-Schwerhörigkeit-Syndrom („keratitis-ichthyosis-deafness syndrome“, KID; OMIM 148210).** Das KID-Syndrom ist eine seltene Erkrankung mit Keratitis, Fotophobie, Ichthyosis und angeborenem Hörverlust.

Bei Geburt liegt eine Kollodiummembran oder eine CIE vor; später entwickelt sich eine progrediente Erythrokeratodermie mit geröteten, keratotischen Plaques, die häufig mit palmoplantarer Keratodermie, Nageldystrophie, Alopezie und spärlichen oder fehlenden Augenbrauen und Wimpern assoziiert ist. Das Risiko für Plattenepithel- und Zungenkarzinome scheint erhöht zu sein.

Die Keratitis geht mit progredienter Vaskularisierung der Kornea einher und führt häufig zur Erblindung. Der gleichzeitige Verlust des Hör- und Sehvermögens kann eine schwere **Entwicklungsverzögerung** zur Folge haben. Ursache sind Mutationen im *GJB2*-Gen, das für Connexin-26 codiert. Auch Mutation im *GJB6*-Gen (Connexin-30) wurden beschrieben. Die meisten Fälle treten sporadisch auf; die Vererbung ist autosomal-dominant.

**Chanarin-Dorfman-Syndrom (CDS; „neutral lipid storage disease with ichthyosis“, NLSDI; OMIM 275630).** Das CDS wird durch Mutationen im *CGI-58(ABDH5)*-Gen verursacht [25] und autosomal-rezessiv vererbt. Es ist charakterisiert durch eine kongenitale generalisierte Ichthyose (Abb. 3) und Akkumulation von Lipidtropfen (neutrale Fette: Triglyzeride) in sämtlichen Geweben, die in den Granulozyten als **Jordans Anomalien** bezeichnet werden. Die Symptomatik des CDS ist vielfältig und teilweise mit Minderbegabung, Hörverlust, Augensymptomen (Katarakt, Nystagmus) und Ataxie assoziiert. Ein konstantes Zeichen ist die Hepatosplenomegalie, die bei nahezu allen Patienten zu beobachten ist. Besonders im späteren Verlauf der Erkrankung kommt es zu **muskulären Beschwerden**, die von einer leichten Muskelschwäche bis hin zur Myopathie reichen können. Entsprechend der Beteiligung von Leber und Muskelgewebe fallen erhöhte Blutwerte für Leber- und Muskelenzyme auf. Die Diagnose CDS kann durch den einfachen Nachweis von Jordans-Anomalien im Blutausschrieb klinisch gesichert werden. Als Differenzialdiagnose kommt die neutrale Lipidspeichererkrankung mit Myopathie infrage, die durch Mutationen im *ATGL*-Gen verursacht wird und eine ähnliche Symptomatik jedoch ohne Ichthyose zeigt.

**Ichthyose-Frühgeburt-Syndrom („ichthyosis prematurity syndrome“, IPS; OMIM 608649).** Das IPS ist eine autosomal-rezessiv vererbte Ichthyose, die durch **Frühgeburt**, neonatale Asphyxie sowie Ichthyose und Atopien charakterisiert ist. Sie wird durch Mutationen im *SLC27A4*-Gen verursacht [26], das auch als *FATP4* („fatty acid transport protein 4“) bezeichnet wird. Im letzten Trimester der Schwangerschaft fällt bisweilen im Ultraschall das für IPS typische Bild des „Schneegestöbers“ im Fruchtwasser auf, das durch abgeschilferte fetale Hautschuppen zustande kommt. Klinisch zeigt sich eine verruköse Hyperkeratose besonders im Bereich des Kopfes, des Gesichts, des Stammes und der Extremitäten, die jedoch nach wenigen Wochen fast vollständig abheilt.

### Fazit für die Praxis

- Für die Unterscheidung in syndromale und nichtsyndromale Ichthyosen sind eine komplette körperliche Untersuchung des Patienten sowie die ausführliche Eigen- und Familienanamnese erforderlich.
- Patienten, die als CB oder HI zur Welt kommen, sollten in speziell ausgestatteten Krankenhäusern versorgt werden, da die Mortalitätsrate aufgrund von Infektion oder Dehydratation sehr hoch ist.
- Die rein symptomatischen Therapien unterscheiden zwischen systemischen Retinoiden und topisch-applizierbaren Substanzen, die eine Verminderung der Schuppung zum Ziel haben.
- Patienten können mit dem Netzwerk für Ichthyosen und verwandte Verhornungsstörungen (NIRK; <http://www.netzwerk-ichthyose.de>) oder der Selbsthilfe Ichthyose (SI; <http://www.ichthyose.de>) in Deutschland Kontakt aufnehmen.

Bei KID-Syndrom scheint das Risiko für Plattenepithel- und Zungenkarzinome erhöht zu sein

Ein konstantes Zeichen bei CDS ist die Hepatosplenomegalie

Klinisch zeigt sich bei IPS eine wenige Wochen anhaltende verruköse Hyperkeratose

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. Dr. J. Fischer MD, PhD

Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Freiburg,  
Breisacher Str. 33, 79106 Freiburg  
judith.fischer@uniklinik-freiburg.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** J. Fischer und H. Traupe geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

- Oji V, Tadini G, Akiyama M et al (2009) Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol* 63:607–641
- Brown SJ, Relton CL, Liao H et al (2009) Filaggrin haploinsufficiency is highly penetrant and is associated with increased severity of eczema: further delineation of the skin phenotype in a prospective epidemiological study of 792 school children. *Br J Dermatol* 161:884–889
- 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
- Oji V, Seller N, Sandilands A et al (2009) Ichthyosis vulgaris: novel *FLG* mutations in the German population and high presence of CD1a+ cells in the epidermis of the atopic subgroup. *Br J Dermatol* 160:771–781
- Webster D, France JT, Shapiro LJ et al (1978) X-linked ichthyosis due to steroid-sulphatase deficiency. *Lancet* 1:70–72
- Traupe H, Fischer J, Oji V (2014) Non-syndromic types of ichthyoses – an update. *J Dtsch Dermatol Ges* 12:109–121
- Hernández-Martín A, García-Doval I, Aranegui B et al (2012) Prevalence of autosomal recessive congenital ichthyosis: a population-based study using the capture-recapture method in Spain. *J Am Acad Dermatol* 67:240–244
- Huber M, Rettler I, Bernasconi K et al (1995) Mutations of keratinocyte transglutaminase in lamellar ichthyosis. *Science* 267:525–528
- Russell LJ, DiGiovanna JJ, Rogers GR et al (1995) Mutations in the gene for transglutaminase 1 in autosomal recessive lamellar ichthyosis. *Nat Genet* 9:279–283
- Fischer J (2009) Autosomal recessive congenital ichthyosis. *J Invest Dermatol* 129:1319–1321
- Bourrat E, Blanchet-Bardon C, Derbois C et al (2012) Specific *TGM1* mutation profiles in bathing suit and self-improving collodion ichthyoses: phenotypic and genotypic data from 9 patients with dynamic phenotypes of autosomal recessive congenital ichthyosis. *Arch Dermatol* 148:1191–1195
- Jobard F, Lefèvre C, Karaduman A et al (2002) Lipoxygenase-3 (*ALOXE3*) and 12(R)-lipoxygenase (*ALOX12B*) are mutated in nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma (NCIE) linked to chromosome 17p13.1. *Hum Mol Genet* 11:107–113
- Krieg P, Fürstenberger G (2014) The role of lipoxygenases in epidermis. *Biochim Biophys Acta* 1841:390–400
- Harting M, Brunetti-Pierri N, Chan CS et al (2008) Self-healing collodion membrane and mild nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma due to 2 novel mutations in the *ALOX12B* gene. *Arch Dermatol* 144:351–356
- Vahlquist A, Bygum A, Gånemo A (2010) Genotypic and clinical spectrum of self-improving collodion ichthyosis: *ALOX12B*, *ALOXE3* and *TGM1* mutations in Scandinavian patients. *J Invest Dermatol* 130:438–443
- Lefèvre 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
- Kelsell DP, Norgett EE, Unsworth H et al (2005) Mutations in *ABCA12* underlie the severe congenital skin disease harlequin ichthyosis. *Am J Hum Genet* 76:794–803
- 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
- Lefèvre C, Bouadjar B, Karaduman A et al (2004) Mutations in ichthyin a new gene on chromosome 5q33 in a new form of autosomal recessive congenital ichthyosis. *Hum Mol Genet* 13:2473–2482
- Lefèvre C, Bouadjar B, Ferrand V (2006) Mutations in a new cytochrome P450 gene in lamellar ichthyosis type 3. *Hum Mol Genet* 15:767–776
- Grall A, Guaguère E, Planchais S (2012) *PNPLA1* mutations cause autosomal recessive congenital ichthyosis in golden retriever dogs and humans. *Nat Genet* 44:140–147
- Radner FP, Marrakchi S, Kirchmeier P et al (2013) Mutations in *CERS3* cause autosomal recessive congenital ichthyosis in humans. *PLoS Genet* 9(6):e1003536
- Eckl KM, Tidhar F, Thiele H et al (2013) Impaired epidermal ceramide synthesis causes autosomal recessive congenital ichthyosis and reveals the importance of ceramide acyl chain length. *J Invest Dermatol* 133:2202–2211
- Choate KA, Lu Y, Zhou J (2010) Mitotic recombination in patients with ichthyosis causes reversion of dominant mutations in *KRT10*. *Science* 330:94–97
- Lefèvre C, Jobard F, Caux F et al (2001) Mutations in *CGI-58*, the gene encoding a new protein of the esterase/lipase/thioesterase subfamily, in Chanarin-Dorfman syndrome. *Am J Hum Genet* 69:1002–1012
- 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

# CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter: [springermedizin.de/eAkademie](http://springermedizin.de/eAkademie)
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

## ? Welche Antwort zur Einteilung und der Nomenklatur der Ichthyosen trifft zu?

- Bei der Einteilung der Ichthyosen unterscheidet man hauptsächlich zwischen kongenitalen und nichtkongenitalen Ichthyosen.
- Die Unterscheidung zwischen seltenen und häufigen Ichthyosen wird heute nicht mehr angewendet.
- Das erste klinische Erscheinungsbild eines Neugeborenen mit Ichthyose kann ein CB sein.
- Die CRI liegt nicht bei Geburt vor, sondern entwickelt sich erst im Laufe der Zeit.
- Die X-chromosomale Ichthyose gehört zu den seltenen Ichthyosen.

## ? Welche Antwort bezüglich der IV und der KPI ist falsch?

- Die IV wird semidominant vererbt.
- Die CRIE gehört zu den KPI.
- Ursache der IV sind „Loss-of-function“-Mutationen im *FLG*-Gen.
- Die SEI wird durch Mutationen im *Keratin-1*-Gen verursacht.
- Patienten mit IV haben ein erhöhtes Risiko für ein atopisches Ekzem, eine allergische Rhinokonjunktivitis und Asthma.

## ? Welche allgemeine Aussage zu den Ichthyosen trifft nicht zu?

- Die histologische Untersuchung kann Aufschluss über die Art der Ichthyose geben.
- Bei IV fehlt meist das Stratum granulosum.
- Die großen Gelenkbeugen sind bei IV ausgespart.
- Bei der syndromalen Form der XRI liegen meist „contiguous gene deletion syndrome“ als Krankheitsursache zugrunde.
- Bei der nichtsyndromalen Form der XRI liegen meist Punktmutationen im *STS*-Gen vor.

## ? Die ARCI sind genetisch sehr heterogen. Welche Aussage trifft nicht zu?

- Die genetischen Ursachen für die ARCI sind alle aufgeklärt.
- Die HI ist die schwerste Form der seltenen Ichthyosen.
- Zu den seltenen Ichthyosen gehören auch die LI und die CIE.
- Die Prävalenz der seltenen Ichthyosen beträgt etwa 1–2:100.000.
- „Missense“-Mutationen im Gen *ABCA12* führen zu einer schweren LI.

## ? Welche Aussage zur Gruppe der KPI trifft nicht zu?

- Die EI wurde früher als bullöse kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie *Typ Brocq* bezeichnet.
- Die KPI werden meist autosomal-rezessiv vererbt.
- Bei der CRIE kommt es durch Rückmutationen zu einem konfettiartigen Hautphänotyp.
- Das Phänomen der Rückmutationen bezeichnet man als „revertant mosaicism“.
- Bei klinischem Verdacht auf eine KPI ohne Nachweis von *KRT1*- oder *KRT10*-Mutationen sollte systematisch *KTR2* sequenziert werden.

## ? Welche Antwort zu den ARCI ist falsch?

- TGM1*-Mutationen sind die häufigste Ursache der ARCI.
- Mutationen im *ABCA12*-Gen können sowohl zu LI als auch zu HI führen.
- Die BSI wird durch Mutationen in den Genen *ALOX12B* oder *ALOXE3* verursacht.
- Bei manchen Patienten mit Kollodiummembran bei Geburt heilt die ARCI innerhalb von wenigen Wochen ab.
- PNPLA1*-Mutationen wurden auch bei Hunden mit Ichthyose nachgewiesen.



Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei

**?** Ein 5-jähriger Patient mit generalisierter Ichthyose und leichter Erythrodermie kommt mit seinen gesunden, konsanguinen Eltern zur genetischen Beratung. Ein Cousin mütterlicherseits leidet ebenfalls an einer Ichthyose und zusätzlich an Muskelschwäche. Von welcher Untersuchung des Patienten erwarten Sie eine Bestätigung der Diagnose?

- Bestimmung der Sulfataseaktivität im Blut
- Sequenzierung der ARCI-Gene
- Magnetresonanztomographie des Gehirns
- Sequenzierung des Gens *STS*
- Blutausstrich zum Nachweis von Jordans Anomalien

**?** Der 6-jährige Peter leidet an einer starken ichthyosiformen Erythrodermie, Wachstumsstörungen, Nahrungsmittelunverträglichkeiten und brüchigen Haaren. Welche Verdachtsdiagnose kommt am ehesten infrage?

- Die Trichothiodystrophie
- Das IFAP-Syndrom
- Das Netherton-Syndrom
- Das SLS
- Die syndromale Form der XRI

**?** Welche Antwort zu den Ichthyosen trifft *nicht* zu?

- Die IV ist immer mit einer Atopie assoziiert.
- Mutationen im *Connexin-26*-Gen können zum KID-Syndrom führen.
- Patienten mit Gaucher-Syndrom Typ 2 sterben oft vor dem 2. Lebensjahr.
- Mutationen im *Connexin-26*-Gen können zu isolierter Schwerhörigkeit führen.
- Der gleichzeitige Verlust von Hör- und Sehvermögen beim KID-Syndrom kann zu schweren Entwicklungsstörungen führen.

**?** Die Ichthyosen sind klinisch und genetisch heterogene Hauterkrankungen. Welche Antwort hierzu trifft *nicht* zu?

- Die nach den Mendel-Regeln vererbten Verhornungsstörungen werden als MEDOC zusammengefasst.
- Die meisten Ichthyosen sind erworben.
- Mutationen in mehr als 40 Genen können zum klinischen Bild der Ichthyose führen.
- Die erblich bedingten Ichthyosen werden in syndromale und nichtsyndromale Formen unterteilt.
- Die molekulargenetische Diagnose ist in etwa 80% der Fälle möglich.

Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf [springermedizin.de/eAkademie](http://springermedizin.de/eAkademie) verfügbar. Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeschluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.