

Molekulare Charakterisierung der Ichthyosen

Neue Aspekte zur Terminologie und Klassifikation

Ichthyosen gehören zur klinisch und ätiologisch sehr heterogenen Gruppe der genetisch bedingten Verhornungsstörungen („Mendelian disorders of cornification“, MEDOC). In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche Fortschritte bei der Aufklärung der Genetik und Pathogenese erzielt [4, 16], z. B. bei der Harlekin-Ichthyose [10], der Ichthyosis vulgaris [22] und beim IFAP-Syndrom (IFAP: Ichthyosis follicularis/Alopezie/Photophobie) [15].

Trotz fehlender kurativer Therapiemöglichkeiten stellt die verbesserte Diagnostik einen großen Gewinn für Betroffene dar. Darüber hinaus existieren zumindest eine Reihe von symptomatischen Therapieoptionen [17, 20, 26]. Das diagnostische Vorgehen beruht zu Beginn auf sorgfältigen anamnestisch-klinischen Erwägungen, die durch Untersuchungen der Ultrastruktur der Haut oder durch spezielle nichtgenetische Befunde gestützt werden können [20]. Von großer Bedeutung bleibt somit weiterhin der erfahrene „klinische Blick“. Die vorliegende Darstellung zur Genetik der Ichthyosen soll hierzu wichtige Grundkenntnisse vermitteln und bezieht sich auf den von uns im August 2009 verabschiedeten internationalen Konsens zur Klassifikation und Nomenklatur der Ichthyosen [19].

Klinisches Erscheinungsbild und Definitionen

Klinisch erkennbar sind Ichthyosen an der sichtbaren Verdickung der Hornhaut (Hyperkeratose) – mit oder ohne Schuppung – und häufig an einer zusätzlich bestehenden Hautrötung (Erythrodermie). Anders als bei den Palmoplantarkeratosen ist das gesamte Integument betroffen. Die 2 häufigsten Formen, die Ichthyosis vulgaris und die X-chromosomal-rezessiv vererbte Ichthyose, treten meist erst im Verlauf des ersten Lebensjahrs auf („delayed onset“). Die erheblich selteneren kongenitalen Ichthyosen manifestieren sich bei der Geburt, entweder unter dem Bild eines Kollodiumbabys oder als mildere kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie (CIE). Abgesehen von wenigen Ausnahmen wie dem selbstheilenden Kollodiumbaby bleiben fast alle Ichthyosen zeitlebens bestehen (Übersicht in [19, 16, 25]).

Diagnostisch hilfreiche Fragestellungen

Zur diagnostischen Eingrenzung der Ichthyosen bieten sich folgende klinische Fragen an (vergleiche auch Diagnoseorganigramm in Preil et al. [20]):

1. Gibt es Hinweise für ein Ichthyosesyndrom?

Nichtsyndromale Ichthyosen betreffen allein die Haut, bei Syndromichthyosen sind weitere Organe involviert, z. B. Haare, ZNS (Zentralnervensystem), Leber, Gehör, Immunsystem usw.

2. Zeigten sich bei der Geburt Kollodiummembranen?

An erster Stelle steht im positiven Fall der Verdacht auf lamelläre Ichthyose, z. B. durch Transglutaminase-1-Mutationen. Die viel seltener Harlekin-Ichthyose ist durch massivstes Ektropium und starke Erythrodermie gekennzeichnet.

3. Wie ausgeprägt ist die Erythrodermie?

Differenzialdiagnostisch kommen u. U. ein Netherton-Syndrom, eine epidermolytische Ichthyose oder eine nichtsyndromale kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie in Frage.

4. Gibt es Tendenzen zu oberflächlichen Blasenbildungen?

Wenn ja, geben die Histologie oder Elektronenmikroskopie der Epidermis durch

Tab. 1 Aktuelle Klassifikation und Terminologie der Ichthyosen. (Adaptiert nach [7])

Erkrankung		Vererbung	Gen(e)	
Nichtsyndromale Ichthyoseformen (Teil A)				
Häufige Ichthyosen ^a	Ichthyosis vulgaris (IV)	Autosomal-semidominant	FLG	
	X-chromosomal-rezessiv vererbte Ichthyose (XRI)	X-chromosomal-rezessiv	STS	
	Nichtsyndromales Auftreten			
Autosomal-rezessive kongenitale Ichthyose (ARCI)	Harlekin-Ichthyose (HI)	Autosomal-rezessiv	ABCA12	
	Lamelläre Ichthyose (LI)	Autosomal-rezessiv	TGM1/NIPAL4/ALOX12B/ ABCA12/Locus auf 12p11-q13	
	Kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie (CIE)	Autosomal-rezessiv	ALOXE3/ALOX12B/ ABCA12/CYP4F22/ NIPAL4/TGM1/Locus auf 12p11-q13	
ARCI-Varianten	Selbstheilendes Kollodiumbaby (SHCB)	Autosomal-rezessiv	TGM1/ALOX12B	
	„Bathing-suit“-Ichthyose (BSI)	Autosomal-rezessiv	TGM1	
Keratinopathische Ichthyose (KPI)	Epidermolytische Ichthyose (EI)	Autosomal-dominant	KRT1/KRT10	
	Superfizielle epidermolytische Ichthyose (SEI)	Autosomal-dominant	KRT2	
KPI-Varianten	Annuläre epidermolytische Ichthyose (AEI)	Autosomal-dominant	KRT1/KRT10	
	Ichthyose Curth-Macklin (ICM)	Autosomal-dominant	KRT1	
	Autosomal-rezessive epidermolytische Ichthyose (AREI)	Autosomal-rezessiv	KRT10	
	Epidermolytische Nävi	Somatische Mutationen	KRT1/KRT10	
Weitere nichtsyndromale Ichthyosen	Lorikrinkeraterdemie (LK)	Autosomal-dominant	LOR	
	Erythrokeraterdemia variabilis (EKV)	Autosomal-dominant	GJB3/GJB4	
	„Peeling-skin“-Syndrom (PSS)	Autosomal-rezessiv	Locus unbekannt	
	Akraler Typ (APSS)	Autosomal-rezessiv	TGM5	
	Kongenitale retikuläre ichthyosiforme Erythrodermie (CRIE)	Autosomal-dominant (?) (Einzelfälle)	Locus unbekannt	
Keratosis linearis/Ichthyosis congenita/Keratoderma (KLICK)	Autosomal-rezessiv	13q		
Syndromale Ichthyoseformen (Teil B)				
X-chromosomale syndromale Ichthyosen	X-chromosomal-rezessiv vererbte Ichthyose (XRI) ^a	X-chromosomal-rezessiv	STS (und andere)	
	Syndromale Formen			
	Ichthyosis follicularis-Alopezie-Photophobie-Syndrom (IFAP)	X-chromosomal-rezessiv	MBTPS2	
	Conradi-Hünemann-Happle-Syndrom (CDPX2)	X-chromosomal-dominant	EBP	
Autosomale syndromale Ichthyosen mit	Auffälligen Haarveränderungen	Netherton-Syndrom (NTS)	Autosomal-rezessiv	SPINK5
		Ichthyose-Hypotrichose-Syndrom (IHS)	Autosomal-rezessiv	ST14
		Ichthyose-Hypotrichose-sklerosierende Cholangitis-Syndrom (IHSC)	Autosomal-rezessiv	CLDN1
		Trichothiodystrophie (TTD)	Autosomal-rezessiv	ERCC2/XPD ERCC3/XPB GTF2H5/TTDA
		Trichothiodystrophie ^a (nichtkongenitale Formen)	Autosomal-rezessiv	C7orf11/TTDN1
	Auffälligen neurologischen Symptomen	Sjögren-Larsson-Syndrom (SLS)	Autosomal-rezessiv	ALDH3A2
		Refsum-Syndrom ^a (HMSN4)	Autosomal-rezessiv	PHYH/PEX7
		Mentale Retardierung-Enteropathie-„deafness“-Neuropathie-Ichthyose-Keratoderma-Syndrom (MEDNIK)	Autosomal-rezessiv	AP1S1
	Fatalem Krankheitsverlauf	Gaucher-Syndrom Typ 2	Autosomal-rezessiv	GBA
		Multipler Sulfatasemangel (MSD)	Autosomal-rezessiv	SUMF1
Zerebrale Dysgenese-Neuropathie-Ichthyose-Keratoderma palmoplantaris-Syndrom (CEDNIK)		Autosomal-rezessiv	SNAP29	
Arthrogrypose-renale Dysfunktion-Cholestase-Syndrom (ARC)		Autosomal-rezessiv	VPS33B	
Diversen anderen Symptomen	Keratitis-Ichthyose-„deafness“-Syndrom (KID)	Autosomal-dominant	GJB2 (GJB6)	
	„Neutral lipid storage disease“ mit Ichthyose	Autosomal-rezessiv	ABHD5	
	Ichthyose-„prematurity“-Syndrom (IPS)	Autosomal-rezessiv	SLC27A4	

^aIchthyosen mit verzögerter Manifestation (XLRI kann in manchen Fällen schon bei der Geburt eine auffällige, oft transitorische Schuppung zeigen)

den Nachweis einer so genannten „epidermolytischen Hyperkeratose“ u. U. Hinweise auf Ichthyosen, die durch Keratinmutationen bedingt sind.

Neue Aspekte der Klassifikation und Nomenklatur

Durch eine Initiative aus Münster, die Arbeit des Netzwerks für Ichthyosen und verwandte Verhornungsstörungen (NIRK) und die internationale Zusammenarbeit von Genetikern und Klinikern fand am 23./24.01.2009 in Sorèze (Frankreich) die erste Ichthyosis Consensus Conference statt [14]. Ein 37-köpfiges Expertenteam einigte sich hier über die Grundzüge einer neuen international einheitlichen Nomenklatur und Klassifikation. Diese neue Ichthyosekonsensusklassifikation basiert auf der grundsätzlichen Unterscheidung von nichtsyndromalen und syndromalen Formen (■ **Tab. 1**) und wurde im August 2009 verabschiedet [19]. Die weitere Einteilung der Erkrankungen erfolgt auf genetisch-klinischer Basis und berücksichtigt neue ätiologische Aspekte. Wichtig ist die spezifische Definition des Überbegriffs autosomal-rezessive kongenitale Ichthyose – kurz ARCI (s. unten).

Aufgrund der bislang sehr unterschiedlich verwendeten Namen zu den (bulösen) Ichthyosen, die durch Keratinmutationen verursacht sind, einigte man sich hier auf neue und vom pathogenetischen Aspekt geleitete Bezeichnungen, die Eponyme so weit wie möglich umgehen (s. keratinopathische Ichthyosen). Neu mag für einige die Aufnahme der bislang von den Ichthyosen abgegrenzten Erythrokeratodermia variabilis in die Gruppe der nichtsyndromalen Ichthyosen sein. Dieser Schritt wurde damit begründet, dass viele Patienten mit Erythrokeratodermien durchaus eine generalisierte Verhornungsstörung zeigen können.

Insgesamt ergibt sich derzeit eine Liste aus 18 nichtsyndromalen Ichthyoseformen und 18 Syndromichthyosen (■ **Tab. 1**). Zukünftige Ergänzungen und Modifikationen sind zu berücksichtigen. Syndromichthyosen lassen sich am besten unter Nennung der markantesten assoziierten Symptome überblicken: Erkrankungen mit auffälligen Haarveränderungen, neurologischen Symptomen oder fatalem

Zusammenfassung · Abstract

medgen 2009 · 21:479–486 DOI 10.1007/s11825-009-0194-3
© Springer-Verlag 2009

V. Oji · H. Traupe · H.C. Hennies

Molekulare Charakterisierung der Ichthyosen. Neue Aspekte zur Terminologie und Klassifikation

Zusammenfassung

Ichthyosen umfassen eine ätiologisch heterogene Gruppe von genetisch bedingten Verhornungsstörungen, die die gesamte Haut betreffen und durch Hyperkeratose und/oder sichtbare Schuppung charakterisiert sind. Die Grundlagenforschung der vergangenen Jahre führte zur genetischen Aufklärung fast aller Ichthyoseformen und verbesserte die diagnostischen Möglichkeiten enorm. Hilfreiche Anlaufstellen für Ärzte und Patienten in Deutschland bieten das Netzwerk für Ichthyosen und verwandte Keratinisierungsstörungen (NIRK, www.netzwerk-ichthyose.de) und die Selbsthilfe Ichthyose e. V. (www.ichthyose.de) an. Im August 2009 wurde die weltweit erste Ichthyosekonsensusklassifikation verabschiedet. Deren Nosologie orientiert sich am klinischen Erscheinungsbild, berücksichtigt aber gleichzeitig die pathogenetischen Aspekte. Die grundlegende Einteilung basiert auf der Unterscheidung von syndromalen und nichtsyndromalen Formen. Bislang kontroverse Krankheitsnamen wur-

den neu definiert: Ichthyosen, die durch Keratinmutationen bedingt sind, werden unter dem neuen Überbegriff keratinopathische Ichthyose (KPI) geführt. Hierunter fallen die epidermolytische (Mutation in Keratin 1 oder 10) und die superfizielle epidermolytische Ichthyose (Keratin 2). Die Bezeichnung autosomal-rezessive kongenitale Ichthyose (ARCI) wird als ein Überbegriff für Harlekin-Ichthyose und für die Gruppe der lamellären Ichthyose und kongenitalen ichthyosiformen Erythrodermie verwendet. Die internationale Klassifikation soll als Referenz für zukünftige Untersuchungen der Erkrankungen dienen, z. B. bei Studien zur weiteren Genotyp-Phänotyp-Korrelation.

Schlüsselwörter

Keratinopathische Ichthyose · Autosomal-rezessive kongenitale Ichthyose · Epidermolytische Ichthyose · Superfizielle epidermolytische Ichthyose · Ichthyosekonsensusklassifikation

Molecular characterization of ichthyoses. New aspects of terminology and classification

Abstract

Ichthyoses comprise an etiologically heterogeneous group of Mendelian disorders of cornification (MEDOC) that affect the entire integument and are characterized by hyperkeratosis and/or visible scaling. In recent years basic research has elucidated the genetic basis of almost all ichthyosis forms and enormously improved diagnostic facilities. The Network for Ichthyoses and Related Keratinization Disorders (NIRK; www.netzwerk-ichthyose.de) and the patient support organization Selbsthilfe Ichthyose e. V. (www.ichthyose.de) provide helpful contact points for physicians and patients in Germany. The first worldwide Ichthyosis Consensus Classification was approved in August 2009. Its nosology is based on clinical presentation but also reflects pathogenic aspects. The major criterion is the distinction between syndromic and non-syndromic forms. Controversial disease

names have been re-defined: Ichthyoses due to keratin mutations are referred to under the new umbrella term keratinopathic ichthyosis (KPI), which comprises epidermolytic ichthyosis (mutation in keratin 1 or 10) and superficial epidermolytic ichthyosis (keratin 2). The term autosomal recessive congenital ichthyosis (ARCI) represents the umbrella for harlequin ichthyosis and for the group of lamellar ichthyosis and congenital ichthyosiform erythroderma. The international classification should serve as a reference for future research into these diseases, including further genotype-phenotype correlation studies.

Keywords

Keratinopathic ichthyosis · Autosomal recessive congenital ichthyosis · Epidermolytic ichthyosis · Superficial epidermolytic ichthyosis · Ichthyosis consensus classification



Abb. 1 ◀ Beispiele nicht-syndromaler Ichthyosen: typische Hyperlinearität der Handinnenflächen bei Ichthyosis vulgaris (a); eine milde kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie mit Ichthyosis-vulgaris-artiger palmoplantarer Hyperlinearität kann auf Mutationen in *ALOXE3* hindeuten (b,c); X-chromosomal rezessive Ichthyose zeigt sich in manchen Fällen schon wenige Tage nach der Geburt in Form einer weißlichen feinen Schuppung (d); dunkle und grobe Schuppung bei lamelläarer Ichthyose (e); oberflächliche Blasenbildung und Hautablösung mit ichthyosiformer Erythrodermie bei epidermolytischer Ichthyose durch *KRT10*-Mutation (f)

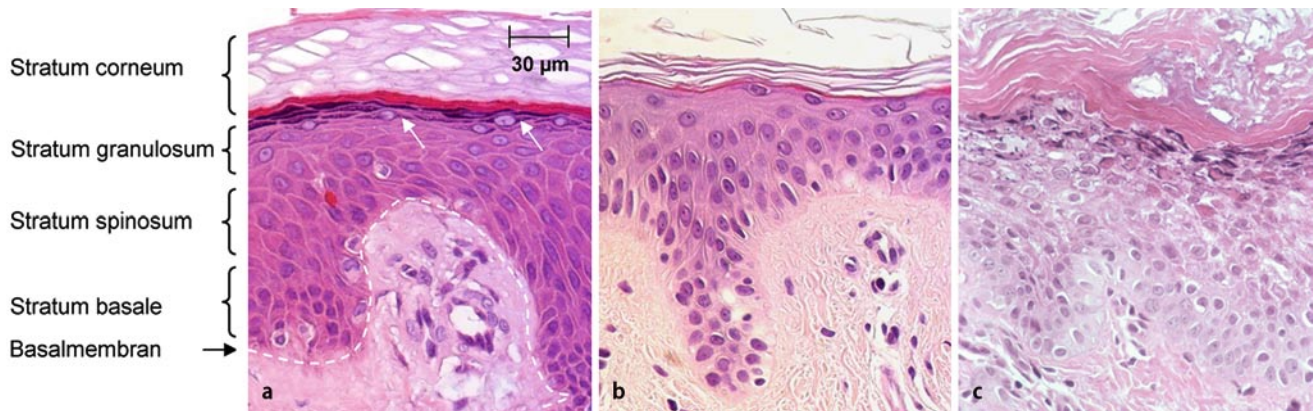


Abb. 2 ▲ Aufbau der Epidermis und Beispiele der Histologie bei Ichthyose: In der Epidermis durchläuft der einzelne Keratinozyt eine Differenzierung vom Stratum basale bis zum Stratum corneum. In der HE-Färbung (HE: Hämatoxylin-Eosin) erscheint das Stratum granulosum blauviolett und zeigt das Vorhandensein von Keratohyalin granula (Pfeile) an (a). Bei ausgeprägter Ichthyosis vulgaris findet sich eine massive oder vollständige Reduktion des Stratum granulosum, die durch einen Mangel an Filaggrin bedingt ist (b). Bei Ichthyosen, die durch Keratinmutationen verursacht sind, kommt es zu Störungen des Zytoskeletts der Keratinozyten. Histologisch zeigt sich eine so genannte epidermolytische Hyperkeratose (Verdickung des Stratum corneum). Die Störungen der Zellkontur und angedeuteten Spaltbildungen beginnen bei Keratin-1- oder -10-Mutationen im Stratum spinosum (epidermolytische Ichthyose) (c). (Abb. 2c mit freundl. Genehmigung von Prof. Dr. Dieter Metzke, Universitätsklinik Münster)

Krankheitsverlauf. Hinzu kommt eine Reihe von >10 verwandten Verhornungsstörungen, z. B. Morbus Darier, Papillon-Lefèvre-Syndrom, ektodermale Dysplasien usw.

Eine übergreifende pathogenetische Klassifikation aller genetisch bedingten Verhornungsstörungen gilt als Fernziel.

Nichtsyndromale Ichthyoseformen

Häufige Ichthyosen

Ichthyosis vulgaris

Die Erkrankung (Häufigkeit 1:250–1:1000) ist klinisch durch eine hellgraue Schuppung

charakterisiert, die oft große Gelenkbeugen und das Gesicht ausspart und mit akzentuierten Furchen an Handtellern und Fußsohlen einhergeht (▣ Abb. 1a) (Übersicht bei Oji u. Traupe [16]). Das histologische Merkmal der Erkrankung ist das ausgeprägte Fehlen des Stratum granulosum (▣ Abb. 2). Elektronenmikros-

kopisch finden sich stark reduzierte Kera-
tohyalingranula.

Seit Mitte der 1980er Jahre wurde ein
Filaggrindefekt vermutet, aber erst im
Jahr 2006 konnte eine Arbeitsgruppe aus
Dundee in Schottland häufige Nonsense-
Mutationen im Filaggrin (*FLG*) nach-
weisen [22]. Die Vererbung wird als semi-
dominant angesehen. Filaggrin ist an der
Hülle beteiligt, die im Stratum corneum
die Zellgrenze der Keratinozyten („corni-
fied cell envelope“, CE) bildet, und seine
Abbauprodukte spielen für die Feuchthal-
tung der Haut eine wichtige Rolle. Ichthy-
osis vulgaris, die als primär nicht entzünd-
liche Erkrankung offenbar einen Barriere-
defekt aufweist, ist häufig mit atopischem
Ekzem oder allergischer Rhinokonjunktivi-
tis vergesellschaftet (etwa 50–60%). Mu-
tationen im Filaggrin bilden laut zahl-
reicher Bevölkerungsstudien den gene-
tischen Hauptrisikofaktor für Neuroder-
mitis und allergische Rhinokonjunktivi-
tis.

X-chromosomal-rezessiv vererbte Ichthyose

Diese zweithäufigste Form (1:2000–
1:6000) der Ichthyosen ist die wichtigste
Differenzialdiagnose zur Ichthyosis vul-
garis. Ursächlich für die Erkrankung sind
Mutationen im Steroidsulfatasegen (*STS*),
wobei hier häufig große Deletionen ange-
troffen werden, die Teile des Gens oder
dieses insgesamt betreffen. Die Diagnose
lässt sich gut durch FISH-Technik (FISH:
Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) oder
Bestimmung der Steroidsulfataseaktivi-
tät aus Leukozyten bestätigen. Bei etwa
2/3 der Patienten bestehen dunkelbraune,
rhombische, fest haftende Schuppen,
bei etwa 1/3 zeigen sich hingegen hell-
graue und z. T. auch feinere Schuppen.
Bei manchen Betroffenen manifestiert
sich die X-chromosomal-rezessiv vererbte
Ichthyose schon wenige Tage oder Wo-
chen nach der Geburt (■ **Abb. 1d**). Zu-
sätzliche Hinweise auf die Erkrankung er-
geben der Stammbaum und die Anamne-
se. Offenbar findet sich eine Assoziation
mit Maldescensus testis (gestörtem Ho-
denabstieg, etwa 5–20%). Bei vielen be-
troffenen Jungen lassen sich Geburts-
komplikationen eruieren, wenn man ge-
zielt nach Kaiserschnittentbindung, Zan-
gegeburt und Wehenschwäche der Mut-

ter nachfragt. Diagnostisch muss auch an
ein Kallmann-Syndrom (olfaktogenitales
Syndrom) gedacht werden, das u. a. durch
Anosmie (Verlust des Geruchssinnes) ge-
kennzeichnet ist, weshalb die Patienten
nach dem Riechvermögen befragt wer-
den sollten [16]. Einer Kombination bei-
der Erkrankungen kann eine Deletion
beider verantwortlicher Gene zugrunde
liegen („contiguous-gene“-Syndrom).

Autosomal-rezessive kongenitale Ichthyosen (ARCI)

Dieser Begriff bezieht sich nach der neuen
Definition auf die nichtsyndromalen For-
men Harlekin-Ichthyose (HI), lamelläre
Ichthyose (LI) und kongenitale ichthy-
osiforme Erythrodermie (CIE) [19]. Ab-
gegrenzt wird hiermit beispielsweise das
Netherton-Syndrom, das bei der Geburt
ebenfalls eine kongenitale ichthyosiforme
Erythrodermie zeigen kann, im Verlauf
aber weitere charakteristische Symptome
(Haarschaftveränderungen, schwere ato-
pische Diathese usw.) im Sinne einer Syn-
dromichthyose entwickelt. Lamelläre Ich-
thyose und kongenitale ichthyosiforme
Erythrodermie werden als Krankheits-
spektrum aufgefasst und auch mit LI/CIE
bezeichnet. Die genauere Genotyp-Phä-
notyp-Korrelation ist bislang noch nicht
abgeschlossen [3, 5, 6]. Eine vorläufige
Abschätzung zeigt ■ **Tab. 1**. Konventio-
nelle elektronenmikroskopische Untersu-
chungen der Epidermis – entsprechende
Erfahrung vorausgesetzt – können weg-
weisende Hinweise geben, z. B. für eine
Transglutaminase-1-Defizienz; die ul-
trastrukturellen Veränderungen bei Har-
lekin-Ichthyose sind diagnostisch. Eine
eingehendere Bestimmung der Gende-
fekte auf Ebene der Ultrastruktur ist u.
U. möglich, wenn Veränderungen der Lipid-
strukturen dargestellt werden. Diese Un-
tersuchungen (z. B. mit Hilfe von Ruthe-
nium-Tetroxid-Fixation) sind nicht dia-
gnostisch einsetzbar und bislang in Euro-
pa nicht etabliert [19].

Harlekin-Ichthyose

Nonsense-Mutationen in *ABCA12* ver-
ursachen diese seltene (~1:1.000.000),
schwerste Form der Ichthyose, die bei der
Geburt ein extremes Ektropium (Aus-
wärtskehrung des Augenlids), Ektlabium

(Auswärtskehrung der Lippen) und Kons-
triktionen mit respiratorischer Insuffizi-
enz zeigt [10]. Funktionell weniger gravie-
rende Missense-Mutationen führen dage-
gen zu einer mildereren ARCI-Form, die
im Bereich des LI/CIE-Spektrums anzu-
siedeln ist.

ABCA12 kodiert ein Lipidtransporter-
protein der so genannten „lamellar bo-
dies“. Diese schleusen in den Keratino-
zyten wichtige Fette, Proteasen, Inhibi-
toren und antimikrobielle Substanzen
über Exozytose in den Interzellularraum
des Bereichs Stratum granulosum/corne-
um.

Während früher die meisten Pati-
enten mit Harlekin-Ichthyose in den ers-
ten Lebenswochen verstarben, gelingt es
durch die heutige Neugeborenenintensiv-
medizin in vielen Fällen, ein Überleben
der Kinder zu ermöglichen. Das Krank-
heitsbild entwickelt sich im Kindesalter
in Richtung einer extrem entzündlichen
und exfoliativen Ichthyose (Übersicht bei
Oji u. Traupe [16] und Oji et al. [19]).

Lamelläre Ichthyose und kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie (LI/CIE)

Im Spektrum dieser beiden Erkrankungen
versteht man die lamelläre Ichthyose als
eine kongenitale Ichthyose, die häufig
mit Kollodiummembranen beginnt und
in eine generalisierte Hyperkeratose mit
dunklerer und grob-lamellärer Schup-
pfung mündet (■ **Abb. 1e**). Die konge-
nitale ichthyosiforme Erythrodermie
wird als etwas mildere Form angesehen
und ist durch eine auffällige generalisier-
te Hautrötung mit eher heller und feiner
Schuppung gekennzeichnet (■ **Abb. 1b**,
c). Ektropium und Ektlabium kommen bei
der Geburt bei beiden Erkrankungen vor,
sind jedoch weit weniger massiv als bei
Harlekin-Ichthyose. Ausgeprägt sind so-
wohl bei LI als auch bei CIE die vermin-
derte Schwitzfähigkeit (Hypohidrose) mit
Tendenz zur Hyperthermie [3, 16, 17, 19,
20, 25, 26].

In einer nordamerikanischen Studie an
104 Patienten mit LI/CIE wurden in 55%
der Fälle Mutationen im Gen für Trans-
glutaminase 1 (*TGM1*) gefunden [5], un-
sere Untersuchungen an 250 Patienten
in Deutschland ergaben insgesamt einen
TGM1-Anteil von 38% [3]. Die häufigste

Veränderung ist die Spleißstellenmutation c.877-2A>G, die aufgrund eines Gründereffekts für die hohe Inzidenz von LI/CIE beispielsweise in Norwegen verantwortlich ist. Transglutaminase 1 ist ein wichtiges Enzym im Aufbau der Hülle der Korneozyten und katalysiert kovalente Bindungen innerhalb des widerstandsfähigen Protein(fett)mantels. Insbesondere die Anknüpfung der Zeramide ist von Bedeutung.

Transglutaminase-1-Defizienz gilt als Prototyp der lamellären Ichthyose. Innerhalb der Erkrankungen mit Transglutaminase-1-Defizienz lässt sich gelegentlich ein Zusammenhang von klinischem Schweregrad und Art der Mutationen erkennen. Bei komplettem Verlust der Transglutaminase-1-Aktivität bestehen massiv ausgeprägte dunkelgraue Keratosen am gesamten Integument mit Tendenz zu chronischem Ektropium und der Gefahr der ichthyotischen Alopezie. In diesem Zusammenhang sei auf die besonderen Verlaufsformen „bathing-suit“-Ichthyose und selbstheilendes Kollodiumbaby (s. unten) hingewiesen, die durch Transglutaminase-1-Genotyp und Umgebungsbedingungen (Temperatur und Druck) bestimmt werden [18, 21].

Von großer Bedeutung für die kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie sind die 2 auf Chromosom 17 eng benachbart liegenden Lipoxygenasene *ALOXE3* und *ALOX12B*, deren Mutationen einen ARCI-Anteil von jeweils etwa 7% ausmachen [3]. Beide Enzyme sind im Arachidonsäurestoffwechsel der Epidermis für die Bildung von Hepoxilinen erforderlich. Im Mausmodell wurden bei Lipoxygenasedefizienz Veränderungen des Lipidstoffwechsels im Stratum corneum sowie eine fehlerhafte Prozessierung von Filaggrin gefunden. Bemerkenswert ist deshalb die klinische Ähnlichkeit der relativ milden, durch *ALOXE3*-Mutationen verursachten CIE und der Ichthyosis vulgaris (■ **Abb. 1a, b**).

Die Rolle von Mutationen in *NIPAL4* – auch unter dem Namen *ICHTHYIN* bekannt – ist bisher nicht eindeutig aufgeklärt, u. U. könnte es sich um einen Rezeptordefekt im oben genannten Hepoxilinstoffwechselweg handeln. Untersuchungen an 520 ARCI-Patienten zeigten für *NIPAL4* eine Mutationshäufigkeit von

etwa 16% [6]. Missense-Mutationen in *ABCA12* wurden mit einer ungefähren Häufigkeit von 5% für LI oder CIE beschrieben und lassen eine Restfunktion des Lipidtransporterproteins vermuten. Mutationen im Cytochrom-P450-Oxidase-Gen *CYP4F22* wurden bei etwa 8% der ARCI-Fälle entdeckt [6]. Ein weiterer Locus für LI/CIE liegt auf Chromosom 12q11.2–q13.

ARCI-Varianten

Bemerkenswert sind 2 Sonderformen der LI/CIE, das selbstheilende Kollodiumbaby und die „bathing-suit“-Ichthyose [19]. Die Klinik des selbstheilenden Kollodiumbabys entspricht in den ersten Lebensjahren der Transglutaminase-1-defizienten ARCI. Wenige Tage bis Wochen nach der Geburt kommt es zu einer völligen Rückbildung der Keratosen. Als Ursache konnten wir bei einer Familie eine spezielle Missense-Mutation im Transglutaminase-1-Gen nachweisen, die zu einem funktionellen Abfall der Enzymaktivität bei erhöhtem Wasserdruck, wie er in utero gegeben ist, führt [21]. In einer neuen Arbeit wurden beim selbstheilenden Kollodiumbaby auch Mutationen in *ALOX12B* beschrieben [7].

Bei der „bathing-suit“-Ichthyose kommt es in den ersten Lebensmonaten zu einem Abheilen der Ichthyose nur an Gesicht, Armen und Beinen. Der Rumpf und einige kleinere Prädispositionsstellen bleiben betroffen, d. h. speziell die wärmeren Körperregionen zeigen lamelläre Ichthyose. Ursächlich sind temperatursensitive Mutationen in *TGM1* [18]. Aktivitätsmessungen des mutierten Enzyms zeigten tatsächlich eine kritische Abnahme im Temperaturbereich von ~37°C, aber ein signifikantes Optimum um 33°C.

Keratinopathische Ichthyosen

Die bisherigen Bezeichnungen der durch Keratinmutationen bedingten Ichthyosen („bullöse kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie“, „bullöse Ichthyose“, „exfoliative Ichthyose“ usw.) wurden international bislang unterschiedlich verwendet [19]. Im amerikanischen Sprachraum prägte sich als klinische Bezeichnung der Begriff EHK („epidermolytic hyperkeratosis“), der ursprünglich aus der Histolo-

gie stammt [2]. Der neue Überbegriff der Konsensusnomenklatur für diese Gruppe der Ichthyosen lautet keratinopathische Ichthyose (KPI) [19]. Abgesehen von wenigen Ausnahmen, z. B. bei Ichthyose Typ Curth-Macklin [9], zeigen fast alle KPI histologisch – besser noch elektronenmikroskopisch – das Bild der so genannten epidermolytischen Hyperkeratose (■ **Abb. 2c**). Dieser morphologische Befund gilt als Hinweis für eine Störung des Zytoskeletts der Keratinozyten [1].

Epidermolytische Ichthyosen (EI)

Formen mit Keratin-1- und -10-Mutationen zeigen histologisch epidermolytische Hyperkeratose und werden deshalb als epidermolytische Ichthyosen (EI) bezeichnet [19]. Der Defekt ist entsprechend der *KRT1/KRT10*-Expression hauptsächlich im Stratum spinosum lokalisiert (■ **Abb. 2c**). Klinisch zeigen die Betroffenen ein weites Spektrum an Hautveränderungen. Insbesondere findet sich eine charakteristische „Verschiebung des Phänotyps“ von einem eher durch oberflächliche Blasenbildung und Hautentzündung gekennzeichneten Bild nach der Geburt (■ **Abb. 1f**) hin zu einer teilweise massiven Hyperkeratose im Verlauf des weiteren Lebens [2]. Betroffene mit Keratin-10-Mutation zeigen im Gegensatz zu Betroffenen mit Keratin-1-Mutation häufig – aber nicht in allen Fällen – eine Aussparung der Hand- und Fußinnenflächen [2, 12, 19]. Eine Erklärung hierfür mag sein, dass Keratin 9, das an Händen und Füßen verstärkt exprimiert wird, den Defekt von Keratin 10 kompensiert.

Superfizielle epidermolytische Ichthyose (SEI)

Diese Ichthyose, die durch Keratin-2-Mutationen bedingt ist und bislang als Ichthyosis bullosa Siemens bezeichnet wurde, zeigt eine oberflächlichere epidermolytische Hyperkeratose. Auf diesem Befund basiert der neue Name superfizielle epidermolytische Ichthyose (SEI) [19]. Der Defekt ist im Vergleich zu Keratin-1- und -10-Mutationen eher in höheren Zellschichten lokalisiert, d. h. hauptsächlich im Stratum granulosum [23].

Klinisch beginnt die Erkrankung meist mit einer Erythrodermie, die sich später zurückbildet. Die Keratosen sind bei SEI

ausgesprochen lokalisiert, z. B. an Armen und Beinen, während der Rumpf mit Ausnahme eines Areals um den Nabel herum in der Regel ausgespart ist.

KPI-Varianten

Bei der Ichthyose Typ Curth-Macklin (der Begriff „hystrix“ wurde aufgegeben) liegen spezifische Mutationen im Keratin-1-Gen vor. Die einzigartige Ultrastruktur zeigt keine epidermolytischen Veränderungen [9]; Blasen sind auch klinisch normalerweise nicht vorhanden.

Bei der annulären epidermolytischen Ichthyose kommt es – durch Keratin-1- oder -10-Mutationen bedingt – zu transienten sichelförmigen ichthyotischen Hautveränderungen.

Vor kurzem wurde eine autosomal-rezessive epidermolytische Ichthyose mit Keratin-10-Mutationen beschrieben [13]. Dieses Erkenntnis ist für die genetische Beratung von Bedeutung, denn zuvor galten die epidermolytischen Ichthyosen durchweg – wie viele andere Keratidefekte – als autosomal-dominante Erkrankungen [1].

Besonderer Hinweis

Eine Schwierigkeit für die genetische Beratung ergibt sich beim Befund epidermolytischer Nävi. Diese können ein somatisches Mosaik für Keratin-1- oder -10-Mutationen widerspiegeln und u. U. bei Betroffenheit der Gonaden in der Folgegeneration zu einer generalisierten epidermolytischen Ichthyose führen [24]. Der Nachweis einer somatischen Mutation aus dem Nävusbereich ist unsicher. Zur Benennung von diesbezüglichen Vererbungs-wahrscheinlichkeiten fehlt es bislang an gezielten Untersuchungen.

Syndromale Formen der Ichthyose

Die zweite Hauptgruppe der Klassifikation der Ichthyosen umfasst allein syndromale Erkrankungen [19]. Unter Berücksichtigung möglicher ausgedehnter Deletionen im Sinne eines „contiguous-gene“-Syndroms ist hier noch einmal die X-chromosomal-rezessiv vererbte Ichthyose aufgeführt. Weitere X-chromosomale Ichthyosesyndrome sind das Conradi-Hü-

nermann-Happle-Syndrom¹ und das Ichthyosis follicularis-Alopezie-Photophobie-Syndrom (IFAP-Syndrom), das erst kürzlich genetisch aufgeklärt wurde [11]. Eine komplette Liste der Erkrankungen findet sich in **Tab. 1**. Einige Ichthyosesyndrome werden im Folgenden exemplarisch beschrieben (weitere ausführliche Darstellungen in [16, 17, 19, 20]).

Autosomale Ichthyosesyndrome

Mit prominenten Haarveränderungen

Das Netherton-Syndrom zeigt einerseits eine Ichthyosis linearis circumflexa mit typischen annulären und serpiginösen Läsionen, andererseits besteht bei der Geburt fast aller Patienten zunächst eine kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie. Die Erkrankung betrifft zusätzlich die Haare, die lichtmikroskopisch meist den pathognomonischen Befund einer Trichorrhexis invaginata (Bambushaar) aufweisen. Assoziiert sind ebenfalls frühkindliche Ge-deihstörungen mit Wachstumsretardierung, eine starke Neigung zu Typ-1-Allergien mit massiv erhöhtem Gesamt-IgE (>5000 kU/l, IgE: Immunglobulin E) und eine Neigung zu HPV-induzierten (HPV: Herpes-simplex-Virus) Hauterkrankungen. Auch die Abwehr gegenüber Staphylokokken ist beeinträchtigt. Ursächlich sind rezessive Mutationen in *SPINK5*, die zu einem Mangel des Serinproteaseinhibitors LEKTI führen. Durch die unregelmäßige Aktivität der Proteasen kommt es zu einem verstärkten/verfrühten Abbau von Korneodesmosomen und zu entzündlichen Vorgängen in der Epidermis.

Weitere Beispiele für Ichthyosesyndrome mit Haarveränderungen sind das Ichthyose-Hypotrichose-Syndrom, das durch Mutationen in *ST14* verursacht wird, und die Trichothiodystrophie.

Mit prominenten neurologischen Symptomen

Das Refsum-Syndrom, das auf einem Phytansäurespeicherdefekt beruht, kann

¹ Das pathogenetisch eng verwandte CHILD-Syndrom erfüllt streng genommen nicht das Kriterium der generalisierten Verhornungsstörung und wird als „ichthyosis related“ klassifiziert.

klinisch einer Ichthyosis vulgaris sehr ähnlich sein. Ein schwerer Hörverlust und Gleichgewichtsstörungen können das sich schleichend entwickelnde Krankheitsbild komplizieren. Ein frühes Zeichen ist das Nachlassen des Nachtsehens (Retinitis pigmentosa). Die rechtzeitige Diagnose und Einleitung einer phytansäurearmen Diät können die Progredienz der Erkrankung verhindern.

Das Sjögren-Larsson-Syndrom ist eine sehr seltene autosomal-rezessive Syndrom-ichthyose mit vornehmlicher Prävalenz in Schweden. Ursache der Erkrankung sind Mutationen im Fettaldehyddehydrogenasegen *ALDH*. Betroffene Kinder zeigen nach anfänglich unauffälligem neuropädiatrischem Verlauf Entwicklungsrückschritte, die in der Regel mit einer spastischen Lähmung der unteren Extremität und einer geistigen Retardierung (nicht progressiv) einhergehen. Im Hautbefund fällt eine sehr deutliche keratotische Lichenifikation (Vergrößerung der Hautfelderung) auf. Fast alle Patienten leiden unter schwerem Pruritus.

Mit fatalem Krankheitsverlauf

Ichthyosesyndrome, die innerhalb des/der ersten Lebensjahre/s einen letalen Verlauf zeigen, sind beispielsweise durch schwerwiegende multisystemische Stoffwechseldefekte bedingt (Gaucher-Syndrom und multipler Sulfatasemangel).

Mit sonstigen nichtkutanen Symptomen

Erwähnung finden soll hier das Keratitis-Ichthyose-„deafness“-Syndrom (KID-Syndrom), das durch eine assoziierte Innenohrschwerhörigkeit gekennzeichnet ist. Genetisch ist es mit der Ichthyosis hystrix Typ Rheydt und dem Hystrix-Ichthyose-„deafness“-Syndrom (HID-Syndrom) identisch und wird in der neuen Klassifikation zusammen mit der Erythrokeratoderma variabilis eindeutig den Ichthyosen zugeordnet. Insbesondere Patienten mit kongenitaler Manifestation zeigen eine schwere generalisierte Verhornungsstörung. Ursächlich sind heterozygote Mutationen in *GJB2*, das Connexin 26 kodiert, in besonderen Fällen kommen auch *GJB6*-Mutationen in Frage (Connexin 30).

Infobox 1

Internetlinks

- Netzwerk für Ichthyosen und verwandte Keratinisierungsstörungen: www.netzwerk-ichthyose.de
- Selbsthilfe Ichthyose e. V.: www.ichthyose.de

Eine besondere Form der Ichthyose ist das Ichthyose-“prematurity“-Syndrom. Ähnlich wie beim selbstheilenden Kolloidumbaby kommt es zu einer Abheilung der Ichthyose nach der Geburt. Assoziiert findet sich neben der Frühgeburtlichkeit eine perinatale respiratorische Insuffizienz. Die ursächlichen Mutationen im Gen *SLC27A4* wurden kürzlich beschrieben [11].

Praktische Informationen

In Deutschland stehen für genetisch bedingte Ichthyosen als seltene Erkrankungen nur wenige Zentren mit adäquaten Mitteln/Ansprechpartnern zur Diagnostik und Therapieberatung zur Verfügung. Beim Netzwerk für Ichthyosen und verwandte Keratinisierungsstörungen (NIRK) handelt es sich um ein nationales Netzwerk, das seit Oktober 2003 eine Förderung durch das BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung) erhält. NIRK arbeitet eng mit der Selbsthilfe Ichthyose e. V. (■ Infobox 1) zusammen und steht als Anlaufstelle für Betroffene und ärztliche Kollegen/-innen zur Verfügung. Informationen über Netzwerkpartner, Krankheiten und wissenschaftliche Projekte können auf der NIRK-Internetseite (■ Infobox 1) abgerufen werden.

Resümee und Ausblick

Die genetischen Ursachen der Ichthyosen wurden in den letzten Jahren weitgehend aufgeklärt. Hieraus ergeben sich neue diagnostische Möglichkeiten. Die neue internationale Klassifikation, die im August 2009 verabschiedet wurde, soll Kollegen/-innen aller Fachgebiete nützlich sein und als zukünftige Referenz dienen. Deren Nosologie ist klinikorientiert; grundlegend wird zwischen syndromalen und nichtsyndromalen Formen unterschieden. Die Bezeichnung auto-

mal-rezessive kongenitale Ichthyose (AR-CI) wird als Überbegriff für die nicht-syndromalen Formen Harlekin-Ichthyose, lamelläre Ichthyose und kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie verwendet. Die durch Keratinmutationen verursachten Ichthyosen (ehemals „bullöse Ichthyosen“) werden fortan als keratinopathische Ichthyosen (KPI) bezeichnet. Hierunter fallen die epidermolytische Ichthyose (EI) und die superfizielle epidermolytische Ichthyose (SEI). Zukünftige Forschungsvorhaben richten sich auf die weitere Genotyp-Phänotyp-Charakterisierung sowie Aufklärung der pathophysiologischen Vorgänge. Insbesondere notwendig ist die Entwicklung neuartiger gezielter Therapieansätze.

Korrespondenzadresse

Dr. H.C. Hennies

Abteilung Dermatogenetik, Cologne Center for Genomics, Universität zu Köln
Zülpicher Straße 47, 50674 Köln
h.hennies@uni-koeln.de

Danksagung. Wir möchten uns hiermit für die Unterstützung unserer Patienten und Familien sowie für die Förderung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und die Selbsthilfe Ichthyose e. V. bedanken.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Arin MJ (2009) The molecular basis of human keratin disorders. *Hum Genet* 125(4):355–373
2. DiGiovanna JJ, Bale SJ (1994) Clinical heterogeneity in epidermolytic hyperkeratosis. *Arch Dermatol* 130(8):1026–1035
3. 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
4. Elias PM, Williams ML, Holleran WM et al (2008) Thematic review series: skin lipids. Pathogenesis of permeability barrier abnormalities in the ichthyoses: inherited disorders of lipid metabolism. *J Lipid Res* 49:697–714
5. Farasat S, Wei MH, Herman M et al (2009) Novel transglutaminase-1 mutations and genotype-phenotype investigations of 104 patients with autosomal recessive congenital ichthyosis in the USA. *J Med Genet* 46:103–111
6. Fischer J (2009) Autosomal recessive congenital ichthyosis. *J Invest Dermatol* 129:1319–1321
7. Harting M, Brunetti-Pierri N, Chan CS et al (2008) Self-healing collodion membrane and mild non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma due to 2 novel mutations in the *ALOX12B* gene. *Arch Dermatol* 144(3):351–356
8. Ishida-Yamamoto A, McGrath JA, Judge MR et al (1992) Selective involvement of keratins K1 and K10 in the cytoskeletal abnormality of epidermolytic hyperkeratosis (bullous congenital ichthyosiform erythroderma). *J Invest Dermatol* 99(1):19–26
9. Ishida-Yamamoto A, Richard G, Takahashi H, Iizuka H (2003) In vivo studies of mutant keratin 1 in ichthyosis hystrix Curth-Macklin. *J Invest Dermatol* 120(3):498–500
10. 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(5):794–803
11. 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(2):248–253
12. Morais P, Mota A, Baudrier T et al (2009) Epidermolytic hyperkeratosis with palmoplantar keratoderma in a patient with *KRT10* mutation. *Eur J Dermatol* 19(4):333–336
13. Muller FB, Huber M, Kinaciyan T et al (2006) A human keratin 10 knockout causes recessive epidermolytic hyperkeratosis. *Hum Mol Genet* 15(7):1133–1141
14. NN (2009) Abstracts. Ichthyosis Consensus Conference, 23./24.01.2009, Sorèze, Frankreich, www.netzwerk-ichthyose.de/index.php?id=28
15. Oeffner F, Fischer G, Happle R et al (2009) IFAP syndrome is caused by deficiency in MBTPS2, an intramembrane zinc metalloprotease essential for cholesterol homeostasis and ER stress response. *Am J Hum Genet* 84:459–467
16. Oji V, Traupe H (2006) Ichthyoses: differential diagnosis and molecular genetics. *Eur J Dermatol* 16(4):349–359
17. Oji V, Traupe H (2009) Ichthyosis: clinical manifestations and practical treatment options. *Am J Clin Dermatol* 10(6):1–14
18. Oji V, Hautier JM, Ahvazi B et al (2006) Bathing suit ichthyosis is caused by transglutaminase-1 deficiency: evidence for a temperature-sensitive phenotype. *Hum Mol Genet* 15:3083–3097
19. 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.
20. Preil ML, Arin M, Braun-Falco M et al (2008) AWMF-Leitlinien: Diagnostik und Therapie der Ichthyosen. AWMF, Düsseldorf, www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/013-043.htm
21. Raghunath M, Hennies HC, Ahvazi B et al (2003) Self-healing collodion baby: a dynamic phenotype explained by a particular transglutaminase-1 mutation. *J Invest Dermatol* 120(2):224–228
22. 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
23. Traupe H, Kolde G, Hamm H, Happle R (1986) Ichthyosis bullosa of Siemens: a unique type of epidermolytic hyperkeratosis. *J Am Acad Dermatol* 14(6):1000–1005
24. Tsubota A, Akiyama M, Sakai K et al (2007) Keratin 1 gene mutation detected in epidermal nevus with epidermolytic hyperkeratosis. *J Invest Dermatol* 127:1371–1374
25. Vahlquist A, Ganemo A, Pigg M et al (2003) The clinical spectrum of congenital ichthyosis in Sweden: a review of 127 cases. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 213:34–47
26. Vahlquist A, Ganemo A, Virtanen M (2008) Congenital ichthyosis: an overview of current and emerging therapies. *Acta Derm Venereol* 88(1):4–14