

Pachyonychia congenita und Steatocystoma multiplex durch Mutation im Keratin-17-Gen

Pachyonychia congenita and Steatocystoma multiplex due to Mutation in the Keratin 17 Gene

Autoren

C. Herz¹, M. Wobser¹, J. Fischer², H. Hamm¹

Institute

- 1 Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg
- 2 Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Freiburg

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0806-9586> |

Akt Dermatol 2019; 45: 67–71

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. med. Corinna Herz, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg, Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg
herz_c@ukw.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Pachyonychia congenita (PC) wird durch heterozygote Mutationen in den Keratin-Genen *KRT6A*, *KRT6B*, *KRT6C*, *KRT16* oder *KRT17* verursacht. Die Einteilung in PC Typ 1 und PC Typ 2 nach klinischen Kriterien wurde zugunsten einer molekulargenetischen Klassifikation auf Basis der 5 betroffenen Gene (PC-K6a, PC-K6b, PC-K6c, PC-K16, PC-K17) verlassen. Die Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt, Spontanmutationen kommen in etwa 30% der Fälle vor. Über 97% der PC-Patienten weisen die 3 Hauptsymptome Verdickung der Fußnägel, Plantarkeratosen und Fußsohlenschmerzen auf.

Lokalisierte Steatozystome, Vellushaarzysten oder das diffuse Steatocystoma multiplex zeichnen die PC durch Kera-

tin-17-Mutationen aus. Konnatale oder perinatale Zähne und follikuläre Hyperkeratosen an Ellenbogen, Knien und Rumpf sind ebenfalls häufig mit einer Mutation in *KRT17* vergesellschaftet. Wir berichten über eine 40-jährige Patientin mit Steatocystoma multiplex, Verdickung und distaler Dystrophie aller Nägel, schmerzhaften Plantarkeratosen und palmoplantarer Hyperhidrose. Molekulargenetisch konnte mittels Next-Generation-Sequencing eine Mutation im Exon 1 des *KRT17*-Gens als ursächlich nachgewiesen werden.

ABSTRACT

Pachyonychia congenita (PC) is caused by heterozygous mutations in the keratin genes *KRT6A*, *KRT6B*, *KRT6C*, *KRT16* or *KRT17*. The historical distinction of PC type 1 and PC type 2 based on clinical findings was left in favor of the recent classification according to the mutated gene (PC-K6a, PC-K6b, PC-K6c, PC-K16, PC-K17). The genodermatosis is transmitted in an autosomal dominant mode of inheritance, spontaneous mutations are responsible for about 30% of cases. More than 97% of affected patients suffer from the typical triad of nail hypertrophy, plantar keratoderma and plantar pain.

Localized pilosebaceous cysts, vellus hair cysts or widespread steatocystoma multiplex are typical findings in PC due to mutations in the keratin 17 gene. Further findings include natal or perinatal teeth and follicular keratoses on trunk, elbows and knees. We report a 40-year-old female presenting with steatocystoma multiplex, thickening and distal dystrophy of all nails, painful plantar keratoses and palmoplantar hyperhidrosis. Mutation analysis by next-generation sequencing revealed a causative mutation in exon 1 of the *KRT17* gene.

Einleitung

Die Diagnose einer Pachyonychia congenita (PC) kann zumeist klinisch gestellt werden und wird durch den Nachweis einer pathogenen heterozygoten Mutation in einem der 5 Keratin-Gene *KRT6A*, *KRT6B*, *KRT6C*, *KRT16* und *KRT17* bestätigt [1]. Die Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt; in etwa 30% der Fälle liegen Neumutationen vor. Das Erkrankungsrisiko für die

Nachkommen Betroffener beträgt 50%. Die klinische Triade aus verdickten Nägeln, plantaren Keratosen und plantaren Schmerzen ist bei 97% der betroffenen Patienten im Alter von 10 Jahren vorhanden und gemeinsames Zeichen aller klinischen und genetischen Varianten [2, 3]. Zu den weiteren Symptomen zählen orale Leukokeratosen, Steatozystome und Vellushaarzysten, palmoplantare Hyperhidrose, follikuläre Keratosen

sowie kongenital vorhandene Zähne. Bevor eine Differenzierung der ursächlichen Genmutationen möglich war, wurden anhand des klinischen Bildes zwei Hauptformen der PC unterschieden: PC Typ 1 (Jadassohn-Lewandowski-Syndrom) und PC Typ 2 (Jackson-Lawler-Syndrom) [4, 5]. Inzwischen wurde diese Einteilung zugunsten einer molekulargenetisch basierten Klassifikation aufgrund von Mutationen in einem der 5 Gene *KRT6A*, *KRT6B*, *KRT6C*, *KRT16* und *KRT17* verlassen. Die Erkrankungsvarianten werden nach ihrem Genlokus als PC-K6a, PC-K6b, PC-K6c, PC-K16 und PC-K17 bezeichnet.

Wir berichten hier über eine Patientin mit PC und assoziiertem Steacystoma multiplex aufgrund einer *KRT17*-Mutation.

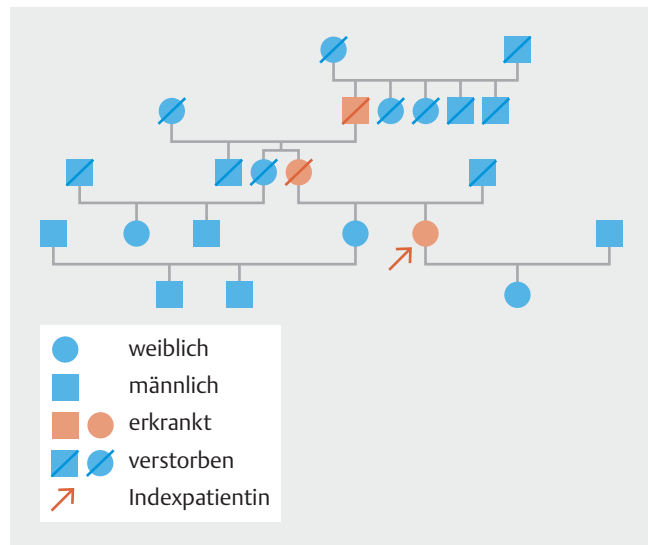
Kasuistik

Anamnese

Im August 2018 stellte sich eine 40-jährige Patientin erstmals in unserer Poliklinik vor. Sie klagte über eine Verdickung ihrer Fußnägel und schmerzhafte plantare Keratosen. Bereits bei Geburt seien brüchige, dystrophe Nagelplatten aufgefallen, die seit dem 1. Lebensjahr hypertroph und gelblich geworden und konkav nach oben gewachsen seien. Ab dem Kindesalter seien zunehmend Zysten an Stamm und Extremitäten aufgetreten, die teilweise spontan unter Hinterlassung einer Narbe rupturierten. Einige störende, rezidivierend entzündete Zysten seien in den vergangenen Jahren exstirpiert worden. Ferner leide die Patientin seit Kindertagen an den Fußsohlen unter Schwielen mit Blasenbildung, die beim Gehen schmerzten. Aufgrund verstärkter Schweißneigung an Händen und Füßen vermeide sie es, Hände zu schütteln und offene Schuhe zu tragen. Als Montagearbeiterin leide sie sehr unter den warmen Umgebungstemperaturen im Beruf und müsse aufgrund der schmerzhaften plantaren Hyperkeratosen und Erosionen häufig krankgeschrieben werden. Zähne habe sie bei Geburt nicht gehabt, allerdings seien ihre Zähne nach unauffälliger Erst- und Zweitdentition aufgrund mangelnder Zahnhygiene in der Pubertät zunehmend kariös geworden. Inzwischen seien alle Zähne durch Implantate ersetzt. Laut behandelndem Zahnarzt bestanden keine Nicht- oder Fehlanlagen von Zähnen und keine Schmelzstörungen. In der Jugend sei bei der Patientin erstmals eine herdförmige Alopezie aufgetreten. Nach einer Phase der Wiederbehaarung seien die Kopfhare in der Adoleszenz schließlich vollständig ausgefallen. Die Patientin trägt seither eine Perücke.

Familienanamnese (► Abb. 1)

Die verstorbene Mutter und der verstorbene Großvater der Patientin litten nach Aussage der Patientin unter gleichartigen klinischen Erscheinungen mit multiplen Zysten, verdickten, dystrophen Finger- und Fußnägeln und schmerzhaften Palmoplantarkeratosen. Eine Alopezie hätten beide nicht gehabt. Die Urgroßeltern seien hautgesund gewesen. Auch die einzige Schwester der Patientin sei erscheinungsfrei und habe zwei gesunde Kinder. Bei der einzigen, heute 11 Jahre alten Tochter der Patientin bestehen an Haut, hautnahen Schleimhäuten und Nägeln ebenfalls keine Veränderungen. Aufgrund mangelnder



► Abb. 1 Stammbaum der Familie.



► Abb. 2 Am Bauch zahlreiche hautfarbene, bis 1,5 cm große, zystische Knötchen und Knoten, ferner mehrere Narben.

Zahnhygiene sei der Zahnstatus in der gesamten Familie einschließlich der hautgesunden Schwester schlecht gewesen.

Hautbefund

An Stamm und Extremitäten zahlreiche hautfarbene, bis 1,5 cm große, reizlose, zystische Knötchen und Knoten (► Abb. 2). V. a. am Rumpf einige Narben, am oberen Rücken Komedonen. An den medialen Fußrändern, Fersen und einigen Zehen kräftige fokale Hyperkeratosen an Druckpunkten, medial des linken Fußballens eine ca. 2 cm große, eingetrübte Bulla (► Abb. 3). Palmar diskrete, umschriebene Hyperkeratosen. Nagelplatten an allen Fingern und Zehen verkürzt, verdickt, gelblich verfärbt und distal dystroph (► Abb. 4). Totale Alopezie ohne Zeichen der Entzündung und Vernarbung. Unauffällige hautnahe Schleimhäute, insbesondere keine Leukokeratosen. Ersatz aller Zähne durch Implantate.



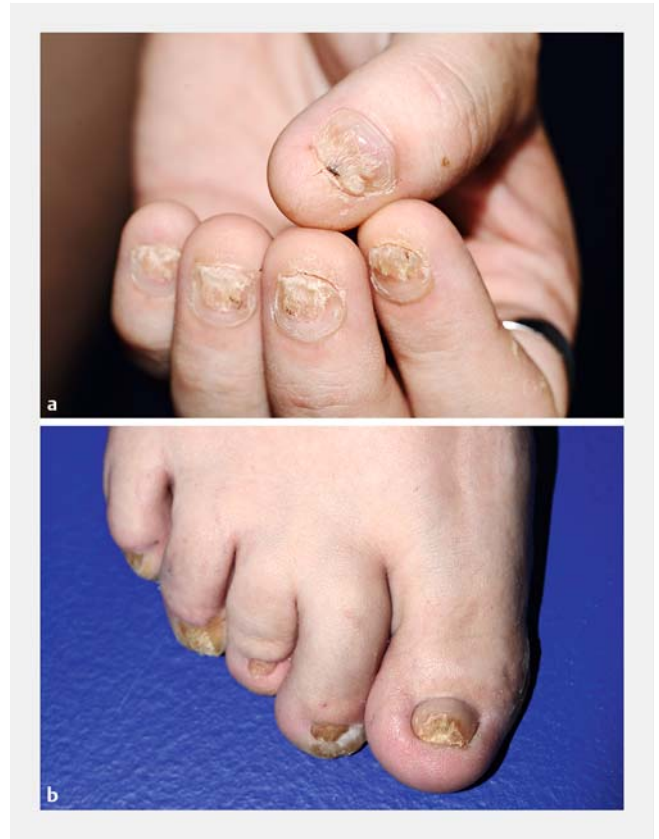
► **Abb. 3** Am medialen Fußrand, an der Ferse und einigen Zehen des linken Fußes fokale, druckpunktassoziierte Hyperkeratosen, medial des linken Fußballens eine ca. 2 cm große, eingetrübte Bulla.

Histopathologischer Befund (► Abb. 5)

In der histologischen Untersuchung eines exzidierten Knötchens vom oberen Rücken zeigt sich im korialen Bindegewebe eine epitheliale Zyste mit eosinophiler, kutikulärer Wandung ähnlich einem Talgdrüsenausführungsgang und unmittelbar in die Zystenwand integrierten kleinen Talgdrüsenläppchen. Die Biopsie einer Keratose von der linken Fußsohle weist eine mächtige Orthohyperkeratose, Akanthose und Hypergranulose ohne epidermolytische Veränderungen auf.

Weitere Diagnostik

Im Nativpräparat und der mykologischen Kultur von plantaren Hautschuppen und Spänen von den Großzehennägeln kein Nachweis von Dermatophyten oder Hefepilzen.



► **Abb. 4 a, b** Finger- und Fußnägel mit verkürzter, verdickter und distal dystropher, gelblich verfärbter Nagelplatte.

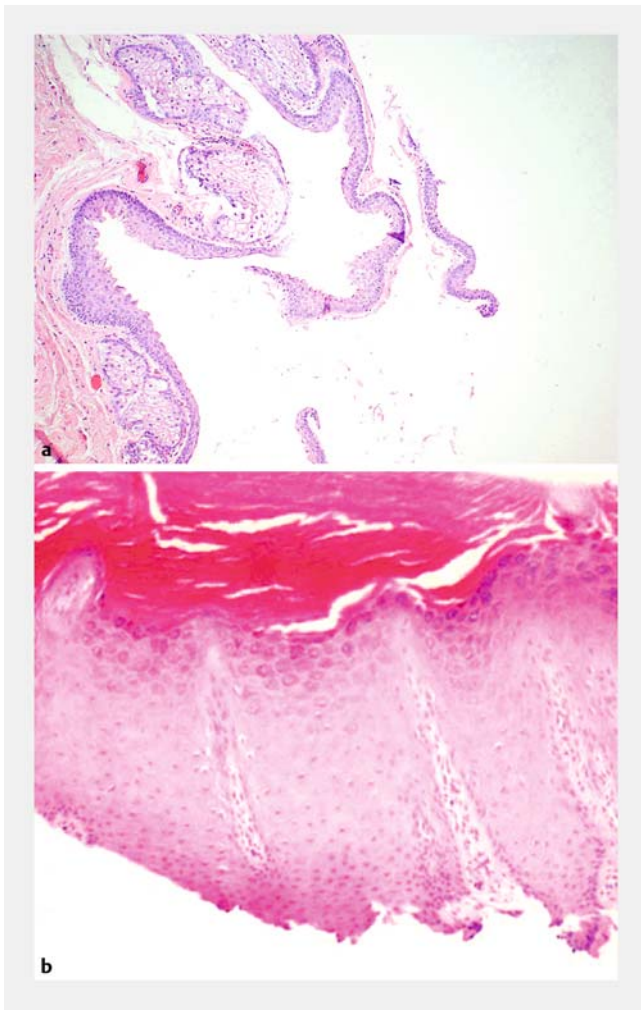
In der gravimetrischen Messung der Schweißproduktion an Handinnenflächen und Fußsohlen stark erhöhte Werte im Sinne einer palmoplantaren Hyperhidrose (palmar rechts 93,1 mg, palmar links 106,9 mg, plantar rechts 121,9 mg, plantar links 112,2 mg). Axillär bds. geringfügig erhöhte Werte (axillär rechts 67,2 mg, axillär links 54,6 mg).

Molekulargenetischer Befund

Die molekulargenetische Untersuchung von DNA, extrahiert aus peripheren Blutzellen mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) im Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Freiburg, zeigte eine heterozygote Deletion von 3 bp c.290_292delCCT, p.(SER97del) in Exon 1 des *KRT17*-Gens (Referenzsequenz NM000422). Die Mutation führt voraussichtlich zum Verlust der Aminosäure Serin an der Position 97 des *KRT17*-Gens und wurde bereits als eindeutig pathogen beschrieben [6].

Therapie

Wir empfehlen der Patientin, langes Gehen oder Stehen so gut wie möglich zu vermeiden. Zur Förderung der Schweißabdunstung sollte sie häufig offene Schuhe tragen; geschlossene Schuhe und dünne Einlegesohlen sollten aus atmungsaktivem Material bestehen und regelmäßig desinfiziert werden. Nach einem morgendlichen, desinfizierenden Fußbad sollten die Füße gut abgetrocknet und dünne Baumwollsocken getragen



► **Abb. 5** **a** Histologischer Befund eines Knotens mit Nachweis einer unilokulären Zyste mit kutikulärer, sägezahnartiger Wandung und unmittelbar in das Zystenlumen mündenden kleinen Talgdrüsenlobuli. Hämatoxylin-Eosin, 400×. **b** Histologischer Befund einer plantaren Hyperkeratose mit Nachweis einer nicht epidermolytischen Hyperkeratose. Hämatoxylin-Eosin, 200×.

werden. Zur Therapie der plantaren Hyperhidrose verschrieben wir eine Aluminiumchloridhexahydrat-haltige Lösung zur abendlichen Anwendung und informierten die Patientin über die Möglichkeit einer Leitungswasseriontophorese bei unzureichender Wirkung. Wir rieten ihr, die Nägel vor dem Schneiden oder Feilen durch ein Bad aufzuweichen und gegebenenfalls die Hilfe eines medizinischen Podologen zum Abschleifen der Nägel in Anspruch zu nehmen. Zur Reduktion der Schwielen an den Füßen rezeptierten wir Externa mit Zusatz von 10%iger Salizylsäure und 30%igem Harnstoff. Ferner boten wir der Patientin an, störende und rezidivierend entzündete Zysten zu extirpieren.

Diskussion

Nach *KRT6A*- (39%) und *KRT16*-Mutationen (32%) sind Mutationen im *KRT17*-Gen mit 17% die dritthäufigste Ursache einer PC (PC-K17). Deutlich seltener finden sich Mutationen in den Genen *KRT6B* (9%) und *KRT6C* (3%) [1]. Abhängig vom betroffenen Gen und von der Mutation können sich die klinischen Symptome der PC unterscheiden und verschieden stark ausgeprägt sein [7].

Steatozystome (Talgdrüsenretentionszysten) und die eng verwandten Vellushaarzysten sind ein Hauptsymptom der PC-K17. Sie treten meist in der Pubertät, seltener – wie bei unserer Patientin – früher auf und nehmen im Laufe des Lebens an Zahl zu [8]. Als Steatocystoma multiplex wird eine disseminierte Verteilung multipler Zysten bezeichnet. Bisher wurden ausschließlich Mutationen im *KRT17*-Gen als ursächlich hierfür beschrieben; gleichzeitig bestehen stets Nagelveränderungen. Das Steatocystoma multiplex kann auch isoliert vorkommen, allerdings finden sich bei Fehlen von Nagelveränderungen keine Mutationen im *KRT17*-Gen. Diese Zystenart ist daher wahrscheinlich genetisch heterogen, auch wenn bislang keine Mutationen in weiteren Genen beschrieben wurden [1]. Weiterhin sind folliculäre Hyperkeratosen an Ellenbogen, Knien und am Rumpf bei *KRT17*-Mutationen vergleichsweise häufig anzutreffen. Konnatale und perinatale Zähne sind ebenso meist mit Mutationen in *KRT17* vergesellschaftet; bei PC-K6a kommen sie sehr selten, bei den anderen 3 PC-Varianten gar nicht vor. Die Dentitionen verlaufen unauffällig. Konnatale oder perinatale Zähne wurden von unserer Patientin verneint. Aufgrund der vom Zahnarzt bestätigten, unauffälligen Primär- und Sekundärdentition erscheint der Verlust der Zähne aufgrund mangelnder Zahnhygiene glaubhaft.

Typisches Zeichen aller PC-Varianten ist die Verdickung der Finger- und Zehennägel (Pachyonychie). Sie manifestiert sich meist bereits bei Geburt oder im 1. Lebensjahr, wird jedoch spätestens in der Pubertät auffällig [1]. Nagelverdickungen finden sich am häufigsten bei PC-K6a-Patienten, gefolgt von Patienten mit *KRT17*-Mutation. Bei Mutationen in den *KRT6B*-, *KRT6C*- und *KRT16*-Genen sind die Fußnägel häufiger als die Fingernägel betroffen. Die Nägel können normal lang und durch die Hyperkeratose stärker quer gewölbt sein. Die Nagelplatte kann jedoch auch verkürzt sein mit einem zur Fingerkuppe hin schräg abfallenden, hyperkeratotischen Nagel [1].

Schmerzhafte plantare Hyperkeratosen kommen bei allen 5 genetischen Varianten der PC vor, bei Mutationen im *KRT17*-Gen sind sie mit 80% jedoch etwas seltener als bei den anderen Formen. Palmoplantarschmerz ist häufig das quälendste Symptom der PC und schränkt die Lebensqualität der Patienten massiv ein [10]. Eine palmoplantare Hyperhidrose wird bei etwa der Hälfte aller PC-Patienten beobachtet.

Orale Leukokeratosen finden sich bei *KRT6A*- und *KRT16*-Mutationen vergleichsweise häufiger als bei PC-K17. Bei Säuglingen können sie zu Problemen beim Saugen führen und mit einer Hefepilzbesiedelung der Zunge verwechselt werden. Eine maligne Entartung der Leukokeratosen ist nicht zu befürchten.

KRT17 wird außer in Talgdrüsen und Haarinfundibuli auch im Haarschaft selbst exprimiert [9]. Fokale Alopezien und Haar-

schaftanomalien wie Pili torti wurden in Verbindung mit PC beschrieben [4], eine totale Alopezie unseres Wissens jedoch nicht. Der herdförmige Haarausfall unserer Patientin mit passagerer Wiederbehaarung und Verlust des gesamten Kopfhaars in der frühen Adoleszenz spricht für eine koinzidente Alopecia areata totalis.

Als Differenzialdiagnose der Nagelveränderungen der PC müssen Tinea unguium manuum et pedum und v. a. bei Kindern ein Nagelbefall bei chronischer mukokutaner Kandidose, eine familiäre Onychogrypose und das Twenty-Nail-Syndrom erwogen werden. Die oralen Leukokeratosen bei PC können einen weißen Schleimhautnävus imitieren. Nageldystrophie, Palmoplantarkeratose, Hyperhidrose und orale Leukoplakie sind auch Zeichen der Dyskeratosis congenita. Blasenbildung kommt auch bei einigen anderen fokalen hereditären Palmoplantarkeratosen aufgrund von Mutationen in desmosomalen Proteinen vor [11].

Einzelne störende und rezidivierend infizierte Zysten können exstirpiert werden. Die Eröffnung der Zysten mittels CO₂-Laser im Superpuls-Betrieb mit nachfolgender Extraktion der Zystenwand mittels scharfem Löffel wurde als schonenderes Verfahren beschrieben [12]. Inzwischen ist bekannt, dass es sich beim Palmoplantarschmerz, der für PC-Patienten die weitaus größte Beeinträchtigung bedeutet, um einen neuropathischen Schmerz handelt. Dies ermöglicht eine effektivere Schmerztherapie durch Wahl geeigneter Medikamente [10]. Zur Behandlung palmoplantarer Hyperkeratosen eignen sich keratolytische Externa und vorsichtiges mechanisches Abtragen der Keratosen. Der Einsatz von Retinoiden kann die palmoplantaren Hyperkeratosen reduzieren, führt jedoch häufig zur Verstärkung der Schmerzen [13]. Die Nagelplatten müssen regelmäßig kurz gefeilt oder gefräst werden.

Das Pachyonychia Congenita Project ist eine Selbsthilfeorganisation mit Sitz in Utah, USA. Betroffene Patienten können sich auf der Internetseite (<http://www.pachyonychia.org/>) über die Symptome der Genodermatose und Maßnahmen zur Linderung der Beschwerden informieren und untereinander austauschen. Ferner finden regelmäßig Informationsveranstaltungen für Betroffene statt. Eine deutschsprachige Webseite existiert bisher nicht.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Danksagung

Wir danken unserem Klinikfotografen Herrn Gerhard A. Krämer für die Anfertigung der klinischen Bilder.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Smith FJD, Hansen CD, Hull PR et al. Pachyonychia congenita. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2018. 2006 [updated 2017 Nov 30]
- [2] Eliason MJ, Leachman SA, Feng BJ et al. A review of the clinical phenotype of 254 patients with genetically confirmed pachyonychia congenita. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 680–686
- [3] Shah S, Boen M, Kenner-Bell B et al. Pachyonychia congenita in pediatric patients: natural history, features, and impact. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 146–153
- [4] Leachman SA, Kaspar RL, Fleckman P et al. Clinical and pathological features of pachyonychia congenita. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2005; 10: 3–17
- [5] Liao H, Sayers JM, Wilson NJ et al. A spectrum of mutations in keratins K6a, K16 and K17 causing pachyonychia congenita. *J Dermatol Sci* 2007; 48: 199–205
- [6] Terrinoni A, Smith FJ, Didona B et al. Novel and recurrent mutations in the genes encoding keratins K6a, K16 and K17 in 13 cases of pachyonychia congenita. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1391–1396
- [7] Wilson NJ, O'Toole EA, Milstone LM et al. The molecular genetic analysis of the expanding pachyonychia congenita case collection. *Br J Dermatol* 2014; 171: 343–355
- [8] Feng YG, Xiao SX, Ren XR et al. Keratin 17 mutation in pachyonychia congenita type 2 with early onset sebaceous cysts. *Br J Dermatol* 2003; 148: 452–455
- [9] McGowan KM, Coulombe PA. Keratin 17 expression in the hard epithelial context of the hair and nail, and its relevance for the pachyonychia congenita phenotype. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 1101–1107
- [10] Rittie L, Kaspar RL, Sprecher E et al. Report of the 13th Annual International Pachyonychia Congenita Consortium Symposium. *Br J Dermatol* 2017; 176: 1144–1147
- [11] Braun-Falco M. H Hereditäre Palmoplantarhyperkeratosen. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 971–984
- [12] Bakkour W, Madan V. Carbon dioxide laser perforation and extirpation of steatocystoma multiplex. *Dermatol Surg* 2014; 40: 658–662
- [13] Porter RM, Bravo AA, Smith FJD. Management of plantar keratodermas – lessons from pachyonychia congenita. *J Am Podiatr Med Assoc* 2017; 7: 428–435