

Isolierte kongenitale Ichthyosen: Ein Überblick*

Congenital Ichthyosis: A Synopsis

Autor

Julia Kneip

Institut

Klinik für Kinder- und Jugendliche, Dr. Horst Schmidt Klinik, Wiesbaden

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0028-1103494
Online-Publikation: 25. 2. 2009
Akt Dermatol 2009; 35:
327–330 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. med. Julia Kneip
Klinik für Kinder-
und Jugendliche
Dr. Horst Schmidt Klinik
Ludwig-Erhard-Str. 100
65199 Wiesbaden
julia.kneip@hsk-wiesbaden.de

Zusammenfassung

▼
Kongenitale Ichthyosen gehören zu den seltensten Hauterkrankungen. Sie sind, wie die meisten Genodermatosen zurzeit noch nicht heilbar. Die relative Seltenheit der Erkrankung führt bei be-

Die Krankheitsgruppe der Ichthyosen („ichthy“ von griech. „Fisch“) wurde früher auch als Fischschuppenkrankheit bezeichnet. Diese Formulierung sollte heute nicht mehr verwendet werden, da er irreführend und stigmatisierend ist. Die Ichthyosen gehören zu den Genodermatosen, welche mit einer Störung der epidermalen Differenzierung mit übermäßiger Hornproduktion einhergehen. Sie gelten als nicht heilbar, es gibt jedoch zahlreiche Behandlungsmöglichkeiten, welche das Hautbild verbessern und damit auch die spezifischen Beschwerden der Betroffenen deutlich mindern können [1].

Von den verschiedenen Formen der kongenitalen Ichthyosen sind in Deutschland ca. 100 Personen betroffen. Damit zählen die kongenitalen Ichthyosen zu den seltensten Hauterkrankungen. Ihre Behandlung stellt für alle behandelnden Disziplinen, besonders bei schwer betroffenen Neugeborenen wie den Harlekin-Babys, eine medizinische und menschliche Herausforderung dar. Die Erkrankung ist genetisch heterogen, für einige Formen ist die zugrunde liegende genetische Ursache noch unbekannt. Als isolierte kongenitale Ichthyosen kommen, um die wichtigsten zu nennen, die Ichthyosis bullosa Siemens, die bullöse ichthyosiforme Erythrodermie, die lamellären Ichthyosen und als schwerste Form das Harlekin-Baby vor [2].

Die bullöse kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie tritt mit einer Häufigkeit von ca.

handelnden Disziplinen, Patienten und Angehörigen häufig zu starker Verunsicherung. Es soll hier ein Überblick über die isolierten kongenitalen Ichthyosen gegeben werden mit Vorstellung einzelner Therapeutika.

1 : 200 000 – 300 000 Geburten auf. Sie wird autosomal-dominant vererbt, in ca. 50% der Fälle ist das Auftreten jedoch sporadisch. Es liegt eine Mutation im Keratin-10- oder Keratin-1-Gen vor. Die Kinder sind bereits bei Geburt symptomatisch in Form einer Erythrodermie mit begleitender Blasenbildung. Differenzialdiagnostisch ist an eine Epidermolysis bullosa zu denken [2].

Blasenbildung ohne begleitende Erythrodermie tritt bei der Ichthyosis bullosa Siemens auf. Der zugrunde liegende Gendefekt betrifft das Keratin 2e. Die Besonderheit liegt in zum Teil großen, ausgesparten Arealen zwischen den hyperkeratotischen Bezirken [2].

Die lamellären Ichthyosen stellen mit einer Häufigkeit von ca. 1 : 100 000 die größte Gruppe der kongenitalen Ichthyosen. Bislang können ca. sechs verschiedene Formen unterschieden werden. Die autosomal-dominante lamelläre Ichthyosis mit sehr variabler Penetranz ist von bislang unbekannter Ätiologie. Differenzialdiagnostisch kommen die autosomal-rezessive lamelläre Ichthyosis und die x-chromosomal-rezessive Ichthyosis in Betracht [2]).

Ursächlich für einen Teil der autosomal-rezessiven lamellären Ichthyosis wurde ein Defekt im Transglutaminase-1-Gen auf Chromosom 14 identifiziert. Auch hier differiert das klinische Erscheinungsbild stark von Patient zu Patient. Nicht selten zeigt sich ein positiver Verlauf besonders an den Extremitäten. Der Rumpf bleibt aber zu meist von deutlicher Schuppung betroffen [2].

Bei einem anderen Teil der autosomal-rezessiven Form finden sich Mutationen in den Lipooxyge-

* anlässlich des 2. Wiesbadener Symposiums Kinderdermatologie, 12. November 2008



Abb. 1 Harlekin-Baby.



Abb. 2 Ichthyosis congenita kurz nach Geburt.

nasegenen, dem Ichthygen oder in einem ABCA-12-Transportgen bei normaler Transglutaminaseaktivität. Die betroffenen Kinder zeigen in der Regel bereits bei Geburt eine ausgeprägte Erythrodermie mit sehr variabel ausgeprägter Schuppung der Haut [2]. Eine Sonderform der kongenitalen, isolierten Ichthyosen ist das selbstheilende Kollodiumbaby. Das Neugeborene ist bei Geburt mit einer kollodiumartigen Membran bedeckt. Wenige Tage oder Wochen postnatal kommt es dann zu einer völligen Normalisierung des Hautbildes. Als Ursache konnte bei einem Teil der Kinder eine wassersensitive Mutation im Transglutaminase-1-Gen nachgewiesen werden, welche zu einem Abfall der Enzymaktivität bei erhöhtem Wasserdruck (wie in utero vorhanden) führt [2, 3].

Die schwerste und auch in heutigen Zeiten noch lebensbedrohende Form der Ichthyosis ist die Manifestation als Harlekin-Baby (◉ Abb. 1). Die Erstbeschreibung stammt aus dem Jahr 1750 aus dem Tagebuch eines Geistlichen aus South Carolina. Dies war eine Zeit, in der ein Kind mit dieser schweren Form der Ichthyose keine Überlebenschance besaß. Heute konnte dank der zahlreichen Behandlungsmöglichkeiten die Sterblichkeit dieser Kinder unter 50 Prozent gesenkt werden [2].

Mit einer Häufigkeit von ca. 1 : 300 000–600 000 Geburten ist sie die seltenste Form der kongenitalen Ichthyosen. Die Vererbung ist autosomal-rezessiv. Kensell et al. publizierten 2005 eine



Abb. 3 Hand eines Harlekin-Babys vor Therapiebeginn. Hyperkeratose mit Kontrakturen und Fissuren.



Abb. 4 Hand des gleichen Kindes bei Entlassung in ambulante Betreuung.

schwere Stop-Codon-Mutation im ABCA-12-Gen als Ursache der Harlekin-Ichthyosis [4, 5]. Jedoch können auch andere Ichthyose-Formen zum klinischen Bild eines Harlekin-Babys führen. Das Vorkommen ist in Familien mit Verwandtenehen gehäuft.

Pränatale Diagnostik

Eine Diagnostik ist bei Verdacht bereits pränatal möglich. Ab der 17. Schwangerschaftswoche kann man hyperkeratotische Plaques in der Amnionflüssigkeit finden. Ebenso ist eine fetale Hautbiopsie bei Verdacht möglich. Die sonografische Diagnosestellung ist schwierig, bei Verdacht auf das Vorliegen der Erkrankung kann ein erfahrener Untersucher jedoch auch pränatal, im dritten Trimenon der Schwangerschaft verschiedene Veränderungen, wie ein auffällig flaches Profil, Kontrakturen, oder auch das Ektropium darstellen [6, 7].

Klinik

Die Kinder kommen häufig als Frühgeborene zur Welt. Sie sind bei Geburt von einer kollodiumartigen Hornmembran, bis zu panzerartigen Hornplatten bedeckt (◉ Abb. 1 u. 2). Klinisch imponieren des Weiteren ein Ektropium, häufig auch mit Blutauflagerungen, ein Eklabrium, welches den Kindern ein physiologisches Saugen und Trinken unmöglich macht. Häufig sind die Ohrmuscheln mit dem Schädel verwachsen und die Gehörgangsöffnungen durch Horngewebe verlegt. Die Nase ist zum Teil nur rudimentär angelegt. Des Weiteren zeigen sich palmo-plantare Hyperkeratosen mit Kontrakturen und Fissuren (◉ Abb. 3). Zum Teil können Finger- oder Zehen teilamputiert sein, Nageldystrophien sind häufig. Es besteht häufig eine Alope-



Abb. 5 Hautbild des gleichen Kindes wie **Abb. 2** nach Therapieoptimierung.

zie, welche auch unter Therapie persistieren kann und Kopfhaar, Augenbrauen und Wimpern mitbetrifft.

Postnatale Versorgung

Ein Harlekin-Baby gehört in sofortige neonatologisch-intensivmedizinische Behandlung, um die Wahrscheinlichkeit des Überlebens zu maximieren. Ist die Erkrankung bereits pränatal diagnostiziert worden, sollte die Geburt in einem Perinatalzentrum angestrebt werden, welches im optimalen Fall Erfahrung in der Erstversorgung eines solchen Kindes hat. In der Realität trifft die Erkrankung Eltern und medizinisches Personal häufig unvorbereitet.

Die Kinder sind postnatal gefährdet durch Elektrolytverschiebungen, Temperaturdysregulation (Wärmeverlust oder Wärmestau), Flüssigkeitsverlust und Hautinfektionen.

Wärme- und Flüssigkeitsverlust basieren auf der defekten Hornschichtbarriere, welche zu einem raschen Dehydrieren und Unterkühlen der Kinder führt [8]. Begleitend hat die Haut der Patienten nur eine geringe Fähigkeit zur Wasserbindung. Zu einem Wärmestau kann es durch die verlegten Schweißdrüsenausführungsgänge kommen. Eine Inkubatorpflege mit ständiger Kontrolle von Wärme und Feuchtigkeit ist obligat, ebenso wie eine intensivmedizinische Überwachung der Vitalparameter und eine angepasste Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution. Da die Kinder aufgrund ihres Eklabriums zu Beginn nicht im Stande sind selbstständig zu trinken, aber im Vergleich zu gesunden Neugeborenen einen erhöhten Grundumsatz mit erhöhtem Kalorienbedarf aufweisen, ist eine Versorgung mit Magensonde und ggf. Nabelgefäßkathetern notwendig [9]. Aufgrund der Infektanfälligkeit sollte jede Intervention, welche die Haut verletzt, in ihrer Indikation gründlich überprüft werden. Bei Verdacht auf eine beginnende Infektion sollte eine lokale und systemische antimikrobielle Therapie erfolgen.

Eine Behandlung des Ektropiums ist notwendig, des Weiteren müssen regelmäßige Gehörgangssäuberungen erfolgen. Eine krankengymnastische Therapie zum Lösen der Kontrakturen, besonders der Hände, stellt einen wichtigen Bestandteil der Therapie dar, um den Patienten ein späteres selbstständiges Leben zu sichern.

Baden

Begleitend sollte rasch mit der physikalischen Therapie begonnen werden, um das Lösen der Platten und der neu entstehenden Hautschuppen zu forcieren. Die Hornplatten lösen sich in den ersten Lebenswochen, die hervorkommende Haut ist meist stark erythematös gerötet. Im Verlauf blasst die Haut in der Regel ab, bei begleitend zunehmender Schuppenbildung [10].

Bereits das Neugeborene sollte mehrfach täglich gebadet werden. Als Badezusatz hat sich Backpulver (Natriumhydrogencarbonat) bewährt, welches zur Denaturierung von Keratin führt und über Alkalisierung schuppenlösend wirkt. Als alternative Badezusätze kommen auch Reis-, Mais- und Weizenstärke in Betracht [2].

Geruchsbildung, wie sie im Verlauf bei einigen Patienten vorkommt, lässt sich durch den Einsatz antiseptischer Badezusätze (z. B. Chinolinol) oder durch Abtupfen der betroffenen Regionen mit Gerbstofflösungen oder Schleimhautantiseptika vermindern [11].

Mechanische Keratolyse

Während des Badens sollte eine mechanische Schuppenlösung erfolgen. In der Neonatalzeit sollten dafür eher weiche Gewebe, z. B. Mikrofaser- oder Seidentücher verwendet werden, mit zunehmendem Lebensalter sollten Materialien mit rauher Oberfläche, wie z. B. ein Peelinghandschuh oder eine Luffa-Gurke verwendet werden.

Topische Therapie

Nach dem Baden und auch nach Bedarf (bis zu 8-mal täglich) sollte die Haut durch cremen gepflegt werden. Bei Neonaten und Säuglingen werden Zubereitungen ohne Wirkstoffzusätze empfohlen, da die Resorptionsrate hoch ist und Wirkstoffe zum Teil in übertherapeutischen Dosen im Blut nachgewiesen werden konnten. Begleitend reagiert die Säuglingshaut rasch irritiert auf keratolytische Zusätze in den Topika [2, 11 – 13].

Mit zunehmendem Lebensalter können dann Zusätze verwendet werden.

Der häufigste verwendete Wirkstoff ist Harnstoff, welcher wasserbindend und barriereregulierend, begleitend entschuppand und glättend wirkt. Harnstoff besitzt auch antimikrobielle Eigenschaften und reduziert die Epidermis-Proliferation [14, 16]. Bei Kindern im ersten Lebensjahr kann eine Resorption in nennenswerten Dosen stattfinden, weshalb dieser Wirkstoff in dieser Altersgruppe nicht empfohlen wird [15]. Sollte er dennoch großflächig Verwendung finden, wird empfohlen Spiegelkontrollen im Blut durchzuführen. Harnstoff wird in unterschiedlichen Konzentrationen verwendet, es sollten maximal 10%ige Konzentrationen verwendet werden.

Ein weiterer Wirkstoff ist Salicylsäure, welche durch Verminderung der interzellulären Bindung keratolytisch wirkt. Jedoch kann es besonders bei erythematöser Haut und guter Resorption im ersten Lebensjahr zu toxischen Plasmaspiegeln kommen [17]. Tretinoin ist ein weiterer eingesetzter Wirkstoff in Topika. Bei großflächiger Langzeitanwendung muss jedoch die Teratogenität dieser Substanz beachtet werden [1, 12].

Mögliche alternative Salbenzusätze mit hydratisierender, hygroskopischer und zum Teil keratolytischer Wirkung sind Milchsäu-

re, Kochsalz, Polyethylenglycol (Macrogol), Glycerin, Vitamin E oder Schweineschmalz [1, 14].

Kortikosteroide sind Substanzen ohne Wirksamkeit bei einer Ichthyosis; sie sollten nicht eingesetzt werden.

Meist benötigen die Patienten mehrere Zusammensetzungen für verschiedene Körperzonen (Gesicht, Palmoplantar, Kopfhaut, Körper), welche in ihrer Mischung auch jahreszeitlich schwanken können.

Eine Standardrezeptur gibt es nicht, jeder Patient benötigt seine eigene Zusammensetzung. Halbseitentests bieten eine gute Möglichkeit die Behandlung eines Patienten mit Topika zu optimieren. Intermittierend können Folienverbände, lokal angewendet, auf stark betroffenen Hautarealen Linderung schaffen (Okklusivtherapie).

Systemische Therapie

Eine systemische Therapie mit Retinoiden kann bei Harlekin-Babys lebensrettend sein [18]. Sie wirken hemmend auf die Verhornung und reguliert zelluläre Differenzierungsprozesse. Zu beachten ist die Teratogenität als auch der zum Teil irreversible Einfluss auf den Knochenstoffwechsel [2, 12, 19].

Sozialmedizinische Hilfestellung

Neben der Behandlung der Haut ist es auch wichtig den Patienten und im Kindesalter auch besonders den Eltern, welche von der Diagnose und der Prognose dieser stigmatisierenden Erkrankung meist überrascht werden, umfassende Hilfestellung zu geben.

Die Kontaktaufnahme mit Selbsthilfegruppen wird von Eltern meist positiv bewertet. Eine sozialmedizinische Beratung sollte, ebenso wie die Feststellung der Pflegebedürftigkeit, das Beantragen von Pflegegeld und Schwerbehindertenausweis bereits initial in die Wege geleitet werden.

Den Eltern sollte eine genetische Beratung empfohlen werden. Des Weiteren sollte bei erhöhtem Kalorienbedarf der Kinder und dadurch nicht seltener Wachstumsverzögerung eine Ernährungsberatung erfolgen [9]. Die Kinder müssen in Ihrer Entwicklung engmaschig begleitet werden.

In Therapiefragen sollte auch die Kontaktaufnahme mit dem Kompetenznetzwerk-Ichthyose erfolgen, um jedem Menschen mit dieser schweren Hauterkrankung über eine Therapieoptimierung (siehe **Abb. 2** vs. **5**; **Abb. 3** vs. **4**) ein möglichst unbeschwertes und eigenständiges Leben zu ermöglichen.

Nützliche Adressen:

Infobüro Selbsthilfe Ichthyose e. V.
Neu Kastanienallee 2
15749 Mittenwalde
033 764/20457
www.ichthyose.de
selbsthilfe-ichthyose@t-online.de

Netzwerk für Ichthyosen und verwandte Verhornungsstörungen
Netzwerksprecher Prof. Dr. Heiko Traupe
Universitäts-Hautklinik Münster
Von-Esmarchstr. 58
48149 Münster
+ 49 (0)251/83-57278
www.netzwerk-ichthyose.de

Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Abstract

Congenital Ichthyosis: A Synopsis

The congenital ichthyosis is a very rare genetic disorder of keratinisation. As most of the genodermatoses, the ichthyosis are regarded as incurable. Because of the rareness of this kongenital disorder it often leads to great uncertainty of attending physicians, patients and family members. A synopsis of isolated congenital ichthyosis is given here, including a concept of some therapeutics.

Literatur

- 1 *Künster W.* Ichthyosen: Vorschläge für eine verbesserte Therapie. Dtsch Aeztebl 2006; 103 (24): A1684 – A1689
- 2 *Traupe H.* Ichthyosen, Erythrokeratodermien und verwandte Verhornungsstörungen. In: Traupe H, Hamm H (Hrsg). Pädiatrische Dermatologie. 2. Auflage. Berlin: Springer, 2006: 41 – 57
- 3 *Ragunath M, Hennies HC, Ahvazi B et al.* Self-healing collodion baby: a dynamic phenotype explained by a paricular transglutaminase-1 mutation. J Invest Derm 2003; 120: 224 – 228
- 4 *Kensell DP, Norgett EE, Unsworth H et al.* Mutation in ABCA 12 underlie the severe congenital skin disease harlequin ichthyosis. Am J Hum Genet 2005; 76: 794 – 803
- 5 *Micklazewska M, Wasik F.* Dermatologia pediatryczna. 1st edn. Wroclaw: Elsevier Urban & Partner, 2006
- 6 *Akiyama M, Kim DK, Main DM, Otto CE, Holbrook KA.* Characteristic morphologic abnormality of harlequin ichthyosis detected in amniotic fluid cells. J Invest Dermatol 1994; 102: 210 – 213
- 7 *Zapalowicz K, Wyględowska G, Roszowski T, Bednarowska A.* Harlequin ichthyosis-difficulties in prenatal diagnosis. J appl Genet 2006; 47: 195 – 197
- 8 *Garty BZ, Wiseman Y, Metzker A, Reisner SH, Nitzan M.* Hypernatremic dehydration and hypothermia in congenital lamellar ichthyosis. Pediatr Dermatol 1985; 3: 65 – 68
- 9 *Moskowitz DG, Fowler AJ, Heyman MB et al.* Pathophysiologic basis for growth failure in children with ichthyosis: An evaluation of cutaneous ultrastructure, epidermal permeability barrier function, and energy expenditure. J Pediatr 2004; 145: 82 – 92
- 10 *Langer K, Konrad K, Weninger M, Wolff K.* Kollodiumbaby mit Übergang in milde lamelläre Ichthyose. Hautarzt 1991; 42: 43 – 48
- 11 *Küster W.* Handbuch für Eltern und Betreuer von Kindern mit Ichthyose. 3. Auflage. Mittenwalde: Selbsthilfe Ichthyose, 2006:
- 12 *Traupe H.* The ichthyoses. A guide to clinical diagnosis, genetic counselling and therapy. Berlin: Springer, 1989
- 13 *Gloor M, Gehring W.* Besonderheiten der topischen und systemischen Therapie im Kindesalter. In: Traupe H, Hamm H (Hrsg). Pädiatrische Dermatologie. 2. Auflage. Berlin: Springer, 2006: 711 – 726
- 14 *Gloor M.* Moisturizer und andere die Hornschicht beeinflussende Wirkstoffe. In: Gloor M, Thoma K, Fluhr J (Hrsg). Dermatologische Externtherapie. Berlin: Springer, 2000: 105 – 132
- 15 *Küster W, Bohnsack K, Rippke F et al.* Efficacy of Urea Therapie in Children with Ichthyosis. Dermatology 1998; 196: 217 – 222
- 16 *Beverley DW, Wheeler D.* High plasma urea concentrations in collodion babies. Arch Dis Child 1986; 61: 696 – 698
- 17 *Germann R, Schindera I, Kuch M et al.* Lebensbedrohliche Salicylatintoxikation durch perkutane Resorption bei einer schweren Ichthyosis vulgaris. Hautarzt 1996; 47: 624 – 627
- 18 *Haftke M, Cambazard F, Dhouailly D et al.* A longitudinal study of a harlequin infant presenting clinically as non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma. Br J Dermatol 1996; 135: 448 – 453
- 19 *Lacour M, Mehta-Nikhar B, Atherton DJ, Harper JL.* An appraisal of icitretin therapy in children with inherited disorders of keratinization. Br J Dermatol 1996; 134: 1023 – 1029