

## DDG/AWMF S1 Leitlinie\*

Leitlinie (S1) zur Diagnostik und Therapie der Ichthyosen  
(Aktualisierung)

S1 Leitlinie Ichthyosen (Aktualisierung)

**Leitlinie des Netzwerkes für Ichthyosen und verwandte Verhornungsstörungen NIRK  
in Zusammenarbeit mit der Selbsthilfe Ichthyose e. V., der Deutschen  
Dermatologischen Gesellschaft, Deutschen Gesellschaft für Kinder- und  
Jugendmedizin, Deutschen Gesellschaft für Humangenetik und Arbeitsgemeinschaft  
für Pädiatrische Dermatologie**

Vinzenz Oji<sup>1</sup>, Marie-Luise Preil<sup>2</sup>, Barbara Kleinow<sup>3</sup>, Geske Wehr<sup>4</sup>, Judith Fischer<sup>5</sup>, Hans  
Christian Hennies<sup>6</sup>, Ingrid Hausser<sup>7</sup>, Dirk Breitzkreutz<sup>8</sup>, Karin Aufenvenne<sup>9</sup>, Karola Stieler<sup>10</sup>,  
Illiana Tantcheva-Poór<sup>11</sup>, Stefan Weidinger<sup>12</sup>, Steffen Emmert<sup>13</sup>, Henning Hamm<sup>14</sup>, Ana Maria  
Perusquia-Ortiz<sup>15</sup>, Irina Zaraeva<sup>1</sup>, Anja Diem<sup>16</sup>, Kathrin Giehl<sup>17</sup>, Regina Fölster-Holst<sup>12</sup>, Kirstin  
Kiebusch<sup>18</sup>, Peter Höger<sup>19</sup>, Hagen Ott<sup>20</sup>, Heiko Traupe<sup>1</sup>

(1) Klinik für Hautkrankheiten – Allgemeine Dermatologie und Venerologie,  
Universitätsklinikum Münster, Von-Esmarch-Str. 58, D-48149 Münster

(2) Hautärzte am Färberturm, Weißenburger Str. 19, D-91710 Gunzenhausen

(3) Raiffeisenstraße 15, D-57482 Wenden OT Dörnscheid

(4) In den Dellen 21, D-51515 Kürten-Hufe

(5) Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Freiburg, Breisacher Str. 33, D-79106  
Freiburg i. Br.

(6) Universität zu Köln, Abt. für Dermatogenetik, Weyertal 115b, D- 50931 Köln

(7) Pathologie IPH, EM-Labor, Universitätsklinikum Heidelberg, , INF 224, D-69120  
Heidelberg

(8) DGZ/DKFZ Heidelberg & HS-Mannheim, Im Fuchsloch 18, D-69221  
Dossenheim/b.Heidelberg

(9) IUF – Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung gGmbH, Auf'm Hennekamp 50,  
D-40225 Düsseldorf

(10) Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Kinderdermatologische Ambulanz am  
Campus Mitte, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Schumannstr. 20-21,  
D-10117 Berlin

\* Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-  
Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012.  
Verfügbar: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html> (Zugriff am 08.12.2016)

(11) Universitäts-Hautklinik Köln, Kerpener Str. 62, D-50937 Köln

(12) Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Schittenhelmstr. 7, D-24105 Kiel

(13) Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie Strepelstraße 13, D-18057 Rostock

(14) Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg, Josef-Schneider-Str. 2, D-97080 Würzburg

(15) Praxis Dr. Tentrup/Köster-Tentrup, Weberstraße 40, D-49477 Ibbenbüren

(16) EB-Haus Austria, Universitätsklinik für Dermatologie, Salzburger Landeskliniken, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg, Müllner Hauptstrasse 48, A-5020 SALZBURG

(17) Zentrum für seltene und genetische Hautkrankheiten, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie Ludwig-Maximilians-Universität München, Frauenlobstr. 9-11, D-80337 München

(18) Kirstin Kiekbusch, Straße der Einheit 5d, D-15749 Mittenwalde/Brusendorf

(19) Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Liliencronstr. 130, D-22149 Hamburg

(20) Pädiatrische Dermatologie und Allergologie, AUF DER BULT, Zentrum für Kinder und Jugendliche, Kinder- und Jugendkrankenhaus, Janusz-Korczak-Allee 12, D-30173 Hannover

### **Korrespondenzanschrift**

PD Dr. med. Vinzenz Oji, Klinik für Hautkrankheiten – Allgemeine Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Münster, Referenzzentrum für Ichthyosen und Palmoplantarkeratosen (ReCIP), Von-Esmarch-Str. 58, 48149 Münster

Tel.: 0251-8356501, Fax: 0251-8357279, E-Mail: [Vinzenz.Oji@ukmuenster.de](mailto:Vinzenz.Oji@ukmuenster.de)

### **Tabellen**

Tabelle 1: Nicht-syndromale Ichthyosen

Tabelle 2: Syndromale Ichthyosen

Tabelle 3: Therapiezentren für Ichthyosen

### **Abbildungen**

Abbildung 1: Abklärung häufiger Ichthyosen

Abbildung 2: Differentialdiagnostik der kongenitalen Ichthyosen

## Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom
AEI	Anuläre epidermolytische Ichthyose
ARC	Arthrogryposis-renale Dysfunktion-Cholestase
ARCI	autosomal rezessive kongenitale Ichthyose
AD	autosomal dominant
AR	autosomal rezessiv
AREI	Autosomal rezessive epidermolytische Ichthyose
BSI	Bathing suit ichthyosis
CDPX2	Chondrodysplasia punctata X-chromosomal Typ 2
CEDNIK	Zerebrale Dysgenese-Neuropathie-Ichthyosis-Keratoderma palmoplantaris
CIE	Congenitale ichthyosiforme Erythrodermie
CRIE	Congenitale retikuläre ichthyosiforme Erythrodermie
EHK	epidermolytische Hyperkeratose
EI	Epidermolytische Ichthyose
EKV	Erythrokeratoderma variabilis
EM	Elektronenmikroskopie / elektronenmikroskopische Untersuchung
FLG	Filaggrin
ICM	Ichthyosis Curth-Macklin
IFAP	Ichthyosis follicularis, Atrichie, Photophobie
HI	Harlekin-Ichthyosis
IHS	Ichthyosis-Hypotrichosis-Syndrom
HMSN4	Hereditary motorsensoric neuropathy 4
IPS	Ichthyosis prematurity Syndrome
IV	Ichthyosis vulgaris
KID	Keratitis-Ichthyosis-Deafness
KLICK	Keratosi linearis-Ichthyosis congenita Keratodermie
KPI	Keratinopathische Ichthyose
LEKTI	Lympho-Epithelial-Kazal-Type related Inhibitor
LI	Lamelläre Ichthyose
LK	Loricrin-Keratodermie
MEDNIK	Mentale Retardierung-Enteropathie-Deafness-Neuropathie-Ichthyosis-Keratoderma

MSD	Multipler Sulfatase Mangel
NLSD	Neutral lipid storage disease (with ichthyosis)
NIRK	Netzwerk für Ichthyose und verwandte Verhornungsstörungen
NISCH	Neonatale Ichthyose sclerosierende Cholangitis
NTS	Comèl-Netherton-Syndrom
OMIM	Online Mendelian Inheritance of Man
PSD	Peeling skin disease
SEI	Superfizielle epidermolytische Ichthyose
SICI	<i>Self improving</i> Kollodium Ichthyosis
SLS	Sjögren-Larsson-Syndrom
STS	Steroidsulfatase
TG1	Transglutaminase-1
TTD	Trichothiodystrophie
XR	X-chromosomal rezessiv
XRI	X-chromosomal rezessive Ichthyose

## 1. Definition, Klassifikation und Zielsetzung

Ichthyosen bilden eine heterogene Erkrankungsgruppe genetisch bedingter, generalisierter Verhornungsstörungen der Haut [1, 2]. Primäre klinische Symptome sind die Verdickung der Hornhaut, die Trockenheit der Haut und die sichtbare Schuppenbildung. Zudem liegt häufig eine stark verminderte Schwitzfähigkeit vor, die zu Hitzestau und Kollapsneigung führen kann.

Es werden zwei Hauptgruppen unterschieden [2]:

- nur die Haut betreffende (nicht-syndromale) Ichthyosen (z. B. Ichthyosis vulgaris, autosomal rezessive kongenitale Ichthyose, epidermolytische Ichthyose, u. a.)
- Ichthyose-Syndrome, welche zusätzlich zur Hautmanifestation eine Beteiligung anderer Organsysteme aufweisen (z. B. Chanarin-Dorfman-Syndrom, Comèl-Netherton-Syndrom, KID-Syndrom, Refsum-Syndrom, Sjögren-Larsson-Syndrom, Trichothiodystrophie, u. a.)

Für das diagnostische Management relevant ist die Abgrenzung der häufigen Ichthyosen (Ichthyosis vulgaris und X-chromosomal rezessive Ichthyose) von den seltenen Ichthyosen, die in vielen Fällen bereits bei der Geburt vorliegen. Diese kongenitalen Ichthyosen manifestieren sich als Kollodium-Baby oder kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie (CIE). Erythrokeratodermien werden heute zu den Ichthyosen gezählt [2]. Überschneidungen gibt es zu den Palmoplantarkeratosen, z. B. bei der Loricrin-Keratodermie.

Da es sich bei den hereditären Ichthyosen um genetische Erkrankungen handelt, ist eine Heilung bislang nicht möglich. Es existieren Möglichkeiten, die Symptome der Erkrankungen zu lindern. Die Diagnostik beeinflusst den Umgang mit den Ichthyosen positiv und wird von den Betroffenen und ihren Familienangehörigen als konkrete Hilfe empfunden.

Die Leitlinien haben die folgenden Ziele:

- Hilfestellung bei der Diagnostik der Ichthyosen
- Zusammenfassung der symptomatischen Therapiemöglichkeiten unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur und des Konsenses der Expertengruppe
- Angaben zu klinisch-diagnostischen Zentren in Deutschland

Aufgrund der Seltenheit und Komplexität der Ichthyose-Erkrankungen und -Syndrome fokussiert sich die Leitlinie auf die Grundzüge der allgemeinen Ichthyose-Diagnostik und -Therapie und geht auf Besonderheiten einzelner relevanter Ichthyoseformen ein.

### **1.1. Nicht-Syndromale Ichthyosen**

In Tabelle 1 werden wichtige nicht-syndromale Ichthyosen aufgeführt, deren Vererbungsmodus und die mit der Erkrankung assoziierten Gene, soweit diese bisher bekannt sind.

### **1.2. Syndromale Ichthyosen**

Eine Liste mit Ichthyose-Syndromen findet sich in Tabelle 2. Die Hautveränderungen bei den syndromalen Ichthyosen stehen nicht immer im Vordergrund. Zur klinischen Orientierung sind markante Begleitsymptome angegeben.

### **1.3. Apparative Unterscheidungskriterien**

Neben den klinischen Unterscheidungskriterien lassen sich die Ichthyosen mit folgenden apparativen Untersuchungsmethoden klassifizieren: [3, 2, 4]

- histologisch und immunhistochemisch [5]
- ultrastrukturell/elektronenmikroskopisch [6, 7]
- molekulargenetisch [4, 2, 8]

## **2. Ätiologie**

Gemeinsam ist den Ichthyosen das Vorliegen von genetisch bedingten epidermalen Veränderungen, die eine geringe Wasserbindungskapazität und Störung der Barrierefunktion der Haut zur Folge haben [9]

Bei den meisten histologisch als nicht-epidermolytisch klassifizierten Formen liegen Störungen der terminalen epidermalen Differenzierung vor, die vornehmlich das Stratum granulosum und das Stratum corneum betreffen. Die primäre pathogenetische Veränderung der klassischen epidermolytischen Ichthyosen ist bereits im Stratum spinosum angesiedelt (Störung des Zytoskeletts durch Mutationen in den differenzierungsabhängig exprimierten Keratinen 1, 2 oder 10) und erklärt deren Neigung zu Hautfragilität, insbesondere bei Neugeborenen. Einige ausgeprägt entzündliche Ichthyosen weisen Defekte von Zelladhäsionsproteinen (Beispiele: Connexinopathien, Corneodesmosin-Mangel u.a.) oder des Protease-Gleichgewichtes der Epidermis (z.B. LEKTI-Defizienz bei Netherton Syndrom) auf. Bei einigen Entitäten ist der Pathomechanismus der Hautveränderungen bislang nicht aufgeklärt (DNA-Reparaturgen-Defekte) [10, 11].

## **3. Epidemiologie**

Die häufigsten Ichthyoseformen sind die Ichthyosis vulgaris (Prävalenz 1:100 – 1: 250), die X-chromosomal rezessive Ichthyose (Prävalenz 1:4.000) [8], die autosomal rezessive

kongenitale Ichthyose (Prävalenz 1:60.000 – 1:200.000) [12] und die epidermolytischen Ichthyosen (Prävalenz 1:200.000 – 1:500.000) [3]. Obwohl die X-chromosomal rezessive Ichthyose gemäß EU-Klassifikation (Prävalenz kleiner als 1:2.000) somit eine seltene Erkrankung ist, wird sie im Spektrum der Ichthyosen zu den „häufigen“ Ichthyosen gerechnet. Die anderen Formen müssen letztlich als ultra-selten betrachtet werden.

## **4. Diagnostik**

### **4.1. Anamnese und Befund**

Ein standardisierter Anamnese- und Befundbogen wird vom Ichthyose-Netzwerk NIRK/Zentrum für seltene Erkrankungen Münster bereit gestellt (<http://www.netzwerk-ichthyose.de/index.php?id=23>). Es ergeben sich die folgenden Fragen:

- Erstmanifestation der Ichthyose: Bild bei Geburt, Schwangerschaftsverlauf und -dauer, Polyhydramnion, Geburtskomplikationen, klinischer Befund bei Geburt, Kollodiummembran, Blasenbildung, Exfoliation, Ektropium, Eklabium, Erythrodermie, Ohrdeformationen, Gelenkkontrakturen, Infektionen, sonstige nicht-kutane Symptome (s. u.)
- Familienanamnese, Stammbaum, Frage nach Konsanguinität
- Klinischer Verlauf nach der Geburt, im Kindes-/Erwachsenenalter, jahreszeitliche Schwankungen
- Aktueller klinischer Befund: helle/dunkelbraune/schwarze, fein-, groblamelläre/plattenartige Schuppung, leichtes/mittleres/schweres Erythem, Befallsmuster (generalisiert/lokalisiert), Befall der Ellenbeugen/Kniekehlen, palmoplantare Hyperlinearität und/oder Keratose, Blasenbildung, Exfoliation, keratotische Lichenifikation, Hinweise auf reduzierte Schwitzfähigkeit/ Thermodyregulation mit Hyperthermieneigung, Lichtempfindlichkeit
- Hautanhangsgebilde: Alopezie, Hypotrichose, Haarschaftanomalien, Nagelanomalien
- Nicht-kutane Symptome: Seh-/Augen-/Hörstörungen, Gelenkkontrakturen, Skelettanomalien, Zahnanomalien, viszerale, neurologische, motorische Störungen, geistige Retardierung, Hepatomegalie (Transaminase), Kryptorchismus, Vitamin-D-Mangel, Stoffwechselstörungen (Jordan Anomalie), Typ 1 Allergien (Diff-BB, IgE)

## 4.2. Klinisch differentialdiagnostische Hilfestellung

Zur klinischen Einordnung der Ichthyosen ist die Beantwortung der folgenden Fragen notwendig:

1. Besteht die Ichthyosis seit der Geburt?  
Unterscheidung von seltenen kongenitalen Ichthyosen, die meist bei Geburt oder kurz danach auffallen, von häufigen Ichthyosen, die eher später zu Tage treten (Ichthyosis vulgaris).
2. Ist eine ausgeprägte Erythrodermie vorhanden?  
Erythrodermie als Symptom ist unspezifisch, weist aber ebenfalls in die Richtung einer seltenen kongenitalen Ichthyose (Leitbild: kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie).
3. Geht/Ging die Ichthyosis mit Blasenbildung einher?  
Wesentlicher Hinweis auf das Vorliegen einer keratinopathischen Ichthyose.
4. Bestehen assoziierte Symptome?  
Symptom-orientierte weitere Abklärung zum Ausschluss einer syndromalen Ichthyose

Abbildung 1 und 2 zeigen Organigramme der differentialdiagnostischen Überlegungen.

## 4.3. Labordiagnostische Verfahren

Prinzipiell ist im Einvernehmen mit den Eltern eine frühzeitige Diagnosestellung anzustreben. Da die hierfür erforderlichen Untersuchungen mit mehr oder weniger invasiven Eingriffen einhergehen (Hautprobe und/oder Blutabnahme), muss der Zeitpunkt der Diagnostik vom klinischen Zustand des Patienten abhängig gemacht werden.

Wir empfehlen, die Diagnostik gebündelt durchzuführen, um wiederholte Biopsien zu vermeiden. Hierfür ist eine vorherige Rücksprache mit Ichthyose-Zentren sinnvoll (Beispiele sind in Tabelle 3 aufgeführt). Auch weitere technische Hinweise können beispielsweise über Therapiezentren abgefragt werden. Die folgenden labordiagnostischen Verfahren stehen zur Verfügung:

- **Histologie und Haaranalysen**

Morphologische Charakteristika für Ichthyosis vulgaris, epidermolytische Ichthyose, Loricrin Keratodermie, IFAP, CDPX2, KLINK, Peeling skin disease. In Verbindung mit Immunhistologie spezifisches Antigen-Mapping bei Ichthyosis vulgaris (Filaggrin), Comèl-Netherton Syndrom (LEKTI), Peeling skin disease (CDSN).

Die Haaranalyse ergibt bei Comèl-Netherton Syndrom (Trichorrhexis invaginata) und Trichothiodystrophie (Tiger-Muster im Polarisationsfilter, bzw. niedriger Anteil von Cystein) entscheidende Hinweise auf die Erkrankung.



- **Elektronenmikroskopie** (Kriterien nach [6])

Sehr spezifisch zur Beurteilung der Ichthyosis vulgaris, der epidermolytischen Ichthyose, Harlekin Ichthyose, KLUCK, Loricrin Keratodermie und des Ichthyosis prematurity Syndrom. Eingrenzung spezifischer ARCI Formen: *TGM1*, *PNPLA1*, *NIPAL4*.

- **Funktionelle Aktivitätsmessungen**

Schockgefrorene Hautbiopsie: *In-situ*-Verfahren zur Enzymaktivitätsmessung bei Kollodiumbaby und/oder ARCI (Screening auf Transglutaminase-1 Mangel)

EDTA-Blut: Steroidsulfatase-Aktivitätsmessung bei Verdacht auf XRI oder Metaboliten-Screening

- **Molekulargenetische Untersuchungen**

Sehr hoher Stellenwert bei seltenen und schweren Ichthyoseformen.

#### **4.4. Involvierung unterschiedlicher Fachdisziplinen**

Diagnostik und Management der Ichthyosen erfordert ein interdisziplinäres Vorgehen [13, 14]. Bei den Ichthyosen der Neugeborenen ist eine enge Zusammenarbeit von Neonatologie/Kinderheilkunde und Dermatologie notwendig. Zeitnahe sind zudem Beurteilungen durch die Ophthalmologie und Hals-Nasen-Ohren Heilkunde angezeigt [15]. Je Erkrankung ist eine orthopädische und/oder gastroenterologische Abklärung durchzuführen. Einige Kinder mit Ichthyose benötigen eine regelmäßige Ergo- und/oder Physiotherapie und profitieren von Kuraufenthalten. Bezüglich der humangenetischen Beratung sollte eine genetische Beratungsstelle aufgesucht werden. Zur Vorbereitung oder Beauftragung einer molekulargenetischen Diagnostik kann alternativ eine Vorstellung bei ausgewiesenen Experten für Ichthyose erfolgen (Fachgebundene genetische Beratung).

## **5. Therapie**

### **5.1. Anmerkung zur Datenlage**

Zur Therapie von Ichthyosen liegen nur wenige methodisch hochwertige Studien vor [Hernandez-Martin et al. 2013], so dass der Evidenzlevel hauptsächlich dem Expertenwissen aus Behandlungszentren mit langjähriger Erfahrung entspricht [3,16, 17, 18, 19, 13, 20, 21, 22]. Erschwerend für die Entwicklung neuer Therapien ist der Umstand, dass sich die Durchführung kontrollierter Studien in Anbetracht der Seltenheit gerade schwerer Ichthyosen ausgesprochen schwierig gestaltet, z. B. durch lange Anfahrtswege zu den Studienzentren. In Deutschland besteht seit 2004 ein Zentrum für Ichthyosen und verwandte Verhornungsstörungen (NIRK) mit einem zentralen Patienten-Register ([www.netzwerk-ichthyose.de](http://www.netzwerk-ichthyose.de)).

## **5.2. Allgemeine Ziele der symptomatischen Therapiemöglichkeiten**

Obwohl zum aktuellen Zeitpunkt keine Heilung der genetischen Verhornungsstörungen möglich ist, lässt sich durch optimierte Therapien i.d.R. eine deutliche Verbesserung des Hautzustands und der Lebensqualität erreichen. Zur Therapie der Ichthyosen steht somit eine große Bandbreite von Behandlungsoptionen zur Verfügung.

Allgemeine Therapieziele bestehen darin, die Verhornungen und Schuppen zu lösen, die Haut geschmeidiger werden zu lassen, sowie Rhagaden zur Abheilung zu bringen und deren Entstehung zu vermeiden [17]. Diese Ziele können erreicht werden, indem das Stratum corneum hydratisiert und die Keratosen minimiert werden. Die folgenden Therapien sind etabliert und können einzeln oder kombiniert angewendet werden: Balneotherapie, lokale Salbenbehandlung, systemische Therapie. Zu berücksichtigen ist, dass einige Betroffene, z. B. mit epidermolytischer Ichthyose oder Netherton Syndrom, zudem adäquates Verbandsmaterial benötigen.

## **5.3. Psychosoziale und emotionale Unterstützung**

Die Diagnose Ichthyose bedeutet für die Eltern den Verlust der Idee eines gesunden Kindes und ist eine extreme emotionale Belastung, die durch das Angebot entsprechender Ansprechpartner, sowohl in der Klinik als auch später durch Sozialpädagogen, Psychologen, Psychotherapeuten und Familienhebammen, aufgefangen werden muss [18, 23].

Trauer und Schuldgefühle der Eltern müssen aufgearbeitet werden, damit eine emotionale Stabilität erreicht wird, die den Alltag mit einem unheilbar chronisch kranken Kind erleichtert, sowohl in Bezug auf die zeitintensive Pflege als auch den Umgang mit dem sozialen Umfeld.

Der Kontakt zur Selbsthilfe Ichthyose e. V. kann die betroffenen Familien bezüglich der psychosozialen und praktischen Probleme entscheidend entlasten. In der Patientenvereinigung finden sie geschulte Ansprechpartner – teilweise unterschiedlich spezialisiert - sowohl für die Pflege als auch für das tägliche Leben mit all seinen speziellen Facetten bei Ichthyose.

## **5.4. Physiotherapie, Ergotherapie und Rehabilitationsmaßnahmen**

Entsprechend dem Lebensalter der Betroffenen und insbesondere bei Kindern stellt sich bei Ichthyose häufig die Indikation zu einer regelmäßigen Physiotherapie, ggf. zusätzlichen oder einzelnen Ergotherapie. Verengungen der Hautpartien über den Gelenken beeinflussen deren freie Funktion. Bei ausgeprägten nicht-syndromalen Ichthyosen (Harlekin Ichthyose, lamelläre Ichthyose, epidermolytische Ichthyose, u. a.) muss Kontrakturen vorgebeugt werden; bei syndromalen Ichthyosen, z. B. Sjögren Larsson Syndrom, können physiotherapeutische Interventionen den Befund verbessern.

In diesem Zusammenhang und vom allgemeingesundheitlichen Aspekt her empfehlen wir bei Ichthyose Rehabilitationsmaßnahmen an spezialisierten Rehabilitationskliniken, die auch die Möglichkeit zu einer Balneotherapie anbieten. Den Betroffenen sollten Reha-Zentren bewilligt werden, an denen entsprechend Erfahrung mit Ichthyose existiert und sich eher die Möglichkeit ergibt, auch andere Betroffene mit der seltenen Erkrankung anzutreffen (psychosoziale und emotionale Unterstützung).

## **5.5. Balneotherapie**

Es liegen seitens der Betroffenen (Selbsthilfe Ichthyose e. V.) und der betreuenden Ärzte (z. B. aus Reha-Zentren) große Erfahrungen vor, die die Effektivität der Balneotherapie im Alltag belegen. Leider fehlt es zur Balneotherapie bei Ichthyose an methodisch hochwertigen Studien. [21,24].

*Die Befürchtung, dass der Säureschutz- und Fettmantel der Haut durch häufiges Baden „überstrapaziert“ werden könnte, ist in der Ichthyose-Therapie nicht relevant. Ganz im Gegenteil ist eine intensive Badetherapie bei schwerer Ichthyose sehr hilfreich. Regelmäßiges, bis zu mehrfach tägliches Baden reinigt die Haut, entfernt Salbenreste und lockert Schuppen. Gleichzeitig wird die Haut hydratisiert. Parallel hierzu werden die Verhornungen aufgeweicht, um sie im nächsten Schritt leichter mechanisch entfernen zu können. Beim Baden in purem Wasser (ggf. mit handelsüblichem Schaumbad) werden die Funktionen Reinigung, Hydratisierung und Aufweichen der Keratosen zumeist ausreichend erfüllt. Bei lamelläre Ichthyose haben pH-neutrale Badezusätze allerdings kaum Effekt (siehe keratolytische Badezusätze/Punkt 5.4.3.). Als ergänzende, direkte Vorbehandlung zum Wannenbad ist ein kurzzeitiger Aufenthalt (5 - 15 Minuten) in einem temperaturregulierten Dampfbad oder einer Dampfdusche zur intensiven Hydratisierung und Aufweichung der Verhornung zu empfehlen [17, 18]. Zu berücksichtigen ist die Überhitzungsneigung durch die meist verminderte Schwitzfähigkeit (daher Vorteil einer kühleren Dampfsauna) [17, 21].*

### **5.5.1. Blande Badezusätze**

Beispiele pflegender Badezusätze sind Öle (die allerdings eines zusätzlichen Emulgators bedürfen), spreitende Öle und eine Vielzahl weniger geläufiger „Geheimtipps“ wie Kleiecreme, Zuckerrübensirup/Rübenkraut, Molke etc. Die Indikation der unterschiedlichen Badezusätze orientiert sich am jeweilig im Vordergrund stehenden Bedürfnis nach Rückfettung oder Keratolyse [17]. Öle besitzen selbst keinen keratolytischen Effekt, bringen dagegen einen vermehrten Reinigungsaufwand der Badewanne und Sturzgefahr mit sich. Sie können nach dem Baden auch direkt auf dem Integument appliziert werden, wobei der Effekt nicht länger anhält, wenn anschließend mit dem Handtuch abgetrocknet wird.

### **5.5.2. Salz**

Das Baden in mit Koch- oder Totes Meersalz angereichertem Badewasser fördert die Hydratisierung und Keratolyse. Bei erythrodermischen Ichthyosen, Comèl-Netherton-Syndrom und Ichthyosen mit erosiven Arealen können allerdings brennende Missempfindungen hervorgerufen werden, die dieser Therapieoption entgegenstehen. Bei den meisten anderen Ichthyoseformen sistiert das Brennen nach kurzer Eingewöhnung, und ein langsames Steigern der Salzkonzentration von 1 auf bis zu 8% ist problemlos möglich. Aufgrund der Korrosion der sanitären Leitungen bei Verwendung höherer Salzkonzentrationen ist diese Therapie zumeist stationären Einrichtungen oder dermatologischen Arztpraxen vorbehalten [17]. Bei Kindern sollte die Salzkonzentration 3 bis 4 % nicht übersteigen.

### **5.5.3. Keratolytische Badezusätze**

Zur Unterstützung der Abschuppung haben sich folgende Badezusätze als hilfreich erwiesen: Natriumhydrogencarbonat (Natriumbicarbonicum pulvis, in Apothekenqualität oder in Form von Backpulver vom Bäckereigroßhandel erhältlich), Weizenstärke (Amylum tritici), Reisstärke (Amylum orycae) und Maisstärke (Amylum maydis).

Die alkalische Eigenschaft von Natriumhydrogencarbonat bewirkt wegen der pH-Erhöhung eine Aufweichung und Lösung der Keratose - vermutlich durch die verstärkte Aktivität der Serinproteasen. Bei Erwachsenen sind ca. 6 g Natriumbikarbonat pro Liter Badewasser, d. h. ca. 3 - 4 Handvoll (~ 400 g) Natriumbikarbonat pro Badewanne notwendig, um die Keratolyse ausreichend zu unterstützen. Wir empfehlen diese Therapie i. d. R. frühestens ab dem ersten Lebensjahr und bei Kleinkindern eine Halbierung der Konzentration auf ca. 3 g/Liter. Vereinfachend kann statt Natriumhydrogencarbonat auch handelsübliches Backpulver verwendet werden [17, 18, 25].

### **5.6. Mechanische Keratolyse**

Nach ausreichender Aufweichung der Keratosen in der Badewanne (meist nach 10 - 20 Minuten) oder direkt nach Vorbehandlung im Dampfbad kann die mechanische Entfernung der Verhornung mit diversen Hilfsmitteln mit sanftem Druck erfolgen - unter wiederholter Nachfeuchtung der Haut im Badewasser. Mechanische Hilfsmittel sind auf dem allgemeinen Markt verfügbar. Bewährte Produkte sind Bimssteine oder künstliche Steine, spezielle „Seidenlappen aus China, marokkanische bzw. türkische Waschhandschuhe“ in unterschiedlichen Rauigkeitsstufen. Für empfindliche Areale sind Mikrofasertücher in unterschiedlichen Qualitäten (erhältlich in Drogeriemärkten oder Supermärkten/Putzmittelabteilung) hilfreich [18].

Die ergänzende mechanische Keratolyse ist der alleinigen Behandlung mit keratolytischen Externa überlegen und bedarf ausreichender Übung. Die Häufigkeit der Anwendung richtet sich nach dem Befund (1x täglich bis 1x wöchentlich). Der mittlere Zeitaufwand für eine Ganzkörpertherapie bei einem schwer betroffenen, bereits gut eingestellten Ichthyose-Patienten liegt bei 60 - 90 Minuten [17].

## **5.7. Externa**

Nach Wasserkontakt und insbesondere direkt nach der Balneotherapie muss eine rückfettende Lokalthherapie erfolgen, um die durch das Bad erfolgte Hydratisierung zu erhalten. Zusätzliche keratolytische Inhaltsstoffe der Salben wirken ergänzend zur mechanischen Keratolyse und können einer weiteren Rhagadenbildung entgegenwirken.

Externa sollten nicht nur nach jedem (Dusch-) Bad angewendet werden. Bei ausgeprägten Ichthyosen empfiehlt sich grundsätzlich mindestens 1- bis 2-mal täglich ein Eincremen des gesamten Integuments. Bei Bedarf müssen mehrfach täglich einzelne Stellen nachbehandelt werden. Bezüglich handelsüblicher Fertigpräparate kann auf Erfahrungen bei Kindern mit Neurodermitis zurückgegriffen werden, wobei Kinder mit Ichthyose i.d.R. eher eine fettigere Grundlage/Komposition benötigen.

Bei Säuglingen und Kleinkindern sollte aufgrund der erhöhten Resorption und stärkeren Irritabilität [26] auf wirkstofffreie Externa zurückgegriffen werden. Bei Ihnen liegt die Frequenz des Eincremens bei 6- bis 8-mal täglich [17, 21].

### **5.7.1. Harnstoff/Urea**

Harnstoff wurde 1968 von dem schwedischen Arzt Swanbeck in die Therapie der Ichthyose eingeführt [27]. Es gibt zu Harnstoff bei Ichthyose eine erhebliche klinische Erfahrung sowohl in Behandlungszentren als auch bei europäischen und amerikanischen Selbsthilfegruppen. Allerdings gibt es nur eine einzige randomisierte kontrollierte Studie, in der die Überlegenheit einer 10%-igen Urea-Lotion im Vergleich zum Vehikel bei Ichthyose gezeigt wurde [28].

Harnstoff reduziert die Epidermisproliferation, wirkt barriereregenerierend, antimikrobiell und entschuppend, glättet die Haut und fördert die Penetration anderer Wirkstoffe grundlagenabhängig. 5-10%-ige Harnstoffhaltige Magistralrezepturen und Spezialitäten verbessern die Wasserbindungskapazität der Haut und wirken keratolytisch mit geringem irritativen Potential. Harnstoff kann mit anderen Wirkstoffen kombiniert werden, wie z. B. Natriumchlorid, Milchsäure oder Vitamin-A-Säure. Gut keratolytisch wirksam bei gleichzeitiger Reduktion des irritativen Potentials ist die Kombination von 5% Harnstoff mit 5% Glycerin. Die hydratisierende und protektive Wirkung ist durch eine Erhöhung der

Harnstoffkonzentration über 5% nicht zu verbessern. Hingegen bedarf eine stärkere Keratolyse höherer Konzentrationen [29].

*Bei Kindern sollte Harnstoff frühestens zu Beginn des 2. Lebensjahrs verwendet werden.* Bei entzündlichen, erythematösen, exfoliativen Ichthyosen führen häufig auch geringe Konzentrationen von Harnstoff zu brennenden Missempfindungen. Da in diesen Fällen die Keratolyse weniger im Vordergrund steht, kann auf weniger irritative, hydratisierende Wirkstoffe wie z. B. Glycerin oder Dexpanthenol zurückgegriffen werden.

Häufig kann vom klinischen Bild der Ichthyose nicht auf eine sichere Verträglichkeit von Harnstoff geschlossen werden, so dass auch in dieser Hinsicht eine individuell verträgliche Therapie gestaltet werden muss.

### **5.7.2. Glycerin**

Glycerin fördert die Korneozytenabschilferung und beschleunigt den Desmosomenabbau durch Verminderung von Desmoglein 1 [30]. Es ist rezeptierbar in allen O/W- und amphiphilen Grundlagen und sinnvoll in 5- bis 10%-igen Zubereitungen (siehe 5.3.1.). Folgende offizinellen bzw. NRF-Grundlagen enthalten bereits 4,25 % Glycerin und können als Rezepturgrundlagen dienen: nichtionische hydrophile Creme SR (NRF S.26) und lipophile Cremegrundlage (NRF 11.204) [29].

Als alleiniger Wirkstoff ist Glycerin besonders bei IV hilfreich, wie sich in einer doppel blind randomisierten Studie gezeigt hat, mit einem Ansprechen von fast 70% aller Patienten. [31], in geringerem Maße auch bei XRI [44%] und kongenitalen Ichthyosen [43%] [32].

### **5.7.3. Natriumchlorid**

Natriumchlorid (NaCl) ist ein Moisturizer, da es hygroskopisch ist. NaCl wirkt in Konzentrationen von 5 - 10% keratolytisch, ideal in hydrophilen Grundlagen. In Magistralrezepturen liegt NaCl oftmals in kristallinen Strukturen von nicht optimaler Qualität vor, weswegen sie nicht gerne verwendet werden [1, 2].

### **5.7.4. Milchsäure**

Milchsäure (Acidum lacticum) ist ein Moisturizer und stärker hygroskopisch als Glycerin und Harnstoff. Sie reduziert Keratosen gut verträglich in Konzentrationen von 5% in amphiphilen Cremegrundlagen. Höhere Konzentrationen wirken stärker irritativ und sind weniger empfehlenswert [1, 2]. Die Verträglichkeit hängt in Magistralrezepturen im hohen Maß von der Natrium-Lactat-Pufferung der Milchsäure ab [21]. Theoretisch besteht bei extremer Barriestörung die Gefahr einer metabolischen Azidose, deshalb sollte Milchsäure nicht bei Neugeborenen eingesetzt werden.

### **5.7.5. Polyethylenglykol (Macrogol 400)**

Polyethylenglykol (PEG), speziell Macrogol 400, ist ein O/W-Emulgator, wirkt hygroskopisch und kann die Hornschicht nach erfolgter Penetration hydratisieren. PEG (Charge 400) wirkt hydratisierend ohne irritatives Potential und imitiert damit eine milde keratolytische Wirksamkeit. Es kann in 20 - 30%iger Konzentration in amphiphilen Grundlagen verwendet werden [1, 29]. Diskutiert wird eine mögliche Änderung der Osmolarität des Blutes aufgrund perkutaner PEG-Resorption. Bislang ist unklar, ob deswegen im 1. und 2. Lebensjahr auf PEG verzichtet werden sollte [33, 34].

### **5.7.6. Lokale Retinoide**

Lokale Retinoide (Tazaroten, Vitamin-A-Säure und Tretinoin) sind in 0,05- bis 0,1%-igen Spezialitäten und in Kombinations-Spezialitäten mit Harnstoff (zumeist Tretinoin 0,03% mit Urea 12%) verfügbar und in Magistralrezepturen frei rezeptierfähig. Lokale Retinoide sind sehr gut antikeratotisch wirksam, jedoch meist aufgrund des irritativen Potentials nur für lokalisierte Verhornungsstörungen oder hartnäckige Areale wie z. B. Hände, Füße, Unterschenkel und über Gelenken geeignet. *Bei großflächiger Langzeitbehandlung muss das teratogene Potential beachtet werden. Sicherheitshalber sollen nicht nur Schwangere, sondern alle Frauen im gebärfähigen Alter ohne sichere Kontrazeption nicht mit lokalen Retinoiden behandelt werden* [1, 29].

### **5.7.7. Salizylsäure (Warnhinweis)**

Salizylsäure vermindert die interzelluläre Kohäsion und damit die Stratum corneum Dicke und wirkt proteolytisch. Salizylsäure penetriert die bei Ichthyose gestörte Hautbarriere (v. a. bei saurem pH-Wert), wird absorbiert und kann systemische Wirkungen entfalten. Salizylsäure hinterlässt ein Depot in der Hornschicht bis zu 13 Tage nach letzter Applikation. Bei gestörter Hautbarriere kommt es weniger zur Depotbildung, jedoch zu starker Resorption, so dass bei repetitiver Anwendung toxische Wirkspiegel messbar sind. Akute toxische Wirkungen bei Kindern wurden beobachtet. Bei Neugeborenen und Säuglingen, aber auch bei älteren Kindern sind bereits bei Konzentrationen von „nur“ 3% Salizylsäure-Zusatz Todesfälle aufgrund einer metabolischen Azidose innerhalb von 72 Stunden bekannt geworden. *Salizylsäure sollte daher als Wirkstoff bei der Ganzkörperbehandlung trotz seiner guten keratolytischen Eigenschaften auch bei Ichthyose nicht angewendet werden.* Die sehr lokalisierte Behandlung von Problemzonen bei älteren Patienten ist grundsätzlich möglich, wird aber von uns nicht empfohlen [1, 13, 17, 18, 29].

### **5.7.8. $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren (Fruchtsäuren)**

Das Nutzen/Risikoverhältnis bei der Anwendung  $\alpha$ -Hydroxy-Säuren kann seitens unserer Gruppe aktuell (noch) nicht beurteilt werden (bislang zu wenig eigene Erfahrungen). Inzwischen liegen mehrere Erfahrungsberichte vor, die nahe legen, dass der Zusatz von  $\alpha$ -Hydroxy-Säure bei Ichthyose einen erkennbaren additiven Effekt auf Cremes mit Urea pura ausübt (Effekt i. S. eines milden Fruchtsäure-Peeling). Betroffene berichten, dass die Frequenz dieser Lokalthherapie nach anfangs häufigerer Anwendung gegenüber vorherigen Salben im Verlauf deutlich reduziert werden könne. Fruchtsäuren sind aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften (Oxidation bei Luftkontakt) als Zusatz für Magistralrezepturen schlecht geeignet. Betroffene können  $\alpha$ -Hydroxy-Säuren Cremes oder Lotionen als Fertigprodukt erwerben, benützen hierfür z. B. Präparate, die im Internet angeboten werden.

Der vermutete Benefit von  $\alpha$ -Hydroxy Säuren insbesondere bei lamellärer Ichthyose sollte im Rahmen methodisch hochwertiger klinischer Studien belegt werden. Bei entzündlichen Ichthyosen muss das hohe irritative Potential (aufgrund stark keratolytischer Effekte) bedacht werden, so dass nach jetzigem Erfahrungsstand hier vom Einsatz der  $\alpha$ -Hydroxy Säuren abgeraten wird. Von einer Verwendung in den ersten Lebensjahren wird aufgrund fehlender Sicherheitsdaten abgeraten.

### **5.7.9. Vitamin E**

Vitamin E 5% ist als Zusatz in Cremes nur geeignet, wenn folgende Hinweise beachtet werden: Vitamin E ist insbesondere in wässriger Lösung photoinstabil, weswegen immer ein Antioxidans, z. B. Butylhydroxytoluol 0,05% oder  $\alpha$ -Tocopherol 0,1%, hinzugegeben werden sollte. Das pH-Optimum von Vitamin E liegt bei 4,5-5.

## **5.8. Externa an besonderen Lokalisationen**

Bei der externen Therapie sind einige lokalisationsspezifische Besonderheiten zu berücksichtigen [17]:

Am Kapillitium sind wasserlösliche Grundlagen wie z. B. Basiscreme DAC mit keratolytischen Zusätzen von 5 - 10% Urea pura und/oder 5% Acidum lacticum (Milchsäure) zu bevorzugen. Sehr hilfreich sind therapeutische Shampoos mit z. B. 5% Urea pura. Diese sollten mindestens 5 - 10 Minuten auf der Kopfhaut verbleiben und sind in milden Fällen zur Keratolyse ausreichend.

Die Pflege der Gesichtshaut ist entscheidend für die Linderung eines bestehenden Ektropiums. Bei der Behandlung der empfindlichen Gesichtshaut/Augenlider sollte auf Glycerin-haltige, allenfalls niedrig dosierte Keratolytika (Urea pura bis maximal 3%) in O/W-



Grundlage zurückgegriffen werde, um Reizungen und Follikulitiden zu vermeiden. Sehr häufig ist eine rein rückfettende Pflege ohne Keratolytika möglich. Zusätze wie Panthenolum 5% oder Vitamin E 5% sind gut geeignet.

Jegliche Externtherapie kann durch okklusive Techniken (Folienverbände) intensiviert werden. An hartnäckigen Arealen, bei z. B. dunklen, fest haftenden Keratosen am Hals und im Nacken bei XRI, bei lokalisierten Keratosen von Erythrokeratodermien oder über Gelenken bei ARCI/EI etc., sind Okklusivverbände sehr effektiv [17].

## 5.9. Systemische Therapie

Acitretin ist der einzige zugelassene Wirkstoff zur systemischen Behandlung von Ichthyosen. Es hemmt die Verhornung und reguliert die zelluläre Differenzierung. Die Indikationsstellung erfordert die Beachtung der Fachinformationen und eine Abwägung von Nutzen und Nebenwirkung unter dem Aspekt, dass die genetische Grunderkrankung einer lebenslangen Therapie bedarf. Zu beachten sind neben den Kontraindikationen (*Teratogenität der Substanz bei Frauen*) die Compliance bezüglich der notwendigen Kontrollen (Laborkontrollen und bei Langzeitanwendung ggf. Röntgenkontrollen). Auch unter einer systemischen Therapie ist bei den meisten Ichthyosen meist weiterhin eine intensive, wenn auch vereinfachte Lokalthherapie notwendig [22].

Die Steigerung der Schwitzfähigkeit kann ein entscheidendes Argument für Einsatz von Acitretin sein [35]. Im Allgemeinen sind systemische Retinoide eher für nicht-entzündliche Ichthyoseformen geeignet. Gut einsetzbar sind sie demnach bei lamelläre Ichthyose und XRI, allerdings auch bei superfizieller epidermolytischer Ichthyose oder bei *KRT10* assoziierter epidermolytischer Ichthyose (Vorsicht in Bezug auf vermehrte Blaseninduktion). Mit Einschränkungen eignet sich eine Acitretin-Therapie bei Netherton Syndrom (erhöhte Dermatitisneigung).

Die Dosis des Medikamentes kann zu Beginn schrittweise gesteigert werden. Langfristig wird eine niedrige Erhaltungsdosis angestrebt [22]. Zur Acitretin-Therapie der lamellären Ichthyose eignet sich bei Erwachsenen eine Dosierung bis maximal 1 mg/kg Körpergewicht (bei superfizieller epidermolytischer Ichthyose oder bei *KRT10* assoziierter epidermolytischer Ichthyose maximal 0,5 mg/kg Körpergewicht). In der Regel wird aber für die Dauertherapie niedriger dosiert (lamelläre Ichthyose 0,5 mg/kg, epidermolytische Ichthyose mit Keratin 10 Mutation 0,2 mg/kg. Zu beachten ist, dass es bei epidermolytischer Ichthyose mit *KRT1*-Mutation unter Retinoiden zu einer erheblichen Exazerbation kommen kann. Bei Säuglingen mit Harlekin-Ichthyose empfiehlt sich die Gabe von Acitretin in einer Dosierung von 0,5

mg/kg Körpergewicht (höchstens 1 mg/kg KG) (s. Punkt 8.5). Eine Acitretin-Langzeittherapie bei Kindern sollte vermieden werden.

## **6. Humangenetische Beratung**

Nach Diagnosestellung sollte dem Ichthyose-Patienten, bzw. seinen Verwandten, eine humangenetische Beratung empfohlen werden, um Fragen zur Vererbung und zum Wiederholungsrisiko ausführlich zu erklären [2, 17].

Bei nachgewiesenen Mutationen kann im Rahmen der Beratung bei schwerwiegenden Ichthyose-Formen die Möglichkeit einer pränatalen Diagnostik, z. B. durch Chorionzottenbiopsie (10.-12. Schwangerschaftswoche) oder Amniozentese (ab 14. Schwangerschaftswoche) angesprochen werden. Grundsätzlich besteht zukünftig in ausgewählten Fällen auch die Möglichkeit einer Präimplantationsdiagnostik. Dies muss aber mit dem diagnostischen Labor und weiteren involvierten Zentren abgesprochen werden.

Wohnortnahe Beratungsstellen können über den Berufsverband für Humangenetik in Erfahrung gebracht werden: <http://www.bvdh.de/index.php>

## **7. Hinweise zu bestimmten Ichthyoseformen**

### **7.1. Ichthyosis vulgaris**

In >50% der Fälle liegt eine Assoziation mit einer atopischen Dermatitis vor, welche die Ichthyose-Therapie beeinflusst [17, 1]. Liegt ein akutes Ekzem vor, muss die keratolytische Therapie der betroffenen Areale deutlich reduziert oder pausiert werden. Alternativ zu Urea-Produkten lassen sich Externa mit Polyethylenglykol 400 (20-30%), Glycerin (5-20%) oder Panthenol (5%) zur Hydratisierung verwenden. Die mechanische Keratolyse sollte bis zur Abheilung des akuten Ekzemschubs ausgesetzt werden. Die Balneotherapie kann und sollte unter sofortigem Eincremen nach dem Baden durchgängig weitergeführt werden [22].

### **7.2. X-chromosomal rezessive Ichthyose**

Die Diagnose sollte durch Bestimmung der Steroidsulfatase-Aktivität, Mutations- oder FISH-Analyse gesichert werden. Auch Metaboliten im Serum wie Dehydroepiandrosteronsulfat können bestimmt werden [36]. Neben den typischen Hautveränderungen können milde Begleitsymptome bestehen: Gehäuft werden Geburtskomplikationen (Wehenschwäche, protrahierter Geburtsverlauf, Sectio), Kryptorchismus (ca. 20% der Fälle) und subklinische Augensymptome berichtet [1]. Offenbar geht der Steroidsulfatase-Mangel mit einem deutlich erhöhten Anteil an Jungen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivität Syndrom einher [37]. Assoziationen mit weiteren Symptomen können im Rahmen eines „contiguous gene“

Syndrom (Einbeziehung benachbarter Gene) vorkommen, z. B. beim Kallmann Syndrom (Hypergonadotroper Hypogonadismus mit Anosmie) [2].

Zumeist erscheint die XRI im Vergleich zur IV als deutlich therapieresistenter, so dass in den Wintermonaten eine intensive Balneotherapie notwendig ist und eine zusätzliche systemische Acitretin-Therapie gerechtfertigt werden kann [22].

### **7.3. Kollodiumbaby**

Die so genannte Kollodiummembran kann den gesamten Körper oder nur bestimmte Areale betreffen und ist meistens mit einem Ektropium und Eklabium vergesellschaftet [38]. Hinter dem Bild des Kollodiumbabys können sich verschiedene Ichthyosen verbergen: Harlekin Ichthyose, lamelläre Ichthyose, kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie, Bathing suit Ichthyose, Conradi-Hünemann-Happle Syndrom, Loricrin Keratodermie, Trichothiodystrophie, manchmal auch eine XRI. Bei kompletter Abheilung innerhalb der ersten Lebensmonate spricht man von einem Selbst-heilenden Kollodiumbaby (ca. 10% d. F.), für Verläufe mit signifikanter aber nicht kompletter Abheilung hat sich der Begriff der „Self-improving congenital ichthyosis“ (SICI) entwickelt.

Säuglinge mit Kollodiumhaut benötigen eine intensivmedizinische Versorgung, um die Hautbarriere zu stärken und somit Flüssigkeitsverlust, Infektionen und Sepsis vorzubeugen. Rhagaden und erosive Areale können mit Polihexanid-haltigen Antiseptika behandelt werden. Zur schnelleren Ablösung der Kollodiummembran und zum Ausgleich des erhöhten Wasserverlustes sollten die Neugeborenen in den ersten Lebenswochen im Inkubator verbleiben. Dieser ist auf eine hohe Luftfeuchtigkeit (80-90%) und wegen der reduzierten Schwitzfähigkeit und Überhitzungsgefahr auf eine nicht zu hohe Temperatur (ca. 35°C) einzustellen. Die Hautpflege basiert auf Externa ohne keratolytische Zusätze. Hilfreich sind z. B. Salben mit 5%-igem Panthenol-Anteil oder Grundlagen mit 5%-igem Glycerin-Zusatz. Empfehlenswert ist tägliches Baden in purem Wasser mit anschließendem sofortigem Eincremen. Augen- und HNO-ärztliche Kontrollen müssen erfolgen. Ständige Kontrollen von Körpertemperatur und Elektrolythaushalt mit Ausgleich des Flüssigkeitsverlustes sind bis zur Ablösung der Kollodiummembran und Stabilisierung des Allgemeinzustandes notwendig [14, 17, 19].

#### **7.4. Spezielle Aspekte bei kongenitaler Ichthyose, insbesondere lamelläre Ichthyose**

Neben den unter Punkt 5 aufgeführten Therapien sind die folgenden Aspekte zu bemerken:

**Hypohidrosis.** Die bei ARCI oft gravierende Einschränkung der Schwitzfähigkeit mit Neigung zu Hyperthermie muss angesprochen werden, um auf die Möglichkeit einer Stand-by-Medikation mit Leitungswasser- oder Thermalspray hinzuweisen.

**Behandlung des Gesichtes.** Häufig kommt es zu ausgeprägter Schuppung, teilweise mit Plattenbildung im Gesicht und Ektropium. Zur Entschuppung und Pflege der empfindlichen, meist erythematösen Gesichtshaut und zur Prophylaxe und Therapie des Ektropiums bedarf es besonderer Therapiemaßnahmen. Die spezielle Gesichtsbehandlung entspricht individuellen Erfahrungsberichten, die an dieser Stelle aufgezählt werden sollen:

- Reinigung/Peeling: Peeling kreisend mit Peelingbürste (erhältlich z. B. in Drogeriemärkten und Kosmetikabteilungen) auf dem mit warmen Kompressen angefeuchteten Gesicht verteilen und einige Zeit einmassieren. Idealerweise sollte das Peeling mit einer kleiner Gesichtssauna (z. B. einem Inhaliergerät) feucht gehalten werden. Nach 10 bis 15 Minuten mit einem feuchten Schwämmchen wieder abwaschen.
- Bewährt haben sich z. B. Hafermehl-Peeling (feines Hafermehl mit ca. 1 TL kühlem Wasser cremig anrühren), Öl-Zucker-Peeling (feinkörniger Rohrzucker mit Oliven- oder Körperöl verrühren) oder Enzym-Peeling.
- Pflege: Anfeuchten der Haut durch Aufsprühen von Thermalwasser, ggf. Auflegen von Thermalwasser-getränkten Abschminkpads auf die Augen zur Entspannung und Kühlung.
- Panthenol-haltige Augen- und Nasensalbe, bzw. Salbe/Creme auf und um Augen und Lippen auftragen.
- Feuchtigkeitsmaske und -Creme auftragen und einarbeiten.
- Nach Dampfbädern z. B. flüssigen Honig aus der Tube zum Eincremen benutzen.
- Bei Rhagaden und Rötungen: Heilpaste, antiseptische Wundsalbe, Kieselgel oder Heilerde (erhältlich in Reformhäusern, färbt!) verwenden.
- Heilerde mit Klettenwurzel-, Weizenkeim-, Traubenkern- oder Olivenöl vermischen und als Maske 10-15 Minuten einwirken lassen.
- Auf hartnäckigen, keratotischen Stellen 5%-ige Harnstoffsalbe anwenden.
- Sanfte, dehnende Massagen durchführen.

- Zur Pflege Creme (O/W-Grundlage) verwenden.
- Auf Pusteln punktuell Schieferöl-haltige Lotion auftragen.

**Ektropium.** Häufig kommt es insbesondere bei Kollodiumbabys, ARCI und Harlekin-Ichthyose durch die straff gespannte Gesichtshaut zu einer Ausstülpung der Augenlider oder zu einem inkompletten Lidschluss. Dies führt zu Austrocknung und Reizung der Hornhaut, zu Konjunktividen, zu tieferen Entzündungen und Epiphora. Primär sollte eine intensive Gesichtsbehandlung mit besonderer Lidpflege, z. B. mit Panthenol-haltigen Externa durchgeführt und Tränenersatzflüssigkeit verwendet werden. Tazaroten-Lokaltherapie am Augenlid zeigte im Einzelfall eine gute Wirkung [39]. Bei Therapieresistenz werden teilweise plastische operative Korrekturen durchgeführt, welche allerdings selten zu dauerhafter Beschwerdefreiheit führen [17, 22].

Patienten mit Ektropium bei Ichthyose sollten eine regelmäßige augenärztliche Kontrolle durchführen, um Komplikationen durch chronische Keratitis oder maskierende Erkrankungen der Augenlider (Basaliome) auszuschließen [40, 41, 42]. Operative Korrekturoperationen sind möglich, wobei die jeweilige Technik primär auf der Erfahrung der Operateure basiert [43].

**Vitamin D Status.** Es liegen zahlreiche Berichte über indische Patienten mit Ichthyose vor, die eine Rachitis entwickelt haben [44, 45, 46]. Das Risiko eines Vitamin D-Mangels bei Ichthyose mag bei dunkelhäutigen Patienten/innen oder bei Mangelernährung erhöht sein [47, 48]. Unabhängig besteht offenbar jedoch eine Neigung zu Vitamin-D Mangel bei lamellärer Ichthyose [49, 50, 51], bei kongenitaler ichthyosiformer Erythrodermie [52], bei Netherton Syndrom [53], aus unseren Erfahrung heraus auch bei epidermolytischer Ichthyose [54].

Anzuraten ist bei diesen Erkrankungen daher eine Kontrolle des Vitamin D<sub>25</sub> Wertes und die Therapie und Prophylaxe mit Vitamin-D Präparaten über den Haus-, bzw. Kinderarzt.

**Superinfektion durch Dermatophyten.** Einige Ichthyosen aus der Gruppe der ARCI oder das KID Syndrom zeigen offenbar eine erhöhte Inzidenz von Dermatophytosis, z. B. durch *Trichophyton rubrum* [55, 56, 57].

## 7.5. Harlekin-Ichthyose

Die Harlekin-Ichthyose (HI) stellt die schwerste Ichthyoseform dar und geht mit einem plattenartigen Hornpanzer, tiefen Rhagaden, Eklabium, Ektropium und massiven Beugekontrakturen einher [58, 59]. Bereits intrauterin kommt es in vielen Fällen zum Fruchttod, Frühgeburten treten regelhaft auf. Auch heute noch versterben betroffene Früh-

und Neugeborene oft in den ersten Lebenstagen oder -wochen. Retrospektive Beobachtungsstudien lassen eine durch Sepsis und/oder respiratorische Insuffizienz bedingte Mortalität von ca. 50% aller HI-Patienten vermuten, so dass eine neonatologisch-intensivmedizinische Primärversorgung in enger Abstimmung mit einem interdisziplinären Team (Dermatologen, HNO-Arzt, Augenarzt) obligat ist. Neben der bereits beim Kollodiumbaby (Abschnitt 8.3) genannten neonatologischen Basistherapie (Inkubatorpflege, intravenöse Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution, topisch-antiseptische Behandlung, ggf. systemisch-antibiotische Therapie und/oder maschinelle Beatmung) ist bei Früh- und Neugeborenen mit HI die orale Gabe von Acitretin eine Option. Nicht-kontrollierte, nicht-randomisierte, retrospektive Untersuchungen deuten auf einen positiven Effekt der Behandlung von Neugeborenen und Säuglingen mit HI hin. Der Mechanismus, der für die günstige Retinoidwirkung bei Harlekin-Ichthyose verantwortlich sein soll, bleibt unklar. Es ist sehr wohl möglich, dass der sehr viel aktivere Ansatz im Management dieser Patienten wie z. B. endotracheale Intubation oder Ernährung mit nasogastrischer Sonde die eigentliche Ursache für den vermutlichen Erfolg oraler Retinoide darstellt [59]. Zu bedenken ist auch, dass die Mutationskonstellation einen großen Einfluss ausübt, da die Prognose bei Null-Mutationen sehr viel schlechter ist [59].

Als Therapiemöglichkeit steht die Gabe von Acitretin in einer Dosierung von 0,5 bis maximal 1,0 mg/kg Körpergewicht zur Verfügung. Im Verlauf sollte bei Neugeborenen unter häufigem laborchemischem Monitoring schrittweise und so rasch wie möglich eine Reduktion, bzw. ein Absetzen des Medikaments, versucht werden. Über das Risiko akuter Nebenwirkungen (u. a. Hyperbilirubinämie, Hepatopathie) und potenzieller Langzeitfolgen (u. a. Osteopenie, vorzeitiger Epiphysenschluss, Hyperostosen) kann aus Mangel an validen Langzeitstudien keine sichere Aussage getroffen werden [1, 22, 17, 18, 59, 60].

#### **7.6. Epidermolytische und superfiziell epidermolytische Ichthyosen**

Dem klinischen Verlauf entsprechend steht in den ersten Lebensjahren die Behandlung und Vermeidung der Blasen im Vordergrund, später die Behandlung der Rippen- bzw. hystrixartigen Keratosen, welche häufig mit einer Geruchsbildung einhergehen. Die mechanische Keratolyse sollte, solange die Blasenbildung im Vordergrund steht, nur sehr vorsichtig erfolgen, um die Induktion neuer Blasen zu vermeiden [17, 18]. Bei der regelmäßigen Lokalthherapie ist von zu fetthaltigen Salben abzuraten, die die Entstehung von Blasen fördern können - zum Beispiel durch verstärkte Hautokklusion und -wärme. Für die Versorgung akuter Blasen müssen Betroffene, bzw. deren Eltern, mit entsprechendem „stand-by“ Verbandsmaterial ausgestattet werden (nicht-adhäsive Wundauflagen ähnlich wie bei Epidermolysis bullosa).

*Antisepsis.* Dauerhaft sind antiseptische Maßnahmen notwendig, um bakterielle Superinfektionen der entweder erosiven, bullösen Areale oder mazerierten Keratosen zu verhindern. Zusätzlich zu den allgemeinen Therapieempfehlungen sind lokale Antisepsis und Bäder mit desinfizierenden Zusätzen wie Chinolinol oder Kaliumpermanganat sinnvoll. Sinnvoll ist das rechtzeitige Betupfen neuer Erosionen oder infizierter Arealen mit Octenidin- oder Polihexanid-haltigen Lösungen (bei Neugeborenen Polihexanid). Zudem hat sich bei nässenden Arealen die Verwendung von Umschlägen mit 20 Minuten lang gezogenem, auf Umgebungstemperatur abgekühltem, schwarzem Tee bewährt. Spezialwäsche aus Seide mag sich als antiinfektiös erweisen.

Bei ausgeprägten Superinfektionen/Impetiginisierungen, bzw. Hinweisen auf systemischen Infekt, sollten entsprechende bakteriologische Abstriche erfolgen und ist die intermittierende Anwendung von oralen Antibiotika notwendig.

### **7.7. Comèl-Netherton-Syndrom**

Die Erkrankung manifestiert sich ähnlich wie einige Formen der ARCI mit einer kongenitalen ichthyosiformen Erythrodermie. Im Unterschied zeigt sich eine Fragilität, bzw. Exfoliation der Haut bis auf die lebenden Zelllagen. Die epidermale Barrierestörung und Betonung der entzündlichen Komponente ist umso ausgeprägter. Es finden sich eine Neigung zu hypernatriämischer Dehydratation des Neugeborenen, gehäuft Gedeihstörungen, Infekte und Typ-1 Allergien. Das Comèl-Netherton Syndrom wird von einigen Autoren zu den primären Immundefekten gezählt [61, 62].

Die Behandlung der Haut und damit auch des Juckreizes basiert auf regelmäßiger blander Pflege. Hilfreich sind schieferöhlhaltige Externa oder hydratisierende Cremes mit 5%-igem Panthenolzusatz. Auf mechanische keratolytische Maßnahmen kann zumeist verzichtet werden. Infektionen kann durch lokale antiseptische Maßnahmen oder systemische Antibiose vorgebeugt werden (siehe *Antisepsis* unter Punkt 7.6.).

Bei ausgeprägtem Juckreiz und Ekzemen ist der Einsatz eines antiphlogistischen Externums unumgänglich. Kurzfristig sollte auf moderne Glukokortikoide der Wirkklasse (I-)II (mit hohem therapeutischem Index) zurückgegriffen werden. Phasenweise und als Stand-by-Medikation (bei Nahrungsmittelallergien) sind Antihistaminika zu rezeptieren, wobei der nicht-sedierenden neuen Generation der Vorzug gegeben werden sollte.

Topische Immunmodulatoren wie Tacrolimus und Pimecrolimus sind bei NTS laut Fachinformation aufgrund der Resorptionsgefahr und möglicher systemischer Wirkungen kontraindiziert. Untersuchungen zeigten eine erhebliche transkutane Resorption, die zu teils exzessiv hohen Serumspiegeln führte (eher Tacrolimus). Im Einzelfall ist eine kleinflächige

Anwendung von Calcineurininhibitoren unter Abwägung der Kontraindikationen vertretbar, um Glukokortikoide einzusparen. Die großflächige Anwendung muss aufgrund der gravierenden Barrierestörung vermieden werden. Bei Verwendung Tacrolimus-haltiger Externa bei NTS sollten - auch bei kleinflächigem Gebrauch - regelmäßig Kontrollen der Leber- und Nierenwerte sowie der Serumspiegel des Wirkstoffes erfolgen [63].

Zudem hat sich bei nässenden Ekzemarealen die Verwendung von Umschlägen mit schwarzem Tee oder Spezialwäsche aus Seide bewährt (siehe *Antisepsis* unter Punkt 7.6.). Die häufig lividroten, intertriginösen Erytheme sprechen gut auf Schieferöl-haltige Pasten an [17].

Bei konsequenter, intensiver Kopfhautbehandlung kann auch bei sprödem, aufgrund der Haarschaftanomalie brüchigem Haar ein besseres Haarwachstum erreicht werden. Hierbei sind Magistralrezepturen mit Urea pura 5% und Panthenolum 5% in einer leicht auswaschbaren, amphiphilen Grundlage wie z. B. Basiscreme DAC hilfreich, insbesondere in okklusiver Kopfverbandstechnik. Die Haarwuchs-Störung ist im Kindesalter stark ausgeprägt und bessert sich im späteren Jugendlichenalter.

Als neue symptomatische Therapiemöglichkeit für schwerwiegende Erythrodermien mit Gedeihstörungen oder Infektionen ist die Gabe von Immunglobulinen beschrieben (i. v. Therapie alle vier Wochen, ggf. Umstellung auf s. c. Therapie wöchentlich). Zu berücksichtigen ist, dass der Spontanverlauf der Erkrankung in vielen Fällen bereits eine Besserung zeigt und die Gabe von Immunglobulinen für Kinder mit Risiken und Umständen verbunden ist.

Mit Einschränkungen eignet sich eine Acitretin-Therapie bei Netherton Syndrom (erhöhte Dermatitisneigung).

Bei einem Kollodium-Baby mit Verdacht auf Netherton Syndrom muss auf die spezifische Gefahr der hypernatriämischen Dehydratation und die Gefahr von Infektionen/Sepsis durch u. a. *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus* inklusive MRSA-Keimen, *Candida* und *Aspergillus* gedacht haben.

Die Haut eines Patienten mit NTS birgt ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung spinözellärer Karzinome. So wurden diese nicht nur in den papillomatösen Läsionen genitoanal, sondern auch in *Verrucae* beobachtet. Ursächlich sind onkogene Viren, an die bei der beschriebenen Morphologie und Lokalisation gedacht werden sollte [64]. Eine engmaschige Überwachung der Patienten ist somit angezeigt.



## 7.8. Sjögren-Larsson-Syndrom

Das SLS manifestiert sich als generalisierte Ichthyose mit Beugeseite-betonten, gelblichen Keratosen, mentaler Retardierung, Sprachentwicklungsstörungen, spastischer Di- oder Tetraplegie, ggf. Epilepsie und Makuladegeneration [65]. Sie erfordert eine interdisziplinäre Betreuung der Patienten durch Dermatologen, Neurologen, Augenärzte, Ergotherapeuten, Physiotherapeuten, Logopäden etc.

Die neurologische Symptomatik steht zumeist nach den ersten Lebensjahren therapeutisch im Vordergrund und muss offensiv durch Krankengymnastische Therapie entgegen gewirkt werden [66]. Zur Therapie der Spastik haben sich regelmäßige intramuskuläre Injektionen von Botulinumtoxin als hilfreich erwiesen (z. B. alle 3 Monate in den M. gastrocnemius bei Spitzfußstellung).

Der häufig auftretende, quälende Juckreiz bei SLS konnte in Einzelfällen durch die systemische Gabe von 5-Lipoxygenase/Leukotrien-Inhibitoren wie Zileuton (400-600 mg/d) oder Montelukast-Natrium reduziert werden, des Weiteren konnte der für SLS charakteristische „Lipid-Peak“ in der Protonen-Magnetresonanz-Spektroskopie unter Zileuton verringert werden [67]. Das Nebenwirkungsspektrum (Kopfschmerzen, Magensäurereflux, Schwindel, Erbrechen, Müdigkeit, Benommenheit, Schlafstörungen etc.) kann sich therapielimitierend auswirken.

Kontrovers diskutiert wird der Versuch einer SLS-spezifischen, möglichst fettarmen Diät mit hohem Pflanzenanteil, die bei frühzeitigem Beginn auf die Verhinderung zerebraler Ablagerungen zielt.

Die Indikation zu einer niedrig dosierten, systemischen Therapie mit Acitretin darf bei SLS-Patienten großzügig gestellt werden und kann sich auch günstig auf den z. T. erheblichen Juckreiz bei diesem Krankheitsbild auswirken. Gleichzeitig sollte eine adäquate Salbentherapie erfolgen [22].

## Referenzen

1. Traupe H. The Ichthyoses. A Guide to Clinical Diagnosis, Genetic Counseling, and Therapy. Berlin: Springer 1989.
2. Oji V, Tadani G, Akiyama M, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 607-41.
3. Oji V, Metze D, Traupe H. Mendelian Disorders of Cornification (MeDOC) In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D (ed): *Rook's Textbook of Dermatology* 9th edition: Blackwell Publishing Ltd, 2016: 65.1-65.75
4. Fischer J. Autosomal recessive congenital ichthyosis. *J Invest Dermatol.* 2009; 129: 1319-21.
5. Oji V, Traupe H Ichthyoses: Differential diagnosis and molecular genetics. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 349-59.
6. Anton-Lamprecht I. Diagnostic ultrastructural of non-neoplastic diseases. In: Schmuth M, Martinz V, Janecke AR, et al. Inherited ichthyoses/generalized Mendelian disorders of cornification. *Eur J Hum Genet.* 2013; 21: 123-133.
7. Haußer I. Ultrastructural characterization of lamellar Ichthyosis: a tool for diagnostic standardization. (Lecture) First World Conference on Ichthyosis Münster 2007.
8. Traupe H, Fischer J, Oji V. Nonsyndromic types of ichthyoses - an update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12: 109-121.
9. Schmuth M, Martinz V, Janecke AR, et al. Inherited ichthyoses/generalized Mendelian disorders of cornification. *Eur J Hum Genet.* 2013; 21: 123-133.
10. Elias PM, Williams ML, Crumrine D, Schmuth M. Inherited disorders of corneocyte proteins. *Curr Probl Dermatol.* 2010; 39: 98-131.
11. Elias PM, Williams ML, Feingold KR. Abnormal barrier function in the pathogenesis of ichthyosis: therapeutic implications for lipid metabolic disorders. *Clin Dermatol.* 2012; 30(3): 311-322.
12. Hernández-Martin A, Aranegui B, Martin-Santiago A, Garcia-Doval I. A systematic review of clinical trials of treatments for the congenital ichthyoses, excluding ichthyosis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 544-549.
13. Oji V, Traupe H. Ichthyosis: clinical manifestations and practical treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10:351-64.
14. Ott H, Hütten M, Baron JM, et al. Neonatal and infantile erythrodermas. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 1070-85
15. Huang JT, Mallon K, Hamill S, et al. Frequency of ear symptoms and hearing loss in ichthyosis: a pilot survey study. *Pediatr Dermatol.* 2014; 31: 276-80.

16. Digiovanna JJ, Mauro T, Milstone LM, et al. Systemic retinoids in the management of ichthyoses and related skin types. *Dermatol Ther* 2013; 26: 26-38.
17. Küster W. Ichthyosen: Vorschläge für eine verbesserte Therapie. *Dt Ärztebl* 2006; 103: A 1684-1689.
18. Küster W (Überarbeitung Traupe H und Oji V). Handbuch für Eltern und Betreuer von Kindern mit Ichthyose. Hrsg.: Selbsthilfe Ichthyose e. V. 4. Auflage, Mittenwalde: Selbsthilfe Ichthyose e. V. 2015.
19. Oji V. Ichthyosen. In: Plewig G, Landthaler M, Burgdorf WHC, Hertl M, Ruzicka T (eds). *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. 6. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg 2012.
20. Prado R, Ellis LZ, Gamble R, et al. Collodion baby: an update with a focus on practical management. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 1362-1374.
21. Traupe H, Burgdorf WHC. Treatment of ichthyosis - there is always something you can do! In memoriam: Wolfgang Küster. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 542-547.
22. Vahlquist A, Gånemo A, Virtanen M. Congenital ichthyosis: an overview of current and emerging therapies. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 4-14.
23. Eilers E, Stieler K, Thies C, et al., [Harlequin ichthyosis--medical and psychosocial challenges). *Klin Padiatr* 2010; 222: 86-69.
24. Traupe H. Ichthyosis keeps surprising us. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104: 267-269.
25. Milstone LM, Scaly skin and bath pH : rediscovering baking soda. *J Am Acad Dermatol* 2010 ; 62 : 885-6.
26. Wolf G, Hoeger PH. Dermatologische Basistherapie mit hypoallergenen und noxenfreien Externa im Kindesalter. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009 ; 7: 50-61.
27. Swanbeck G. A new treatment of ichthyosis and other hyperkeratotic conditions. *Acta Derm Venereol* 1968; 48: 123-127.
28. Küster W, Bohnsack K, Rippke F, et al. Efficacy of urea therapy in children with Ichthyosis. A multicenter randomized, placebo-controlled, double-blind, semilateral study. 1998; *Dermatology* 196: 217-22.
29. Gloor M (2000) Moisturizer und andere die Hornschicht beeinflussende Wirkstoffe. Keratolytische bzw. proteolytische Wirkstoffe und Grundlagenbestandteile. In: Gloor M, Thoma K, Fluhr J: *Dermatologische Externtherapie unter besonderer Berücksichtigung der Magistralrezeptur*. 1. Aufl, Berlin, Heidelberg, New York: Springer 2000: 105-132, 153-174.
30. Rawlings A, Harding C, Watkinson A, Banks J, et al. The effect of glycerol and humidity on desmosome degradation in stratum corneum. *Arch Dermatol Res*. 1995;287(5):457-64.

31. Blanchet-Bardon C, Parmentier L, Pibourdin JM, Dupuy P. Etude comparative randomisée, en simple insu, évaluant l'efficacité et la tolérance de Dexeryl® crème dans le traitement symptomatique des ichthyoses. *Nouvel Dermatol* 19 2000; 664-668.
32. Blanchet-Bardon C, Tadini G, Machado Matos M, Delarue A. Association of glycerol and paraffin in the treatment of ichthyosis in children: an international, multicentric, randomized, controlled, double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1014-9.
33. Jakasa I, Verberk MM, Esposito M, et al. Altered penetration of polyethylene glycols into uninvolved skin of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 129-34.
34. Fligner CL, Jack R, Twiggs GA, Raisys VA. Hyperosmolality induced by propylene glycol. A complication of silver sulfadiazine therapy. 1985; *JAMA* 253: 1606-9.
35. Haenssle HA, Finkenrath A, Hausser I, et al. Effective treatment of severe thermodysregulation by oral retinoids in a patient with recessive congenital lamellar ichthyosis. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 578-81.
36. Sánchez-Guijo A, Oji V, Hartmann MF, et al. Simultaneous quantification of cholesterol sulfate, androgen sulfates, and progestagen sulfates in human serum by LC-MS/MS. *J Lipid Res* 2015; 56: 1843-1851.
37. Kent L, Emerton J, Bhadravathi V, et al. X-linked ichthyosis (steroid sulfatase deficiency) is associated with increased risk of attention deficit hyperactivity disorder, autism and social communication deficits. *J Med Genet.* 2008; 45: 519-24.
38. Rubio-Gomez GA, Weinstein M, Pope E. Development of a disease severity score for newborns with collodion membrane. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 506-511.
39. Craiglow BG, Choate KA, Milstone LM. Topical tazarotene for the treatment of ectropion in ichthyosis. *JAMA Dermatol.* 2013; 149: 598-600.
40. Turgut B, Aydemir O, Kaya M, et al. Spontaneous corneal perforation in a patient with lamellar ichthyosis and dry eye. *Clin Ophthalmol* 2009; 3: 611-613.
41. Chaurasia S, Das S, Ramamurthy B. Microbial keratitis in a case of lamellar ichthyosis. *Int Ophthalmol* 2008; 28: 367-8.
42. Kampp JT, Kouba DJ, Fincher EF, Moy RL. Basal cell carcinoma masquerading as the chronic ectropion of lamellar ichthyosis. *Dermatol Surg* 2008; 34: 963-7.
43. Khan R, Arora S, El-Hindy N, Chang BY. Repair of cicatricial ectropion in a harlequin baby. *J AAPOS* 2009; 13: 415-6.
44. Kothari D, Doshi B, Garg G, Khopkar US. Ichthyosis associated with rickets in two Indian children. *Indian J Dermatol* 2013; 58: 244.
45. Kumar V, Kalra S, Mutreja D, Arya A. Rickets associated with ichthyosis. *Paediatr Int Child Health* 2012; 32: 119-20.

46. Sethuraman G, Khaitan BK, Dash SS, et al. Ichthyosiform erythroderma with rickets: report of five cases. *Br J Dermatol* 2008; 158: 603-606.
47. Chouhan K, Sethuraman G, Gupta N, et al. Vitamin D deficiency and rickets in children and adolescents with ichthyosiform erythroderma in type IV and V skin. *Br J Dermatol*. 2012; 166: 608-15.
48. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Darmstadt GL. Nutritional rickets in ichthyosis and response to calcipotriene. *Pediatrics* 2004; 114: 119-123.
49. Sathish Kumar T, Scott XJ, Simon A, Raghupathy P. Vitamin D deficiency rickets with Lamellar ichthyosis. *J Postgrad Med*. 2007; 53: 215-217.
50. Ali R, Aman S, Nadeem M. Lamellar ichthyosis with rickets. *Pak J Med Sci* 2013; 292: 660-2.
51. Deka N, Sarma D, Saikia UK. Lamellar ichthyosis with genu valgum: unfolding the link. *BMJ Case Rep* 2012; 22: 2012.
52. Bhagat SB, Bhagat SS, Sharma HK, et al. Severe bilateral rachitic genu valgum in patients with nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma: a report of two cases and review of literature. *J Pediatr Orthop B*. 2007; 16: 423-8.
53. André E, Till M, Descargues P, et al. [Netherton syndrome: a type of infantile erythroderma with failure to thrive, immune deficiency, rickets. Report of 3 cases). *Arch Pediatr* 2005; 12: 1364-7.
54. Egbert M, Fischer J, Schlipf NA, et al. Vitamin D status in different forms of ichthyosis in Germany: differences depending on the severity of hyperkeratosis and/or erythema and high prevalence of 25OHD deficiency and hyperparathyroidism." *J Dtsch Dermatol Ges* 12, 2014:S 4-5.
55. Freitas CF, Mulinari-Brenner F, Fontana HR, et al. Ichthyosis associated with widespread tinea corporis: report of three cases. *An Bras Dermatol* 2013; 88: 627-30.
56. Machan M, Kestenbaum T, Fraga GR. Diffuse hyperkeratosis in a deaf and blind 48-year-old woman--quiz case. Diagnosis: keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome with secondary dermatophytosis. *Arch Dermatol* 2012; 148: 1199-200.
57. Coggshall K1, Farsani T, Ruben B, et al. Keratitis, ichthyosis, and deafness syndrome: a review of infectious and neoplastic complications. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 127-34.
58. Koochek A, Choate KA, Milstone LM. Harlequin ichthyosis: neonatal management and identification of a new ABCA12 mutation. *Pediatr Dermatol*. 2014 Mar-Apr; 31(2):e63-4
59. Rajpopat S, Moss C, Mellerio J, et al. (2011) Harlequin ichthyosis: a review of clinical and molecular findings in 45 cases. *Arch Dermatol* 2011; 147: 681-686.
60. Küster W. Verhornungsstörungen. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, Landthaler M, Hrsg.: *Dermatologie und Venerologie*. 5. Aufl, Heidelberg: Springer 2005: 738-762.

61. Renner ED, Hartl D, Rylaarsdam S, et al. Comèl-Netherton syndrome defined as primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124: 536-43.
62. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol* 2015; 35: 696-726.
63. Shah KN, Yan AC. Low but detectable serum levels of tacrolimus seen with the use of very dilute, extemporaneously compounded formulations of tacrolimus ointment in the treatment of patients with Netherton syndrome. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1362-1363.
64. Fölster-Holst R, Swensson O, Stockfleth E, et al. Comèl-Netherton syndrome complicated by papillomatous skin lesions containing human papillomaviruses 51 and 52 and plane warts containing human papillomavirus 16. *Br J Dermatol.* 1999; 140: 1139-43.
65. Willemsen MA, Rotteveel JJ, Steijlen PM, et al. 5-lipoxygenase inhibition: a new treatment strategy for Sjögren-Larsson syndrome. *Neuropediatrics* 2000; 31: 1-13.
66. Kathuria S, Arora S, Ramesh V. Sjögren-Larsson syndrome: importance of early diagnosis and aggressive physiotherapy. *Dermatol Online J* 2012; 18: 11.
67. Pirgon O, Aydin K, Atbek ME. Proton magnetic resonance spectroscopy findings and clinical effects of montelukast sodium in a case with Sjögren-Larsson syndrome. *J Child Neurol* 2006; 21: 1092-1095.

## **Verfahren zur Konsensusbildung**

Die erste Sk2 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Ichthyosen entstand nach Konsensuskonferenz am 17.04.2008. Zur Aktualisierung der Leitlinie fand am 15.12.2011 eine erneute Leitlinienkonferenz in Münster statt. Bei der vorliegenden S1 Leitlinie handelt es sich um eine mehrfach von den Teilnehmern der Konferenz überarbeitete und aktualisierte Form. Textpassagen der vorherigen Fassung wurden teilweise unverändert übernommen. Alle beteiligten Fachgesellschaften haben das Leitlinien-Dokument freigegeben.

## **Finanzierung der Leitlinie:**

Die Leitlinienkonferenz am 15.12.2011 wurde aus BMBF-Mitteln des Netzwerkes für Ichthyosen und verwandte Verhornungsstörungen (NIRK) finanziert.

<b>Interessenskonflikte gemäß der Vorgaben der AWMF</b>	<b>Angaben der Autoren</b>	<b>Bezug zur Leitlinie</b>
Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	S. W. ist Berater und Gutachter für Sanofi-Genzyme, Astellas, Pfizer, Novartis und Roche. V.O. und S.E. waren Berater zur Planung einer klinischen Folgestudie der Studie EudraCT Nr. 2013-001796-20 (Galderma).	Nein  Die Studie sollte sich auf ein neues topisches Retinoid (CD5789) bei lamellärer Ichthyose beziehen und ist nicht durchgeführt worden.
Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	V. O. erhielt Honorare für Vortrags-/Schulungstätigkeiten von Janssen-Cilag, Biogen, Galderma, Novartis, Pfizer, Abbvie, Pohl-Boskamp, UCB Pharma, Celgene. H. O. erhielt Honorare für Vortrags-/Schulungstätigkeiten von Infectopharm, Meda, Novartis oder Nestlé. S. W. erhielt Honorare für Vortrags-/Schulungstätigkeiten von Sanofi-Genzyme, Novartis, Galderma oder Roche-Posay.	Nein  Nein  Nein
Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	S. W. erhielt finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben (IITs) von Novartis, Biogen oder Pfizer.	Nein



Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Nein	entfällt
Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Nein	entfällt
Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Nein	entfällt
Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Nahezu alle Autoren/innen sind Mitglieder ihrer jeweiligen Fachgesellschaften (Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Deutsche Gesellschaft für Humangenetik, bzw. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Dermatologie).	Die Leitlinie wurde von allen Vorständen der genannten Fachgesellschaften inhaltlich auf mögliche Interessenskonflikte hin geprüft und genehmigt.
Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Nein	Entfällt
Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Nein	Entfällt

DDG/AWMF Leitlinie (S1) zur Diagnostik und Therapie der Ichthyosen (Aktualisierung) nach Leitlinien-Konferenz vom 15.12.2011 und Überarbeitung vom 19.06.2016

**Aktualisierung geplant:**

März 2021

**Verabschiedung der Aktualisierung:**

19.06.2016

**Entwicklungsstufe:**

S1 mit interdisziplinärer Konsensuskonferenz von Dermatologen, Pädiatern, Genetikern und Naturwissenschaftlern.

**ICD-10:**

Q80

**Tabelle 1**

<b>Table 1: Non-syndromic ichthyoses</b>		
<b>Disease</b>	<b>Inheritance</b>	<b>Gene(s)</b>
<b>Common Ichthyoses</b>		
Ichthyosis vulgaris (IV) [146700]	autosomal semidominant	<i>FLG</i>
X-chromosomal recessive ichthyosis (XRI) Non-syndromic presentation [308100]	XR	<i>STS</i>
<b>Autosomal recessive congenital ichthyosis (ARCI)</b>		
<b>Harlequin ichthyosis</b>		
ARCI4B [242500]	AR	<i>ABCA12</i>
<b>Lamellar ichthyosis (LI) / congenital ichthyosiform erythroderma (CIE)</b>		
ARCI1 [242300] ARCI2 [242100] ARCI3 [606545] ARCI4A [601277] ARCI5 [604777] ARCI6 [612281] ARCI8 [613943] ARCI9 [615023] ARCI10 [615024] ARCI11 [602400] ARCI12 [617320]	AR	<i>TGM1</i> <i>ALOX12B</i> <i>ALOXE3</i> <i>ABCA12</i> <i>CYP4F22</i> <i>NIPAL4</i> <i>LIPN</i> <i>CERS3</i> <i>PNPLA1</i> <i>ST14</i> <i>CASP14</i>
<b>Self-improving congenital ichthyosis (SICI)</b>		
ARCI1 [242300] ARCI2 [242100] ARCI3 [606545]	AR	<i>TGM1</i> <i>ALOX12B</i> <i>ALOXE3</i>
<b>Bathing suit ichthyosis (BSI)</b>		
ARCI1 [242300]	AR	<i>TGM1</i>
<b>Keratinopathic ichthyosis (KPI)</b>		
Epidermolytic ichthyosis (EI) [113800]	AD	<i>KRT1 / KRT10</i>
Superficial epidermolytic ichthyosis (SEI) [146800]	AD	<i>KRT2</i>
<b>KPI variants</b>		
Anular epidermolytic ichthyosis (AEI) [607602]	AD	<i>KRT1 / KRT10</i>
Ichthyosis Curth-Macklin (ICM) [146590]	AD	<i>KRT1</i>
Autosomal recessive epidermolytic ichthyosis (AREI) [113800]	AR	<i>KRT10</i>
Congenital reticular ichthyosiform erythroderma (CRIE) [609165]	AD	<i>KRT10 / KRT1</i>
Epidermolytic nevi [113800]	postzygotisch mosaicism	<i>KRT1 / KRT10</i>

<b>Other non-syndromic ichthyoses</b>		
Loricrin keratoderma (LK) [604117]	AD	<i>LOR</i>
Erythrokeratoderma variabilis (EKV) [133200]	AD	<i>GJB3 / GJB4</i>
<i>Peeling skin disease</i> (PSD) [270300]	AR	<i>CDSN</i>
Keratosis linearis-ichthyosis congenita keratoderma (KLICK) [601952]	AR	<i>POMP</i>
Modified Oji et al. 2010 [2].		
For OMIM numbers [ ] refer to <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim</a> .		

**Tabelle 2**

<b>Table 2: Syndromic ichthyoses</b>		
<b>Disease</b>	<b>Inheritance</b>	<b>Gene(s)</b>
<b>X-chromosomal ichthyosis syndromes</b>		
X-linked recessive ichthyosis (XRI) syndromic forms [308700, 300500, 300533]	XR	<i>STS (und andere)</i>
Ichthyosis follicularis-Alopecia-Photophobia (IFAP) syndrome [308205]	XR	<i>MBTPS2</i>
Conradi-Hünemann-Happle syndrome [302960] (CDPX2)	XD	<i>EBP</i>
<b>Autosomal recessive ichthyosis syndromes with prominent hair abnormalities</b>		
Netherton syndrome (NTS) [256500]	AR	<i>SPINK5</i>
Ichthyosis-hypotrichosis-sclerosing cholangitis-syndrome [607626]	AR	<i>CLDN1</i>
Trichothiodystrophy (TTD) [601675]	AR	<i>ERCC2 / XPD</i> <i>ERCC3 / XPB</i> <i>GTF2H5 / TTDA</i>
Trichothiodystrophy (non-congenital forms) [275550, 211390, 601675]	AR	<i>C7orf11 / TTDN1</i>
<b>Autosomal recessive ichthyosis syndromes with prominent neurologic signs</b>		
Sjögren-Larsson-Syndrom (SLS) [270200]	AR	<i>ALDH3A2</i>
Refsum Syndrom (HMSN4) [266500]	AR	<i>PHYH / PEX7</i>
Mentale Retardierung-Enteropathie-Deafness-Neuropathie-Ichthyosis-Keratoderma (MEDNIK)-Syndrom [609313]	AR	<i>AP1S1</i>
<b>Autosomale recessive ichthyosis syndromes with fatal disease course</b>		
Gaucher syndrome type 2 [230900]	AR	<i>GBA</i>
Multipler sulfatase deficiency (MSD) [272200]	AR	<i>SUMF1</i>
Cerebral dysgenesis-neuropathy-ichthyosis-keratoderma palmoplantaris (CEDNIK) syndrome [609528]	AR	<i>SNAP29</i>
Arthrogyposis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) syndrome [208085]	AR	<i>VPS33B</i>
<b>Other syndromic ichthyoses</b>		
Keratitis ichthyosis deafness (KID) syndrome [602450, 148210]	AD	<i>GJB2 (GJB6)</i>
Neutral lipid storage disease with ichthyosis [275630]	AR	<i>ABHD5</i>
Ichthyosis prematurity syndrome (IPS) [608649]	AR	<i>SLC27A4</i>
Modified Oji et al. 2010 [2].		
For OMIM numbers [ ] refer to <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim</a> .		

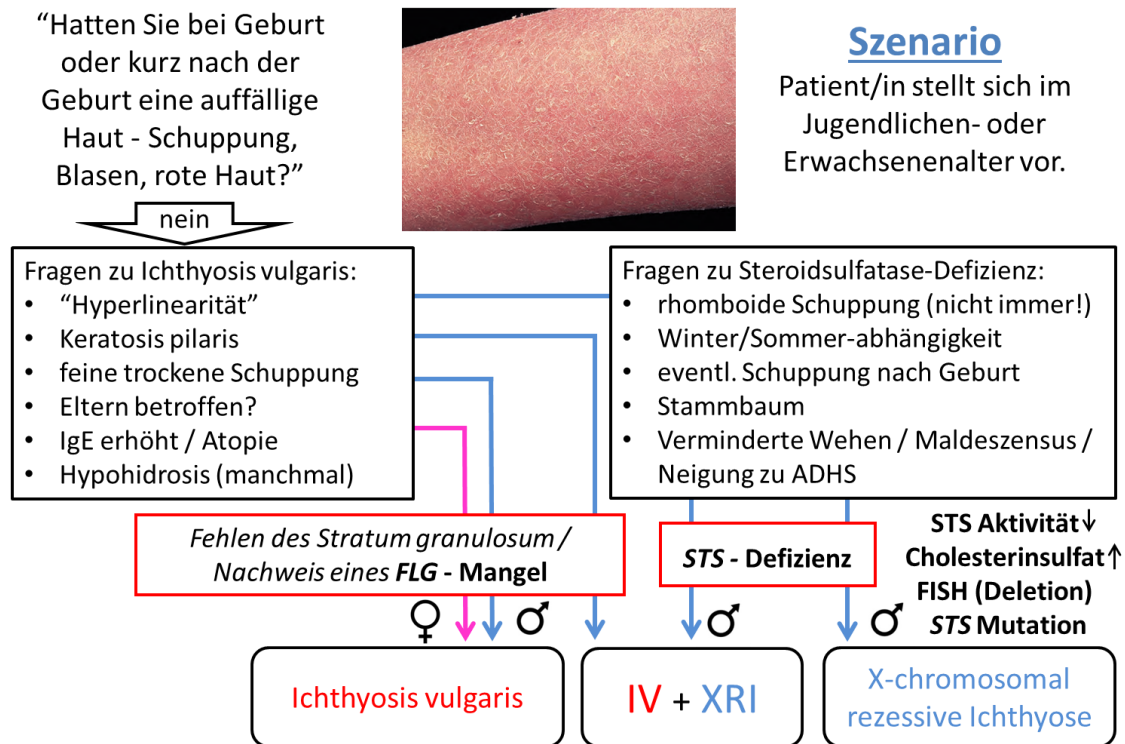
**Tabelle 3**

Zentrum	Adresse	Ansprechpartner/in	E-Mail
Berlin	Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Schumannstr. 20-21 10177 Berlin	Dr. med. Karola Stieler	<a href="mailto:Karola.Stieler@charite.de">Karola.Stieler@charite.de</a>
Freiburg	Institut für Humangenetik Universitätsklinikum Freiburg Breisacher Str. 33 79106 Freiburg i. Br.	Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Judith Fischer	<a href="mailto:judith.fischer@uniklinik-freiburg.de">judith.fischer@uniklinik-freiburg.de</a>
Freiburg	Klinik für Dermatologie und Venerologie Hauptstraße 7 79104 Freiburg i. Br.	Prof. Dr. med. Cristina Has	<a href="mailto:cristina.has@uniklinik-freiburg.de">cristina.has@uniklinik-freiburg.de</a>
Hamburg	Kath. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift gGmbH Liliencronstr. 130 22149 Hamburg,	Prof. Dr. P. Höger	<a href="mailto:hoeeger@kkh-wilhelmstift.de">hoeeger@kkh-wilhelmstift.de</a>
Hannover	Fachbereich Pädiatrische Dermatologie und Allergologie Auf der Bult Kinder- und Jugendkrankenhaus Janusz-Korczak-Allee 12 30173 Hannover	PD Dr. H. Ott	<a href="mailto:ott@hka.de">ott@hka.de</a> <a href="mailto:dermatologie@hka.de">dermatologie@hka.de</a> <a href="http://www.auf-der-bult.de">http://www.auf-der-bult.de</a>
Heidelberg	EM-Labor Institute of Pathology INF 224 69120 Heidelberg	Dr. rer. nat. Ingrid Haußer-Siller	<a href="mailto:Ingrid.Hausser-Siller@med.uni-heidelberg.de">Ingrid.Hausser-Siller@med.uni-heidelberg.de</a>
Innsbruck	Medizinische Universität Innsbruck Hautklinik Anichstr. 35 6020 Innsbruck Österreich	Dr. Robert Gruber	<a href="mailto:R.Grubert@i-med.ac.at">R.Grubert@i-med.ac.at</a>
Kiel	Universitätsklinikum Klinik für Dermatologie Schleswig Holstein Campus Schittenhelmstr. 7 24105 Kiel	Prof. Dr.med. Regina Fölster-Holst	<a href="mailto:rfoelsterholst@dermatology.uni-kiel.de">rfoelsterholst@dermatology.uni-kiel.de</a>
Köln	Universitäts-Hautklinik Köln, Kerpener Str. 62 50937 Köln	Dr. Iliana Tantcheva-Poór	<a href="mailto:iliana.tantcheva-poor@uk-koeln.de">iliana.tantcheva-poor@uk-koeln.de</a>
Köln	Universität zu Köln Cologne Center for Genomics Weyertal 115b 50931 Köln	PD Dr. Hans Christian Hennies	<a href="mailto:h.hennies@uni-koeln.de">h.hennies@uni-koeln.de</a>
München	Zentrum für seltene und genetische Hautkrankheiten, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie Ludwig-Maximilians-Universität München Frauenlobstr. 9-11 80337 München	Prof. Dr. med. Kathrin Giehl	<a href="mailto:kathrin.giehl@med.uni-muenchen.de">kathrin.giehl@med.uni-muenchen.de</a>
Münster	Klinik für Dermatologie und Venerologie Universitätsklinikum Münster Von-Esmarch-Str. 58 48149 Münster	PD Dr. med. Vinzenz Oji	<a href="mailto:Vinzenz.Oji@ukmuenster.de">Vinzenz.Oji@ukmuenster.de</a>
Rostock	Universitätsmedizin Rostock Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie Stempelstraße 13 18057 Rostock	Prof. Dr. med. Steffen Emmert	<a href="mailto:steffen.emmert@med.uni-rostock.de">steffen.emmert@med.uni-rostock.de</a>

Salzburg	Universitätsklinik für Dermatologie Salzburger Landeskliniken Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg Müllner Hauptstrasse 48 A-5020 SALZBURG	Dr. med. Christine Prodingner	ch.prodingner@salk.at
Sylt	Fachklinik Sylt Kinder- und Jugendmedizin Allergologie-Kinderpneumologie Steinmannstrasse 52-54 25980 Sylt/OT Westerland	Dr. med. Sibylle Scheewe	sibylle.scheewe@drv-nord.de
Würzburg	Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg Josef-Schneider-Str. 2 97080 Würzburg	Prof. Dr. med. Henning Hamm	Hamm_H@klinik.uni-wuerzburg.de

**Tabelle 3:** Therapiezentren für Ichthyosen.

Anmerkung: Zudem gibt es weitere Kolleginnen und Kollegen in Arztpraxen oder Kliniken, die spezielle Erfahrungen mit Ichthyose besitzen und sich für die Patienten in besonderem Maß einsetzen. Der Kontakt kann über die Betroffenen, Selbsthilfegruppen oder in der Nähe bestehenden Zentren vermittelt werden.



**Abbildung 1:** Abklärung häufiger Ichthyosen: Zur Abklärung der Ichthyosis vulgaris (IV) oder X-chromosomal rezessive Ichthyose (XRI) werden Patienten in früher Kindheit oder erst im Erwachsenenalter vorgestellt, da die Hautveränderungen meist nach der Geburt im ersten Lebensjahr auftreten. Wichtige Differentialdiagnosen einer „late-onset“ Ichthyose sind neben der erworbenen Ichthyose das Refsum Syndrom oder eine milde autosomal rezessive kongenitale Ichthyose. Die Abbildung zeigt einen Patienten mit IV. STS, Steroid sulfatase; FISH, Fluoreszenz in situ Hybridisierung; FLG, Filaggrin.



**Herausforderungen:**

- Temperaturhaushalt
- Neigung zu Dehydrierung
- Neigung zu Infektionen
- Gedeihstörungen



**Szenario**

**Ichthyose bei Neugeborenen**

**1.) Gibt es Hinweise auf eine Syndromerkrankung?**

- Frühgeburtlichkeit? **IPS, NTS (HI)**
- Gedeihstörung? **NTS, TTD (HI)**
- Neurologische Defizite? **SLS, TTD**  
- Taubheit? **KID, MEDNIK**
- Sono-Abdomen? **NISCH**
- Skelett **CDPX2**

**Familienanamnese!**

**2.) Besondere Aspekte des Hautbefundes?**

- Blasenbildung? **KRT1, KRT10, KRT2**
- Erythrodermie? **ARCI, NTS, PSD, SLS**
- Kollodium? **LI, CIE (XRI)**
- Ektropium? **ARCI und andere**  
- Ohrdeformationen?  
- Hände/Füße?  
- Haare ?

**Fotos für Experten-  
Beurteilung**

**Abbildung 2:** Differentialdiagnostik der kongenitalen Ichthyosen: Bei Vorliegen eines Kollodium-Babies oder einer kongenitalen ichthyosiformen Erythrodermie stellen sich sämtliche Differentialdiagnosen der kongenitalen Ichthyose, inkl. einer frühen Präsentation einer X-chromosomal rezessiven Ichthyose. Klinische Teilaspekte können Hinweise auf spezifische nicht-syndromale oder syndromale Ichthyoseformen geben. Entscheidende Hinweise können bereits über Fotodokumentation und Beurteilung durch Experten erlangt werden. Das Foto zeigt ein Kollodiumbabies. Rot umrahmt erscheinen denkbare Verdachtsdiagnosen: ARCI, autosomal rezessive kongenitale Ichthyose; CDPX2, Chondrodysplasia punctata X-chromosomal Typ 2; CIE, Congenitale ichthyosiforme Erythrodermie; HI, Harlekin Ichthyose; IPS, Ichthyosis prematurity Syndrom; IV, Ichthyosis vulgaris; KID, Keratitis-Ichthyosis-Deafness; KRT, Keratin; LI, Lamelläre Ichthyose; MEDNIK, Mentale Retardierung-Enteropathie-Deafness-Neuropathie-Ichthyosis-Keratoderma; NISCH, Neonatale Ichthyose sclerosierende Cholangitis; NTS, Comèl-Netherton-Syndrom; PSD, Peeling skin disease; SLS, Sjögren-Larsson-Syndrom; TTD, Trichothiodystrophie; XRI, X-chromosomal rezessive Ichthyose.