



## **Diagnostik und Therapie der Ichthyosen**

Diagnostic and Therapy of the Ichthyoses

**Leitlinie des Netzwerkes für Ichthyosen und verwandte Verhornungsstörungen  
NIRK in Zusammenarbeit mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft  
und der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Dermatologie**

Guideline of the Network for Ichthyoses and Related Keratinization disorders NIRK in cooperation with German Dermatological Society and Working Association for Pediatric Dermatology

Marie-Luise Preil, Meral Arin, Markus Braun-Falco, Steffen Emmert, Ingrid Hausser, Henning Hamm, Hans Christian Hennies, Peter Höger, Barbara Kleinow, Bernhard Korge, Vinzenz Oji, Natalia Seller, Geske Wehr, Heiko Traupe

Redaktion  
Prof. Dr. Ingrid Moll,  
Hamburg

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis .....	3
1. Definition, Klassifikation und Zielsetzung.....	4
1.1. Kongenitale Ichthyosen.....	4
1.1.1. Kongenitale, isolierte Ichthyosen .....	4
1.1.2. Kongenitale, syndromale Ichthyosen .....	4
1.2. Nicht-kongenitale Ichthyosen.....	5
1.2.1. Nicht-kongenitale, isolierte Ichthyosen .....	5
1.2.2. Nicht-kongenitale, syndromale Ichthyosen .....	5
1.3. Unterscheidungskriterien.....	5
2. Ätiologie .....	6
3. Epidemiologie .....	6
4. Diagnostik .....	6
4.1. Anamnese und Befund .....	6
4.2. Differentialdiagnostik.....	7
4.3. Labordiagnostische Verfahren .....	9
5. Allgemeine Therapie .....	9
5.1. Balneotherapie und Badezusätze .....	10
5.1.1. Pflegende Badezusätze .....	10
5.1.2. Salz .....	10
5.1.3. Abschuppung fördernde Badezusätze.....	10
5.2. Mechanische Keratolyse.....	11
5.3. Externa .....	11
5.3.1. Harnstoff/Urea.....	12
5.3.2. Glycerin.....	12
5.3.3. Natriumchlorid.....	12
5.3.4. Milchsäure.....	13
5.3.5. Polyethylenglykol .....	13
5.3.6. Lokale Retinoide .....	13
5.3.7. Salizylsäure.....	13
5.3.8. Externa an besonderen Lokalisationen.....	14
6. Systemische Therapie .....	14
7. Humangenetische Beratung .....	14
8. Hinweise für bestimmte Ichthyoseformen .....	15
8.1. Nicht-kongenitale Ichthyosen.....	15
8.1.1. Ichthyosis vulgaris/ IV .....	15
8.1.2. X-chromosomal rezessive Ichthyosis / XRI.....	15
8.2. Kongenitale Ichthyosen.....	15
8.2.1. Kollodiumbaby .....	15
8.2.2. Lamelläre Ichthyose / autosomal rezessive kongenitale Ichthyose .....	16
8.2.3. Harlekin-Ichthyose .....	16
8.2.4. Bullöse kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie Brocq.....	17
8.2.5. Comèl-Netherton-Syndrom / NTS.....	17
8.2.6. Sjögren-Larsson-Syndrom / SLS .....	18
8.2.7. Spezielle therapeutische Hinweise bei kongenitalen Ichthyosen.....	18
8.2.8. Zentren mit besonderer Erfahrung in der Diagnostik und Therapie der Ichthyosen .....	19
9. Literatur.....	19
10. Anhang / Anleitung zur Labor-Diagnostik bei Ichthyose .....	22

## Abkürzungsverzeichnis

ABC	Adenosintriphosphat-Bindungskassette
LOX	Lipoxygenasen
ARCI / LI	autosomal rezessive kongenitale Ichthyose / lamelläre Ichthyose
aut. dom.	autosomal dominant
aut. rez.	autosomal rezessiv
BCIE / EHK	Bullöse kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie Brocq / epidermolytische Hyperkeratose
CHH	Conradi-Hünemann-Happle-Syndrom
CHILD	Congenital Hemidysplasia with ichthyosiform Erythroderma and Limb Defect
CDPX2	Chondrodysplasia punctata X-chromosomal Typ 2
EBP	Emopamil-bindendes Protein
EHK	epidermolytische Hyperkeratose, siehe auch BCIE
EM	Elektronenmikroskopie / elektronenmikroskopische Untersuchung
FALDH	Fettaldehyd-Dehydrogenase
FDH	Fokale dermale Hypoplasie
FLG	Filaggrin
HID	Hystrix-like Ichthyosis with deafness
IFAP	Ichthyosis follicularis, Atrichie, Photophobie
IV	Ichthyosis vulgaris
KID	Keratitis-Ichthyosis-Deafness
KRIE	Kongenitale retikuläre ichthyosiforme Erythrodermie
LEKTI	Lympho-Epithelial-Kazal-Type related Inhibitor
LI	Lamelläre Ichthyose (siehe ARCI)
NIRK	Netzwerk für Ichthyose und verwandte Verhornungsstörungen
NTS	Comèl-Netherton-Syndrom
NSDHL	NAD(P)H-Steroid-Dehydrogenase-Like
SLS	Sjögren-Larsson-Syndrom
SPINK5	Serinprotease-Inhibitor Kazal-Typ 5
STS	Steroidsulfatase
TGM	Transglutaminase
X-chr. rez.	X-chromosomal rezessiv
XRI	X-chromosomal rezessive Ichthyose

# 1. Definition, Klassifikation und Zielsetzung

Ichthyosen sind eine heterogene Erkrankungsgruppe genetisch bedingter, generalisierter Verhornungsstörungen der Haut.

Sie werden nach dem Zeitpunkt ihrer Erkrankungserstmanifestation in zwei Hauptgruppen unterteilt:

- kongenitale Ichthyosen (Hautveränderungen ab Geburt)
- nicht-kongenitale Ichthyosen (Hautveränderungen mit Beginn in den ersten Lebensmonaten/-jahren)

Zudem werden die Ichthyosen unterteilt in:

- isolierte, nur die Haut betreffende, nicht-syndromale Ichthyosen (z. B. Ichthyosis vulgaris, autosomal rezessive kongenitale Ichthyose/ARCI, kongenitale bullöse ichthyosiforme Erythrodermie Brocq/ EHK, Harlekin-Ichthyose etc.) und
- Ichthyose-Syndrome, welche zusätzlich zur Hautmanifestation eine Beteiligung anderer Organsysteme aufweisen (z. B. Chanarin-Dorfman-Syndrom, Chondrodysplasia punctata Typ 2, Comèl-Netherton-Syndrom, IFAP-Syndrom, KID-/HID-Syndrom, Refsum-Syndrom, Sjögren-Larsson-Syndrom, Trichothiodystrophie etc.)

Es existiert zudem eine Vielzahl von seltenen, lokalisierten, genetisch bedingten Verhornungsstörungen, die den Ichthyosen verwandt sind, z. B. Erythrokeratodermien und Palmoplantarkeratosen (Küster 2005).

Folgende Erkrankungen (1.1.-1.2.) gehören zum Formenkreis der Ichthyosen:

## 1.1. Kongenitale Ichthyosen

### 1.1.1. Kongenitale, isolierte Ichthyosen

Akrale epidermolytische Hyperkeratose

Anuläre epidermolytische Ichthyose

Autosomal dominante kongenitale lamelläre Ichthyose

Autosomal rezessive kongenitale lamelläre Ichthyose /ARCI

Bullöse kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie Brocq /BCIE

Harlekin-Ichthyose

Ichthyosis bullosa Siemens

Ichthyosis hystrix Typ Curth-Macklin

Kollodiumbaby

Kongenitale retikuläre ichthyosiforme Erythrodermie /KRIE

### 1.1.2. Kongenitale, syndromale Ichthyosen

Chanarin-Dorfman-Syndrom (Neutrallipidspeicherkrankheit)

CHILD-Syndrom (kongenitale Hemidysplasie mit ichthyosiformem Naevus und Gliedmaßendefekten)

CHIME-Syndrom (Kolobom-Herzdefekt-ichthyosiforme Dermatitis-geistige Retardierung - Ohrdefekt)

Chondrodysplasia punctata Typ Conradi-Hünemann-Happle, X-chromosomal dominant

Chondrodysplasia punctata (rhizomeler Typ, nicht-rhizomeler, letaler Typ, Typ Curry)

Comèl-Netherton-Syndrom (Ichthyosis linearis circumflexa)

HID-Syndrom (hystrixartige Ichthyose mit Taubheit), identisch mit KID-Syndrom

IFAP-Syndrom (Ichthyosis follicularis mit Atrichie und Photophobie)

KID-Syndrom (Keratitis, Ichthyose, Taubheit), identisch mit HID-Syndrom

Peeling-Skin-Syndrom A

Peeling-Skin-Syndrom B

Sjögren-Larsson-Syndrom

Trichothiodystrophie, PIBIDS-Syndrom (Lichtempfindlichkeit, Ichthyose, brüchiges Haar, brüchige Nägel, Intelligenzeinschränkung, herabgesetzte Fertilität, Kleinwuchs), Tay Syndrom u. a.

## **1.2. Nicht-kongenitale Ichthyosen**

### **1.2.1. Nicht-kongenitale, isolierte Ichthyosen**

Ichthyosis vulgaris/ IV

X-chromosomal rezessive Ichthyose / XRI

### **1.2.2. Nicht-kongenitale, syndromale Ichthyosen**

Multipler Sulfatasemangel

Refsum-Syndrom

## **1.3. Unterscheidungskriterien**

Die genetischen Verhornungsstörungen werden unterschieden aufgrund

- klinischer
- histologischer
- ultrastrukturell-elektronenmikroskopischer (quantitative und qualitative Besonderheiten)
- histochemischer (z. B. reduzierte oder fehlende Transglutaminase 1- oder LEKTI-Aktivität bzw. Filaggrin-Mangel)
- molekulargenetischer (Mutationen/Deletionen z. B. in den Genen für Filaggrin, Steroidsulfatase, Keratin 1, Keratin 2, Keratin 10, Transglutaminase 1, Lipoxygenasen, SPINK 5, ABCA 12-Transporter) und
- genetischer (unterschiedliche Vererbungsmodi)

Kennzeichen (Akiyama und Shimizu 2008).

Gemeinsam sind den Ichthyosen das Vorliegen von genetisch bedingten epidermalen Veränderungen, eine geringere Wasserbindungskapazität und eine gestörte Barrierefunktion der Epidermis. Klinisch zeigt sich eine trockene, verhornte Haut. Bei generalisierten Varianten besteht einerseits eine Dehydrierungs- und Unterkühlungsneigung, andererseits liegt häufig eine stark verminderte Schwitzfähigkeit vor, die zu Hitzestau und Kollapsneigung führen kann. (Küster 2006b)

Aufgrund der Seltenheit und Komplexität vieler kongenitaler isolierter, nicht-syndromaler Ichthyosen und Ichthyose-Syndrome fokussiert sich diese Leitlinie auf die Grundzüge der allgemeinen Ichthyose-Diagnostik und -Therapie und geht auf Besonderheiten bestimmter Ichthyoseformen ein.

## 2. Ätiologie

Bei den Ichthyosen und den ihnen verwandten Verhornungsstörungen handelt es sich um Störungen der epidermalen Differenzierung.

Als verursachend sind bisher genetisch bedingte Veränderungen von verschiedensten Komponenten der terminalen Differenzierung, z. B. von Strukturproteinen des Zytoskeletts (Keratine), von Zelladhäsionsproteinen, von Transmembranproteinen (Connexine) und des cornified cell envelope (Loricrin) bzw. von Enzymen zu dessen Aufbau (Transglutaminase 1) und des Lipidstoffwechsels der Haut (Transporter in Keratinosomen, Hepoxilin-Stoffwechsel) bekannt. Der Pathomechanismus für viele Entitäten ist zum aktuellen Zeitpunkt noch unbekannt. Unklar ist auch wie Gene mit völlig anderen Funktionen, z. B. DNA-Reparaturgene, auf die terminale epidermale Differenzierung einwirken und so zu Ichthyosen (z. B. Trichothiodystrophie) führen können.

## 3. Epidemiologie

Die häufigsten Ichthyoseformen sind die Ichthyosis vulgaris/IV (Prävalenz ca. 1:250), die X-chromosomal rezessive Ichthyose/XRI (Prävalenz ca. 1:4.000), die verschiedenen Formen der autosomal rezessiven kongenitalen Ichthyose/ARCI (Prävalenz ca. 1:100.000) und die kongenitale bullöse ichthyosiforme Erythrodermie Brocq (Prävalenz 1:200.000 – 1:500.000). (Küster 2005, Oji und Traupe 2006)

## 4. Diagnostik

### 4.1. Anamnese und Befund

Zur standardisierten Anamnese- und Befunderhebung wurde vom Ichthyose-Netzwerk NIRK ein hilfreicher Erfassungsbogen erstellt:

(<http://www.netzwerk-ichthyose.de/index.php?id=23>)

- ❖ Eigenanamnese: Schwangerschaftsverlauf und -dauer, Polyhydramnion, Geburtskomplikationen, Erstmanifestationszeitpunkt der Ichthyose, klinischer Befund bei Geburt bzw. Erstmanifestation, insbesondere Vorliegen einer Kollodiummembran an Teilkörper oder Ganzkörper, Ektropium, Eklabium, Erythrodermie, Seh-/Augen-/Hörstörungen, Ohrdeformationen, Gelenkkontrakturen, Skelettanomalien, Haar- und Nagelwachstumsstörungen, Infektionen, Blasenbildung, Kryptorchismus, Fehlbildungen des Genitale, neurologische und viszerale Anomalien
- ❖ Familienanamnese, Stammbaum mit Stellungnahme zu Konsanguinität
- ❖ Klinischer Verlauf inklusive jahreszeitlicher oder anderer Abhängigkeiten
- ❖ Klinischer Befund: helle/dunkelbraune/schwarze, fein-, grob-lamelläre/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
- ❖ Assoziierte Symptome: Alopezie, Hypotrichose, Haarschaftanomalien, Nagelanomalien, Seh-/Augen-/Hörstörungen, Ektropium, Eklabium, Fehlbildungen des Genitale, Gelenkkontrakturen, Skelettanomalien, Zahnanomalien, viszerale, neurologische, motorische Störungen, geistige Retardierung

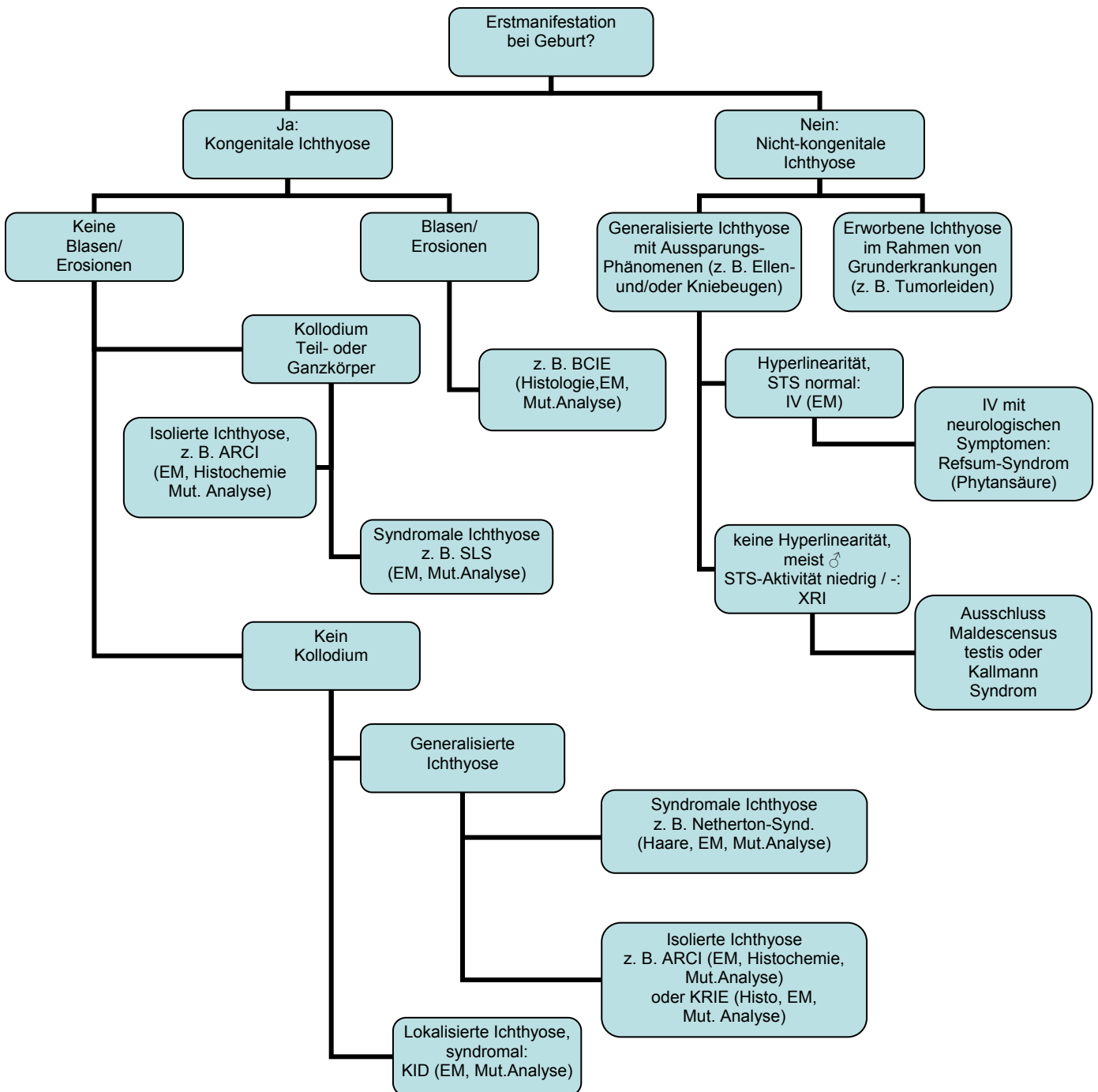
## 4.2. Differentialdiagnostik

Hilfreich zur strukturierten Differentialdiagnostik ist es, nach der Erhebung der unter 4.1 aufgeführten Daten folgendes Organigramm (Abb 1.) anzuwenden:

Im Organigramm verwendete Abkürzungen

ARCI	Autosomal rezessive kongenitale Ichthyose
BCIE	Bullöse kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie Brocq
EM	Elektronenmikroskopische Untersuchung
Histo	Histologische Untersuchung
Histochemie	Immunhistologische Methoden (Transglutaminase-Aktivität/LEKTI/Filaggrin)
IV	Ichthyosis vulgaris
KID	Keratitis-Ichthyosis-Deafness-Syndrom
Kolloidium	straffe, wie geöltes Pergament imponierende Membran, die manche Neugeborene mit Ichthyose entweder am ganzen Körper oder an bestimmten Arealen umgibt und nach der Geburt rasch einreißt
KRIE	Kongenitale retikuläre ichthyosiforme Erythrodermie
LEKTI	Lympho-Epithelial Kazal-Type Related Inhibitor
Mut.Analyse	Mutationsanalyse
SLS	Sjögren-Larsson-Syndrom
STS	Steroidsulfatase-Aktivität
Synd.	Syndrom
XRI	X-chromosomal rezessive Ichthyose
♂	Männer
-	negativ

Abb. 1: Diagnose-Organigramm



### 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, muss der Zeitpunkt der Diagnostik auch vom klinischen Zustand des Patienten abhängig gemacht werden. Beispielsweise stellt eine Hautbiopsie bei Harlekin-Ichthyose ein nicht unerhebliches Infektionsrisiko dar. Wir empfehlen, die Diagnostik gebündelt durchzuführen, um wiederholte Biopsien zu vermeiden. Hierfür ist eine vorherige Rücksprache mit entsprechenden Ichthyose-Zentren und -Laboren (NIRK) sehr hilfreich.

Folgende Diagnoseverfahren stehen generell zur Verfügung:

- ❖ Morphologische Diagnostik  
z.B. ultrastrukturelle Diagnostik (auch als Screening-Verfahren geeignet)
- ❖ Histologische Untersuchung  
z.B. bei blasenbildenden Ichthyosen
- ❖ Funktionelle Aktivitätsmessungen  
z.B. Transglutaminase-1-Aktivitätsmessung als In-situ-Verfahren zur Enzymaktivitätsmessung bei Kollodymbaby und ARCI
- ❖ Steroidsulfatase-Aktivitätsmessung aus EDTA-Blut bei Verdacht auf XRI
- ❖ Gezielte molekulargenetische Untersuchungen  
z.B. bei ARCI in TGM1-, ALOX12B, ALOXE3 etc oder z. B. bei bullösen Ichthyosen in den Keratingenen KRT1 und KRT10

Zu diesen Untersuchungsmöglichkeiten werden im Anhang in der Rubrik „technische Hinweise“ konkrete Informationen zu Untersuchungslaboren in Deutschland gegeben.

## 5. Allgemeine Therapie

Zur Therapie von Ichthyosen liegen nur wenige randomisierte kontrollierte Studien vor, so dass der Evidenzlevel hauptsächlich dem Expertenwissen aus Behandlungszentren mit langjähriger Erfahrung entspricht. 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, da die Patienten zu speziellen Behandlungszentren oft mehrere hunderte Kilometer anreisen müssen und für Studien mit mehreren Kontrollterminen nicht zu Verfügung stehen können.

Obwohl zum aktuellen Zeitpunkt keine Heilung der genetischen Verhornungsstörungen möglich ist, lässt sich durch optimierte Therapien nahezu immer 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 zu pflegen sowie Rhagaden zur Abheilung zu bringen und deren Entstehung zu vermeiden. Diese Ziele können erreicht werden, indem das Stratum corneum hydratisiert und die Keratose minimiert wird, u. a. durch die nachfolgend genannten Lokaltherapien.

Generell unterschieden werden:

- ❖ Balneotherapie
- ❖ Lokale Salbenbehandlung mit Externa
- ❖ Systemische Therapie

## **5.1. Balneotherapie und Badezusätze**

Zur Balneotherapie gibt es bei Ichthyose keine Evidenz-basierten Studien. Leider raten Hautärzte fälschlicherweise den Ichthyose-Patienten oft von einer Balneotherapie ab, weil sie befürchten, dass der Säureschutzmantel der Haut überstrapaziert wird. Ganz im Gegenteil ist eine intensive Badetherapie jedoch bei schweren Ichthyoseformen nützlich.

Regelmäßiges, bis zu mehrfach tägliches Baden reinigt die Haut, entfernt Salbenreste und lockere 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. Ergänzend können Badezusätze in bestimmten Situationen die Balneotherapie optimieren. 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. Hierbei stellt die Überhitzungsneigung durch die meist verminderte Schwitzfähigkeit den limitierenden Faktor dar (Küster 2006a+b, Traupe und Burgdorf 2007).

### **5.1.1. Pflegende 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 (Küster 2006a). Öle besitzen selbst keinen keratolytischen Effekt, bringen jedoch einen vermehrten Reinigungsaufwand der Badewanne und Sturzgefahr mit sich. Sie können nach dem Baden direkt auf das Integument appliziert werden, sofern das Öl nach dem Verlassen des Bades auf der Haut bleibt und nicht mit einem Handtuch wieder entfernt wird. Der Nutzen von Ölzusätzen zum Bad variiert in Abhängigkeit vom Zustand der Haut und von individuellen Gegebenheiten.

### **5.1.2. Salz**

Das Baden in mit Kochsalz oder Salz des Toten Meeres 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 vorbehalten (Küster 2006a). Bei Kindern sollte die Salzkonzentration 3 bis 4 % nicht übersteigen.

### **5.1.3. Abschuppung fördernde Badezusätze**

Zur Unterstützung der mechanischen Keratolyse haben sich Gebrauch 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 Alkali-Eigenschaft von Natriumhydrogencarbonat bewirkt eine Aufweichung und Lösung der Keratose. Pro Erwachsenenbad sind 3-4 Handvoll bzw. bis zu 400 g pro Badewanne, bei Kindern bis zu 200 g pro Badewanne notwendig, um die Keratolyse ausreichend zu unterstützen.

Vereinfachend kann statt Natriumhydrogencarbonat auch handelsübliches Backpulver verwendet werden. Der Einsatz von Bäcker-Backpulver ist nicht notwendig, aber auch nicht schädlich. (Küster 2006a+b).

## 5.2. 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. Die mechanische Keratolyse ist in der Wanne durchzuführen unter ständiger Benetzung der Haut mit Badewasser.

Es steht eine Vielzahl von Hilfsmitteln auf dem allgemeinen Markt zu Verfügung. Bewährte Mittel sind Bimssteine oder künstliche Steine (beziehbar über [www.ichthyose.de](http://www.ichthyose.de)), spezielle Seidenlappen aus China (beziehbar über [www.ichthyose.de](http://www.ichthyose.de)), marokkanische bzw. türkische Waschhandschuhe in unterschiedlichen Rauigkeitsstufen. Für empfindliche Areale sind Mikrofasertücher in unterschiedlichen Qualitäten (erhältlich in Drogeriemärkten oder Supermärkten/Putzmittelabteilung) hilfreich.

Die ergänzende mechanische Keratolyse ist der alleinigen Behandlung mit keratolytischen Externa überlegen und bedarf ausreichender Übung. Sie sollte befundentsprechend häufig durchgeführt werden (1x täglich bis 1x wöchentlich).

Der mittlere Zeitaufwand für eine Ganzkörpertherapie bei einem schwer betroffenen, bereits gut eingestellten Ichthyose-Patienten beträgt ca. 60-90 Minuten (Küster 2006a+b).

## 5.3. Externa

Obligat nach jedem Wasserkontakt und insbesondere direkt nach der Balneotherapie muss sofort eine rückfettende Lokalthherapie erfolgen, um die durch das Bad erfolgte Hydratisierung zu optimieren. Durch keratolytische Zusatzstoffen kann die zuvor durchgeführte mechanische Keratolyse ergänzt und eine Rhagadenbildung vermieden werden.

Externa sollten nicht nur nach jedem (Dusch-) Bad, sondern bei generalisierten Ichthyosen mindestens 1-2-mal täglich am gesamten Integument angewendet werden. Bei Bedarf sollten mehrfach täglich einzelne Stellen nachbehandelt werden.

Bei Säuglingen und Kleinkindern sollte auf wirkstofffreie Externa zurückgegriffen werden aufgrund der erhöhten Resorption und stärkeren Irritabilität (Wolf und Höger 2008) Bei diesen sollte die Frequenz des Eincremens auf 6-8-mal täglich erhöht werden (Küster 2006a+b, Traupe und Burgdorf 2007). In dieser Altersgruppe besteht nicht nur eine erhöhte transkutane Resorptionsgefahr von Wirkstoffen, sondern auch die Gefahr der Hyperthermie durch eine zu okklusive (fette) Externatherapie.

Bei Kindern und Erwachsenen können folgende Wirkstoffe und Externa verwendet werden:

### **5.3.1. Harnstoff/Urea**

Harnstoff wurde 1968 von dem schwedischen Arzt Swanbeck in die Therapie der Ichthyose eingeführt (Swanbeck 1968). 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 (Küster et al. 1998).

Harnstoff reduziert die Epidermisproliferation, wirkt barriereregenerierend, antimikrobiell und entschuppung, 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 gut mit anderen Wirkstoffen kombiniert werden, wie z. B. Natriumchlorid, Milchsäure oder Vitamin-A-Säure. Besser 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% ige nicht zu verbessern. Hingegen bedarf eine stärkere Keratolyse höherer Konzentrationen (Gloor 2000).

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 oft die Keratolyse nicht im Vordergrund steht, kann hier auf weniger irritative, hydratisierende Wirkstoffe wie z. B. Glycerin 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 sollte.

### **5.3.2. Glycerin**

Glycerin fördert die Korneozytenabschilferung und verbessert den Desmosomenabbau durch Verminderung von Desmoglein 1. Es ist rezeptierbar in allen O/W- und ambiphilen Grundlagen und sinnvoll in 5-10%-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 (Gloor 2000).

Als alleiniger Wirkstoff ist Glycerin besonders bei IV hilfreich, in geringerem Maße auch bei XRI und kongenitalen Ichthyosen (Blanchet-Bardon et al. 2000). Aktuell wird eine internationale, randomisierte, kontrollierte Studie zu einer Spezialität mit 15 % Glycerin durchgeführt, welche günstige Effekte bei kongenitalen und nicht-kongenitalen Ichthyosen zeigt (Blanchet-Bardon 2008).

### **5.3.3. Natriumchlorid**

Natriumchlorid (NaCl) ist ein Moisturizer und verhält sich hygroskopisch. NaCl wirkt in Konzentrationen von 5-10% keratolytisch, ideal in hydrophilen Grundlagen. In Magistralrezepturen liegt das NaCl oftmals in kristallinen Strukturen von nicht optimaler Qualität vor, weswegen sie nicht gerne verwendet werden (Gloor 2000, Traupe 1989).

#### **5.3.4. Milchsäure**

Milchsäure (Acidum lacticum) ist ein Moisturizer und stärker hygroscopisch als Glycerin und Harnstoff. Sie reduziert Keratosen gut verträglich in Konzentrationen von 5% in ambiphilen Cremegrundlagen. Höhere Konzentrationen wirken stärker irritativ und sind weniger empfehlenswert (Gloor 2000) (Traupe 1989). Die Verträglichkeit hängt in Magistralrezepturen von hohem Maße von der Natrium-Lactat-Pufferung der Milchsäure ab (Traupe et Burgdorf 2007).

#### **5.3.5. Polyethylenglykol**

Polyethylenglykol (PEG) bzw. Macrogol 400 ist ein O/W-Emulgator, wirkt hygroscopisch und kann die Hornschicht nach erfolgter Penetration hydratisieren. PEG wirkt hydratisierend ohne irritatives Potential und imitiert damit eine milde keratolytische Wirksamkeit. Es kann in 20-30%iger Konzentration in ambiphilen Grundlagen verwendet werden (Gloor 2000, Traupe 1989). 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 (Jakasa et al. 2007, Fligner et al. 1985).

#### **5.3.6. Lokale Retinoide**

Lokale Retinoide (Tazaroten, Vitamin-A-Säure und Tretinoin) sind in 0,05-0,1%-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 keratolytisch 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 (Gloor 2000, Traupe 1989).

Aktuell wird eine randomisierte, kontrollierte Dosisfindungsstudie zu einer Tazaroten-haltigen Spezialität durchgeführt.

#### **5.3.7. Salizylsäure**

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 toxische Wirkspiegel messbar sind bei repetitiver Anwendung. 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 Ichthyosen trotz seiner guten keratolytischen Eigenschaften vermieden werden aufgrund der Notwendigkeit einer lebenslangen Ganzkörperbehandlung. Die sehr lokalisierte Behandlung von Problemzonen bei älteren Patienten ist grundsätzlich möglich, wird aber von uns nicht empfohlen (Gloor 2000, Küster 2006b, Traupe 1989)

### **5.3.8. Externa an besonderen Lokalisationen**

Bei der externen Therapie sind einige lokalisationspezifische Besonderheiten zu berücksichtigen:

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. Diese sollten mindestens 5-10 Minuten auf der Kopfhaut verbleiben und sind in milden Fällen zur Keratolyse ausreichend.

Bei der Behandlung der empfindlichen Gesichtshaut sind häufig nur milde Keratolytika wie Urea pura 5% in O/W-Grundlage zur Vermeidung von Reizungen und Follikulitiden möglich. Sehr häufig ist nur eine rein rückfettende Pflege ohne Keratolytika möglich. Dann sind Zusätze wie Panthenolum 5% und Vitamin E 5% geeignet.

Jegliche Externatherapie kann durch okklusive Techniken (Folienverbände) intensiviert werden. An hartnäckigen Arealen wie z. B. bei schwarzen, fest haftenden Keratosen am Hals und im Nacken bei XRI, bei lokalisierten Keratosen von Erythrokeratodermien oder über Gelenken bei ARCI/ EHK etc., sind Okklusivverbände sehr effektiv (Küster 2006 a).

## **6. Systemische Therapie**

Acitretin ist der einzige zugelassene Wirkstoff zur systemischen Behandlung von Ichthyosen. Es hemmt die Verhornung und reguliert die zelluläre Differenzierung. Bei der Gabe von Acitretin müssen die Fachinformationen beachtet werden inklusive der regelmäßigen Laborkontrollen und der Röntgenkontrollen bei Langzeitanwendung.

Zur Ichthyose-Therapie eignet sich bei Erwachsenen eine einschleichende Therapie mit Acitretin bis maximal 30 mg/d. Ziel sollte eine möglichst niedrige Erhaltungsdosis sein (Vahlquist 2008).

Bei Säuglingen mit Harlekin-Ichthyose steht als Therapiemöglichkeit die Gabe von Acitretin in einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht (höchstens 1mg/kg KG) nach den ersten 6 Lebenswochen zur Verfügung. Danach sollte schrittweise eine Reduktion, bzw. ein Absetzen des Medikaments, erfolgen. Die Wertigkeit von Acitretin bei Harlekin-Ichthyose oder bei ausgeprägten Kolloodium-Membranen, Ektropium, Eklabium ist nicht durch Studien belegt (Küster 2006a+b, Orfanos et Garbe 2002, Traupe 1989).

Im Allgemeinen ist die systemische Acitretin-Therapie eher für nicht erythroderme Ichthyoseformen geeignet, da hierunter die Haut empfindlicher wird. Grundsätzlich sind Retinoide auch bei XRI und Ichthyosis bullosa Siemens hilfreich, wobei man bei diesen beiden Erkrankungen oft ohne Retinoide auskommen wird (Vahlquist 2008). Mit Einschränkungen eignet sich eine Acitretin-Therapie unter sorgsamer Therapieüberwachung auch bei BCIE (cave: Blaseninduktion bei höherer Dosierung) und NTS (cave: Dermatitisneigung) (Traupe et Burgdorf 2007).

Bei der Indikationsstellung einer Acitretin-Therapie müssen Nutzen und Nebenwirkung sorgfältig abgewogen werden. Zu beachten sind neben den Kontraindikationen die Compliance bezüglich der notwendigen Kontrollen und der Aspekt, dass die genetische Grunderkrankung einer lebenslangen Therapie bedarf. Auch unter einer systemischen Therapie ist bei den meisten Ichthyosen meist weiterhin eine intensive, wenn auch vereinfachte Lokaltherapie notwendig (Vahlquist 2008).

## **7. Humangenetische Beratung**

Nach Diagnosestellung sollte dem Ichthyose-Patienten bzw. seinen Verwandten eine humangenetische Beratung empfohlen werden, um Fragen zur Vererbung und zum Wiederholungsrisiko klären zu können (Küster 2006a+b).

Bei nachgewiesenen Mutationen kann im Rahmen der Beratung die Möglichkeit einer pränatalen Diagnostik z. B. durch Chorionzottenbiopsie (10.-12. Schwangerschaftswoche) oder Amniozentese (ab 14. Schwangerschaftswoche), angesprochen werden.

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

## **8. Hinweise für bestimmte Ichthyoseformen**

### **8.1. Nicht-kongenitale, isolierte Ichthyosen**

#### **8.1.1. Ichthyosis vulgaris / IV**

In >25% der Fälle liegt eine Assoziation mit einer atopischen Dermatitis vor, welche die Ichthyose-Therapie beeinflussen kann (Küster 2005) (Oji et Traupe 2006). Bei ausschließlicher IV kann den Grundzügen der allgemeinen Therapie gefolgt werden. Liegt ein akutes Ekzem vor, muss zumeist die keratolytische Therapie der betroffenen Arealen auf eine Therapie mit maximal 5% Harnstoff reduziert werden, alternativ können Externa mit Polyethylenglykol 400 (20-30%), Glycerin (5%) oder Panthenol (5%) zur Hydratisierung verwendet werden. 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 (Vahlquist 2008).

#### **8.1.2. X-chromosomal-rezessive Ichthyose / XRI**

Zugrunde liegt ein Steroidsulfatasemangel, welcher neben den typischen Hautsymptomen zu Geburtskomplikationen (Wehenschwäche, protrazierter Geburtsverlauf, Sectio), Kryptorchismus (ca. 20% der Fälle), HNO-Symptomen und oft subklinischen Augensymptomen führen kann (Küster 2005). Assoziationen mit weiteren Symptomen können im Rahmen eines sog. „contiguous gene syndrome“ (Einbeziehung benachbarter Gene) vorkommen, z. Bsp. beim Kallmann Syndrom (Hypergonadotroper Hypogonadismus mit Anosmie).

Zumeist zeigt sich die XRI deutlich therapieresistenter als die IV, so dass in den Wintermonaten meist eine intensive Ichthyose-Balneotherapie, teilweise eine systemische Acitretin-Therapie wie bei ARCI notwendig werden kann (Vahlquist 2008).

### **8.2. Kongenitale Ichthyosen**

#### **8.2.1. Kollodiumbaby**

Das klinische Bild des Kollodiumbabys bei Geburt ist ein Symptom, hinter dem sich verschiedene Ichthyosen verbergen. Später können sich hieraus eine ARCI, die Badeanzug-Ichthyose, das Tay-Syndrom und eine Reihe weiterer Ichthyosen entwickeln oder aber eine nahezu erscheinungsfreie Haut zurückbleiben (selbstheilendes Kollodiumbaby). Zumeist ist mit der Kollodiummembran, die den gesamten Körper oder nur bestimmte Areale betreffen kann, ein Ektropium und Eklabium vergesellschaftet. Dieser Zustand erfordert intensivmedizinische Therapie, da die Haut nach Geburt sehr schnell eintrocknet, einreißt und für Infektionen anfällig wird, die zur Sepsis führen können. Offene Stellen und Kontaktgegenstände sollten daher desinfiziert werden, vorzugsweise sollten Rhagaden und erosive Areale mit z. B. Octenidin- oder 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. Zur Hautpflege sollten Externa ohne keratolytische Zusätze verwendet werden. Hilfreich sind z. B. Externa mit 5%-igem Panthenol-Anteil insbesondere für rhagadiforme und erosive Areale oder Grundlagen mit 5%-igem Glycerin-Zusatz zur Hydratisierung. Empfehlenswert ist tägliches Baden in purem Wasser mit anschließendem sofortigem

Eincremen. Augen- und HNO-ärztliche Untersuchungen sollten erfolgen. Ständige Kontrollen von Körpertemperatur und Elektrolythaushalt mit Ausgleich des Flüssigkeitsverlustes sind bis zur Ablösung der Kollodiummembran und Stabilisierung des Allgemeinzustandes notwendig (Küster 2005, Küster 2006a+b).

### **8.2.2. Lamelläre Ichthyose/ ARCI**

Die Grundzüge der Therapie bei ARCI entsprechen der unter Punkt 5 genannten, allgemeinen Therapie.

Insbesondere kommt es bei ARCI 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 folgende spezielle Gesichtsbehandlung entspricht individuellen Erfahrungsberichten:

- ❖ **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 10-15 Minuten mit einem feuchten Schwämmchen wieder abwaschen.  
  
Bewährt haben sich hierfür 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.

### **8.2.3. Harlekin-Ichthyose**

Die Harlekin-Ichthyose ist die schwerste Ichthyoseform mit plattenartigem Hornpanzer, tiefen Rhagaden, Ektropium und massiven Beugekontrakturen. Intrauterin kommt es häufig bereits zum Fruchttod. Auch heute noch versterben die Neugeborenen oft in den ersten Lebenstagen oder -wochen. Neben den beim Kollodiumbaby genannten Therapiebesonderheiten ist die systemische Gabe von Acitretin nach der 6. Lebenswoche zu erwägen, deren Wert jedoch bislang nicht abschließend geklärt ist. Von besonderer Bedeutung ist in den ersten Wochen die Vermeidung von Infektionen durch antiseptische Maßnahmen, z. B. in Form antiseptischer, Octenidin-haltiger Bäder (Küster 2005, Traupe 1989, Vahlquist 2008) (Siehe auch Punkt 6).

#### **8.2.4. Bullöse kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie Brocq**

Dem klinischen Verlauf entsprechend steht in den ersten Lebensjahren die Behandlung und Vermeidung der Blasen im Vordergrund, später die Behandlung der Rippen- bzw. hystrixtartigen Keratosen, welche häufig mit einer Geruchsbelästigung einhergehen. Dauerhaft sind antiseptische Maßnahmen notwendig, um bakterielle Superinfektionen der entweder erosiven, bullösen Areale oder mazerierten Keratosen zu behandeln oder zu vermeiden. Zusätzlich zu den allgemeinen Therapieempfehlungen sind v. a. lokale Antisepsis mit z. B. Octenidin- oder Polihexanid-haltigen Antiseptika und Bäder mit desinfizierenden Zusätzen wie Chinolinol oder Kaliumpermanganat sinnvoll. Bei Hinweisen auf Superinfektionen, bzw. systemischen Infektzeichen, ist häufig eine intermittierende Anwendung von oralen Antibiotika notwendig.

Die mechanische Keratolyse sollte, solange die Blasenbildung im Vordergrund steht, nur sehr vorsichtig erfolgen, um die Induktion neuer Blasen zu vermeiden (Küster 2006a+b).

#### **8.2.5. Comèl-Netherton-Syndrom / NTS**

Wie bei ARCI kommt es zu einer deutlichen, jedoch eher lamellosen, lockeren Schuppung ohne Plattenbildung im Gesicht. Häufig bestehen ein Ektropium und ein besonders stark ausgeprägtes, die Patienten störendes Erythem (Küster 2005). Hierbei können die unter ARCI genannten besonderen Maßnahmen zur Gesichtstherapie analog durchgeführt werden, um die empfindliche Gesichtshaut zu entschuppen und geschmeidig zu pflegen, jedoch sollte auf die Verwendung der Harnstoffsalbe verzichtet werden. Sehr hilfreich sind bei NTS schieferöhlhaltige Externa oder hydratisierende Crèmes mit 5%-igem Panthenolzusatz.

Auf mechanische keratolytische Maßnahmen kann zumeist verzichtet werden.

Häufig kommt es bei NTS aufgrund der gestörten Hautbarriere zu Infektionen, welche durch antiseptische Maßnahmen wie desinfizierende Bäder und Betupfen von infizierten Arealen mit Octenidin- oder Polihexanid-haltigen Lösungen behandelt werden können.

Topische Immunmodulatoren wie Tacrolimus und Pimecrolimus sind bei NTS aufgrund der Resorptionsgefahr und möglicher systemischer Wirkungen laut Fachinformation kontraindiziert. Untersuchungen zeigten eine erhebliche transkutane Resorption, die zu teils exzessiv hohen Serumspiegeln führte, so dass sogar von der Möglichkeit einer systemischen Immunsuppression auszugehen ist. Auch wenn Calcineurininhibitoren laut Fachinformation bei NTS kontraindiziert sind, erscheint im Einzelfall eine kleinflächige Anwendung zur Glukokortikoideinsparung vertretbar. Bei einem auf diese Weise mit einem Pimecrolimus-haltigem Externum behandelten Fall waren keine systemischen Spiegel nachweisbar (Oji et al 2005). Die großflächige Anwendung sollte aufgrund der gravierenden Barrierestörung jedoch 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 (Shah et Yan 2006).

Wenn wegen ekzematöser Reaktionen der Einsatz eines antiphlogistischen Externums unumgänglich erscheint, sollte kurzfristig auf moderne Glukokortikoide der Wirkklasse I-II (mit hohen therapeutischen Index) zurückgegriffen werden.

Zudem hat sich bei nässenden Ekzemarealen die Verwendung von Umschlägen mit 20 Minuten lang gezogenem, auf Umgebungstemperatur abgekühltem, schwarzem Tee bewährt.

Die häufig lividroten, intertriginösen Erytheme sprechen gut auf Schieferöl-haltige Pasten an. (Küster 2006a)

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, ambiphilen Grundlage wie z. B. Basiscreme DAC hilfreich, insbesondere in okklusiver Kopfverbandstechnik.

Da auf den HPV-induzierten, pseudopapillomatösen Genitalwarzen Karzinome entstehen können, sollten klinische Kontrollen stets den Genitalbereich einschließen.

### 8.2.6. Sjögren-Larsson-Syndrom / SLS

Das SLS manifestiert sich als generalisierte Ichthyose mit Beugeseite-betonten, gelblichen Keratosen, mentaler Retardierung, Sprachentwicklungsstörungen, spastischer Di- oder Tetraplegie, ggf. Epilepsie und Makuladegeneration (Willemsen et al 2000). 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. 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).

Die Behandlung der Hautveränderungen entspricht den Empfehlungen im allgemeinen Therapieteil.

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 (Willemsen et al 2000) (Pirgon et al 2006). 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. (Vahlquist 2008)

### 8.2.7. Spezielle therapeutische Hinweise bei kongenitalen Ichthyosen

Insbesondere bei kongenitalen Ichthyosen sind zusätzlich zu der speziellen Gesichtsbehandlung, die unter 8.2.2. ausgeführt sind, folgende Besonderheiten zu berücksichtigen:

**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. Bei Therapieresistenz werden teilweise plastische operative Korrekturen durchgeführt, welche allerdings selten zu dauerhafter Beschwerdefreiheit führen (Küster 2006b) (Vahlquist 2008).

**Ohren:** Aufgrund der Auskleidung der Gehörgänge mit Epidermis kommt es insbesondere bei kongenitalen Ichthyosen zu einer vermehrten Schuppenbildung und reduziertem Gehörschmalz. Dies prädisponiert zu verlegten Gehörgängen, Hörbeeinträchtigungen und Otitiden. Befundabhängig sollten regelmäßige HNO-Kontrollen zur Schuppenentfernung und Hörprüfung durchgeführt werden, um eine sekundäre Sprachentwicklungsverzögerung durch Hörminderung unbedingt zu vermeiden.

## Zentren mit besonderer Erfahrung in der Diagnostik und Therapie der Ichthyosen

- ❖ Bad Salzschlirf, TOMESA-Fachklinik, Abteilung Dermatologie, Riedstr. 19, 36364 Bad Salzschlirf
- ❖ Berlin, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Schumannstr. 20-21, 10177 Berlin
- ❖ Göttingen, Georg-August Universität Göttingen, Universitätsmedizin, Abteilung Dermatologie und Venerologie, von-Siebold-Str. 3, 37075 Göttingen
- ❖ Hamburg, Kath. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift gGmbH, Abt. Pädiatr. Dermatologie, Liliencronstr. 130, 22149 Hamburg
- ❖ Heidelberg, Universitätsklinikum Heidelberg, Universitäts-Hautklinik, Voßstr. 2, 69115 Heidelberg
- ❖ Kiel, Universitäts- Hautklinik Schleswig Holstein Campus, Schittenhelmstr. 7, 24105 Kiel
- ❖ Köln, Klinikum der Universität zu Köln, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Joseph-Stelzmann Str. 9, 50941 Köln
- ❖ Köln, Universität zu Köln, Cologne Center for Genomics, Abteilung Dermatogenetik, Zülpicher Str. 47, 50674 Köln
- ❖ Marburg, Philipps-Universität, Allgemeine Dermatologie und Allergologie, Deutschhausstr. 9, 35037 Marburg
- ❖ München, Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Frauenlobstr. 9-11 & Thalkirchner Str. 48, 80337 München
- ❖ Münster, Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Von- Esmarch-Str. 58, 48149 Münster
- ❖ Würzburg, Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg

## Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. H. Traupe, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster  
Von-Esmarch-Str. 58, 48149 Münster

Tel.: 0251-8356501, E-Mail: [traupenh@mednet.uni-muenster.de](mailto:traupenh@mednet.uni-muenster.de)

## 9. Literatur

Akiyama M, Shimizu H (2008) An update on molecular aspects of the non-syndromic ichthyoses. *Exp Dermatol* 17:371-82.

Blanchet-Bardon C, Parmentier L, Pibourdin JM, Dupuy P (2000): Etude comparative randomisée, en simple insu, évaluant l'efficacité et la tolérance de Dexeryl® crème dans le traitement symptomatique des ichthyoses. *Nouvel Dermatol* 19 :664-668.

Blanchet-Bardon C (2008) Effectiveness and safety of an emollient cream in the treatment of Ichthyosis in children: Results of an international multicentric randomised controlled double blind study. Lecture. Satellite symposium 26.5, Annual congress of the European Academy of Dermatology Venerology, Paris.

Fligner CL, Jack R, Twiggs GA, Raisys VA (1985) Hyperosmolality induced by propylene glycol. A complication of silver sulfadiazine therapy. *JAMA* 253:1606-9.

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.

Haußer I (2007) Ultrastructural characterization of lamellar Ichthyosis: a tool for diagnostic standardization. Lecture. First World Conference on Ichthyosis, Münster.

Itin PH, Sarasin A, Pittelkow MR (2001) Trichothiodystrophy: update on the sulfur-deficient brittle hair syndromes. J Am Acad Dermatol 44: 891-920.

Jakasa I, Verberk MM, Esposito M, Bos JD, Kezic S (2007) Altered penetration of polyethylene glycols into uninvolved skin of atopic dermatitis patients. J Invest Dermatol 127:129-34.

Küster W (2006a): Handbuch für Eltern und Betreuer von Kindern mit Ichthyose. 3. Auflage, Mittenwalde: Selbsthilfe Ichthyose 2006.

Küster W (2006b) Ichthyosen: Vorschläge für eine verbesserte Therapie. Dt Ärztebl 103 (24): A 1684-9.

Küster W, Bohnsack K, Rippke F, Upmeyer HJ, Groll S, Traupe H (1998) Efficacy of urea therapy in children with Ichthyosis. A multicenter randomized, placebo-controlled, double-blind, semilateral study. Dermatology 196:217-22.

Küster W (2005) Verhornungsstörungen. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, Landthaler M, Hrsg.: Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl, Heidelberg: Springer 2005: 738-762.

Oji V, Beljan G, Beier K, Traupe H, Luger TA (2005) Topical pimecrolimus: a novel therapeutic option for Netherton syndrome. Br J Dermatol 153:1067-1068.

Oji V, Traupe H (2006) Ichthyoses: Differential diagnosis and molecular genetics. Eur J Dermatol 16: 349-59.

Orfanos CE, Garbe C (2002) Ichthyosen und andere Verhornungsstörungen. In: Therapie der Hautkrankheiten. 2. Auflage, Berlin, Heidelberg, New York: Springer 2002: 621-646.

Pirgon O, Aydin K, Atbek ME (2006) Proton magnetic resonance spectroscopy findings and clinical effects of montelukast sodium in a case with Sjögren-Larsson syndrome. J Child Neurol 21: 1092-1095.

Preil ML (2007) Therapy of ichthyosis: A challenge in daily practice. Lecture on the Joint Workshop together with Selbsthilfe Ichthyose e. V. and European Network of Self Support Groups for Ichthyosis. First World Conference on Ichthyosis. The TOMESA Experience: Recent advances in ichthyoses and related keratinization disorders, Münster. [Lecture?]

Shah KN, Yan AC (2006) 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 142: 1362-3.

Swanbeck G (1968) A new treatment of ichthyosis and other hyperkeratotic conditions. Acta Derm Venereol 48:123-7.

Traupe H (1989): The Ichthyoses. A Guide to Clinical Diagnosis, Genetic Counseling, and Therapy. Berlin: Springer 1989.

Traupe H, Burgdorf WHC (2007) Treatment of ichthyosis - there is always something you can do! In memoriam: Wolfgang Küster. J Am Acad Dermatol 57:542-7.

Vahlquist A, Gånemo A, Virtanen M (2008) Congenital ichthyosis: an overview of current and emerging therapies. Acta Derm Venereol 88: 4-14.

Willemsen MA, Rotteveel JJ, Steijlen PM, Heerschap A, Mayatekpek E (2000) 5-lipoxygenase inhibition: a new treatment strategy for Sjögren-Larsson syndrome. *Neuropediatrics* 31:1-13.

Wolf G, Hoeger PH (2008): Dermatologische Basistherapie mit hypoallergenen und noxenfreien Externa im Kindesalter. *JDDG* (accepted for publication)

### **Verfahren zur Konsensusbildung:**

Konsensuskonferenz am 17.04.2008 in Münster der Expertengruppe des Netzwerkes für Ichthyosen und verwandter Verhornungsstörungen, federführend:

- ❖ Dr. Marie-Luise Preil, TOMESA-Fachklinik, Abteilung Dermatologie, Riedstr. 18, 36364 Bad Salzschlirf
- ❖ Prof. Dr. Heiko Traupe, Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Von- Esmarch-Str. 58, 48149 Münster

### Des Weiteren

- ❖ PD Dr. med. Meral Arin, Klinikum der Universität zu Köln, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Joseph-Stelzmann Str. 9, 50941 Köln
- ❖ PD Dr. med. Markus Braun-Falco, Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Frauenlobstr. 9-11 & Thalkirchner Str. 48, 80337 München
- ❖ Prof. Dr. med. Steffen Emmert, Georg-August Universität Göttingen, Universitätsmedizin, Abteilung Dermatologie und Venerologie, von-Siebold-Str. 3, 37075 Göttingen
- ❖ Dr. rer. nat. Ingrid Hausser, Universitätsklinikum Heidelberg, Universitäts-Hautklinik, Elektronenmikroskopisches Labor, Voßstr. 2, 69115 Heidelberg
- ❖ Prof. Dr. med. Henning Hamm, Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg
- ❖ Dr. rer. nat. Hans Christian Hennies, Universität zu Köln, Cologne Center for Genomics, Abteilung Dermatogenetik, Zülpicher Str. 47, 50674 Köln
- ❖ Prof. Dr. med. Peter Höger, Kath. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift gGmbH, Liliencronstr. 130, 22149 Hamburg
- ❖ Barbara Kleinow, 1. Vorsitzende der Selbsthilfegruppe „Selbsthilfe Ichthyose e.V.“, Raiffeisenstr. 15, 57482 Wenden
- ❖ Prof. Dr. med. Bernhard Korge, Hautarztpraxis, Oberstr. 75-77, 52349 Düren
- ❖ Dr. med. Vinzenz Oji, Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Von- Esmarch-Str. 58, 48149 Münster
- ❖ Natalia Seller, Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Von- Esmarch-Str. 58, 48149 Münster
- ❖ Geske Wehr, Europabeauftragte der Selbsthilfegruppe „Selbsthilfe Ichthyose e.V.“, In den Dellen 21, 51515 Kürten-Hufe

Einarbeitung der Vorschläge der Konsensuskonferenz zunächst durch Dr. Preil, anschließend von Dr. Oji und Prof. Traupe zwischen dem 18.04 und dem 10.06.08.

Versand der überarbeiteten Version per Email an alle Konferenzteilnehmer am 11.06.2008 durch das NIRK-Sekretariat.

DDG/AWMF-Leitlinien, ML Preil, Bad Salzschlirf  
Nach Leitlinienkonsensuskonferenz und Überarbeitung vom 29.07. + 30.09.2008

Einarbeitung der erneuten Korrekturvorschläge von PD Dr. Arin, Prof. Emmert, Prof. Hamm, Dr. Haußer, Prof. Höger, Dr. Preil, Prof. Traupe, Dr. Oji durch Dr. Preil zwischen dem 14.06. und 01.07.2008.

Einarbeitung von Dr. Preil der weiteren Korrekturvorschläge nach ausführlicher Telefonkonferenz zwischen Prof. Traupe und Dr. Preil am 07.07.2008.

Versand der Datei per Email an alle Konferenzteilnehmer durch Dr. Preil am 09.07.2008 zur endgültigen Konsensusfindung.

Einarbeitung durch Dr. Preil der weiteren Korrekturvorschläge von Dr. HC Hennies und PD Dr. M. Braun-Falco am 17.7.08 und Versand der Datei per Email an Dr. Oji und Prof. Traupe.

Einarbeitung eigener Korrekturvorschläge durch Dr. Oji und Versand per Email an Dr. Preil und Prof. Traupe am 25.07.08

Endgültige Überarbeitung der Datei und Versand per Email an alle Konferenzmitglieder und die DDG durch Dr. Preil am 29.7.08

Einarbeitung von Korrekturvorschlägen von Dr. Haußer und Dr. Hennies durch Dr. Preil am 26.08.08

Einarbeitung von Korrekturvorschlägen von Prof. Dr. I. Moll durch Dr. Preil am 30.09.08

**Erstellung der Leitlinie:**

September 2008

**Aktualisierung geplant:**

Juni 2011

**Letzte Aktualisierung:**

September 2008

**Entwicklungsstufe:**

S 2 durch interdisziplinäre Konsensuskonferenz mit Dermatologen (ein niedergelassener und mehrere Klinikärzte), Pädiater, Genetiker und Naturwissenschaftler.

**ICD-10:**

Q80

## **10. Anhang / Hinweise zu Labor-Diagnostik**

### **Stand 29.7.2008, Kontaktaufnahme mit entsprechenden Laboren erbeten!**

Neben den anamnestischen und klinischen Angaben steht aktuell zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung unterstützend eine Vielzahl von technischen Maßnahmen zur Diagnosefindung und –sicherung von Ichthyosen zu Verfügung. Ein standardisiertes diagnostisches Regime mit einer Kombination von klinischen, morphologischen, biochemischen und molekulargenetischen Analysedaten wurde im Rahmen des vom BMBF von 2003 bis 2008 geförderten Netzwerks (NIRK) erarbeitet. Viele bislang in diesem Rahmen in Deutschland verfügbaren Labordiagnostiken sind routinemäßig nicht mehr durchführbar. Künftig wird die Ichthyose-Diagnostik nur sehr eingeschränkt z. B. im Rahmen anderer Forschungsprojekte oder per Überweisungsschein - falls Abrechnungsmodalitäten getroffen werden können - möglich sein.

Nach dem allgemeinen technischen Teil folgen die bei den einzelnen Ichthyoseformen Laboruntersuchungen jeweils in alphabetischer Reihenfolge. Je nach Verdachtsdiagnose können die einzeln aufgeführten, diagnostischen Maßnahmen initiiert werden.

### **Allgemeine technische Hinweise**

#### **❖ DNA-PRÄPARATION bei CHILD-, CHH- UND GOLTZ-SYNDROM:**

**Institut für Allgemeine Humangenetik der Philipps-Universität Marburg, Labor Prof. Grzeschik, Bahnhofstr. 7, 35033 Marburg**

Parallel zur EDTA-Blutprobe eine Hautbiopsie oder Stanzbiopsie aus befallenen und nicht befallenen Arealen entnehmen. Sofort in 4 %ige Paraformaldehyd in PBS überführen und über Nacht fixieren. Am nächsten Morgen in PBS überführen und ohne Zeitdruck versenden. Falls keine Blutproben geschickt werden können, sind größere Biopsien notwendig.

Fixativ kann im Labor angefordert werden.

#### **❖ HAARANALYSE, LICHTMIKROSKOPISCH UND POLARISATIONSOPTISCH**

Nativpräparat von einigen abgeschnittene Haaren (kein Trichogramm!) mit Eukit oder anderen Fixierung dauerhaft einbetten. Lichtmikroskopische Untersuchung inklusive einer polarisationsoptischen Untersuchung erfolgt durch die jeweiligen Kliniken selbst oder es können Präparate oder abgeschnittene, bruchsticher verpackte Haare zu Labor Frau Dr. rer. nat. I. Haußer, Hautklinik des Universitätsklinikum Heidelberg, Elektronenmikroskopisches, Voßstr. 2, 69115 Heidelberg gesendet werden.

#### **❖ HISTOCHEMISCHE UNTERSUCHUNG VON TRANSGLUTAMINASE 1**

**Universitäts-Hautklinik Münster, Labor Prof. Traupe, z. Hd. Frau Tatjana Walker, Von-Esmarch-Str. 58, 48149 Münster**

Nach Entnahme (wie bei „direkten Immunfluoreszenz-Untersuchungen“) die Biopsie sofort in flüssigen Stickstoff geben und schockgefrieren. Die Biopsie darf nicht mit Formalin oder Glutaraldehyd in Kontakt kommen, keine Fixierung. Auch die Pinzette darf nicht mit Formalin in Kontakt kommen. Evtl. mehrere Proben im Zentrum sammeln, dann tiefgefroren auf Trockeneis versenden nach Rücksprache mit dem Labor, nach Möglichkeit über Nacht/Kurierdienst.

#### **❖ HISTOLOGISCHE, LICHTMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNG**

Hautbiopsien für Lichtmikroskopie sollten von erfahrenen Kliniken oder von erfahrenen niedergelassenen Dermato-Histopathologen untersucht werden. In Ausnahmefällen kann formalinfixiertes Biopsiematerial mit der Biopsie für die Ultrastruktur an das EM-Labor von Frau Dr. Haußer nach Heidelberg geschickt werden.

#### **❖ ISOLATION HAUT-SPEZIFISCHER RNA**

**Cologne Center for Genomics, Abt. Dermatogenetik, Universität zu Köln, Frau Dr. K. M. Eckl, Herrn Dr. H. C. Hennies, Zülpicher Str. 47, 50674 Köln (TGM1, Lipoxygenasen und andere ARCI-Genloci, Loricrin, Connexine)**

Hautprobe Größe: ≤ 5 mm in einer Dimension, alle anderen Dimensionen beliebig, ggf. Biopsat durchschneiden

Als Kryobiopsat auf Trockeneis oder in 1,5-5 ml RNA-Later ®-Stabilisations-Lösung von QIAGEN (10µl pro 1mg Gewebe, bzw. das 10-fache Volumen RNA-Later ® im Vergleich zum Gewebevolumen, mindestens so viel Flüssigkeit, dass das Gewebe beim Transport stets bedeckt ist). Bei Verwendung von RNA-Later ® ist ein Versand in normalem Umschlag/Päckchen bei Raumtemperatur und Post möglich. Im Kühlschrank ist eine Lagerung bei 2-8 °C maximal 3 Wochen bis zum Versand möglich. Zum Versand sind z. B. 2-ml-Eppendorf-SafeLock-Reaktionsgefäße, steril/RNase frei geeignet.

RNA-Later kann vom Labor angefordert werden.

Beilegen: Klinische Angaben, Stammbaum, EDTA-Blutproben, Überweisung

#### ❖ **MOLEKULARE DIAGNOSTIK/MUTATIONSANALYSE**

**Institut für Allgemeine Humangenetik der Philipps-Universität Marburg, Labor Prof. Grzeschik, Bahnhofstr. 7, 35033 Marburg (NSDHL, EMP, PORCN, CDPX2)**

**Cologne Center for Genomics, Abt. Dermatogenetik, Universität zu Köln, Herrn Dr. H. C. Hennies, Zülpicher Str. 47, 50674 Köln (TGM1, Lipoxygenasen, Ichthyin und andere Genloci für ARCI, ABCA12, PPK, Loricrin, Connexine)**

**Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums-Eppendorf, Prof. Dr. Gal, Molekularbiologisches Labor, Butenfeld 42, 22529 Hamburg STS-Gen);**

**Institut für Humangenetik der Universität Erlangen, Labor Dr. rer. nat. C. Kraus, Schwabachanlage 10, 91054 Erlangen (FALDH-Gen)**

**Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität zu Köln, Labor PD Dr. M. Arin, LFI Gebäude 5 / 504, z. Hd. Fr. Schaffrath/ Fr. Wodecki, Kerpener Str. 62, 50924 KÖLN (KRT 1, 2, 9, 10). Keine Durchführung von Routinediagnostik bei typischen klinischen Fällen! Im Einzelfall bei wissenschaftlichem Interesse, z. B. bei Konsanguinität mit V. a. rezessiver EHK ist eine Analyse nach Rücksprache möglich.**

**Praxis für Humangenetik, Prof. Dr. Kohlhase, Heinrich-von Stephan-Str. 5, 79100 Freiburg (FLG-Gen, STS-Gen, SPINK5-Gen), auf Überweisung**

EDTA-Blutprobe (Erwachsene 10-20 ml, Kinder altersentsprechend 3-10 ml)

Pro Blutprobe eine Überweisung mitsenden

Klinische Angaben, z. B. NIRK-Erfassungsbogen in Kopie beilegen

Detaillierte Auflistung von Angehörigen plus Familienstammbaum, deren Blutproben mitgeschickt oder noch später geschickt werden, wird erbeten (z.B. von im Ausland lebenden Angehörigen)

Blutproben von möglichst vielen, auch unbetroffenen Familienmitgliedern für Kopplungsanalysen

Proben Montag bis Mittwoch per Normalpost, donnerstags nur per Kurier versenden, Bei Probengewinnung Donnerstagnachmittag bis Sonntag, Zwischenlagerung im Kühlschrank (nicht einfrieren!)

#### ❖ **Steroidsulfatase/STS –Aktivitätsbestimmung**

**Zentrum für Biochemie, Labor Prof. Dr. Gärtner, PD Dr. Dr. Robert Steinfeld, Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Stoffwechsellabor Pädiatrie II, 1D3 630, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen**

EDTA-Blut (20 ml bei Erwachsenen, 5-10 ml bei Kindern) per Post versenden

Überweisung bei Patienten allgemeiner Krankenkassen mitschicken

#### ❖ **Ultrastrukturelle, elektronenmikroskopische Untersuchung**

**Bei einigen Ichthyosevarianten, insbesondere ARCI; des Weiteren hystrixartige Ichthyosen, restriktive Dermopathien, Ichthyosis exfoliativa/ Siemens, Brocq, Peeling skin syndrom u. a. nach Rücksprache.**

**Der Nachweis ultrastruktureller Marker bei einigen Entitäten bzw. ihr Fehlen erleichtern die Vorsortierung zur molekularen Diagnostik**

**Hautklinik des Universitätsklinikum Heidelberg, Elektronenmikroskopisches Labor Frau Dr. rer. nat. I. Haüßer, Voßstr. 2, 69115 Heidelberg**

Nur Messerbiopsie, keine Stanzbiopsie. Entnahme möglichst ohne mechanischen Druck und ohne Quetschung. Biopsate sollten die ganze Epidermis sowie die obere Dermis umfassen und mindestens 4-5 mm lang sein, damit sie nochmals im EM-Labor unterteilt werden können.

Fixierung: Das frische Exzidat muss sofort unzerteilt in die vom Labor anforderbare, mehrere Monate im Kühlschrank lagerbare Fixierungslösung (Glutaraldehyd in Pufferlösung) geben. Das Versandgefäß sollte möglichst vollständig gefüllt werden, damit die Gewebeprobe nicht am Rand hängen bleibt und austrocknen kann. Zerkleinerung und weitere Aufarbeitung erfolgt in Heidelberg.

Versand kann per Post (Phosphatpuffer) oder mit einem Kurierdienst erfolgen.

Kostenzusage der gesetzlichen Krankenkasse notwendig (Einzelfallentscheidung der Kostenübernahme von ca. 800 € bei seltener erblicher Erkrankung), bei stationären Patienten z.B. Neugeborenen, über die entsprechende Klinik.

#### ❖ Zellkulturen zur Keratinozyten- und Fibroblastengewinnung

**Cologne Center for Genomics, Abt. Dermatogenetik, Universität zu Köln, Frau Dr. K. M. Eckl, Herrn Dr. H. C. Hennies, Zülpicher Str. 47, 50674 Köln (TGM1, Lipoxygenasen und andere Genloci von ARCI, PPK, Loricrin, Connexine)**

**Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität zu Köln, Labor PD Dr. M. Arin, LFI Gebäude 5 / 504, z. Hd. Fr. Schaffrath/ Fr. Wodecki, Kerpener Str. 62, 50924 KÖLN (KRT 1, 2, 9, 10). Im Einzelfall nach Rücksprache.**

Möglichste große, steril entnommene Hautbiopsie (Durchmesser  $\geq 5$  mm) nach Absprache mit den Laboren (telefonisch oder per Email)

Kulturmedium und Versandmodalitäten in individueller Absprache mit den Laboren!

Z. B. steril entnommenes Biopsat in PBS/Antibiotika/Antimykotika-Lösung (20 Min.) waschen. In DMEM-Antibiotika-Antimykotika-Transportlösung überführen. (Antibiotika: 50.000 units Penicillin, 50 mg Streptomycin/500ml Medium, möglichst 100 mg Gentamycin/500 ml Medium. Antimykotika: 1,25 mg Amphotericin B/500 ml Medium; z. B. 5 ml Fungizone®). Bei längeren Versandwegen (z. B. Ausland) 10 % Serum zufügen und die doppelte Menge Antibiotika/Antimykotika verwenden. Versand per Kurier.

## **Ichthyose-Diagnostik nach Verdachtsdiagnose**

### **ARCI / lamelläre Ichthyose / Kollodiumbaby**

- ❖ Hautprobe für Histologie und EM nach Heidelberg (Dr. Haußer) nach Kostenzusage
- ❖ Hautbiopsie für Transglutaminase-1-Aktivitäts-Bestimmung nach Münster (Prof. Traupe)
- ❖ Hautbiopsie für Kultivierung von Keratinozyten nach Köln (Dr. H. C. Hennies)
- ❖ EDTA-Blut für molekulare Diagnostik nach Köln (Dr. H. C. Hennies)

### **BCIE/Bullöse kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie Brocq**

- ❖ EDTA-Blut und Hautbiopsien für molekulare Diagnostik nach Köln (PD Arin) nur nach Rücksprache im Einzelfall mit dem Labor
- ❖ Hautbiopsie für Histologie und EM nach Heidelberg (Dr. Haußer) nach Kostenzusage

### **CHH (Conradi-Hünemann-Happle) -Syndrom**

- ❖ EDTA-Blut und Biopsien für molekulare Diagnostik (EBP, CDPX2-Gen) nach Marburg (Prof. Grzeschik)
- ❖ Hautbiopsie für Histologie und EM nach Heidelberg (Dr. Haußer) nach Kostenzusage

### **CHILD-Syndrom**

- ❖ EDTA-Blut und Biopsien für molekulare Diagnostik (NSDHL-Gen) nach Marburg (Prof. Grzeschik)
- ❖ Hautbiopsie für Histologie und EM nach Heidelberg (Dr. Haußer) nach Kostenzusage

### **Comèl-Netherton-Syndrom**

Licht und polarisationsmikroskopische Haaruntersuchung auf Trichorrhexis invaginata (selbst oder in Heidelberg, Dr. Haußer)

- ❖ Hautbiopsie für Histologie und Elektronenmikroskopie nach Heidelberg (Dr. Haußer) nach Kostenzusage
- ❖ Hautbiopsie in Medium nach Rücksprache mit PD Dr. Markus Braun-Falco ([mbf@lrz.tu-muenchen.de](mailto:mbf@lrz.tu-muenchen.de)) oder Daniela Rödl ([daniela.roedl@lrz.tu-muenchen.de](mailto:daniela.roedl@lrz.tu-muenchen.de)), für NIRK Projekt I für Studien zum Gentransfer bei LEKTI-Mangel. Medium und genaues Procedere zum Versand nach individueller Rücksprache.
- ❖ EDTA-Blut für molekulare Diagnostik (SPINK5) nach Freiburg (Prof. Kohlhasse) mit Überweisung

### **Goltz-Syndrom**

- ❖ EDTA-Blut und Biopsien für molekulare Diagnostik (PORCN) nach Marburg (Prof. Grzeschik)
- ❖ Hautprobe für Histologie und EM nach Heidelberg (Dr. Haußer) nach Kostenzusage

### **HID-Syndrom**

- ❖ EDTA-Blut für molekulare Diagnostik (Connexin 26) nach Köln (Dr. H. C. Hennies)
- ❖ Hautprobe für Histologie und EM nach Heidelberg (Dr. Haußer) nach Kostenzusage

### **IV/ Ichthyosis vulgaris**

- ❖ Histologie lichtmikroskopisch (Kliniken selbst)
- ❖ Biopsie für Ultrastruktur nach Heidelberg (Dr. Haußer) nach Kostenzusage
- ❖ EDTA-Blut für molekulare Diagnostik (FLG) nach Freiburg (Prof. Kohlhase) mit Überweisung

### **KID-Syndrom**

- ❖ EDTA-Blut für molekulare Diagnostik (Connexin 26) nach Köln (Dr. H. C. Hennies)
- ❖ Hautprobe für Histologie und EM nach Heidelberg (Dr. Haußer) nach Kostenzusage

### **SLS/Sjögren-Larsson-Syndrom**

- ❖ EDTA-Blut für molekulare Diagnostik nach Erlangen zur FALDH-Mutationsanalyse (Dr. Kraus)
- ❖ Hautprobe für Histologie und EM nach Heidelberg (Dr. Haußer) nach Kostenzusage

### **Trichothiodystrophie / Tay-Syndrom / Schwefelmangelhaar**

- ❖ Licht und polarisationsmikroskopische Haaruntersuchung auf tiger-tail-Muster (auf Nachfrage ggf. in Heidelberg, Dr. Haußer)
- ❖ Haar-Aminosäurenanalyse in Aachen im Deutschen Wollforschungsinstitut (Dr. Föhles)
- ❖ Hautbiopsie für Histologie und EM nach Heidelberg (Dr. Haußer) nach Kostenzusage
- ❖ EDTA Blut, venöses Blut für RNA Isolierung (PaxGene) und ggf. Hautbiopsie zur Anlage einer Fibroblastenkultur für molekulare Diagnostik (photosensitive Form der TTD; XPB, XPD, TTD-A Gene) zur Universitäts-Hautklinik nach Göttingen (Prof. Emmert). Bitte vorher Kontakt aufnehmen ([semmert@gwdg.de](mailto:semmert@gwdg.de)).

### **XRI/ X-chromosomal rezessive Ichthyose**

- ❖ EDTA-Blut für Steroidsulfatase-Bestimmung nach Göttingen (PD Steinfeld) mit Überweisung
- ❖ Ggf. Hautbiopsie für Histologie und EM nach Heidelberg (Dr. Haußer) nach Kostenzusage
- ❖ Ggf. EDTA Blut für molekulare Diagnostik nach Freiburg (Prof. Kohlhase) oder nach Hamburg (Prof. Gal) zur STS-Mutationsanalyse mit Überweisung