

# Ichthyosen – Hautveränderungen von häufig bis extrem selten

Ichthyosen sind klinisch und genetisch heterogene Verhornungsstörungen der Haut. Als genetisch bedingte Erkrankungen sind sie nicht heilbar und begleiten den Patienten ein Leben lang. Verschiedene Behandlungsmöglichkeiten können jedoch das Hautbild und damit auch die Lebensqualität der Betroffenen verbessern.

Ichthyosen sind erbliche Verhornungsstörungen der Haut, die mit einer trockenen und verdickten äußersten Hautschicht (Epidermis) mit unterschiedlich stark ausgeprägter Schuppenbildung einhergehen. Oft ist auch die Fähigkeit zum Schwitzen stark vermindert. Ichthyosen werden durch vererbte Störungen in wichtigen Komponenten der Epidermis verursacht und sind nicht ansteckend. Aufgrund ihres genetischen Charakters sind Ichthyosen nicht

heilbar. Die sichtbaren, oft als stigmatisierend empfundenen Hautveränderungen führen meist neben den funktionellen Einschränkungen durch die starre, unflexible Haut und möglichen weiteren Begleitsymptomen wie Juckreiz oder Schmerzen zu starken psychischen Belastungen und damit zu einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität. Das Erscheinungsbild lässt sich aber oftmals durch individuell abgestimmte Pflegemaßnahmen deutlich verbessern.

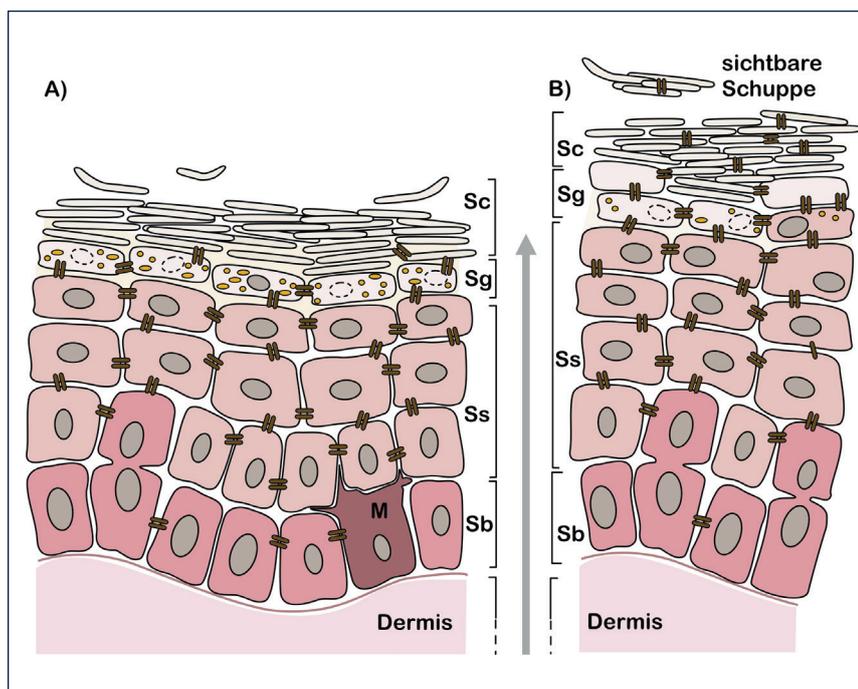


Abbildung 1:

(A) Die Epidermis (Oberhaut) liegt über der Dermis und besteht in erster Linie aus Keratinozyten (hornbildende Zellen). Diese werden permanent in der untersten Schicht der Epidermis (Stratum basale, Sb) durch Zellteilung neu gebildet und wandern dann in einem ungefähr vierwöchigen Prozess zur Hautoberfläche. Während dieser Wanderung reifen und verhornen die Zellen im Stratum spinosum (Ss) und sondern im Stratum granulosum (Sg) Fette ab, wodurch sie der Haut ihre mechanische Stabilität, Elastizität und Undurchlässigkeit für Feuchtigkeit verleihen. Schließlich lösen sich die Verbindungen zwischen den Zellen, welche dann im Stratum corneum (Sc) als feinste, abgestorbene Schüppchen abfallen.

(B) Bei einer Ichthyose ist das Gleichgewicht aus Neubildung von Keratinozyten und Ablösen toter Zellen gestört. Die Zellen teilen sich stärker und/oder werden in geringerem Maße abgeschuppt. Auch die Funktion der Zellen, beispielsweise ihre Produktion von Fetten, ist gestört. Als Folge verdickt sich die Epidermis, trocknet aus und es bilden sich sichtbare Schuppen.

## Aufbau der menschlichen Haut

Die Haut lässt sich grob – von außen nach innen – in drei Schichten unterteilen: Epidermis (Oberhaut), Dermis (Lederhaut) und Subcutis (Unterhaut). Die Epidermis kann wiederum in mehrere Schichten untergliedert werden (siehe Abbildung 1). Die äußerste Schicht stellt die Hornschicht dar (Stratum corneum). Ihr folgen die Glanzschicht (Stratum lucidum – nur an Handflächen und Fußsohlen), die Körnerzellschicht (Stratum granulosum), die Stachelzellschicht (Stratum spinosum) und die Basalschicht (Stratum basale). In der Basalschicht nimmt die kontinuierliche Erneuerung der Haut ihren Anfang. Sie besteht aus einer Lage sich stetig teilender Zellen. Die neu gebildeten Tochterzellen wandern in Richtung Hautoberfläche. Während dieses Prozesses reifen sie, wobei sich in ihrem Innern Keratin bildet. Keratin ist ein faserartiges Material, das den Hautzellen Festigkeit und mechanische Stabilität verleiht. Gleichzeitig sondern die Zellen Fettsubstanzen ab, die die Haut wasserundurchlässig machen und geschmeidig halten. Während dieses Prozesses sterben die Zellen ab und werden schließlich als mikroskopisch kleine Schüppchen abgestoßen. Der gesamte Prozess von Neubildung der Hautzellen bis hin zur Abschuppung dauert beim Menschen normalerweise ungefähr vier Wochen.

Die Bildung neuer Hautzellen in der untersten Schicht der Epidermis und die Abschuppung toter Zellen an ihrer Oberfläche erfolgen mit gleicher Geschwindigkeit, so dass sich bei gesunder Haut ein Gleichgewicht einstellt. Bei einer Ichthyose ist dieses Gleichgewicht gestört. Die Zellen teilen sich zu schnell, während gleichzeitig in unterschiedlichem Maße ihr Reifungsprozess beeinträchtigt und

der Abschilferungsvorgang gestört sind. Die verdickte Hornschicht kann nicht ausreichend Feuchtigkeit speichern und trocknet aus. Resultat sind die plattenartigen, schuppigen Verhornungen, die der Ichthyose ihren Namen gegeben haben (ichthýs/ Fisch, "Fischschuppenkrankheit").

### **Ichthyosen als genetisch bedingte Erkrankungen (Erbkrankheiten)**

Die Ursache einer Erbkrankheit liegt in den Erbanlagen, die auch als Gene bezeichnet werden. In den Genen speichert der Organismus die Baupläne für Proteine (Eiweiße). Jedes Protein besitzt einen spezifischen Aufbau, der an seine individuelle Funktion angepasst ist. Es gibt beispielsweise Strukturproteine, die das Grundgerüst von Geweben bilden. Der Organismus nutzt Proteine aber auch in Form von Enzymen, die als hochspezialisierte, körpereigene Werkzeuge die vielfältigen biochemischen Reaktionen des menschlichen Stoffwechsels steuern. Liegt in einem Gen eine Veränderung (Mutation) vor, kann die Stabilität oder Funktionsfähigkeit eines Proteins eingeschränkt oder komplett unterbrochen sein. Betrifft dies ein Strukturprotein, so kann der Aufbau des betroffenen Gewebes, beispielsweise der Haut, gestört sein. Ist hingegen ein Enzym betroffen, kann der Körper bestimmte wichtige Stoffe, die zum Beispiel unter anderem für die Funktionsfähigkeit der Haut notwendig sind, nicht mehr herstellen oder abbauen. Mutationen in Genen können in den mütterlichen oder väterlichen Keimzellen neu entstanden sein (de-novo-Mutationen), so dass keine weiteren Familienmitglieder betroffen sind. Es ist aber auch möglich, dass bestimmte Mutationen in einer betroffenen Familie über verschiedene Vererbungsmuster von den Eltern an ihre Kinder weitergegeben werden. Diese Muster sind insbesondere in Hinblick auf ein mögliches Wiederholungsrisiko bei der weiteren Familienplanung zu berücksichtigen, weshalb Betroffenen eine humangenetische Beratung empfohlen wird.

### **Diagnostik bei Ichthyosen**

Einen wichtigen Anhaltspunkt für die Diagnose einer Ichthyose kann das Hautbild mit seinen typischen Schuppenformen und Farben bzw. spezifischen Verteilungsmustern geben. Auch das erstmalige Auftreten (bei Geburt oder später) der Hautveränderungen liefert Hinweise auf den Ichthyosetyp. Ebenfalls hilfreich für eine eindeutige Diagnosestellung sind mögliche zusätzlich auftretende Symptome in weiteren Organen oder Organsystemen (Skelett, Gelenke, Zähne, Augen/Ohren, Nervensystem, etc.). Bei bestimmten Ichthyosen kann über eine Laboruntersuchung ein möglicher Enzymmangel in Haut- oder Blutproben nachgewiesen werden. Eindeutige Diagnosen sind mittels molekulargenetischer Untersuchungsmethoden, bei denen das krankheitsverursachende Gen und die jeweilige Mutation identifiziert werden, möglich.

### **Therapieoptionen bei einer Ichthyose**

Aufgrund ihrer genetischen Grundlage sind Ichthyosen nicht ursächlich heilbar, weshalb als Ziel einer Therapie die Linderung der Symptome im Vordergrund steht. Zweck der Behandlung ist es, die Schuppen und Hornplatten zu lösen, die Haut feucht und geschmeidig zu halten und zusätzlich Infektionen vorzubeugen. Ein wichtiger Teil der Therapie ist eine umfangreiche – und leider recht zeitaufwändige – Hautpflege. Dazu wird, bei schweren Formen oft mehrfach täglich, gebadet, um die Haut zu hydratisieren, Salbenreste zu entfernen und die Schuppen aufzuweichen, welche dann mechanisch entfernt werden. Dazu können Hilfsmittel wie Bimsstein, Mikrofasertücher oder spezielle Seidenlappen dienen. Verschiedene Badezusätze, insbesondere Natriumhydrogencarbonat (Backpulver), unterstützen diesen Prozess. Nach dem Baden werden Salben oder Cremes aufgetragen. Sie bestehen aus Öl-Wasser-Emulsionen, denen zusätzliche Wirkstoffe zugefügt werden, die die Abschuppung unterstützen (Harnstoff z. B. Ureotop®, Salizylsäure oder Vitamin-A-Säure z. B. Ureotop® + VAS). In einigen Fällen kann auch eine medikamentöse Therapie erfolgen. Dazu stehen Wirkstoffe wie Acitretin (z. B. Acicutan®) oder Tretinoin zur Verfügung. Bei diesen handelt es sich um Retinoide, Verbindungen, die mit dem Vitamin A verwandt sind. Sie regulieren die unkontrollierte Vermehrung der Hautzellen und wirken damit normalisierend auf die Zellteilung und Zelldifferenzierung. Aufgrund ihres Nebenwirkungsspektrums dürfen sie jedoch nur unter ärztlicher Kontrolle verwendet werden. Jede Behandlung sollte individuell auf den einzelnen Patienten abgestimmt werden und muss auch immer wieder dem aktuellen Hautzustand angepasst werden.

Die sichtbaren Hautveränderungen, die brennende und juckende Haut und die tägliche, zeitraubende Hautpflege beeinflussen die seelische Verfassung der Patienten und wirken sich oft negativ auf das soziale oder berufliche Leben aus. Aus diesem Grund erweist sich meist eine psychotherapeutische Begleitung als sinnvoll. Auch der Austausch mit anderen Betroffenen und betroffenen Familien über eine Selbsthilfeorganisation unterstützt die Patienten.

Ein weiteres großes Problem bei Ichthyosen ist in vielen Fällen das Unvermögen der Haut zu schwitzen. Schon bei moderaten Temperaturen kann es bei körperlicher Belastung zu einem Wärmestau kommen. Insbesondere bei einer höheren Umgebungstemperatur droht eine Überhitzung des Körpers und eine Dehydrierung (Austrocknung), wobei die Gefahr eines Kreislaufkollapses oder, bei Kindern, von Fieberkrämpfen droht. Insbesondere für Kinder bedeutet dies, dass sie in ihrem Spielverhalten stark eingeschränkt sind.

### **Beispiele verschiedener Ichthyosen**

Die häufigste Ichthyose, und eine der häufigsten Erbkrankheiten überhaupt, ist die Ichthyosis vulga-



Dr. rer. nat. Stina Schiller



Prof. Dr. med. Jutta Gärtner



Prof. Dr. med. Steffen Emmert

■ Zentrum für Seltene Erkrankungen Göttingen

Universitätsmedizin Göttingen  
Robert-Koch-Str. 40  
37075 Göttingen  
www.zseg.uni-goettingen.de

■ **Dr. rer. nat. Stina Schiller**  
wissenschaftliche Koordinatorin der Klinik für Kinder und Jugendmedizin und des Zentrums für Seltene Erkrankungen Göttingen (ZSEG)

■ **Prof. Dr. med. Jutta Gärtner**  
Direktorin der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und Vorstandssprecherin des Zentrums für Seltene Erkrankungen Göttingen (ZSEG)

■ Zentrum für Seltene Erkrankungen Rostock  
Universitätsmedizin Rostock

Ernst-Heydemann-Str. 8  
18057 Rostock  
www.selten.med.uni-rostock.de

■ **Prof. Dr. med. Steffen Emmert**  
Direktor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universitätsmedizin Rostock und Leiter European Reference Network for Rare Skin Diseases Rostock  
Stempelstrasse  
1318057 Rostock  
www.dermatologie.med.uni-rostock.de

■ **Dermapharm AG**  
Medizinischer Informationsservice  
Lil-Dagover-Ring 7  
D-82031 Grünwald  
www.dermapharm.de  
service@dermapharm.de

■ **Patientenorganisation Selbsthilfe Ichthyose e.V.** / www.ichthyose.de

■ **AWMF Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Ichthyosen“**  
(<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-043.html>)



Abbildung 2: (A) Nahaufnahme der Oberschenkelvorderseiten: die typische lamelläre Schuppung einer mittelschwer ausgeprägten autosomal-rezessiven kongenitalen Ichthyose (ARCI) ist deutlich erkennbar. (B) Nahaufnahme vom oberen mittleren Rücken: die typische lamelläre Schuppung einer schwer ausgeprägten autosomal-rezessiven kongenitalen Ichthyose (ARCI) ist deutlich erkennbar.

ris mit einer Häufigkeit von 1:100-1:250. Sie gehört zu den milder verlaufenden Ichthyosen und ist in erster Linie durch eine trockene, fein geschuppte Haut gekennzeichnet. Die Hautveränderungen zeigen sich erst im Alter von einigen Monaten. Ursache sind Mutationen in einem Gen, das den Bauplan für das Strukturprotein Filaggrin trägt. Bei Betroffenen besteht zusätzlich eine Neigung zur atopischen Dermatitis (Neurodermitis) oder eines allergischen Asthmas, da Filaggrin-Mutationen auch an der Entstehung dieser Erkrankungen beteiligt sind.

Weniger häufig ist die X-chromosomale Ichthyose (Steroid-Sulfatase-Mangel). Sie tritt fast ausschließlich bei Männern mit einer Häufigkeit von 1:4.000 (bezogen auf Männer) auf. Erste Symptome können sich bereits bald nach der Geburt als feine, helle Schuppen zeigen. Später entwickeln sich graue, dicke Schuppen. Ursache der X-chromosomalen Ichthyose ist ein genetisch bedingter Mangel an funktionsfähiger Steroid-Sulfatase. Dieses Enzym ist am Fettstoffwechsel der Epidermis beteiligt.

Neben diesen relativ häufigen Ichthyosen gibt es die Gruppe der autosomal-rezessiven kongenitalen Ichthyosen (ARCI). Sie weisen unterschiedliche genetische Ursachen auf und variieren entsprechend stark in Ausprägungen und Verläufen. Gemeinsam ist ihnen, dass sowohl die ererbte mütterliche als auch die väterliche Genkopie verändert sind (autosomal-rezessiver Erbgang) – aus diesem Grund gehören diese Varianten zu den seltenen bis extrem seltenen Ichthyosen. Die Hautveränderungen sind meist direkt nach der Geburt zu erkennen (kongenital). Manche Neugeborene sind von einer straffen Membran umhüllt, die an geöltes Pergament erinnert (Kollodiummembran) und später einreißt und abschuppt. In der mildesten Form heilt die Kollodiummembran nach einigen Tagen ab, wobei keine oder nur eine sehr leichte Schuppung zurückbleibt (self-healing collodion baby/self-improving congenital ichthyosis). Zu den ARCI gehören aber auch die Lamelläre Ichthyose, bei der sich dunkle, plattenförmige Schuppen ausbilden, und die schwerste Form, die Harlekin-Ichthyose, an der das betroffene Kind bereits im Mutterleib oder kurz nach der Geburt versterben kann. Eine weitere Ichthyose-Unterform sind blasenbildende Ichthyosen. Durch Fehler im Keratin ist die Haut instabil und neigt zur Blasenbildung. Die Haut eines betroffenen Neugeborenen ist stark gerötet; die oberste Hautschicht löst sich großflächig ab. Die Tendenz zur Blasenbil-

dung verringert sich im Laufe des Lebens, während die Verhornung zunimmt. Bei manchen Formen sind nicht nur die Haut, sondern auch weitere Organe beeinträchtigt (syndromale Ichthyosen). Zu diesen gehören beispielsweise das KID-, das Charnarin-Dorfman- und das Refsum-Syndrom. Weitere, ebenfalls sehr seltene Ichthyose-Syndrome, die zusätzlich mit einer ausgeprägten neuronalen Symptomatik und einer teilweise stark verkürzten Lebenserwartung einhergehen, sind Morbus Gaucher/ Typ 2, Multipler Sulfatase-Mangel und das CEDNIK-Syndrom. Zu den syndromalen Ichthyosen gehört auch das Netherton-Syndrom, für das, neben weiteren möglichen Symptomen wie z. B. Entwicklungsrückstand und Kleinwuchs, Haaranomalien charakteristisch sind.

### Zentren für Seltene Erkrankungen

Mit Ausnahme der Ichthyosis vulgaris gehören die Ichthyosen zu den seltenen Erkrankungen. Selten bedeutet, dass jede einzelne dieser höchst unterschiedlichen Erkrankungen weniger als fünf von 10.000 Menschen betrifft. In der Summe betrachtet sind sie jedoch häufig. Gemeinsam ist ihnen, dass die geringen Fallzahlen einzelner Erkrankungen die Forschung an neuartigen Diagnoseverfahren und Therapien erschweren, während die oftmals komplexen und überlappenden Krankheitsbilder eine eindeutige Diagnosestellung verzögern. Darüber hinaus gibt es oftmals nur sehr wenige Experten, die sich auf die Diagnose und Behandlung einer dieser Erkrankungen spezialisiert haben. Wird eine seltene Erkrankung vermutet, können die Zentren für seltene Erkrankungen wie beispielsweise das „Zentrum für Seltene Erkrankungen Göttingen“ (ZSEG) oder das „Zentrum für Seltene Erkrankungen Rostock“ Hilfe bringen. Solche Zentren wurden deutschlandweit an Universitätskliniken konstituiert und unterstützen Patienten und behandelnde Ärzte bei der Suche nach einer eindeutigen Diagnose oder speziellen Therapieangeboten. Des Weiteren besteht eine Zentrenzusammenarbeit auch auf europäischer Ebene, den sogenannten Europäischen Referenznetzwerkzentren zu seltenen Hauterkrankungen (ERNskin), dem Rostock angehört. Darüber hinaus hat die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) ein Forum für seltene Erkrankungen initiiert, um sich diesen besonders in Forschung und Lehre sowie der Krankenversorgung zu widmen.