

Diplomarbeit

**Hereditäre Dermatosen im Kindes- und
Jugendalter**

eingereicht von

Elisabeth Maria Knapp

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie**

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr.med. univ. Siegfried Gallistl

Graz, am 13.11.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 13.11.2023

Elisabeth Maria Knapp eh

DANKSAGUNGEN

Zuerst möchte ich meinem Diplomarbeitsbetreuer, Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr.med. univ. Siegfried Gallistl, danken für seine geduldige Unterstützung und die unkomplizierte Betreuung meiner Diplomarbeit.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Andrea und Johannes sowie meiner Oma Elfriede, die mich während meiner Studienzeit bedingungslos unterstützt und gestärkt haben.

Ich möchte auch meinen Freunden danken, die immer für mich da waren und meine Studienzeit so schön und unvergesslich gemacht haben.

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Diplomarbeit behandelt im Rahmen einer Literaturrecherche eine Vielzahl von hereditären Dermatosen im Kindes- und Jugendalter. Dabei handelt es sich um vererbare Krankheiten, die epidemiologisch selten vorkommen und sich schon im jungen Alter klinisch äußern sowie durch eine große Variabilität bezüglich der Erscheinungsformen und Krankheitsverläufe gekennzeichnet sind.

Behandelt werden die Neurofibromatose Typ 1 und 2, der Tuberöse-Sklerose-Komplex, die Xeroderma Pigmentosum, das Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom, die Kongenitale erythropoetische Porphyrrie und die Erythropoetische Protoporphyrrie, die Epidermolysis bullosa, das Ehlers-Danlos-Syndrom, die Ichthyosis vulgaris, die autosomal-rezessive kongenitale Ichthyose, die Epidermolytische Ichthyose, die Keratosis palmoplantaris diffusa, die Keratosis palmoplantaris transgrediens, die Keratosis palmoplantaris papulosa seu maculosa, die Dyskeratosis follicularis Darier und der Morbus Hailey-Hailey.

Jede dieser genetisch bedingten Dermatosen zeigt spezifische Erbgänge sowie klinische Merkmale. Ziel war ein umfassender Überblick über die Epidemiologie, Ätiologie und Erbgang sowie über die klinische Manifestation dieser Krankheitsbilder. Diagnostische Verfahren werden in Zusammenschau mit der Therapie und Prognose diskutiert. Therapeutisch und prognostisch ist ein großer Unterschied zwischen den einzelnen Entitäten vorhanden. Bei vielen dieser Krankheiten sind die Pathomechanismen auf der genetischen Ebene bzw. auf Proteinebene bereits geklärt. Mit Ausnahme des Tuberösen-Sklerose-Komplexes und der Kongenitalen erythropoetischen Porphyrrie sind die therapeutischen Möglichkeiten derzeit jedoch sehr beschränkt und Gegenstand aktiver Forschung.

ABSTRACT

This thesis is a literature review of various hereditary dermatoses in childhood and adolescence. Epidemiologically, the diseases are rare, manifest themselves clinically at a young age and are characterized by a large variability in their manifestations and clinical courses.

It covers Neurofibromatosis type 1 and 2, Tuberous sclerosis complex, Xeroderma pigmentosum, Hutchinson-Gilford progeria syndrome, Congenital erythropoietic porphyria and Erythropoietic protoporphyria, Epidermolysis bullosa, Ehlers-Danlos syndrome, Ichthyosis vulgaris, Autosomal-recessive congenital ichthyosis, Epidermolytic ichthyosis, Keratosis palmoplantaris diffusa, Keratosis palmoplantaris transgrediens, Keratosis palmoplantaris papulosa seu maculosa, Darier`s disease, and Hailey-Hailey disease.

These hereditary dermatoses show a specific pattern of inheritance and clinical features. The aim was to provide a comprehensive overview of the etiology, inheritance, epidemiology and clinical manifestations. Diagnostic procedures are discussed in context with therapy and prognosis. There is a big difference in treatment and prognosis between the various entities. In many of these disorders, the pathomechanisms at the genetic or protein level have already been identified. However, with the exception of the tuberous sclerosis complex and congenital erythropoietic porphyria, therapeutic options are currently limited and under active research.

INHALTSVERZEICHNIS

Danksagungen	1
Zusammenfassung	2
Abstract	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungen und deren Erklärung	9
Abbildungsverzeichnis	12
Einleitung	13
Material und Methoden	14
Ergebnisse	15
1 Neurofibromatose	15
1.1 Neurofibromatose Typ 1 (NF1)	15
1.1.1 Erbgang, Ätiologie und Epidemiologie	15
1.1.2 Klinische Manifestation	15
1.1.3 Diagnostik	17
1.1.4 Therapie und Prognose	18
1.2 Neurofibromatose Typ 2 (NF2)	19
1.2.1 Erbgang, Ätiologie und Epidemiologie	19
1.2.2 Klinische Manifestation	20
1.2.3 Diagnostik	21
1.2.4 Therapie und Prognose	22
2 Tuberöser-Sklerose-Komplex (TSC)	23
2.1 Erbgang, Ätiologie und Epidemiologie	23
2.2 Klinische Manifestation	24
2.3 Diagnostik	26
2.4 Therapie und Prognose	27
3 Xeroderma pigmentosum (XP)	28

3.1	Erbgang, Ätiologie und Epidemiologie.....	28
3.2	Klinische Manifestation.....	28
3.3	Diagnostik	29
3.4	Therapie und Prognose.....	29
3.4.1	Vermeidung des Sonnenlichts	29
3.4.2	Tumorablation, Dermabrasion und chemische Peelings.....	30
3.4.3	Laser- und photodynamische Therapie (PDT).....	30
3.4.4	Retinoide	30
3.4.5	5-Fluorouracil.....	31
3.4.6	Imiquimod	31
3.4.7	Photolyase.....	31
3.4.8	Interferon alpha.....	31
4	Hutchinson–Gilford-Progerie-Syndrom (HGPS)	32
4.1	Erbgang, Ätiologie und Epidemiologie.....	32
4.2	Klinische Manifestation.....	32
4.3	Diagnostik	33
4.4	Therapie und Prognose.....	33
5	Porphyrien.....	34
5.1	Kongenitale erythropoetische Porphyrrie (CEP).....	34
5.1.1	Erbgang, Ätiologie und Epidemiologie	34
5.1.2	Klinische Manifestation	35
5.1.3	Diagnostik.....	37
5.1.4	Therapie und Prognose	38
5.2	Erythropoetische Protoporphyrrie (EPP)	40
5.2.1	Erbgang, Ätiologie und Epidemiologie	40
5.2.2	Klinische Manifestation	40
5.2.3	Diagnostik.....	42
5.2.4	Therapie und Prognose	42
6	Epidermolysis bullosa (EB)	44
6.1	Erbgang, Ätiologie und Epidemiologie.....	44

6.2	Klinische Manifestation.....	45
6.2.1	Beteiligung der Haut und Schleimhäute.....	45
6.2.2	Extrakutane Beteiligung.....	47
6.3	Diagnostik	47
6.3.1	Neugeborene mit Hautbrüchigkeit	47
6.3.2	Pädiatrische und erwachsene Patient*innen mit Hautbrüchigkeit.....	48
6.3.3	Trägertests	48
6.3.4	Pränatale Diagnose	48
6.4	Therapie und Prognose.....	48
7	Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS)	49
7.1	Erbgang, Ätiologie und Epidemiologie.....	49
7.2	Klinische Manifestation.....	49
7.2.1	Pränatale Befunde	50
7.2.2	Integumentsystem	50
7.2.3	Skelettsystem	51
7.2.4	Neuromuskuläres System.....	52
7.2.5	Kardiovaskuläres System	53
7.2.6	Okulares System	53
7.2.7	Orokraniofaziale Beteiligung.....	53
7.3	Diagnostik	53
7.4	Therapie und Prognose.....	54
8	Hereditäre Ichthyosen	54
8.1	Erbgang, Ätiologie und Epidemiologie.....	54
8.1.1	Ichthyosis vulgaris	54
8.1.2	Autosomal-rezessive kongenitale Ichthyose (ARCI).....	54
8.1.3	Epidermolytische Ichthyose	55
8.2	Klinische Manifestation.....	55
8.2.1	Ichthyosis vulgaris	55
8.2.2	Autosomal-rezessive kongenitale Ichthyose (ARCI).....	56
8.2.3	Epidermolytische Ichthyose	56

8.3	Diagnostik	57
8.3.1	Klinische Anzeichen und Symptome.....	57
8.3.2	Mikroskopie und ultrastrukturelle Analyse	57
8.3.3	Genetische Tests.....	57
8.4	Therapie und Prognose.....	58
8.4.1	Emollientien und andere topische Behandlungen.....	58
8.4.2	Systemische Wirkstoffe	58
8.4.3	Andere therapeutische Aspekte.....	59
9	Hereditäre Palmoplantarkeratosen (PPK)	59
9.1	Erbgang, Ätiologie und Epidemiologie.....	59
9.1.1	Keratosis palmoplantis diffusa (Vörner-Unna-Thost).....	59
9.1.2	Keratosis palmoplantis transgrediens (Mal de Meleda).....	59
9.1.3	Keratosis palmoplantis papulosa seu maculosa (Buschke-Fischer) 60	
9.2	Klinische Manifestation.....	60
9.2.1	Keratosis palmoplantis diffusa (Vörner-Unna-Thost).....	60
9.2.2	Keratosis palmoplantis transgrediens (Mal de Meleda).....	60
9.2.3	Keratosis palmoplantis papulosa seu maculosa (Buschke-Fischer) 61	
9.3	Diagnostik	62
9.4	Therapie und Prognose.....	62
10	Follikularkeratosen - Dyskeratosis follicularis Darier	62
10.1	Erbgang, Ätiologie und Epidemiologie.....	62
10.2	Klinische Manifestation.....	63
10.3	Diagnostik	64
10.4	Therapie und Prognose.....	64
11	Morbus Hailey-Hailey	65
11.1	Erbgang, Ätiologie und Epidemiologie.....	65
11.2	Klinische Manifestation.....	65
11.3	Diagnostik	66

11.4 Therapie und Prognose.....	66
Diskussion	68
Literaturverzeichnis	69

ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizitstörungen
ALA	Aminolävulinsäure
ALAS	Aminolävulinsäure-Synthase
ARCI	Autosomal-rezessive kongenitale Ichthyose
ASD	Autismusspektrumstörungen
cEDS	Klassisches Ehlers-Danlos-Syndrom
CEP	Kongenitale erythropoetische Porphyrie
CIE	Kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie
DEB	Dystrophe Epidermolysis Bullosa
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EB	Epidermolysis Bullosa
EBS	Epidermolysis Bullosa simplex
EDS	Ehlers-Danlos-Syndrom
EEP	Erythropoetische Protoporphyrurie
ePP	Erythrozyten-Protoporphyrins
FECH	Ferrocholestase-Gen
HAV	Hepatitis-A-Virus
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
hEDS	Hypermobiles Ehlers-Danlos-Syndrom
HGPS	Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom
IFM	Immunfluoreszenz-Mapping
INR	International Normalized Ratio

JEB	Junktionale Epidermolysis Bullosa
KEB	Kindler'sche Epidermolysis Bullosa
LI	Lamelläre Ichthyose
MEK	Mitogen-activated Protein Kinase Kinase
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	mechanistic target of rapamycin
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NF2	Neurofibromatose Typ 2
PDT	Photodynamische Therapie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPIX	Protoporphyrin IX
PPK	Hereditäre Palmoplantarkeratosen
rapTOR	TOR regulation-related protein
RAS	Rat Sarcoma
RNA	Ribonukleinsäure
SWN	Schwannomatose
TEM	Transmissionselektronenmikroskopie
TNX	Tenascin X
TSC	Tuberöser-Sklerose-Komplex
UROS	Uroporphyrinogen Synthase
UV	Ultraviolette-Strahlung
vEDS	Vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom
XP	Xeroderma pigmentosum
ZnPP	zinkgebundenes Protoporphyrin

ZNS

Zentrales Nervensystem

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 Kutane Neurofibrome (4)	16
Abbildung 2 Lisch Knötchen (5).....	17
Abbildung 3 Verschiedene Morbiditäten im Zusammenhang mit Neurofibromatose Typ 2 (8).....	21
Abbildung 4 Die klinischen Merkmale von TSC (13).....	25
Abbildung 5 Gesichtsangiofibrome bei TSC (14).....	25
Abbildung 6 Hautmanifestation des Tuberösen-Sklerose-Komplex - von oben nach unten: Hypopigmentierte Maculae, Chagrin Fleck, periunguale Fibrome (15)	26
Abbildung 7 Hautmanifestation der XP (18).....	29
Abbildung 8 Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom (23)	33
Abbildung 9 Hautmanifestation der CEP (28)	36
Abbildung 10 Erythrodontie bei CEP (29)	37
Abbildung 11 Akute photosensitive Reaktion eines Patienten/einer Patientin (32)	41
Abbildung 12 Epidermolysis bullosa simplex an den Händen (35)	46
Abbildung 13 Verstümmelung der Extremitäten bei Epidemolysis bullosa (36)..	46
Abbildung 14 Dystrophe Epidermolysis Bullosa (37)	47
Abbildung 15 A: Hyperelastische Haut, B: Hypermobiler Finger (42)	51
Abbildung 16 Zigarettenpapiernarbe (43)	51
Abbildung 17 Beighton-Score bei Ehlers-Danlos-Syndrom (45).....	52
Abbildung 18 Harlequin-Ichthyose (48)	55
Abbildung 19 Ichthyosis vulgaris an den Schienbeinen und Fußrücken (50)	56
Abbildung 20 kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie (51).....	56
Abbildung 21 Hyperkeratose bei epidermolytischer Ichthyose (52)	57
Abbildung 22 Keratosis palmoplantaris diffusa (57).....	60
Abbildung 23 Plantare Keratosis (59)	61
Abbildung 24 Hyperkeratotische und hyperpigmentierte Papeln mit zosteriformen Muster (62)	63
Abbildung 25 Missgebildete, schwache Nägel mit V-förmigen Ablösungen (63)	64
Abbildung 26 Hailey-Hailey-Krankheit in der Achselhöhle (66).....	66

EINLEITUNG

Die Haut des Menschen besteht aus verschiedenen Zelltypen, die spezifische Moleküle exprimieren und unterschiedliche Eigenschaften besitzen. Diese erleichtern die komplexen Wechselwirkungen und die interzelluläre Kommunikation, was für die Aufrechterhaltung der strukturellen Integrität der Haut unerlässlich ist. Nur eine einzige Mutation in einem dieser Moleküle kann die Organisation und Funktion dieser essenziellen Netzwerke stören und zu auffälligen Phänotypen führen. Durch das Humangenomprojekt, Next-Generation-Sequencing und vieler anderer Methoden wurden in den letzten Jahrzehnten die Grundlagen vieler monogener Hautkrankheiten aufgeklärt (1).

MATERIAL UND METHODEN

Die vorliegende Diplomarbeit ist eine Übersichtsarbeit über das Thema „Hereditäre Dermatosen im Kindes- und Jugendalter“. Als Grundlage dient eine reine Literaturrecherche, in deren Rahmen vorwiegend medizinische Datenbanken wie „PubMed“ und „Google Scholar“ als auch „UpToDate“ für den Informationsgewinnung herangezogen wurden. Wegen des großen Umfangs an Daten wurde darauf geachtet, hauptsächlich rezente Studien zu benutzen, um einen aktuellen Überblick zu gestalten.

ERGEBNISSE

1 NEUROFIBROMATOSE

Neurofibromatosen sind ein Spektrum von genetischen Erkrankungen, die durch gutartige neurokutane Neoplasien gekennzeichnet sind. Zu den häufigsten Varianten dieser Krankheit zählen die Neurofibromatose Typ 1 (NF1) mit bis zu 96% der Fälle und die Neurofibromatose Typ 2 (NF2), welche bei 3% der Patient*innen auftritt. Die Schwannomatose (SWN) gehört ebenfalls dazu. Sie überschneidet sich diagnostisch mit der NF2, ihr Auftreten ist jedoch seltener und schlechter untersucht. Obwohl all diese Entitäten über ein autosomal-dominantes Muster vererbt werden, besitzen sie unterschiedliche genetische Ursprünge (2). In den folgenden Kapiteln werden die NF1 und die NF2 näher beleuchtet.

1.1 NEUROFIBROMATOSE TYP 1 (NF1)

1.1.1 Erbgang, Ätiologie und Epidemiologie

Die Neurofibromatose Typ 1, auch Morbus Recklinghausen genannt, ist eine autosomal-dominant vererbte Krankheit. Ursache ist eine Mutation des NF1-Gens auf dem Chromosom 17. Die zugrunde liegenden Mutationen können sich sehr unterschiedlich präsentieren, wie zum Beispiel als Punktmutationen, Inversionen, Deletionen sowie Translokationen. Etwa die Hälfte aller ursächlichen Mutationen treten de-novo auf. Das veränderte Gen hätte die Aufgabe das Tumorsuppressorgen Neurofibromin zu codieren (2). Normalerweise reguliert dieses das Zellwachstum, indem es das Proto-Onkogen RAS in seiner inaktiven Form stabilisiert. Die Prävalenz der Neurofibromatose Typ 1 liegt bei ungefähr 1:3.000 Lebendgeburten, unabhängig vom Geschlecht oder ethischem Hintergrund (3).

1.1.2 Klinische Manifestation

1.1.2.1 Tumore

Ein Neurofibrominmangel ist mit Tumoren an unterschiedlichen Körperstellen assoziiert. Patient*innen, die unter dieser Krankheit leiden, haben ein 60% höheres Risiko an Tumoren zu erkranken als die Allgemeinbevölkerung (2).

Die meisten Patient*innen leiden unter kutanen Neurofibromen. Diese erscheinen in der Regel erstmals im Jugendalter und vermehren sich im Erwachsenenalter. 30–50% der Betroffenen haben subkutane und plexiforme Neurofibrome, wobei letztere bereits im Embryo vorhanden sind. Sie sind zunächst gutartig, wachsen retikulär und verdrängen normales Gewebe. In etwa 8–13% der Patient*innen degenerieren die plexiformen Neurofibrome zu malignen peripheren Nervenscheidentumoren. Diese neigen zur frühen Metastasierung und sind die Hauptursache für eine geringere Lebenserwartung (3).

Pädiatrische Patient*innen haben ein höheres Risiko für die Entwicklung hämatopoetischer Malignome, wie die akute oder chronische Leukämie und verschiedene Arten von Lymphomen. Die Patient*innen können auch endokrine Tumore, wie beispielsweise Phäochromozytome und multiple gastrointestinale Stromatumore, entwickeln (2).



Abbildung 1 Kutane Neurofibrome (4)

1.1.2.2 Zentrales Nervensystem

Das Risiko zur Entwicklung niedriggradiger sowie hochgradiger Gliome ist auch erhöht. Der häufigste Typ ist das pilozytische Astrozytom des Sehnervs, welches bei 15% der Patient*innen auftritt und bei der Hälfte der Patient*innen asymptomatisch verläuft. Am zweithäufigsten betroffen ist der Hirnstamm. Essenziell für die Betreuung von Patient*innen mit niedriggradigen Gliomen ist die Überwachung des Krankheitsverlaufs. In der frühen Kindheit können Gliome des Sehnervs deutlich wachsen und bleiben dann häufig ab einem Alter von 7 Jahren stabil. Das Lebenszeitrisiko an einem hochgradigen Gliom zu erkranken ist um mehr als das fünffache erhöht (3).

Bei 60% der Kinder mit NF1 können Focal Areas of T2-Signal Intensity in den zerebralen MRT-Untersuchungen beobachtet werden, wobei die klinische Bedeutung unklar ist. Die betroffenen Kinder haben im Durchschnitt eine etwas

verringerte Intelligenz und 60–81% weisen spezifische partielle Leistungsdefizite wie beispielsweise Legasthenie, Dyskalkulie sowie Aufmerksamkeitsdefizitstörungen (ADHS) auf. Etwa 11 % haben Autismus-Spektrum-Störungen (ASD), was im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine deutlich höhere Prävalenz ist. Aufgrund eines Selektionsbias können diese Häufigkeitsangaben jedoch nicht als repräsentativ für die Gesamtheit der Kinder mit NF1 angesehen werden (3).

1.1.2.3 Pigmentanomalien

Café-au-lait-Flecken sind oft die erste klinische Manifestation. 99% der NF1-Patient*innen haben bis zum abgeschlossenen ersten Lebensjahr mindestens 6 derartige Flecken mit einem Durchmesser von mindestens 5 mm. Bei 40% der Kleinkinder mit NF1 und bei 90% der Patient*innen im Alter von 7 Jahren treten Achsel- und Leisten-Sommersprossen als ein weiteres wichtiges Zeichen auf. Kleine, melanozytäre Irishamartome, sogenannte Lisch-Knötchen, kann man bei 93% der Erwachsenen mit NF1 finden (3).

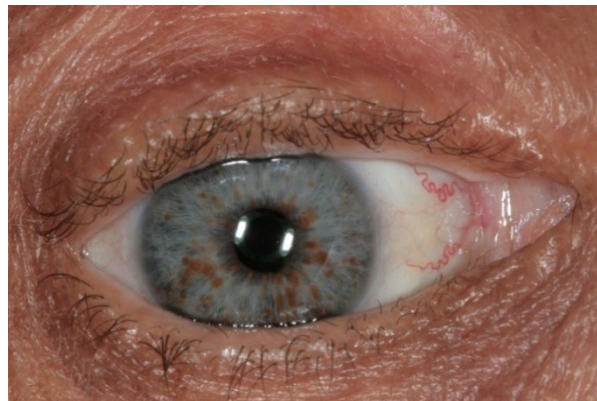


Abbildung 2 Lisch Knötchen (5)

1.1.2.4 Muskuloskelettale Manifestationen

Typische Skelettanomalien sind Keilbeindysplasie, Skoliose sowie angeborene Tibiadysplasie und Osteopenie. Das Frakturrisiko bei Kindern mit NF1 ist um das 2,4-fache, bei Erwachsenen über 41 Jahren um das 5,2-fache erhöht, was mit einem deutlich erniedrigtem Vitamin-D3-Spiegel korreliert (3).

1.1.3 Diagnostik

Eine Diagnose kann mit klinischen Merkmalen mit den Kriterien des „National Institutes of Health“ gestellt werden. Dabei müssen mindestens zwei der folgenden Merkmale beobachtet werden (3):

- mindestens 6 Café-au-lait Flecken (über 5mm vor der Pubertät, über 15 mm nach der Pubertät)
- mindestens 2 Neurofibrome oder mindestens 1 plexiformes Neurofibrom
- Axilläre oder inguinale Sommersprossen
- mindestens 2 Lisch-Knoten
- Optische Gliome
- Typische knöcherne Veränderungen wie Dysplasie des Keilbeins, Ausdünnung der Kortikalis in langen Knochen (mit oder ohne Pseudoarthrose)
- Verwandte ersten Grades mit NF1

In 70% der Fälle wird die Diagnose im 1. Lebensjahr gestellt, in 97% der Fälle bis zum 8. Geburtstag und ab einem Alter von 20 Jahren erfüllen alle Patient*innen deutliche, charakteristische Merkmale (3).

Zur Bestätigung der Diagnose können auch Gentests mittels Next Generation Sequencing durchgeführt werden, wobei ein negatives Ergebnis die Diagnose nicht vollständig ausschließt, da auch Mosaizismus für eine pathogene Variante stehen kann. NF1 ist bekannt für beträchtliche inter- und intrafamiliäre Variationen, die man selbst bei Patient*innen mit derselben Keimbahnmutation im Phänotyp beobachten kann. Zur Genotypisierung des Fetus kann eine Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie durchgeführt werden (6).

1.1.4 Therapie und Prognose

Eine kausale Behandlung von NF1 ist derzeit nicht verfügbar. Wichtig für das Management sind eine frühzeitige Diagnose, eine symptomorientierte Behandlung sowie eine genetische Beratung (3).

Entwicklungsverzögerungen und kognitive Defizite sollten frühzeitig erkannt und mit einer geeigneten sonderpädagogischen Förderung betreut werden. ADHS kann sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter mit Stimulanzien (Methylphenidat) behandelt werden. Kutane Neurofibrome können aus ästhetischen oder medizinischen Gründen, wie Schmerzen oder Entzündungen, chirurgisch entfernt werden (3).

Plexiforme Neurofibrome werden vor der chirurgischen Behandlung mit einem MRT und PET-CT risikostratifiziert, da regressive Veränderungen des Tumors, Veränderungen der Glukoseverwertung und Wachstumsbeschleunigungen auf eine maligne Transformation hinweisen können. Bei malignen Tumoren der peripheren Nervenscheide bietet nur die vollständige chirurgische Resektion eine Heilungschance. Die 5-Jahres-Überlebensrate mit Chemotherapie liegt dabei unter 20% (3).

Zum Nachweis eines symptomatischen Sehnervenglioms werden jährlich augenärztliche Untersuchungen durchgeführt. Diese sind sensitiver als bildgebende Untersuchungen. Bei eingeschränkter Sehschärfe ist eine Chemotherapie zum Beispiel mit Carboplatin und Vincristin indiziert. Eine Off-Label-Behandlung mit MEK-Inhibitoren kann bei inoperablen plexiformen Neurofibromen induziert sein. Das MEK-Molekül spielt eine Rolle im nachgeschalteten RAS-Signalweg und beeinflusst somit die Zellproliferation in NF1-assoziierten Tumoren (3).

Im Vergleich zur Allgemeinpopulation ist die Lebenserwartung der NF1-Patient*innen um 15 Jahre geringer (6).

1.2 NEUROFIBROMATOSE TYP 2 (NF2)

1.2.1 Erbgang, Ätiologie und Epidemiologie

Die Neurofibromatose Typ 2 ist ein autosomal-dominant vererbtes Tumordispositionssyndrom. Die Prävalenz liegt bei etwa 1:33.000 Geburten, wobei die Hälfte aller Fälle durch De-novo-Mutationen entsteht (3).

Klinisch lassen sich die Patient*innen in drei Gruppen einteilen. Zu diesen zählt einerseits der Gardner-Typ NF2 mit bilateralen Vestibularisschwannomen im Erwachsenenalter, die oft als einziges Merkmal auftreten. Das Durchschnittsalter liegt zwischen 22 und 27 Jahren (7).

Weiters gibt es den Wishart-Typ NF2 mit multiplen, schnell fortschreitenden ZNS-Tumoren, die nicht zu den Vestibularisschwannomen gehören und in der Regel Jahre vor diesen auftreten. Diese Gruppe neigt zu einer stärkeren Beteiligung der Haut und der Augen (7).

Zur letzten Gruppe gehört die kongenitale NF2, welche ebenfalls mit bilateralen Vestibularisschwannomen assoziiert ist. Diese werden aber bereits in den ersten Lebenstagen oder -monaten entdeckt, bleiben ein bis zwei Jahrzehnte lang stabil und asymptomatisch und können dann plötzlich fortschreiten. Diese Form kann mit NF2-Plaques an atypischen Stellen wie beispielsweise im Gesicht, an den Händen und an den Füßen einhergehen sowie mit anderen ZNS-Tumoren auftreten (7).

Ursächlich ist das NF2-Gen am Chromosom 22. Es transkribiert ein Tumorsuppressorprotein namens Merlin, was auch Schwannomin genannt wird. Merlin moduliert die Signalwege PI3kinase/Akt, Raf/MEK/ERK und mTOR. Mutationen dieser Gene sind häufig trunkierend und führen zu schweren Formen von NF2. Einzelne und multiple Exon-Deletionen sind häufig. Diese bewirken einen Verlust von Merlin, was ein ungehindertes Zellwachstum auslöst (2).

1.2.2 Klinische Manifestation

Die Patient*innen leiden oft unter Hörverlust, Gleichgewichtsstörungen, Muskelschwund und fleischfarbenen Hautlappen. Einige entwickeln eine Mononeuropathie des Gesichtsnervs. Katarakte, Meningeome des Sehnervs und retinale Hamartome können zur Sehbehinderung führen. Etwa 70% der Betroffenen haben kutane Manifestationen, wobei nur 10% mehr als 10 Hauttumore vorweisen. Plaque-ähnliche Läsionen können stärker pigmentiert und behaart sein als die umgebende Haut. Entlang der peripheren Nerven befinden sich subkutane Knötchen. Gelegentlich werden auch intrakutane Schwannome beobachtet, welche denen der Patient*innen mit NF1 ähneln (6).

1.2.2.1 Schwannome

In 90-95% der Patient*innen treten bilaterale Schwannome des Nervus vestibularis auf. Sie ähneln histologisch sporadischen Vestibularisschwannomen, haben aber häufig ein multifokales Wachstum. 24-51% der Patient*innen weisen Schwannome anderer Hirnnerven auf. Tumore der Hirnnerven gehen mit Stimmbandlähmung (35%) und Dysphagie (50%) einher und beeinträchtigen dadurch deutlich die Lebensqualität. In 70% der Fälle treten Schwannome peripherer Nerven, vor allem paraspinal und subkutan, auf. Im Gegensatz zur

Schwannomatose äußern sie sich mit sensorischen oder motorischen Störungen statt mit Schmerzen. Die Schwannome in NF2 sind selten maligne (3).

1.2.2.2 Meningeome

Ungefähr 50% der Patient*innen haben Meningeome, was mit einer hohen Morbidität verbunden ist. Durch eine hohe Meningeomlast kann ein malresorptiver Hydrozephalus entstehen (3).

1.2.2.3 Ependymome

Nahezu alle intramedullären Tumore bei Patient*innen sind Ependymome. Diese treten bei 33–53% auf. 85% davon sind in der Halswirbelsäule lokalisiert (3).

1.2.2.4 Periphere Neuropathie

Eine periphere Neuropathie entsteht in 47% der Fälle durch nicht komprimierende Mikroläsionen. Auch Merlin-Verluste in peripheren Axonen spielen eine Rolle (3).

1.2.2.5 Okuläre Komplikationen

Bei 80% der Patient*innen treten subkapsuläre Katarakte auf. Als weitere Augenkomplikationen sind epiretinale Membranen, retinale Hamartome, Sehnervengliome und -meningeome und intraokulare Schwannome zu nennen. Eine Fazialisparese erhöht das Ulzerationsrisiko der Hornhaut (3).

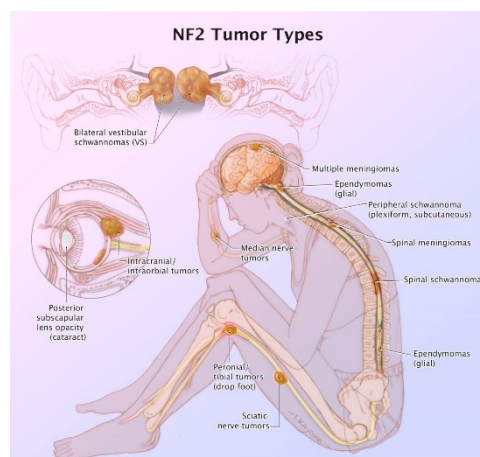


Abbildung 3 Verschiedene Morbiditäten im Zusammenhang mit Neurofibromatose Typ 2 (8)

1.2.3 Diagnostik

Als Grundlage dienen die Kriterien des „National Institutes of Health“. Darauf aufbauend gibt es eine Reihe diagnostischer Standards. Es wird zwischen eindeutigen und möglichen Kriterien unterschieden (3).

Zu den eindeutigen diagnostischen Kriterien zählen Patient*innen mit bilateralen Vestibularisschwannomen und Patient*innen, die einen Verwandten ersten Grades mit NF2 haben, ein einseitiges Vestibularisschwannom aufweisen und unter 30 Jahre alt sind. Auch Patient*innen, welche zwei der folgenden Veränderungen aufweisen, zählen dazu: Meningeom, Gliom, Schwannom, juvenile hintere Linsentrübung oder juveniler kortikaler Katarakt (3).

Mögliche oder wahrscheinliche Kriterien werden von Patient*innen erfüllt mit einem einseitigen Vestibularisschwannom, die unter 30 Jahre alt sind und mindestens eine der folgenden Veränderungen vorweisen: Meningeom, Gliom, Schwannom, juvenile hintere Linsentrübung oder juveniler kortikaler Katarakt. Zu dieser Gruppe gehören ebenfalls Patient*innen mit mehr als 2 Meningeomen und Vestibularisschwannomen, die unter 30 Jahre alt sind oder eine der folgenden Veränderungen haben: Gliom, Schwannom, juvenile hintere Linsentrübung oder juveniler kortikaler Katarakt (3).

1.2.4 Therapie und Prognose

1.2.4.1 Schwannome

Das Hauptziel der Behandlung des bilateralen Vestibularisschwannoms ist die Verhinderung eines drohenden Funktionsverlusts, insbesondere des Hörsinns. Bei ausreichendem Restgehör nach der Operation kann die auditive Rehabilitation zuerst mit einem konventionellen Hörgerät, später dann mit einem Cochlea-Implantat oder einem auditorischen Hirnstammimplantat durchgeführt werden (3). Eine wichtige Therapieoption ist die Off-Label-Behandlung mit dem Hemmer des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors. Nach retrospektiven Studien mit Nachbeobachtungsintervallen von 1–3 Jahren erzielt man bei 57% der Patient*innen mittelfristig eine Hörverbesserung und bei 55% der Patient*innen eine Tumorschrumpfung. Mögliche unerwünschte Nebenwirkungen sind Bluthochdruck und Proteinurie (3).

Die Resektion ist die Behandlung der Wahl bei peripheren Schwannomen (3).

1.2.4.2 Meningeome

Konvexitätsmeningeome können im Allgemeinen komplikationslos vollständig reseziert werden. Das ist aber nur indiziert, wenn das weitere Wachstum die neurologische Funktion oder die zerebrale Perfusion gefährden würde. Die

postoperative Morbidität ist bei Meningeomen der Schädelbasis deutlich höher als bei anderer Lokalisation. Die progressionsfreie 5-Jahres-Überlebensrate nach stereotaktischer Radiochirurgie des Meningeoms liegt bei etwa 86%. Bei der Behandlung von parasagittalen Meningeomen und petroclivalen Tumoren mit Ausdehnung in den Sinus cavernosus ist eine kombinierte mikro- und radiochirurgische Strategie möglich (3).

1.2.4.3 Spinale Tumore

Bei Kompression des Rückenmarks oder Symptomen ist eine Resektion der spinalen Schwannome und Meningeome indiziert (3).

1.2.4.4 Ependymome

Beim Fortschreiten von Ependymomen sollten diese mikrochirurgisch entfernt werden. Alternativ kann mit Bevacizumab behandelt werden (3).

Die Mortalität der Erkrankung ist in den letzten Jahren stetig zurück gegangen. Grund dafür sind die Früherkennung, die Behandlung in multidisziplinären Zentren und innovative Therapien, welche auf den Erhalt der neurologischen Funktion abzielen. In den Industrieländern beträgt die mittlere Lebenserwartung von Personen mit NF2 über 60 Jahre (3). Negativ prognostische Faktoren sind ein früher Krankheitsbeginn, eine höhere Anzahl an Meningeomen und das Vorhandensein einer trunkierenden Mutation (2).

2 TUBERÖSER-SKLEROSE-KOMPLEX (TSC)

2.1 ERBGANG, ÄTIOLOGIE UND EPIDEMIOLOGIE

Der Tuberöse-Sklerose-Komplex (TSC) ist ein seltenes autosomal-dominantes Multisystem-Syndrom, das sich durch die Bildung von Hamartomen in mehreren Organen des Körpers wie Haut, Nieren, Gehirn und Herz auszeichnet. Die phänotypischen Manifestationen sind sehr variabel und können unterschiedlich schwer ausgeprägt sein (9).

TSC entsteht durch Mutationen in den Tumorsuppressorgenen TSC-1, welches für das Hamartin-Protein auf dem langen Arm von Chromosom 9 (9q34) kodiert, oder TSC-2, welches für das Tuberin-Protein auf dem kurzen Arm von Chromosom 16

(16p13) kodiert (9). Dies führt zu einer Überaktivierung des mTOR-Signalwegs mit einer erhöhten Zellproliferation (10).

Die Prävalenz liegt bei 1:7.000 bis 1:20.000 (11).

2.2 KLINISCHE MANIFESTATION

80-90% der Patient*innen leiden an einer Epilepsie. Diese beginnt im Säuglingsalter und manifestiert sich als infantile Krämpfe. Subependymale Knoten treten bei etwa 80–90% der Patient*innen mit TSC auf und subependymale Riesenzell-Astrozytome bei 10–15% (12).

Ungefähr 90% der Patient*innen sind von TSC-assoziierten neuropsychiatrischen Störungen betroffen. Dazu zählen ASD, ADHS, Angstzustände und Depressionen, spezifische Lernbehinderungen sowie geistige Behinderungen (12).

Die häufigste Morphologie von TSC in der Lunge ist die Lymphangioliomyomatose. Diese fortschreitende Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine zystische Lungenzerstörung mit diffuser pulmonaler Infiltration glattmuskelartiger Zellen. Bis zu 80% der weiblichen Patientinnen sind dabei symptomlos, bei 5-10% der weiblichen und männlichen Patient*innen treten Kurzatmigkeit, Müdigkeit, Brustschmerzen oder sogar Atemstillstand auf. In 40–60% der Fälle kommen multifokale mikronoduläre Pneumozytenhyperplasien vor, welche selten zu einer symptomatischen Erkrankung fortschreiten (12).

90% der intrauterinen Föten entwickeln ein kardiales Rhabdomyom, welches häufig spontan in der frühen Kindheit abheilt. Vor allem bei Mädchen kann dieses in der Adoleszenz wieder nachwachsen, beziehungsweise de-novo auftreten (12).

Bei erwachsenen Patient*innen kommen einfache multiple Zysten zu 35% und Angiomyolipome zu 67% vor. Zu den schwerwiegenderen renalen Manifestationen zählen die polyzystische Nierenerkrankung (5%) und das Nierenzellkarzinom (2-3%) (12).

Fast alle Patient*innen entwickeln Hautläsionen zu denen Gesichtsangiofibrome (75%), fibröse zephale Plaques (25%), unguale Fibrome (20–80%), fokale Hypopigmentierung (90%) und Chagrinflecken (über 50%) gehören (12).

Bei 40–50% der Patient*innen wurden retinale astrozytische Hamartome entdeckt. Orale Manifestationen sind gingivale Fibrome (20-50%) und Zahnschmelzgrübchen (90%) (12).

Häufige Todesursachen des TSC sind Komplikationen wie Status epilepticus, Gehirntumore, Bronchopneumonien, Nierenkomplikationen, pulmonale Lymphangioliomyomatose, sowie die durch kardiale Rhabdomyome ausgelöste neonatale Herzinsuffizienz (12).

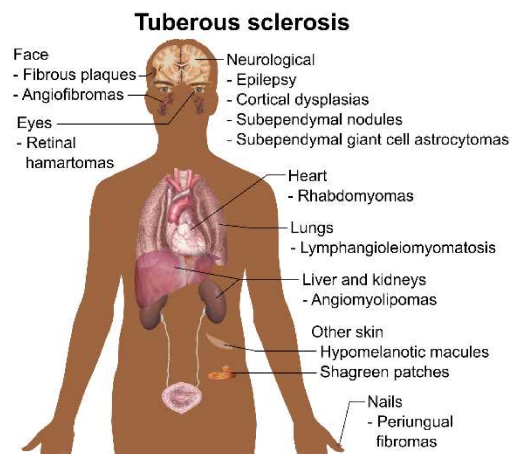


Abbildung 4 Die klinischen Merkmale von TSC (13)



Abbildung 5 Gesichtsangiofibrome bei TSC (14)



Abbildung 6 Hautmanifestation des Tuberösen-Sklerose-Komplex - von oben nach unten: Hypopigmentierte Maculae, Chagrin Fleck, periunguale Fibrome (15)

2.3 DIAGNOSTIK

Bei der zweiten „International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference“ wurden die klinischen Diagnosekriterien für TSC festgelegt und in Haupt- und Nebenmerkmale eingeteilt. Für eine definitive Diagnose müssen mindestens zwei Hauptmerkmale oder ein Hauptmerkmal und mindestens zwei Nebenmerkmale erfüllt werden. Für die genetisch diagnostischen Kriterien muss ein Nachweis einer pathogenen Mutation in TSC-1 oder TSC-2 in normalem Gewebe erfolgen (9).

Zu den Hauptmerkmalen zählen folgende (9):

- Mindestens 3 hypomelanotische Maculae mit einem Mindestdurchmesser von 5 mm
- Mindestens 3 Angiofibrome oder fibröse zephalische Plaques
- Mindestens 2 unguale Fibrome
- Multiple Netzhauthamartome
- Kortikale Dysplasien einschließlich Tubera und radialen Migrationslinien der weißen Substanz des Gehirns
- Subependymale Knoten
- Subependymale Riesenzell-Astrozytome
- Herz-Rhabdomyome
- Chagrinfleck

- Mindestens 2 Angiomyolipome
- Lymphangioleiomyomatose

Die Nebenmerkmale sind (9):

- Konfetti Hautläsionen
- Über 3 Zahnschmelzgrübchen
- Mindestens 2 intraorale Fibrome
- Mehrere Nierenzysten
- Retinaler achromischer Fleck
- Nicht-renale Hamartome

Für diese Manifestationen sind verschiedenen Altersstufen typisch. Demnach können kardiale Rhabdomyome und kortikale Knoten in der pränatalen Periode auftreten, subependymale Riesenzell-Astrozytome und intrakranielle subependymale Knoten in der Kindheit bis zum Jugendalter und renale Angiomyolipome von der Kindheit bis zum Erwachsenenalter (9).

2.4 THERAPIE UND PROGNOSE

Früher wurden die Patient*innen symptomatisch behandelt. Durch die Erkenntnis, dass die Hyperaktivierung des mTOR-Signalwegs entscheidend bei der multisystemischen Beteiligung von TSC ist, wurden mTOR-Inhibitoren für die Behandlung von TSC untersucht und zeigten ein großes Potential in der Behandlung. Zusätzlich zu ihrer eigentlichen Anwendung, der Behandlung von renalen Angiomyolipomen und subependymalen Riesenzell-Astrozytomen, wirken sie auch mildernd auf andere TSC-bedingte Manifestationen wie Epilepsie und Hautläsionen (12).

Zu den für die TSC-Behandlung anerkannten mTOR-Inhibitoren zählen zurzeit Sirolimus und Everolimus. Beide binden an mTORC1 und hemmen dieses, was wiederum zur allosterischen Dissoziation des Cofaktors rapTOR führt, der wichtig für die mTORC1-Aktivität ist. Im Gegensatz zu Sirolimus zeigt Everolimus aber eine bessere Resorption, eine höhere orale Bioverfügbarkeit, ein schnelleres Erreichen der Steady-State-Blutkonzentration nach der Verabreichung und eine schnellere Elimination nach dem Absetzen (12).

Die Prognose hängt von der Schwere der Symptome ab (12).

3 XERODERMA PIGMENTOSUM (XP)

3.1 ERBGANG, ÄTIOLOGIE UND EPIDEMIOLOGIE

Xeroderma pigmentosum (XP) ist eine seltene, autosomal-rezessive Erbkrankheit mit 100-prozentiger Penetranz. Sie ist gekennzeichnet durch einen enzymatischen Defekt im DNA-Reparaturweg, auch bekannt als Nukleotid-Exzisionsreparatur (16). Die Prävalenz der Krankheit schwankt je nach geografischer Lage. Da das Auftreten der XP stark mit der Blutsverwandtschaft zusammenhängt, kommt XP häufiger in Gebieten mit hohen Blutverwandtschaftsraten vor, wie im Nahen Osten mit einer Prävalenz von 15-20:1.000.000. In den USA liegt die Prävalenz bei 1:1.000.000 und in Europa bei 2,3:1.000.000 (17).

Bei der Xeroderma pigmentosum sind sieben verschiedene Gene beteiligt, die eine mangelhafte Exzisionsreparatur von durch UV-Strahlung induzierten DNA-Schäden aufweisen. Für die Erkennung von DNA-Störungen sind die Gene XPA, XPC und XPE von großer Bedeutung. XPB und XPD vermitteln eine lokale Strangentwindung. XPF und XPG spezifizieren strukturspezifische Endonukleasen, die eine Stranginzision auf beiden Seiten des Schadens durchführen. Bei einer milderer Variante von XP kann neu synthetisierte DNA nach UV-Bestrahlung nicht umgewandelt werden (17).

3.2 KLINISCHE MANIFESTATION

Die Betroffenen weisen häufig typische klinische Anzeichen auf. Dazu zählen eine extreme Empfindlichkeit gegenüber UV-Exposition mit daraus resultierenden schmerzhaften Sonnenbränden, fortschreitende sommersprossenartige Pigmentstörungen, Hauttrockenheit, unterschiedlich starke Hautschädigungen, frühzeitige Lichtalterung und ein erhöhtes Risiko an bösartigen Tumoren im Gesichts-, Kopf- und Halsbereich zu erkranken. Außerdem kann es zu einer fortschreitenden neurologischen und ophthalmologischen Degeneration kommen. Das Risiko für das Auftreten von nicht-melanozytärem Hautkrebs ist um das 10.000-fache, das Auftreten von Melanomen um das 2.000-fache erhöht (16).



Abbildung 7 Hautmanifestation der XP (18)

3.3 DIAGNOSTIK

Die Variabilität der XP-Symptome ist zurückzuführen auf die genetischen Veränderungen, welche ausschlaggebend für die Pathologie sind. Der Schweregrad und das Erkrankungsalter sind dabei teils auch von Umweltfaktoren wie der Sonneneinstrahlung abhängig. Bei allen XP-Gruppen tritt eine Empfindlichkeit gegenüber Sonneneinstrahlung und Pigmentveränderungen der Haut auf. Im Laufe der Zeit wird dies durch die Xerose verschlimmert. Schäden am Zentralnervensystem sowie an den Augen oder invasiver Hautkrebs treten im Gegensatz dazu nur in Gruppen mit einem hohen Schweregrad auf (16).

Histologisch kann man bei einer Hautbiopsie Atrophien, Hyperkeratosen mit beeinträchtigten Immunzellinfiltraten in der Dermis, unregelmäßige Areale mit Melanin-reichen Pigmentzellen, eine erhöhte Anzahl von Melanozyten in der Basallamina und eine Kapillarexpansion beobachten. Das Hauptmerkmal der Biopsien ist eine typische Dysplasie (16).

3.4 THERAPIE UND PROGNOSE

Xeroderma pigmentosum ist nicht heilbar. Mithilfe vorbeugender Maßnahmen und palliativen Therapeutika kann die Entwicklung und das Fortschreiten von Hautkrebs reduziert werden. Diese Maßnahmen greifen jedoch nicht in das Nukleotid-Exzisionsreparatursystem ein (19).

3.4.1 Vermeidung des Sonnenlichts

Unter Tags sollen keine Aktivitäten im Freien stattfinden. Zudem schützen Sonnenbrillen, Hüte mit Nackenschutz, Wollkleidung und Sonnencremen mit

hohem Lichtschutzfaktor vor der UV-Strahlung. Fenster sollten mit einer UV-Strahlungs-absorbierenden Sonnenblende abgedeckt werden. Mithilfe eines Belichtungsmessgerätes kann die UV-Belastung an Orten des täglichen Lebens gemessen werden, um hohe UV-Werte zu detektieren. Eine Exposition mit künstlichem Licht sollte gemieden oder mit UV-resistenter Folie abgedeckt werden. In Folge der Maßnahmen kann ein Vitamin-D-Mangel auftreten, welcher mit Vitamin D extern substituiert wird (z.B. 50.000 IE einmal im Monat per os) (19).

3.4.2 Tumorablation, Dermabrasion und chemische Peelings

Zur Verhinderung der Ausbreitung von Tumorzellen werden bei den Patient*innen tumorartige Läsionen operativ in regelmäßigen Abständen entfernt. Da durch diese Entfernung große Ränder um die Läsion herum abgetragen werden müssen, ist oft eine plastisch-rekonstruktive Chirurgie einschließlich Hauttransplantation notwendig. Die Transplantate werden nicht-sonnenexponierten Arealen entnommen (19).

3.4.3 Laser- und photodynamische Therapie (PDT)

„Full-Face-Laser-Resurfacing“ und PDT können präventiv eingesetzt werden. Laserbehandlungen verringern das Auftreten von nicht-melanozytärem Hautkrebs. PDT ist weniger invasiv, hat weniger Nebenwirkungen (19) (übermäßige Wundheilung und daraus resultierende Narbenbildung (16)) und schädigt das umgebende normale Gewebe nicht. Der Photosensibilisator ALA wird verwendet, um Tumorzellen durch Lichtaktivierung zu zerstören. ALA ist die Vorstufe des endogenen Photosensibilisators Protoporphyrin IX und wird zur Behandlung von Plattenepithelkarzinomen mit kurz- und langwelligem Licht eingesetzt (19).

3.4.4 Retinoide

Retinoide werden zur Chemoprophylaxe verwendet, um die Entstehung von karzinoiden Tumoren zu vermeiden. Durch ihre pro-extrazelluläre Matrixaktivität, die Aufrechterhaltung von Stammzellen und/oder die Hemmung von Matrix-abbauenden Enzymen wie Matrixmetalloproteinasen wirken sie antikanzerogen. Obwohl hohe Dosen (2 mg/kgKG) eines in einem Zeitraum von 2 Jahren täglich oral eingenommenen Retinolderivats (Isotretinoin) das Auftreten von Hauttumoren bei den Patient*innen signifikant verringert, kann es nach Absetzen der Behandlung zum Ausbruch von De-novo-Tumorerkrankungen kommen. Außerdem hat

eine systemische Behandlung mit 2 mg/kgKG/Tag Isotretinoin schwere Nebenwirkungen wie Teratogenität, Hypertriglyceridämie, die Entwicklung skelettaler Abnormalien, Leberfunktionsstörungen, und mukokutane toxische Effekte. Folgedessen wird aktuell die Behandlung mit Retinoiden vermieden (19).

3.4.5 5-Fluorouracil

Als Alternative zur chirurgischen Resektion kann 5-Fluorouracil verwendet werden. Diese modifizierte Form von Uracil hemmt die Produktion von Thymidintriphosphat aus Uracil durch Wechselwirkung mit den RNA-Molekülen und dem Enzym Thymidylat-Synthase und führt zur Apoptose (19).

3.4.6 Imiquimod

Eine mögliche Behandlung von Basalzellkarzinomen ist topisch aufgetragenes 5% Imiquimod. Weiters verbessert es auch Pigmentveränderungen und Hautstrukturdefekte (19).

3.4.7 Photolyase

Die in Fischen, Reptilien, Beuteltieren und Pflanzen vorkommende Photolyase ist an der lichtabhängigen DNA-Reparatur beteiligt. Photolyase- und lichtbehandelte Bereiche zeigen einen Schutz vor Immunsuppression und eine gesteigerte DNA-Reparatur (19).

3.4.8 Interferon alpha

Interferon- α wird bei Melanomen eingesetzt. Subkonjunktivale Injektionen und topisches Mitomycin C von PEG-IFN- α -2b sind wirksam bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Augenoberfläche (19).

Etwa 60% der Patient*innen mit XP sterben vor dem 20. Geburtstag. Das mittlere Sterbealter liegt bei 32 Jahren, wobei metastasierter Hautkrebs die häufigste Todesursache ist, gefolgt von Neurodegeneration und Malignome anderer Organe. Im Allgemeinen hängt die Prognose davon ab, wie früh der Sonnenschutz eingeleitet wird, wie eine geeignete Behandlung das Fortschreiten der Krankheit sowie der Komplikationen verlangsamt, wie früh eine bösartige Erkrankung erkannt und behandelt wird, wie schwer die Krankheit ist und welche Mutation das entsprechende Gen hat (20).

4 HUTCHINSON–GILFORD-PROGERIE-SYNDROM (HGPS)

4.1 ERBGANG, ÄTIOLOGIE UND EPIDEMIOLOGIE

Das Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom (HGPS) gehört zu den Laminopathien und ist mit etwa 1:4.000.000 Neugeborenen eine der seltensten Erkrankungen (21). Ursache ist eine autosomal-dominante Punktmutation im LMNA-Gen.

Dadurch entsteht ein unterschiedlich gespleißtes Lamin A-Protein, auch bekannt als Progerin, das unter der Kernlamina akkumuliert und seine nachgeschalteten Effektoren aktiviert. Es kommt zu einer Störung der Zellmorphologie und -physiologie. Diese systemische Störung betrifft hauptsächlich das kardiovaskuläre System, die Haut, das Gesamtwachstum und die Knochen (22).

4.2 KLINISCHE MANIFESTATION

Im Alter von 1 bis 2 Jahren treten bei den Patient*innen die ersten Krankheitssymptome auf. Typische Zeichen sind Alopezie, prominente Kopfhautvenen, Wachstumsreduktion, Verlust der Augenbrauen und Wimpern, Verlust des subkutanen Fettgewebes, sklerodermatöse Haut, hohe Stimme, abstehende Ohren ohne Ohrläppchen, Reiterhaltung, vermindertes Hörvermögen, zyanotisches Gesicht, spitze Nase, Mikrognathie, verzögerter Zahndurchbruch und aberrantes Gebiss, verlängerte Prothrombinzeit, erhöhte Blutplättchenzahl, Veränderung der Stoffwechselwege, fehlende Pubertät, magerer Körper, extraskelletale Verkalkungen, pyriformer Thorax, kurze dystrophische Schlüsselbeine, steife Gelenke und dünne Beine, Bluthochdruck, Angina pectoris und Hüftluxation. Die mentalen und kognitiven Fähigkeiten bleiben wahrscheinlich aufgrund der im Gehirn vorhandenen microRNA, die die Expression von Progerin/Lamin A in den Nervenzellen negativ beeinflusst, erhalten (22).



Abbildung 8 Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom (23)

4.3 DIAGNOSTIK

Durchschnittlich wird die Diagnose von HGPS im Alter von 2,9 Jahren gestellt. Die klassische HGPS wird aufgrund der klinischen Symptome und der Krankengeschichte der Patient*innen festgestellt. Das Vorhandensein der Mutation im LMNA-Gen mit Gentests bestätigt die Diagnose. In der histopathologischen Analyse einer Biopsie der Bauchhaut zeigt sich eine abnormale Kernmorphologie. In den radiologischen Analysen können Defekte an Schädel, Röhrenknochen, Unterkiefer, Thorax, Endgliedern und anderen Knochen nachgewiesen werden (22).

4.4 THERAPIE UND PROGNOSE

Derzeit ist die HGPS nicht heilbar. Die Therapie beruht auf der Behandlung der Manifestationen und der Vorbeugung von Sekundärkomplikationen. Obwohl diese Maßnahmen die Krankheitssymptome lindern und die Lebensqualität der Patient*innen verbessern, sind sie hauptsächlich palliativ (24).

Zukunftsorientierte Behandlungsansätze der Krankheit legen auf drei Hauptbereiche das Augenmerk: Die Verhinderung der vollständigen posttranslationalen Verarbeitung zu Progerin, die Verringerung der Progerin-Produktion und die Abschwächung der schädlichen nachgeschalteten Effekte von Progerin. In näherer Zukunft werden viele dieser Ansätze weiter erforscht werden (25).

Aufgrund der Komplikationen der Atherosklerose der Koronar- und zerebrovaskulären Arterien sterben die Patient*innen mit einem mittleren Alter von 14,5 Jahren an einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall (22).

5 PORPHYRIEN

Porphyrien gehören zu einer Gruppe seltener vererbter oder erworbener Stoffwechselstörungen, die den Häm-Biosyntheseweg betreffen. Jeder Porphyrie-Typ ist die Folge eines Enzymmangels der Häm-Synthese. Folglich kommt es zu einer Anhäufung der jeweiligen Häm-Vorläufer und typischen klinischen Manifestationen (26).

Die Porphyrien lassen sich je nach Ort der Expression des gestörten Enzyms in hepatische und erythropoetische Formen oder nach ihren klinischen Manifestationen in akute (neuroviscerale) und nicht akute (kutane) Porphyrien einteilen (26), wobei in folgendem Kapitel nur ausgewählte nicht akute (kutane) Porphyrien besprochen werden.

5.1 KONGENITALE ERYTHROPOETISCHE PORPHYRIE (CEP)

5.1.1 Erbgang, Ätiologie und Epidemiologie

Die kongenitale erythropoetische Porphyrie, auch als Morbus Günther bezeichnet, ist eine sehr seltene, autosomal-rezessiv vererbte, kutane Porphyrie mit einer Prävalenz von weniger als 1:1.000.000 Neugeborenen. Verursacht wird sie durch eine mangelhafte Aktivität der Uroporphyrinogen-III-Synthase des vierten Enzyms der biochemischen Häm-Synthese (26). Durch den Enzymmangel kommt es zur Anhäufung der nicht physiologischen Porphyrinogen-I-Isomere, Uroporphyrinogen I und Coproporphyrinogen I in den erythroiden Vorläufern und Erythrozyten des Knochenmarks. Die Porphyrinogene des Isomer I unterliegen der Autoxidation zu den entsprechenden Porphyrinen, die durch Licht aktiviert werden, Erythrozyten schädigen und sich in Geweben und Knochen ablagern. Da es sich um photokatalytische Verbindungen handelt, löst die Exposition der Haut mit Sonnenlicht und anderen Quellen von langwelligem UV-Licht eine phototoxische Reaktion aus, die zu Blasen- und Bläschenbildung sowie zu einer erhöhten Brüchigkeit der Haut führt (27).

5.1.2 Klinische Manifestation

Das Manifestationsalter sowie der klinische Schweregrad der CEP variieren sehr stark und reichen vom nicht-immunen Hydrops fetalis aufgrund einer schweren hämolytischen Anämie in utero bis hin zu mildereren, später auftretenden Formen, die im Erwachsenenalter nur kutane Läsionen aufweisen. Meistens entwickelt sich die Lichtempfindlichkeit schon im frühen Säuglingsalter. Eines der frühesten Anzeichen ist das Vorhandensein von rötlichem Urin in der Windel, der mit einer Woods-Lampe fluoresziert (27).

Es gibt Berichte über mehrere Fälle von CEP im Spätstadium bei Patient*innen über 50 Jahren, die kutane Symptome und eine erhöhte Ausscheidung von Porphyrinmetaboliten aufweisen, jedoch auf einem niedrigeren Niveau als bei Patient*innen mit der klassischen CEP im Kindesalter. In einigen Fällen war das Auftreten von CEP-Symptomen mit dem Vorhandensein eines myelodysplastischen Syndroms verbunden, ohne Nachweis von Keimbahn- oder somatischen Mutationen in UROS oder GATA1. Ein geringer Mosaizismus im Knochenmark wird möglicherweise nicht von Sequenzierungsmethoden erfasst, kann aber ausreichen, um eine Anhäufung von Porphyrinmetaboliten zu verursachen, was zu einem abgeschwächten Phänotyp führt (27).

5.1.2.1 Dermatologische Beteiligung

Die kutane Lichtempfindlichkeit beginnt in der Regel kurz nach der Geburt und ist durch eine Blasenbildung und erhöhte Brüchigkeit der Epidermis an den Händen und im Gesicht sowie an anderen sonnenexponierten Stellen gekennzeichnet. Blasen und Bläschen enthalten seröse Flüssigkeit, die aufgrund ihres Porphyringehalts fluoresziert. Diese Bläschen können aufplatzen und sich infizieren. Wiederkehrende Bläschenbildung und Sekundärinfektionen können zu Narbenbildung und Deformierungen der Haut führen. Es kann auch zum Verlust von Fingern, Augenlidern, Nase und Ohren kommen. Die Haut kann verdickt sein und Hypo- und Hyperpigmentierung und Hypertrichose im Gesicht und an den Extremitäten aufweisen (27).



Abbildung 9 Hautmanifestation der CEP (28)

5.1.2.2 Hämatologische Beteiligung

Eine leichte bis schwere Hämolyse geht einher mit Poikilozytose, Anisozytose, Polychromasie, Retikulozytose, basophiler Tüpfelung, fehlendem Haptoglobin, vermehrten kernhaltigen Erythrozyten, erhöhtem unkonjugierten Bilirubin, erhöhtem Urobilinogen im Stuhl und erhöhtem Plasmaeisenumsatz. Zur Hämolyse kommt es vermutlich durch akkumuliertes Uroporphyrin I in den Erythrozyten. Als Reaktion auf die vermehrte Aufnahme abnormaler Erythrozyten aus dem Kreislauf entwickelt sich eine sekundäre Splenomegalie, die zur Anämie beitragen und auch zu Leukopenie und Thrombozytopenie führen kann. Durch die Thrombozytopenie können erhebliche Blutungen entstehen, weshalb eine Splenektomie sinnvoll sein kann. In Folge einer hämolytischen Anämie kommt es zu einer erythroiden Hyperplasie sowie einer ausgeprägten ineffektiven Erythropoese (27).

5.1.2.3 Andere klinische Merkmale

Durch die Ablagerung von Porphyrinen können Hornhautgeschwüre und Narbenbildungen entstehen, welche zur Erblindung führen können. Zudem können sich weitere Augenmanifestationen wie Sklera-Nekrose, nekrotisierende Skleritis, seborrhoische Blepharitis, Keratokonjunktivitis, Sklerokeratitis und Ektropium bilden. In den Zähnen abgelagerte Porphyrine erscheinen rötlich-braun und werden als Erythrodontie bezeichnet. Langwelliges ultraviolettes Licht führt zum Fluoreszieren der Zähne (27).



Abbildung 10 Erythrodontie bei CEP (29)

Ablagerungen von Porphyrinen im Knochen demineralisieren diese und führen zu einer Osteopenie. Additiv wirkt ein Vitamin-D-Mangel aufgrund der Sonnenlichtvermeidung. Die Anreicherung von Porphyrin im Knochen kann auch zu einer Ausdehnung des Knochenmarks führen, was bei einer Biopsie ein hyperplastisches Knochenmark zur Folge hat (27).

5.1.3 Diagnostik

Die Diagnose einer CEP kann jederzeit gestellt werden. Bei der Differentialdiagnose eines nicht-immunen Hydrops fetalis sollte die CEP in Betracht gezogen werden. Das Fruchtwasser ist dabei rosa, dunkelrot oder braun und sollte auf Porphyrine untersucht werden. Bei Neugeborenen mit rosa bis dunkelrot gefärbtem Urin sollten sofort diagnostische Untersuchungen durchgeführt werden. Auch bei Kindern oder Erwachsenen, die eine Porphyrinurie oder Hautblasenbildung nach Sonnenlichtexposition oder anderen Quellen langwelligem ultravioletten Lichts aufweisen, sollte eine CEP in Betracht gezogen werden (27).

Biochemisch wird die Diagnose der CEP durch den Nachweis deutlich erhöhter Werte von Uroporphyrin I und Coproporphyrin I im Urin, in den Erythrozyten oder im Fruchtwasser sowie durch hohe Konzentrationen von Coproporphyrin I im Stuhl gestellt. Sobald eine CEP diagnostiziert oder aufgrund quantitativer Porphyrinanalysen vermutet wird, sollte eine Sequenzierung des UROS-Gens durchgeführt werden, um die Diagnose zu bestätigen. Die Kenntnis der krankheitsverursachenden Mutationen ermöglicht Genotyp-Phänotyp-

Korrelationen und gibt Aufschluss über den zu erwartenden Schweregrad der Krankheit, was wiederum bei Behandlungsentscheidungen helfen kann (27).

5.1.4 Therapie und Prognose

5.1.4.1 Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Der einzig kurative Behandlungsansatz für CEP ist zurzeit die Knochenmarktransplantation oder die hämatopoetische Stammzelltransplantation, die mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität verbunden ist. Deshalb muss die Indikation für eine Transplantation sorgfältig geprüft werden und der Nutzen die Risiken überwiegen. Die Kenntnis des UROS-Genotyps der Patient*innen ist dabei hilfreich zur Abschätzung des Schweregrad der Erkrankung, insbesondere wenn die Mutation in vitro exprimiert wurde (27).

5.1.4.2 Sonnenlichtvermeidung und Hautschutz

Kommt es zu keiner Transplantation, ist der wichtigste Aspekt der Krankheitsbewältigung die Vermeidung der Sonnen- und Lichtexposition. Sonnenschutzmittel mit Zinkoxid oder Titanoxid können hilfreich sein, ersetzen aber keine strikte Sonnen- und Lichtvermeidung. Die meisten Menschen mit CEP versuchen ihr tägliches Leben so anzupassen, dass die Lichtexposition so weit wie möglich reduziert wird. Dies schließt auch die Wahl eines Berufes ein, der während der Nacht ausführbar ist. Dadurch kommt es zu einem sehr eingeschränkten Familien- und Sozialleben und damit einhergehender reduzierter Lebensqualität (27).

Hauttraumata sollen vermieden werden. Zur Verhinderung von bakteriellen Superinfektionen werden Hautantiseptika verwendet. Zur Minimierung der bakteriellen Besiedlung der betroffenen Bereiche und zur Verringerung des Risikos kutaner Komplikationen können Bleichbäder sowie die topische Behandlung mit hypochloriger Säurelösung angewandt werden. Schwere Infektionen wie Zellulitis und Bakteriämie müssen gegebenenfalls mit intravenösen Antibiotika behandelt und eine langfristige orale Antibiotikatherapie zur Unterdrückung chronischer Hautinfektionen begonnen werden (27).

5.1.4.3 Unterdrückung des Knochenmarks

Bei schwerer Hämolyse ist häufig eine Bluttransfusion erforderlich. Chronische Transfusionen (alle 2 bis 4 Wochen) können zu einer Unterdrückung der

Erythropoese und zu einer Verringerung der Porphyrinproduktion führen, wodurch die Porphyrinwerte und die Lichtempfindlichkeit sinken. Diese Therapie ist bei einem stetigen Hämatokritwert über 32% und einer parenteralen oder oralen Chelatorenverabreichung zur Reduktion der daraus resultierenden Eisenüberladung möglich. Auch eine Behandlung mit Hydroxyharnstoff, was zu einer Verringerung der Porphyrinsynthese im Knochenmark führt, kann in Betracht gezogen werden. Eine Splenektomie kann bei Patient*innen mit Splenomegalie und hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie durchgeführt werden. Dies führt zu einer Verlängerung der Lebensdauer der roten Blutkörperchen, einer Korrektur einer Blutdyskrasie und einer Reduktion des Transfusionsbedarfs. Außerdem kann die Splenektomie indirekt auch zu einer geringeren Lichtempfindlichkeit führen (27).

Bei nicht-transfusionsabhängigen und leichter erkrankten Patient*innen kann orale Aktivkohle in Betracht gezogen werden, da diese den fäkalen Verlust von Porphyrinen erhöht (27).

5.1.4.4 Behandlung anderer Manifestationen

Zur Vermeidung von okulären Komplikationen und Schäden an den Augenlidern sollte eine Sonnenbrille getragen werden, welche die Augen komplett umschließt. Hornhautgeschwüre, Skleritis und Blepharitis werden mit topischen Antibiotika behandelt. Bei Patient*innen mit Ektropium kann eine korrigierende Operation des Augenlids zum Schutz der Hornhaut in Erwägung gezogen werden. Zur Vermeidung einer Demineralisierung der Knochen supplementiert man Vitamin-D und eine Osteoporose kann mit Bisphosphonaten behandelt werden (27).

Die hämatologischen Komplikationen und das erhöhte Infektionsrisiko kann die Lebenserwartung bei schwerer betroffenen Patient*innen deutlich verkürzen. Zudem kann es zu Langzeitschäden wie dem Verlust von Fingern und Gesichtsknorpeln oder Kontrakturen der Hände kommen, was die Lebensqualität, das psychische Wohlbefinden und den funktionellen Status der Patient*innen in Bezug auf das tägliche Leben und die Arbeitsfähigkeit erheblich beeinträchtigt (27).

5.2 ERYTHROPOETISCHE PROTOPORPHYRIE (EPP)

5.2.1 Erbgang, Ätiologie und Epidemiologie

Die Erythropoetische Protoporphyririe ist eine seltene autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, verursacht durch eine loss-of-function-Mutation in einem Allel des FECH-Gens (Ferrocholestatase-Gen), die meist mit einer genetischen FECH-Variante mit geringer Expression im anderen Allel einhergeht, was die Enzymaktivität um 70% reduziert. Der FECH-Mangel führt zur Anhäufung von Protoporphyrinmolekülen in den zirkulierenden Erythrozyten und im Plasma. Diese werden anschließend von der Leber und dem Gefäßendothel aufgenommen. Die Protoporphyrinmoleküle sind photodynamisch und absorbieren Lichtstrahlung des sichtbaren blau-violetten Lichts im Soret-Bereich und zu geringem Maße im langwelligen ultravioletten Bereich. Sonnenlicht induziert eine Photoaktivierung, welche Radikalreaktionen auslöst. Dadurch kommt es zu Gewebe- und Gefäßschäden, zur Aktivierung des Komplementsystems und zur Freisetzung von Histaminen und chemotaktischen Faktoren (30).

EPP wird weltweit beschrieben und ist die häufigste Porphyrie bei Kindern und die dritthäufigste bei Erwachsenen. Ostasiatische Menschen sind häufiger betroffen als Weiße und in Afrika kommt sie nur selten vor. Die Inzidenz variiert in europäischen Ländern (31).

5.2.2 Klinische Manifestation

5.2.2.1 Kutane Manifestation

Die EPP beginnt im Säuglings- oder Kindesalter und äußert sich als akute, schmerzhaft Phototoxizität an sonnenexponierten Stellen, vor allem an Handrücken und Gesicht. Das mittlere Alter für das Auftreten der Symptome liegt bei 4 Jahren. Bei spät auftretenden Fällen kommt es zu einer Manifestation nach dem 40. Lebensjahr. Diese wurden teils in Verbindung mit dem myelodysplastischen Syndrom beschrieben. Die Beschwerden entstehen im Frühjahr, Sommer und frühen Herbst. Die erste Sonnenexposition führt zu einer mäßigen Reaktion. In den darauffolgenden Tagen bilden sich bei wiederholter Exposition schwere, langanhaltende Reaktionen. Hitzeeinwirkung oder Temperaturgradienten können die Lichtempfindlichkeit der Patient*innen verschlimmern (30).

Innerhalb weniger Minuten nach Sonnenexposition tritt vor Schmerzbeginn ein Kribbeln, Jucken und Brennen der Haut auf. Mit der Zeit können die meisten Patient*innen die Prodromalsymptome erkennen, um die Sonnenexposition zu beenden. Die betroffene Haut kann Erytheme, Ödeme und Urtikaria aufweisen. Bläschen oder bullöse Läsionen treten selten auf, können die EPP aber in einer akuten Form von anderen kutanen Porphyrrie-Erkrankungen unterscheiden. Ein Abklingen der Symptome kann 4-7 Tage dauern. Wiederholte akute Lichtempfindlichkeit kann zu chronischen Veränderungen der sonnenexponierten Haut führen wie zum Beispiel Lichenifikation, Petechien und kleinere Narben im Gesicht, Verlust der Lunulae der Fingernägel, Ekchymosen und vertikale Furchen auf den Lippen. Palmar-Keratodermie wurde bei einigen Personen mit zwei FECH-Mutationen mit Funktionsverlust berichtet (30).



Abbildung 11 Akute photosensitive Reaktion eines Patienten/einer Patientin (32)

5.2.2.2 Beteiligung der Leber

Eine Minderheit der Patient*innen leidet an einer Lebererkrankung durch die fortschreitende Ablagerung und Akkumulation von unlöslichem Protoporphyrin IX (PPIX) in den Hepatozyten und Gallenkanälen. Überschüssiges PPIX kristallisiert, bildet Steine und bewirkt eine cholestatische Wirkung auf die Leber, was von leichten Entzündungen bis hin zur Fibrose und Zirrhose reichen kann. Durch die Leberschädigung ist wiederum die biliäre Ausscheidung von PPIX beeinträchtigt, wodurch weiteres PPIX akkumuliert und eine verstärkte Toxizität resultiert. Die Leberschädigung führt zu starken Bauch- sowie Rückenschmerzen und proximalen motorischen Neuropathien. Die protoporphyrische Hepatopathie kann

ein akutes und schnell fortschreitendes Leberversagen auslösen und eine Lebertransplantation notwendig machen (30).

5.2.2.3 Anämie

Eine leichte hypochrome, mikrozytäre Anämie wurde bei 33% der Männer und 48% der Frauen festgestellt (30).

5.2.2.4 Vitamin-D-Mangel und Osteoporose

Da EPP-Patient*innen die Sonne meiden, muss man die Vitamin-D-Konzentration bestimmen, um Knochenschäden und anderen Gesundheitsproblemen vorzubeugen (30).

5.2.2.5 Systemische Entzündung

Bei der phototoxischen Reaktion entstehen Entzündungen, die zu Frösteln, Unwohlsein, Müdigkeit, Übelkeit, übermäßiger Temperaturempfindlichkeit und allgemeinem Krankheitsgefühl führen (30).

5.2.3 Diagnostik

Man kann EPP anhand des biochemischen Nachweises des gesamten Erythrozyten-Protoporphyrins (ePP), des metallfreien Protoporphyrins IX (PPIX) und des zinkgebundenen Protoporphyrins (ZnPP) diagnostizieren. Der FECH-Mangel bei EPP löst hohe ePP-Spiegel aus, bei denen es sich überwiegend um PPIX (85-100%) mit einem geringen Anteil an ZnPP handelt (30).

5.2.4 Therapie und Prognose

5.2.4.1 Lichtschutz

Die Grundlage des EPP-Managements ist die Vermeidung phototoxischer Reaktionen durch Sonnenlicht. Die dadurch entstehenden Schmerzen sprechen nicht auf Analgetika an. Kalte, feuchte Kompressen, Ventilatoren oder Klimaanlage können die Symptome lindern. Die Anpassung des Lebensstils zur Sonnenlichtvermeidung verhindert zwar die Symptome, wirkt sich aber negativ auf das Sozialeben und die Lebensqualität aus. Sonnenschutzmittel mit Zinkoxid oder Titandioxid können das sichtbare Licht blockieren, sind aber ästhetisch unangenehm. Zudem sollte Lichtschutzkleidung getragen werden (30).

5.2.4.2 Lichtempfindlichkeit

Um eine stärkere Hautbräunung zu erzielen, können Melanozyten durch UV-Strahlung stimuliert werden, was aber mit einem erhöhten Hautkrebsrisiko einhergeht. Antioxidantien wie β -Carotin (Provitamin A) und Vitamin C führen zur Milderung der Lichtempfindlichkeit (30).

Der Einsatz von Afamelanotid verbessert nachweislich die Lichtempfindlichkeit. Dadurch ist eine längere schmerzfreie Sonnenexposition möglich. Afamelanotid ist ein Analogon des α -Melanozyten-stimulierenden Hormons und bindet an den Melanocortin-1-Rezeptor, wodurch die Produktion von Eumelanin angeregt wird, welches in den Melanozyten Photoprotektion und antioxidativen Schutz bietet. Es wird als biologisch abbaubares subkutanen Implantat (16 mg) alle 60 Tage verabreicht, wobei maximal vier Implantate pro Jahr zugelassen sind (30).

5.2.4.3 Lebererkrankungen

Die Behandlung der hepatischen Manifestationen ist derzeit suboptimal und die Wirksamkeit verschiedener Behandlungen ist noch nicht erwiesen. Eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion (komplettes Blutbild, INR, Transaminasen und Cholestase-Marker) und eine radiologische Beurteilung wird je nach klinischer Vorgeschichte der Patient*innen alle 6 bis 12 Monate empfohlen. Vor allem soll auf den Anstieg der Labormarker für Cholestase (Bilirubin gesamt und konjugiert, γ -Glutamyltransferase und alkalische Phosphatase) geachtet werden (30).

Die Patient*innen sollen Alkohol meiden und auf die häufigsten hepatotropen Viren (HAV, HBV und HCV) untersucht sowie gegen HAV und HBV geimpft werden. Hepatotoxische Medikamente sollen nur mit Vorsicht verabreicht werden. Vitamin E kann als Antioxidans für die Leber verabreicht werden, was zu einer deutlichen Abnahme der PPIX-Konzentration in den Erythrozyten führt (30).

Zur Verhinderung von Protoporphyrin-Gallensteinen durch vermehrte Ausscheidung von PPIX kann eine Kombination aus Chenodesoxycholsäure und Ursodesoxycholsäure verabreicht werden (30).

Ikterus und Leberfunktionsstörungen können mit Cimetidin und Lactulose behandelt werden. Lactulose verringert die enterohepatische Zirkulation von

Protoporphyrin und hemmt die Rückresorption von Gallensäuren, während Cimetidin die hepatische ALA-Synthase-Aktivität reduziert (30).

Während der rapid progressiven Krankheitsphase kann die Protoporphyrin-Plasmakonzentration mit Hämatin, Plasmapherese und Low-Density-Lipoproteinen gesenkt werden, um die weitere Aufnahme aus den Leberzellen zu verringern (30).

Chronische Lebererkrankung im Endstadium stellen die Indikation einer Lebertransplantation. Das FECH-Defizit in den erythroiden Zellen ist damit jedoch nicht verringert, wodurch die Lebererkrankung nach der Transplantation wieder auftreten kann. Eine Transplantation hämatopoetischer Zellen kann das Risiko dafür minimieren (30).

5.2.4.4 Anämie

Die hypochrome, mikrozytäre Anämie ist in der Regel nur leicht ausgeprägt. Eine orale Eisensupplementation sollte nur bei schwerem Eisenmangel nach Bewertung der hämatologischen Parameter und der Eisenspeicherparameter in Betracht gezogen werden, da Eisen die Aktivität von ALAS erhöht und dadurch die PPIX-Akkumulation in den Erythrozyten und der Leber verschlimmern kann (30).

5.2.4.5 Vitamin-D-Mangel

Eine Vitamin-D-Supplementation in Form der aktiven Form von Cholecalciferol kann den Vitamin-D-Mangel aufgrund der Sonnenvermeidung verhindern (30).

Bei fehlender Hepatopathie ist die Lebenserwartung der Patient*innen normal (31).

6 EPIDERMOLYSIS BULLOSA (EB)

6.1 ERBGANG, ÄTIOLOGIE UND EPIDEMIOLOGIE

Bei der erblichen Epidermolysis bullosa (EB) handelt es sich um eine Gruppe genetisch bedingter Krankheiten. Diese gehen mit einer Fragilität der Haut einher, die zur Bildung von Blasen, Erosionen und Narben auf der Haut und den Schleimhäuten als Reaktion auf ein minimales mechanisches Trauma führt. Da die EB klinisch und genetisch sehr heterogen ist und Phänotypen mit

unterschiedlichen Schweregraden umfasst, die mit Veränderungen in mindestens 16 verschiedenen Genen einhergehen, wird sie in vier Haupttypen und mehrere klinische Subtypen eingeteilt. Die Hauptklassifizierung bezieht sich auf die Hautschicht, in welcher die Blasenbildung auftritt. Diese unterscheidet die EB simplex (EBS; intraepidermale Schicht), die junctionale EB (JEB; innerhalb der Lamina lucida der Basalmembran), die dystrophe EB (DEB; unterhalb der Basalmembran) und die Kindler'sche EB (KEB; gemischtes Hautspaltmuster) (33).

Die epidemiologischen Daten über die Inzidenz und Prävalenz von EB in der Welt variieren je nach Studien sehr stark. Eine der wichtigsten Forschungsgruppen mit einer Stichprobe von 3.271 Patient*innen mit EB in den Vereinigten Staaten schätzt die Inzidenz zwischen den Jahren 1986 und 2002 und die Prävalenz im Jahr 2002 in dem Land auf 19,57 bzw. 11,07 pro 1.000.000 Personen (33).

Die mit EB assoziierten Gene kodieren für Proteine, die strukturelle Funktionen in der Epidermis, im Bereich der Basalmembran oder im oberen Teil der Dermis erfüllen. Diese Proteine sind wichtig für die Integrität der Haut und für die Adhäsion zwischen Dermis und Epidermis. Genetische Veränderungen dieser Proteine verringern die mechanische Stabilität. Die Schicht, in der sich die Blasen entwickeln, korreliert mit dem Ort des veränderten Proteins in der Hautstruktur (33).

6.2 KLINISCHE MANIFESTATION

6.2.1 Beteiligung der Haut und Schleimhäute

Das wichtigste klinische Merkmal ist die Hautblasenbildung nach mechanischem Trauma. Bei der EBS sind die Blasen oberflächlich und führen zu Erosionen. Tiefer gelegene Blasen treten bei JEB, DEB und KEB auf und verursachen Ulzerationen. Die Blasen können sich generalisiert, auf verschiedene Körperstellen oder beschränkt auf die Extremitäten ausbreiten. Die Hautdefekte heilen dabei spontan durch Restitutio ad integrum oder mit verbleibender Hypo- oder Hyperpigmentierung, Hautatrophie oder Narbenbildung ab. Dauerhaft mechanisches Trauma kann zu wiederkehrenden und chronischen Hautdefekten führen (34).

Auch Mund-, Speiseröhren-, Luftröhren-, Urogenital- und Augenschleimhäute können von Erosionen, Ulzerationen und Narbenbildungen betroffen sein. Dystrophe Nägel und Haare fallen aus. Die fortschreitende Vernarbung verursacht Kontrakturen und/oder Verstümmelung der Extremitäten, Entstellungen, Ösophagusstenose und Mikrostomie (häufig bei KEB und DEB) sowie bei bestimmten Formen der JEB Dyspnoe mit Erstickungsgefahr. Ebenso können die Zähne betroffen sein. Dies ist einerseits der Amelogenesis imperfecta bei JEB geschuldet, andererseits können die Zähne sekundär durch die verminderte Mundhygiene bei DEB wegen Brüchigkeit und Vernarbung der Mundschleimhaut betroffen sein (34).



Abbildung 12 Epidermolysis bullosa simplex an den Händen (35)



Abbildung 13 Verstümmelung der Extremitäten bei Epidermolysis bullosa (36)



Abbildung 14 Dystrophe Epidermolysis Bullosa (37)

6.2.2 Extrakutane Beteiligung

Der hohe Kalorienverbrauch und die permanente Schädigung und Regeneration der Haut bringt eine sekundäre Beteiligung anderer Organe oder Systeme mit sich. Vor allem die generalisierte rezessive DEB geht mit Gedeihstörung, Osteoporose, Anämie, Kardiomyopathie, Gelenkkontrakturen oder Nierenamyloidose einher. Syndromale EB-Typen führen durch die Expression der betroffenen Gene in extrakutanen Geweben zu einer primären Beteiligung anderer Organe oder Systeme. Beispiele dafür sind Muskeldystrophie bei EBS mit Plektinmangel, Pylorusatresie bei EBS mit Plektinmangel und bei JEB mit Integrin $\alpha 6\beta 4$ -Mangel, Kardiomyopathie bei EBS sowie Lungenfibrose und nephrotisches Syndrom bei JEB mit Mangel der Integrin- $\alpha 3$ -Untereinheit (34).

6.3 DIAGNOSTIK

6.3.1 Neugeborene mit Hautbrüchigkeit

Ein Neugeborenes mit angeborenem Fehlen der Haut, Blasenbildung oder Hautbrüchigkeit sollte so schnell wie möglich zur Diagnose an ein EB-Diagnosezentrum überwiesen werden. Zur Extraktion genomischer DNA aus einer Blutprobe sollte zusätzlich eine Hautbiopsie entnommen werden. Die Diagnose wird entweder durch Immunhistochemie mit fluoreszenzmarkierten Sekundärantikörpern (Immunfluoreszenz-Mapping IFM), durch Untersuchung der Haut-Ultrastruktur mittels Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) oder durch direkte Gentests bestätigt. Manchmal sind alle drei Methoden erforderlich (34).

6.3.2 Pädiatrische und erwachsene Patient*innen mit Hautbrüchigkeit

Klinische Manifestationen werden mit zunehmendem Alter deutlicher. Deshalb sollten alle Patient*innen mit Hautfragilität und typischen Manifestationen des EB-Subtyps direkt an ein Diagnosezentrum zur genetischen Untersuchung überwiesen werden. Verwendet werden dafür Next Generation Sequencing oder die Sanger-Sequenzierung. Zusätzlich helfen IFM und TEM die molekulare und ultrastrukturelle Grundlage der Hautbrüchigkeit zu erklären (34).

6.3.3 Trägertests

Bei Bestätigung der genetischen Sequenzvariante können die biologischen Eltern der Patient*innen den Trägerstatus testen. Unter dominanter Bedingung der Krankheit kann dies die Bestätigung der Sequenzvariante sein. Die Segregation der pathogenen Variante bei den Familienmitgliedern ist für das Verständnis des Vererbungsmusters wichtig. Der Erbgang kann autosomal-rezessiv, autosomal-dominant oder de novo sein und dient der Risikobewertung für zukünftige Schwangerschaften (34).

6.3.4 Pränatale Diagnose

Bei Feststellung der familiären Sequenzvariante in der Schwangerschaft kann ein DNA-basierter pränataler Test angeboten werden. Je nach nationalen Vorschriften kann der Test von Genetikberater*innen oder von auf EB spezialisierten Dermatolog*innen durchgeführt werden (34).

6.4 THERAPIE UND PROGNOSE

Epidermolysis bullosa ist zurzeit nicht heilbar. Die derzeitigen Therapien sind symptomatisch und konzentrieren sich in erster Linie auf die Haut- und Wundpflege, die Behandlung von extrakutanen Komplikationen und Hauptsymptomen wie Juckreiz und Schmerzen, die Ernährung, die Vermeidung von Wundinfektionen, die psychosoziale Unterstützung sowie die Beschäftigungstherapie. Diese Therapien gehen jedoch nicht ausreichend auf die medizinischen Bedürfnisse eines wesentlichen Teils der Patient*innen ein. Deswegen werden derzeit potenziell kurative gen- und zellbasierte Therapien klinisch untersucht. Ziel ist die nachhaltige oder dauerhafte Wiederherstellung der funktionellen Proteinexpression bei EB durch Hinzufügung, Ersatz, Veränderung oder Korrektur auf DNA-, RNA-, Protein- oder Zellebene (38).

Die Mortalität unterscheidet sich je nach EB-Subtyp in Bezug auf die Ursache und das Ausmaß des Risikos. Die meisten Kinder mit EB, die die ersten 12 bis 24 Lebensmonate überleben, leben mithilfe medizinischer Versorgung mindestens bis ins Erwachsenenalter. Vor allem die Wundversorgung reduziert das Risiko, an einer Sepsis zu sterben (39).

7 EHLERS-DANLOS-SYNDROM (EDS)

7.1 ERBGANG, ÄTIOLOGIE UND EPIDEMIOLOGIE

Die Ehlers-Danlos-Syndrome (EDS) umfassen eine Gruppe seltener vererbbarer Bindegewebserkrankungen. Die Prävalenz wird auf etwa 1:5.000 Geburten geschätzt (40).

Ursprünglich wurde eine Störung des Kollagengeflechts aufgrund elektronenmikroskopischer Untersuchungen vermutet. In frühen biochemischen und genetischen Studien wurden dabei Defekte in der Primärstruktur der fibrillären Kollagene vom Typ I, III und V oder ihrer modifizierenden Enzyme bei Patient*innen mit verschiedenen Subtypen von EDS festgestellt. Nun haben Defekte anderer extrazellulärer Matrix-Moleküle die molekulare und klinische Heterogenität dieses Syndroms vergrößert. Es sind 14 verschiedene EDS-Subtypen bekannt, von denen 13 molekularbiologisch aufgeklärt wurden und durch Defekte in 20 verschiedenen Genen verursacht werden. Diese Defekte beeinträchtigen die Kollagenbiosynthese, die Fibrillogenese und/oder die supramolekulare Organisation der Kollagenfibrillen (41).

7.2 KLINISCHE MANIFESTATION

Charakteristische Merkmale der EDS sind die Hypermobilität der Gelenke und die Überdehnbarkeit der Haut. Je nach zugrundeliegendem Gendefekt reicht das Spektrum von einem milden muskuloskelettalen und kutanen Phänotyp bis hin zu schweren körperlichen Behinderungen und lebensbedrohlichen vaskulären und viszerale Komplikationen. Es können auch Symptome wie Hypotonie, Skelettdysplasie, chronische Schmerzen und angeborene und/oder progressive Kontrakturen vorkommen (40).

Die autosomal-rezessiven EDS-Typen kennzeichnen sich typischerweise durch angeborene Anomalien wie Hüft- oder anderen Gelenkverrenkungen, Kyphoskoliose, Floppy Infant Syndrom und Klumpfüße (40).

Die häufigeren autosomal-dominanten Typen wie das klassische (cEDS), hypermobile (hEDS) und vaskuläre EDS (vEDS) werden im Kindesalter meistens übersehen, da nur subtile und für die Allgemeinbevölkerung übliche Anzeichen von Bindegewebsbrüchigkeit vorhanden sind wie beispielsweise eine Hypermobilität der Gelenke, leicht entstehende Blutergüsse und Krampfadern (40).

7.2.1 Pränatale Befunde

Pränatale Ultraschallanomalien sind bei EDS äußerst selten. Eine Ausnahme dazu sind angeborene Anomalien der Niere und der Harnwege (Nephroptose und Obstruktion der Ureter-Becken-Kreuzung), die manchmal bei muskulokontrakturem EDS vorkommen. Einigen Arten von EDS weisen ein höheres Risiko einer Frühgeburt durch vorzeitigen Blasensprung auf (40).

7.2.2 Integumentsystem

Das erste Kennzeichen des EDS ist eine überdehnbare Haut. Sie lässt sich dabei leicht über das normale Maß hinaus dehnen, schnappt nach dem Loslassen wieder zurück und ist oft glatt und samtig sowie zerbrechlich und leicht einreißbar. Dadurch entstehen verbreiterte und dünne atrophische "Zigarettenpapiernarben". Leichte Bluterguss- und Hämatombildung sind unterschiedlich stark vorhanden. Ein herausragendes Merkmal der parodontalen EDS sind prätibiale Hämosiderinablagerungen, die jedoch auch bei cEDS und vEDS vorkommen können. Praktisch alle dermatosparaxis EDS-Typen weisen eine kongenitale Nabelhernie auf. Gelegentlich werden Abdominalhernien auch bei anderen EDS-Typen berichtet. Seltene EDS-Typen führen zu Hirsutismus und einer Cutis-Laxa-ähnlichen Haut (40).

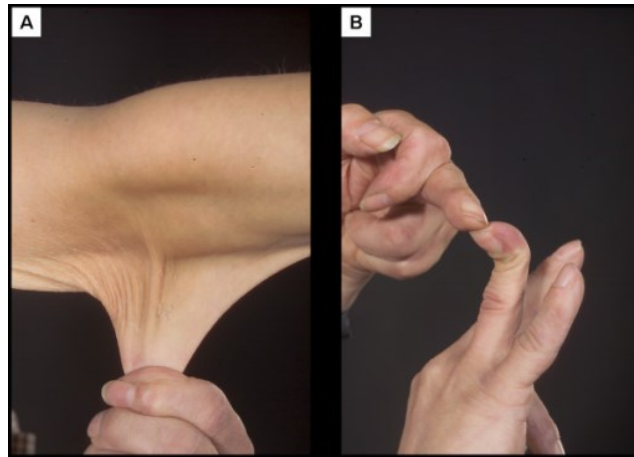


Abbildung 15 A: Hyperelastische Haut, B: Hypermobiler Finger (42)



Abbildung 16 Zigarettenpapiernarbe (43)

7.2.3 Skelettsystem

Das zweite Merkmal der EDS ist die Hypermobilität der Gelenke, welche durch das Alter und Geschlecht, die ethnische Zugehörigkeit und Umweltfaktoren wie Bewegung und stattgefundene Traumata beeinflusst wird. Der Schweregrad wird anhand der Beighton-Skala bewertet (40). Es gibt je einen Punkt bei der positiven Durchführung eines der Manöver. Dazu gehören die passive Apposition des Daumens an der volaren Seite des ipsilateralen Unterarms, die passive Hyperextension der Finger durch passive Dorsalflexion des fünften Metakarpophalangealgelenks um mindestens 90 Grad, eine mindestens 10-gradige Überstreckung des Ellbogens sowie des Knies und eine Beugung der Wirbelsäule mit flacher Auflage der Handflächen auf dem Boden, ohne Kniebeugung (44). Die Hypermobilität wird im Allgemeinen durch einen Wert von mindestens 6 für präpubertäre Kinder und Jugendliche, durch einen Wert von mindestens 5 für Männer und Frauen von maximal von 50 Jahren und durch einen Wert von mindestens 4 für Männer und Frauen über 50 Jahre definiert. Komplikationen sind Gelenkverrenkungen, -schmerzen und Müdigkeit. Ein

Merkmal beim Athrochaliasie-Typ ist die angeborene Hüftdysplasie. Osteoporose und das damit verbundene erhöhte Frakturrisiko tritt bei einigen Arten der EDS häufiger auf. Weitere skelettale Merkmale sind Kontrakturen, Osteoarthritis, Arachnodaktylie sowie Wirbelsäulen-, Pectus- und Fußdeformierungen. Der schwerste Skelettphänotyp wird jedoch bei der spondylodysplastischen EDS beschrieben. Dieser Typ geht mit einer Verbreiterung der Metaphysen, einer Radioulnarsynostose, einer Verkrümmung der Diaphysen der Röhrenknochen, einer Hüftgelenksdysplasie, einer Hypoplasie der Beckenknochen, Veränderungen der Wirbelkörperform und einer Femurkopfdysplasie einher (40).

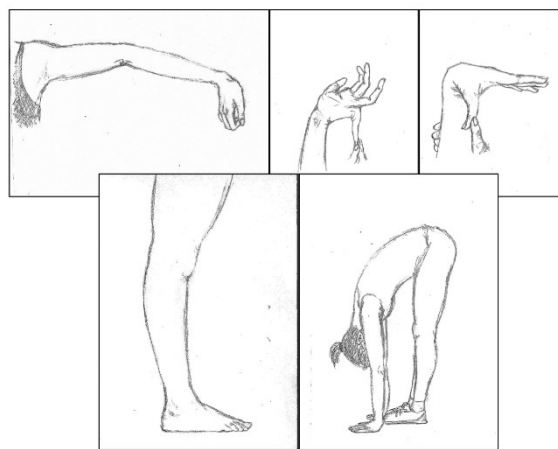


Abbildung 17 Beighton-Score bei Ehlers-Danlos-Syndrom (45)

7.2.4 Neuromuskuläres System

Hypotonie ist bei den EDS eher selten aber meist schwerwiegend. Sie kommt vor allem bei EDS-Typen mit desorganisierter Myomatrix vor. TNX-Mangel wie beim classical-like EDS-Typ 1 ist immer mit Muskelschwäche, Myalgie und leichter Ermüdbarkeit verbunden, wobei das unabhängige Gehen noch möglich ist. Beim myopathischen Typ liegt eine Kombination aus angeborener proximaler Gelenkkontraktur und distaler Gelenkhypermobilität vor, sowie eine ausgeprägte angeborene Hypotonie. Eine Hypotonie kann auch bei anderen EDS-Typen auftreten und ist mit einer verzögerten grobmotorischen Entwicklung, Myopathie, erhöhter Kreatinkinase und Anzeichen einer axonalen Polyneuropathie assoziiert. Anomalien des Zentralnervensystems können auch auftreten und umfassen Dandy-Walker-Anomalien, ein angeheftetes Rückenmark, Ventrikelvergrößerungen, Hypoplasie des Septum pellucidum und Hydrocephalus (40).

7.2.5 Kardiovaskuläres System

Das Hauptmerkmal der vEDS ist die arterielle Ruptur, die spontan oder nach einem Aneurysma, einer arteriovenösen Fistel oder einer Dissektion vorkommt.

Diese Patient*innen haben eine mediane Überlebensrate von 51 Jahren.

Komplikationen im Kindesalter sind selten. Vaskuläre Komplikationen können aber auch bei anderen Arten von EDS auftreten (40).

7.2.6 Okulares System

Aufgrund einer extremen Ausdünnung der Hornhaut in jungen Jahren können die Augäpfel rupturieren. Die Hornhautausdünnung manifestiert sich durch das Vorhandensein blauer Skleren und Hornhautektasien. Weitere ophthalmologische Phänotypen sind der Keratokonus, Mikrokornea und selten Hornhauttrübungen (40).

7.2.7 Orokraniofaziale Beteiligung

Eine typische Gesichtsform ist nur bei wenigen EDS-Typen bekannt. Dazu gehören ein dünnes Lippenrot, eine Mikrognathie, eine schmale Nase, hervorstehende Augen und eine potenziell schwere Gingivarezession mit Zahnverlust (40).

7.3 DIAGNOSTIK

Für die Diagnose werden Haupt- und Nebenkriterien in der internationalen EDS-Klassifikation definiert. Die endgültige Diagnose hängt jedoch von der Identifizierung eines molekularen Defekts der jeweiligen Gene ab mit Ausnahme der hEDS, da die genetische Grundlage nach wie vor unbekannt ist. Dafür wird vor allem Next-Generation-Sequencing angewandt. Zum Nachweis genomischer Kopienzahlvarianten kann man zusätzlich die Array-Hybridisierung oder die flache Ganzgenomsequenzierung durchführen. Zur Analyse bestimmter Gene können die Sanger-Sequenzierung, eine spezifisch konzipierte PCR oder eine Multiplex-Ligations-abhängige Sondenamplifikation hilfreich sein. Mithilfe einer Hautbiopsie, einer Urin- oder einer Blutprobe können auch biochemische und/oder ultrastrukturelle Analysen vollzogen werden (40).

7.4 THERAPIE UND PROGNOSE

Zurzeit sind die Behandlungsoptionen für die Patient*innen begrenzt und es gibt keine gezielte Therapie. Bisher wurden präklinische therapeutische Interventionen nur in Mausmodellen des vEDS erforscht und je nach verwendetem Modell wurden widersprüchliche Ergebnisse erzielt. Bei der Aufklärung pathogener Mechanismen und deregulierten Stoffwechselwegen werden hoffentlich neue Angriffspunkte für Medikamente identifiziert werden (41).

8 HEREDITÄRE ICHTHYOSEN

Die Ichthyose beschreibt alle Formen chronischer, ausgedehnter Schuppung und oberflächlicher Rauheit der Haut, die oft mit Fissuren, Xerose, Erythem, Juckreiz und manchmal suprabasaler Epidermolypse einhergehen. Diese Ausprägung kann nur auf der Haut (nicht-syndromale Ichthyose) oder in Kombination mit anderen Organbeteiligungen (syndromale Ichthyose) auftreten. In den folgenden Kapiteln werden die drei wichtigsten nicht-syndromalen Ichthyosen beschrieben, die Ichthyosis vulgaris, die autosomal-rezessive kongenitale Ichthyose (ARCI) und die epidermolytische Ichthyose (46).

8.1 ERBGANG, ÄTIOLOGIE UND EPIDEMIOLOGIE

8.1.1 Ichthyosis vulgaris

Die Ichthyosis vulgaris wird semidominant vererbt, tritt fast nie kongenital auf und betrifft hauptsächlich die Extremitäten. Klimatische Veränderungen führen zu einer Verschlimmerung der Hauptsymptome. Mit einer Inzidenz von 1:100 ist sie die häufigste Form der Ichthyose (46).

8.1.2 Autosomal-rezessive kongenitale Ichthyose (ARCI)

Die ARCI ist eine heterogene Gruppe von rezessiv vererbten Krankheiten mit kongenitaler Ichthyose ohne extrakutane Beteiligung. Die Inzidenz liegt bei 1:100.000. Die häufigsten reifen Phänotypen sind die generalisierte lamelläre Ichthyose (LI) und die kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie (CIE) (46). Die schwerste Form, die Harlequin-Ichthyose (HI), ist sehr selten und potenziell tödlich (47).



Abbildung 18 Harlequin-Ichthyose (48)

8.1.3 Epidermolytische Ichthyose

Die epidermolytische Ichthyose ist die Hauptvariante der keratinopathischen Ichthyose, die meist durch dominant-negative Mutationen in den Keratin-Genen KRT1, KRT2 oder KRT10 verursacht wird. Die Inzidenz liegt bei 1:300.000 (46).

Lebenslange Hautprobleme und eine damit verbundene hohe Morbidität und Belastung begleiten alle Betroffenen (46).

8.2 KLINISCHE MANIFESTATION

8.2.1 Ichthyosis vulgaris

Die klinische Manifestation tritt typischerweise in den ersten Lebensjahren auf. Die Patient*innen leiden unter intermittierender oder anhaltender Xerose mit feiner, manchmal grober Schuppung der Streckseiten der Extremitäten, der Kopfhaut, des zentralen Teils des Gesichts und des Rumpfes. Die Schuppen haften zentral mit losen Rändern an und sind bei Kindern kleiner als bei Erwachsenen. Über den Schienbeinen können sie dunkler und dicker sein und ein Mosaikmuster aufweisen. Feinere Schuppen sind gräulich oder silbrig glänzend. Schmerzhaftes Risse an Händen, Fingern und Fersen sind ebenfalls Merkmale. Hypohidrose, Hitzeintoleranz sowie Dermatoglyphen und Keratosis pilaris treten zusätzlich auf. Die Hautfeuchtigkeit ist vom geographischen Breitengrad abhängig, wobei eine niedrige Luftfeuchtigkeit vor allem die Keratosis pilaris und die palmare Hyperlinearität verstärkt, während eine hohe Luftfeuchtigkeit positive Effekte auf das Erscheinungsbild aufweist (49).



Abbildung 19 Ichthyosis vulgaris an den Schienbeinen und Fußrücken (50)

8.2.2 Autosomal-rezessive kongenitale Ichthyose (ARCI)

Bei der Geburt weisen Neugeborene häufig eine Kollodiummembran auf. Dabei kommt es zu charakteristischen Einrissen und wiederkehrendem Abschälen der Kollodiummembran. Häufig kann auch ein Eklabium und ein Ektropium beobachtet werden. Es kann zu einer Besserung der Haut mit Restschuppungen, Xerosis cutis und/oder Hypo-/Anhidrose kommen. In der Literatur gibt es verschiedene Bezeichnungen für diese Erkrankungen wie selbstverbessernde Kollodium- oder kongenitale Ichthyose (SICI), selbstheilendes Kollodiumbaby (SHCB) oder pleomorphe Ichthyose. Der Phänotyp von ARCI variiert von leichter oder lokalisierter bis hin zu generalisierter Schuppung bzw. leichtem bis schwerem Erythem. (47)



Abbildung 20 kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie (51)

8.2.3 Epidermolytische Ichthyose

Die Hauptmerkmale der epidermolytischen Ichthyose sind die Erythrodermie, die Hyperkeratose und oberflächliche Hautbrüchigkeit mit oder ohne palmoplantarem

Keratoderma. Neugeborene können eine Epidermolysis bullosa ähnliche Blasenbildung aufweisen (46).



Abbildung 21 Hyperkeratose bei epidermolytischer Ichthyose (52)

8.3 DIAGNOSTIK

8.3.1 Klinische Anzeichen und Symptome

Die Art der Schuppung, der Schweregrad der Ichthyose und des Erythems und die Eigen- und Familienanamnese der Patient*innen sind wichtig für eine erste Untergruppeneinteilung. Bei Verdacht auf ARCI kann das Verhältnis zwischen Ichthyose- und Erythemschweregrad wegweisend für die weitere klinische Subtypisierung der vier Haupttypen von ARCI sein. Die Einstufung des Schweregrads der Ichthyose und des Erythems erfolgt von leicht bis sehr schwer (0-4). Zudem ist eine sorgfältige Hautuntersuchung unerlässlich (46).

8.3.2 Mikroskopie und ultrastrukturelle Analyse

Die routinemäßige Hauthistologie ist nur bei der Diagnose der Ichthyosis vulgaris notwendig. Vorrangig ist das Fehlen der granulären Schicht und bei einigen Formen der keratinopathischen Ichthyose eine Epidermolyse in der oberen Epidermis. Die Immunhistochemie kann bei der Diagnose von Ichthyosis vulgaris und ARCI eingesetzt werden (46).

8.3.3 Genetische Tests

Bei uneindeutiger Klinik kann mithilfe des Next-Generation-Screenings der gesamte kodierende Teil eines Genoms oder das gesamte Genom in wenigen Tagen analysiert werden. In der Praxis wird eine Multi-Gen-Panel-Analyse durchgeführt, die eine genau definierte Gruppe von klinisch kompatiblen Krankheiten mit einer begrenzten Anzahl von Genen abdeckt. Durch das

umfassende Screening können praktisch alle untersuchten Patient*innen mit nicht-syndromaler Ichthyose molekular diagnostiziert werden (46).

8.4 THERAPIE UND PROGNOSE

8.4.1 Emollientien und andere topische Behandlungen

Die Haupttherapie der Ichthyose erfolgt symptomatisch mit Emollientien und topischen Keratolytika. Zur Feuchtigkeitsspende werden Glycerin, Harnstoff und Propylenglykol verwendet. Vor allem bei Kleinkindern kann es zu einer systemischen Absorption des Wirkstoffs kommen, was insbesondere bei Salicylsäure und α -Hydroxysäuren bei zu häufiger Anwendung und hohen Konzentrationen der Fall sein kann. Bei unzureichender Emollientien-Monotherapie oder schweren Fällen werden spezifischere topische „Anti-Keratinisierungs-Mittel“ wie beispielsweise N-Acetylcystein angewandt. Das aromatische Retinoid Tazarotene ist zwar wirksam, kann bei der Anwendung auf großen Körperflächen jedoch auch systemisch absorbiert werden und ist mit hohen Kosten verbunden. Topische Vitamin-D-Derivate wie Calcipotriol wurden bei einer geringeren Anzahl von Patient*innen mit ARCI und epidermolytischer Ichthyose erfolgreich getestet. Die Dosis darf bei Erwachsenen 5 mg pro Woche nicht überschreiten (46).

8.4.2 Systemische Wirkstoffe

8.4.2.1 Retinoide

Die am häufigsten angewandten Medikamente der systemischen Therapie sind Acitretin und Isotretinoin. Diese bewirken eine unspezifische "antikeratinisierende" Wirkung. Acitretin ist zwar wirksamer, Isotretinoin wird aber wegen seiner schnelleren Ausscheidung nach Absetzen der Therapie und eines anderen Nebenwirkungsprofil vor allem bei Kindern (Skelettwachstum) und Frauen im gebärfähigen Alter (Teratogenität) vorgezogen (46).

8.4.2.2 Vitamin D und seine Analoga

Patient*innen mit Ichthyose neigen zu einem Vitamin-D-Mangel, vor allem bei dunklem Hauttyp und in Regionen mit geringer Sonneneinstrahlung (46).

8.4.2.3 Entzündungshemmende Medikamente

Wegen der starken Nebenwirkungen bei Langzeittherapie mit Kortikosteroiden sind diese kontraindiziert. Das Gleiche gilt für Calcineurin-Inhibitoren (46).

8.4.3 Andere therapeutische Aspekte

Bei Nichtansprechen der oralen oder topischen Retinoidtherapie kann ein Ektropium mit Hauttransplantationen behandelt werden, was nach mehreren Jahren wiederholt werden muss. Eine Hyperkeratose der Kopfhaut und in den Gehörgängen muss mechanisch entfernt werden (46).

9 HEREDITÄRE PALMOPLANTARKERATOSEN (PPK)

9.1 ERBGANG, ÄTIOLOGIE UND EPIDEMIOLOGIE

Hereditäre Palmoplantarkeratosen (PPK) sind eine heterogene Gruppe von Verhornungsstörungen, gekennzeichnet durch hyperkeratotische Verdickungen der Handflächen und Fußsohlen. Grund dafür sind Mutationen in den Genen der Proteine des Verhornungsprozesses. Die meisten PPK treten im Säuglingsalter isoliert oder in Verbindung mit anderen Anomalien an Nägeln, Zähnen oder anderen Organen auf (53). Die wichtigsten PPK, nämlich die Keratosis palmoplantis diffusa (Vörner-Unna-Thost), Keratosis palmoplantis transgrediens (Mal de Meleda) und Keratosis palmoplantis papulosa seu maculosa (Buschke-Fischer) werden in den folgenden Kapiteln beschrieben.

9.1.1 Keratosis palmoplantis diffusa (Vörner-Unna-Thost)

Die Keratosis palmoplantis diffusa ist häufigste vererbte Keratodermie mit einer Inzidenz von 1:100.000. Sie wird autosomal-dominant vererbt, mit Mutationen in Keratin 9 auf Chromosom 17q12 und manchmal in Keratin 1 auf Chromosom 12q13 (54).

9.1.2 Keratosis palmoplantis transgrediens (Mal de Meleda)

Die Keratosis palmoplantis transgrediens wird autosomal-rezessiv vererbt und hat eine geschätzte Prävalenz von 1:100.000 (55).

9.1.3 Keratosis palmoplantaris papulosa seu maculosa (Buschke-Fischer)

Die Keratosis palmoplantaris papulosa seu maculosa ist eine autosomal-dominante Erbkrankheit. Zwei Mutationen in den PPK-Loci werden den Chromosomen 15q22-24 und 8q24.13-8q24.21 zugeordnet (53). Die Prävalenz wird auf 1,17:100.000 geschätzt. Es wird angenommen, dass sowohl Genetik als auch Umweltfaktoren eine Rolle spielen. Männliche Patienten sind tendenziell häufiger betroffen (56).

9.2 KLINISCHE MANIFESTATION

9.2.1 Keratosis palmoplantaris diffusa (Vörner-Unna-Thost)

Die Patient*innen weisen einheitliche große gelb-braune Bereiche mit Hyperkeratose auf, die von einem dünnen entzündlichen Rand umgeben sind. Diese sind auf die Handflächen und Fußsohlen beschränkt und entsprechen dem Expressionsmuster von Keratin 9. Manchmal kommt es zur Blasenbildung. Die Nägel zeigen nur geringe Veränderungen und können sanduhrförmig verformt sein. Manchmal zeigen sich braune hyperpigmentierte Knöchelpolster auf der Dorsalseite der Gelenke. Mykotische Superinfektionen sind häufig. In der Histologie kann man epidermolytische Bereiche im oberen Stratum spinosum und granulosum sehen (54).



Abbildung 22 Keratosis palmoplantaris diffusa (57)

9.2.2 Keratosis palmoplantaris transgrediens (Mal de Meleda)

Die Keratosis palmoplantaris transgrediens manifestiert sich bald nach der Geburt oder bis zum dritten Lebensjahr und befällt die dorsale Seite der Hände, Finger, Füße und Zehen sowie die Beugeseite des Handgelenks mit einem scharfen

Rand. Die Interphalangealgelenke können Knöchelpolster-ähnliche hyperkeratotische Plaques aufweisen. Weitere klinische Merkmale sind Lochfraß bei der Keratoderma palmoplantaris, palmoplantare Hyperhidrose, subunguale Keratose, lichenoid polyzyklische Plaques an den Ellenbogen, Knien und Leisten, Dystrophie des großen Zehennagels, Koilonychie, fortschreitende konische Verjüngung der Fingerspitzen, die zu Kontrakturen der Finger führen kann, hochgewölbter Gaumen, periorale Erytheme und Hornhautveränderungen. Häufig sind auch digitale Einschnürungen und Cheilitis angularis. Zu den seltenen Merkmalen zählen Lingua plicata, Behaarung der Handflächen und Fußsohlen, Syndaktylie und Linkshändigkeit (58).

9.2.3 Keratosis palmoplantaris papulosa seu maculosa (Buschke-Fischer)

Die Keratosis palmoplantaris papulosa seu maculosa manifestiert sich im Alter von 12 bis 30 Jahren in Form multipler asymptomatischer punktförmiger hyperkeratotischer Papeln. Betroffen davon sind entweder die gesamten Handflächen und Fußsohlen oder Teile davon. Die Nägel weisen Längsrillen, Kerben, Trachyonychien, Onychoschisis und Onychorrhexis auf. Ankylosierende Spondylitis, Talgdrüsenhyperplasie, spastische Lähmungen und eine Assoziation mit gastrointestinalen oder pulmonalen Malignomen können auftreten. Histologisch sieht man kompakte Hyperkeratosen, Hypergranulose und kornoide Lamellen (53).



Abbildung 23 Plantare Keratosis (59)

9.3 DIAGNOSTIK

PPK kann sich als diffuse, fokale, striatale oder punktförmige Form oder in Verbindung mit dermatologischen oder systemischen Erkrankungen manifestieren. Das Erkennen der klinischen Muster, der Beteiligungs- und Verstümmelungsgrad und die Anhängsel- und Systembeteiligung können diagnostisch hilfreich sein. Für die genaue Klassifizierung sind molekulare Studien notwendig (53).

9.4 THERAPIE UND PROGNOSE

Zurzeit gibt es noch keine heilende Therapie. Die hereditäre PPK bleibt lebenslang und beeinträchtigt die Lebensqualität. Die Patient*innen sollten eine genetische Beratung und eine Schulung über die Pflege hyperkeratotischer Hände und Füße erhalten. Zu dieser zählen ein mechanisches Debridement mit einer Klinge oder einem Zahnbohrer sowie die großzügige Anwendung topischer keratolytischer Mittel. Sekundärinfektionen müssen behandelt werden. Die systemische Anwendung von Retinoiden verringert die Hyperkeratose und eine Vitamin-D-Therapie kann ebenfalls eine Verbesserung bewirken. Der epidermale Wachstumsfaktor-Inhibitor Erlotinib verbessert mit einer Dosis von 100 mg/Tag, die im Verlauf auf 150 mg/Tag erhöht wird, die palmoplantare und periorale Keratodermie, die über zwei Jahre ohne signifikante Nebenwirkungen aufrechterhalten werden kann (53).

10 FOLLIKULARKERATOSEN - DYSKERATOSIS FOLLICULARIS

DARIER

Die Follikularkeratosen sind abnorme Verhornungen der Follikelöffnungen. Klinisch sind sie gekennzeichnet durch hyperkeratotische Papeln mit ausgeprägten Keratinpfropfen an verschiedenen Stellen des Körpers. Histologisch weisen sie eine Orthokeratose des Follikelostiums und des Infundibulums auf (60). In folgendem Kapitel wird die Dyskeratosis follicularis Darier genauer beschrieben.

10.1 ERBGANG, ÄTIOLOGIE UND EPIDEMIOLOGIE

Die Dyskeratosis follicularis Darier, beziehungsweise die Darier-Krankheit (DD), ist eine autosomal-dominant vererbte Genodermatose. Der Krankheitsbeginn startet

im Kindes- und Jugendalter mit einer Prävalenz von 1:1.000.000, wobei hauptsächlich Männer betroffen sind. Es besteht eine hohe Penetranz mit variabler Expressivität und weltweiter Verbreitung. Es wird vermutet, dass die DD durch Mutationen des ATP2A2-Gens verursacht wird, welches für die Isoform 2 der Ca²⁺-ATPase des Sarkoendoplasmatischen Retikulums kodiert (61).

10.2 KLINISCHE MANIFESTATION

Klinisch ist die Darier-Krankheit durch hyperkeratotische Papeln gekennzeichnet. Diese konfluieren zu Plaques und treten in seborrhoischen und intertriginösen Bereichen auf. Es entstehen unregelmäßige warzige Plaques oder papillomatöse Massen, die in den Flexuren hypertrophieren, übel riechen und schmerzhaft einreißen. Begleitend sind Nagelanomalien mit Brüchigkeit, rote und weiße Längsstreifen und V-förmige Einkerbungen am freien Nagelrand. Häufig kommt es auch zu Sekundärinfektionen. Sonne, Hitze und Schwitzen führen zu einer Verschlimmerung. Neuropsychiatrische Anomalien wie leichte geistige Retardierungen und Epilepsien können vorkommen. 50% der Patient*innen haben eine asymptotische Beteiligung der Mundschleimhaut mit multiplen festen und eventuell weißlichen oder rötlichen Papeln der Gaumen- und Alveolarschleimhaut. Diese können konfluieren und zum Teil ulzerierende Krusten bilden (61).



Abbildung 24 Hyperkeratotische und hyperpigmentierte Papeln mit zosteriformen Muster (62)



Abbildung 25 Missgebildete, schwache Nägel mit V-förmigen Ablösungen (63)

10.3 DIAGNOSTIK

Man unterscheidet die hypertrophe, die vesikulobullöse und lineare oder zosteriforme Form der Darier-Krankheit. Zu den Differentialdiagnosen der intraoralen Formen gehören die Nikotinstomatitis und die entzündlich fibröse Hyperplasie, weshalb bei Rauchern und Prothesenträgern eine Biopsie zur endgültigen Diagnose durchgeführt werden sollte. Histologisch beobachtet man eine abnorme vorzeitige Keratinisierung bzw. Dyskeratose, einen Verlust der epidermalen Adhäsion (Akantholyse), das Vorhandensein von Spalten, eine nach oben gerichtete Proliferation von Papillen in die Spalten, das Vorhandensein von Zotten, runde Körper in der Granularschicht und Körner in der Hornschicht. Jede Läsion wird von einem großen Keratinpfropf mit fokaler Parakeratose überlagert. Die Elektronenmikroskopie veranschaulicht den Verlust von Desmosomen, den Zusammenbruch der Desmosomen-Keratin-Intermediärfilament-Bindung und perinukleäre Aggregate von Keratin-Intermediärfilamenten. Die Hauptmerkmale sind eine abnorme Zell-Zell-Adhäsion und eine abnorme epidermale Keratinisierung (61).

10.4 THERAPIE UND PROGNOSE

Da es sich um eine gutartige Dermatose handelt, wird eine Behandlung eher aus ästhetischen Gründen begonnen. Zu allgemeinen Maßnahmen wie Hygiene, Hitze- und Sonnenlichtvermeidung, Baumwollkleidung und Sonnenschutzmitteln können systemische Retinoide angewandt werden. Schuppungen und Hyperkeratosen können mit harnstoff- und milchsäurehaltigen Feuchtigkeitscremen sowie topischen Retinoiden wie Adapalen, Tazaroten-Gel und 0,1%iges Tretinoin verringert werden. Antiseptische Lösungen wie Triclosan

oder Adstringentien können hilfreich sein, ebenso das topische 5-Fluorouracil. Für die Mundhöhle sind alkoholfreie Mundspülungen empfohlen. Bei bakteriellen oder viralen Sekundärinfektionen werden orale Antibiotika und Acyclovir eingesetzt. Perimenstruelle Schübe können durch orale Verhütungsmittel verringert werden und schwere entzündliche Exazerbationen durch Ciclosporin. Dermabrasion, Elektrochirurgie und Laserablation rezidivierender Plaques wurden erfolgreich eingesetzt (61).

11 MORBUS HAILEY-HAILEY

11.1 ERBGANG, ÄTIOLOGIE UND EPIDEMIOLOGIE

Die Hailey-Hailey-Krankheit, auch Pemphigus chronicus benignus familiaris genannt, ist eine seltene autosomal-dominante Erkrankung, die die Adhäsion der epidermalen Keratinozyten beeinträchtigt (64). Etwa 1:50.000 der Allgemeinbevölkerung sind betroffen (65). Das Manifestationsalter kann innerhalb der Familien stark variieren, wobei die Krankheit am häufigsten nach der Pubertät ausbricht. Sie kann aber auch schon in der Kindheit auftreten (64).

Auslöser sind Funktionsverlust-Varianten im ATP2C1-Gen auf 3q22.1, das für das von Adenosintriphosphat angetriebene, magnesiumabhängige Kalziumpumpenprotein hSPCA1 kodiert. Dessen Funktion ist es, normale intrazelluläre Konzentrationen von freiem Kalzium aufrechtzuerhalten, indem es dieses in den Golgi-Apparat sequestriert. Umwelt- und/oder andere genetische Faktoren beeinflussen das klinische Bild (64).

11.2 KLINISCHE MANIFESTATION

Am häufigsten tritt die Hailey-Hailey-Krankheit in den zweiten und dritten Lebensjahrzehnten auf. In erster Linie sind die Beugezonen (seitlicher Hals, Achselhöhle, Leiste, submammäre Region und Perineum) symmetrisch betroffen. Eine Beteiligung der Schleimhäute ist selten. Die erste Manifestation in Form von schlaffen Bläschen auf erythematöser bis normaler Haut wird oft nicht bemerkt. Daher sind zum Diagnosezeitpunkt oft große, mazerierte, exsudative Plaques aus oberflächlichen Erosionen mit Krustenbildung sichtbar. Beim Fortschreiten der Krankheit bilden sich große, vegetative, übelriechende Plaques mit schmerzhaften

Fissuren. Eine Manifestation der Leiste kann zu Behinderungen führen. Weiße Längsbänder an den Nägeln können auf die Diagnose hinweisen (64).

Lokalisierte oder lineare segmentale Formen zeigen sich als unilateral lineare fleckige oder anderweitig lokalisierte Läsionen. Lineare Läsionen entstehen häufig entlang der Blaschko-Linien. Segmentale Läsionen können bei Personen auftreten, die später symmetrische, bilaterale Läsionen entwickeln. Übelriechende Sekundärinfektion mit Bakterien und Pilzen führen zu einer Verschlimmerung (64).



Abbildung 26 Hailey-Hailey-Krankheit in der Achselhöhle (66)

11.3 DIAGNOSTIK

Die Diagnose der Hailey-Hailey-Krankheit erfolgt durch den klinischen Befund charakteristischer, mazerierter Erosionen intertriginöser Bereiche ohne Satellitenläsionen. Eine Hautbiopsie der Läsion bestätigt die Diagnose. In der histopathologischen Untersuchung kann man einen breiten Verlust des Zusammenhalts zwischen suprabasalen Keratinozyten beobachten, was zu suprabasalen Spalten und akantholytischen Bläschen und Blasen führt. In der partiellen Akantholyse bilden sich Schichten von intraepidermalen und suprabasalen, abgelösten Keratinozyten, die wie eine verfallene Ziegelmauer aussehen. Die papilläre Dermis beinhaltet ein spärliches, perivaskuläres, lymphozytäres Infiltrat mit verstreuten Eosinophilen. Neutrophile können in den Bläschen und in der parakeratotischen Kruste vorhanden sein (64).

11.4 THERAPIE UND PROGNOSE

Sonnenbrände, Schwitzen und Reibung sollen vermieden und die betroffenen Bereiche trocken gehalten werden. Bei leichten Fällen könne kühle Umschläge, Verbände, milde Kortikosteroidcremen und topische Antibiotika eingesetzt werden

(65). Zur Langzeitbehandlung können topische Calcineurin-Inhibitoren, wie eine Tacrolimus-Salbe, statt topischen Kortikosteroiden genutzt werden (64).

Zur Verringerung der Staphylokokkenübertragung können offene, verkrustete, mazerierte und übelriechende Läsionen mit verdünnten Bleichmitteln zwei bis dreimal pro Woche in Form von Bädern oder Kompressen angewandt werden. Antibakterielle Waschungen mit 4% Chlorhexidingluconat können täglich erfolgen. Mazerierte Läsionen können mit topischen Kompressen mit 5- bis 10-minütiger Auftragung von Aluminiumacetatlösung in einer Verdünnung von 1:40 behandelt werden. Bakterien- und Pilzkulturen werden antibiotisch oder antimykotisch versorgt. Intermittierende Injektionen von Botulinumtoxin reduzieren das Schwitzen bei schweren Fällen. Bei erhöhter Krankheitsaktivität werden intermittierend orale Antibiotika angewandt. Andere systemische Therapiealternativen sind Cyclosporin, orales Tacrolimus, Methotrexat, Glycopyrrolat, Acitretin, Afamelanotid in einer resorbierbaren Implantatformulierung mit verzögerter Freisetzung, orale Vitamin-D-Supplementierung, Apremilast und Dupilumab (64).

Der Verlauf der Krankheit ist chronisch, schubförmig und remittierend. Bei therapeutischen Maßnahmen kommt es häufig zu Rückfällen. Die Patient*innen haben aber eine normale Lebenserwartung, wenn auch mit eingeschränkter Lebensqualität (64).

DISKUSSION

In dieser Diplomarbeit wurde versucht einen strukturierten Überblick über das umfangreiche Thema „Hereditäre Dermatosen im Kindes- und Jugendalter“ mit dem derzeitigen Stand der Therapiemöglichkeiten zu schaffen. Als Datengrundlage wurde bestehende Literatur genutzt und in einen vergleichenden Kontext gestellt. Die Leser*innen sollen eine Übersicht über die Krankheiten und eine Idee über das Erscheinungsbild der kutanen Manifestationen bekommen.

Innerhalb der Krankheitsbilder gibt es teilweise große Ähnlichkeiten zwischen den verschiedenen Varianten in Bezug auf die Manifestation und den Phänotyp. Daher sind weitere diagnostische Maßnahmen wie beispielsweise histologische Untersuchungen und Gentests notwendig, um eine exakte Diagnose zu gewährleisten. Dies ist wichtig, um die Subtypen zu differenzieren, den eventuell unterschiedlichen Erbgang herauszufinden und eine individuelle Therapie einzuleiten.

Mit der aktuellen Studienlage könnte das Thema noch wesentlich tiefergreifender behandelt werden. Viele andere hereditäre Dermatosen wurden nicht beschrieben und das Erstellen von evidenzbasierten Leitlinien könnte das Ziel von umfangreicheren Projekten sein. Da im Rahmen der Diplomarbeit jedoch nur ein begrenzter Zeitaufwand möglich war und teilweise auch interdisziplinäre Kompetenzen notwendig wären, wurde in Absprache mit dem Betreuer auf eine genauere Ausarbeitung verzichtet.

Bei Betrachtung der Therapie der unterschiedlichen Dermatosen fällt auf, dass die Behandlung hauptsächlich symptomatisch orientiert ist. Es gibt einige Studien mit kausalen Therapieansätzen zu den bis jetzt noch unheilbaren Krankheiten. Diese sind aber noch Gegenstand aktueller Forschung, bis sie schlussendlich für die Behandlung auf dem Markt gebracht und für die Bevölkerung zugänglich gemacht werden. Vielversprechend sind mögliche Gentherapien, die die Krankheiten kausal behandeln und gegebenenfalls zur Heilung führen könnten.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) DeStefano GM, Christiano AM. The genetics of human skin disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014 Oct 1;4(10):a015172. doi: 10.1101/cshperspect.a015172.
- (2) Sur ML, Armat I, Sur G, Pop DC, Samasca G, Lupan I, et al. Neurofibromatosis in Children: Actually and Perspectives. *Children (Basel)* 2022 Jan 2;9(1):40. doi: 10.3390/children9010040.
- (3) Farschtschi S, Mautner VF, McLean ACL, Schulz A, Friedrich RE, Rosahl SK. The Neurofibromatoses. *Dtsch Arztebl Int* 2020 May 15;117(20):354-360.
- (4) Germany KDP, Wiehl. Neurofibroma03.jpg. 2009; Available at: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Neurofibroma03.jpg>. Accessed Apr 25, 2023.
- (5) Malamos D. Lisch nodules.JPG . 2015; Available at: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lisch_nodules.JPG. Accessed Apr 27, 2023.
- (6) Tamura R. Current Understanding of Neurofibromatosis Type 1, 2, and Schwannomatosis. *Int J Mol Sci* 2021 May 29;22(11):5850. doi: 10.3390/ijms22115850.
- (7) Ruggieri M, Praticò AD, Serra A, Maiolino L, Cocuzza S, Di Mauro P, et al. Childhood neurofibromatosis type 2 (NF2) and related disorders: from bench to bedside and biologically targeted therapies. *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 2016;36(5):345.
- (8) Kayama I. Neurofibromatosis type II tumor types.png. 2021; Available at: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Neurofibromatosis_type_II_tumor_types.png. Accessed Apr 27, 2023.
- (9) Alshoabi SA, Hamid AM, Alhazmi FH, Qurashi AA, Abdulaal OM, Aloufi KM, et al. Diagnostic features of tuberous sclerosis complex: case report and literature review. *Quant Imaging Med Surg* 2022 Jan;12(1):846-861.
- (10) Ebrahimi-Fakhari D, Mann LL, Poryo M, Graf N, von Kries R, Heinrich B, et al. Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis* 2018 Jul 17;13(1):117-y.
- (11) Fujimoto A, Okanishi T, Imai S, Ogai M, Fukunaga A, Nakamura H, et al. Establishment of a Regional Interdisciplinary Medical System for Managing Patients with Tuberous Sclerosis Complex (TSC). *Sci Rep* 2018 Nov 13;8(1):16747-y.
- (12) Luo C, Ye W, Shi W, Yin P, Chen C, He Y, et al. Perfect match: mTOR inhibitors and tuberous sclerosis complex. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2022;17(1):1-16.
- (13) M.D, Mikael Häggström, M. D. Author info-Reusing images- Conflicts of interest: NoneMikael Häggström. Symptoms and signs of tuberous sclerosis.png. 2023; Available at: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Symptoms_and_signs_of_tuberous_sclerosis.png. Accessed Apr 28, 2023.

- (14) S, Mustaqim K, Mohd Ghazi A, Harun Nor Rashid. Facial angiofibromas of tuberous sclerosis.png. 2023; Available at: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Facial_angiofibromas_of_tuberous_sclerosis.png. Accessed Apr 28, 2023.
- (15) MCDM, Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNP, Rivitti-Machado. Hypopigmented macules, Shagreen patch and periungual fibroma of tuberous sclerosis.png. 2018; Available at: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hypopigmented_macules,_Shagreen_patch_and_periungual_fibroma_of_tuberous_sclerosis.png. Accessed May 8, 2023.
- (16) Piccione M, Belloni Fortina A, Ferri G, Andolina G, Beretta L, Cividini A, et al. Xeroderma Pigmentosum: General Aspects and Management. J Pers Med 2021 Nov 4;11(11):1146. doi: 10.3390/jpm11111146.
- (17) Yuniati R, Sihombing NRB, Nauphar D, Tiawarman B, Kartikasari DS, Dewi M, et al. Clinical manifestation and genetic analysis of familial rare disease genodermatosis xeroderma pigmentosum. Intractable Rare Dis Res 2021 May;10(2):114-121.
- (18) Mohammad2018. Xeroderma pigmentosum.jpg . 2018; Available at: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Xeroderma_pigmentosum.jpg. Accessed Apr 28, 2023.
- (19) Hossain M, Hasan A, Shawan MMAK, Banik S, Jahan I. Current Therapeutic Strategies of Xeroderma Pigmentosum. Indian J Dermatol 2021;66(6):660-667.
- (20) Leung AK, Barankin B, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Xeroderma pigmentosum: an updated review. Drugs Context 2022 Apr 25;11:10.7573/dic.2022-5. eCollection 2022.
- (21) Macicior J, Marcos-Ramiro B, Ortega-Gutiérrez S. Small-Molecule Therapeutic Perspectives for the Treatment of Progeria. Int J Mol Sci 2021 Jul 3;22(13):7190. doi: 10.3390/ijms22137190.
- (22) Saxena S, Kumar S. Pharmacotherapy to gene editing: potential therapeutic approaches for Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Geroscience 2020 Apr;42(2):467-494.
- (23) Shane MH. Ontlamatse Phalatse.jpg. 2021; Available at: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ontlamatse_Phalatse.jpg. Accessed Apr 28, 2023.
- (24) Lai WF, Wong WT. Progress and trends in the development of therapies for Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Aging Cell 2020 Jul;19(7):e13175.
- (25) Kreienkamp R, Gonzalo S. Metabolic Dysfunction in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. Cells 2020 Feb 8;9(2):395. doi: 10.3390/cells9020395.
- (26) Edel Y, Mamet R. Porphyrin: What Is It and Who Should Be Evaluated? Rambam Maimonides Med J 2018 Apr 19;9(2):e0013. doi: 10.5041/RMMJ.10333.

- (27) Erwin AL, Desnick RJ. Congenital erythropoietic porphyria: Recent advances. *Mol Genet Metab* 2019 Nov;128(3):288-297.
- (28) Prakash, Rashmi Bhavasar, G. Santoshkumar and B. Rahul. Congenital-erythropoietic-porphyrin-7.jpg. 2011; Available at: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Congenital-erythropoietic-porphyrin-7.jpg>. Accessed Apr 29, 2023.
- (29) Prakash, Rashmi Bhavasar, G. Santoshkumar and B. Rahul. Congenital-erythropoietic-porphyrin-1.jpg. 2011; Available at: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Congenital-erythropoietic-porphyrin-1.jpg>. Accessed Apr 30, 2023.
- (30) Di Pierro E, Granata F, De Canio M, Rossi M, Ricci A, Marcacci M, et al. Recognized and Emerging Features of Erythropoietic and X-Linked Protoporphyria. *Diagnostics (Basel)* 2022 Jan 8;12(1):151. doi: 10.3390/diagnostics12010151.
- (31) Ahmed jan N, Masood S. Erythropoietic Protoporphyria. StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC; 2023.
- (32) M Lecha HP, JC Deybach. Acute photosensitivity reaction in EPP (2).jpg. 2009; Available at: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Acute_photosensitivity_reaction_in_EPP_\(2\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Acute_photosensitivity_reaction_in_EPP_(2).jpg). Accessed May 2, 2023.
- (33) Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol* 2020;95(5):551-569.
- (34) Has C, Liu L, Bolling MC, Charlesworth AV, El Hachem M, Escámez MJ, et al. Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2020 Mar;182(3):574-592.
- (35) MD JH. HandsEBS.JPG. 2013; Available at: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:HandsEBS.JPG>. Accessed May 3, 2023.
- (36) Mostafameraji. Epidermolysis bullosa In Iran 05.jpg. 2022; Available at: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Epidermolysis_bullosa_In_Iran_05.jpg. Accessed May 3, 2023.
- (37) Mohammad2018. Dystrophic type of epidermolysis bullosa.jpg. 2018; Available at: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dystrophic_type_of_epidermolysis_bullosa.jpg. Accessed May 3, 2023.
- (38) Welponer T, Prodinger C, Pinon-Hofbauer J, Hintersteiner A, Breitenbach-Koller H, Bauer JW, et al. Clinical Perspectives of Gene-Targeted Therapies for Epidermolysis Bullosa. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021 Aug;11(4):1175-1197.
- (39) Dedee F Murrell M, PhD. Overview of the management of epidermolysis bullosa - UpToDate. 2023 Feb 09,.

- (40) Van Damme T, Colman M, Syx D, Malfait F. The Ehlers-Danlos Syndromes against the Backdrop of Inborn Errors of Metabolism. *Genes (Basel)* 2022 Jan 29;13(2):265. doi: 10.3390/genes13020265.
- (41) Vroman R, Malfait AM, Miller RE, Malfait F, Syx D. Animal Models of Ehlers-Danlos Syndromes: Phenotype, Pathogenesis, and Translational Potential. *Front Genet* 2021 Oct 12;12:726474.
- (42) NL, Whitaker JK, Alexander P, Chau DY, Tint. Hyperelastic skin & hypermobile finger in a case of Ehlers-Danlos syndrome.png. 2012; Available at: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hyperelastic_skin_%26_hypermobile_finger_in_a_case_of_Ehlers-Danlos_syndrome.png. Accessed May 3, 2023.
- (43) Zalewska BAaA. Atrophic scar of Ehlers Danlos syndrome.jpg. 2012; Available at: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Atrophic_scar_of_Ehlers_Danlos_syndrome.jpg. Accessed May 3, 2023.
- (44) Rodney Grahame, MD, FRCP, FACPA, Alan J Hakim, MB BChir, MA, FRCPL, Louise Tofts, MB BS, MSpMed, FAFRM, FRACP. Clinical manifestations and diagnosis of hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorder - UpToDate. 2021 Jul 23,.
- (45) Lacheta A. Ehlers-Danlos skala Beighton'a.png. 2017; Available at: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ehlers-Danlos_skala_Beighton%27a.png. Accessed May 3, 2023.
- (46) Vahlquist A, Fischer J, Törmä H. Inherited Nonsyndromic Ichthyoses: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol* 2018 Feb;19(1):51-66.
- (47) Hake L, Süßmuth K, Komlosi K, Kopp J, Drerup C, Metze D, et al. Quality of life and clinical characteristics of self-improving congenital ichthyosis within the disease spectrum of autosomal-recessive congenital ichthyosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36(4):582-591.
- (48) Limbani¹, Belide Shruthi,^{1,*} B. R. Nilgar,¹ Anita Dalal,¹ and Nehaben. TJOD-14-138-g2.jpg. 2017; Available at: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:TJOD-14-138-g2.jpg>. Accessed May 7, 2023.
- (49) Thyssen JP, Godoy-Gijon E, Elias PM. Ichthyosis vulgaris: the filaggrin mutation disease. *Br J Dermatol* 2013 Jun;168(6):1155-1166.
- (50) Gzzz. Ichthyosis (1).jpg. 2018; Available at: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ichthyosis_\(1\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ichthyosis_(1).jpg). Accessed May 4, 2023.
- (51) Mohammad2018. Ichtyiosis erytheroderma new photo to help in diagnosis.jpg. 2018; Available at: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ichtyiosis_erytheroderma_new_photo_to_help_in_diagnosis.jpg. Accessed May 7, 2023.

- (52) Mohammad2018. Epidermolytic hyperkeratosis new image.jpg. 2019; Available at: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Epidermolytic_hyperkeratosis_new_image.jpg. Accessed May 5, 2023.
- (53) Dev T, Mahajan VK, Sethuraman G. Hereditary Palmoplantar Keratoderma: A Practical Approach to the Diagnosis. Indian Dermatol Online J 2019;10(4):365-379.
- (54) Braun-Falco M. Hereditary palmoplantar keratodermas. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 2009;7(11):971-984.
- (55) Bchetnia M, Laroussi N, Youssef M, Charfeddine C, Ben Brick AS, Boubaker MS, et al. Particular Mal de Meleda phenotypes in Tunisia and mutations founder effect in the Mediterranean region. Biomed Res Int 2013;2013:206803.
- (56) Bukhari R, Alhawsawi W, Radin AA, Jan HD, Al Hawsawi K, Al Ahmadi M. Punctate Palmoplantar Keratoderma: A Case Report of Type 1 (Buschke-Fischer-Brauer Disease). Case Rep Dermatol 2019 Oct 10;11(3):292-296.
- (57) Mohammad2018. Palmoplantet keratoderma new photo.jpg. 2018; Available at: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Palmoplantet_keratoderma_new_photo.jpg. Accessed May 5, 2023.
- (58) Nath AK, Chaudhuri S, Thappa DM. Mal de meleda with lip involvement: a report of two cases. Indian J Dermatol 2012 Sep;57(5):390-393.
- (59) Mohammad3021. Planter keratodermaC.jpg. 2021; Available at: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Planter_keratodermaC.jpg. Accessed May 5, 2023.
- (60) Gangadhar M, Adya KA, Inamadar AC. A Study of Clinical, Dermoscopic and Histopathological Correlation in Follicular Keratotic Diseases: Preliminary Observations in 30 Cases. Indian Dermatol Online J 2021 Aug 2;12(5):731-740.
- (61) Suryawanshi H, Dhobley A, Sharma A, Kumar P. Darier disease: A rare genodermatosis. J Oral Maxillofac Pathol 2017;21(2):321.
- (62) Senouci, Mariame Meziane, Rim Chraibi, Nadia Kihel, Badreddine Hassam, Karima. Darier's disease.jpg. 2020; Available at: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Darier%27s_disease.jpg. Accessed May 7, 2023.
- (63) DernNetNZ. Darier disease nails.jpg. 2016; Available at: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Darier_disease_nails.jpg. Accessed May 7, 2023.
- (64) Morell Dean MD. Hailey-Hailey disease (benign familial pemphigus) - UpToDate. 2022; Available at: <https://www.uptodate.com/contents/hailey-hailey-disease-benign-familial-pemphigus/print>. Accessed May 7, 2023.
- (65) Reddy S, Brahmbhatt H. A Narrative Review on the Usage of Surgical Skin Grafting, Acitretin, and Tacrolimus in the Treatment of Hailey-Hailey Disease. Cureus 2021 Nov 18;13(11):e19704.

(66) Julesmcn. HHD R Axilla.jpg. 2006; Available at:
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:HHD_R_Axilla.jpg. Accessed May 7, 2023.