

Verteilung

Angeborene epidermale Entwicklungsstörungen können sich diffus (Ichthyosen), als Mosaik (epidermaler Nävus) oder lokalisiert (epidermolytisches Akanthom, palmoplantare Ichthyosen) manifestieren. Mildere Ichthyoseformen können bei schweren Krankheiten sekundär erworben werden.

Ichthyosen

Heterogene Erkrankungsgruppe, die zur Verdickung der Epidermis, Diffusionsstörungen und ausgeprägter Schuppung führt. Folgende grobe Unterteilung ist möglich:

- Störungen der Keratine (Keratinocyten) oder Interzellulärsubstanz (Lipide, Filaggrine),
- exklusive Erkrankung der Haut oder Beteiligung anderer Organe.

► **Autosomal-dominante Ichthyosis vulgaris.** Inzidenz von 1 : 300. Ein Filaggrindefekt führt zur Retentionshyperkeratose. Manifestation im ersten Lebensjahr mit symmetrischer, feinlamellär diffuser Schuppung bei Aussparung der Beugen (► Abb. 20.1). Eng assoziiert mit atopischem Ekzem und atopischen Krankheiten.

► **X-chromosomal-rezessive Ichthyosis vulgaris mit Steroidsulfatase-mangel.** Retentionshyperkeratose männlicher Patienten mit diffus verteilten, fest haftenden, dunklen Schuppen. Aussparung der Beugen. Kryptorchismus bei 20%, Hornhauttrübungen bei 50% der Patienten. Bei Überträgerinnen verzögerte Geburt wegen langsamer Muttermundöffnung.

► **Autosomal-rezessive lamelläre Ichthyose.** Sie umfasst mehrere Krankheiten durch Mutation von Transglutaminase-, Lipoxigenase- und anderen Genen. Bei Geburt Erythrodermie und eingehüllt in eine straffe Membran, Kolloidumbaby, Ektropion, dystrophe Nägel und Hitzeintoleranz. Miterkrankung von Beugen, Gesicht und Kapillitium. Angepasste palmare und plantare Hyperkeratose.

► **Harlequin-Ichthyose.** Schwerste Verhornungsstörung mit dicken Hornplatten, tiefen Rhagaden und Ektropion. Der Gendefekt besteht in einem biallelischen Verlust des ABCA12-Gens, das den Lipidtransport reguliert. Oft intrauteriner Fruchttod, hohe frühkindliche Letalität.

► **Autosomal-dominante, kongenital bullöse ichthyosiforme Erythrodermie.** Bei Geburt generalisiertes Erythem mit Blasen und Erosionen (Sepsisgefahr). Mit zunehmendem Alter verruziforme Hyperkeratosen, insbesondere im Beugenbereich, Minderwuchs. Histologisch granuläre Degeneration mit intraepidermalen Vakuolen (epidermolytische Ichthyose).

► **Therapie.** Nur symptomatisch möglich. Topisch: Keratolyse mit 5- bis 10%iger Milchsäure oder Harnstoff in Cremes oder Salben. Systemisch: Retinoide.

Palmoplantare Keratosen

Unterschiedliche Keratosen der Handflächen und Fußsohlen durch Keratinmutationen (► Abb. 20.2).

► **Keratosis palmoplantaris diffusa Vörner.** Häufigste Variante, Keratin-1 und andere Keratin-Mutationen. Flächige, wachsartige, scharf begrenzte Keratose mit entzündlichem Rand. Nageldystrophie. Histologisch epidermolytische Hyperkeratose.

► **Keratosis palmoplantaris diffusa transgrediens et progrediens Greither.** Im ersten Lebensjahrzehnt beginnend, langsam progrediente Palmoplantarkeratose mit scharf begrenztem, entzündlichem Rand, punktförmigen Grübchen (Pits) und Hyperhidrose. Von palmoplantar auf Hand-, Fußrücken, Ellenbogen, Knie, Knöchel und Ferse übergreifend (Transgrediens).

► **Keratosis palmoplantaris transgrediens et progrediens Mljet (Mal de Meleda).** Mutation eines Proteins, das an den $\alpha 7$ -Nikotin-Acetylcholin-Rezeptor bindet. In den ersten Monaten auftretendes Erythem, überlagert von einer gelblich-weißen Keratose mit Transgrediens, Hyperhidrose, Nageldystrophie, Brachyphalgie. Selten Erytheme perioral und perinasal.

► **Pachyonychia congenita.** Palmoplantare Hyperkeratosen, bei denen verdickte Nägel dominieren. Weitere, folliculäre bis plaqueförmige Hyperkeratosen an Knien und Ellenbogen. Keratin-6- und Keratin-16-Mutationen sind zusätzlich mit oralen Leukoplakien (Typ 1) assoziiert; Typ 2: Keratin-17-Mutation mit kognatalen Zähnen, Steatozystomen und Vellushaarzysten postpubertär.

► **Therapie.** Symptomatisch wie bei Ichthyosen.



Autosomal-dominante Ichthyosis vulgaris



Autosomal-rezessive lamelläre Ichthyose bei Transglutaminase-Mutation



Kongenital bullöse ichthyosiforme Erythrodermie



Keratosis palmoplantaris papulosa



Keratosis palmoplantaris striata

Abb. 20.1 Ichthyosen.

Abb. 20.2 Palmoplantare Keratosen.

20.1 Verhornungsstörungen

Dyskeratotisch-akantholytische Dermatosen

Morbus Darier und Morbus Hailey-Hailey sind relativ häufige Genodermatosen mit Keratinisierungsstörungen und Adhäsionsverlust der Keratinozyten (Akantholyse) durch Defekte der Kalziumionenpumpen (► Abb. 20.3).

Dyskeratosis follicularis Darier

Autosomal-dominante Mutation des ATP2A2-Gens, kodierend für eine Kalziumpumpe.

► **Klinik.** Oft juckende, dicht stehende, braune, folliculäre Knötchen großflächig in den seborrhoischen Arealen. Verruziforme Knötchen an den Handrücken (Acrokeratosis verruciformis Hopf), Nageldystrophien, Pits, pflastersteinartige Papeln der Mundschleimhaut. Verschlechterung durch Wärme und UV-Strahlung, Neigung zu Sekundärinfektion mit HSV und Bakterien. Histologisch findet sich eine Dyskeratose (eosinophile Zellen im Stratum spinosum: Corps ronds; im Stratum granulosum: Grains), Akantholyse.

Morbus Hailey-Hailey

Autosomal-dominante (1 : 30 000) Mutation im Kalziumtransportergen ATP2C 1.

► **Klinik.** Intertrigines, Kommen und Gehen von superinfizierten Mazerationen, Erosionen und Fissuren. Aggravation bei Wärme und Okklusion und bei Superinfektion durch HSV und Candida. Histologisch findet sich eine ausgeprägte Akantholyse mit Einzelzell-Dyskeratosen.

► **Therapie.** Beide Genodermatosen bessern sich unter systemischer Gabe von Retinoiden niedrig dosiert und topischen Antiseptika. Behandlung der Sekundärinfektionen.

Langfristige Remissionen des Morbus Hailey-Hailey durch großflächige Dermabrasio.

Morbus Grover

► **Klinik.** Unerträglicher Juckreiz, stammbetont meist bei älteren, hellhäutigen Männern, mit kleinen, manchmal keratotischen Papeln; Sebostase. Histologisch unterschiedliche Typen (Pemphigus, Morbus Darier, spongiosisch-akantholytischer Typ).

► **Therapie und Verlauf.** Gewöhnlich selbstlimitierend, oft nach Jahren. Guter Erfolg mit Badtherapie mit PUVA (Bad-PUVA-Therapie); Isotretinoin (10 mg/Tag).

Follikuläre Keratosen

Keratosis pilaris

► **Klinik.** Ab der Pubertät am Haarfollikel lokalisierte Verhornungsstörung, die zu spitzkegeligen, folliculären Keratosen führt, besonders an Oberarmen und Oberschenkeln (wie Reibeisen), ohne Juckreiz (► Abb. 20.4). Assoziation mit atopischem Ekzem, Ichthyosis vulgaris.

► **Therapie.** Keratolytische Externa.

Verwandte Erkrankungen

► **Ulerythema ophryogenes.** Feine folliculäre Papeln an lateralen Augenbrauen und Wangen; Atrophie bis zum Verlust der lateralen Brauen.

► **Keratosis follicularis spinulosa decalvans.** Angeborene, vernarbende folliculäre Keratose mit Alopezie und Augenbeteiligung (Lichtempfindlichkeit, Hornhauttrübungen).

Porokeratosen

► **Klinik.** Atroph wirkende Plaque, umgeben von einer feinen wallartigen Lamelle. Histologisch findet sich eine schlotförmige Parakeratose.

Porokeratosis Mibelli

Autosomal-dominant, auch sporadisch vererbt. Oft distal initial keratotische Papeln mit Übergang in flächige Atrophien, begrenzt von einer Lamelle (► Abb. 20.5).

Porokeratosis superficialis disseminata actinica

An lichtexponierter Haut, überwiegend den Unterarmen und Unterschenkeln, bis 1 cm große, von einer Lamelle begrenzte Atrophien mit entzündlichem Erythem. Folge chronischen Lichtschadens.

Porokeratosis palmoplantaris et disseminata

Autosomal-dominant mit keratotischen Papeln an Handinnenflächen und Fußsohlen, die dann in kleine Vertiefungen mit filiformem Randsaum übergehen. Als Therapie wurde Simvastatin topisch beschrieben.

► **Erythrokeratoderma figurata variabilis-Mendes da Costa.** Autosomal-dominante Mutationen in Konnexinogenen, die für Gap Junctions, zellverbindende Kanäle, wichtig sind. Ab früher Kindheit distal betonte, migrierende Erytheme, stationäre Hyperkeratosen.



Abb. 20.3 Dyskeratotisch akantholytische Dermatosen.



Abb. 20.4 Follikuläre Keratosen.

Abb. 20.5 Porokeratosen.

20.2 Mosaikerkrankungen

Mosaizismus

► **Definition.** Mosaik beschreibt einen Organismus, der aus genetisch verschiedenen Zellen besteht, die aber aus einer homogenen Zygote entsprungen sind. Im Gegensatz dazu spricht man von Chimärismus bei Individuen aus genetisch unterschiedlichen Zellpopulationen.

► **Pathogenese.** Ein Mosaik kann jedes Organ betreffen, ist aber an der Haut besonders leicht zu erkennen. Kommt es im Entwicklungsstadium der Morula (8–32 Zellen) zur Mutation einer Zelle, führt dies zu einem somatischen Mosaik. Ist ein wichtiges Gen für die Differenzierung der Haut betroffen, folgt das kutane Mosaik den Blaschko-Linien (► Abb. 20.6). Diese beschreiben den Ausbreitungsweg von Zellen während der Embryogenese im Rahmen der Entwicklung eines Menschen aus der embryonalen Morula. Ein gutes Beispiel dafür sind epidermale Nävi (S. 266).

Epigenetische Mosaik

► **Definition.** Alle Frauen sind aufgrund der Lyon-Hypothese epigenetische Mosaik, da es statistisch in jeder 2. Zelle zu einer zufälligen Inaktivierung eines X-Chromosoms kommt. Aufgrund des Mosaiks ist bei der Frau eine Reihe von Mutationen mit dem Leben vereinbar, die beim Mann letal verlaufen.

► **Klinik.** Einige Genodermatosen kommen hauptsächlich bei Frauen vor. Beim Mann zeigen sie entweder lineare Ausprägung der Läsionen oder andere Mosaik-Zeichen. Eine wirksame Therapie besteht nicht.

Incontinentia pigmenti

Mutation des NF- κ B-essential-Modulator-Gens (NEMO-Gen), eines Inhibitors der Tumor-Nekrose-Faktor- (TNF-)induzierten Apoptose. Sie betrifft nur Mädchen früh nach der Geburt, da sie bei Jungen intrauterin letal ist. Sie klingt mit zunehmendem Alter ab und es verbleiben hyperpigmentierte Makulae, in denen Haare und Schweißdrüsen fehlen, besonders an den Extremitäten.

► **Klinik.** Vier Stadien werden unterschieden:

- Bläschen in linearer Anordnung,
- verruköse Papeln auch subungual,
- postinflammatorische Hyperpigmentierung,
- atrophische Narben, speziell an den Beinen.

Häufig Blut- und Gewebeeosinophilie. Assoziiert Zahn-, Augen- und Zentralnervensystemdefekte.

Fokale dermale Hypoplasie

Mutationen im PORCN-Gen, das die Funktion von Signalmolekülen und damit praktisch alle Bereiche der Embryonalentwicklung kontrolliert.

► **Klinik.** Systematisierte streifenförmige, kutane, braunrote Atrophien. Bei Teleangiektasien poikilodermatisches Bild. Hernienartige Vorwölbung des Fettgewebes, periorifizielle Angiofibrome. Assoziiert Skelett-, Zahn- und Augenanomalien (► Abb. 20.7).

Genomische Mosaik

Letale Mutationen

Einige Mutationen sind obligat letal. Ein Überleben ist nur im Mosaikstatus möglich. Beispiele dafür sind:

- Hypomelanosis of Ito: Hypopigmentierung entlang der Blaschko-Linien. Assoziation mit unterschiedlichen Fehlbildungen von Knochen, Haaren, Zähnen und des Zentralnervensystem möglich.
- McCune-Albright-Syndrom: Große Café-au-Lait-Flecken, endokrine und skeletale Defekte, mit Pubertas praecox.

Nichtletale Mutationen

Happle beschrieb 2 segmentale Mosaikmuster, die bei autosomal-dominanten Erkrankungen auftreten können, so z. B. der Neurofibromatose (► Abb. 20.8):

- Typ I: segmentale Neurofibrome,
- Typ II: diffuse Neurofibromatose mit segmentaler Verstärkung der Symptome.

Erworbene Hautkrankheiten im Verlauf der Blaschko-Linien

Verschiedene erworbene Erkrankungen können linear den Blaschko-Linien folgen. Ein Umweltfaktor (Infektion, Trauma) führt dabei zur Aktivierung des vormals unsichtbaren Mosaiks.

Lichen striatus

Meist bei Kindern lineare lichenoid Papeln mit Spontanheilung.

► **Differenzialdiagnose.** Epidermaler Nävus, Lichen ruber planus, Inflammatory linear verrucous epidermal Nevus (ILVEN).

Weitere erworbene Hautkrankheiten

Lineare Psoriasis, linearer Lichen ruber planus, Atrophoderma linearis (Moulin), lineare Porokeratose und ILVEN sind mögliche Mosaikbeispiele (► Abb. 20.9).

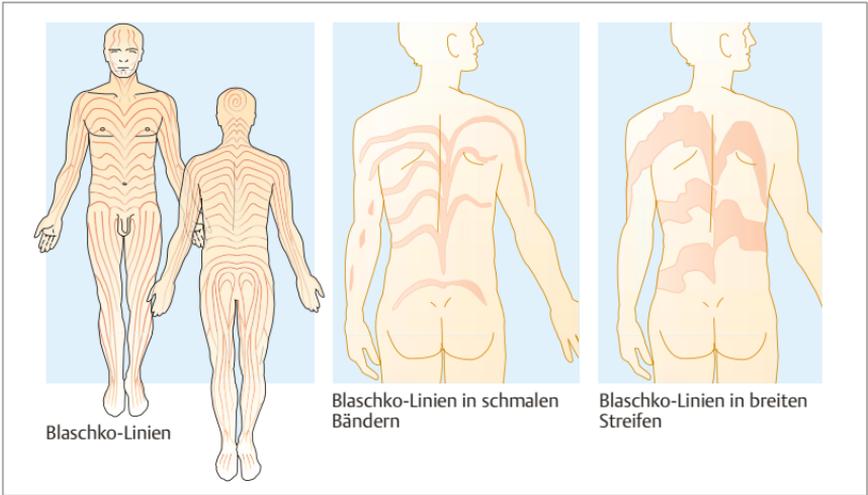


Abb. 20.6 Mosaizismus.

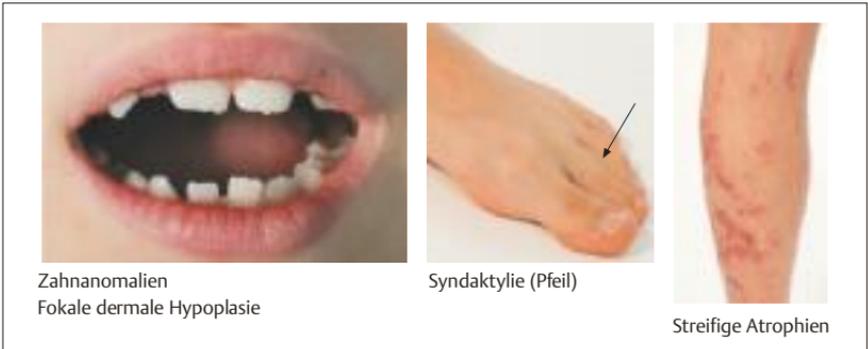


Abb. 20.7 Epigenetische Mosaik.



Abb. 20.8 Genomische Mosaik.



Abb. 20.9 Erworbene Hautkrankheiten im Verlauf der Blaschko-Linien.