

Örökletes ichthyosisok klinikai és genetikai vonatkozásai

Clinical and genetic aspects of inherited ichthyoses

MEDVECZ MÁRTA DR., ANKER PÁLMA DR., PÁLLA SÁRA DR., PLÁZÁR DÓRA DR.,
FARKAS KLÁRA DR., KISS NORBERT DR., BECKER KRISZTINA DR.
Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők az örökletes ichthyosisokra vonatkozó korszerű ismereteket foglalják össze, különös tekintettel a klinikai kép, a differenciáldiagnosztika, molekuláris géndiagnosztika, a DNS-alapú prevenció aspektusaira, valamint a terápiás modalitások perspektíváira.

Kulcsszavak:

**ichthyosis – genodermatózis –
veleszületett- gének - mutáció**

SUMMARY

The authors summarize the up-to-date knowledge on inherited ichthyoses, with particular emphasis on aspects of the clinical picture, differential diagnosis, molecular genetic diagnosis, DNA-based prevention and perspectives on therapeutic modalities.

Key words:

**ichthyosis – genodermatosis –
congenital - genes - mutation**

Rövidítések jegyzéke:

AD: autoszomális domináns
AR: autoszomális recesszív
XD: X-hez kötött domináns
XR: X-hez kötött recesszív
ISS: Ichthyosis Scoring System
IV: ichthyosis vulgaris
XLRI: X-hez kötött recesszív ichthyosis
ARCI: autoszomális recesszív congenitalis ichthyosisok
CIE: congenitalis ichthyosiform erythroderma
LI: lamelláris ichthyosis
KPI: keratinopathiás ichthyosis
A szövegben és az ábrákon dőlt betűvel szedett génekről további információ: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

Az ichthyosis megnevezés a görög „*ichthys*” (jelentése: hal) szóból származik, mivel a száraz, pikkelyes bőr az ichthyosisok minden formájának meghatározó jellemzője. A deskriptív elnevezés etiológiailag jelentősen eltérő hátterű csoportokat jelöl. Az akvirált ichthyosisok hátterében pl. infekció, gyulladásos bélbetegség, endokrin zavar, neoplázia, gyógyszer mellékhatás állhat. A hereditár ichthyosisok csoportja a genodermatózisok klasszikus példája, autoszomális és nemhez kötött öröklődésmenetel jellemezhető kórképek mellett mozaik megjelenésű formái is ismertek. Bár egyes klinikai fenotípusainak leírását a dermatológia történetében korán dokumentálták, a molekuláris genetika módszertanának robbanásszerű

fejlődése és az új ismeretanyag kritikus értékelése miatt reklassifikációjuk szükségessé vált.

Az örökletes ichthyosisok klinikailag és genetikailag heterogén csoportját lokalizált vagy generalizált ichthyosiform hámlás jellemzi, amihez palmoplantáris keratoderma, erythroderma, infekció és hypohidrosis társulhat (1). Az örökletes ichthyosisok Mendeli öröklésmenetet mutató, a hám terminális differenciációjának zavara miatt kialakuló heterogén betegségcsoport (MeDOC, Mendelian Disorders of Cornification). Az elszarusodási zavar következménye a rendellenes barrierfunkció, ami kompenzatórikus hiperproliferációt és transepidermalis vízvesztést, xerózist eredményez (2).

Napjainkig több mint 50 gén kóroki mutációjáról számoltak be, amelyek szindrómás és nem szindrómás (izolált) ichthyosisokat okoznak az egyéb szervi érintettség függvényében. E génmutációk a hám változatos elszarusodási zavarát eredményezik, hatásuk a keratinocita struktúrfehérjéket; a lipidmetabolizmust, összeszerelést és/vagy -szállítást; a sejt-sejt-kohéziót; valamint a DNS-átírást és -javítást érintik (3-5). Az ichthyosisok patomechanizmusát, az epidermalis terminális differenciáció és az elszarusodás (kornifikáció) folyamatát korábbi közlemények részletesen ismertették (6, 7). A tünetek súlyossága rendkívül eltérő lehet, spektruma a legenyhébb, leggyakoribb ichthyosis vulgaristól a rendkívül ritka, magas mortalitású állapotig, a Harlequin-ichthyosisig terjedhet.

Nem szindrómás ichthyosisok	OMIM	Öröklődés	Érintett gének
Gyakori ichthyosisok			
Ichthyosis vulgaris (IV)	146700	ASD	<i>FLG</i>
X-hez kötött recesszív ichthyosis (XLI) nem szindrómás forma	308100	XR	<i>STS</i>
Autoszomális recesszív congenitalis ichthyosisok (ARCI)			
Harlequin-ichthyosis			
ARCI4B	242500	AR	<i>ABCA12</i>
Lamellaris ichthyosis (LI) / Congenitalis ichthyosiform erythroderma (CIE)			
ARCI1	242300	AR	<i>TGMI</i>
ARCI2	242100		<i>ALOX12B</i>
ARCI3	606545		<i>ALOXE3</i>
ARCI4A	601277		<i>ABCA12</i>
ARCI5	604777		<i>CYP4F22</i>
ARCI6	612281		<i>NIPALA</i>
ARCI8	613943		<i>LIPN</i>
ARCI9	315023		<i>CERS3</i>
ARCI10	315024		<i>PNPLA1</i>
ARCI11	602400		<i>ST14</i>
ARCI12	617320		<i>CASPI4</i>
	615022		locus 12p11.2-q13.1
Spontán javuló collodium ichthyosis			
ARCI1	242300	AR	<i>TGMI</i>
ARCI2	242100		<i>ALOX12B</i>
ARCI3	606545		<i>ALOXE3</i>
ARCI5	604777		<i>CYP4F22</i>
Akrális spontán javuló collodium ichthyosis			
ARCI1	242300	AR	<i>TGMI</i>
Fürdőruha-ichthyosis			
ARCI1	242300	AR	<i>TGMI</i>
Keratinopathiás ichthyosisok (KPI)			
Epidermolyticus ichthyosis (EI)	113800	AD	<i>KRT1 / KRT10</i>
Superficialis epidermolyticus ichthyosis (SEI)	146800	AD	<i>KRT2</i>
KPI variánsok			
Annularis epidermolyticus ichthyosis (AEI)	607602	AD	<i>KRT1</i>
Curth-Macklin ichthyosis (ICM)	146590	AD	<i>KRT1</i>
Autoszomális recesszív epidermolyticus ichthyosis (AREI)	113800	AR	<i>KRT10</i>
Congenitalis reticularis ichthyosiform erythroderma (CRIE)	609165	AD	<i>KRT10 / KRT1</i>
Epidermolyticus nevusok	113800	mozaicizmus	<i>KRT1 / KRT10</i>
Egyéb nem szindrómás ichthyosisok			
Loricrin keratoderma (LK)	604117	AD	<i>LOR</i>
Erythrokeratodermadermia variabilis (EKV)	133200	AD	<i>GJB3 / GJB4</i>
Peeling skin szindróma (PSD)	270300	AR	<i>CDSN</i>
Keratosis linearis ichthyosis congenitával és sclerotisáló keratodermával (KLICK)	601952	AR	<i>POMP</i>

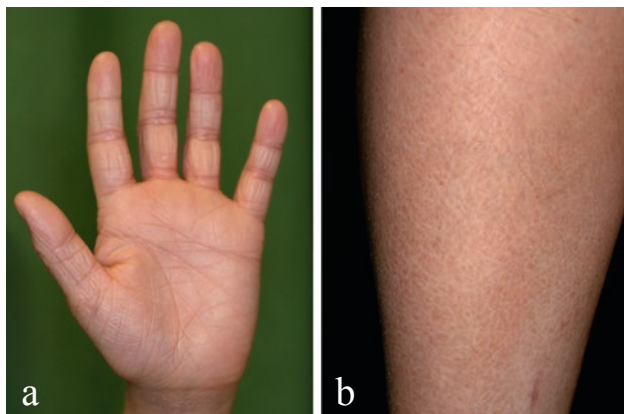
I. táblázat

Nem szindrómás ichthyosisok klasszifikációja*

Rövidítések: AD: autoszomális domináns öröklődés, ASD: autoszomális szemidomináns öröklődés,

AR: autoszomális recesszív öröklődés, XR: X-hez kötött recesszív öröklődés

* Oji, V, Preil ML, Kleinow B és mtsai.: *SI guidelines for the diagnosis and treatment of ichthyoses – update. (2017) 15(10),1053-1065 alapján szerkesztve*



1. a, b ábra

Ichthyosis vulgaris. a: I-tenyér, b: apró elemű világos, szürkésfehér színű pikkelyes hámlás



2. a, b ábra

X-hez kötött recesszív ichthyosis. a-b: nagyelemű, sötétbarna, rhomboidális pikkelyes hámlás

Ichthyosisok osztályozása

Nem szindrómás ichthyosisok

A nem szindrómás ichthyosisok tünetei elsődlegesen a bőrre korlátozódnak. Epidemiológiai szempontból a leggyakrabban előforduló formaként az ichthyosis vulgaris (IV) mellett az X-hez kötött ichthyosis (XLRI) nem szindrómás formáit említik. Ritka entitások az autoszomális recesszív congenitalis ichthyosis (ARCI) csoport tagjai, valamint a keratinopathiás ichthyosisok (1. táblázat).

Gyakori, nem szindrómás ichthyosisok

Az **ichthyosis vulgaris** (IV, OMIM 146700) az ichthyosisok legenyhébb, szemidominánsan öröklődő formája, prevalenciája 1/ 100-ra tehető (2). Háttérben az epidermalis differenciációban fontos filaggrin (*FLG*) gén funkcióvesztő mutációi állnak. A *FLG* gén patofiziológiai szerepe atópiás dermatitisben is igazolódott, gyakori a két kórkép együttes előfordulása (8). A pro-filaggrin fehérje proteolízisében és ezáltal a filaggrin fehérjék kialakításában szerepet játszó kaszpáz-14 enzimet kódoló gén (*CASPI4*) defektusát egy az IV fenotípusával átfedést mutató enyhe ARCI-ban azonosították (9). A bőr testszerte száraz, döntően a végtagok feszítő felszínén apró elemű világos, szürkésfehér színű ichthyosiform hámlás figyelhető meg, melyet a tenyér és a talp bőrléccrajzolatának hyperlinearitása (I-tenyér és talp) és keratosis pilaris kísérhet (1. a, b ábra) (10).

Az **X-hez kötött recesszív ichthyosis** (XLRI, OMIM 308100) incidenciája 1/ 2000 fiúgyermek, így a második leggyakoribb ichthyosis formának tekinthető (2). A kórképet gyakran (90%) a szteroid szulfatáz gén (*STS*, Xp22.31) deléciója vagy ritkábban mutációja okozza (1). Az említett gén által kódolt enzim a koleszterin-szulfát ciklus fontos eleme, a koleszterin-szulfát hidrolízisét végzi a bőrben, melynek hibás működése következtében a differenciáció, a sejtadhézió és a barrierfunkció sérül (11). Újszülöttkorban kezdetben finom, apróelemű, vilá-

gos ichthyosiform hámlás észlelhető, amit a kor előrehaladtával nagyelemű, barna, rhomboidális pikkelyes vagy lemezes hámlás vált fel, mely a hajas fejbőrt, törzset, a végtagokat egyaránt érinti, azonban a hajlatok megkíméltek (2. a, b ábra) (12).

Ritka, nem szindrómás ichthyosisok

Az **autoszomális recesszív congenitalis ichthyosisok** (ARCI) csoportját az előbbi kórformáknál lényegesen ritkábban előforduló (incidencia: 1,6/ 100 000), klinikailag és genetikailag is nagy variabilitást mutató kórképek alkotják (1, 2). Közös jellemzőjük a születéskor észlelhető collodium ichthyosis (3. a ábra) vagy legkésőbb a 4. élethétig induló örökletes elszarusodási zavarra utaló enyhébb iniciatív tünetek. Számos gén kóroki mutációit azonosították napjainkig a súlyos elszarusodási zavarok háttérben: *TGM1*, *ALOX12B*, *ALOXE3*, *NIPAL4/ICHTHYIN*, *CYP4F22*, *ABCA12*, *PNPLA1*, *CERS3*, *SDR9C7* és *SULT2B1* (13-15). A fenotípust döntően meghatározó klinikai paraméterek, az ichthyosis és az erythroderma súlyossága alapján több, olykor átfedést mutató és dinamikus változó klinikai entitást definiáltak. A **lamellaris ichthyosist** (LI, OMIM 242300) generalizált, a hajlatokat is érintő nagyméretű, szürkésbarna pikkelyes hámlás jellemzi diszkrét vagy hiányzó erythroderma mellett (3. b ábra). A **congenitalis ichthyosiform erythroderma** (CIE, OMIM 606545) jellemzően generalizált, apró elemű szürkésfehér színű ichthyosiform hámlással és variabilis fokú erythrodermával, gyakori infekciókkal jár. A csoport leg-súlyosabb, akár fatális kimenetelű formája az ún. **Harlequin-ichthyosis** (HI, OMIM 242500), mely az *ABCA12* lipidtranszporter gén defektusa következtében alakul ki (12, 13). A koraszülötként világra jövő újszülötteket a kardiorespiratórikus adaptációt is nehezítő vastag, páncélszerű, feltoredező collodium fedő, ectropiummal, eclabiummal társul.

A **keratinopathiás ichthyosisok** (KPI, incidencia: 1/ 300 000) a suprabasalis keratinocyták rétegspecifikus keratin génmutációira vezethetők vissza, melyek a



3. a, b ábra

Congenitalis ichthyosisok.

a: collodium ichthyosis, b: lamellaris ichthyosis

keratin fehérjék struktúrájának változásán keresztül citoszeletális fragilitáshoz vezetnek, emellett a lamellaris testek szekrécióját és az extracelluláris lipid membrán kialakulását akadályozva a barrierfunkció károsodását idézik elő. A kórképek közös jellemzője, hogy a hullámzó intenzitású elszarusodási zavar, hyperkeratosis mellett bőrfragilitás, intraepidermalis hólyagképződés is megfigyelhető. Mozaik, klinikailag epidermolyticus naevusra emlékeztető formái is ismertek. A *KRT1* és *KRT10* gének kóroki mutációi következtében **epidermolyticus ichthyosis** (EI, OMIM 113800; korábban epidermolyticus hyperkeratosis vagy bullosus congenitalis ichthyosiform erythroderma Brocq) (4. ábra), míg a *KRT2* gén mutációi hatására **superficialis epidermolyticus ichthyosis** (SEI, OMIM 146800; korábban ichthyosis bullosa Siemens) alakul ki (1, 16).

Collodium ichthyosis

Újszülöttkorban manifesztálódó veleszületett elszarusodási zavar a **collodium ichthyosis** (CI) állapot (3. a. ábra). A collodium membrán az újszülöttet borító



4. ábra

Keratinopathias ichthyosis (epidermolyticus ichthyosis)

feszes, fényes, celofánszerű membrán, mely ectropiummal, eclabiummal, végtagi kontraktúrákkal, ödémával és strangulációval társulhat, illetve a károsodott bőrbarrier miatt infekciókhoz és jelentős víz- és hőháztartásbeli zavarokhoz vezethet (17, 18). A membrán lehet generalizált vagy lokalizált (18, 19). A collodium membránnal született újszülötteket az irodalomban gyakran „collodium bébi” entitásként említik. Az ARCI esetek közel 70-90%-a születik collodium membránnal, ezért a CI az ichthyosisok bevezető, átmeneti fenotípusának tekinthető, nem önálló klinikai entitás (20). A membrán a születést követő napokban, hetekben leválik és helyt ad a végleges fenotípusnak, mely leggyakrabban különböző súlyosságú LI vagy CIE (13). Az esetek mintegy 10%-ában a membrán leválását követően csaknem egészséges bőrstatus vagy minimális elszarusodási zavar látható, melyet **spontán javuló collodium ichthyosisnak** (self-improving collodium ichthyosis, SICI) hívnak (21). Az esetek többségében az enyhe elszarusodási zavarra utaló tünetek pl. bőrszárazság, finom hámlás, erythema a membrán leválása után is megfigyelhetőek (22). Igen ritka esetben az ARCI-n kívül más örökletes betegségek bevezető congenitalis tünete lehet a CI, ezek közé tartoznak egyes nem szindrómás és szindrómás ichthyosisok (pl. XLRI szindrómás formája, Conradi–Hünemann–Happle-szindróma, Netherton-szindróma, Sjögren–Larsson-szindróma, 2-es típusú Gaucher-kór, Chanarin–Dorfman-szindróma) ill. egyéb ritka betegségek (pl. hypohidrotikus ectodermális dysplasia, Hay–Wells-szindróma, congenitalis hypothyreosis) (16, 23, 24, 25).

Szindrómás ichthyosisok

A nem szindrómás ichthyosisoktól eltérően, a tünetek nemcsak a bőrre lokalizálódnak, hanem más szervrendszert is érintenek. A szindrómás ichthyosisok nagyon ritka előfordulásúak, közöttük X-hez kötött ichthyosis szindrómákat, autoszomális recesszív ichthyosis szindrómákat (kifejezett hajanomáliával, neurológiai eltérésekkel, vagy letális kimenetelű formákkal) valamint ún. egyéb besorolású ichthyosis szindrómákat különítenek el.

X-hez kötött ichthyosis szindrómák

Az X-hez kötött ichthyosis szindrómák csoportjába tartoznak a szindrómás X-hez kötött recesszív ichthyosisek (XLRI szindróma), az ichthyosis follicularis, alopecia és fotofóbia szindróma (IFAP szindróma) és az XD chondrodysplasia punctata 2 vagy más néven Conradi–Hünemann–Happle-szindróma (CDPX2) (2. táblázat) (26). **XLRI szindróma** esetén (OMIM 308700, 300500, 300533) a szteroid-szulfatáz deficiencia hátterében az *STS* gén locus deléciója mellett a környező génszekvenciák együttesen érintettek, így az ichthyosishoz társuló tünetek a deléció töréspontjaitól függően eltérőek lehetnek (mikrodeléció vagy ún. folytonos

gén szindróma). A társuló tünetek skálája a Kallmann-szindrómában megjelenő mentális retardációtól, a hypogonadotrop hypogonadizmustól és az anosmiától a törpeségig és az oculáris albinizmusig terjedhet. **IFAP szindróma** (OMIM 308205) hátterében a *MBTPS2* gén mutációi állnak. Tüneteit a klasszikus triász jellemzi: ichthyosis follicularis, alopecia és fotofóbia. Az IFAP szindróma súlyos fenotípusa esetén agyi anomáliák, csontrendszeri rendellenesség, vese diszplázia, Hirschsprung-kór és szájpadhasadék vagy cryptorchidismus is jelen lehet (BRESHECK-szindróma) (27). A **Conradi–Hünemann–Happle-szindróma** (chondrodysplasia punctata-2, CDPX2, OMIM 302960) X-hez kötött domináns öröklődésű, az *EBP* gén mutációi okozzák,

Ichthyosis szindrómák	OMIM	Öröklődés	Érintett gének
X-hez kötött ichthyosis szindrómák			
X-hez kötött recesszív ichthyosis szindrómák (XLI)	308700, 300500, 300533	XR	<i>STS</i> (és egyéb)
Ichthyosis follicularis, alopecia és fotofóbia szindróma (IFAP)	308205	XR	<i>MBTPS2</i>
Conradi-Hünemann-Happle-szindróma (CDPX2)	302960	XD	<i>EBP</i>
Kifejezett haj anomáliával járó autoszomális recesszív ichthyosis szindrómák			
Netherton-szindróma (NTS)	256500	AR	<i>SPINK5</i>
Ichthyosis, hypotrichosis szindróma (IHS)	610765	AR	<i>ST14</i>
Trichothiodystrophia (TTD)	601675	AR	<i>ERCC2 / XPD</i>
			<i>ERCC3 / XPB</i>
			<i>GTF2H5 / TTDA</i>
Trichothiodystrophia (nem congenitalis formák)	275550, 211390, 601675	AR	<i>C7orf11 / TTDN1</i>
Autoszomális recesszív ichthyosis szindrómák kifejezett neurológiai eltérésekkel			
Sjögren-Larsson-szindróma (SLS)	270200	AR	<i>ALDH3A2</i>
Refsum-betegség (HMSN4)	266500	AR	<i>PHYH / PEX7</i>
Mentális retardáció, enteropathia, sükettség, neuropathia, ichthyosis, keratoderma (MEDNIK) szindróma	609313	AR	<i>AP1S1</i>
Letális kimenetelű autoszomális recesszív ichthyosis szindrómák			
Gaucher-kór 2-es típusa	230900	AR	<i>GBA</i>
Multiplex szulfatázdeficiencia (MSD)	272200	AR	<i>SUMF1</i>
Cerebralis dysgenesis, ichthyosis, palmoplantaris keratoderma (CEDNIK) szindróma	609528	AR	<i>SNAP29</i>
Arthrogyphosis, renalis diszfunkció, cholestasis (ARC) szindróma	208085	AR	<i>VPS33B</i>
Egyéb szindrómás ichthyosisek			
Keratitis-ichthyosis-sükedtség (KID)-szindróma	602450,148	AD	<i>GJB2 (GJB6)</i>
Neutrális lipidtárolási betegségek ichthyosissal	275630	AR	<i>ABHD5</i>
Ichthyosis-prematuritás-szindróma (IPS)	608649	AR	<i>SLC27A4</i>

2. táblázat

Szindrómás ichthyosisek klasszifikációja*

Rövidítések:

AD: autoszomális domináns öröklődés, ASD: autoszomális szemidomináns öröklődés, AR: autoszomális recesszív öröklődés, XR: X-hez kötött recesszív öröklődés, XD: X-hez kötött domináns öröklődés

*Oji, V, Preil ML, Kleinow B és mtsai.: *SI guidelines for the diagnosis and treatment of ichthyoses – update.* (2017) 15(10), 1053-1065 alapján szerkesztve

amely a koleszterin metabolizmusban részt vevő delta(8)-delta(7)-szterol-izomeráz emopamil kötő fehérjét kódol. A kórkép a fiú hemizigóta magzatok körében letális, kivéve a posztzigotikus mozaicizmus vagy X kromoszóma többlet jelenlétékor (pl. Klinefelter-szindróma (XXY)). A nőbetegek jellegzetes tünetei közé tartozik a csont- és végtag aszimmetria, facialis dysmorphia, cataracta, valamint a Blaschko-vonalakat követő congenitalis ichthyosiform erythroderma, amit később lineárisan rendezett follicularis atrophoderma, hypo- vagy hiperpigmentáció vált fel. A chondrodysplasia punctata radiológiai jele – az epiphysealis területek pontszerű kalcifikációja – a korai élethónapokban vizualizálható (5. a, b, c ábra) (28).

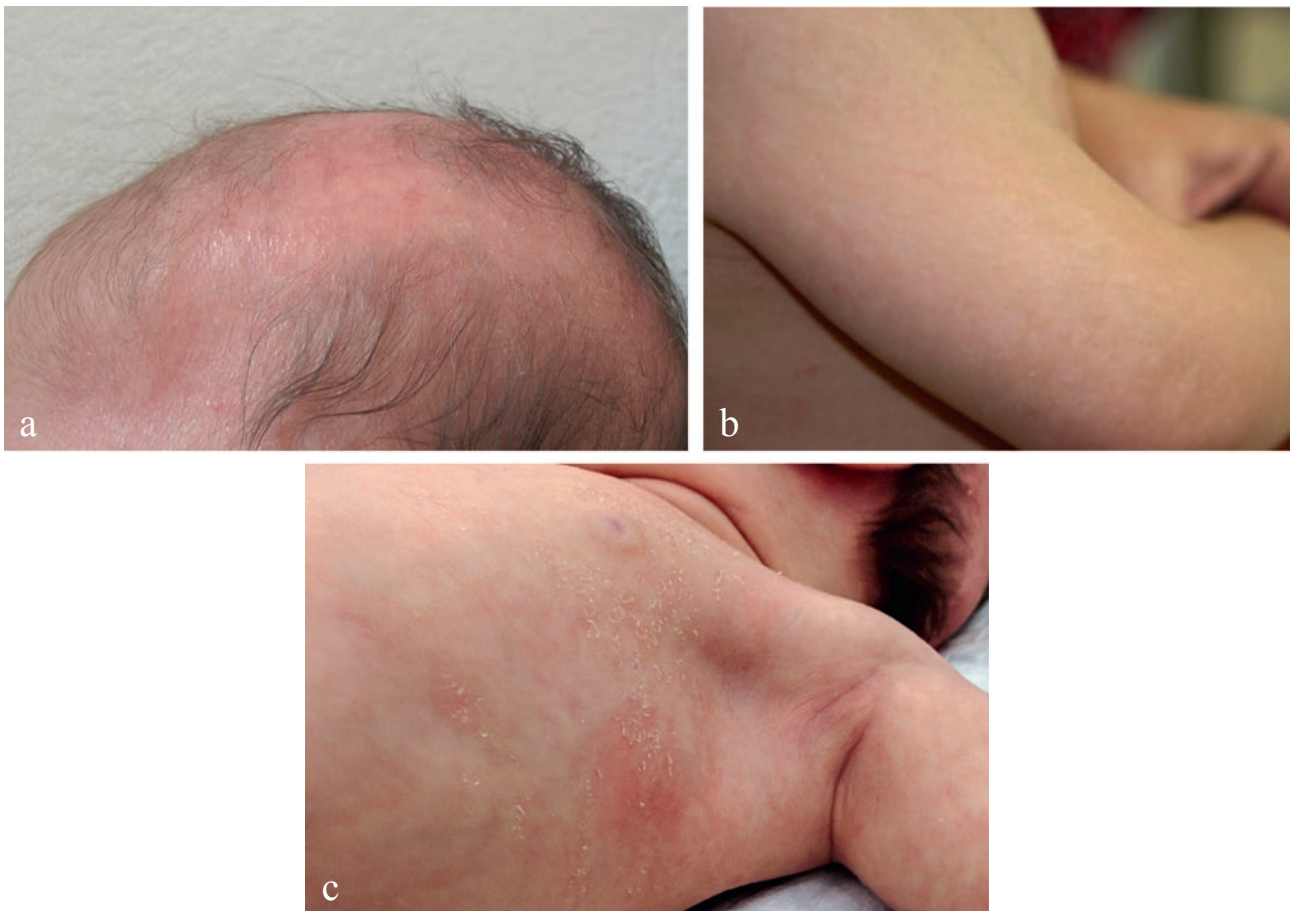
Kifejezett haj anomáliával járó autoszomális recesszív ichthyosis szindrómák

Netherton-szindrómában (OMIM 256500) a LEK-TI szerin-proteáz inhibitor kódoló *SPINK5* gén mutációja miatt az epidermis barrier funkciójának zavara, krónikus gyulladás alakul ki (29). Születéskor generalizált ichthyosiform erythroderma dominál, ami perzisztálhat vagy ichthyosis linearis circumflexa jelentkezik (körülrít lineáris vagy gyűrűs erythema típusos kettős hámgallérral). A jellegzetes hajlétérés, az ún. bambuszhaj (trichorrhexis

invaginata) fénymikroszkóppal vagy dermatoszkóppal kimutatható. Atópia, magas szérum IgE, hyper eosinophilia, gyakori infekció jellemzi (30). Az **ichthyosis, hypotrichosis szindrómát** (IHS, OMIM 610765) az *ST14* gén mutációi okozzák. Klinikailag a veleszületett ichthyosis és hypotrichosis mellett hypohidrosis és folliculáris atrophoderma is jellemző. A betegeknél fotofóbiát és blepharitis is leírtak. A **trichothiodystrophiára** (TTD, OMIM 601675) csökkent kén tartalmú, gyér, törékeny, polarizációs filter alatt alternáló csíkolatot mutató hajzat jellemző, amihez veleszületett ichthyosis, fényérzékenység, körömdystrophia valamint neurológiai tünetek társulnak. A kórkép hátterében a DNS-repair mechanizmus hibája áll. Az ichthyosissal járó autoszomális recesszív formákat az *ERCC2*, *ERCC3* és *GTF2H5* gének mutációi okozzák (31).

Autoszomális recesszív ichthyosis szindrómák kifejezett neurológiai eltérésekkel

Sjögren–Larsson-szindrómában (SLS, OMIM 270200) *ALDH3A2* mutáció miatt a csökkent zsír-aldehid-dehidrogenáz (FALDH) szint következtében a hosszú láncú zsiraldehidek és zsíralkoholok felhalmozódása elsősorban a bőrt, a szemet és a központi idegrendszert érinti. Prevalenciája világszerte 1:250.000, Svédországban gyakoribb (alapító



5. a, b, c ábra

Conradi–Hünemann–Happle-szindróma

a: körülírt alopecia, b: lineáris hypopigmentatio, atrophoderma, c: szegmentális ichthyosiform erythroderma

hatás). A neurocutan betegséget az ichthyosiform erythroderma, pruritus, intellektuális deficit és az alsó végtagot szimmetrikusan érintő spasztikus paraparesis vagy diplegia határozza meg. (32). **Refsum-betegségben** (OMIM 266500) a fitánsav lebomlási zavarai miatt a fitánsav akkumulálódik különböző szervekben. *PHYH* gén mutációján kívül ritkábban a *PEX7* gén érintettségét írták le. A progresszíven felépülő fenotípusban először retinitis pigmentosa, ataxia, polyneuropathia, anosmia, látás- és halláskárosodás, csontrendelleneségek jelentkeznek, később arrhythmia, cardiomyopathia alakulhat ki. Az ichthyosis gyermek- és serdülőkorban indulhat és a betegek 25%-ában megfigyelhető tünet. A törzs barna pikkelyes hámlása mellett hyperkeratosis jelentkezik a könyök és térd területén (33). A **MEDNIK-szindróma** (OMIM 609313) akronim, a mentális retardáció, az enteropathia, a süketség, a neuropátia, az ichthyosis és a keratoderma tüneteit foglalja magában. Háttérben *AP1S1* gén mutációi állnak, amely az ATP7A és az ATP7B rézpumpák intracelluláris transzportját szabályozó fehérje alegységét kódolja (34).

Letalis kimenetelű autoszomális recesszív ichthyosis szindrómák

Collodium membrán jelentkezését figyelték meg a **2-es típusú Gaucher-szindrómában** (OMIM 230900). Hepatosplenomegalia és súlyos, progresszív neurológiai tünetek jellemzik (35). **Multiplex szulfatázdeficiencia** (MSD, OMIM 272200) *SUMF1* génmutáció okozta anyagcsere betegség. A vulgaris típusú ichthyosishoz metakromatikus leukodisztrófia és mukopoliszacharidózis társul (30). **CEDNIK-szindróma** (OMIM 609528) akronim neve a kórképet jellemző tünetekre utal: cerebralis dysgenesis, ichthyosis, palmoplantaris keratoderma. Ritka, AR öröklődésű neurocutan betegség, a tüneteket az *SNAP29* gén mutációi okozzák (28).

Egyéb ichthyosis szindrómák

A **keratitis-ichthyosis-süketség (KID) szindróma** (OMIM 148210) egy ritka AD öröklődő ectodermalis dysplasia, amit a connexin-26 gap junction proteint kódoló *GJB2* gén mutációi okoznak. Születéskor generalizált erythroderma, változó fokú hámlás jelentkezik. Az idősebb gyermekeknél szimmetrikus erythrokeratoderma plakkjai figyelhetők meg különösen a hajlatok, a könyök és a térd környékén. Hypohidrosis, palmoplantaris keratoderma, follicularis hyperkeratosis, acanthosis nigricans és alopecia kísérheti (36). A **neutrális lipidraktározási betegség** (OMIM 275630), más néven Chanarin–Dorfman-szindróma AR öröklődő kórkép, melyet a triglicerid metabolizmusban szerepet játszó gén (*ABHD5*) defektusa okoz. Az érintettek collodium membránnal születnek, mely később enyhe generalizált ichthyosiform erythrodermává alakul. Szisztémás tünetei a hepatosplenomegalia és izomgyengeség, ritkábban hallás- és látáskárosodás, mentális retardáció és ataxia. Az **ichthyosis-prematuritás-szindrómát** (OMIM 608649) a *FATP4* gén mutá-

ciói okozzák, amely a hosszú szénláncú zsírsavak transzmembrán szállításának zavarához vezet. Születéskor asphyxia, erythroderma és vastag vernix caseosa-szerű felrakódás és hámlás észlelhető, ami később enyhe ichthyosis formájában perzisztál (28).

Ichthyosisok diagnosztikája

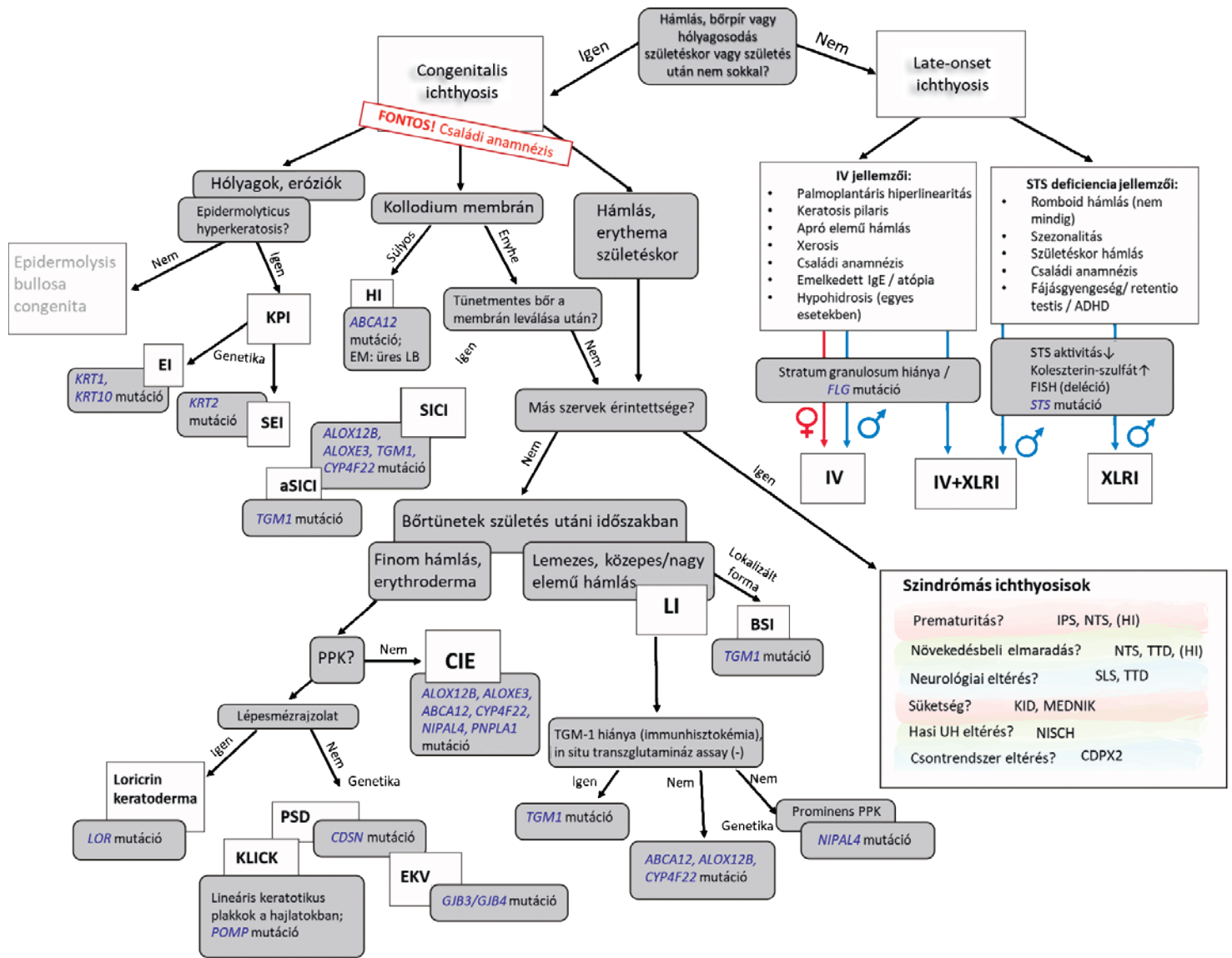
Klinikai jellegzetességek és tünetek

Az örökletes ichthyosisok differenciáldiagnosztikai algoritmusát az 6. ábra tartalmazza. A dermatológiai vizsgálat során a következő klinikai szempontok részletes elemzése segíti a diagnózis felállítását (6):

- Az édesanya várandóssága alatt jelentkező tünetek: a várandósság hossza és lefolyása, polyhydramnion, várandóssági és perinatalis komplikációk
- Az ichthyosisok klasszikus tüneteinek megjelenése újszülöttkorban: collodium membrán, hámlás, vesiculobullosus tünetek, ectropium, eclabium, erythroderma, a fül dysmorphiái, ízületi kontraktúrák, infekciók
- Családi anamnézis részletes elemzése, pozitív családi anamnézis, szülők vérrokonsága
- Az ichthyosis tüneteinek lefolyása gyermekkorban, szezonális eltérések jelentkezése
- Aktuális dermatológiai tünetek: a hámlás típusa (világos/sötét, barna/fekete színű; apró elemű/lamellaris), erythema súlyossága, lokalizáció (generalizált/lokalizált), könyök- és térdhajlatok érintettsége, palmoplantaris hyperlinearitás vagy hyperkeratosis, vesicula/bulla jelenléte, exfoliatio, lichenificatio, thermoreguláció zavara, fotoszenzitivitás
- Bőrfüggelékek érintettsége: alopecia, hypotrichosis, hajszál anomália, körömdystrophia
- Egyéb extracutan tünetek jelenléte: látás- és hallászavar; ízületi kontraktúrák; skeletalis anomáliák; fogak alaki és számbeli eltérése; neurológiai érintettség; mentális retardáció; hepatomegalia; cryptorchidismus; D-vitamin deficiencia; metabolikus zavarok; 1-es típusú hiperszenzitivitás

Ichthyosis scoring system

Az új terápiás lehetőségek megjelenésével szükségessé vált egy megbízható, egységes súlyossági index alkalmazása, mely lehetővé teszi a bőrstátusz objektív követését. Több súlyossági pontrendszert határoztak meg, köztük a Congenitális Ichthyosis Súlyossági Indexet (Congenital Ichthyosis Severity Index) (37), a Vizuális Ichthyosis Súlyossági Indexet (Visual Index for Ichthyosis Severity) (38), az Ichthyosis Terület Súlyossági Indexet (Ichthyosis Area Severity Index) (39), valamint a legújabb Ichthyosis Pontrendszert (Ichthyosis Scoring System, ISS) (40). Az ISS az erythema és a hámlás súlyosságát 10 testtáj figyelembevételével pontozza, beleértve olyan funkcionálisan és pszichoszociálisan meghatározó régiókat, mint a tenyerek, talpak és az arc. Az ISS pontozási segédlet, részletes leírásokon felül számos klinikai fotót tartalmaz, mely



6. ábra
Ichthyosisek differenciáldiagnosztikai algoritmus*
Rövidítések:

ADHD: figyelemhiányos hiperaktív zavar, aSICI: acralis spontán javuló collodium ichthyosis (acral self-improving collodium ichthyosis), BSI: fürdőruha-ichthyosis (bathing suit ichthyosis), CDPX2: Conradi–Hünemann–Happle-szindróma, CIE: congenitalis ichthyosiiform erythroderma, EI: epidermolitikus ichthyosis, EKV: erythrokeratoderma variabilis, EM: elektronmikroszkópos vizsgálat, HI: Harlequin-ichthyosis, IPS: ichthyosis-prematuritás-szindróma, IV: ichthyosis vulgaris, KID: Keratitis-ichthyosis-süketség szindróma, KLICK: keratosis linearis ichthyosis congenitával és sclerotizáló keratodermával, KPI: keratinopathiás ichthyosis, LB: lamellaris testek (lamellar bodies), LI: lamellaris ichthyosis, MEDNIK: Mentális retardáció-enteropathia-süketség-neuropathia-ichthyosis-keratoderma szindróma, NISCH: neonatalis ichthyosis-sclerotizáló cholangitis szindróma, NTS: Netherton-szindróma, PPK: palmoplantaris keratoderma, PSD: peeling skin szindróma, SEI: superficialis epidermolitikus ichthyosis, SICI: spontán javuló collodium ichthyosis (self-improving collodium ichthyosis), SLS: Sjögren–Larsson-szindróma, STS: szteroid-szulfatáz enzim, TGM1: transzglutamináz-1 enzim, TTD: trichothiodystrophia, XLRI: X-hez kötött recesszív ichthyosis

*Oji, V, Preil ML, Kleinow B és mtsai.: *S1 guidelines for the diagnosis and treatment of ichthyoses – update.* (2017) 15(10),1053-1065 alapján szerkesztve

mind gyermekek, mind felnőttek esetén jól alkalmazható. Az ISS telefonos applikációként is elérhető, így klinikai és kutatási célokra egyaránt alkalmazható (41).

Hisztomorfológiai és funkcionális vizsgálatok

A rutin hisztológiai vizsgálat során az epidermisben leggyakrabban orthohyperkeratosis, ritkán parakeratosis

látható, a stratum granulosum hiánya IV-ra utal, illetve a KI egyes formáiban suprabasalis epidermolysis látható (2, 6). A papillaris dermisben változó fokú gyulladással infiltrátum detektálható.

Immunhisztokémiai vizsgálat IV, ARCI és egyes szindrómás ichthyosis (pl. congenitalis erythrodermával induló Netherton-szindróma) iránydiagnózisok esetén a génmutációhoz társított fehérje expressziójának csökke-

nését vagy hiányát igazolhatja. (2, 6). Bőr ultrastrukturális vizsgálat micromorfológiai eltérések azonosításával segítheti az adott ichthyosis variáns definiálását. Transzglutamináz-1 funkcionális aktivitás mérés bőrmintából, szteroid-szulfatáz aktivitás mérése perifériás vérmintából történhet.

Molekuláris genetikai vizsgálat

Az elmúlt két évtizedben sikeresen azonosították az örökletes ichthyosisok számos fenotípusának hátterében álló genetikai eltéréseket (3). A molekuláris genetikai vizsgálat az ichthyosisok alapvető diagnosztikus eszköze, mely egyre széleskörűbben elérhetővé vált hazánkban is.

A Sanger szekvenálás évtizedek óta a molekuláris genetikai vizsgálatok arany standardja, mely során a fenotípushoz társított, betegséget okozó gén célzott vizsgálata történik. Egyes genodermatosiskos klinikai vizsgálata során egyértelmű genotípus-fenotípus korreláció alapján azonosítható az érintett gén, melynek célzott molekuláris genetikai vizsgálatával megerősíthető a felállított klinikai diagnózis (6).

Az új évezredben megjelent újgenerációs szekvenálás (next-generation sequencing, NGS) technikával több gén parallel analizisére (génpanel-szekvenálás), vagy a teljes exom (whole-exome sequencing, WES), esetleg genom (whole-genome sequencing, WGS) vizsgálatára van lehetőség, mely a klinikailag nehezen besorolható, overlap fenotípussal jelentkező és a heterogén genetikai hátterű kórképek (pl. ARCI) diagnosztikáját segíti (2, 6, 28). Egyes fenotípusok esetén citogenetikai vizsgálati módszerek is rendelkezésünkre állnak, pl. XLRI iránydiagnózis esetén a fenotípus hátterében döntő hányadban előforduló *STS* gén microdeléciója fluoreszcens *in situ* hibridizáció (FISH) technikával detektálható (3).

Optikai képalkotás

Az ichthyosisok diagnosztikájában és a terápia követhetésében számos új képalkotó metodika áll rendelkezésre. A dermatoszkópiát ezidáig IV, XLRI, és LI esetében alkalmazták, melyek a hámlás és a hyperkeratosis eltérő dermatoszkópos jellegzetességei alapján elkülöníthetők voltak egymástól (21, 42). Az IV lokális terápiájának monitorozására videodermatoszkópia mellett reflektancia konfokális mikroszkópiát is alkalmaztak, mellyel a terápia hatására a hámlás mértékének csökkenése követhető volt (43). Az optikai koherens tomográfia alkalmasnak bizonyult tazarotén helyi kezelés hatásosságának követésére Chanarin–Dorfman-szindróma esetén (44). A hajszálak trichoszkópos és optikai vizsgálata Nether-ton-szindróma és TTD esetében fontos diagnosztikai támpontot ad.

Korábbi munkánkban *in vivo* multispektrális képalkotás és *ex vivo* nemlineáris optikai mikroszkópia segítségével jelenítettük meg a hyperkeratosis mértékét egy KPI-ban szenvedő gyermek esetében, melynek hátterében *KRT1* mutáció igazolódott (45).

Ichthyosisok terápiaja

Lokális terápia

A lokális terápia a bőr megfelelő hidratálása és zsírozása mellett a hámlás súlyosságától függően keratolitikumok, valamint az epidermalis proliferációt limitáló szerek megfelelő kombinációiban történő alkalmazásán alapul. Az életkori sajátosságok, az egyéni tolerancia, az irritatív hatás, a szisztémás toxicitás és a teratogenitás körültekintő figyelembevételre ajánlott. A legelterjedtebb összetevők a *glycerol* és az *urea* mellett additív *tejsav*, *NaCl*, *alfa-hydroxi sav* alkalmazásának körülményeiről és limitációiról számoltak be (2, 6, 46). A *szalicilsav* alkalmazását nagy testfelületen kerülni kell. *N-acetylcisztein* és *urea* hatásos kombinációját írták le a LI kezelésében (47). Súlyosabb körülírt tünetek esetén a keratinocita differenciációt moduláló retinoidok, úgymint *tretinoin*, *adapalén*, *tazarotén* adása kísérhető meg. A *calcipotriol* szintén ígéretes szernek bizonyult az ARCI és EI terápiájában (2, 46).

Szisztémás terápia

Az orális retinoidok a súlyos ichthyosisok szisztémás keratolitikus kezelésének alappillérei, leggyakrabban az *acitretin* alkalmazott. Az ARCI (LI, CIE), EI (kivéve a *KRT1* mutációkat), EKV esetében javul az ichthyosiform hámlás, a másodlagos infekciók gyakorisága, ectropium vagy palmoplantaris keratoderma társulása esetén annak súlyossága is. A szisztémás retinoid terápia mellékhatásainak monitorozása és a teratogén hatásuk miatti felvilágosítás és tanácsadás elengedhetetlen. Szindrómás ichthyosisban szenvedő betegek esetében mellékhatásprofiluk miatt alkalmazásuk limitált. A retinoidokat a lehető legalacsonyabb hatásos dózisban szükséges adni, mert gyakran a terápia hosszú, intermittáló folytatása szükséges, mely a krónikus csontrendszeri toxicitás kockázatát növeli. A dózis csökkenthető keratolitikus, hidratáló és zsírozó helyi kezelések és balneoterápia egyidejű alkalmazásával (46, 48, 49).

Fejlett, személyre szabott terápiák perspektívái

Biológiai terápia

Egyes súlyos congenitalis ichthyosisok esetében az interleukin-17 és a TNF- α citokinek aktiválódását mutatták ki, így az ezeket az útvonalakat gátló, psoriasisban és atopiás dermatitisben egyaránt alkalmazott biológiai terápiák szerepe ichthyosisban is jelentősen megnőtt (50).

Nether-ton-szindrómával diagnosztizált betegeknél sikeresen csökkentette a tüneteket *infliximab*, *omalizumab*, *ustekinumab*, *dupilumab* vagy *ixekizumab* alkalmazása (51–55). *Secukinumab* terápiát alkalmazva Nether-ton-szindróma és CIE esetén is jelentős javulást értek el (56–58), valamint fázis II-es klinikai vizsgálatban határozták meg a terápia alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát.

Jelenleg is folynak klinikai vizsgálatok az IL-12/IL-23 gátló *ustekinumab*, az IL-36 gátló *imsidolimab*, valamint az anti-IL-4-R *dupilumab* alkalmazásáról ichthyosisban.

Génerápia

Az elmúlt években egyre nagyobb figyelmet kapnak a hiányzó vagy diszfunkcionális gén pótlását célzó gén-, sejterápiás vagy ezek kombinációját felölelő preklinikai és klinikai vizsgálatok.

LI betegeknek nyújthat majd segítséget normál *TGM1* gént tartalmazó vektorok topicalis alkalmazása, mely eljárás klinikai vizsgálat alatt áll. Sejterápia során az érintett beteg bőréből keratinocytákat izolálnak, majd ezeket a sejteket tenyésztést és megfelelő terápiát követően transzplantálják az ichthyosis által érintett bőrterületre. Netherton-szindróma kombinált gén- és sejterápiája során az érintett bőrterületre normál *SPINK5* génnel kezelt autológ keratinocytákat tartalmazó graft transzplantációját végezték (59).

Prevenció

A genetikai vizsgálat eredményének értékelése és interpretációja a klinikai genetikus szakorvos által végzett genetikai tanácsadás keretén belül történik, mely során az öröklődésmentéről, a prognózisról, a kezeléssel és a megelőzés lehetőségéről is felvilágosítást kapnak az érintettek. Az életminőséget nagyfokban rontó vagy fatális kimenetelű formák esetén a molekuláris genetikai háttér tisztázása fontos, különösen, ha a DNS-alapú prenatális vagy preimplantációs genetikai vizsgálatok szükségesek.

Összefoglalás

Az örökletes ichthyosisok a startum corneum barrier struktúrájának primer genetikai defektusai. Az ichthyosisok heterogén csoportját változatos klinikai tünetek spektruma és szerteágazó genetikai háttér jellemzi. A XXI. században a molekuláris genetikai diagnosztika nagyívű fejlődése nyomán jelentős előrelépés történt patogenezisük megértésében, ennek köszönhetően folyamatosan bővül a diagnosztikai és terápiás modalitások száma is (1, 7).

Köszönetnyilvánítás: A közlemény a NKFI FK_19-131916 azonosítószámú „Új neminvaszív optikai képalkotó technikák ritka dermatológiai kórképekben” projekt keretében jött létre. Kutatóhelyünk Referencia Központként az ERN Skin „European Reference Network for rare or low prevalence complex diseases” tagja. Dr. Anker Pálma munkáját az EFOP-3.6.3-VE-KOP-2017-00009, Dr. Pálma Sára munkáját az ÚNKP-20-3-I-SE-24, Dr. Kiss Norbert munkáját az ÚNKP-21-4-II-SE-10 azonosító pályázat támogatta.

IRODALOM

1. Traupe H, Fischer J, Oji V. Nonsyndromic types of ichthyoses – an update. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2014) 12(2), 109-121.
2. Vahlquist A, Fischer J, Törmä H. Inherited nonsyndromic ichthyoses: an update on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* (2018) 19(1), 51-66.
3. Oji V, Tadini G, Akiyama M és mtsai. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol.* (2010) 63(4), 607-641.
4. Csikós M, Becker K, Kárpáti S. A keratinok szerkezete és funkciója. *BVSZ.* (1999) 75(2), 53-57.
5. Csikós M, Becker K, Kárpáti S. Keratin mutációk okozta örökletes bőrbetegségek. *BVSZ.* (2001) 77(4), 149-155.
6. Oji V, Preil ML, Kleinow B és mtsai. S1 guidelines for the diagnosis and treatment of ichthyoses – update. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2017) 15(10), 1053-1065.
7. Anker P, Medvecz M. Ichthyosisok patogenezise: a terminális differenciáció zavarai. *BVSZ.* (2020) 96(1), 3-10.
8. Liang Y, Chang C, Lu Q. The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis-Filaggrin and Other Polymorphisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* (2016) 51(3), 315-328.
9. Hoste E, Kemperman P, Devos M és mtsai. Caspase-14 is required for filaggrin degradation to natural moisturizing factors in the skin. *J Invest Dermatol.* (2011) 131(11), 2233-2241.
10. Rabinowitz LG, Esterly NB. Atopic dermatitis and ichthyosis vulgaris. *Pediatr Rev.* (1994) 15(6), 220-226; quiz 226.
11. Takeichi T, Akiyama M. Inherited ichthyosis: Non-syndromic forms. *J Dermatol.* (2016) 43(3), 242-251.
12. Auriti C, Rotunno R, Diociaiuti A és mtsai. Juvenile idiopathic arthritis in infants with Harlequin Ichthyosis: two cases report and literature review. *Ital J Pediatr.* (2020) 46(1), 44.
13. Hotz A, Kopp J, Bourrat E és mtsai. Meta-Analysis of Mutations in ALOX12B or ALOXE3 Identified in a Large Cohort of 224 Patients. *Genes (Basel).* (2021) 12(1).
14. Becker K, Csikos M, Sardy M és mtsai. Identification of two novel nonsense mutations in the transglutaminase 1 gene in a Hungarian patient with congenital ichthyosiform erythroderma. *Exp Dermatol.* (2003) 12(3), 324-329.
15. Fischer J. Autosomal recessive congenital ichthyosis. *J Invest Dermatol.* (2009) 129(6), 1319-1321.
16. Anker P, Kiss N, Kocsis I és mtsai. Report of a Novel ALOX12B Mutation in Self-Improving Collodion Ichthyosis with an Overview of the Genetic Background of the Collodion Baby Phenotype. *Life (Basel).* (2021) 11(7), 624.
17. Besonhe P, Docquier P-L. Ischemic Risk in Collodion Baby: An Orthopaedic Perspective. *Case Rep Orthop.* (2020).
18. Csoma ZS. R., Tóth-Molnár E., Doró P. és mtsai. Magától gyógyuló kollodium bébi. *BVSZ.* (2015) 91(3), 113-116.
19. Mazereeuw-Hautier J, Aufenvenne K, Deraison C és mtsai. Acral self-healing collodion baby: report of a new clinical phenotype caused by a novel TGM1 mutation. *Br J Dermatol.* (2009) 161(2), 456-463.
20. Simpson JK, Martinez-Queipo M, Onoufriadis A és mtsai. Genotype-phenotype correlation in a large English cohort of patients with autosomal recessive ichthyosis. *Br J Dermatol.* (2020) 182(3), 729-737.
21. Santesteban Muruzábal R, Larumbe Irurzun A, Yanguas Bayona I és mtsai. Self-healing Collodion Baby: A New Mutation in the ALOX12B Gene. *Actas Dermosifiliogr.* (2016) 107(5), 433-435.
22. Vahlquist A, Bygum A, Gånemo A és mtsai. Genotypic and Clinical Spectrum of Self-Improving Collodion Ichthyosis: ALOX12B, ALOXE3, and TGM1 Mutations in Scandinavian Patients. *J Invest Dermatol.* (2010) 130(2), 438-443.
23. Przyrembel H, Bachmann D, Lombeck I és mtsai. Alpha-ketoadipic aciduria, a new inborn error of lysine metabolism; biochemical studies. *Clin Chim Acta.* (1975) 58(3), 257-269.

24. Hagen J, te Brinke H, Wanders RJ és mtsai. Genetic basis of alpha-aminoadipic and alpha-ketoadipic aciduria. *J Inher Metab Dis.* (2015) 38(5), 873-879.
25. Arbuckle HA, Morelli J. Holocarboxylase synthetase deficiency presenting as ichthyosis. *Pediatr Dermatol.* (2006) 23(2), 142-144.
26. Becker K, Csikos M, Horvath A és mtsai. Identification of a novel mutation in β -hydroxysteroid- Δ 8- Δ 7-isomerase in a case of Conradi–Hünemann–Happle syndrome. *Exp Dermatol.* (2001) 10(4), 286-289.
27. Irurzun I, Natale MI, Agostinelli ML és mtsai. Ichthyosis follicularis, atrichia and photophobia (IFAP) and hereditary mucopolysaccharidosis: Two syndromes that share a common clinical spectrum. *Pediatr Dermatol.* (2021) 38(3), 568-574.
28. Fischer J, Bourrat E. Genetics of Inherited Ichthyoses and Related Diseases. *Acta Derm Venereol.* (2020) 100(7).
29. Benkő R, Csikós M, Becker K és mtsai. Comél-Netherton szindróma és molekuláris biológiai háttere. *BVSZ.* (2005) 81(2), 54-57.
30. Yoneda K. Inherited ichthyosis: Syndromic forms. *J Dermatol.* (2016) 43(3), 252-263.
31. Faghri S, Tamura D, Kraemer KH és mtsai. Trichothiodystrophy: a systematic review of 112 published cases characterises a wide spectrum of clinical manifestations. *J Med Genet.* (2008) 45(10), 609-621.
32. Bindu PS. Sjogren-Larsson Syndrome: Mechanisms and Management. *Appl Clin Genet.* (2020) 13, 13-24.
33. Waterham HR, Wanders RJA, Leroy BP. Adult Refsum Disease. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al. (ed.) *GeneReviews*(®). University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2022, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved., Seattle (WA), (1993).
34. Incecik F, Bisgin A, Yılmaz M. MEDNIK syndrome with a frame shift causing mutation in AP1S1 gene and literature review of the clinical features. *Metab Brain Dis.* (2018) 33(6), 2065-2068.
35. Holleran WM, Ziegler SG, Goker-Alpan O és mtsai. Skin abnormalities as an early predictor of neurologic outcome in Gaucher disease. *Clin Genet.* (2006) 69(4), 355-357.
36. Cammarata-Scalisi F, Willoughby CE, Cárdenas Tadich A és mtsai. Clinical, etiopathogenic, and therapeutic aspects of KID syndrome. *Dermatol Ther.* (2020) 33(4), e13507.
37. Kamalpour L, Rice ZP, Pavlis M és mtsai. Reliable methods to evaluate the clinical severity of ichthyosis. *Pediatr Dermatol.* (2010) 27(2), 148-153.
38. Marukian NV, Deng Y, Gan G és mtsai. Establishing and Validating an Ichthyosis Severity Index. *J Invest Dermatol.* (2017) 137(9), 1834-1841.
39. Paller AS, Renert-Yuval Y, Suprun M és mtsai. An IL-17-dominant immune profile is shared across the major orphan forms of ichthyosis. *J Allergy Clin Immunol.* (2017) 139(1), 152-165.
40. Sun Q, Asch S, Bayart C és mtsai. Development and Initial Validation of a Novel System to Assess Ichthyosis Severity. *JAMA Dermatol.* (2022).
41. Akiyama M. Ichthyosis Scoring System—A Powerful Tool in the Era of Immune Pathway–Targeted Therapies for Ichthyosis. *JAMA Dermatology.* (2022).
42. Gajjar P, Mehta H, Gosai M. Dermoscopy of congenital dermatoses in pediatric age group: An observational study. *Indian J Paediatr Dermatol.* (2019) 20(3), 219-226.
43. Benintende C, Boscaglia S, Dinotta F és mtsai. Treatment of ichthyosis vulgaris with a urea-based emulsion: videodermoscopy and confocal microscopy evaluation. *G Ital Dermatol Venereol.* (2017) 152(6), 555-559.
44. Niculescu L, Ruini C, Srouf J és mtsai. Tazarotene 0.015% Cream as a Potential Topical Agent for Management of Ichthyosis in Dorfman-Chanarin Syndrome. *Acta Derm Venereol.* (2019) 99(3), 345-346.
45. Anker P, Fésűs L, Kiss N és mtsai. Visualization of Keratin with Diffuse Reflectance and Autofluorescence Imaging and Nonlinear Optical Microscopy in a Rare Keratinopathic Ichthyosis. *Sensors (Basel).* (2021) 21(4).
46. Limmer AL, Nwannunu CE, Patel RR és mtsai. Management of Ichthyosis: A Brief Review. *Skin Therapy Lett.* (2020) 25(1), 5-7.
47. Bassotti A, Moreno S, Criado E. Successful treatment with topical N-acetylcysteine in urea in five children with congenital lamellar ichthyosis. *Pediatr Dermatol.* (2011) 28(4), 451-455.
48. Mazereeuw-Hautier J, Vahlquist A, Traupe H és mtsai. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part one. *Br J Dermatol.* (2019) 180(2), 272-281.
49. Mazereeuw-Hautier J, Hernández-Martín A, O’Toole E és mtsai. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part two. *Br J Dermatol.* (2019) 180(3), 484-495.
50. Paller AS. Profiling immune expression to consider repurposing therapeutics for the ichthyoses. *J Invest Dermatol.* (2019) 139(3), 535-540.
51. Fontao L, Laffitte E, Briot A és mtsai. Infliximab infusions for Netherton syndrome: sustained clinical improvement correlates with a reduction of thymic stromal lymphopoietin levels in the skin. *J Invest Dermatol.* (2011) 131(9), 1947-1950.
52. Yalcin AD. A case of netherton syndrome: successful treatment with omalizumab and pulse prednisolone and its effects on cytokines and immunoglobulin levels. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* (2016) 38(2), 162-166.
53. Volc S, Maier L, Gritsch A és mtsai. Successful treatment of Netherton syndrome with ustekinumab in a 15-year-old girl. *Br J Dermatol.* (2020) 183(1), 165-167.
54. Süßmuth K, Traupe H, Loser K és mtsai. Response to dupilumab in two children with Netherton syndrome: Improvement of pruritus and scaling. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2021) 35(2), e152-e155.
55. Barbieux C, Bonnet des Claustres M, de la Brassinne M és mtsai. Duality of Netherton syndrome manifestations and response to ixekizumab. *J Am Acad Dermatol.* (2021) 84(5), 1476-1480.
56. Luchsinger I, Knöpfel N, Theiler M és mtsai. Secukinumab Therapy for Netherton Syndrome. *JAMA Dermatol.* (2020) 156(8), 907-911.
57. Yogarajah J, Gouveia C, Iype J és mtsai. Efficacy and safety of secukinumab for the treatment of severe ABCA12 deficiency-related ichthyosis in a child. *Skin Health Dis.* (2021) 1(2), e25.
58. Lefferdink R, Chima M, Ibler E és mtsai. 428 Randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety of secukinumab to treat adults with ichthyoses. *J Invest Dermatol.* (2021) 141(5), S74.
59. Di WL, Lwin SM, Petrova A és mtsai. Generation and Clinical Application of Gene-Modified Autologous Epidermal Sheets in Netherton Syndrome: Lessons Learned from a Phase I Trial. *Hum Gene Ther.* (2019) 30(9), 1067-1078.

Érkezett: 2022. 03. 02.

Közlésre elfogadva: 2022. 03. 16.