



De aanpak van congenitale ichthyosis

S. De Schepper

De grote groep van congenitale ichthyosen wordt nog steeds geklasseerd op basis van de consensusclassificatie die in 2009 in Sorèze werd uitgeschreven. In 2019 werden de Europese richtlijnen voor de aanpak van congenitale ichthyosis gepubliceerd. Door de enorme vooruitgang in de moleculaire genetica en de opkomst van *next generation sequencing* is de diagnostiek van deze groep aandoeningen sterk verbeterd. Ook werd zeer recent grote vooruitgang geboekt voor wat betreft de etiopathogenese van ichthyosen waarbij een combinatie van Th17-gemedieerde immuundisregulatie en lipidenalteraties de hoekstenen zijn. Hierdoor ligt de ontwikkeling van doelgerichte therapieën voor het eerst binnen handbereik.

Congenitale ichthyosen dienen te worden onderscheiden van verworven ichthyosen die meer voorkomen in een oudere leeftijdscategorie (adolescenten en volwassenen) en kunnen veroorzaakt worden door maligniteiten, auto-immune of auto-inflammatoire aandoeningen, nutritionele deficiënties, metabole ziekten, endocriene, infectieuze aandoeningen en medicatie. [1] Congenitale ichthyosen, waar wij in dit artikel op zullen focussen, zijn een heterogene groep van genetische monogenische aandoeningen die zich reeds manifesteren vanaf de geboorte of vanaf zeer jonge leeftijd. Om de diagnose van een congenitale ichthyose te stellen, zullen wij naast een uitgebreide anamnese en klinisch onderzoek, met grondige controle van zowel het huidfenotype als eventuele extracutane manifestaties, meestal gebruik maken van genetische controle met *whole exome sequencing*. Een huidbiopsie kan aanvullend nog nuttig zijn voor een snelle exclusie van bijvoorbeeld het nethertonsyndroom door middel van een LEKTI immunohistochemische kleuring of een diagnose van epidermolytische hyperkeratose in het kader van een keratinopathische ichthyosis.

CLASSIFICATIE

De eerste wereldwijde ichthyosis consensusclassificatie uit 2009 (Sorèze, Frankrijk) staat in de tabel. Ichthyosis wordt ingedeeld in syndromale en niet-syndromale vormen. Ichthyosis vulgaris is de meest courante niet-syndromale vorm van ichthyosis voorkomend bij ongeveer 1/100 tot 1/5300 personen. Deze vertonen een hoger risico op geassocieerde atopische dermatitis (50%), allergische rhinitis (20%) en astma (20%). Recessieve X-gebonden ichthyosis (RXLI) is de tweede meest frequente vorm van ichthyosis (1/4000) veroorzaakt door een mutatie in het X-chromosoomgebonden steroïdsulfatase (STS)-gen en komt hierdoor alleen bij het mannelijk geslacht voor. Vrouwen zijn in de regel asymptomatische dragers, maar vertonen een hoger risico op een keizersnede of kunstbevaling door onvoldoende progressie van de arbeid. Daarnaast toonde recent onderzoek ook aan dat vrouwelijke dragers van een STS-genmutatie een verhoogd risico hebben op psychologische problemen zeker in het postpartum. [2] RXLI wordt

soms beschouwd als een syndromale vorm van ichthyosis door de mogelijke associatie met cryptorchidie (20%), ADHD (40%), autisme (25%) en symptoomloze corneale opaciteiten (50-100%).

Autosomaal recessieve ichthyosis (ARCI) is een stuk zeldzamer (1/138000-1/300000). Het is een genetisch complexe vorm waarbij intussen meer dan twaalf genen zijn beschreven onder andere TGM1, ALOXE3, ALOX12B, NIPAL4, CYP4F22, ABCA12, PNPLA1, CERS3, LIPN, CASP 14, SDR9C7, SLC27A4. We onderscheiden de congenitale ichthyosiforme erythrodermie (CEI), de lamellaire ichthyosis (LI) en de harlekijnichthyosis (HI). Deze laatste is veruit de zwaarste vorm van ichthyosis met hoge neonatale mortaliteit (figuur). Het is een indicatie voor snelle start van systemische retinoïden (acitretine 0,5-1 mg/kg/d) wat de overleving zal doen toenemen. Toch blijven neonataal de risico's hoog op infecties, voedingsproblemen, longventilatieproblemen en elektrolytenstoornissen.



Figuur. Harlekijnichthyosis.

Dermatoloog, dienst Dermatologie, UZ Gent, België

De groep van de keratinopathische ichthyosen heeft als belangrijkste vorm de epidermolytische ichthyosis (EI) (1/300000) veroorzaakt door een keratine 1- of 10-mutatie. Deze presenteert zich bij de geboorte als een CEI soms met blaarvorming. In de eerste levensmaanden verdwijnt deze blaarvorming en maakt plaats voor hyperkeratose voornamelijk ter hoogte van de oksels, nek en plooiën. Soms is er een geassocieerde palmo-plantaire keratodermie. De superficiële epidermolytische ichthyosis (SEI) wordt veroorzaakt door een keratine 2-mutatie en is meestal milder en gelokaliseerder dan EI.

Meer en meer komt ook de congenitale reticulair-erythrodermie onder de aandacht (CRIE), ook wel ichthyosis met confetti genoemd. Klinisch zien we een CEI-beeld met multipale uitsparingseilandjes met gezonde huid. Deze worden veroorzaakt door een gereverseerde mutatie door mitotische recombinatie ter hoogte van de keratine 1- of 10-mutatie. Ook hier is geassocieerde symptomatologie beschreven met oorafwijkingen, tepelhypoplasie, palmo-plantaire keratodermie, hypertrichosis, ectropion, en zeldzaam ook mentale retardatie, spasticiteit, faciale dysmorphie, sphenoblefaron en afwijkingen ter hoogte van de vierde teen. [3]

ETIOPATHOGENESIS

Qua etiopathogenese zien we dat alle genen die bij de congenitale ichthyosen gemuteerd zijn, instaan voor componenten van de stratum corneum-barrière zijnde de intercellulaire lipidenlagen (ABCA12, steroidsulfatase, enzovoorts), de verhoorde celenvolp (TGM1), het keratinenetwerk en keratohyalineproducten (K1, K10, K2 en filaggrine). Deze verstoorde huidbarrière leidt vervolgens tot inflammatie, huidverdikking en schilfering. [4]

BEHANDELING

Dit jaar werden de Europese richtlijnen voor behandeling van congenitale ichthyosen uitgebracht. [5,6] De basistherapie bestaat uit topische behandeling met emollientia waar eventueel topische keratolytica aan worden toegevoegd. Dagelijks baden kan helpen om overtollige schilfering te verwijderen. De hoeksteen van de behandeling blijft echter systemische retinoïden. Meestal wordt de voorkeur gegeven aan acitretine (0,5-1 mg/kg/d), behalve bij vrouwen op vruchtbare leeftijd waar isotretinoïne of alitretinoïne de voorkeur kan genieten. Bij HI kan een vroege start van retinoïden de prognose sterk verbeteren. Bij EI moeten retinoïden zeer voorzichtig worden

Tabel. Classificatie van congenitale ichthyosis gebaseerd op de eerste ichthyosis consensusconferentie in Sorèze (2009).

	Niet-syndromale vormen		Syndromale vormen
Common ichthyosis	Ichthyosis vulgaris	Syndromale X-gebonden ichthyosis	RXLI
	RXLI		IFAP-syndroom
ARCI	HI		Conradi-hunermann-happlesyndroom
	LI	Syndromale autosomale ichthyosis: huid	Nethertonsyndroom
	CIE		Ichthyosis-hypotrichosissyndroom
	(Acral) Self-healing collodion baby		Ichthyosis-sclerosing cholangitis syndroom
	Bathing suit ichthyosis		Trichothiodystrophy
Keratinopathische ichthyosis	Epidermolytische ichthyosis	Syndromale autosomale ichthyosis: neurologisch	Sjögren-larssonsyndroom
	Superficiële epidermolytische ichthyosis		Refsumsyndroom
	Annulaire epidermolytische ichthyosis		Medniksyndroom
	Curth-macklinichthyosis	Syndromale autosomale ichthyosis: fataal ziekteverloop	Gaucher disease, type 2
	Autosomaal recessieve ichthyosis		Multipale sulfatase deficiëntie
	Epidermolytische nevus		CEDNIK-syndroom
			ARC-syndroom
Andere vormen	Loricrin keratoderma	Syndromale autosomale ichthyosis: andere geassocieerde symptomen	KID-syndroom
	Erythrokeratoderma variabilis		Chandrin-dorfmansyndroom
	Peeling-skin syndrome		Ichthyosis prematurity syndrome
	Congenital reticular ichthyosiform erythroderma (CRIE)		
	KLICK-syndroom		

gegeven omwille van het risico op blaarvorming. Het probleem is dat bij congenitale ichthyosen langdurige behandelingen vanaf jonge leeftijd vaak nodig zijn. De meeste (case) studies tonen aan dat acitretine een veilig medicijn is, ook voor kinderen, zonder skeletale afwijkingen, groeistoornissen, lipiden- of leverstoornissen doch grootschalige langetermijnstudies ontbreken. Om die reden wordt er aangeraden om de dosis zo laag mogelijk te houden en retinoïde 'pauzes' in te lassen waar mogelijk.

Daarnaast dient ook vermeld dat ichthyosispatiënten vatbaar zijn voor vitamine D-deficiëntie (<10 ng/ml in serum) doordat de dikke schilfers als een fysisch zonnescherm werken en doordat het barrièredefect ook de vitamine D-synthese aantast. 28,3% van alle kinderen met ichthyosis heeft een ernstig vitamine D-tekort. Er wordt dan ook aangeraden om bij alle patiënten met ichthyosis jaarlijks of 2x/jaar het vitamine D-gehalte in het bloed na te kijken. Bij ernstige deficiëntie (<10 ng/ml) dient aanvullend ook het serum parathormoon, calcium en fosfor te worden bepaald. Supplementatie in geval van deficiëntie (zonder symptomen van rachitis) gebeurt met cholecalciferol 60000 IU 1x/week gedurende 4 weken gevolgd door 400 IU (leeftijd <1 jaar) of 600 IU (leeftijd >1 jaar) als onderhoud. [6]

ICHTHYOSIS EN HUIDKANKER

Bij het KID-syndroom loopt het risico op spinocellulair carcinoom (SCC) van zowel de huid als mucosae (vooral acrale lokalisaties) op tot 15%. [7] Ook bij lamellaire ichthyosis, congenitale ichthyosiforme erythrodermie en nethertonsyndroom lijkt er een verhoogd risico op SCC te zijn. De oorzaak hiervoor is onduidelijk doch chronische inflammatie/infectie in combinatie met chronische keratinocyttaire proliferatie spelen mogelijk een rol. Bij ichthyosis vulgaris en recessieve X-gebonden ichthyosis is tot op heden geen verhoogd risico op huidkanker vastgesteld. Een wereldwijd ichthyosisregister zou in de toekomst mogelijk meer duidelijkheid kunnen brengen over het huidkankerrisico bij de verschillende types congenitale ichthyosen. Tot dan is waakzaamheid geboden en wordt zeker bij KID, LI, CEI en NS aangeraden om reeds vanaf jonge leeftijd te screenen.

DOELGERICHTE THERAPIE BIJ ICHTHYOSIS [8-11]

Recent toonden een aantal publicaties een IL17-dominant immuunprofiel aan in verschillende vormen van ichthyosis (in zowel huid als bloed van deze patiënten). Deze Th17-immunrespons zou verantwoordelijk zijn voor het barrièredefect en uiteindelijk leiden tot inflammatie en schilfering. Deze bevinding leidde ertoe klinische studies op te zetten met IL17/IL23-remmers bij ichthyosis. Momenteel loopt in de VS een trial met secukinumabbehandeling (anti-IL17-antilichaam) in CEI, LI, EI en NS. Anderzijds impliceert het vinden van gestegen TH17/IL22-lymfocyten in perifere bloed (vooral bij CEI en NS) ook de mogelijkheid tot systemische comorbiditeiten door deze chronische inflammatie. In de komende jaren zullen aanvullende studies nodig zijn om meer duidelijkheid te brengen welke vormen van ichthyosis gebaat zijn bij anti-IL17-behandeling of andere vormen van doelgerichte therapie.

De literatuurlijst is vanaf drie weken na publicatie van dit artikel te vinden op www.nvdv.nl.

SAMENVATTING

De Sorèze consensusclassificatie klasseert de congenitale ichthyosen in syndromale en niet-syndromale vormen. Bij de niet-syndromale vormen, waar we ons in dit artikel op zullen focussen, onderscheiden we als grote groepen de common ichthyosen, de autosomaal recessieve ichthyosen en de keratinopathische ichthyosen. Recent werden de Europese richtlijnen voor behandeling van deze aandoeningen gepubliceerd. De combinatie van topische emollientia/keratolytica met systemische retinoïden vormt nog steeds de hoeksteen van deze behandeling. Door verdere ontraffeling van de etiopathogenese met Th17-immunrespons ligt de weg echter open voor het ontwikkelen en bestuderen van nieuwe doelgerichte behandelingen. In de Verenigde Staten loopt momenteel een klinische studie met secukinumab voor ichthyosis.

TREFWOORDEN

ichthyosis – Th17 – Europese richtlijnen

SUMMARY

Congenital ichthyoses are classified according to the Sorèze consensus as syndromic and non syndromic forms. In this paper we will focus on the non-syndromic forms with common ichthyoses, autosomal recessive ichthyoses and keratinopathic ichthyoses being the main subtypes. The European guidelines of care for these diseases were published in 2019. Combining topical emollients/keratolytics with systemic retinoïds remains the corner stone of treatment. Further unraveling of the etiopathogenesis using the Th17 immune response paves the way for development of new targeted therapies for ichthyoses. A clinical trial with secukinumab is currently ongoing in the USA.

KEYWORDS

ichthyosis – Th17 – European guidelines

Gemelde (financiële) belangenverstremgeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Sofie De Schepper

E-mail: sofie.deschepper@uzgent.be