



# 'Common' ichthyosis: belang van diagnostiek

L.J. van Vugt<sup>1</sup>, P.M. Steijlen<sup>2</sup>, M. van Geel<sup>3</sup>, M. Vreeburg<sup>4</sup>, A. Gostyński<sup>2</sup>

**Er zijn twee vormen van 'common' ichthyosis: ichthyosis vulgaris (IV) en X-gebonden recessieve ichthyosis (XRI). Differentiëren tussen IV en XRI is van belang vanwege de verschillen in het optreden van geassocieerde symptomen en de verschillen in overerving en counseling. Onderscheid maken tussen de twee ziektebeelden op basis van kliniek en overervingspatroon blijkt niet altijd mogelijk. DNA-diagnostiek is in die gevallen te overwegen. In dit artikel bespreken wij de overeenkomsten en verschillen tussen de twee vormen van 'common' ichthyoses en lichten wij de relevantie van genetische diagnostiek in deze patiëntgroep toe.**

De ichthyoses vormen een klinisch en etiologisch heterogene groep van huidaandoeningen waarbij sprake is van een stoornis in de cornificatie. De huidafwijkingen bij deze aandoeningen bestaan uit erytheem, hyperkeratose, schilfering, of combinaties van deze. Er bestaan aangeboren en verworven vormen van ichthyosis. Binnen de aangeboren ichthyoses wordt onderscheid gemaakt tussen niet-syndromale vormen (enkel cutane manifestaties) versus syndromale ziektebeelden (uiting in zowel de huid als in andere organen). [1] De niet-syndromale aangeboren ichthyoses worden verder onderverdeeld in de 'common' ichthyoses (ichthyosis vulgaris en X-gebonden recessieve ichthyosis); de autosomaal recessieve congenitale ichthyosis, ARCI; de keratinopathische ichthyoses, KPI; en overige vormen. [1] In dit artikel richten wij ons op de bespreking van de 'common' ichthyoses en het belang van genetische diagnostiek in deze patiëntgroep. Een voorzichtige schatting zegt dat er circa 170.000 patiënten met 'common' ichthyosis in Nederland zijn.

Ichthyosis vulgaris (IV) is de meest voorkomende vorm van ichthyosis, met een geschatte prevalentie van minimaal 1:100. [2,3] IV wordt veroorzaakt door loss-of-function mutaties in het filaggrine (*FLG*)-gen en kent een autosomaal semidominant overervingspatroon. [4] Dit wil zeggen dat heterozygote individuen (*FLG* mutatie op één allel) een mild tot matig fenotype hebben en homozygote individuen (*FLG* mutaties op beide allelen) een matig tot ernstig fenotype. Profilaggrine vormt een belangrijke component van keratohyaline granula in de granulaire laag van de epidermis. Tijdens differentiatie van keratinocyten wordt profilaggrine proteolytisch gekleefd in filaggrine eiwit onderdelen, die zorgen voor aggregatie van keratine filamenten. Deze complexen zijn verantwoordelijk voor de formatie van compacte plaveiselcellen. Filaggrine wordt uiteindelijk verder gedegradeerd tot waterhoudende aminozuren die dienen als natuurlijke moisturizers. Filaggrine deficiëntie leidt dan ook tot een verstoorde cornificatie en toename van transepidermaal waterverlies, oftewel een huidbarrière defect. [4,5] IV komt tot uiting in de eerste levensmaanden tot -jaren. Er is sprake van een droge huid met milde tot matige, fijne witte tot lichtgrijze schilfers (figuur 1) welke meest typerend gelokaliseerd zijn op strekzijdes van de extremiteiten. Op de onderbenen zijn de schilfers vaak groter, met een adherent centrum en losse, naar buiten staande randjes. De plooiën en het luiergebied zijn veelal gespaard. Andere mogelijke kenmerken zijn hyperlineariteit van de handpalmen (figuur 1) en keratosis pilaris. De klachten zijn in de zomer vaak minder uitgesproken dan in de winter. Verder is IV geassocieerd met het voorkomen van atopische ziekten, zoals hooikoorts, allergisch astma en atopisch eczeem. Atopisch eczeem wordt gezien bij ten minste 25-50% van alle patiënten met IV; omgekeerd blijkt tot 50% van de patiënten met atopisch eczeem een *FLG* mutatie te hebben. [6] Behandeladviezen komen overeen met die

<sup>1</sup> Aios Dermatologie, Maastricht UMC+

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie Maastricht UMC+

<sup>3</sup> Laboratoriumspecialist klinische genetica, afdelingen Klinische genetica en Dermatologie Maastricht UMC+

<sup>4</sup> Klinisch geneticus, afdeling Klinische genetica Maastricht UMC+

van atopisch eczeem, namelijk het beperken van watercontact en frequente applicatie van emolliens, eventueel met toevoeging van ureum, propyleenglycol of melkzuur. [7]

X-gebonden recessieve ichthyosis (XRI) is na IV de meest voorkomende vorm van ichthyosis. Vanwege de X-gebonden, recessieve overerving komt XRI alleen tot uiting bij mannen, en wordt het gen defect doorgegeven door asymptomatische vrouwelijke draagsters. Ongeveer 1:4000 mannen is aangedaan. [2,8] XRI wordt veroorzaakt door een deletie van het gehele *STS*-gen gelegen op de korte arm van het X-chromosoom in circa 90% van de gevallen. In de overige gevallen is er sprake van een inactiverende mutatie van het *STS*-gen. [9] Dit leidt tot een steroid sulfatase deficiëntie, met als gevolg een gestoorde hydrolyse van cholesterol sulfaat en dehydroepiandrosterone sulfaat (DHEAS), en daardoor stapeling van cholesterol 3-sulfaat in de epidermis. In vrouwen die zwanger zijn van een foetus met XRI leidt de steroid sulfatase deficiëntie in de foetale placenta ertoe dat DHEAS niet adequaat geconjugeerd kan worden, met als gevolg lage tot afwezige estrogeenspiegels in de urine en in het vruchtwater. Het tekort aan oestrogeen leidt tot insufficiënte cervixdilata-tie, waardoor de bevalling bij vrouwen met een XRI kind vaak niet op gang komt of onvoldoende vordert. [10] Bij dragerschap van een *STS*-gen defect wordt een ziekenhuisbevalling dan ook aangeraden. Bij aangedane jongens presenteert de steroid sulfatase deficiëntie zich in de neonatale periode met een milde erythrodermie en gegeneraliseerde schilfering. Gedurende de eerste levensjaren ontstaan de kenmerkende polygonale, donkerbruine, adherente squamae die symmetrisch gedistribueerd zijn over de extremiteiten, romp en nek (figuur 2). In sommige gevallen wordt echter ook bij XRI een fijnere en meer grijs-witte schilfering gezien. De nek is vrijwel altijd aangedaan ('dirty neck sign'). Aanwezigheid van pre-auriculaire schilfering is karakteristiek, terwijl de rest van het gelaat juist gespaard blijft. Ook handpalmen en voetzolen blijven gespaard. Bij XRI kunnen ook extra-cutane uitingen optreden. In 10-50% van de mannelijke patiënten worden asymptomatische corneatroebelingen gevonden. Tevens is er bij mannelijke patiënten een verhoogd risico op niet-ingedaalde testes (cryptorchidisme). [2] De behandeling van XRI is vergelijkbaar met die van IV. In ernstige gevallen kan systemische behandeling met retinoiden overwogen worden. [11,12]

Differentiëren tussen IV en XRI is relevant vanwege de verschillen in geassocieerde symptomen/ziektebeelden en het overervingspatroon met de bijhorende verschillen in counseling. Bij ernstige uitingen van XRI kunnen retinoiden worden toegepast. Bij IV is er associatie met atopische ziekten waaronder eczeem, bij XRI is dit niet het geval. Bepaalde adviezen, zoals het beperken van watercontact, gelden dus ook niet voor patiënten met XRI. Voor XRI is kennis van het onderliggende genetisch defect relevant in het kader van counseling van vrouwelijke dragers rondom zwangerschap en bevalling.

Tabel 1 geeft een samenvatting van de kenmerken van de twee 'common' ichthyoses, IV en XRI. Hoewel IV en XRI in theorie duidelijk van elkaar verschillen op basis van zowel de fenotypische kenmerken als het overervingspatroon, blijkt



Figuur 2. Kenmerkende polygonale, donkerbruine, adherente squamae bij een patiënt met X-gebonden recessieve ichthyosis.

dit onderscheid in de praktijk vaak minder eenvoudig dan gedacht. [13] Het klinisch beeld is voor beide aandoeningen variabel; onderscheid maken tussen deze twee vormen alleen op basis van het fenotype is daarom lang niet altijd mogelijk. Ook het opstellen van stambomen levert lang niet altijd bruikbare informatie op, bijvoorbeeld vanwege incomplete informatie (familievoorgeschiedenis niet geheel bekend) of omdat er onzekerheid is over de exacte diagnose bij familieleden. Dat de klinische verdenking niet altijd juist is, blijkt uit een analyse die werd gedaan op DNA-samples van meer dan 100 patiënten, ingestuurd met de verdenking XRI (publicatie in voorbereiding). Bij twee derde van de geanalyseerde samples werd ook daadwerkelijk een *STS* mutatie gevonden. Dit betekent echter ook dat bij een derde van de voor XRI verdachte patiënten géén *STS* mutatie werd gevonden. Verdere analyse van deze groep liet zien dat het in ongeveer de helft van de gevallen toch om een IV bleek te gaan. In een kleiner gedeelte blijkt het om een ARCI te gaan. In het overige gedeelte van de groep werd, ook na aanvullende analyses, geen verklarende genmutatie gevonden. In tenminste 4% van de patiënten kwam een *STS* mutatie en een *FLG* mutatie samen voor.

Samenvattend worden twee 'common' ichthyoses onderscheiden: de ichthyosis vulgaris en de X-gebonden recessieve ichthyosis. Hoewel deze ziektebeelden verschillen in klinische presentatie en overervingspatroon, blijkt het onderscheid in de praktijk lang niet altijd evident. Differentiëren tussen de twee aandoeningen is van belang om de patiënt adequaat te kunnen informeren met betrekking tot behandeling, geassocieerde aandoeningen en overerving. Het is voor deze patiëntgroep dan ook wenselijk om het onderliggend genetisch defect aan te tonen via DNA-diagnostiek. Het verdient hierbij de voorkeur om het gehele *FLG* na te kijken. [14]

Tabel 1: Samenvatting van de kenmerken van twee 'common' ichthyoses: ichthyosis vulgaris en X-gebonden recessieve ichthyosis.

	Ichthyosis vulgaris	X-gebonden recessieve ichthyosis
Prevalentie	~ 1:100	~ 1:4000 mannen
Aangedaan gen	filaggrine (FLG)	steroïd sulfatase (STS)
Overervingspatroon	autosomaal semidominant	X-gebonden recessief
Eerste presentatie	in de loop van eerste levensmaanden tot -jaren	bij de geboorte
Fenotypische kenmerken	droge huid; fijne witte tot lichtgrijze schilfers; hyperlineariteit van de handpalmen; keratosis pilaris	milde erythrodermie en gegeneraliseerde schilfering (neonataal); later polygonale, donkerbruine, adherente squamae
Voorkeurslokalisaties	strekzijdes extremiteiten; plooiën en luiergebied zijn gespaard	extremiteiten, romp, nek ('dirty neck sign') en pre-auriculair; de rest van het gelaat en de handpalmen en voetzolen zijn gespaard
Geassocieerde ziekten/verschijnselen	atopische ziekten (hooikoorts, allergisch astma, atopisch eczeem)	corneatroebelingen, cryptorchidisme; moeizame bevalling bij vrouwelijke draagsters die zwanger zijn van een kind met XRI
Behandeling en adviezen	emolliëns, eventueel met toevoeging van ureum, propyleenglycol of melkzuur; beperken van watercontact/adviezen zoals bij atopisch eczeem	emolliëns, eventueel met toevoeging van ureum, propyleenglycol of melkzuur; systemische retinoiden bij ernstige uiting

## LEERPUNTEN

- Er worden twee 'common' ichthyoses onderscheiden: ichthyosis vulgaris (IV) en X-gebonden recessieve ichthyosis (XRI). Hoewel deze twee ziektebeelden in theorie te onderscheiden zijn op basis van klinische presentatie en overervingspatroon, blijkt dit onderscheid in de praktijk lang niet altijd evident.
- Differentiëren tussen IV en XRI is relevant vanwege de verschillen in het optreden van geassocieerde symptomen, verschillen in overerving en counseling. In ernstige gevallen van XRI kan systemische behandeling worden overwogen.

## TREFWOORDEN

Ichthyosis – genodermatose – genetica – DNA-diagnostiek

## VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

## LITERATUUR

- Oji V, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(4):607-41.
- Traupe H, Fischer J, Oji V. Nonsyndromic types of ichthyoses - an update. *J Dtsch DermatolNGes.* 2014;12(2):109-21.
- Thyssen JP, Godoy-Gijon E, Elias PM. Ichthyosis vulgaris: the filaggrin mutation disease. *Br J Dermatol.* 2013;168(6):1155-66.
- Majmundar VD, Baxi K. Hereditary And Acquired Ichthyosis Vulgaris. *StatPearls.* 2021; StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
- McLean WH. Filaggrin failure - from ichthyosis vulgaris to atopic eczema and beyond. *Br J Dermatol.* 2016;175 Suppl 2(Suppl Suppl 2):4-7.
- Palmer CN, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38(4):441-6.
- Vahlquist A, Gånemo A, Virtanen M. Congenital ichthyosis: an overview of current and emerging therapies. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(1):4-14.
- Crane JS, Paller AS. X-Linked Ichthyosis. *StatPearls.* 2021, StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
- Bonifas JM, et al. Cloning of a cDNA for steroid sulfatase: frequent occurrence of gene deletions in patients with recessive X chromosome-linked ichthyosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84(24):9248-51.
- Crawford MA. Review: genetics of steroid sulphatase deficiency and X-linked ichthyosis. *J Inher Metab Dis.* 1982;5(3):153-63.
- Hernández-Martin A, et al. A systematic review of clinical trials of treatments for the congenital ichthyoses, excluding ichthyosis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(4):544-9.e8.
- Oji V, Traupe H. Ichthyosis: clinical manifestations and practical treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(6):351-64.
- Süßmuth K, et al. Increased Prevalence of Filaggrin Deficiency in 51 Patients with Recessive X-Linked Ichthyosis Presenting for Dermatological Examination. *J Invest Dermatol.* 2018;138(3):709-11.
- van Leersum FS, et al. Improving the diagnostic yield for filaggrin: Concealed mutations in the Dutch population. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(6):1704-6.e2.

## CORRESPONDENTIEADRES

Lieke van Vugt

E-mail: lieke.van.vugt@mumc.nl