

ICHTHYOSEN

Ichthyosen allgemein

Ichthyosen sind eine Gruppe von erblichen Hauterkrankungen, die mit einer vermehrten Verhornung und Schuppung der Haut einhergehen. Die Schuppung der Haut kann fein bis grob sein, je nach Form der Ichthyose können zusätzlich auch eine Hautrötung, eine Blasenbildung der Haut und ein Beteiligung der Haare, der Nägel oder anderer Organe vorliegen. Die verschiedenen Formen der Ichthyosen haben unterschiedliche genetische Ursachen und unterschiedliche Formen der Vererbung. Man unterscheidet autosomal dominante und semidominante, autosomal rezessive und X-chromosomale Erbgänge. Jeder Mensch hat normalerweise 23 Chromosomenpaare, also insgesamt 46 Chromosomen pro Zelle. 22 Paare sind bei Männern und Frauen gleich, das 23. Paar bestimmt das Geschlecht der betreffenden Person, dies sind die Geschlechtschromosomen; Frauen haben zwei X-Chromosomen, Männer ein X- und ein Y-Chromosom. Auf jedem Chromosom liegen einzelne Erbanlagen, die Gene. Entsprechend der Organisation auf Chromosomenpaaren hat jeder Mensch normalerweise von den meisten Genen zwei Exemplare in jeder Körperzelle. Bei einem autosomal dominanten Erbgang genügt es, wenn eines der beiden Genexemplare eine Veränderung (Mutation) enthält, um bei Trägern die Ausprägung eines Krankheitsbildes zu bedingen. Die krankheitsursächliche Mutation wird dabei mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% oder 1/2 von dem betroffenen Elternteil auf ein Kind vererbt. Eine autosomal dominant vererbte Erkrankung tritt typischerweise bei mehreren Familienmitgliedern in aufeinander folgenden Generationen auf.

Bei einem autosomal-rezessiven Erbgang tritt eine Erkrankung erst dann in Erscheinung, wenn der Betroffene sowohl vom Vater als auch von der Mutter ein verändertes Exemplar des entsprechenden Gens erhält. In einfacher Kopie, das heißt neben einem unveränderten Exemplar des Gens, wirkt sich eine rezessive Krankheitsanlage nicht als Krankheit aus (Überträgerstatus). Typischerweise sind beim autosomal rezessiven Erbgang nur ein Familienmitglied oder mehrere Geschwister betroffen, während deren Eltern gesunde Überträger sind.

Beim X-chromosomalen Erbgang liegt die krankheitsauslösende Mutation auf dem X-Chromosom. Meist sind bei diesem Erbgang nur Männer betroffen, da sie nur ein X-Chromosom haben und die Funktion eines veränderten Gens nicht, wie bei Frauen, durch ein Genexemplar auf dem zweiten X-Chromosom ausgeglichen werden kann. Frauen haben meist keine Symptome, können aber Überträgerinnen sein. X-chromosomale Genveränderungen können von Frauen an alle ihre Kinder weitergegeben werden. Männer geben nur an ihre Töchter ein X-Chromosom weiter, Söhne erhalten ein Y-Chromosom. Deshalb können X-chromosomale Erkrankungen nicht von Vätern an Söhne vererbt werden.

In manchen Fällen wird bei einer angeborenen Ichthyose eine weitgehende sogenannte Selbstheilung beobachtet. Typischerweise liegt dann bei Geburt eine ausgeprägte Schuppung vor, die sich jedoch innerhalb der ersten Lebensmonate deutlich zurückbildet. Es bleibt dann oft nur eine eher trockene Haut mit leichter Schuppung zurück. Je nach Typ der Ichthyose sind manche Formen erst im Laufe der ersten Lebensmonate eindeutig zu diagnostizieren und einzustufen.

Die häufigste Form der Ichthyosen ist die Ichthyosis vulgaris, die semidominant vererbt wird. Semidominante Erkrankungen werden ähnlich vererbt wie autosomal-dominante Erkrankungen, es kommt also zu Krankheitssymptomen, wenn eines der zwei Genexemplare verändert ist. Allerdings zeigt sich hier ein deutlich ausgeprägteres Krankheitsbild, wenn, in seltenen Fällen, beide Genexemplare verändert sind. Die Krankheitsmanifestation ist nicht angeboren, sondern die Symptome zeigen sich erst in den ersten Lebenswochen nach der Geburt und können unterschiedlich schwer ausgeprägt sein; die Häufigkeit liegt bei ca. 1:500. Andere seltene, autosomal-dominant vererbte Formen der Ichthyosis können angeboren sein. Sie zeigen zum Teil außer der vermehrten Verhornung eine Blasenbildung, Hautrötung oder eine Beteiligung anderer Organe. Die autosomal rezessive Form der lamellären Ichthyosis zeigt sich direkt nach der Geburt. Häufig kommt eine Kollodion-Membran vor. Die Häufigkeit liegt bei 1:300 000 bis 1:500 000. Die X-chromosomal vererbte Ichthyosis kommt fast ausschließlich bei Männern vor, ist nicht ab Geburt ausgeprägt und hat eine Häufigkeit von 1:2000 bis 1:6390.

Ichthyosis vulgaris

Ichthyosen sind schuppene Hauterkrankungen, die in der Regel genetisch bedingt sind und eine sehr unterschiedliche Ausprägung haben können. Die Schuppung der Haut kann fein bis grob sein, je nach Form der Ichthyose können zusätzlich auch eine Hautrötung, eine Blasenbildung der Haut und eine Beteiligung der Haare, der Nägel oder anderer Organe vorliegen.

Die Ichthyosis vulgaris ist die häufigste Ichthyose mit einer Häufigkeit von ca. 1:500 in Europa. Betroffene Kinder sind bei Geburt in der Regel unauffällig, die Krankheitszeichen (= Symptome) zeigen sich meist innerhalb des ersten Lebensjahres. Die Symptome reichen von lediglich trockener Haut bis zu feiner, weißlicher bis grauer Schuppung der Haut am Körper, wobei meist die großen Beugen und das Gesicht ausgespart sind. Üblicherweise ist die Schuppung am stärksten an den Streckseiten der Extremitäten sichtbar. Typischerweise liegt eine sogenannte Hyperlinearität der Handflächen vor, d. h. eine vermehrte Zeichnung der Handlinien. Eine ursächliche Behandlung und damit Heilung ist derzeit noch nicht möglich. Die Therapie richtet sich gegen die Trockenheit der Haut und muss regelmäßig durchgeführt werden. Häufig ist die Ichthyosis vulgaris mit einer Neigung zu Allergien, atopischer Dermatitis, oder Heuschnupfen (= Gräser-Pollinose) einhergehend.

Genetische Grundlage und Vererbung der Ichthyosis vulgaris

Die Ichthyosis vulgaris wird durch Mutationen im *FLG*-(Filaggrin-)Gen verursacht und semidominant vererbt. Filaggrin ist ein Bestandteil der oberen Hautschichten und spielt eine wichtige Rolle bei der Barrierefunktion und dem Feuchtigkeitsgehalt der Haut. Jeder Mensch hat von den meisten Genen zwei Exemplare in den Körperzellen, die auf den paarigen Chromosomen angeordnet sind. Bei semidominanten Erkrankungen kommt es zu Krankheitssymptomen, wenn eines der beiden Genexemplare verändert ist. Allerdings zeigt sich ein deutlich ausgeprägteres Krankheitsbild, wenn *beide* Genexemplare verändert sind. Personen mit einer Ichthyosis vulgaris aufgrund *einer* *FLG*-Mutation vererben diese, unabhängig vom Geschlecht, mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% an ihre Kinder. Wenn beide Partner Träger einer *FLG*-Mutation sind, kann ein Kind mit einer Wahrscheinlichkeit von 25% von beiden Elternteilen eine *FLG*-Mutation erben und dann von einer schwereren Ausprägung der Ichthyose betroffen sein. Neben der genetischen Veranlagung spielen auch äußere (umweltbedingte) Faktoren eine Rolle bei der Krankheitsausprägung der Ichthyosis vulgaris.

X-chromosomale Ichthyose

Ichthyosen sind schuppene Hauterkrankungen, die in der Regel genetisch bedingt sind und eine sehr unterschiedliche Ausprägung haben können. Die X-chromosomale Ichthyose ist eine relativ häufige Ichthyose; ca. eine bis zwei von 6.000 männlichen Personen sind davon betroffen. Die Ichthyose, d.h. eine vermehrte Verhornung und Schuppung der Haut zeigt sich in der Regel in den ersten Lebenswochen und reicht von feiner, weißlicher bis zu grober, brauner Hautschuppung, wobei meist das Gesicht (mit Ausnahme der Ohrmuscheln) ausgespart sind. Häufig nimmt die Stärke der Symptomatik im Laufe des Lebens ab. Eine ursächliche Behandlung ist gegenwärtig noch nicht bekannt, die Therapie ist symptomatisch. Salzwasserbäder, feuchtigkeitsspendende und hornlösende Lotionen und die Behandlung mit Retinoiden können das Hautbild verbessern. Nicht selten treten leichte Trübungen der Hornhaut des Auges auf, welche jedoch in der Regel nicht zu einer Beeinträchtigung des Sehens führen.

Genetische Grundlage und Vererbung der X-chromosomalen Ichthyose

Die X-chromosomale Ichthyose wird durch Mutationen (Veränderungen) im *STS*-Gen verursacht, welches für das Enzym (Protein) Steroidsulfatase kodiert und eine Rolle bei der Regulation der Verhornung und Abstoßung alter Hautzellen spielt. Das *STS*-Gen liegt auf dem X-Chromosom. Insgesamt gibt es beim Menschen 23 Chromosomenpaare pro Zelle, also insgesamt 46 Chromosomen. 22 Paare sind bei Männern und Frauen gleich, das 23. Paar bestimmt das Geschlecht der betreffenden Person (Geschlechtschromosomen). Bei Frauen liegen zwei X-Chromosomen vor, bei Männern ein X- und ein Y-Chromosom. Während der Bildung von Keimzellen werden die

Chromosomenpaare getrennt, und nur jeweils ein Chromosom eines Chromosomenpaares wird an eine Samen- oder Eizelle weitergegeben. Bei der Befruchtung, also der Verschmelzung beider Keimzellen, hat der entstehende Embryo daher wieder Chromosomenpaare, mit je einem Chromosom von jedem Elternteil. Mädchen erhalten von beiden Elternteilen ein X-Chromosom. Buben erhalten von der Mutter ein X- und vom Vater ein Y-Chromosom.

Da das *STS*-Gen auf dem X-Chromosom liegt, haben Mutationen des Gens bei Männern und Frauen unterschiedliche Auswirkungen. Da männliche Personen nur ein X-Chromosom haben, verfügen sie auch nur über ein Exemplar des *STS*-Gens. Wenn dieses durch eine Mutation funktionslos geworden ist, erkranken sie an X-chromosomaler Ichthyose. Frauen haben im Gegensatz dazu zwei X-Chromosomen und daher zwei Exemplare des Gens. Da ein normales Exemplar in der Regel für die Regulation der Verhornung ausreicht, sind Frauen mit einer *STS*-Mutation nicht von X-chromosomaler Ichthyose betroffen.

Bei den meisten Buben mit X-chromosomaler Ichthyose ist die Mutter Trägerin der *STS*-Mutation in einem der beiden Genexemplare. In diesem Fall besteht bei weiteren Schwangerschaften eine Wahrscheinlichkeit von 50% (1/2), dass ein Kind das X-Chromosom mit der *STS*-Mutation erbt. Buben, die die Mutation erben, haben eine X-chromosomale Ichthyose. Mädchen, die die Mutation erben, sind nicht betroffene Anlageträgerinnen. Bei einem kleineren Teil der Fälle ist die *STS*-Mutation im Blut der Mutter nicht nachweisbar, man geht dann von einer Neumutation bei dem Betroffenen aus. Männer mit X-chromosomaler Ichthyose können die Mutation nur an Töchter vererben, da Söhne von betroffenen Männern kein X-Chromosom, sondern ein Y-Chromosom erben.

Autosomal rezessive congenitale Ichthyose (ARCI)

Die ARCI ist eine genetisch bedingte Hauterkrankung, die durch eine angeborene Schuppung der Haut am ganzen Körper und zusätzlich in unterschiedlichem Ausmaß durch eine Hautrötung (Erythrodermie) gekennzeichnet ist. Die Krankheitszeichen (Symptome) können sehr unterschiedlich ausgeprägt sein. Der Überbegriff ARCI bezieht sich auf alle nicht-syndromalen Formen von autosomal rezessiv vererbten Ichthyosen, die nicht mit Blasenbildung einhergehen. Hierzu gehören die Harlekin-Ichthyose, die lamelläre Ichthyose und die kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie. Die ARCI ist sehr selten, die Häufigkeit wird in Europa mit ca. 1:100.000 angegeben.

Betroffene kommen häufig als sog. Kollodiumbabys zur Welt. Beim Kollodiumbaby ist das Neugeborene von einer gelblich-bräunlichen, glänzenden Membran umhüllt. Die Kollodiummembran löst sich in der Regel innerhalb der ersten Lebensstage bis -wochen auf und wird im Säuglingsalter entweder durch große bräunliche Schuppen im Bereich des ganzen Körpers (lamelläre Ichthyose), oder durch eine Erythrodermie mit feiner weißlicher Schuppung (kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie) ersetzt. Manchmal zeigen Personen mit ARCI nach Ablösen der Kollodiummembran

lediglich eine trockene Haut. Vor allem kurz nach der Geburt sind Betroffene durch einen erhöhten Wasserverlust über die Haut und durch Infektionen gefährdet. Bei vielen von einer ARCI Betroffenen sind die Augenlider bzw. die Lippen nach außen gedreht (Ektropium bzw. Eklabium). Es kann darüber hinaus zu einer vermehrten Verhornung der Handflächen und Fußsohlen, zu einem verminderten Haarwuchs sowie Wachstumsstörungen der Nägel kommen. Durch die Schuppung in den Gehörgängen kann eine Hörverschlechterung eintreten.

Eine ursächliche Behandlung (Therapie) ist gegenwärtig noch nicht möglich, die Behandlung erfolgt je nach Schweregrad der Symptome mit Retinoiden in Tablettenform und/oder verschiedenen Cremes und Salben.

Genetische Grundlage und Vererbung der ARCI

Die ARCI ist, wie der Name schon ausdrückt, eine autosomal rezessive Hauterkrankung. Die Erkrankung tritt dann auf, wenn eine Person sowohl vom Vater als auch von der Mutter ein verändertes Exemplar eines bestimmten Gens geerbt hat. Jeder Mensch hat von den meisten Genen zwei Exemplare in jeder Körperzelle, die auf den paarigen Chromosomen angeordnet sind. Eine autosomal rezessive krankheitsursächliche Mutation *nur eines* Genexemplars wirkt sich nicht als Krankheit aus (Überträgerstatus, gesunder heterozygoter Anlageträger). Kinder einer an ARCI erkrankten Person werden von dieser eines der beiden veränderten Genexemplare erben und dann heterozygote Anlageträger sein. Kinder haben nur dann ein Erkrankungsrisiko, wenn der Partner einer erkrankten Person ebenfalls heterozygoter Anlageträger für die Erkrankung ist. Damit ist in Anbetracht der Seltenheit der ARCI nicht zu rechnen, wenn mit dem Partner keine Blutverwandtschaft besteht und in der Familie des Partners keine entsprechende Erkrankung bekannt ist.

Zurzeit sind Veränderungen (Mutationen) in 13 verschiedenen Genen als Ursache für die ARCI bekannt, wobei am häufigsten (in ca. 25%) Mutationen im Transglutaminase 1-Gen (*TGM1*) gefunden werden. Dieses kodiert für ein Eiweißmolekül (Enzym), welches eine wichtige Rolle in der äußersten Schicht der Haut, vor allem bei der Bildung der Hautbarriere, spielt. Weitere ARCI-Gene sind *ALOX12B, ALOXE3, ABCA12, CYP4F22, NIPAL4, LIPN, CERS3, PNPLA1, ST14, CASP14, SDR9C7, SULT2B1*. Veränderungen in diesen Genen führen zu Störungen im Fettstoffwechsel der Haut. Bei ca. 15% der Personen mit ARCI ist das veränderte Gen noch nicht bekannt.

Lamelläre Ichthyose

Die angeborene, autosomal rezessiv vererbte lamelläre Ichthyose ist eine genetisch bedingte Hauterkrankung. Betroffene kommen in der Regel als Kollodiumbabys zur Welt. Beim Kollodiumbaby ist das Neugeborene von einer gelblich-bräunlichen, glänzenden, durchsichtigen Membran umhüllt. Die Kollodiummembran löst sich in der Regel innerhalb der ersten Lebensstage bis -wochen auf und

wird im Säuglingsalter durch große bräunliche Schuppen im Bereich des ganzen Körpers ersetzt. Bei vielen Betroffenen sind die Augenlider bzw. die Lippen nach außen gedreht (Ektropium bzw. Eklabium). Es kann zu einer vermehrten Verhornung der Handflächen und Fußsohlen sowie zu einem verminderten Haarwuchs kommen. Daneben können Wachstumsstörungen der Nägel vorliegen. Durch die Schuppung in den Gehörgängen, kann eine Hörverschlechterung eintreten. Eine ursächliche Behandlung (Therapie) ist gegenwärtig noch nicht bekannt, die Behandlung erfolgt mit Retinoiden in Tablettenform sowie verschiedenen Cremes und Salben.

Vererbung der lamellären Ichthyose

Bei etwa 90% der Menschen mit einer lamellären Ichthyose finden sich Veränderungen (Mutationen) im *TGM1*-Gen. Dieses kodiert für ein Enzym, welches eine wichtige Rolle in der äußersten Schicht der Haut, vor allem bei der Bildung der Hautbarriere, spielt. Jeder Mensch hat zwei Exemplare dieses Gens, eines stammt von der Mutter, das andere stammt vom Vater. Die lamelläre Ichthyose tritt nur dann auf, wenn beide Exemplare des Gens verändert sind (autosomal rezessiver Erbgang). Menschen, die ein verändertes und ein unverändertes Exemplar des Gens tragen sind gesund (heterozygote Anlageträger). Die Eltern von Personen, die an lamellärer Ichthyose erkrankt sind, sind in der Regel beide gesunde heterozygote Anlageträger. Wenn beide Eltern heterozygot sind, dann besteht bei jeder Schwangerschaft eine Wahrscheinlichkeit von 25% dafür, dass das Kind von beiden Eltern die Mutation erbt und an lamellärer Ichthyose erkrankt. Ist einer der Eltern von einer lamellären Ichthyose betroffen und einer der Eltern heterozygoter Anlageträger für die genetisch gleiche Form der Krankheit, so beträgt die Wahrscheinlichkeit für eine lamelläre Ichthyose bei gemeinsamen Kindern jeweils 50% ($1/2$). Wenn einer der Eltern von lamellärer Ichthyose betroffen ist und der Partner *kein* Anlageträger ist, so sind die gemeinsamen Kinder alle heterozygote gesunde Anlageträger und somit nicht von der lamellären Ichthyose betroffen.

Netherton Syndrom

Das Netherton-Syndrom ist eine genetisch bedingte Krankheit, die bei etwa einem von 200.000 Neugeborenen vorliegt. Typischerweise zeigt sich bei Kindern mit Netherton-Syndrom direkt nach der Geburt oder in den ersten Lebenswochen eine Hautrötung des ganzen Körpers und wenig später eine feine Schuppung der Haut (kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie). Diese kann zeitlebens bestehen bleiben, in manchen Fällen entwickeln sich auch begrenzte polyzyklische serpiginöse erythematöse Plaques mit schuppendem Randsaum, (die sogenannte Ichthyosis linearis circumflexa). Die Haare sind brüchig und glanzlos. Oft können Auffälligkeiten des Haarschafts, wie eine Trichorrhexis invaginata (Bambushaare) oder Pili torti (verdrehte Haare) gefunden werden. Fast immer bestehen Allergien, die sich in Form von atopischer Dermatitis, Heuschnupfen oder Asthma zeigen können. Im Blut ist das IgE gesamt meistens deutlich erhöht. Weiterhin werden bei manchen

Kindern mit Netherton-Syndrom eine verminderte Körpergröße und häufige Infektionen beobachtet. Der Verlauf ist im Einzelfall nicht vorherzusagen. Auch heute ist noch keine Heilung möglich, sodass die Therapie derzeit symptomatisch ist.

Vererbung des Netherton-Syndroms

Die einzige bisher bekannte Ursache des Netherton-Syndroms sind Mutationen (Veränderungen) im *SPINK5*-Gen. Jeder Mensch hat zwei Exemplare dieses Gens. Eines der beiden Exemplare stammt von der Mutter, das andere stammt vom Vater. Das Netherton-Syndrom tritt nur dann auf, wenn beide Exemplare des Gens eine Mutation tragen; diese Form der Vererbung wird als autosomal rezessiv bezeichnet. Menschen, die ein verändertes und ein unverändertes Exemplar des Gens tragen, sind gesund (sie sind heterozygote Anlageträger). Diese Konstellation liegt in der Regel bei den Eltern von Personen mit einem Netherton-Syndrom vor. Wenn beide Partner eines Paares Anlageträger sind, dann besteht bei jedem Kind eine Wahrscheinlichkeit von 25% (1/4), dass dieses von beiden Eltern jeweils die Mutation erbt und ein Netherton-Syndrom hat. Wenn ein Elternteil selbst von Netherton-Syndrom betroffen ist, so wird er an ein Kind immer ein Genexemplar mit einer Mutation vererben. Ein Erkrankungsrisiko für das Kind besteht aber nur dann, wenn auch der Partner zufällig Anlageträger für Netherton-Syndrom ist. Ist der Partner *kein* Anlageträger für Netherton-Syndrom, besteht für das Kind *kein* erhöhtes Erkrankungsrisiko; es wird aber selbst Anlageträger für Netherton-Syndrom sein.

Keratitis-Ichthyosis-Deafness (KID) Syndrom

Das Keratitis-Ichthyosis-Deafness-Syndrom (KID-Syndrom) zeigt sich durch eine angeborene verdickte und verstärkt verhornte Haut, in der Regel auch der Handflächen und Fußsohlen. Bei manchen Personen mit KID-Syndrom kommen auch weitere Hautauffälligkeiten wie Hautrötungen und knötchenartige Hautveränderungen vor und es können Haarwachstumsstörungen bis hin zur Kahlheit vorliegen. Die Wahrscheinlichkeit für bestimmte Tumoren (Plattenepithelkarzinome) der Haut und der Mundschleimhaut wird bei Personen mit KID-Syndrom als erhöht eingeschätzt, so dass regelmäßige hautärztliche Kontrollen zu empfehlen sind. Darüber hinaus besteht bei den meisten Personen eine angeborene Hörstörung in unterschiedlicher Ausprägung sowie wiederkehrende Entzündungen der Hornhaut des Auges (Keratitis). Eine ursächliche Behandlung des KID-Syndroms ist bisher nicht bekannt und die Therapie ist symptomatisch.

Genetische Ursache und Vererbung des KID-Syndroms

Die Ursache des KID-Syndroms sind Mutationen (genetische Veränderungen) des *GJB2*-Gens. Das KID-Syndrom folgt einem autosomal dominanten Erbgang. Jeder Mensch hat von den meisten Genen zwei Exemplare in jeder Körperzelle, die auf den paarigen Chromosomen liegen. Der Chromosomensatz des Menschen besteht aus insgesamt 46 Chromosomen, d.h. 23 Paaren. 22 Paare

sind bei allen Menschen gleich. Ein Paar, die Geschlechtschromosomen X und Y, bestimmen das Geschlecht. Frauen haben zwei X-Chromosomen (Chromosomensatz 46,XX), Männer haben ein X- und ein Y-Chromosom (Chromosomensatz 46,XY). Bei der Bildung von Keimzellen wird der Chromosomensatz halbiert. Das heißt, dass von jedem Elternteil jeweils ein Chromosom eines Chromosomenpaares an Kinder weitergegeben wird. Beim autosomal dominanten Erbgang tritt eine Krankheit bereits auf, wenn eines der beiden Exemplare des relevanten Gens durch eine Mutation in der Funktion beeinträchtigt ist. Die Mutation und damit die Krankheit werden mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% an ein Kind weitergegeben. Die Vererbung erfolgt dabei unabhängig vom Geschlecht des Kindes. Der Ausprägungsgrad der Symptome kann auch innerhalb von Familien mit der gleichen Mutation variieren. Etwa die Hälfte der Personen mit KID-Syndrom hat die ursächliche *GJB2*-Mutation von einem der Eltern geerbt, bei der anderen Hälfte ist die Mutation neu entstanden (*de novo*).

Neutrale Lipidspeicherkrankheit mit Ichthyose (Chanarin-Dorfman-Syndrom)

Bei der Neutralen Lipidspeicherkrankheit mit Ichthyose (früherer Name: Chanarin-Dorfman-Syndrom) handelt es sich um eine Störung des Stoffwechsels von Neutrallipiden. Dabei kann es zu Manifestationen in verschiedenen Organen kommen. Das offensichtlichste Symptom ist eine angeborene generalisierte Ichthyose mit feiner Schuppung und oft rötlicher Haut. Haar- und Nagelwachstum sind unauffällig. Darüber hinaus besteht typischerweise eine Steatosis hepatis (Leberverfettung), die bei fortschreitendem Verlauf zu einer Leberinsuffizienz führen kann. Bei vielen Betroffenen besteht eine Myopathie, eine Funktionseinschränkung der Muskelfasern durch den gestörten Fettstoffwechsel. Bei manchen Personen treten auch neurologische Symptome wie Innenohrschwerhörigkeit oder Ataxie (Koordinationsstörung) auf. Typischerweise können bei Personen mit Neutraler Lipidspeicherkrankheit mit Ichthyose in einem Ausstrich aus peripherem Blut kleine Lipidtropfen in den weißen Blutkörperchen, v.a. den Granulozyten, nachgewiesen werden. Der Verlauf kann sehr unterschiedlich sein und ist im Einzelnen nicht vorhersagbar. Eine ursächliche Behandlung ist bisher nicht bekannt, die Therapie ist symptomatisch.

Vererbung der Neutralen Lipidspeicherkrankheit mit Ichthyose

Die Neutrale Lipidspeicherkrankheit mit Ichthyose wird durch Mutationen im Gen *ABHD5* verursacht und folgt einem autosomal rezessiven Erbgang. Jeder Mensch hat von den meisten Genen zwei Exemplare in jeder Körperzelle, die auf den paarigen Chromosomen angeordnet sind. Die Chromosomen sind die Träger des Erbguts. Es gibt beim Menschen 23 Chromosomenpaare, also insgesamt 46 Chromosomen pro Zelle. 22 Paare sind bei Männern und Frauen gleich, das 23. Paar bestimmt das Geschlecht (Geschlechtschromosomen). Bei Frauen liegen zwei X-Chromosomen vor, bei Männern ein X- und ein Y-Chromosom. Das *ABHD5*-Gen liegt auf Chromosom 3.

Die autosomal rezessiv erbliche Neutrale Lipidspeicherkrankheit mit Ichthyose tritt dann auf, wenn eine Person sowohl vom Vater als auch von der Mutter ein verändertes Exemplar des *ABHD5*-Gens erhalten hat. Eine krankheitsursächliche Mutation nur eines Genexemplars wirkt sich nicht als Krankheit aus (Überträgerstatus, heterozygoter Anlageträger). Die Eltern von Personen mit Neutraler Lipidspeicherkrankheit mit Ichthyose sind in der Regel beide gesunde heterozygote Anlageträger für eine *ABHD5*-Mutation. Wenn beide Eltern heterozygot sind, besteht bei jeder Schwangerschaft eine Wahrscheinlichkeit von 25% dafür, dass das Kind von beiden Eltern die Mutation erbt und die Neutrale Lipidspeicherkrankheit mit Ichthyose aufweist. Die Vererbung erfolgt unabhängig vom Geschlecht. Gesunde Geschwister einer erkrankten Person sind mit einer Wahrscheinlichkeit von $\frac{2}{3}$ heterozygote Anlageträger.

Ichthyose-Frühgeburt Syndrom (IPS)

Beim IPS handelt es sich um eine sehr seltene, autosomal rezessive Hauterkrankung. Betroffene Personen werden zu früh geboren, das heißt vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (eine übliche Schwangerschaft dauert 40 Wochen). Kurz nach der Geburt weisen die Neugeborenen aufgrund einer Lungenunreife schwere Atemprobleme und im weiteren Verlauf häufig Lungeninfekte auf. Daneben zeigt sich eine trockene, schuppige und gerötete Haut (Ichthyose und Erythrodermie) am ganzen Körper. Typischerweise findet sich ein stark ausgeprägter Milchschorf am Kapillitium. Die betroffenen Kinder können eine unterschiedlich stark ausgeprägte geistige und körperliche Entwicklungsverzögerung haben. Nach Überleben der schweren postpartalen Phase ist die Prognose gut. Erwachsene zeigen meist nur eine generalisierte feinlamelläre Schuppung und dezente Erythrodermie.

Ursache und Vererbung des IPS

Mutationen im *SLC27A4*-Gen wurden als molekulargenetische Ursache für das IPS beschrieben. Die Erkrankung wird autosomal rezessiv vererbt, das heißt sie tritt dann auf, wenn eine Person sowohl vom Vater als auch von der Mutter ein verändertes (= mutiertes) Exemplar des Gens *SLC27A4* geerbt hat. Jeder Mensch hat von den meisten Genen zwei Exemplare in jeder Körperzelle, die auf den paarigen Chromosomen angeordnet sind. Eine autosomal rezessive krankheitsursächliche Mutation *nur eines* Genexemplars wirkt sich nicht als Krankheit aus, die Betroffenen sind dann gesunde heterozygote Anlageträger.

Harlequin Ichthyose (HI)

Die HI ist die schwerste Form der ARCI. Die geschätzte Prävalenz liegt in Österreich bei ca. 1:1.000.000. Die Kollodiummembran ist bei Geburt stark ausgeprägt mit schildähnlichen Hornplatten über dem ganzen Körper, die die Bewegungen des Neugeborenen erheblich einschränken. Daneben

finden sich ein ausgeprägtes Ektropium und Eklabium, Kontrakturen (Verkürzung der Muskelsehnen, die zur Bewegungseinschränkung führen), sowie Synechien (Verwachsungen) der Zehen und Ohrmuscheln mit dem möglichen Risiko einer Selbstamputation. Die HI ist schon bald nach der Geburt wegen schwerer Temperatur-Dysregulation, Fütterproblemen, Infektionen und Atemstörungen mit einer deutlich erhöhten Mortalität verbunden. Überlebende haben eine normale Lebenserwartung, erreichen aber häufig aufgrund der schweren Hautkrankheit und wegen Augen- (persistierendes Ektropium) und Gehörkomplikationen (Gehörgangverschluss durch Schuppung, Infektionen) die kindlichen Meilensteine verzögert und weisen reduzierte motorische und soziale Leistungen auf. Oft bestehen weitere Symptome, wie Gedeihstörungen, Kleinwuchs, mißgeformte Ohren, palmoplantare Hyperkeratosen (Schwielen an Hand- und Fußflächen), Schnürfurchen an den Fingern, Nagelveränderungen, Alopezie (vernarbender Haarausfall) oder Synechien (Verwachsungen) der Zehen. In der Neugeborenenperiode ist eine multidisziplinäre Betreuung (Kinderärzte, Dermatologen, Augenärzte, Chirurgen, Internisten, Diätetiker, Psychologen) am besten an einem Zentrum für seltene Erkrankungen wichtig und mit einer höheren Überlebenschancenwahrscheinlichkeit der Kinder verbunden.

Ursache und Vererbung der HI

Die HI ist eine autosomal rezessive Hauterkrankung. Die Erkrankung tritt dann auf, wenn eine Person sowohl vom Vater als auch von der Mutter ein verändertes Exemplar des Gens *ABCA12* geerbt hat. Jeder Mensch hat von den meisten Genen zwei Exemplare in jeder Körperzelle, die auf den paarigen Chromosomen angeordnet sind. Eine autosomal rezessive krankheitsursächliche Mutation *nur eines* Genexemplars wirkt sich nicht als Krankheit aus (Überträgerstatus, gesunder heterozygoter Anlageträger). Kinder von zwei heterozygoten Anlageträgern erkranken mit einer Wahrscheinlichkeit von 25%. Kinder einer an HI erkrankten Person werden von dieser eines der beiden veränderten Genexemplare erben und dann heterozygote Anlageträger sein. Wenn der Partner einer erkrankten Person ebenfalls heterozygoter Anlageträger für die Erkrankung ist, besteht eine Erkrankungswahrscheinlichkeit von jeweils 50% bei Kindern. Sollte der Partner einer betroffenen Person nicht Anlageträger sein, so ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nicht wesentlich erhöht. Typischerweise sind beim autosomal rezessiven Erbgang nur einzelne Familienmitglieder oder mehrere Geschwister betroffen, während deren Eltern gesunde Überträger sind.

Bei der HI kann eine vorgeburtliche Diagnostik durchgeführt werden. Dabei wird mittels Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie fetale DNA gewonnen und durch eine molekulargenetische Untersuchung auf die bei den Eltern vorliegenden bekannten Mutationen im *ABCA12*-Gen untersucht.

Trichothiodystrophie (TTD)

Bei der Trichothiodystrophie (TTD) handelt sich um eine genetische Erkrankung, die durch sprödes, brüchiges Haar, brüchige Nägel und Auffälligkeiten der Haut gekennzeichnet ist. Typisch sind eine trockene Haut mit Neigung zu Ekzemen, eine vermehrte Schuppung der Haut (Ichthyose) sowie, bei etwa der Hälfte der Betroffenen, eine vermehrte Sonnenempfindlichkeit (Photosensitivität) der Haut. Bei Kindern mit TTD kann eine Wachstums- und Entwicklungsverzögerung vorliegen und manche Betroffenen haben Lernschwierigkeiten. Nicht selten haben Kinder mit TTD vor allem in den ersten Lebensjahren gehäufte Infekte. Der Verlauf der Erkrankung ist im Einzelnen nicht vorherzusagen und es können in manchen Fällen auch zusätzliche Symptome wie z. B. Augenprobleme auftreten.

Bei Verdacht auf eine TTD kann diese zunächst durch eine mikroskopische Untersuchung der Haare abgeklärt werden. Dabei wird eine sogenannte Tigerschwanzstreifung beobachtet, die durch einen verminderten Schwefelgehalt der Haare zustande kommt. Eine ursächliche Behandlung der TTD ist bisher nicht bekannt, die Therapie ist symptomatisch auf die Beschwerden gerichtet. Kinder mit TTD sollten regelmäßig kinderärztlich, augenärztlich, hautärztlich und entwicklungsneurologisch untersucht werden.

Genetische Ursachen und Vererbung der TTD

Die TTD kann durch Mutationen (Veränderungen) in verschiedenen Genen (Erbanlagen) verursacht werden. Bisher sind vier krankheitsrelevante Gene bekannt (*ERCC2/XPD*, *ERCC3/XPB*, *GTF2H5* und *C7orf11*). Die TTD folgt einem autosomal rezessiven Erbgang. Jeder Mensch hat von den meisten Genen zwei Exemplare in jeder Körperzelle, die auf den paarigen Chromosomen angeordnet sind. Die Chromosomen sind die Träger des Erbguts. Es gibt beim Menschen 23 Chromosomenpaare, also insgesamt 46 Chromosomen pro Zelle. 22 Paare sind bei Männern und Frauen gleich, das 23. Paar bestimmt das Geschlecht (Geschlechtschromosomen). Bei Frauen liegen zwei X-Chromosomen vor, bei Männern ein X- und ein Y-Chromosom.

Autosomal rezessive Erkrankungen treten dann auf, wenn eine Person sowohl vom Vater als auch von der Mutter ein verändertes Exemplar des entsprechenden Gens erhalten hat. Eine krankheitsursächliche Mutation nur eines Genexemplars wirkt sich nicht als Krankheit aus (Überträgerstatus, heterozygoter Anlageträger). Die Eltern von Personen mit TTD sind in der Regel beide gesunde heterozygote Anlageträger. Wenn beide Eltern heterozygot sind, besteht bei jeder Schwangerschaft eine Wahrscheinlichkeit von 25% dafür, dass das Kind von beiden Eltern die Mutation erbt und eine TTD hat. Die Vererbung erfolgt unabhängig vom Geschlecht.

Bewertung und weiteres Vorgehen

Die bei XXX vorliegende trockene, schuppige Haut, die brüchigen Haare, welche bei der mikroskopischen Untersuchung eine sogenannte Tigerschwanzstreifung zeigten, sowie die Infektanfälligkeit und Entwicklungsverzögerung sind gut mit einer Trichothiodystrophie vereinbar.

Eine zuverlässige Diagnose kann durch den Nachweis von Mutationen in einem der TTD-assoziierten Gene bei XXXX gestellt werden. Wir veranlassten die genetische Abklärung durch eine sogenannte Exom-Sequenzierung, bei der in einem Schritt fast das gesamte Erbgut untersucht wird und somit auch die für die TTD in Frage kommenden Gene mit erfasst werden. Diese Analysen können einige Monate dauern. Sobald die Befunde vorliegen, werden wir Sie informieren. Wir empfehlen die Befundmitteilung in einem erneuten Beratungsgespräch. Für XXXX sind, auch unabhängig von der molekulargenetischen Abklärung, regelmäßige hautärztliche, augenärztliche sowie kinderärztliche und entwicklungsneurologische Untersuchungen zu empfehlen. Eine Vorhersage über den Krankheitsverlauf ist im Einzelnen nicht möglich. Die Wahrscheinlichkeit, dass künftige Kinder von Ihnen, Frau und Herr XX, auch von einer TTD betroffen sind, liegt bei 25%. Eine gezielte vorgeburtliche Untersuchung auf TTD in einer künftigen Schwangerschaft ist erst nach der molekulargenetischen Bestätigung bei XXX möglich.

EKTODERMALE DYSPLASIE

Ektodermale Dysplasie

Hypohidrotische ektodermale Dysplasie (HED)

Die HED ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die mit einer Häufigkeit von ca. 1:10000 auftritt. Die Erkrankung betrifft vor allem die Haut und die Hautanhangsgebilde (u. a. Haare, Schweißdrüsen und Zähne). Bei der HED kommt es zu einer verminderten Ausbildung von Schweißdrüsen, Haaren und Zähnen; auch Veränderungen an den Nägeln können auftreten. Die Haare sind bei den Betroffenen meist sehr dünn und hellbraun bis blond. Wimpern und Augenbrauen sind nur schwach ausgeprägt. Es ist in der Regel nur eine geringe Anzahl von Zähnen angelegt, oder die Zahnanlagen können ganz fehlen. Die vorhandenen Zähne haben häufig eine veränderte Form (z. B. kegelförmige Zähne).

Bei der HED ist die Haut durch den Mangel an Schweißdrüsen sehr trocken und bedarf einer besonderen Pflege. Da die Betroffenen nicht ausreichend schwitzen können, ist die Temperaturregulation stark eingeschränkt. Auch die Schleimhäute von Nase, Auge, Mund, Hals, Kehlkopf und Bronchien können sehr leicht austrocknen. Ein mangelnder Sekretfluss im Bereich der Nasenschleimhäute und des Bronchialsystems kann Infektionen begünstigen. Die Absonderung von Nasen- und Ohrsekreten ist erschwert. Verfestigter Ohrschmalz kann zu einer Beeinträchtigung des Gehörs führen. Regelmäßige Kontrollen beim HNO-Arzt und beim Augenarzt können dazu beitragen, in diesem Bereich auftretende Probleme frühzeitig zu erkennen und zu behandeln.

Vererbung der HED

Bei der großen Mehrheit (95%) der Betroffenen mit einer HED liegt ein X-chromosomaler Erbgang vor. Bei 5% der Betroffenen wird die ektodermale Dysplasie autosomal rezessiv vererbt.

Die Chromosomen sind die Träger der Erbanlagen (Gene) und kommen paarweise in den Körperzellen vor. Der menschliche Chromosomensatz besteht aus insgesamt 46 Chromosomen, d. h. 23 Chromosomenpaaren. 22 Paare sind bei allen Menschen gleich. Ein Paar, die sogenannten Geschlechtschromosomen X und Y, bestimmen das Geschlecht. Frauen haben zwei X-Chromosomen (Chromosomensatz 46,XX), Männer haben ein X- und ein Y-Chromosom (Chromosomensatz 46,XY). Bei der Bildung von Keimzellen wird jeweils nur ein Chromosom eines Chromosomenpaares weitergegeben, d. h. jeweils 23 Chromosomen von jedem Elternteil, so dass das Kind schließlich wieder 46 Chromosomen hat. Frauen geben also immer eines der beiden X-Chromosomen an ihre Kinder weiter; Männer geben das X- oder das Y-Chromosom an ihre Kinder weiter.

Bei der X-chromosomalen HED liegt die krankheitsauslösende Mutation im *EDA*-Gen (Ectodysplasin A) auf dem X-Chromosom. Ectodysplasin A ist ein Protein, das bei der Bildung von Hautanhangsgebilden während der Embryonalentwicklung eine wichtige Rolle spielt. Bei diesem Erbgang sind vorwiegend Männer betroffen, da sie nur ein X-Chromosom haben und die Funktion eines veränderten Gens nicht, wie bei Frauen, durch ein Genexemplar auf dem zweiten X-

Chromosom ausgeglichen werden kann. Frauen haben keine oder nur sehr milde Symptome, können aber Überträgerinnen sein. Frauen zeigen meist nur abgeschwächte Symptome der Erkrankung, wie z. B. ein etwas lichtereres Kopfhair oder einzelne fehlende Zähne. X-chromosomale Genveränderungen können von Frauen mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% an männliche und weibliche Kinder weitergegeben werden. Männer geben nur an ihre Töchter ein X-Chromosom weiter, Söhne erhalten ein Y-Chromosom. Deshalb können X-chromosomale Erkrankungen nicht von Vätern an Söhne vererbt werden.

Bei der autosomal rezessiven Form der HED sind, soweit man heute weiß, Mutationen in den Genen *EDAR* oder *EDARADD* ursächlich, die auf den Chromosomen 2 bzw. 1 liegen. Dabei tritt die Erkrankung erst dann in Erscheinung, wenn der oder die Betroffene sowohl vom Vater als auch von der Mutter ein verändertes Exemplar des entsprechenden Gens erhält. In einfacher Kopie, das heißt neben einem unveränderten Exemplar des Gens, wirkt sich eine rezessive Krankheitsanlage nicht als Krankheit aus (Überträgerstatus).

PALMOPLANTARES KERATODERM

Palmoplantare Hyperkeratosen allgemein

Eine genetisch bedingte palmoplantare Hyperkeratose (auch palmoplantares Keratoderm, PPK), d. h. eine verstärkte Verhornung der Fußsohlen und Handflächen, kann als einziges Symptom (isoliert) oder in Kombination mit weiteren Symptomen auftreten. Eine ursächliche Behandlung der PPK ist gegenwärtig noch nicht bekannt, die Therapie ist symptomatisch. Die genetischen Ursachen der isolierten diffusen PPK sind bisher nur teilweise geklärt. In einigen Familien mit autosomal dominant erblichem diffusen palmoplantaren Keratoderm konnten beispielsweise Veränderungen (Mutationen) in den Erbanlagen (Genen) *KRT9* (für Keratin 9) bzw. *KRT1* (Keratin 1) gefunden werden. In vielen Fällen der autosomal dominant erblichen palmoplantaren Hyperkeratose ist jedoch die genetische Ursache nicht bekannt.

Jeder Mensch hat normalerweise 23 Chromosomenpaare, also insgesamt 46 Chromosomen pro Zelle. 22 Paare sind bei Männern und Frauen gleich, das 23. Paar bestimmt das Geschlecht der betreffenden Person, dies sind die Geschlechtschromosomen; Frauen haben zwei X-Chromosomen, Männer ein X- und ein Y-Chromosom. Auf jedem Chromosom liegen einzelne Erbanlagen, die Gene. Entsprechend der Organisation auf Chromosomenpaaren hat jeder Mensch normalerweise von den meisten Genen zwei Exemplare in jeder Körperzelle. Bei einem autosomal dominanten Erbgang genügt es, wenn eines der beiden Genexemplare eine Mutation enthält, um bei Trägern die Ausprägung eines Krankheitsbildes zu bedingen. Die krankheitsursächliche Mutation wird dabei mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% ($\frac{1}{2}$) von dem betroffenen Elternteil an ein Kind vererbt. Eine autosomal dominant vererbte Erkrankung tritt typischerweise bei mehreren Familienmitgliedern in aufeinander folgenden Generationen auf.

Es ist möglich, dass in Ihrer Familie eine Form der palmoplantaren Hyperkeratose vorliegt, deren genetische Ursache bislang nicht beschrieben wurde. Um die genetische Ursache in Ihrer Familie weiter abzuklären, wäre neben einer Hautbiopsie eine sogenannte Kopplungsanalyse möglich. Damit kann bei Untersuchung möglichst vieler Angehöriger (Betroffene und nicht Betroffene) eventuell ein Gen identifiziert werden, in dem eine krankheitsursächliche Veränderung vorliegt. Dazu werden über das Genom verteilte genetische Marker typisiert und untersucht, ob sich Marker finden lassen, die bei Betroffenen immer gemeinsam mit der Krankheit vererbt werden. Aus der Zusammenschau kann man unter Umständen auf die Lokalisation des gesuchten Gens schließen, dessen Veränderung zu der Verhornungsstörung führt

Loricrin Keratoderm

Das Loricrin Keratoderm wird nicht zu den Ichthyosen im engeren Sinne gezählt und wird von den Krankheitserscheinungen her als variabel beschrieben. Die Betroffenen zeigen in der Regel von Geburt an verstärkte Verhornungen von Handinnenflächen und Fußsohlen, die von ihrer Oberflächenstruktur her als „honigwabenartig“ beschrieben werden (honigwabenartiges palmoplantares Keratoderm). Außerdem haben sie eine leichte Ichthyosis, das heißt eine vermehrte Verhornung und Schuppung am ganzen Körper, vor allem im Bereich der Gelenke. Zusätzlich kommen häufig betonte und verdickte Hautfalten an den Fingerknöcheln vor. In den meisten Familien mit Loricrin Keratoderm wurden Kollodium-Membranen nach der Geburt beschrieben. Bei einigen Betroffenen traten Hauteinschnürungen der Finger oder der Zehen auf. Diese können zu Durchblutungsstörungen führen, durch welche Finger- oder Zehenglieder absterben können. In der Literatur wird das Loricrin Keratoderm häufig auch als „Vohwinkel Syndrom mit Ichthyose“ bezeichnet. Das eigentliche Vohwinkel Syndrom hat eine andere genetische Ursache als das Loricrin Keratoderm und geht mit ähnlichen Verhornungsstörungen der Hände und Füße einher. Ichthyose ist kein typisches Merkmal. Häufig wird beim Vohwinkel Syndrom Taubheit beobachtet.

Vererbung des Loricrin Keratoderms

Das Loricrin Keratoderm wird durch Veränderungen (Mutationen) im Loricrin-Gen (*LOR*-Gen) auf Chromosom 1 verursacht und autosomal-dominant vererbt. Jeder Mensch hat normalerweise 23 Chromosomenpaare, also insgesamt 46 Chromosomen pro Zelle. 22 Paare sind bei Männern und Frauen gleich, das 23. Paar bestimmt das Geschlecht der betreffenden Person, dies sind die Geschlechtschromosomen; Frauen haben zwei X-Chromosomen, Männer ein X- und ein Y-Chromosom. Auf jedem Chromosom liegen einzelne Erbanlagen, die Gene. Entsprechend der Organisation auf Chromosomenpaaren hat jeder Mensch normalerweise von den meisten Genen zwei Exemplare in jeder Körperzelle. Bei einem autosomal-dominanten Erbgang genügt es, wenn eines der beiden Genexemplare eine Mutation enthält (heterozygotes Vorliegen der Mutation), um bei Trägern die Ausprägung eines Krankheitsbildes zu bedingen. Die krankheitsursächliche Mutation wird dabei mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% oder 1/2 von dem betroffenen Elternteil auf ein Kind vererbt. Eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung tritt typischerweise bei mehreren Familienmitgliedern in aufeinander folgenden Generationen auf.

Papillon-Lefèvre-Syndrom (PLS)

Das Papillon-Lefèvre-Syndrom (PLS) ist eine seltene, autosomal rezessiv erbliche Erkrankung, die durch eine vermehrte Verhornung der Fußsohlen und Handinnenflächen (palmoplantare Hyperkeratose) und durch eine früh beginnende Entzündung des Zahnfleisches und des Zahnhalteapparats (Periodontitis) gekennzeichnet ist. Das PLS wurde erstmals im Jahr 1924 durch

Papillon und Lefèvre beschrieben und wird durch Veränderungen (Mutationen) im Cathepsin C-Gen (*CTSC*-Gen) verursacht.

Die Verhornungsstörungen können in den ersten Lebensmonaten beginnen. Betroffen sind in der Regel die gesamten Handinnenflächen und die Fußsohlen und die Hautveränderungen können sich auch auf Hand- und Fußrücken erstrecken. Schuppige Plaques können auch an den Ellbogen, den Knien und am Körperstamm vorkommen. Damit verbunden ist häufig ein vermehrtes Schwitzen an den Handinnenflächen und Fußsohlen. Die Behandlung der Verhornungsstörungen erfolgt durch lokale entzündungshemmende keratolytische Salben und die Symptomatik auch durch die Einnahme von Retinoiden gemindert werden.

Die veränderte Haut kann sich leicht infizieren. Weiters haben Patienten mit PLS eine erhöhte Empfindlichkeit für andere Infektionen, zum Beispiel der Haut oder der Atemwege. Die Zahnentwicklung und der Zahndurchbruch erfolgen in der Regel normal. Nach dem Durchbruch der Milchzähne kommt es ohne ausreichende Mundhygiene zu häufigen Zahnfleischentzündungen, die den Zahnhalteapparat zerstören und zu einem vorzeitigen Verlust der Zähne führen. Nach den Milchzähnen sind auch die bleibenden Zähne betroffen, so dass die meisten Patienten mit PLS bis zum Alter von 15 Jahren zahnlos sind. Die Periodontitis und der Verlust der Zähne kann durch eine gute Zahnhygiene und regelmäßige desinfizierende Mundspülungen und gegebenenfalls Antibiotikaeinnahme minimiert werden.

Genetische Ursache des PLS und Vererbung

Das PLS ist durch Mutationen im Cathepsin-C-Gen bedingt. Dieses kodiert für das CTSC-Protein, das besonders in epithelialen Oberflächengeweben wie zum Beispiel an der Haut oder dem Zahnfleisch sowie im Immunsystem eine Rolle spielt. Das CTSC-Protein ist wichtig für die Aktivierung vieler Immunzellen, ein Ausfall seiner Funktion bewirkt eine erhöhte Infektanfälligkeit. Jeder Mensch hat zwei Exemplare des *CTSC*-Gens, eines der beiden Exemplare stammt von der Mutter, das andere stammt vom Vater. Wenn beide Exemplare des Gens eine Mutation tragen, tritt ein Papillon-Lefèvre-Syndrom auf (autosomal rezessive Vererbung). Die Eltern eines Betroffenen tragen in der Regel neben einem veränderten ein unverändertes Genexemplar; sie sind gesunde heterozygote Anlageträger. Kinder eines Betroffenen sind in jedem Fall heterozygote Anlageträger, sie können nur selbst von PLS betroffen sein, wenn sie auch vom anderen Elternteil eine Mutation im *CTSC*-Gen geerbt haben.

Naxos Syndrom

Das Naxos Syndrom ist eine sehr seltene Krankheit. Es ist äußerlich durch eine vermehrte Verhornung an den Handflächen und Fußsohlen (sogenanntes palmoplantares Keratoderm), eine trockene Haut sowie wolliges Haar gekennzeichnet. Während das palmoplantare Keratoderm erst im

ersten Lebensjahr auftritt (mit dem Gehen des Kindes), ist das wollige Haar in den meisten Fällen bereits bei der Geburt vorhanden. Darüber hinaus kommt es zu einer Herzbeteiligung, die häufig erst im Jugendalter in Erscheinung tritt. Die Betroffenen haben Herzrhythmusstörungen (die sich z.B. durch Kreislaufkollapse und anhaltendes Herzrasen zeigen) und strukturelle Veränderungen des Herzmuskels (sogenannte arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie). Als Folge der Herzbeteiligung kann es beim Naxos Syndrom zum plötzlichen Herztod kommen. Die sonstige körperliche und geistige Entwicklung ist nicht beeinträchtigt. Die Krankheit wurde erstmals bei Patienten von der griechischen Insel Naxos beschrieben, was der Krankheit ihren Namen gab, inzwischen sind aber auch Fälle auf anderen Inseln der Ägäis sowie in der Türkei, in Israel und in Saudi-Arabien bekannt. Die weltweite Krankheitshäufigkeit ist unbekannt.

Ursache und Vererbung des Naxos Syndroms

Die Ursache für das Naxos Syndrom sind Mutationen (Veränderungen) im *JUP*-Gen, das sich beim Menschen auf Chromosom 17 befindet. *JUP*-Mutationen führen dazu, dass die Funktion des Eiweißes Plakoglobin eingeschränkt oder zerstört ist. Das Naxos Syndrom wird autosomal rezessiv vererbt. Bei einem autosomal rezessiven Erbgang tritt eine Erkrankung erst dann in Erscheinung, wenn sowohl vom Vater als auch von der Mutter ein verändertes Exemplar des entsprechenden Gens geerbt wurde. Neben einem unveränderten Exemplar des Gens, wirkt sich eine rezessive Mutation nicht als Krankheit aus (Überträgerstatus, heterozygoter Anlageträger). Wenn beide Eltern heterozygot sind, besteht bei jeder Schwangerschaft eine Wahrscheinlichkeit von 25% (1/4) dafür, dass das Kind von beiden Eltern die Mutation erbt und ein Naxos Syndrom hat. Die Vererbung erfolgt unabhängig vom Geschlecht. Typischerweise sind beim autosomal rezessiven Erbgang nur ein Familienmitglied oder mehrere Geschwister betroffen, während deren Eltern gesunde Überträger sind. Alle Kinder einer betroffenen Person erben von ihr ein verändertes Genexemplar und sind dann Anlageträger für Naxos Syndrom. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit für Kinder einer betroffenen Person hängt davon ab, ob der/die Partner/in Anlageträger für Naxos Syndrom ist (d. h. im selben Gen in einem der beiden Exemplare eine Veränderung trägt). Nur wenn der/die Partner/in zufällig Anlageträger im selben Gen ist, besteht für gemeinsame Kinder eine Wahrscheinlichkeit von jeweils 50%, ebenfalls von Naxos Syndrom betroffen zu sein.

Wenn die Eltern blutsverwandt sind, z. B. Cousine und Cousin 1. Grades, ist die Wahrscheinlichkeit für eine autosomal rezessiv vererbte genetische Krankheit beim Kind erhöht, weil beide Eltern einen Teil ihrer Gene (Erbanlagen) von einem gemeinsamen Vorfahren geerbt haben. Das heißt, es besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit dafür, dass zwei blutsverwandte Personen dieselbe Mutation geerbt haben.

MORBUS DARIER

Morbus Darier

Der Morbus Darier, auch als Dyskeratosis follicularis bezeichnet, ist eine genetische (erbliche) Erkrankung, welche durch eine gestörte Verhornung der Haut, der Haarfollikel und der Fingernägel gekennzeichnet ist. Dabei treten auf der Haut flächige, rötliche, schuppig-krustig belegte, juckende Papeln (Erhabenheiten der Haut) auf. Besonders häufig kommen diese Veränderungen am behaarten Kopf, in der Gesichtsmitte, im Intimbereich sowie in den Achselhöhlen vor. Typischerweise kommt es auch zu einer vermehrten Hornhautbildung im Bereich der Hände und Füße. An den Handflächen finden sich häufig sogenannte „pits“, kleine Auspunzungen der Hornhaut. An den Schleimhäuten von Wangen und Gaumen kommt es mitunter zur Ausbildung von weißlichen Papeln; an den Finger- und Zehennägeln sind Furchen und rötlicher und weißlicher Streifung in Längsrichtung zu sehen.

Ausgelöst werden die Hauterscheinungen häufig durch Schwitzen, Feuchtigkeit, UV-Licht oder mechanische Reizung. Die die ersten Symptome treten meist im Jugendalter auf und zeigen einen schubartigen Verlauf, wobei sie sich in der kalten Jahreszeit mitunter bessern. Auf der gereizten Haut können sich Bakterien festsetzen und zu einer Entzündung führen.

Die Behandlung erfolgt kurzfristig im Schub mittels Kortisonsalben, bei einer bakteriellen Infektion zusätzlich mit Antibiotika und antiseptischen Bädern. Als Dauertherapie können harnstoffhaltige Salben verwendet werden, außerdem werden Retinoide (als Tabletten oder als Salbe) und mechanische Verfahren zur Abschleifung der Haut angewendet. Die auslösenden Faktoren sollten vermieden werden. Die Diagnose wird klinisch gestellt und durch eine Hautbiopsie oder eine genetische Untersuchung belegt.

Genetische Ursache und Vererbung des Morbus Darier

Die genetische Ursache für den Morbus Darier sind Mutationen (Veränderungen) im *ATP2A2*-Gen, welches den Bauplan für einen Calcium-Transporter der Hautzellen enthält. Die Vererbung erfolgt autosomal dominant. Jeder Mensch hat zwei Exemplare des *ATP2A2*-Gens in jeder Körperzelle (ein Exemplar stammt von der Mutter, das andere vom Vater). Der Morbus Darier tritt bereits dann auf, wenn eines der beiden Genexemplare eine Mutation trägt. Ein an Morbus Darier erkrankter Elternteil kann entweder das Genexemplar mit der Mutation oder das unauffällige Genexemplar an ein Kind vererben. Die Vererbungswahrscheinlichkeit beträgt daher 50% (1/2), unabhängig vom Geschlecht des Kindes.

VASKULÄRE MALFORMATION

Sturge-Weber-Syndrom

Das Sturge-Weber-Syndrom tritt bei ca. einem von 20.000 bis 50.000 Neugeborenen auf. Es ist durch meist einseitig im Gesicht auftretende vaskuläre Malformationen (Veränderungen der Gefäße) im Bereich der Haut (Naevus flammeus, Portwein-Fleck) charakterisiert, die sich bei manchen Personen neben dem Gesicht auch auf andere Körperteile ausdehnen können. Im Bereich der Körperareale mit Portwein-Flecken kann es zu einem umschriebenen Großwuchs kommen. Bei Beteiligung der Augenlider liegen meist auch Gefäßveränderungen im Bereich der Augen, vor allem der Aderhaut des Auges vor. Aufgrund dessen kann der Abfluss des Augenwassers gestört sein und sich ein erhöhter Augendruck mit folgender Schädigung des Sehnervens (Glaukom) entwickeln. Darüber hinaus liegen bei Personen mit Sturge-Weber-Syndrom Anomalien der Gefäße der weichen Gehirnhäute vor, die in der Regel eine Gehirnhälfte betreffen und deren Entwicklung und Funktion beeinträchtigen können. Der Verlauf ist im Einzelnen nicht vorherzusagen, jedoch sollten regelmäßige kinderärztliche und gegebenenfalls kinderneurologische Kontrollen durchgeführt werden.

Differentialdiagnostisch kommen bei Kindern mit Portweinflecken auch das sogenannte Klippel-Trenaunay-Syndrom oder das Parkes-Weber-Syndrom in Frage, bei welchen nicht nur kapilläre Malformationen und Portwein-Flecken sondern auch venöse und lymphatische Malformationen bzw. arteriovenöse Malformationen vorliegen können. Dies sollte durch sorgfältige Untersuchung der Gefäße, z.B. durch Ultraschall abgeklärt werden.

Genetische Ursache des Sturge-Weber-Syndroms

Die genetische Ursache des Sturge-Weber-Syndroms ist eine bestimmte Mutation (genetische Veränderung) im Gen *GNAQ* (Mutation c.548G>A, p.Arg183Gln). Diese Mutation liegt dabei im Mosaik vor, das heißt nicht in allen Körperzellen, sondern nur in den Körperzellen, die an der Bildung der vaskulären Veränderungen beteiligt sind. Die Mutation wird nicht von einem der Eltern vererbt, sondern entsteht während der frühen Embryonalentwicklung zufällig in einer Körperzelle. Alle Zellen, die von dieser veränderten Zelle abstammen, tragen ebenfalls die Mutation.

PIGMENTVERÄNDERUNG

Segmentale Pigmentanomalien

Es handelt sich hierbei um Pigmentveränderungen, die nicht die gesamte Haut, sondern nur bestimmte Regionen (Segmente) betreffen (z. B. Rumpf oder Extremitäten). Es kann sich dabei um Areale mit verstärkter, oder aber mit verminderter Pigmentierung handeln (Hyper- bzw. Hypopigmentierung). Im Bereich des Bauches sind diese Pigmentveränderungen oft klar durch die Mittellinie begrenzt, die sie meist nicht überschreiten. Die meisten Menschen mit segmentalen Pigmentanomalien haben keine zusätzlichen Beschwerden und sind gesund. Als Ursache für auf die Haut begrenzte (isolierte) Pigmentanomalien wird ein abnormes Wachstum von Pigmentzellen auf der Basis geänderter Erbinformationen vermutet. Diese ist in der Regel auf die betroffenen Hautareale beschränkt, man spricht von einem sog. Mosaik einer genetischen Veränderung (Mutation).

Seltener treten segmentale Pigmentveränderungen im Rahmen eines übergeordneten Syndroms auf und können dann mit weiteren Organfunktionsstörungen verbunden sein. Eines dieser Syndrome ist das sog. McCune-Albright-Syndrom, bei dem außer der Haut auch die Knochen und die hormonproduzierenden (endokrinen) Drüsen betroffen sind. Beim McCune-Albright-Syndrom kann es unter anderem zu Verbiegungen der Knochen (fibröse Knochendysplasie) und zur Überproduktion verschiedener Hormone kommen (Schilddrüsenüberfunktion, Cushing-Syndrom, vorzeitige Pubertätsentwicklung). Die Ursache für das McCune-Albright-Syndrom ist eine aktivierende Mutation im *GNAS1*-Gen, die als Mosaik vorliegt und damit häufig nur in dem betroffenen Gewebe nachweisbar ist.

ERBKRAKHEITEN MIT ERHÖHTEM TUMORRISIKO

Basalzellnävus Syndrom

Das Basalzellnävus-Syndrom, früher auch Gorlin-Syndrom genannt, ist eine genetisch bedingte Erkrankung. Hauptmerkmal der Erkrankung sind multiple Basalzellkarzinome der Haut. Es handelt sich dabei um bösartige Hauttumoren, die in das umliegende Gewebe einwachsen können, aber in der Regel nicht metastasieren (keine Tochtergeschwüre setzen). Weitere typische Hautveränderungen sind grubchenförmige Einsenkungen an den Handflächen und den Fußsohlen (sogenannte „pits“). Darüber hinaus können Veränderungen am Knochen- bzw. Skelettsystem auftreten. Dazu zählen Kieferzysten, Lippen- und Kieferspalten, überzählige Finger oder Zehen, sowie anatomische Veränderungen an den Rippen (z .B. zusätzliche Rippen, gabelförmig gespaltene Rippen). Bei mehr als 90% aller erwachsenen Patienten ist in der Röntgenaufnahme des Schädels eine Verkalkung der Falx cerebri (= „Hirnsichel“) nachweisbar. Der Kopfumfang ist oft erhöht, der Augenabstand vergrößert. Außer Basaliomen können beim Basalzellnävus-Syndrom weitere Tumoren auftreten. Ein typischer Tumor des Kindesalters ist das Medulloblastom. Dabei handelt es sich um einen Gehirntumor, der bei ca. 5% aller Kinder mit Basalzellnävus-Syndrom auftritt. Darüber hinaus können bei Frauen Ovarialfibrome auftreten. Das sind gutartige Tumoren des Eierstocks, die häufig zufällig festgestellt werden.

Genetische Grundlagen und Vererbung des Basalzellnävus-Syndroms

Das Basalzellnävus-Syndrom folgt einem autosomal dominanten Erbgang und wird durch Mutationen (Veränderungen) im *PTCH1*-Gen auf dem langen Arm des Chromosoms 9 verursacht. Das menschliche Erbgut ist auf 46 Chromosomen verteilt, die als Paare in den Körperzellen vorkommen. Jeweils eines der beiden Chromosomen eines Chromosomenpaares stammt von der Mutter bzw. vom Vater. Auf den Chromosomen liegen die Gene (Erbanlagen). Da die Chromosomen paarweise vorkommen, sind von den Genen auch jeweils zwei Exemplare in jeder Körperzelle vorhanden. Ein Basalzellnävus-Syndrom tritt dann auf, wenn eines der beiden Exemplare des *PTCH1*-Gens eine Mutation trägt. Die Mutation kann bei dem Betroffenen entweder neu entstanden, oder von einem Elternteil vererbt worden sein. Ein Betroffener gibt die Mutation mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% (1/2) geschlechtsunabhängig an sein Kind weiter.

ERBLICHE BINDEGEWEBSERKRANKUNGEN

Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS)

Beim Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS) handelt es sich um eine Gruppe von verschiedenen erblichen Bindegewebserkrankungen, die hauptsächlich durch überbewegliche Gelenke und eine Überdehnbarkeit der Haut gekennzeichnet ist. Darüber hinaus können Gefäße, Muskeln, Sehnen, Bänder und innere Organe beteiligt sein. Je nach vorherrschender klinischer Symptomatik werden verschiedene Typen unterschieden. Die Vererbung ist meist autosomal dominant, d. h. es sind in der Regel mehrere Generationen betroffen, Kinder von Erkrankten haben eine Wiederholungswahrscheinlichkeit von 50%.

Für das **klassische EDS** typisch ist eine weiche, samtige Haut, die sich ungewöhnlich weit von der Unterlage abheben lässt (Hyperextensibilität) und leicht verletzlich ist. Die Wundheilung kann verzögert sein. Narben sind typischerweise breit und haben eine dünne, „zigarettenpapierartige“ Oberfläche. Viele Betroffene bekommen schnell blaue Flecken; in manchen Fällen besteht eine verzögerte Blutgerinnung. In der Regel findet sich eine generalisierte Überstreckbarkeit und Überbeweglichkeit der Gelenke, die bei der klinischen Untersuchung systematisch erfasst werden kann (sog. Beighton-Score). Mitunter kommt es zu wiederholten Ausrenkungen (Luxationen) von Gelenken. Die Überbeweglichkeit der Gelenke kann zu Gelenkfehlstellungen oder einer vorzeitigen Gelenkabnutzung führen. Häufig sind chronische Gelenkschmerzen. Beim klassischen EDS kann es zur Erweiterung der Hauptschlagader (Aorta) oder zu einem Mitralklappenprolaps kommen, weshalb regelmäßige Kontrolluntersuchungen notwendig sind.

Beim **vaskulären Typ des EDS** ist die Haut nicht hyperelastisch sondern durchscheinend und dünn, und es besteht eine Blutungsneigung bzw. verminderte Blutgerinnung. Als Komplikationen können Risse von Blutgefäßen oder auch von inneren Organen auftreten.

Diagnosestellung und Klassifizierung des EDS erfolgen zunächst klinisch, eventuell in Kombination mit einer elektronenmikroskopischen Beurteilung der Haut nach Biopsie. Daran können sich weitere molekulargenetische Untersuchungen anschließen. Das EDS wird durch krankheitsverursachende Veränderungen (Mutationen) in verschiedenen Genen verursacht, die für verschiedene am Aufbau des Bindegewebes beteiligte Eiweißstoffe (Proteine) kodieren. Bei etwa 50% der Patienten mit einem klassischen EDS finden sich Mutationen in den Genen *COL5A1* oder *COL5A2*. Eine primäre molekulargenetische Diagnostik ist wegen der Vielzahl von ursächlichen Genveränderungen in verschiedenen, z.T. sehr großen Genen, nicht sinnvoll möglich. Eine ursächliche Behandlungsmöglichkeit (Therapie) des EDS gibt es bisher nicht.

ERBLICHE NEUROKUTANE SYNDROME

Tuberöse Sklerose (TS) - Tuberöse Sklerose Complex (TSC)

Die TS (von lat. Tuber = Höcker, Beule und griech. skleros = hart) ist eine komplexe Systemerkrankung mit tumorartigen Veränderungen in fast allen Organen. Früher wurde die TS nach den Erstbeschreibern auch als Bourneville-Pringle-Syndrom bezeichnet. Im englischen Sprachraum hat sich der Begriff *Tuberous Sclerosis Complex* (TSC) durchgesetzt, um die Beteiligung verschiedener Organe bei dieser Erkrankung hervorzuheben. Die Häufigkeit der TS in der Normalbevölkerung ist nicht einfach zu bestimmen, da die Krankheit oft erst im Erwachsenenalter diagnostiziert wird. Nach neueren systematischen Untersuchungen in Großbritannien ist etwa eines von 8.000 Neugeborenen betroffen. Diese Häufigkeit darf für die gesamte Weltbevölkerung angenommen werden, Rassen- oder regionale Unterschiede bestehen nicht. Da die Lebenserwartung bei TS dank der guten medizinischen Versorgung in Österreich nicht wesentlich eingeschränkt ist, dürften derzeit in Österreich ca. 1000 Menschen von einer TS betroffen sein.

Charakteristisch für die TS sind zahlreiche Hamartome, die sich in den meisten Organen entwickeln können. Hamartome sind gutartige Mischtumore aus mehreren Gewebearten mit verstärkter Zellteilungstendenz und gestörter geweblicher Entwicklung. Die Beschwerden, die sie verursachen können, richten sich nach dem jeweils betroffenen Organ, dem Ort der Entstehung sowie der Größe des Tumors. Haut, Gehirn, Herz und Nieren sind am häufigsten betroffen.

An der Haut zeigen sich bei Personen mit TS typischerweise „weiße“ Flecken (hypomelanotische Flecken), die wenige mm (Konfetti-Läsionen) bis mehrere cm (ashleaf macules) groß sein können und meist kurz nach der Geburt vorhanden sind. Die Flecken sind harmlos und haben nur krankheitsnachweisende Bedeutung. Allerdings sind Sonnenschutzmaßnahmen wichtig, weil an den Flecken leicht ein Sonnenbrand entsteht. Weitere typische Hautzeichen, die bei fast allen Erwachsenen mit TS gefunden werden, sind rote Flecken und Hautknötchen im Gesicht (sogenannte Angiofibrome, früher auch als Adenoma sebaceum bezeichnet), v.a. um die Nase, am Kinn und den Wangen, sowie Nagelfalz-Fibrome (sogenannte Koenen-Tumore) an Zehen und/oder Fingern. Daneben zeigen sich an der Haut häufig ein oder mehrere Pflasterstein-Muttermale (sogenannte Chagrin Naevi) meist am unteren Rücken, eine fibröse Plaque an der Stirn und seltener weiche Fibrome (sogenannte Fibromata mollia) am Hals.

Auffälligkeiten des Gehirns, die in MRT- oder CT-Untersuchungen dargestellt werden können, sind insbesondere die sogenannten Tubera (Tumore, die aus Nervenstützgewebe bestehen, oft Verkalkungen aufweisen und nahe der Hirnkammern oder in der Hirnrinde liegen; kommen bei ca. 90% der Personen mit TS vor) und die subependymalen Riesenzellastrozytome (die unter der Wandauskleidung der Hirnkammern liegen und bei Größenwachstum den Abfluss des Hirnwassers aus den seitlichen Hirnkammern in die dritte Hirnkammer blockieren können; kommen bei ca. 10%

der Personen mit TS vor). Klinisch wird ein solcher Tumor in der Regel erst durch die Zeichen des erhöhten Schädelinnendrucks wie beispielsweise Kopfschmerzen, Sehstörungen, Bewusstseinsstörungen oder Krampfanfälle auffällig. Als Behandlung steht die operative Entfernung des Tumors als neurochirurgische Maßnahme zur Verfügung. Die meisten von TS Betroffenen haben vorübergehende oder dauerhaft bestehende Epilepsien. Die Hirnauffälligkeiten und epileptischen Anfälle führen in etwa der Hälfte der Fälle zu Verhaltensauffälligkeiten oder geistigen Einschränkungen, die verschieden schwer ausgeprägt sein können (Lernstörungen bis geistige Behinderung). Am Augenhintergrund sind ähnliche Tumoren vorhanden wie in den Wänden der Hirnkammern, meist ebenfalls verkalkt (sogenannte Netzhautgliome). Nur wenn sie im Zentrum des schärfsten Sehens liegen, verursachen sie in dem betroffenen Auge eine schwere Sehbehinderung.

Gutartige Tumoren des Herzens, sogenannte Rhabdomyome, können im Kindesalter eine Behinderung des Blutflusses oder Herzrhythmusstörungen verursachen. Sie bilden sich in der Regel im Laufe der ersten Lebensjahre zurück. In den Nieren finden sich bei TS oft Nierenzysten oder Tumoren, sogenannte Angiomyolipome, die in der Regel gutartig sind, aber zur Verdrängung des Nierengewebes mit Schmerzen, Bluthochdruck, oder zu Blutungen führen können. Die Zähne weisen bei TS oft kleine rundliche Zahnschmelzdefekte auf und das Zahnfleisch angiofibröse Wucherungen (sogenannte Zahnfleischfibrome). Weniger häufig werden bei TS Angiomyolipome in der Leber, hamartomatöse Polypen im Enddarm und vor allem bei Frauen eine Lymphgewebeerkrankung (sogenannte Lymphangioliomyomatose) in der Lunge gefunden.

Die genannten Krankheitszeichen (Symptome) müssen bei TS keinesfalls immer auftreten und viele Personen mit TS haben keine wesentlichen gesundheitlichen Probleme. Schweregrad und Verlauf der Krankheit können sehr unterschiedlich sein. Wichtig ist, dass die genannten Symptome meist gut behandelt werden können, wenn sie rechtzeitig erkannt werden. Deshalb sollten bei Betroffenen regelmäßige klinische Kontrollen (z.B. MRT-Untersuchung Kopf, Augenuntersuchung, Ultraschall der inneren Organe) durchgeführt werden.

Ursache und Vererbung der TS

Die TS wird überwiegend durch Veränderungen (Mutationen) in den Genen *TSC1* (liegt auf Chromosom 9) oder *TSC2* (liegt auf Chromosom 16) verursacht. Diese Gene sind wie die meisten menschlichen Gene in jeder Körperzelle zweifach vorhanden, wobei eine Kopie vom Vater und eine von der Mutter vererbt wurde. Die TS folgt einem autosomal dominanten Erbgang: Dabei treten Krankheitszeichen auf, wenn eines der beiden Exemplare des *TSC1*-Gens oder des *TSC2*-Gens verändert ist. Ein Betroffener mit einer *TSC1*- oder *TSC2*-Mutation vererbt diese mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% ($\frac{1}{2}$), unabhängig vom Geschlecht, an seine Kinder weiter. Allerdings wird bei der TS die Mutation nur in $\frac{1}{3}$ der Fälle von einem Elternteil geerbt, bei $\frac{2}{3}$ der Betroffenen ist eine krankheitsauslösende Mutation im *TSC1*- oder *TSC2*-Gen neu entstanden.

Die Gene *TSC1* und *TSC2* enthalten Bauanleitungen für zwei Eiweißkörper (Proteine), Hamartin bzw. Tuberin, die normalerweise im Zellplasma einen Komplex bilden, der die Zellteilung und das Zellwachstum zu unterschiedlichen Zelltypen steuert. Wenn eines dieser beiden Proteine in einer Zelle durch eine Mutation nicht mehr gebildet werden kann, führt das zu einem Funktionsverlust des Hamartin-Tuberin-Komplexes und in weiterer Folge zu vermehrten Zellteilungen, sodass ein Hamartom heranwächst. Je nach betroffenem Organ können sich Hamartome in ihrer Gewebszusammensetzung unterschiedlich entwickeln, so beispielsweise zu Angiofibromen in der Haut, subependymalen Riesenzellastrozytomen im Gehirn, oder zu Angiomyolipomen in den Nieren. Die Penetranz, das heißt, die Wahrscheinlichkeit, dass Symptome der Krankheit auftreten, liegt bei der TS bei fast 100%. Die Ausprägung der Krankheitssymptome ist jedoch sehr variabel und kann sich auch innerhalb einer Familie deutlich unterscheiden.

Neurofibromatose Typ 1 (NF1)

Die NF1, früher auch als Morbus von Recklinghausen bekannt, gehört zu den häufigsten genetisch bedingten Erkrankungen und kommt bei ca. einem von 3000 Menschen vor. Die Merkmale einer NF1 treten meist erst im Laufe der Kindheit und Jugend zunehmend in Erscheinung. Die Hauptmerkmale finden sich an der Haut. Dabei zeigen sich üblicherweise hellbraune Pigmentflecken, sog. Café au lait-Flecken (CALF), „sommersprossenartige“ Flecken unter den Achseln und in den Leisten, sowie oberflächlich oder tiefer gelegene Knötchen, sogenannte Neurofibrome. Neurofibrome sind gutartige Geschwülste, die entlang von Nerven entstehen und sich aus Nerven- und Bindegewebszellen zusammensetzen. Bei einigen Menschen ist die Ausprägung der NF1 auf die Hauterscheinungen beschränkt, bei anderen kommen weitere Merkmale und Komplikationen hinzu.

Neurofibrome können, je nach Lage, mit Schmerzen oder neurologischen Störungen einhergehen, z. B. bei Beteiligung von Rückenmarksnerven. Einige Patienten haben sogenannte plexiforme Neurofibrome (plexiform = geflechtartig), die mehrere Nervenstämme oder Nervenäste betreffen können. Sie sind häufig bereits bei Geburt vorhanden. Auch wenn sie zunächst gutartig sind, können sie bei Größenzunahme zu Komplikationen führen. In einem Teil der Fälle (10 %) kann daraus ein bösartiger Tumor entstehen. Als relativ häufige Komplikation im Kindesalter (in ca. 15%) tritt ein Tumor am Sehnerv (Optikusgliom) auf. Knochenveränderungen, insbesondere Wirbelsäulenverkrümmungen, betreffen bis zu ein Drittel der Personen mit NF1. Sehr selten finden sich angeborene Verbiegungen oder Falschgelenkbildungen an den Unterschenkelknochen. Menschen mit NF1 haben meist einen größeren Kopf als andere Menschen. Sie haben häufiger Lernprobleme (Teilleistungsstörungen) und eine Konzentrationsschwäche. Das Risiko, dass im Laufe des Lebens eine Tumorerkrankung auftritt, ist bei NF1 etwas höher als in der übrigen Bevölkerung.

Die genannten Krankheitszeichen, die nicht die Haut betreffen, müssen bei NF1 keinesfalls immer

auftreten, und viele Personen mit NF1 haben keine wesentlichen gesundheitlichen Probleme. In Abhängigkeit vom Lebensalter werden bei Betroffenen unterschiedliche Kontrolluntersuchungen angeraten.

Vorsorgeuntersuchungen bei Kindern mit NF1

Nach internationalen Empfehlungen sollten bei Kindern mit NF1 jährliche fachärztliche Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt werden. Diese umfassen:

1. Überprüfung von Körpergröße und Körpergewicht.
2. Untersuchung der Haut (auf Neurofibrome, mögliche plexiforme Neurofibrome, mögliche Größenzunahme bereits vorhandener Neurofibrome).
3. Überprüfung des Sehvermögens und des Gesichtsfeldes.
4. Neurologische Untersuchung (Überprüfung der Muskelkraft und Sensibilität).
5. Untersuchung der Wirbelsäule (Skoliose, plexiforme Neurofibrome im Bereich der Wirbelsäule).
6. Regelmäßige Blutdruckmessungen an beiden Armen (bei der NF1 kann z. B. durch Gefäßverengungen oder durch hormonproduzierende Tumoren ein Bluthochdruck auftreten).
7. Ultraschall des Bauchraumes (intraabdominelle Tumoren und Überprüfung der Nieren).
8. Überprüfung des Entwicklungsstatus (Kinder mit NF1 können Lernschwierigkeiten in der Schule entwickeln und benötigen gegebenenfalls eine gezielte Unterstützung).

Sollten Beschwerden wie z. B. Sehstörungen, Lähmungen, Schmerzen (insbesondere nächtliche Schmerzen), epileptische Krampfanfälle oder ein starkes Wachstum eines Neurofibroms auftreten, sollte möglichst rasch eine weitere Abklärung erfolgen.

Ursache und Vererbung der NF1

Die NF1 wird durch Mutationen (=Veränderungen) im Neurofibromin- (*NF1*-) Gen verursacht, das bei der Kontrolle der Zellteilung eine Rolle spielt. Das *NF1*-Gen liegt auf dem langen Arm von Chromosom 17. Jeder Mensch hat zwei Chromosomen 17 und damit auch zwei Exemplare des *NF1*-Gens. Eines der beiden Exemplare stammt von der Mutter, das andere vom Vater. Eine NF1 tritt bereits dann auf, wenn eines der beiden Genexemplare eine Mutation trägt, weil die Krankheit einem autosomal dominanten Erbgang folgt. Bei ca. 50% aller Patienten ist die Mutation neu entstanden, bei den anderen 50% ist ein Elternteil ebenfalls betroffen. Ein Betroffener vererbt die Krankheit mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% (bzw. $\frac{1}{2}$), an seine Kinder. Die Vererbung erfolgt dabei unabhängig vom Geschlecht. Durch eine molekulargenetische Untersuchung kann bei über 90% aller Patienten mit NF1 eine krankheitsverursachende Mutation nachgewiesen werden. Aus der Mutation lässt sich in der Regel keine Vorhersage über den zu erwartenden Krankheitsverlauf und Schweregrad treffen; auch Personen mit der gleichen Mutation, z. B. innerhalb einer Familie, können unterschiedliche Verläufe der NF1 zeigen.