

referaten

Redactie: dr. F.H.J. Rampen

GENODERMATOSEN

Dr. P.M. Steijlen

|||||

KERATINISATIESTOORNISSEN

Enkele jaren geleden werd aangetoond dat defecten in keratine 5 (K5) en in K14 de oorzaak zijn van verscheidene vormen van epidermolysis bullosa simplex. Keratinegenen blijken nu ook betrokken te zijn bij een andere groep van blaarvormende aandoeningen, namelijk de verhoorningsstoornissen met epidermolytische hyperkeratose.¹

Verhoorningsstoornissen met epidermolytische hyperkeratose zijn de bulleuze congenitale ichthyosiforme erythrodermie van Brocq (BCIE), de ichthyosis bullosa van Siemens (IBS) en de epidermolytische palmoplantaire keratodermie van Vörner (EPPK). BCIE werd in 1902 voor het eerst beschreven door Brocq. Patiënten worden geboren met een erythrodermie en uitgebreide blaren. Na enkele weken tot maanden nemen de erythrodermie en de blaarvorming af en neemt de hyperkeratose toe. De ichthyosis kan gepaard gaan met palmoplantaire hyperkeratose. Trauma en warmte kunnen de blaarvorming doen toenemen. Bij histologisch onderzoek is de epidermolytische hyperkeratose aanwezig in het gehele suprabasale compartiment. IBS werd door Siemens in 1937 afgescheiden van BCIE door de afwezigheid van een erythrodermie, minder blaarvorming en geringere hyperkeratose. Het histologische beeld van de epidermolytische hyperkeratose blijft bij IBS beperkt tot de bovenste laag van het stratum spinosum. Later werden door Traupe et al. en door ons nog twee families beschreven.

In de Amerikaanse literatuur werd tot voor kort het onderscheid tussen BCIE en IBS niet relevant gevonden. Het opsplitsen van klinische beelden kan ook te ver gaan zoals blijkt uit publicaties van nieuwe entiteiten zoals 'ichthyosis exfoliativa' door Wakilzadeh en Kolde en 'acral epidermolytic hyperkeratosis' door Mills and Marks. Beide casuïstieken laten een klinisch beeld zien dat overeenkomt met IBS. De classificatie van de blaarvormende ichthyoses is

nu opgehelderd door de vondst van specifieke mutaties in keratinegenen waardoor BCIE van IBS kan worden onderscheiden. Uit moleculair-biologisch onderzoek is inmiddels ook naar voren gekomen dat 'ichthyosis exfoliativa' en 'acral epidermolytic hyperkeratosis' identiek zijn aan IBS.

Er worden ongeveer 20 keratines onderscheiden die elk door verschillende genen worden gecodeerd. De keratinocyten in de basale laag van de epidermis exprimeren vooral K5 en K14. Wanneer de keratinocyten naar het suprabasale compartiment migreren, exprimeren zij vooral K1 en K10. Aan handpalmen en voetzolen vindt men basaal tevens expressie van K17 en suprabasaal expressie van K9 en K16. Defecten in de genen van K1 en K10 resulteren in een inadequate vorming van intermediaire filamenten, waardoor de suprabasale keratinocyten fragiel worden hetgeen het klinische beeld van BCIE verklaart. Recent hebben DiGiovanna en Bale aangetoond dat mutaties in K1 tot BCIE met palmoplantaire hyperkeratose leiden en mutaties in K10 tot BCIE zonder palmoplantaire hyperkeratose.¹ Een mogelijke verklaring hiervoor is dat in de handpalmen en voetzolen K9 de functie van K10 overneemt. Ook uit ons eigen onderzoek is gebleken dat onderscheid gemaakt kan worden tussen BCIE met en zonder palmoplantaire hyperkeratose op basis van mutaties in genoemde keratines.

K2e wordt geëxprimeerd in de bovenste laag van het stratum spinosum. Min of meer tegelijkertijd werd door McLean et al. (2 families), Rothnagel et al. (6 families) en onze groep (4 families) gevonden dat mutaties in K2e verantwoordelijk zijn voor IBS.² De expressiepatronen van K1 en K10 (gehele suprabasale compartiment) en K2e (bovenste laag van het stratum spinosum) verklaren waarom de mutaties in de specifieke genen enerzijds leiden tot uitgebreide klinische en histologische afwijkingen (BCIE), anderzijds tot beperkte afwijkingen (IBS). In onze studie waren wij in de gelegenheid naast drie andere families met IBS ook de gepubliceerde familie met ichthyosis exfoliativa te

TABEL. Keratinisatiestoornissen

	keratines	overerving
• epidermolysis bullosa simplex	K5, K14	autosomaal dominant of recessief
• bulleuze congenitale ichthyosiforme erythrodermie van Brocq:		
– met palmoplantaire hyperkeratose	K1	autosomaal dominant
– zonder palmoplantaire hyperkeratose	K10	autosomaal dominant
• ichthyosis bullosa van Siemens	K2e	autosomaal dominant
• epidermolytische palmoplantaire keratodermie van Vörner	K9	autosomaal dominant
• pachyonychia congenita:		
– Jadassohn-Lewandowsky-type	K16	autosomaal dominant
– Jackson-Lawler-type	K17	autosomaal dominant

onderzoeken. De familie met ichthyosis exfoliativa bleek een mutatie van K2e te hebben, identiek aan de mutatie bij IBS. Wij namen ook huidbiopten af bij patiënten met ichthyosis exfoliativa. In tegenstelling tot wat in de oorspronkelijke publikatie was beschreven, vonden wij wel het histologische beeld van epidermolytische hyperkeratose. Over de familie met 'acral epidermolytische hyperkeratose' van Mills en Marks is inmiddels gerapporteerd dat ook in deze familie een mutatie is gevonden van K2e. Uit bovenstaande blijkt hoe de moleculaire biologie enerzijds entiteiten als IBS onderbouwt, anderzijds zogenaamde nieuwe entiteiten als 'ichthyosis exfoliativa' en 'acral epidermolytische hyperkeratose' doet verdwijnen.

Een ander voorbeeld is de palmoplantaire hyperkeratose. Naar aanleiding van recent onderzoek lijkt het niet meer geoorloofd de keratosis palmoplantaris diffusa van Thost (1880), Unna (1883) en Vörner (1901) als verschillende entiteiten te onderscheiden. Histologisch is het beeld aanwezig van epidermolytische hyperkeratose. De EPPK van Vörner is waarschijnlijk de meest frequente vorm van palmoplantaire hyperkeratose. Er blijkt bij deze aandoening een grote intra- en interfamiliaire variabiliteit te zijn. Reis et al. hebben inmiddels vijf puntmutaties aangetoond van K9.³

Het laatste nieuws op het gebied van de keratinegenen is de ontdekking van mutaties bij pachyonychia congenita.⁴ Er worden van deze ziekte minstens twee subvormen onderscheiden. De Jadassohn-Lewandowsky-vorm wordt gekenmerkt door dystrofische nagels, focale palmoplantaire hyperkeratose en orale leukokeratose. Bij de Jackson-Lawler-vorm zijn naast nageldystrofie een beperkte palmoplantaire hyperkeratose, multiple epidermale cysten, haarafwijkingen en het voorkomen van tanden bij de geboorte (heksen-tanden) beschreven zonder leukokeratose.

Mutatie-analyse bij een patiënt met de Jadassohn-Lewandowsky-vorm duidde op een mutatie aan van K16. In een familie met het Jackson-Lawler-type werd een mutatie van K17 gevonden.

K16 en K17 zijn verwante keratines die geassocieerd zijn met een hoge epitheliale turnover. De keratines hebben een variable expressie in de haarfollikel, het nagelbed en de palmoplantaire epidermis. Zij worden geïnduceerd in beschadigde huid. K16 wordt geëxprimeerd in mond-epitheel. Over K17 is geen documentatie. Mutaties in K16 en K17 kunnen leiden tot beschadiging van keratinocyten en hyperproliferatie in de specifieke ectodermale structuren (nagels, palmoplantaire huid, mondholte). K16 en K17 lijken een belangrijke rol te spelen in de afweer tegen fysieke traumata in de betreffende epidermale regio's.

De tabel geeft een overzicht van genoemde genetische stoornissen in de keratinisatie. De nosologie en behandeling van enkele van deze afwijkingen zijn door uw referent uitvoerig beschreven in diens proefschrift: *The monogenic disorders of keratinization, Classification and therapy*, Nijmegen, 1994.

LITERATUUR

1. DiGiovanna JJ, Bale SJ. Clinical heterogeneity in epidermolytic hyperkeratosis. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1026-35.
2. Burton JL. Keratin genes and epidermolytic hyperkeratosis. *Lancet* 1994; 344: 1103-4.
3. Reis A, Hennies H-C, Langbein L, et al. Keratin 9 gene mutations in epidermolytic palmoplantar keratoderma (EPPK). *Nature Genet* 1994; 6: 174-9.
4. McLean WHI, Rugg EL, Lunny DP, et al. Keratin 16 and keratin 17 mutations cause pachyonychia congenita. *Nature Genet* 1995; 9: 273-9.