

Kalıtsal Keratinizasyon Bozuklukları

Inherited Keratinization Disorders

Ayşen Karaduman

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Keratinizasyon bozuklukları anormal epidermal farklılaşma ve deskuamasyonla karakterize çeşitli hastalıkları içerir. Deskuamasyon ve farklılaşma anormallikleri genellikle anormal korneosit atılımı ile veya epidermisdeki hücre proliferasyonu sonucu oluşur. İktiyozlar sendromik ve non-sendromik olarak iki gruba ayrılmaktadırlar. Bu makalede sık görülen kalıtsal keratinizasyon bozukluklarından, iktiyozlar anlatılmaktadır. (Türkderm 2011; 45 Özel Sayı 2: 73-80)

Anahtar Kelimeler: Keratinizasyon, iktiyosis, epidermolizis

Summary

Disorders of keratinization include a variety of diseases characterized by abnormal epidermal differentiation and desquamation. Abnormalities in desquamation and differentiation usually result from abnormal corneocyte shedding or from increased epidermal cell proliferation. Ichthyoses are divided into two groups as syndromic and non-syndromic. This review describes ichthyoses, which are commonly seen among hereditary disorders of keratinization. (Turkderm 2011; 45 Suppl 2: 73-80)

Key Words: Keratinization, ichthyosis, epidermolysis

Giriş

Kalıtsal keratinizasyon bozuklukları ve iktiyozlar, hiperkeratoz ve/veya kepeklenmenin eşlik ettiği deskuamasyon bozukluğu ile karakterizedir. Kalıtsal iktiyozların şiddetli tipleri genellikle doğumdan itibaren ortaya çıkarken bazıları ise yaşamın daha sonraki dönemlerinde ortaya çıkar. İktiyozun spesifik tanısı prognoz ve genetik danışmanlık açısından önemlidir. İktiyozların çoğu klinik olarak birbirlerinden ayırt edilebilirlerse bazı olgularda histolojik ve ultrasükrütürel özellikler tanıya yardımcı olabilir. Son yıllarda iktiyoz formlarının çoğunda altta yatan moleküler patolojiler anlaşılmağa başlamıştır. Bu bilgiler epidermal proteinler arasındaki etkileşimleri ve epidermal lipidlerin normal epidermal fonksiyonlardaki rolünün daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır^{1,2}.

Deri, dış ortama karşı bariyer oluşturan bir organdır. Derinin en dış tabakası olan epidermis organizmayı su kaybı, fiziksel, kimyasal ve mekanik etkilere karşı korumak üzere

düzenlenmiştir. Epiderminin en önemli fonksiyonu, interselüler matriks ile çevrelenen korneositlerden oluşan stratum korneumun oluşturmaktır. Stratum korneum; keratinden zengin korneositlerin oluşturduğu tuğla duvar ve bunları çevreleyen harç görevi gören hidrofobik, lipitten zengin matriks olarak iki kompartmana ayrılmıştır. Keratin içeren korneositler derinin esnekliğini sağlayarak su tutma özelliğini yerine getirirken, lipidten zengin matriks ise transepidermal su kaybına karşı bariyer oluşturma özelliğini sağlar. Bütün iktiyozlarda anormalliğin odak noktası stratum korneumdur. Çevre ile temas halinde olan bu en yüzeysel deri katı çevresel etkilere ağırlıklı olarak yüzyüze olan tabakadır. İktiyoz, epidermolitik hiperkeratozda olduğu gibi stratum korneum oluşumunun artması (hiperproliferasyon) ile ya da lameller iktiyozisdeki gibi korneositlerin yapışıklığındaki bozukluk (disadezyon) sonucu korneositlerin anormal atılması sonucu oluşabilir. İktiyozların en belirgin özelliği olan deskuamasyon, korneodesmozomların proteolitik degradasyonu sonucu oluşur^{3,4}.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ayşen Karaduman, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: akaradum@hacettepe.edu.tr

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*



Çok farklı iktiyoz tabloları birbirlerinden klinik, histolojik ve genetik özellikleri ile ayrılırlar. İktiyozların klinik olarak ortak özellikleri derinin pullu görünümüdür. Lokalize veya yaygın olabilir, kepekler farklı görünümde ve renklerde olabilir. Bazen sistemik bulgular tabloya eşlik ederek bir sendromun parçası olabilir. Hastalık genellikle doğuştan vardır ya da bir süre sonra ortaya çıkar. Aile bireylerinin muayanesinde önemlidir. Anne baba akrabalığı resesif geçişi gösterir. Hasta ebeveyn ve hasta kardeşler ise otozomal dominant geçişi göstermektedir. 2009 yılında klinik, histolojik, biyokimyasal ve genetik bulgulara göre yapılan yeni sınıflamaya göre "otozomal resesif konjenital iktiyoz" tanımı benimsendi ve en büyük değişiklik ise keratin mutasyonu ile giden iktiyozların sınıflandırılmasında oldu^{5,6,7}.

İktiyozlar

Sendromik olmayan ve sendromik olmak üzere iki büyük başlık altında toplanmaktadır. İktiyozların non-sendromik formları klinik ve genetik özellikleri bakımından dört büyük gruba ayrılırlar.

1. İktiyozis vulgaris, en sık görülen tiptir, otozomal dominant geçiş;
2. Resesif X-bağlı iktiyozis, sadece erkeklerde ortaya çıkar;
3. Keratinopatik iktiyozlar, otozomal dominant (en sık, epidermolitik iktiyozis)
4. Otozomal resesif konjenital iktiyoz (ORKİ), (kollodion bebek, lameller iktiyozis (LI) /konjenital iktiyoziform eritroderma spektrumu)⁸

Sendromik Olmayan İktiyozlar

İktiyozis Vulgaris

En sık görülen iktiyoz tipi olan iktiyozis vulgarisin (İV) görülme sıklığı 1/250'dir. Otozomal dominant geçiş gösterir. Hastalık genellikle doğumda yoktur, hayatın ilk yıl içinde genellikle ilk 3 ayda ortaya çıkar.

Hastalığın temelindeki moleküler mekanizma tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte stratum korneum hücrelerinin artışıdan çok bunların yapışıklığındaki artışın neden olduğu bir retansiyon sonucu stratum korneumda kalınlaşma vardır. Filaggrin yokluğuna bağlı olarak stratum korneumun hidrasyonu azalmıştır. Diğer iktiyoz tiplerinden hafif ve daha lokalizedir. Skuamlar; ekstremitelerin ekstensör yüzlerinde özellikle pretibial bölgeler, alt ekstremitelerin yan kısımlarında geniş, gövdede düz ve balık puluna benzer. Karakteristik olarak fleksural yüzeyler ve intertriginöz bölgeler normal görünümde. Skuamların kenarları dışa dönüktür bu durum deriye kaba bir görünüm verir. Diğer bölgelerde küçük, beyaz skuamlar görülür. Soğuk ve kuru havalarda skuamlar daha fazladır. Alın ve yanaklarda ise skuamlar çocukluk döneminde görülürken yaşla birlikte azalır ve kaybolur. Boyunda skuam genelde görülmez. İktiyozisli hastalarda atopik dermatit, astma ve/veya alerjik rinitte bir yatkınlık vardır. Keratozis pilaris ve atopi sıklıkla iktiyozis vulgaris ile birlikte olabilir. Keratozis pilaris kolların üst kısmı, kalça ve uyluklarda görülür. Avuç içi ve ayak tabanındaki çizgiler belirginleşmiştir. Diz, dirsek ve bileklerde hiperkeratozis vardır. Mukozalar ve tırnaklarda tutulum yoktur. Bu hastalarda astma, ekzema, saman nezlesi gibi belirtilere neden olan atopik bir zemin olabilir. Deri biyopsisi diğer iktiyozlardan ayırıcı tanı yapılmasında yardımcıdır. Biyopsi hiperkeratozun yoğun olduğu pretibial bölgeden alınmalıdır. Stratum korneumda orta derecede hiperkeratoz vardır, stratum granülozum incelmış yada kaybolmuştur. Elektron mikroskopide anormal keratohiyalin görülmesi tanıda altın standarttır. İV yazın, ılık nemli ortamlarda ve yaş ilerledikçe iyileşme eğilimindedir⁹.

X'e Bağlı Resesif İktiyozis (XRI)

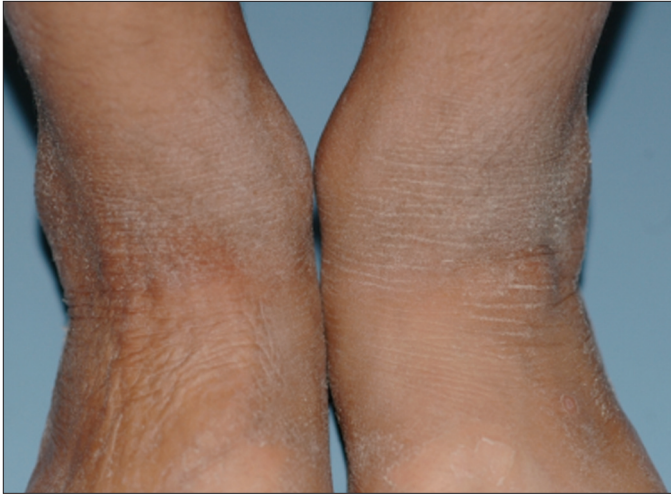
Kalıtım şekli X' e bağlı resesiftir. XRI, 1/2500-5000 erkekte görülen hastalıkta, arilsülfataz C olarak bilinen steroid sülfataz enzimini kodlayan ARSC1 gen mutasyonu vardır. Kolesterol sülfataz yetmezliği, stratum korneumda desmozomların normal degradasyonunu önleyerek kerneositlerin retansiyonuna yol açar. Epidermal hiperkeratoz ve lameller

Tablo 1. Sendromik olmayan İktiyozlar

Sıklığı	İktiyozis vulgaris	X-bağlı resesif iktiyozis	Keratinopatik iktiyozlar, Epidermolitik iktiyoz	ORKİ: Klasik lameller iktiyozis	ORKİ:Klasik konjenital iktiyoziform eritroderma
	1:250	1:2000:6000 erkek	1:300.000	1:300.000	1.300.000
Kalıtım şekli	OD	X-bağlı resesif	Genellikle OD	Genellikle OR	OR
Başlangıç		2. ay ve daha sonra	%17 doğumda, %83 ilk 1 yılda	Doğumda, yüzeyel büllerle	Doğumda, kollodion zarla
Skuamların özellikleri	İnceden kalına beyaz skuamlar, bacaklarda	Geniş kahverengi skuamlar	Verrüköz skuamlar, yüzeyel büller	Geniş tabaka tarzında skuamlar	Eritemli zeminde ince beyaz skuamlar
Dağılım	Yaygın olabilir, fleksuralar tutulmaz, Palmoplantar hiperlineareite	Boyun ve kulak arkası, fleksuralar tutulmaz	Yaygın; özellikle fleksuralar ve eklemler üzerinde	Yaygın; ektropion, alopesi, tırnak distrofisi	Yaygın; ektropion, bazen alopesi
Histolojik özellikler	Granüler tabaka azalmıştır		Epidermolitik hiperkeratoz	Yoğun ortokeratoz, orta derecede akantoz	Çoğunlukla akantoz
Moleküler temeli	Proflagrin mutasyonu (FLG)	ARSC1 delesyonu (arilsülfataz)	KRT1 ve KRT10 mutasyonu; yüzeyel formlarda KRT2	TGM1; NIPAL4; ALOX12B; ABCA12; diğer	ALOXE3; ALOX12B; NIPAL4; ABCA12; CYP4F22; TGM1; diğer
Yorumlar	Atopik dermatit ve keratozis pilaris riski artmıştır	Kolesterol sülfat birikimi vardır; delesyon FISH Analizi ile saptanır; asemptomatik korneal opasiteler	Yüzeyel formda daha yüzeyel büller ve deride daha az kalınlaşma vardır. Sekonder staf. aureus enfeksiyonları görülebilir	Doku örneklerinde trans glutaminaz 1 aktivitesi saptanabilir	Nörolojik anomaliler ile birlikte olabilir

ORKİ; Otozomal resesif konjenital iktiyozis

İktiyozdan farklı olarak X'e bağlı resesif iktiyozda epidermal hücre kinetiği normaldir. Taşıyıcı kadınlar genellikle normaldir ancak plasental steroid sülfataz eksikliğine bağlı uzamış doğum eylemi görülür. Taşıyıcı kadınlarda korneal opasiteler şeklinde parsiyel anomaliler bulunabilir. X'e bağlı iktiyoz, erken bebeklikte, genellikle ilk 3 ay içinde başlar. Bazı bebekler kollodion bir membranla doğar. Bu membran boyunun arka kısmı, karın, sırt, bacakların ve ayakların ön kısımlarında daha belirgin olmak üzere çatlaklara ve ayrılmalara neden olur. Ekstremitelerde, gövdede, boyun ve yüz lateralinde ve kulak helikslerinde inceden kalına,



Resim 1,2,3. X-bağılı resesif iktiyoz

yapışık, koyu skuamlar vardır. İktiyozun bu formunda tüm vücut etkilenir, avuç içi-ayak tabanı, yüzün orta kısmı ve fleksural alanlar pek tutulmaz. Boyunun yan kısımlarındaki koyu renkli skuamlar kişiye kirliliği bir görünüm verdiğinden 'İktiyozis nigrikans' adı da verilir. Hastalar özellikle ilk ve sonbahar aylarında epizodik olarak deri değiştirirler. XRI'lu kişilerde hipogonadizm ve kriptorşizm vardır. Hastaların hemen hepsinde korneal opazite bulunur. Bu hastalarda oftalmolojik muayene hastalığın tanımlanmasında oldukça önemlidir. Tanıda lipoprotein elektroforezi, artmış plazma kolesterol sülfataz düzeyi, lökositlerde steroid sülfataz aktivitesi yardımcı olur. Deri biyopsisi dominant form iktiyozis vulgaristen ayırd edilmesinde değerlidir^{7,10,11} (Resim 1,2,3).

Keratinopatik İktiyozlar

Yeni sınıflamada keratin gen mutasyonu ile ilişkili iktiyozların özellikle epidermolitik formları "Keratinopatik İktiyozlar" şemsiyesi altında toplanarak yeniden adlandırıldı. Bu sınıflamaya göre; Epidermolitik İktiyoz (Eİ) (daha önce büllöz konjenital iktiyoziform eritroderma, Brocq tip olarak bilinen), Süperfisyal Epidermolitik İktiyoz (SEİ) (daha önce iktiyozis büllöza siemens olarak adlandırılan) yeni tanımlanmıştır.

Mutasyonlar genellikle nokta mutasyonlarıdır ve bu keratin mutasyonları anormal keratin dizilimlerinin oluşmasına neden olur. Bu bozuk keratin dizilimleri sonucu ortaya çıkan zayıf filament ağı hücrelerin yıkımına ve en küçük bir travmaya cevap olarak büller oluşumuna neden olur. Daha sonra derinin kalınlaşmasının, bül oluşumuna karşı korunmak için kompensasyon olarak oluştuğu düşünülür. Aynı zamanda anormal lameller cisim sekresyonu ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir^{7,8}.

Epidermolitik İktiyozis (Eİ)

1/300 000'de bir doğumda görülür. Deri doğumda eritemli ve hassastır. Yüzeysel büller doğumun ilk haftası içinde ortaya çıkar. Zamanla eritem ve büller azalarak üçüncü aydan itibaren deride kalınlaşma gelişmeye başlar. Büller 0,5- birkaç cm çaplı gruplar oluşturur. Hızla iyileşirler, yırtıldıklarında geride soyulmuş deri alanları kalır. Başta *stafilokokkus aureus*'la oluşan sekonder bakteriyel enfeksiyonlar oluşur. Fleksural kıvrımlar ve intertriginöz daha belirgin olmak üzere tüm deri yüzeyi grimsi-kahverengi verrüköz lezyonlarla kaplanır. Avuç içleri ve ayak tabanlarında hiperkeratoz ve kepeklenme vardır. Genellikle palmoplantar tutulum KRT1 mutasyonu olanlarda daha belirgindir çünkü palmoplantar bölgede keratin 9, anormal keratin 10 ekspresyonunu kompanse eder bu nedenle keratin 10 mutasyonu gösterenlerde palmoplantar tutulum görülmez ancak KRT1 kritik öneme sahiptir. Şiddetli formlarda kalın masere plaklarda bakteri kolonizasyonuna bağlı olarak kötü koku mevcuttur. Histopatolojik olarak bazal tabaka üzerindeki hücrelerde, bül oluşumuna yol açan, lizis ve belirgin hiperkeratoz (epidermolitik hiperkeratoz) vardır.

KRT1 ve KRT10 mutasyonları diğer iktiyotik fenotiplere neden olabilir. Bu iki mutasyondan biri Anüler Eİ varyanta neden olabilir. Anüler Eİ gövde ve ekstremitelerde yavaş ilerleyen, iyileşen ve tekrarlayan, polisiklik skuamli plaklarla karakterizedir¹¹⁻¹⁵.

İktiyozis Curth-Macklin

Daha önce iktiyozis Histriks olarak adlandırılırdı. Bulguların başlaması erken çocuklukta olup giderek kötüleşen diffüz veya striat palmoplantar keratoderma vardır. Keratoderma derin fissürlere, fleksural kontraktürlere ve dijital kontriksiyona yol açar. Etkilenen kişilerde, el ve ayakların üstü ile eklem üzerlerinde çıkıntıları dikensi verrüköz sarı-kahverengi hiperkeratozla kaplıdır. Elektron mikroskopide çift nukleuslu hücreler ve patognomonik olarak, anormal keratin, istiryde kabuğu benzeri perinükleer olarak dizilmiştir. Keratin 1 mutasyonu vardır^{16,17,18}.

Süperfisyal Epidermolitik İktiyoz (SEİ)

Kalınlaşmanın hafif ve büllerin daha yüzeysel olduğu iktiyoz formudur. Avuç içleri ve ayak tabanlarında kalınlaşma hafiftir. Bununla birlikte intermitant olarak travma ile geniş, gergin büller çıkabilir, büller genelde yüzeysel ayrılma gösterdikleri için "Mauseurung" fenomeni denilen derinin yüzeysel olarak soyulduğu alanlar şeklinde görülür. Biyopsi kesitlerinde hafif hiperkeratoz, stratum spinosumun üst kısımlarında lizis vardır. Moleküler düzeyde KRT2 gen mutasyonu saptanır¹⁹⁻²¹.

Kollodion Zar

Kollodion zar, doğumda tüm vücudu kaplayan parşömen kağıdı benzeri yapısı olan şeffaf bir membrandır. İlk bir iki hafta içinde membran yırtılır ve deri soyulur. Normal bir deri gibi fonksiyon göstermeyen kollodion zarla doğan bebekler mutlaka uygun koşullarda ve hastanede yatırılarak izlenmelidir. Bebeklerin çoğunda zar soyulduktan sonra gelişecek hastalık tablosu belirginleşir (Resim 4). En sık olarak non-büllöz konjenital iktiyoziform eritroderma, büllöz konjenital iktiyoziform eritroderma daha az olarak da lameller iktiyoz ya da diğer iktiyoziform dermatozlardan biri gelişir. Deri gergin, parlak, şeffaftır, periferik ödem, bilateral göz kapakları ve dudaklarda dışa dönüklük vardır. Başlıca problemler beslenme ve solunum güçlüğü, kutanöz ve sistemik enfeksiyonlar, ısı regülasyonunda bozukluk, sıvı kaybı nedeni ile hipernatremik dehidratasyondur. Kollodion bebeğe yaklaşımın esası bu komplikasyonların ortadan kaldırılmasına yönelik yoğun bakımdır. Deri bariyerinin bozuk olması nedeni ile olası sekonder enfeksiyonların oluşmaması için debridman, skuamaların kaldırılması veya cerrahi girişimlerden sakınılmalıdır. Yağlı preparatlar sıvı kaybını ve enfeksiyonları önlenmesi bakımından yararlıdır^{9,22}.

Otozomal Resesif Konjenital İktiyozis (ORKİ)

Otozomal resesif konjenital iktiyoz tüm vücut yüzeyinde anormal kepeklenme ile karakterize bir heterojen keratinizasyon bozukluğudur. Klasik harlequin iktiyoz (HI) ve non-büllöz konjenital iktiyoziform eritrodermadan (KİE) klasik lameller iktiyozu kadar çeşitli klinik fenotipleri içerir. Genellikle 1/200 000-300 000 doğumda bir görülür. Bu grup bozukluk çoğunlukla non-sendromiktir ve hastaların %60-70'i şiddetli semptomlar sergiler ve çoğunlukla doğumda kollodion zar vardır. ORKİ'de başlıca deri fenotipi lameller iktiyoz ve konjenital iktiyoziform eritrodermi olup, aynı hastada veya aynı aile bireyleri arasında bu fenotiplerin örtüşmesi söz konusudur. Bazı hastalar nonlameller ya da non-eritrodermik iktiyoz şeklinde olabilir. 1995'den beri yapılan genetik analizlerde 6 gen sorumlu tutulmuştur. Bunlardan transglutaminaz 1 (*TGM 1*) mutasyonu ORKİ'de bulunan en yaygın mutasyondur ve LI'da sık görülür. *TGM 1* korneositleri çevreleyen kornifiye zarı oluşturan çeşitli proteinlerle çapraz bağlanma gösterir. Transglutaminaz kaybı olan hastaların donmuş doku örneklerinde transglutaminaz aktivitesi saptanamamaktadır. Daha sonra 2002-2006



Resim 4. Kollodion bebek

yılları arasında yapılan çalışma larda 5 ORKİ gen mutasyonu daha bulunmuştur. Bu genler; *ABCA12*, *NIPAL(ICHTHYIN)*, *CYP4F22*, iki lipoksigenaz geni *ALOX12B*, *ALOXE*'dir^{22,23}.

ABCA12 taşıyıcı kodlayan gendeki nonsens mutasyon sonucu HI görülür. *ABCA12* bozukluğu lipid taşınmasını bozarak stratum korneumda hücreler arasında lipid sağlayan lameller cisimciklerin yetmezliği sonucu keratinositlerin terminal farklılaşması olamaz ve keratinositler olgunlaşamazlar. LI ve KİE'ye neden olan *ABCA12*'de missense mutasyonlar daha hafif fenotiplere yol açabilir. Epidermise-spesifik hepoksilin yolağının proteinleri olan *ALOX12B*, *ALOXE*, *NIPAL(ICHTHYIN)*, *CYP4F22* gen mutasyonlarıdır. Bunların mutasyonu stratum korneumdaki lipid sentezini bozmasının yanı sıra, bu enzim ya da reseptörler lipoksigenaz yolağında profilagrinin filagine dönüşümünü engeller²²⁻²⁵.

Klasik Lameller İktiyoz

Klinik bulgular çok hafiften çok şiddetliye kadar geniş bir spektrumda olabilir. LI (Lamellar iktiyoz), genellikle doğumda mevcuttur ya da kısa bir süre sonra başlar ve bebekler kollodion membranla doğarlar. Transglutaminaz (*TGM1*) gen mutasyonunun bu değişikliğe neden olduğu ortaya konmuştur. İlk 3 aya kadar klinik tablo tam olarak ortaya çıkmaz. Kollodion zarla doğan bebeklerde bu membran kurur, tedrici olarak geniş tabakalar şeklinde dökülür ve yerini hafif bir eritem ve hiperkeratoza bırakır. Klinik olarak hemen tüm vücut yüzeyi etkilendir. Şiddetli LI' u olanlarda geniş, lameller skuamalar geniş, dört köşeli, sarıdan-kahverengi-siyaha değişen renklerde, kalın, ortalarından yapışık, kenarları kalkık olup vücudu zırh gibi kaplarlar. Yanaklar kırmızı, gergin ve parlaktır. Skalpe kepekli ve parsiyel alopesi mevcuttur. Ektropion, eklabium, skuamaların altında görece hafif bir eritem, mevcuttur. LI'da avuç içi ve ayak tabanında tutulum daima vardır. Hiperlinearite gibi hafif görünümde lezyonlardan altta fissürler olan keratodermaya kadar değişen şiddette olabilir (Resim 5,6).



Resim 5,6. Lameller iktiyoz

Tırnak kıvrımlarında inflamasyonla birlikte distrofi ayrıca pitting, tırnak plağında sırtlanma, ya da kalınlaşma ve sıklıkla subungual hiperkeratoz mevcuttur. Yaz aylarında kısmi bir düzleşme görülse de, hiperkeratozun ektrin bezleri tkaması sonucu sıcak ve nemli havalarda ve egzersiz esnasında ateş yükselmesi, ısı intoleransı, terlemede güçlük ortaya çıkabilir^{5,9,22,26}.

Konjenital İktiyoziform Eritoderma (KİE)

Lameller iktiyozdan daha sık, daha hafif ve şiddeti daha değişkendir. Bebekler kollodion membranla doğarlar. Başlangıçta L'dan ayırt edilemezler. KİE'li hastalarda yaygın ve değişik derecelerde eritem ve değişik derecelerde ince beyaz skuamalar mevcuttur. Bacakların ekstensör yüzlerinde geniş ve düz kepekler, yüz, skalp ve gövdede ince beyaz kepekler vardır. Hafif veya değişken ektropion ve hafif derecede palmoplantar keratoderma mevcuttur. Skatrisiyel alopesi ve tırnaklarda oluklanmalar olabilir. KİE, LI ile kıyaslandığında daha belirgin bir parakeratoz vardır. KİE'da korneositlerde çok sayıda lameller cisimcikler bulunur, buna bağlı olarak epidermis çok miktarda lipid damlacıkları içerir. Bu lameller cisimciklerin artışı hiperproliferatif bozuklukların karakteristik bir özelliğidir.

Hem LI ve hemde KİE'de histolojik olarak epidermiste hiperkeratoz, granüler tabakada kalınlaşma, akantoz ve papillomatoz vardır. Lameller iktiyozda stratum korneum daha kalın akantoz, daha azdır^{7,22}.

Epidermolitik Hiperkeratoz (EHK)

Brocq'un Büllöz konjenital iktiyoziform eritoderması olarak da bilinen epidermolitik hiperkeratoz büller ve hiperkeratoz ile karakterize otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. EH, doğumla birlikte ortaya çıkan özellikle fleksural bölgelerde verrüsiform skuamalarla karakterize bir iktiyozis formudur. 200.000-300.000 doğumda bir görülür. Epidermisin diferensiyasyon katlarında ekspresyon alan keratin 1 ve keratin 10 yapısal proteinlerini kodlayan genlerde mutasyon vardır. Olguların hemen hemen yarısı sporadiktir ve bunlarda spontan mutasyonlar bildirilmiştir. EHK tanısal histopatolojik özelliklere sahiptir bu iktiyozlar arasında çok alışlagelmiş bir durum değildir. Klinik olarak farklılıklar varken aynı histolojik özellikleri paylaşırlar. Eğer spontan mutasyonlar postzigotik olursa somatik hücreler etkilendiğinden mozaik form EHK oluşur. Klinik olarak lezyonlar Blaschko hatları boyunca dağılım gösterir. Genellikle doğumla birlikte ortaya çıkar. Bebeklik döneminde EHK'de deri eritemli ve nemlidir, doğumdan bir hafta sonra deri yüzeyini geniş büller kaplar. Bu dönemde epidermolizis büllöze, toksik epidermal nekrolizis ve stafilokokal haşlanmış deri sendromu ile karışabilir. Büllerin varlığı oldukça karakteristiktir. Büller 0,5 cm.'den birkaç santimetreye kadar büyüklükte, yüzeysel, hassas, ağrılıdır. Rüptüre olduklarında yerlerini geniş erode alanlara bırakırlar. Beta hemolitik *streptococcus* ve *Staphylococcus aureus*'larla oluşan sekonder infeksiyonlar gelişebilir. Doğumu takiben birkaç ay içinde eritem ve yeni büllerin çıkışı azalır. Deri yüzeyi geniş, kalın, gri-kahverengi verrüköz skuamalarla kaplanır. Değişik derecelerde hiperkeratoz ve skuamalar görülür. Bu hiperkeratoz genellikle yaygın, bazen verrüköz olabilir. Özellikle fleksural bölge, eller, ayaklar ve bileklerde deri verrüköz olabilir. Hastalığın şiddetli formunda skuamalar ve hiperkeratozik alanlardaki bakteriyel kolonizasyon nedeniyle hastalar genellikle kötü kokarlar. Avuç içi ve ayak tabanları sıklıkla tutulur. Büllerin çıkışı zamanla azalsa da erişkin dönemde %20 oranında devam eder ve büller iyileştiğinde etrafı hiperkeratotik alanlarla çevrili normal görünüşlü deri tanı açısından değerlidir. Skalpte skuamalar olabilsen de kıllar, tırnaklar, dişler ve mukozalar normaldir. Ter bezlerinin bloke olması ile terleme azalır ve sığa dayanıksızlık vardır.

Vücut yüzeyinde tutulan alan, eritodermi ve büllerin varlığı, avuç içi-ayak tabanı tutulumu açısından hastalık kendi içinde oldukça heterojendir. Histopatolojik olarak EHK olarak kanıtlanmış oldukça geniş bir seride altı farklı klinik tip tanımlanmıştır.

Epidermal transit geçiş oranı lameller iktiyozdaki gibi artmıştır. Masif-kalınlaşmış ortokeratotik bir stratum korneum mevcuttur. Akantotik epidermis ve granüler tabakada kalınlaşma ve granüler tabaka ve spinozumun üst kısımlarındaki hücrelerde vakuolizasyon vardır^{22,27-29}.

Harlequin İktiyoz (Hİ)

Otozomal resesif geçişli, seyrek görülen ve yaşla bağdaşmayan ağır bir tablodur. Bebekler, kalın, zırh benzeri plaklarla kaplı bir şekilde doğarlar. Yer yer derin çatlaklar görülür. Kulaklar ve burun hipoplastiktir. Tabloya çok şiddetli ektropion, eklabium eşlik eder. Isı regülasyonunun olmaması, derinin zırh gibi olmasından dolayı solunum güçlüğü ve sıvı kaybı nedeni ile bebekler ya ölü doğarlar ya da kısa bir süre sonra ölürlür. Bazı olgular sistemik retinoik asit tedavisi ile yaşamlarını idame ettirebilirler. Yaşayan harlequin bebeklerde iktiyoz, şiddetli konjenital iktiyoziform eritodermaya benzer bir tablo şekline almaktadır^{1,4,5,9}.

Sendromik iktiyozlar

Nötral Lipid Depo Hastalığı (Chanarin-Dorfman sendromu=CD)

Trigliseridlerin multisistemik birikimi ile karakterize otozomal resesif lipid metabolizması bozukluğudur. Hastalık 3q21 kromozomunda ABHD5 (CGI-58) geninde mutasyon bulunmuştur.

Kliniği non-büllöz konjenital iktiyoziform eritodermiye (NBKİE) benzer. Bebekler kollodion zarla doğarlar ardından yaygın eritem ve iktiyoz izlenir. Deride değişik derecelerde eritem, beyaz-ince skuamalarla karakterize olup, lökositlerde lipid vakuelleri, miyopati, ataksi, katarakt ve sağırılık eşlik eden diğer bulgulardır. Alt ekstremiteler ve saçlı deride skuamalar geniş, kenarları kalkıktır. Periferik yaymada granüositlerde, monosit ve eozinofillerde çok sayıda lipid vakuelleri izlenmesi tanı koydurucudur.

Dokuda yaygın lipid birikimi çocukluk döneminde organ tutulumu ile kendini gösterir. Serum karaciğer enzimleri ve kas fosfokreatinkinaz seviyeleri yüksektir. Hepatomegali en sık rastlanan bulgudur, hepatositlerde fibrozis ve şiddetli yağ dejenerasyonu biyopsi ile ortaya konmalıdır. Hastalığın prognozu hepatik tutulumun derecesi ile ilgilidir. Ayrıca kalp, kas gibi diğer organ ve dokularda lipid birikimine bağlı komplikasyonlar görülebilir. Tedavi semptomatiktir. Bazı olgularda yağdan fakir diyet uygulaması yararlı bulunmuştur. Sistemik retinoidler iktiyozisin kontrolünde oldukça faydalıdır³⁰.

Netherton Sendromu

Otozomal resesif geçişli, iktiyozis, atopi ve kıl gövdesi deformiteleri ile karakterizedir. Epidermiste deskuamasyon süreci ile ilişkili epidermal homeostazın sağlanmasında önemli bir rol oynayan serin proteinaz inhibitörü (LEKTI) proteini kodlayan 5q32 kromozomunda bulunan SPINK5 gen mutasyonu bulunmuştur.

Doğumda veya ilk birkaç ayında ortaya çıkan yenidoğan döneminde mortalitesi yüksek olan bir sendromdur. Yenidoğan döneminde bebeklerin hemen hepsi konjenital iktiyoziform eritodermi ile doğarlar. Ancak kollodion bebek fenotipi yoktur. İlk deri belirtileri yaygın eritem ve kepeklenmedir. Daha sonra ise gövde ve ekstremitelerde yaygın, polisiklik, migratuar eritem, serpinjinöz plaklar şeklinde kendisini gösterir. Polisiklik ve eritemli lezyonların kenarları hiperkeratozik çift kenarlıdır (İktiyozis linearis sirkumfleksa). Yüz, skalp ve kaşlarda seboroik dermatit benzeri skuamalar vardır. Saç defektleri; 'bambu kamışı' kıllar da denilen trikoreksis invajinata

en belirgin saç defektidir. Kılın iç kök kılıfındaki keratinizasyon defekti sonucu oluşur. Ayrıca torsiyonlar, trikoreksis nodoza ve helikal kıllar olabilir. Tipik saç bulguları geç ortaya çıkabilir bu nedenle bu bebeklerde saç incelemeleri aralıklı olarak tekrarlanmalıdır. Trikoreksis invajinata tanısı ışık mikroskopu ile kolayca konur. Atopi, astma veya IgE yüksekliği bu sendroma eşlik eder. Bu bebeklerde sıklıkla hayatın ilk yılında büyüme geriliği, hipernetremi, hipotermi, sık tekrarlayan infeksiyonlar ve sepsis görülebilir. Bu dönemde mortalite oldukça yüksektir^{31,32}.

Refsum Hastalığı (Heredopatika Ataktika Polinöritformis)

Refsum hastalığı nadir, otozomal resesif kalıtılan iktiyoz, retinitis pigmentoza, gece körlüğü, katarakt, progresif periferik nöropati, serebellar ataksi, sensorinöral sağırılık, aritmi ve kalp blokları, simetrik ilerleyici kas güçsüzlüğü, düşük ayak, iskelet anomalileri ile karakterizedir. Skuamlar iktiyozis vulgaristeki gibi hafif ince yaygındır. Bazen Lameller iktiyoz benzeri daha büyük kepekler, palmoplantar çizgilerde belirginleşme olabilir. Fitanik asit oksidasyonundaki bozukluk sonucu fitanik asit epidermal lipidlerde normal yağ asitlerinin yerini alır, serumda ve diğer dokularda fitanik asit birikir. Peroksizomal enzim olan phytanoyl-CoA hidroksilazı kodlayan PHAX geninde veya PEX7 genindeki mutasyonlar patogeneze rol oynar. Erken dönemde kalıcı ve önemli bozukluklar gelişmeden diette fitanik asit içeren besinlerin sınırlandırılması ile tablo düzelebilmektedir. Ayrıca diğer disiplinlerle birlikte hareket edilmesi gerekir^{1,4,9}.

Sjögren - Larsson Sendromu

Nadir, otozomal resesif yaygın iktiyozis ve eritrodermi ile birlikte mental retardasyon, spastik di-tetrapleji, konuşma bozukluğu, epilepsi, perifoveal beyaz noktalar, beyinde beyaz cevher hastalığı ile karakterize bir sendromdur. İktiyoz doğumda vardır, erken bebeklik döneminde değişik derecede eritrodermi ile yer yer ince, yer yer geniş lameller skuamlar, palmoplantar hiperkeratoz ve kaşıntı vardır. Geç bebeklikte ise eritemsiz, fleksural bölgeler, boyun ve karın alt kısmında belirgin olmak üzere ince veya zırh benzeri koyu-renkli skuamlar ve likenifikasyon mevcuttur. Yüzde skuam yoktur. Saçlar ve tırnaklar normaldir. Nörolojik bulgular ilk bir yıl içinde ortaya çıkar. Mental retardasyon ve epilepsi eşlik edebilir. Diğer bulgular ise; diş minesini bozuklukları ile birlikte hipoplazi, iskelet anomalileri, makulada atipik retinal pigment dejenerasyonudur. Nedeni bilinmemekle birlikte uzun zincirli yağ asidi metabolizması bozukluğu olduğu düşünülmektedir. "Fatty aldehyd dehidrogenaz (FALDH) orta ve uzun zincirli aldehydlerin yağ asitlerine oksidasyonunu katalize eden bir enzimdir. SLS bu enzimi kodlayan ALDH3A2 gen mutasyonu sonucu olur. Tedavisinde diyetle orta-zincirli yağ asit desteği çok fayda sağlamaz. Nemlendirici, topikal keratolitikler ve retinoid kullanılabilir. Prenatal tanı 23. haftada keratinositlerde kültüre fibroblast ve lökositlerde fatty aldehyd hidrogenaz aktivitesi tayini ile konur. Diğer disiplinlerle birlikte hareket edilmesi gerekir^{1-5,9}.

Condradi-Hünnerman-Happle Sendromu

Nadir, X- bağılı dominant geçiş gösteren bu sendrom erkeklerde ölümcüldür. 3β- hidroksisteroid-izomeraz (emopamil bağlayan protein) enzim mutasyonu sonucu sterol metabolizmasındaki bozukluk sonucu ortaya çıkar. gelişir. CHH deri ile birlikte kemikler ve gözü de tutan multisistem hastalığıdır. Genellikle hastaların çoğunda yaygın-şiddetli eritem vardır ve özellikle sırtta belirgin kalın yapışık skuamlar lineer veya girdap benzeri dağılım gösterir. Blaschko çizgilerini izler. Eritrodermi genellikle yaşamın ilk birkaç ayında yerini folliküler atrofoderma ve hipo ya da hiperpigmentasyonlara bırakır. Saçlı deride skarlı alopesi vardır. Kollar ve bacaklardaki iktiyozis yaşam boyu kalır. Düz burun kökü,

"frontal bossing", kısa boyun ve asimetric yüz görünümüleri vardır. Enkondral kemik gelişim bölgesinde yaşamın ilk yılında noktasal kalsifikasyonlar nedeni ile uzun kemiklerin kısa kalması sonucu bir asimetri ortaya çıkar. İleri yaşlarda boy kısalığı ve bacaklarda asimetric kısalık, bazen çok ciddi kifoskolyoz, yüzde displazi, konjenital kalça çıkıkları olabilir. Diğer bir tipik bulgu ise tek taraflı konjenital katarakttır. Daha nadir olarak konjenital kalp hastalığı, işitme kaybı, santral sinir sistemi malformasyonları olabilir^{1-5,7-9}.

Trikotiyodistrofi (Tay Sendromu (P) IBIDS)

PBIDS: Photosensitivity, Ichthyosis, Brittle hair, Infertility, Developmental delay, Short stature

Bebekler nadiren kollodion zar ile doğarlar. Yenidoğan döneminde eritroderma vardır. Daha sonra eritem olmaksızın yaygın skuamlar görülür. Bu sendromun en belirgin özelliği sülfür eksikliği gösteren zayıf, kırılabilir saçlar mevcuttur. Saçlı deride seyrek, kırık, kuru, kısa saçlar, ışık mikroskopisinde transvers kırıklar (trikoşizis) şeklinde görülürler. Polarize mikroskopi altında saçlar açık-koyu bandlar şeklinde (tiger tail= kaplan kuyruğu) görülür. Saçlar gibi tırnaklar da kırılmalıdır. Fotosensitivite, kısa boy, kriptomizim, nadiren progeria benzeri yüz görünümüyle sonuçlanan yağ dokusu kaybı olabilir. El ve ayaklar sert, balmumu renginde, iskemi nedeniyle uçlar gelişmez ve pençe eli görünümü oluşur. Derinin vücudu zırh gibi kaplaması nedeniyle solunum güçlüğü, emme ve yutma sorunları sonucu bebekler ya ölü doğarlar yada doğumdan kısa bir süre sonra ölürlere^{1-5,33}.

İktiyozla İlişkili Diğer Sendromlar

Rud Sendromu

Resesif geçişli, iktiyoz, epilepsi, cücelik, mental retardasyon ve hipogonadizm ile karakterize nadir bir hastalıktır. Deri bulguları hafif, yaygın ince skuamasyondan yılan derisine benzer şiddette iktiyozu kadar değişik derecededir ve ekstremitelerin ekstensör yüzlerini tutar. Ayrıca el ve ayaklarda yapısal defektler, dişlerin yokluğu ya da hipoplazisi, sinir defektleri ve değişik derecede oftalmolojik bozukluklar görülebilir.

KiD Sendromu

KiD sendromu keratit, konjenital iktiyozis, sağırılık ile giden nadir, otozomal dominant bir bozukluktur. Bu hastalık yapısal proteinler olan konneksin-26 mutasyonu söz konusudur. Doğumda genellikle hafif eritem vardır daha sonra yaşamın ilk aylarında deri tedrici olarak kösele gibi kalınlaşır. Hastaların çoğunda yüzde ve ekstremitelerde keskin, polisiklik sınırları olan eritematöz, hiperkeratotik, folliküler keratoz, verrüköz plaklar oluşur. Palmoplantar keratoderma kösele gibi veya verrüköz olabilir. Alopesi doğuştan olabilir veya seyrek mat saçlar olup daha sonra total alopesi olabilir. Konjenital sensorinöral duyma kaybı, körlükle sonuçlanabilen progresif keratit ve korneal neovaskülarizasyon, tekrarlayan mukokütanöz viral, bakteriyel ve fungal özellikle de kandida infeksiyonları vardır. Ayrıca artmış skuamöz hücreli kanser riski, tırnaklarda distrofi ve terleme azlığı olabilir.

CHILD Sendromu (Congenital Hemidysplasia Ichthyosiform Erythroderma Limb Defects)

X'e bağılı dominant geçiş gösterir, erkeklerde ölümcüldür. Bozulmuş kolesterol biosentezi ile karakterize lipid metabolizması hastalığıdır. Doğumdan itibaren tek taraflı orta hatta keskin sınırı olan eritemli sarı-mumsu yapışkan skuamli inflamatuvar nevus, aynı tarafta hipoplazik ya da eksik ekstremiteler, iskelet anomalileri ve böbrek, akciğer, kalp, beyin

gibi organ defektleri mevcuttur. Bu hiperkeratotik plaklar hayatın daha sonraki dönemlerinde kısmen azalır, ancak genellikle vücut kıvrımlarına yerleşmeye meyillidir (Ptychotropism). Tutulan bölgede lineer alopesi ve tırnak distrofisi görülebilir.

IFAP Sendromu (Ichthyosis Follicularis, Atrichia, Photophobia)

Foliküler keratoz gösteren bir iktiyoz, kıl yokluğu ve fotofobi ile karakterizedir. X'e bağlı resesif geçiş gösterir. Erkeklerde hastalık tüm bulgularını gösterir. Doğuştan kaş ve kirpikler yoktur. Yaygın filiform folliküler hiperkeratoz karakteristiktir, bazen hafif eritemli zemin üzerinde skuamalar görülebilir.

Eritrokeratoderma Variabilis

Eritrokeratoderma variabilis (EKV), otozomal dominant geçişlidir. Lezyonlar iki farklı tiptir. İlki şekilleri ve boyutları günleri-haftaları içeren periodlarda değişebilen biçimsiz, figüre şekiller oluşturan keskin kenarlı, eritemli, ince skuamalı, yamalar tarzındadır. Eritemli alanlarda kaşınıtı ve yanma olabilir. İkincisi ise genellikle eritem üzerinde kalın sarımsı-kahverengi skuamalı hiperkeratotik plaklarla karakterizedir. Lezyonlar simetrik olarak ekstremiteler, gövde ve kalçalarda yerleşir. Sağlı deri, yüz ve fleksuralar tutulmaz. Etkilenen ailelerin %50'sinde palmoplantar keratoderma vardır. EKV'de 1p35.1 kromozomu üzerinde konneksin 31'i kodlayan GJB3 ve konneksin 30,3'ü kodlayan GJB4 gen mutasyonları saptanır. Progresif simetrik eritrokeratodermi'de ise doğumdan hemen sonra başlayan ekstremiteler, gluteal bölge ve yüzde simetrik yerleşen sınırlı, eritemli hiperkeratotik plaklarla karakterizedir. Palmoplantar keratoderma eşlik edebilir. Hayatın ilk bir-iki yılından sonra stabilize olur, bazen pübertede kısmen gerilebilir¹⁻⁹.

Tedavi

İktiyozların primer formları ve iktiyoziform bozukluklarda tedavi semptomatiktir. Topikal keratolitikler, sistemik ve topikal retinoidler başlıca tedavilerdir. Her tip kuru ciltte olduğu gibi tedavide ana amaç su kaybının önlenmesi, derinin nemlendirilmesi, stratum korneumun yumuşaklığının sağlanmasıdır. Nemli iklimlerde bazı iktiyoz tipleri iyileşme gösterir. İktiyozis vulgaris ve resesif X'e bağlı iktiyoz keratolitik ve nemlendiriciler oldukça etkilidir. Ancak lameller iktiyozda daha potent keratolitikler kullanılmalıdır. Yağ içeren sabunlarla yapılan banyolar ve sonrasında ıslak deriye nemlendirici kullanılması tüm iktiyozlarda derinin hidrasyonunu sağlamakta oldukça yararlıdır. Alfahidroksiasitler (laktik ve glikolik asit) artmış deskumasyonu azaltır, hidrasyonu artırır. %10-20 konsantrasyonlarda ürenin stratum korneum üzerinde yumuşatma ve nemlendirme etkisi kuruluşun ve kaşınıtının kontrol edilmesinde çok etkilidir. Salisilik asit, propilen glikol keratolitik amaçla kullanılırlar. Skuamaların çok kalın olduğu el ve ayaklarda oklüzyon altında kullanılabilirler. Tazaroten gibi topikal retinoidler ve vitamin D analogları özellikle lameller iktiyozlu çocuklarda etkilidir. Bunların dışında Netherton sendromunda takrolimus, lameller iktiyozda ise kolesterol içeren kremler etkili bulunmuştur.

Lameller iktiyoz, konjenital iktiyoziform eritroderma gibi iktiyozlu hastalarda Asitretin ve İsoetretinoin çok dramatik bir düzelme sağlarlar. Hastalığı kontrol altına alabilecek en düşük doz bulunmalıdır. İktiyozun şiddetine göre doz 0,3-1mg/kg şeklinde olmalıdır. Bazı formlarında 0,5-1mg/kg dozlarda kullanmak gerekebilir. Ancak retinoidlerin yan etkileri (kemik gelişimi üzerine) kullanımlarını sınırlar.

Bazı iktiyozlu hastaların özellikle dermatofit infeksiyonları ve stafilokokkal follikülit olmak üzere deri infeksiyonlarına yatkınlıkları

vardır. Skuamaların üst üste birikimi bakteri kolonizasyonunu artırarak kötü kokuya neden olur. Bu tip iktiyozlu kişilerin antibakteriyel sabunlar kullanarak sık banyo yapmaları önerilir. Bazı iktiyoz formlarında beslenme ön plana çıkmaktadır. Örneğin: Chanarin-Dorfmanda yağdan, Refsumda ise fitanik asitten fakir diyet verilmelidir. Ayrıca skuamalarla protein kaybedildiğinden gelişme geriliğinde olabilir. Bu nedenle proteinden zengin diyet gerekebilir^{4,9,34}.

Kaynaklar

1. Paller AS, Mancini AJ: Hereditary Disorder of Cornification. Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. 4th ed. China: Elsevier Saunders; 2011. p. 92-107.
2. Akiyama M, Shimizu H: An update on molecular aspects of the non-syndromic ichthyoses. Exp Dermatol 2008;17:373-82.
3. Arin MJ: The molecular basis of human keratin disorders. Hum Genet 2009;125:355-73.
4. Richard G, Rimpfeil F: Ichthyosis, erythrokeratodermas and related disorders. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al eds. Dermatology. 2 nd ed. İspanya: Mosby; 2008. p. 743-776.
5. Schmuth M, Gruber R, Elias PM, Williams ML: Ichthyoses update: towards a function driven model of pathogenesis of the disorder of cornification and the role of corneocyte proteins in these disorders. Adv Dermatol 2007;23:231-56.
6. Williams ML, Elias PM: Ichthyoses: genetic heterogeneity, genodermatoses, and genetic counseling. Arch Dermatol 1986;12:529-31.
7. DiGiovanna JJ, Robinson-Boston L: Ichthyosis: etiology, diagnosis, and management. Am J Clin Dermatol 2003;4:81-95.
8. Oji V, Tadini G, Akiyama M, et al: Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: Results of the First Ichthyoses Consensus Conference in Soreze 2009. J Am Acad Dermatol 2010;63:607-41.
9. Richard G, Moss C, Traupe H, et al: Ichthyosis and Disorder of Keratinization. Pediatric Dermatology. Eds. Schachner LA, Hansen RC. 3th ed. Edinburgh, Mosby, 2003;385-445.
10. DiGiovanna JJ: Ichthyosiform dermatoses: so many discoveries, so little progress. J Am Acad Dermatol 2004;51(Suppl):S31-4.
11. Williams ML, Elias PM: Genetically transmitted, generalized disorders of cornification: the ichthyosis. Dermatol Clin 1987;5:155-78.
12. Sheth N, Greenblatt D, McGrath JA: New KRT10 gene mutation underlying the annular variant of bullous congenital ichthyosiform erythroderma with clinical worsening during pregnancy. Br J Dermatol 2007;157:602-4.
13. Tsubota A, Akiyama M, Kanitakis J, et al: Mild recessive bullous congenital ichthyosiform erythroderma due to a previously unidentified homozygous keratin 10 nonsense mutation. J Invest Dermatol 2008;128:1648-52.
14. Müller FB, Huber M, Kinaciyan T, et al: A human keratin 10 knockout causes recessive epidermolytic hyperkeratosis. Hum Mol Genet 2006;15:1133-41.
15. Choate KA, Lu Y, Zhou J, et al: Mitotic recombination in patients with ichthyosis causes reversion of dominant mutations in KRT10. Science 2010;330:94-7.
16. Kanerva L, Karvonen J, Oikarinen A, et al: Ichthyosis hystrix (Curth-Macklin). Light and electron microscopic studies performed before and after etretinate treatment. Arch Dermatol 1984;120:1218-23.
17. Richardson ES, Lee JB, Hyde PH, Richard G: A novel mutation and large size polymorphism affecting the V2 domain of keratin 1 in an African-American family with severe, diffuse palmoplantar keratoderma of the ichthyosis hystrix Curth-Macklin type. J Invest Dermatol 2006;126:79-84.
18. Sprecher E, Ishida-Yamamoto A, Becker OM, et al: Evidence for novel functions of the keratin tail emerging from a mutation causing ichthyosis hystrix. J Invest Dermatol 2001;116:511-9.
19. Akiyama M, Tsuji-Abe Y, Yanagihara M, et al: Ichthyosis bullosa of Siemens: its correct diagnosis facilitated by molecular genetic testing. Br J Dermatol 2005;152:1353-6.
20. Tsubota A, Akiyama M, Sakai K, et al: Congenital ichthyosiform erythroderma mimicking ichthyosis bullosa of Siemens. Br J Dermatol 2008;158:191-4.
21. McLean WH, Morley SM, Lane EB, et al: Ichthyosis bullosa of Siemens-A disease involving keratin 2e. J Invest Dermatol 1994;103:277-81.
22. Fischer J: Autosomal recessive congenital ichthyosis. J Invest Dermatol 2009;129:1319-21.
23. Williams ML, Elias PM: Heterogeneity of autosomal recessive ichthyosis: Clinical and biochemical differentiation of lameller ichthyosis and non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma. Arch Dermatol 1985;121:477-88.

24. Jobard F, Lefevre C, Karaduman A, et al: Lipoxigenase-3 (ALOXE3) and 12(R)-lipoxigenase (ALOX12B) are mutated in nobullous congenital ichthyosiform erythroderma (NCIE) linked to chromosome 17p13.1. *Hum Mol Genet* 2002;11:107-13.
25. Lefevre C, Bouadjar B, Karaduman A, et al: Mutations in ichthyin a new gene on chromosome 5q33 in a new form of autosomal recessive congenital ichthyosis. *Hum Mol Genet* 2004;13:2473-82.
26. Lefevre C, Audebert S, Jobard F, et al. Mutations in the transporter ABCA12 are associated with lamellar ichthyosis type 2. *Hum Mol Genet* 2003;12:2369-78.
27. DiGiovanna JJ, Bale SJ: Clinical heterogeneity in epidermolytic hyperkeratosis. *Arch Dermatol* 1994;130:1026-35.
28. Chassaing N, Kanitakis J, Sportich S, et al: Generalized epidermolytic hyperkeratosis in two unrelated children from parents with localized linear form, and prenatal diagnosis. *J Invest Dermatol* 2006;126:2715-7.
29. Ross R, DiGiovanna JJ, Capaldi L, et al: Histopathologic characterization of epidermolytic hyperkeratosis: a systematic review of histology from the National Registry for Ichthyosis and Related Skin Disorders. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:86-90.
30. Lefevre C, Jobard F, Caux F, et al: Mutations in CGI-58, the gene encoding a new protein of the esterase/lipase/thioesterase subfamily, in Chanarin-Dorfman syndrome. *Am J Hum Genet* 2001;69:1002-12.
31. Judge MR, Morgan G Harper JI: Clinical and immunological study of Netherton's syndrome. *Br J Dermatol* 1994;131:615-21.
32. Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, et al: Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat Genet* 2000;25:141-2.
33. Itin PH, Sarasin A, Pittelkow MR: Trichothiodystrophy: update on the sulfur-deficient brittle hair syndromes. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:891-920.
34. Williams ML, Elias PM: Enlightened therapy of the disorders of cornification. *Clin Dermatol* 2003;21:269-73.