

Nadir Görülen Kalıtsal Epitel Doku Hastalıkları 8

Filiz Demir¹

Özet

Epitel doku, vücudun iç ve dış yüzeylerini örten, salgı bezlerini oluşturan ve dış ortamlarla organizma arasında bariyer görevi gören bir dokudur. Bu dokunun yapısal bütünlüğünü sağlayan proteinlerdeki (keratin, kollajen, laminin gibi) genetik mutasyonlar, dokunun aşırı kırılğan hale gelmesine neden olur. Epitel dokunun organizmada çok yaygın bulunması nedeniyle özellikle kalıtsal hastalıklarda pek çok organ aynı anda etkilenebilmektedir. Bu bölümde nadir görülen kalıtsal epitel doku hastalıkları içerisinde en yaygın görülenlerden bazılarından bahsedilmiştir. Ancak bu hastalıklar dışında başka kalıtsal epitel doku hastalıkları da olduğu unutulmamalıdır. Halk arasında “Kelebek Hastalığı” olarak bilinen Epidermolizis Büllöza (EB), epitel doku hastalıklarının en bilinen ve en ağır seyreden gruplarından biridir. EB, etkilenen dokuların mekanik kırılğanlığıyla karakterize ve şu anda tedavisi olmayan genetik kökenli nadir bir kalıtsal hastalık grubudur. Cilt ve mukoza zarları o kadar hassastır ki, en ufak bir sürtünme veya dokunma ciltte şiddetli su toplamalarına ve açık yaralara yol açar. İhtiyozis (Balık Pulu Hastalığı), epitel hücrelerinin normal dökülme sürecinin bozulması ve aşırı keratin birikimi ile karakterizedir. Cilt aşırı kuru, sert ve balık pulu görünümündedir. Darier hastalığı (Keratososis Follicularis), kalsiyum pompalarını kodlayan ATP2A2 genindeki mutasyon sonucu oluşur. Hücrelerin birbirine yapışmasını sağlayan “desmozom” yapıları bozulur. Bu durum, özellikle göğüs, sırt ve alın gibi bölgelerde kötü kokulu, siğil benzeri sert kabartılarla kendini gösterir. Pachyonychia congenita; keratin üretimini etkileyen nadir bir mutasyondur. En belirgin özelliği tırnakların aşırı kalınlaşmasıdır. Ayrıca avuç içlerinde ve ayak tabanlarında yürümeyi imkansız hale getirebilen çok ağrılı nasır benzeri keratozlar gelişir. Ektodermal displazi; sadece deri epiteli değil; saç, tırnak, diş ve ter bezleri gibi ektoderm kökenli tüm yapıların gelişimini etkileyen bir grup hastalıktır. Ter bezlerinin yokluğu nedeniyle bu bireylerde hipertermi riski en büyük hayati tehlikedir.

1 Dr. Öğr. Üyesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, demir.filiz@gmail.com, filiz.demir@gop.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-2337-9888.

1. Epitel Doku

1.1. Epitel Dokunun Histolojik Yapısı

Epitel doku, vücudun iç ve dış yüzeylerini örten, salgı bezlerini oluşturan ve dış ortamla organizma arasında bariyer görevi gören, hücrelerin çok sıkı dizildiği ve hücreler arası maddesi (matriksi) yok denecek kadar az olan temel bir doku tipidir [1, 2].

Epitel dokusu; embriyonun tüm tabakalarından oluşur. **Ektodermden**; deri epidermisi ve kornea epiteli ektodermden gelişir. Dış epitelin içe çökmesiyle (invaginasyonla) ve çoğalmasıyla (proliferasyonla) deri bezleri olan ter bezi, yağ bezi ve meme bezleri de ektodermden gelişir. **Endodermden**; sindirim kanalı epiteli, karaciğer, pankreas, mide bezleri, bağırsak bezleri, endokrin ve ekzokrin bezler endodermden gelişir. **Mezodermden**; böbrek, erkek ve dişi üreme kanallarının örtüsü, periton boşluğu ve seröz boşlukların örtüsü, kan ve lenf damar örtüleri gelişir. Bu nedenle kan ve lenf damarlarının örtüsüne **endotelyum**, seröz boşlukların örtülerine ise **mezotelyum** denir [1, 2].

Epitel doku; emme (absorbsiyon), salgılama (sekresyon), taşıma (transport), boşaltım (ekskresyon), koruma, kasılma ve duyu alımı gibi görevleri yerine getirir [1, 2].

Epitel dokunun genel özellikleri şunlardır;

- **Hücresellik:** Hücreler birbirine çok yakındır. Hücreler arası boşluk minimum düzeydedir.
- **Vasküler Yapı:** Epitel dokuda kan damarları bulunmaz. Hücrelerin beslenmesi ve oksijen ihtiyacı, altındaki bağ dokudan difüzyon yoluyla karşılanır.
- **Bazal Lamina (Zar):** Epitel hücreleri, altlarındaki bağ dokuya bazal membran (taban zarı) adı verilen özel bir hücresel olmayan yapı ile tutunur.
- **Polarite:** Hücrelerin dış ortama veya lümeneye bakan bir apikal (serbest) yüzü, yan hücrelere bakan lateral yüzü ve bazal membrana oturan bazal yüzü vardır.
- **Yüksek Rejenerasyon:** Sürekli aşınma ve sürtünmeye maruz kaldığı için mitotik aktivitesi ve yenilenme kapasitesi çok yüksektir [1, 2].

Epitel hücrelerinin bütünlüğünü korumak ve geçirgenliği denetlemek için lateral yüzeylerinde gelişmiş hücre bağlantı kompleksleri bulunur. Bunlar;

Zonula Occludens (Sıkı Bağlantı): Apikal yüze en yakın bağlantıdır. Hücreler arası sızıntıyı önleyen bir bariyer oluşturur.

Zonula Adherens (Kemer Desmozom): Aktin mikrofilamentleri aracılığıyla hücreleri birbirine mekanik olarak bağlar.

Macula Adherens (Desmozom): Ara filamentler (keratin) yardımıyla hücreler arasında çok güçlü bir mekanik tutunma sağlar.

Nekus (Gap Junction / Geçitli Bağlantı): Hücreler arası iyon ve küçük molekül geçişine izin veren haberleşme köprüleridir.

Hemidesmozom: Hücrenin bazal yüzünü bazal laminaya bağlayan mikroskobik yapılarıdır [2, 3].

Ayrıca hücrelerin apikal yüzeyinde de bazı modifikasyonlar bulunur. Bunlar;

Mikrovillus: İnce bağırsak gibi emilim (absorbsiyon) yüzeyini artırmak için yüzey katlanmalarıdır.

Silya (Siller): Solunum yollarında mukusu ve yabancı maddeleri hareket ettirmek için ritmik dalgalanan uzantılardır.

Stereosilya: Epididimis ve iç kulakta bulunan, aslında uzun mikrovillus yapısında olan hareketsiz uzantılardır [2, 3].

Epitel hücrelerinin bazal kısımlarının hemen altını döşeyerek epiteli altındaki bağ dokusundan ayıran, diiz kas, iskelet kası, kalp kası, sinir hücreleri ve yağ hücrelerinin etrafını kaplayan, çeşitli fibrillerden ve ara maddeden oluşan ince tabakaya **bazal lamina** denir. Bazal lamina ilişkili olduğu hücre tarafından sentezlenir. Bazal lamina iki bölgeden oluşur. Daha az yoğunlukta ve hücre zarına yakın olan bölgeye **lamina rara (lamina lucida)**, fazla yoğun oluan ve bağ dokuya yakın olan kısmına **lamina densa** denir. Her iki bölgede de tip IV kollajen, laminin, fibronektin, entaktin, perlekan, tenaskin ve proteoglikan vardır. Bazal laminanın proteoglikanları, glikozaminoglikan içeriği bakımından dokudan dokuya değişiklik gösterir. Epitelyum dokunun proteoglikanları heparin sülfatça çok zengindir. Böylece hücrelerin tutunmasında ve seçici filtre görevi yapmasında etkilidir. Bazal laminanın en önemli işlevlerinden birisi fiziksel destek sağlamak ve ultrafiltrasyondur. Örneğin glomerulusta bu işlev kanın süzülmesinde önemlidir. Bunun yanı sıra hücre zarını uyararak katman oluşturan hücrelerin farklılaşmasını da sağlar [2, 3].

Epitel doku işlevine göre 4 gruba ayrılır;

- Örtü epiteli
- Bez epiteli (Salgı epiteli)

- Duyu epiteli (Nöroepitel)
- Kası epiteli (Miyoeptel) [1, 3].

Örtü epiteli; vücudun dış ve iç boşlukları ile doku ve organları döşeyen epitel türüdür. Örtü epiteli doku ve organları mekanik, fiziksel ve kimyasal etkenlere karşı korur. Örtü epiteli sınıflandırılırken dokuyu oluşturan hücrelerin şekli, hücrelerin tabaka sayısı ve serbest yüzeylerindeki oluşumlar (mikrovillus, sil) dikkate alınır [3]. Örtü epitelinin sınıflandırması, işlevi ve bulunduğu organlar Tablo 1'de verilmiştir.

Bez (Salgı) epiteli, salgı yapma özelliğinde uzmanlaşmış epitel hücreleridir. Salgılarını boşalttıkları yere göre ikiye ayrılırlar: **Ekzokrin Bezler (Dış Salgı Bezleri)**: Salgılarını bir kanal aracılığıyla bir vücut yüzeyine veya lümene bırakırlar (Örn: Tükürük bezleri, Ter bezleri, Mide bezleri). **Endokrin Bezler (İç Salgı Bezleri)**: Kanalları yoktur. Ürettikleri salgıları (Hormon) doğrudan kan dolaşımına verirler (Örn: Hipofiz, Tiroit, Böbrek üstü bezleri) [1, 3].

Miyoeptel (Miyoeptelyal hücreler), yapısal ve fonksiyonel olarak düz kas hücrelerine benzeyen ancak embriyolojik olarak epitel kökenli olan özelleşmiş hücrelerdir. Salgı üreten ekzokrin bezlerin etrafını bir ağ gibi sararak kasılma işlevi görürler ve bu yüzden histolojide “sepet hücreleri” (basket cells) olarak da adlandırılırlar [1, 3].

Nöroepitel hücreler çevrelerindeki değişiklikleri algılayıp sinir sistemine bilgi vermek için özelleşmiş epitel çeşididir. Koku, tat, görme, işitme, sıcaklık, ağrı ve basınç duyularının alınmasını sağlayan duyu hücrelerini içerir. Bu hücrelerin bulunduğu epitel duyu epiteli yada nöroepitel olarak adlandırılır [1, 3].

Tablo 1: Örtü epiteli çeşitleri, hücre şekli, işlevi ve organizmada bulunduğu yerler

Örtü epiteli çeşidi	Hücre şekli	İşlevi	Bulunduğu yer
Tek katlı yassı epitel	Yassı, ince pullar şeklinde	Filtrasyon, difüzyon, osmos ve gaz değişimi	Akciğer alveolleri, kılcak damar duvarları, endotel, mezotel
Tek katlı kübik epitel	Eni ve boyu eşit, küp şeklinde	Salgılama ve emilim	Yumurta kanalının yüzeyi, böbrek tübüllerinin örtüsü, tiroit folikülleri, çeşitli bezlerin kanalları
Tek katlı silindirik epitel	Boyu eninden uzun, dikine silindirikler	Koruma, salgılama ve emilim	Uterus ve sindirim kanallarının örtüsü
Yalancı çok katlı epitel	Bazal lamina üzerine tek sıralı uzanan, boyları farklı silindirik hücreler	Koruma, salgılama ve hücre hareketi	Solunum kanallarını ve üreme sisteminin bazı tüplerinin örtüsü
Çok katlı yassı epitel	En üst katmanda yassı hücreler	Koruma	Derinin dış örtüsü, ağız boşluğu, özefagus, vajina ve anal kanalın örtüsü
Çok katlı kübik epitel	En üst katmanda kübik hücreler	Koruma	Bazı ter ve tükürük bezlerinin boşaltım kanalları
Çok katlı silindirik epitel	En üst katmanda silindirik hücreler	Koruma	Fornix conjunctiva, erkek uretrasının bazı kısımları, farniks ve epiglottis
Değişici epitel	En üst katmandaki hücreler organ boşken poligonal veya kübik, organ dolu iken yassı	Yayılabirlik ve koruma	İdrar kesesi ve idrar kanallarının iç örtüsü

Epitel dokunun organizmada çok yaygın bulunması nedeniyle özellikle kalıtsal hastalıklarda pek çok organ aynı anda etkilenmekte, bazen bu hastalıklar hayatı tehdit eden boyutlara ulaşabilmekte, bazen yaşam kalitesini düşürmekte, daha hafif durumlarda ise geçici olarak tedavi mümkün olabilmektedir. Epitel dokudan oluşan organlar içerisinde deri vücudun en büyük organı olduğundan bu tip hastalıklar çoğunlukla deride kendini göstermekle birlikte çoklu organ bozukluklarına da yol açarlar. Bu bölümde nadir görülen kalıtsal epitel doku hastalıkları içerisinde en yaygın görülenlerden bazılarında (epidermolizis bullosa, ihtiyozis, Darier hastalığı, ektodermal displazi ve konjenital pakonişi) bahsedilmiştir. Ancak bu hastalıklar dışında başka kalıtsal epitel doku hastalıkları

da olduğu unutulmamalıdır. Bu bölümde anlatılacak hastalıkların daha iyi anlaşılabilmesi için öncelikle derinin histolojik yapısı hakkında bilgi verilmiştir.

1.2. İnsan Derisinin Histolojik Yapısı

Deri, vücudun en büyük organı olup, dış çevre ile organizma arasında koruyucu bir bariyer oluşturur. Histolojik olarak deri; dışta epitel kökenli epidermis, onun altında bağ doku yapısındaki dermis ve en altta yağ dokudan zengin hipodermis (subkutis) olmak üzere üç ana tabakadan oluşur [2, 3].

Epidermis (cildin en üst tabakası) büyük oranda keratinosit adı verilen hücrelerden meydana gelir. Bu hücreler, epiderminin en alt kısmında (bazal) bulunan kök hücrelerin bölünmesiyle oluşur. Oluşan keratinositler zamanla olgunlaşır ve yukarı doğru, cilt yüzeyine doğru ilerler. Bu yolculuk sırasında farklı aşamalardan geçerek şekil ve özellik değiştirirler ve böylece epiderminin farklı katmanlarını oluştururlar [4]. Bu süreçte keratinositlerde hücrelerin içyapısı yeniden düzenlenir, çevrelerine yağ (lipit) benzeri maddeler salgırlar ve birbirlerine daha sıkı bağlarla tutunurlar. Bu farklılaşma süreci sonunda, cildin en dış tabakası olan stratum corneum oluşur. Bu tabaka; seramidler, kolesterol ve yağ asitlerinden oluşan lipitlerin (yağların) bulunduğu bir dış ortam, protein açısından zengin hücreler (korneositler) ve bu hücreleri saran özel bir protein kılıftan oluşan katmanlı bir yapıya sahiptir. Başka bir deyişle, korneositler hem içten hem dıştan yağ ve protein yapılarıyla güçlendirilmiş bir “tuğla-duvar” sistemi gibi düzenlenir. Bu yapı, cildin koruyucu bariyerini oluşturur [5]. Sonuçta epidermiste 5 hücre tabakası oluşur. Bunlar aşağıdan yukarıya doğru sırasıyla;

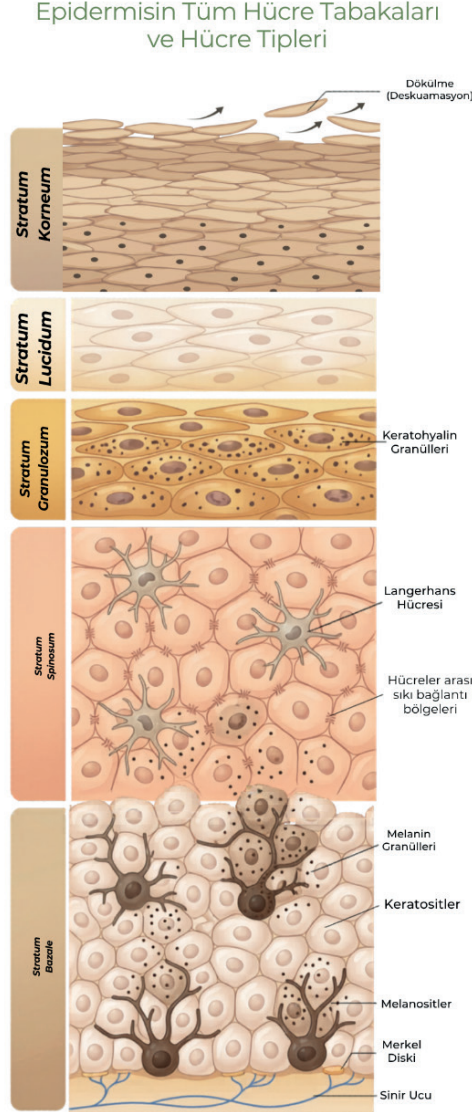
Stratum Basale (Germinativum): En alttaki tek sıralı, kübik veya prizmatik hücrelerden oluşan tabakadır. Mitotik aktivitesi (bölünme yeteneği) çok yüksektir; epiderminin sürekli yenilenmesini sağlayan kök hücreleri barındırır. Bazal membrana hemidesmozomlar ile tutunur.

Stratum Spinosum: Birkaç sıra hücre katmanından oluşur. Hücrelerin sitoplazmik uzantıları birbirine desmozomlar ile çok sıkı bağlanmıştır. Mikroskop altında hücreler “diken gibi” görüldüğü için bu adı almıştır.

Stratum Granulosum: 3-5 sıra yassılaştırmış hücreden oluşur. Sitoplazmalarında keratin oluşumuna katılan yoğun keratohyalin granülleri ve deriyi suya karşı geçirmez kılan lipid yapılı lameller granüller (Odland cisimcikleri) bulunur. Bu tabakada hücreler çekirdeklerini kaybetmeye başlar.

Stratum Lucidum: Sadece kalın deride (avuç içi/ayak tabanı) bulunur. Çekirdeksiz, cansız ve şeffaf görünümlü, asidofilik hücrelerden oluşan ince bir tabakadır. İçinde keratohyalinin dönüşmesiyle oluşan eleidin maddesi yer alır.

Stratum Corneum: Epiderminin en dış tabakasıdır. Tamamen cansız, çekirdeksiz, yassılaştırılmış ve içi sert keratin proteini ile dolmuş hücrelerden (korneosit) oluşur. En üstteki hücreler sürekli dökülerek (deskuamasyon) alt tabakalardan gelen yeni hücrelerle değiştirilir [6]. (Şekil 1).



Şekil 1: Epidermis histolojisi (Filiz Demir tarafından yapay zeka yardımıyla oluşturulmuştur)

Epidermisin en alt tabakası ile dermişin üst (papiller) tabakası arasında epidermisi dermise bağlayan ve hücre dışı matriks makromoleküllerinden oluşan bir bazal membran vardır [2, 3]. Epidermal bazal membran bölgesi, yalnızca hücresel yapışmanın iskeleti olarak işlev görmekle kalmaz, aynı zamanda hücre göçü için seçici geçirgen bir bariyer ve üstündeki epitel hücrelerinin farklılaşmasını, gelişimini ve ölümünü düzenleyebilen bir onarım ağı sağlar. Bazal membran bölgesi genel olarak lamina lucida (elektron mikroskobu altında elektron geçirgen olan) ve altındaki lamina densa (elektron mikroskobu altında elektron yoğun olan) olmak üzere iki bölgeden oluştuğu düşünülse de, bu bölgenin üç ana alt bölgesi EB'nin patofizyolojisi açısından merkezi öneme sahiptir [7]. Hücre içi sitoskelet ağının ara filamentleri üst yüzeyde, lamina lucida'nın üzerinde, keratinositlerin bazal plazma zarlarındaki hemidesmozom plakalarına bağlanır. Alt tarafta ise hemidesmozomlar, iplik benzeri sabitleme filamentleri aracılığıyla altta yatan lamina densa'ya bağlanır. Bunun altında, lamina densa ve üstündeki epidermis, lamina densa'nın alt yüzeyine bağlanan ilmekli sabitleme fibrilleri aracılığıyla sublamina densa bölgesine bağlanır ve sublamina papiller dermisin fibriler protein bileşenlerinin yapışmasını sağlar [8].

2. Epidermolizis Büllosa

Halk arasında “**Kelebek Hastalığı**” olarak bilinen bu durum, epitel doku hastalıklarının en bilinen ve en ağır seyreden gruplarından biridir.

Epidermolizis bülloza (EB), etkilenen dokuların mekanik kırılabilirliğiyle karakterize, nadir görülen ve şu anda tedavisi olmayan bir grup genetik kökenli kalıtsal hastalıktır [7-10]. Cilt ve mukoza zarları o kadar hassastır ki, en ufak bir sürtünme veya dokunma ciltte şiddetli su toplamalarına (bül) ve açık yaralara (ülser) yol açar [9, 11].

EB hastalığı, kişiden kişiye farklı şiddette görülebilir. Bazı hastalarda hafif seyrederken, en ağır durumlarda ciddi sakatlıklara hatta ölüme neden olabilir. Şiddetli vakalarda epitel dokusuyla kaplı herhangi bir organ etkilenebilir ve bunun sonucunda çoklu sistem tutulumuna, skarlaşmaya, agresif cilt kanseri riskine, önemli morbiditeye ve yaşam süresinin kısalmasına yol açabilir. Günümüzde EB için kesin bir tedavi yoktur. Uygulanan tedaviler, hastalığı tamamen ortadan kaldırmak yerine belirtileri hafifletmeye ve yaşam kalitesini artırmaya yöneliktir [8, 12].

2.1. Sınıflandırma

Genel olarak, EB hastaları, deride kabarcıkların oluştuğu ultrastrüktürel düzeye, kalıtım şekline ve klinik, elektron mikroskobisi, immünohistokimyasal

ve genotipik özelliklerin kombinasyonlarına göre sınıflandırılır ve alt sınıflara ayrılır. Genetik kökenli EB hastalıkları, EB uzmanları panelinin önerilerine dayanan 2008 tarihli tanı ve sınıflandırma konsensüs raporunda ayrıntılı olarak ele alınmıştır [12, 13].

En güncel sınıflandırmaya göre (Tablo 2), klasik EB türleri; cilt hassaslığının ikinci planda olduğu diğer genetik hastalıklardan ayrılmaktadır. Bu sınıflandırma, hastalığa neden olan protein bozukluklarını ve ciltteki kırılabilirlik ile kabarcık oluşumunun cildin hangi tabakasında gerçekleştiğini temel alır [7, 11].

Buna göre EB, dört ana tipe ayrılır. Bu tipler arasında en yaygın olanı **EB simpleks** olup, tüm vakaların yaklaşık %70'ini oluşturur [7, 13]. Epidermis içi kabarcık oluşumu, EB simpleksin en belirgin özelliğidir. EB simpleks hastaları, kabarcıkların epidermisin bazal (yani en alt) tabakasında mı yoksa suprabazal (üst) tabakasında mı oluştuğuna göre daha ayrıntılı alt gruplara ayrılır [11]. Çoğu zaman hastalık otozomal dominant şekilde kalıtılır (yani ebeveynlerden birinden geçmesi yeterlidir), ancak nadir durumlarda otozomal resesif (her iki ebeveyninden geçmesi gereken) formlar da görülebilir [7]. **Junctional EB**, kalıtsal olarak otozomal resesif şekilde aktarılır (yani hastalığın ortaya çıkması için genin her iki ebeveyninden de alınması gerekir). Bu tipte kabarcıklar, epidermis ile dermis arasındaki geçiş bölgesinde, “lamina lucida” adı verilen tabakada oluşur [11]. **Distrofik EB** ise alt tipine göre farklı kalıtım özellikleri gösterebilir; hem otozomal dominant hem de otozomal resesif olarak geçebilir. Bu tipte ciltteki kırılabilirlik, bazal membran bölgesinin daha alt kısmında, “lamina densa” tabakasının altında ortaya çıkar [11]. Son olarak, **Kindler EB** dördüncü ana hastalık grubudur ve otozomal resesif kalıtım gösterir. Bu tipte, deri bazal membran bölgesinde farklı seviyelerde yapısal ayrışmalar (hasarlar) görülebilir [7, 11, 14]. Kindler EB genellikle el ve ayak gibi uç bölgelerde kabarcık oluşumu, güneş ışığına karşı hassasiyet, deride incelme (atrofi) ve zamanla artan renk ve yapı değişiklikleriyle (poikiloderma) kendini gösterir [7, 14]. Hastalığın şiddeti, hem farklı EB tipleri arasında hem de aynı tipin alt grupları içinde değişiklik gösterebilir. Bu durum; ciltteki yaraların ne kadar yaygın olduğunu, cilt dışındaki komplikasyonların varlığını ve erken ölüm riskini belirler. Örneğin, şiddetli junctional EB genellikle doğumdan kısa bir süre sonra yaşam kaybıyla ilişkilidir. Buna karşılık, daha hafif bir form olan lokalize EB simpleks genellikle yaşam süresini etkilemez. İlk üç gruptaki mutasyonlar, suprabazal epidermisteki proteinleri etkileyerek yüzeysel kabarcık oluşumuna yol açar. PLOD3 genindeki anormallikler, lamina densa altında kabarcıkların oluşmasına ve distrofik EB benzeri bir fenotipe neden olabilir [7].

EB'nin temel mekanizması, dokular içindeki bütünlüğü ve yapışmayı etkileyen yapısal proteinlerde mekanik bozulmaya yol açan mutasyonlara

dayansa da, moleküler patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Gen dizileme teknolojisindeki gelişmeler, daha hızlı, daha ucuz ve daha kapsamlı bir tanı imkanı sunarak, genişletilmiş bir mutasyon veri tabanının oluşturulmasına, yeni genlerin tanımlanmasına ve nihayetinde kişiye özel tedavilere zemin hazırlamaktadır. Kesin moleküler tanı yöntemleri henüz tam olarak yaygın şekilde kullanılamasa da büyük önem taşır. Bu yöntemler, hastalığı daha iyi anlamamıza yardımcı olur, hastaların daha doğru şekilde sınıflandırılmasını ve hastalığın gidişatı (prognoz) hakkında öngörü yapılmasını sağlar. Ayrıca genetik danışmanlık verilmesine katkıda bulunur ve gelecekte geliştirilebilecek hedefe yönelik, kişiye özel tedaviler için önemli bir temel oluşturur [7].

Tablo 2: EB'nin sınıflandırılması

Alt tipi	Fenotipi	Kalıtım şekli	Etkilenen gen	Ortaya çıkan anormallik
EB simplex — intraepidermal				
EB simplex, lokalize	Doğumdan veya erken bebeklik döneminden itibaren avuç içi ve ayak tabanında oluşan kabarcıklar ve etkilenen bölgelerde sonradan gelişen keratoz.	Otozomal dominant	KRT5 veya KRT14	Anormal keratin sitoskeletal ağı ve bazal sitoliz
EB simplex, güçlü	Doğumda veya doğumdan kısa bir süre sonra ortaya çıkan yaygın kabarcıklanma; doğuştan gelen deri soyulmaları mevcut olabilir; yaşamın ilk yılında hayatı tehlike oluşturabilir; klasik olarak, gergin, kümelenmiş 'herpetiform' kabarcıklar minimal travma ile veya kendiliğinden ortaya çıkar; birleşmiş avuç içi ve ayak tabanı keratozunun gelişimi; turnak distrofisi yaygındır.	Otozomal dominant	KRT5 veya KRT14	Keratin tonofilamentlerinin kümelmesi ve buna bağlı bazal sitoliz ile birlikte anormal keratin sitoskeletal ağı.
EB simplex, orta	Genelleşmiş, ancak EB simpleksinden daha hafif kabarcıklanma gösteren, şiddetli	Otozomal dominant	KRT5 veya KRT14	Anormal keratin sitoskeletal ağı ve bazal sitoliz
Benekli pigmentasyonlu EB simpleks	Doğumdan itibaren orta şiddette kabarcıklanma; genellikle boyun, üst gövde ve ekstremite derisinde benekli veya ağsı maküleler pigmentasyon; noktasal keratoderma; turnak distrofisi gelişebilir.	Otozomal dominant	Çoğunlukla KRT5; daha az sıklıkla KRT14	Keratin filamentlerinin bozulması, bazal sitoliz ve bazal keratinositlerin peritükler sitoplazmasında yoğun şekilde paketlenmiş bileşik melanozomların ilave agregasyonu.
EB simplex, göçmen sirkinat	Doğumdan itibaren iltihaplı, göç eden, dairesel eritem zemininde kabarcıklar oluşur; bu eritem zamanla kaybolarak iltihap sonrası hiperpigmentasyona dönüşür; turnak distrofisi olasılığı vardır.	Otozomal dominant	KRT5	KRT5'te gecikmiş sonlanma kodonu, uzamış keratin 5 polipeptidini ve T hücre aracılı iltihaplanmaya yol açar.

EB simpleks, orta düzeyde kardiyomyopati ile birlikte	Doğumda uzuvlarda belirgin erozyonlar, pigmentasyon bozukluğu ve atrofik yanık benzeri izlerle iyileşme; keratoz, tirnak kalınlaşması ve onikogriyofoz olasılığı; nadiren yaygın alopesi bildirilmiştir; genç yetişkinlikte daha sonra dilate kardiyomyopati gelişir.	Otozomal dominant	KLHL24	Mutasyonlar, kısaltılmış, daha kararlı bir KLHL24 proteinine yol açar ve bunun sonucunda keratin 14'ün parçalanması artar.
EB simpleks, orta düzeyde PLEC mutasyonları ile	Otozomal dominant hastalık genellikle uç ve kavite bölgelerinde kabarcıklanma ile seyreden hafif bir hastalıktır; otozomal resesif hastalık ise orta düzeyde bir tablo sergiler.	Otozomal dominant veya otozomal resesif	PLEC	Anormallikler, keratin sitoskeletinin genelikle bağ olduğu iç plağın bozulması ve bunun sonucunda bazal sitoliz nedeniyle küçük hemidesmozomların oluşmasına yol açar.
EB simpleks, orta seviyede kas distrofisi ile birlikte	Genel kabarcıklanma, değişken başlangıçlı miyopati (kardiyomyopati olasılığı dahil); fokal plantar keratoderma ve tirnak distrofisi; mukoza tutulumu yaygındır; üst solunum yolu stenozu bildirilmiştir.	Otozomal resesif	PLEC	Komşu sarkomerleri ayıran Z diskleri içindeki çubuksuz plectin izoformu nedeniyle şekil bozukluğuna uğramış sarkomerler; desmin ara filamentleriyle anormal etkileşim.
EB simpleks, şiddetli pilor atrezisi ile birlikte	Pilor atrezisinde doğumda daha şiddetli, yaygın genel kabarcıklanma veya deri kaybı görülür; doğumdan sonraki birkaç ay içinde erken ölüm riski vardır.	Otozomal resesif	PLEC	Genellikle plectin bulunmaz.
EB simpleks, otozomal resesif, KRT5 veya KRT14	Genleşmiş kabarcıklanma, orta veya şiddetli; keratin 5 anormallikleri daha şiddetli bir fenotipe sahip olma eğilimindedir; keratin 5 yokluğu yaygın deri hastalığı ve erken ölümlle ilişkilidir; yaşla birlikte kabarcıklanmada iyileşme beklenmemektedir.	Otozomal resesif	KRT5 veya KRT14	Bazal keratinositler içinde keratin tonofilament demetlerinin yokluğu veya seyrekliği
EB simpleks, BP230 eksikliği ile lokalize veya orta seviyede	Erken başlangıçlı, nispeten hafif, genellikle ayak ve bacaklarda daha sık görülen kabarcıklı deri döküntüsü; plantar keratoderma	Otozomal resesif	DST	Hemidesmozomal iç plakların yokluğu; telafi edici keratin 14 ve plectin yukarı regülasyonu, hafif fenotipi açıklayabilir.

EB simpleks, ekzofilin 5 eksikliği ile lokalize veya orta seviyede	Genç olarak aralıklı kabarcıklanma ve cilt hassasiyeti; hafif benekli pigmentasyon görülebilir.	Orozomal resesif	EXPH5	Aktin ve tübülin ağları boyunca hücre içi vezikül taşınmasının bozulması; anormal keratin sitoskelet yapısı ile birlikte perinükleer veziküllerin artması; bazal keratinosit yapışmasının kaybı
EB simpleks, nefropati ile lokalize (CD151 eksikliği)	Erken dönemde, özellikle kaval kemiği önünde kabarcıklar oluşur; poikiloderma görülebilir; erken dönemde saç dökülmesi yaşanabilir; deri dışı tutulum özofagusta ağrı yapışıklık ve nefropati şeklinde kendini gösterir.	Orozomal resesif	CD151	Anormallikler hücre içinde bozulmalara ve bazal keratinositler arasındaki hücreler arası yapışmanın kaybına yol açar.
Junctional EB — <i>intra lamina lucida</i>				
Junctional EB, güçlü	Doğumda kabarcıklar hafif olabilir ve tırnak çevresi, kalça ve dirsek bölgeleriyle sınırlı kalabilir; özellikle yüz ve ağız çevresinde ve tırnak çevresinde aşırı granülasyon gelişir ve şişkin tırnak kıvrımları oluşur; saç dökülmesi yaygındır; dış minesinde kusurlar olağandır; kısıklı sesli ağlama sıklıkla görülen bir özelliktir; genellikle yaşamın ilk 2 yılında ölümcül olur.	Orozomal resesif	LAMA3, LAMB3 ve LAMC2	Laminin 332 genellikle bulunmaz; küçük hemidesmozomlar; anormal veya eksik subbazal yoğun plakalar; ankring filamentlerinde azalma.
Junctional EB, orta seviyede	Yukarıdakine göre daha hafif, aşırı granülasyon dokusu gelişme eğiliminin daha düşük olduğu; yetişkinlikte skuamöz hücreli karsinomun riskinin yüksek olduğu bir durum.	Orozomal resesif	LAMA3, LAMB3, LAMC2 ve COL17A	Azalmış laminin 332; tip XVII kolajen yok veya azalmış.
Junctional EB, Pilor atrezisi ile birlikte	Doğumda görülen yaygın deri kaybı alanları ve şiddetli deri kırılabilirliği; doğumdan sonraki günler veya haftalar içinde erken başlangıçlı pilor atrezisi (erken ölümlerin sık görülen bir nedeni); duodenum ve anal atrezi de görülebilir; daha hafif, ölümcül olmayan varyantlarda genellikle genitotiriner sistem tutulumu görülür.	Orozomal resesif	ITGA6 ve ITGB4	İntegrin $\alpha 6\beta 4$ 'ün yokluğu veya belirgin şekilde azalması; integrin $\beta 4$ 'ün kısmi ekspresyonu ile birlikte görülen ITGB4 anormallikleri biraz daha hafif bir fenotipe sahip olabilir.

Junctional EB, lokalize	Sınırlı cilt kırılabilirliği, genellikle uç bölgelerde; değişken tırnak ve diş kusurları; normal saç.	Orozomal resesif	LAMA3, LAMB3, LAMC2, COL17A1, ITGB4 ve ITGA3	İlgili proteinlerdeki değişken anomallikler ve ifade düzeyleri
Junctional EB, inversa	Doğumdan itibaren eklem yerlerinde kabarcık oluşumu; diş anomalleri ve tırnak kaybı	Orozomal resesif	LAMA3, LAMB3 ve LAMC2	Laminin 332'nin azalmış ifadesi
Junctional EB, geç başlangıçlı	Çocukluk çağında başlar, genellikle uç bölgelerde kırılabilirlik görülür; cilt kırılabilirliği ilerleyicidir ve yara izi nedeniyle dermatogliflerde kayıp görülebilir; diş minesinde ve tırnaklarda değişken kusurlar mevcuttur.	Orozomal resesif	COL17A1	Tip XVII kolajenin azalmış veya anormal ifadesi
Junctional EB, larinjo- onikokutanöz (LOC) sendromu	Doğumdan itibaren belirgin derecede aşırı granülasyon dokusu (junctional EB'dekinden daha fazla, şiddetli), özellikle yüz ve boyunda; tırnak distrofisi ve tırnak yataklarında granülasyon dokusu ile tırnak kaybı; laringeal granülasyon solunum yetmezliğine ve ölüme yol açabilir; konjonktiva ve göz kapakları granülasyonu, bunun sonucunda simblefaron, skarlaşma ve görme kaybı	Orozomal resesif	LAMA3	Laminin 332'nin anormal şekilde kısaltılmış $\alpha 3A$ alt birimi
Junctional EB, interstisyel akciğer hastalığı ve nefrotik sendrom ile	Deri tutulumunun derecesi değişkendir; erken çocukluk döneminde ölüme yaygındır; tırnak distrofisi olasılığı vardır; saç dökülmesi meydana gelebilir.	Orozomal resesif	IGTA3	İntegrin $\alpha 3$ alt biriminde işlev kaybına yol açan mutasyonlar yaygındır, ancak yanlış anlamalı mutasyonlar daha hafif hastalığa ve daha iyi hayatta kalma oranına yol açabilir.

<i>Distrofik EB — sublamina densa</i>				
Orta seviyede DDEB ^a	Doğumda veya doğumdan kısa bir süre sonra, genellikle aplazî kutis (deri yokluğu) olabilecek uzuvlarda kabarcıklar belirginleşir; ayrıca yara izi ve milia (küçük küçük damarlar) oluşabilir; deri kıvrımlılığı yaşamın ilk 2 yılında kendiliğinden düzeldir.	Orozomal dominant	COL7A1	Aktif faz sırasında, EM, salgılanmamış prokolajen VII'den oluşan genişlemiş pürüzlü ER içinde sitoplazmik yıldızlı cisimler ortaya koymaktadır; immünohistokimya, bazal keratinositler içinde tip VII kolajenin tutulumunu göstermektedir; tip VII kolajen oluşumunda kademelî iyileşme ve bilinmeyen nedenlerle ankrâj fibril oluşumunun çözümlenmesi gözlenmektedir.
Orta seviyede RDEB ^b	Fenotip, orta dereceli DDEB'ye benzer, ancak fleksiyon kontraktürleri, sınırlı parmak füzyonu ve ara sıra görülen çizgili keratoz ile daha şiddetli seyredir.	Orozomal resesif	COL7A1	COL7A1 genindeki biallelik mutasyonlar (yanlış anlamlı, anlamsız, ekleme, silme ve ekleme bölgesi mutasyonları dahil) tip VII kolajenin azalmasına veya anormalleşmesine neden olur.
Güçlü RDEB	Doğumdan itibaren yaygın kabarcıklanma, geniş çaplı skarlaşma ve mikrostomi, ankiloglossia, özofagus stenozu, uzuvlarda fleksiyon kontraktürleri ve psödosindaktili gelişimi; turnaklar genellikle hastalığın erken döneminde kaybedilir; EB yaralarında kutanöz SCC gelişme riski yüksektir.	Orozomal resesif	COL7A1	COL7A1 genindeki biallelik mutasyonlar, genellikle işlevsiz mutasyonlar olup, tip VII kolajenin belirgin şekilde azalmasına veya tamamen yok olmasına ve dolayısıyla işlevsel bağlayıcı fibrillerin eksikliğine yol açar.

RDEB, inversa	Doğumdan itibaren orta şiddette yaygın kabarcıklanma; sonrasında ise özellikle kıvrım bölgelerinde kırılmalı kırılmalı görülmeye eğilimi vardır.	Otozomal resesif	COL7A1	Tip VII kollajenin üçlü sarmalında spesifik arginin ve glisin ikamesi içeren yanlış anlamlı mutasyonu ve eş zamanlı işlev kaybı mutasyonu için bileşik heterozigotluğa atfedilir.
RDEB, lokalize	Genellikle doğumda veya yenidoğan döneminde ortaya çıkan, el ve ayak gibi uç bölgelerle sınırlı veya nadiren sadece kaval kemiği önündeki deride görülen, yetişkinlikte geç başlangıçlı bir hastalık olarak kendini gösteren cilt kırılmalı ve kabarcıklanma; tırnak distrofisi ve kaybı olağandır.	Otozomal resesif	COL7A1	Azalmış veya anormal tip VII kollajen
RDEB, pruriginosa	DDEB' e göre, pruriginosa	Otozomal resesif	COL7A1	DDEB' e göre, pruriginosa
RDEB, kendiliğinden gelişen	DDEB' e göre, kendiliğinden gelişen	Otozomal resesif	COL7A1	DDEB' e göre, kendiliğinden gelişen
DEB, güçlü	Klinik olarak şiddetli RDEB'den ayır edilemeyen, doğumdan itibaren şiddetli mukokutanöz kırılmalı gösteren bir durum.	Baskın ve çekimik bileşik heterozigotluk	COL7A1	Baskın COL7A1 glisin ikame mutasyonu ve tip VII kollajeni etkileyen ikinci alleledeki çekimik mutasyon için bileşik heterozigotluk.
Kısmal EB — deşişken ve karma				
Alt tipi yoktur	Doğumdan veya erken çocukluktan itibaren genel kabarcıklanma ve deşişken fotosensitivite, mukozal kırılmalı birlikte görülür; kabarcıklanma, başlangıçta el sırtı ve boyunda en belirgin olan ilerleyici poikilodermaya dönüşür; birleşmiş palmoplantar keratoderma ve adematoglifi görülebilir; dış eti iltihabi ve dış hastalığı bir özelliktir; özofagus daralması ve kolit bildirilmiştir; mukokutanöz skuamöz hücreli karsinom bildirilmiştir ve kötü prognoza sahiptir.	Otozomal resesif	FERMT1	Anormallikler, keratinosit sitoskeleton ağlarının bozulmasına, anormal integrin aktivasyonuna ve keratinositlerin alfa yatan bazal membrana yapışmasının kaybına katkıda bulunur.

DDEB; baskın distrofik epidermolizis büllöza, RDEB; resesif distrofik epidermolizis büllöza (Has ve ark., 2020a'dan uyarlanmıştır).

2.2. Epidemiyoloji

Bugüne kadar EB hakkında elde edilen en kapsamlı epidemiyolojik veriler, 1986 ile 2002 yılları arasında ABD anakarasındaki yaklaşık 3300 hastayı kapsayan 16 yıllık kesitsel ve boylamsal bir çalışmadan (Ulusal EB Kayıt Sistemi (NEBR)) elde edilmiştir. NEBR çalışmasından elde edilen önemli demografik bulgulardan biri, EB tipleri veya alt tiplerinin cinsiyet ya da etnik kökene göre farklılık göstermemesidir [7, 11, 15].

NEBR verilerine göre, EB tiplerinin görülme sıklıkları şu şekildedir:

EB simplex: Prevalans 1 milyon kişide 6,00; insidans ise 1 milyon canlı doğumda 7,87'dir.

Junctional EB: Prevalans 1 milyon kişide 0,49; insidans 1 milyon canlı doğumda 2,68'dir.

Dominant distrofik EB: Prevalans 1 milyon kişide 1,49; insidans 1 milyon canlı doğumda 2,12'dir.

Resesif distrofik EB: Prevalans 1 milyon kişide 1,35; insidans 1 milyon canlı doğumda 3,05'tir.

Kindler EB: Dünya çapında 250'den fazla hastası olduğu bildirilmiştir.

Bu veriler, EB simplex'in en sık görülen tip olduğunu, diğer tiplerin ise daha nadir olduğunu göstermektedir [15].

NEBR'nin yaygınlık ve görülme sıklığı tahminleri, başka ülkelerde bildirilenlerin çoğuna benzemektedir ancak farklılıklar da vardır. Örneğin Avustralya'da 1 milyon nüfus başına 10.3, Norveç'te 1 milyon nüfus başına 9.7, Kanada'nın Britanya Kolombiyası eyaletinde 1 milyon nüfus başına 9.9, İtalya'da 1 milyon nüfus başına 10.1, Hırvatistan'da 1 milyon nüfus başına 9.6 olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, Japonya'da nüfusun milyonda 4-5'i ve Romanya'da nüfusun milyonda 4.4'ü şeklinde daha düşük tahminler bildirilmiş olup, İskoçya'da ise nüfusun milyonda 49.0'ının EBS'den muzdarip olduğu tespit edilerek çok daha yüksek bir prevalans bildirilmiştir. Bu farklılığın nedeninin bu ülkelerdeki EBS hastalarının teşhis ve kayıt altına alınmasında daha az veya daha fazla erişilebilirlikten mi kaynaklandığı, yoksa altta yatan bazı genetik farklılıklardan mı kaynaklandığı belirsizdir [7, 11, 15].

Dünya genelindeki önceki vaka raporlarıyla uyumlu olarak, NEBR'in çalışması EB hastalarının çoğunda EB simplex tipinin ve bu grubun büyük kısmının ise lokalize alt tipten oluştuğunu göstermektedir. Ayrıca, yine beklendiği üzere, Junctional EB (JEB) hastalarının çoğunda daha hafif seyirli olan non-Herlitz alt tip bulunurken; distrofik EB (RDEB) hastalarının çoğunda

ise klinik olarak daha hafif olan non-Hallopeau-Siemens alt tipi görülmüştür [11].

2.3. Moleküler Patogenez

Kalıtsal EB, tipine ve alt tipine bağlı olarak otozomal dominant ya da otozomal resesif şekilde aktarılır. Çoğu EB fenotipi yalnızca tek bir kalıtım modeli gösterir. Ancak, özellikle EB simplex (EBS) gibi otozomal dominant formlarda spontan (yeni) mutasyonlar yaygındır. Buna karşılık, distrofik EB (DEB) hastalarında aile öyküsü olmadan ortaya çıkan bu tür mutasyonlar oldukça sınırlı bir grubu oluşturur. Ayrıca, otozomal dominant EB görülen ailelerde eksik penetrasyon (hastalığın genetik olarak taşınmasına rağmen her bireyde ortaya çıkmaması) nadiren bildirilmiştir [11, 15].

2.3.1. EB Simplex

EB simpleks, doku kırılabilirliği, iltihaplanma, gelişme geriliği, kaşıntı ve olası nöropatik ağrı ile karakterize edilen, büyük ölçüde keratin oluşumunu ve etkileşimlerini etkileyen mutasyonlardan kaynaklanan çok sistemli bir hastalıktır. EB simpleksin altında yatan mutasyonlar, özellikle epidermis olmak üzere, çok tabakalı epitel dokulara yapısal destek ve kohezyon sağlayan proteinleri etkiler. Bununla birlikte, gırtlak ve yemek borusu gibi epitel dokuya sahip diğer organlar da etkilenebilir [13, 16].

Yedi farklı gende anormallik görülse de EB simpleksli hastaların %75'inde, bazal keratinositlerdeki ana sitoskeleti oluşturan keratin 5 (KRT5) ve keratin 14 (KRT14)'i kodlayan genlerde mutasyonlar bulunmuştur [7, 16].

Keratin filamentlerini plazma zarına bağlayan plectin (PLEC tarafından kodlanır) ve distonin (DST tarafından kodlanır) gibi hemidesmozomal proteinleri kodlayan genler de bu duruma katkıda bulunur. Eksozom fonksiyonunda rol oynayabilecek olan Exophilin 5 (EXPH5 tarafından kodlanır) de EB simpleksine katkıda bulunur. Deri ve iskelet kasında ifade edilen bir sitoskeletal bağlayıcı protein olan plectin'deki anormallikler, EB simpleks vakalarının yaklaşık %8'inin temelini oluşturur [11, 17]. PLEC'deki biallelik mutasyonlar, kas distrofisi ve pilor atrezisi ile ilişkili EB simpleksine de yol açar [18]. Ek olarak, keratin proteostazını kontrol eden proteinleri kodlayan genler de etkilendirir. KLHL24, kulin 3 ailesinin ubiquitin E3 ligazları için bir substrat adaptörü görevi görür. KLHL24'teki mutasyonlar, keratin 14 degradasyonunda artışa neden olur [19]. EB simpleksinde en son ilişkilendirilen gen, hemidesmozomlar içindeki bazal keratinositlerin bazalateral yüzeyinde ifade edilen CD151'dir. CD151, hücre yapışmasına ve integrinlerin hücre içi

veziküler taşınmasına katkıda bulunur; anormallikler intraepidermal kırılmağa neden olur [7].

2.3.2. Junctional EB

Junctional EB, bazal keratinositleri bazal membrana bağlayan yapısal proteinleri kodlayan genlerdeki biallelik mutasyonlardan kaynaklanır. Bunlar arasında tip XVII kollajen (COL17A1), laminin 332 (LAMA3, LAMB3 ve LAMC2, eski adıyla laminin-5), integrin $\alpha6\beta4$ (ITGA6 ve ITGB4) ve integrin $\alpha3$ alt birimi (IGTA3) bulunur. Homotrimer olan tip XVII kollajen ve heterodimer olan integrin $\alpha6\beta4$, yapışma ve sinyal verme işlevlerine sahip hemidesmozomların transmembran bileşenleridir [11, 20]. Heterotrimer bir protein olan Laminin 332, bazal keratinositler tarafından hücre dışına salgılanır ve lamina lucida'daki ankraj filamentlerini oluşturarak epidermal bazal membranın ayrılmaz bir bileşeni temsil eder. İntegrin $\alpha3\beta1$, bazal keratinositlerin fokal adezyonlarında önemli bir transmembran reseptörüdür ve hücre-matriks adezyonunu ve sinyal iletimini sağlar [7, 11, 21].

Junctional EB (JEB) hastalığının tüm türlerinde, özellikle derinin bazal laminasının lamina lucida adı verilen tabakasında deri ve mukoza tabakalarındaki yarılmalar ile su kabarcıkları oluşur. Hastalığın ne kadar ağır seyredeceği, bu bölgedeki eksik olan proteinin miktarına bağlıdır. Vücutta bu proteinden az bir miktar bile kalmışsa (bu protein eksik veya tam çalışmıyor olsa dahi), hastalığın belirtileri ve şiddeti hafifleyebilir [7, 13]. Ayrıca, Junctional EB hastalarının tamamında diş minesini sorunları görülür. Bu sorunlar dişlerde hafif çukurlaşmalardan, diş minesinin hiç gelişmemesine kadar değişebilir. Bunun nedeni şudur: Diş minesini oluşturan hücrelerin (ameloblastlar), diş eti dokusuna tutunma yeteneği bozulur. Hücreler birbirine ve dokuya tutunamadığı için diş minesi normal bir şekilde gelişemez ve hasar görür [22].

2.3.3. Distrofik Epidermolizis B (EB)

Tüm distrofik EB tipleri, tip VII kollajen genindeki (COL7A1) mutasyonlardan kaynaklanır ve ankorin fibrillerinin yapısının bozulmasına neden olarak üst dermiste yarılma oluşturur. Hastalık otozomal resesif veya otozomal dominant şekilde kalıtılabilir veya de novo olarak ortaya çıkabilir. Genellikle, dominant distrofik EB, resesif forma göre daha hafif bir fenotipe sahiptir, ancak yerleşik bir proband yokluğunda kalıtım şeklini klinik olarak ayırt etmek zor olabilir. Tip VII kollajen fonksiyonunun bozulması kabarcıklanmaya neden olur ve kusurun meydana geldiği derin ayrılma seviyesi nedeniyle mukokutanöz skarlaşma, milia oluşumu ve fibrozis de distrofik EB patolojisinin belirgin bileşenleridir. Şiddetli resesif distrofik EB, belirgin kutanöz ve ekstrakutanöz belirtilere sahiptir [7, 11].

2.3.4. Kindler EB

Kindler EB, erken çocukluk döneminde cilt kırılabilirliği, kabarcıklanma ve ışığa duyarlılık gibi temel özelliklere sahip nadir bir EB türüdür. Yaş ilerledikçe fenotip değişir, cilt kırılabilirliği ve ışığa duyarlılık azalır ve eritem, hiperpigmentasyon ve hipopigmentasyon ile birlikte poikiloderma ortaya çıkar; buna cilt atrofisi, mukokutanöz skarlaşma ve avuç içi ve ayak tabanında hiperkeratoz eşlik eder. Bazı bireylerde kolit de gelişir [23]. İlerleyen aşamalarda, melanom dışı deri kanseri ve diğer epitelyal kanserlerin gelişimine katkıda bulunabilir. Tipik olarak, yetişkin hastalarda akril veya mukozal bölgelerde yassı hücreli karsinom gelişir; bu da Kindler EB ile ilişkili deri kanserinin etiopatolojisinde kindlin 1 aracılı tümör duyarlılığının ve UV ışığı gibi çevresel faktörlerin göreceli katkısı hakkında ilginç bir soru ortaya çıkarır [24].

Kindler EB, kindlin-1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır [23]. Kindlin ailesi proteinleri (kindlin 1–3), hücre yapışması, göçü, hayatta kalması, çoğalması ve farklılaşmasının yanı sıra hücre dışı matrisin oluşumunda da rol oynayan integrin- β kuyruklarına bağlanarak integrin aktivatörü görevi görürler. Kindlin 1, deride, ağız mukozasında ve gastrointestinal sistemdeki epitel hücrelerinde ekspres edilir; bu durum, klinik belirtilerin doku dağılımını açıklamaktadır [25]. Birkaç istisna dışında, FERMT1 mutasyonları arasında promotör mutasyonları, delesyonlar, ekleme bölgesi mutasyonları, anlamsız mutasyonlar ve çerçeve kayması mutasyonları bulunur; bunlar, erken sonlandırma kodonlarına, anlamsız mutasyonların aracılık ettiği mRNA bozunmasına ve epitel hücrelerinde kindlin 1 eksikliğine yol açar [23].

Morfolojik olarak, Kindler EB, kabarcık oluşumunun değişken olması ve dermal-epidermal birleşim yerinin farklı seviyelerinde -bazal keratinosit içinde, lamina lucida boyunca veya epidermal bazal membranın lamina densasının altında- meydana gelebilmesi bakımından diğer EB tiplerinden farklıdır [7].

2.4. Tanı ve Tedavi Yöntemleri

2.4.1. Tanı Kriterleri

Her bir ana EB tipi, cilde hafif bir mekanik gerilme uygulandığında oluşan kabarcıkların deride hangi ultrastrüktürel düzeyde geliştiğinin belirlenmesiyle tanımlanır. Alt tipler ise kalıtım şekli, immünohistokimyasal ve elektron mikroskopu bulguları ile klinik özellikler (fenotip) dikkate alınarak sınıflandırılır [12,13]. Yakın zamanda her bir EB alt tipinin fenotipik özelliklerine dair ayrıntılı bilgiler, tanı ve sınıflandırmaya yönelik uluslararası bir konsensüs raporunda yayımlanmıştır [11].

Belirli EB tiplerini düşündüren bazı tanısal ipuçları şunlardır:

- Kabarcıkların yalnızca avuç içleri ve ayak tabanlarında görülmesi ve bu bölgelerde kalınlaşma (keratoderma) olması, lokalize EB simplex'i düşündürür.
- Avuç içi ve ayak tabanlarında yaygın keratoderma ile birlikte kümelenmiş, yay şeklinde (herpetiform) kabarcıklar görülmesi, daha şiddetli EB simplex formuna işaret eder.
- Doğumda zayıf/ağır (boğuk) ağlama, sonrasında ağız çevresi, koltuk altı ve boyunda aşırı granülasyon dokusu gelişimi ile diş minesinde kusurların bulunması, junctional EB'yi düşündürür.
- Ağız açıklığında daralma (mikrostomi), parmakların birbirine yapışması (psödosingaktili), eklem kısıtlılıkları (kontraktürler), milia oluşumu ve belirgin skarlaşma, şiddetli distrofik EB için tipiktir.
- Işığa duyarlılık ve poikiloderma (ciltte renk ve yapı değişiklikleri), Kindler tip EB'yi düşündürür [7].

2.4.2. Tanı Yöntemleri

2.4.2.1. Doğum Sonrası Tanı

Aynı ailede tanısı net olarak konmuş bir hasta (proband) yoksa kalıtsal EB şüphesi bulunan her hastadan bir veya daha fazla deri örneği alınmalıdır. Bu örnekler, tanı amacıyla immüno Floresan antijen haritalama (IAM) ve transmisyon elektron mikroskobu (TEM) incelemelerine uygun şekilde hazırlanmalıdır. Bu yöntemler sayesinde, cildin mekanik olarak neden kolayca zarar gördüğü ve kabarcıkların derinin hangi düzeyinde oluştuğu kesin olarak belirlenebilir. Bu inceleme, her iki yöntemle birlikte ya da yalnızca biri kullanılarak yapılabilir [26].

Genel olarak, IAM ve TEM incelemeleri için en uygun örnekler belirli yöntemlerle alınır. IAM için, önce deriye hafif bir döner çekme uygulanır ve henüz kabarcık oluşmamış bölgeden punch biyopsisi alınırken, TEM için ise shave biyopsi tercih edilir. IAM incelemesinde, EB ile ilişkili antikörlerin kullanılması, elde edilen boyanmanın yeri, dağılımı ve yoğunluğuna bakılarak hastaların daha ayrıntılı alt tiplere ayrılmasına olanak sağlar. Bununla birlikte, bazı EB alt tipleri arasında hâlâ önemli ölçüde örtüşme bulunduğundan, ek monoklonal antikörler kullanılsa bile, yalnızca immünohistokimyasal bulgulara dayanarak her vakada kesin bir alt sınıflandırma yapmak mümkün değildir [27].

TEM, keratin filamentleri, hemidesmozomlar, sabitleyici fibriller ve subbazal yoğun plaklar gibi belirli ultrastrüktürel yapıların doğrudan ve yarı

kantitatif olarak incelenmesine olanak sağlar. Bu bulgular, bazı hastaların alt tiplerinin belirlenmesinde yardımcı olabilir. Önemli bir nokta olarak, birden fazla biyopsi alınan EB hastalarında elde edilen eşleşmiş örneklerde IAM ve TEM sonuçları karşılaştırıldığında, yöntemlerden birinin diğerine göre daha üstün olduğu gösterilmemiştir. İki teknik arasındaki uyumsuzluk oranı yalnızca yaklaşık %3'tür. Bu da, her iki yöntemin de uygun şekilde uygulanıp doğru yorumlandığında tanı açısından benzer derecede güvenilir ve bilgilendirici olduğunu göstermektedir [28, 29]. Bu iki teknikle EB örneklerinin hazırlanması ve yorumlanması bazı teknik zorluklar içerir. Bu nedenle, EB örneklerine yönelik moleküler olmayan tanı testlerinin, bu alanda deneyimli ve uzmanlaşmış sınırlı sayıdaki referans laboratuvarlarda yapılması önerilir. Önerilen bu laboratuvarların listesi ise 2008 yılında yayımlanan konsensüs raporunda yer almaktadır [11].

EB vakalarında derinin rutin histolojik incelemeye (ışık mikroskobuna) gönderilmesi genellikle önerilmez. Çünkü bazı örneklerde, bu düzeyde inceleme yapıldığında intraepidermal ve subepidermal ayrımların birbirinden ayırt edilmesi zor, hatta bazen imkânsız olabilir. Benzer şekilde, intra-lamina lucida düzeyindeki ayrımlar (JEB) ile sub-lamina densa düzeyindeki ayrımların (DEB) kesin olarak ayırt edilmesi de yalnızca IAM veya TEM yöntemleriyle mümkündür. Rutin histolojik incelemenin tercih edilmemesinin bir diğer nedeni, IAM'de kullanılan EB'ye özgü antikorların çoğunun formalinle fikse edilmiş doku örneklerinde etkili olmamasıdır. Bunun nedeni, formalin işlemi sırasında antijenik özelliklerin büyük ölçüde kaybolmasıdır. Ayrıca, ışık ve elektron mikroskobisinde kullanılan fiksatiflerin farklı olması nedeniyle, parafin bloklara gömülmüş örnekler daha sonra TEM ile değerlendirilemez [11, 30]. 2008 konsensüs raporunda da belirtildiği gibi, EB alt tiplerini sınıflandırmak amacıyla DNA mutasyon analizi sınırlı ölçüde kullanılmaktadır. Bunun nedeni, birçok EB alt tipinde genotip ile klinik bulgular (fenotip) arasındaki ilişkinin her zaman net olmamasıdır. Bu nedenle, DNA analizi daha çok doğum öncesi tanı amacıyla tercih edilir ve bu durumda bile, aynı ailede hastalığa neden olan mutasyonun daha önce belirlenmiş olması gerekir. Ayrıca, implantasyon öncesi genetik tanı planlandığında da bu yöntemden yararlanılabilir. Buna ek olarak, ana EB tipinin doku incelemeleriyle önceden doğrulanmadığı durumlarda DNA testi rutin olarak uygulanmaz. Bunun nedeni, EB ile ilişkili olabilecek gen sayısının çok fazla olması ve bu genlerin aynı anda taranmasının hem pratik hem de ekonomik olmamasıdır. Gen replasman tedavileri yaygın olarak uygulanabilir hale geldiğinde, DNA mutasyon analizinin tüm hastalar için tanı sürecinin bir parçası olması beklenmektedir. Ancak o zamana kadar, bazı özel durumlarda DNA mutasyon analizine başvurulmasını gerektiren başka nedenler de bulunabilir [11, 13].

Bu durumlar arasında, özellikle DDEB tanısı alan ancak spontan mutasyon şüphesi bulunan hastalarda kalıtım şeklinin netleştirilmesi yer alır; çünkü bu hastaların bir kısmının aslında RDEB olduğu anlaşılabilir. Ayrıca, ayrıntılı genotip belirlemesinin gerekli olduğu bazı araştırma çalışmalarına katılan hastalarda da DNA analizi yapılabilir. Otozomal resesif EB'ye sahip ağır etkilenmiş bireylerin bulunduğu bazı aileler, klinik olarak sağlıklı görünen kardeşleri ve aile dışından olan eşleri, gebelik planlamadan önce olası taşıyıcılık (sessiz mutasyonlar) açısından test ettirmek isteyebilir. Ancak, otozomal resesif EB tiplerinin genel toplumdaki görülme sıklığı çok düşük olduğu için, bu tür gebeliklerde etkilenmiş bir çocuk doğma olasılığı da son derece düşüktür. Bu durum, söz konusu tarama yaklaşımını maliyet açısından verimsiz hale getirmektedir [31, 32].

2.4.2.2. Doğum Öncesi Tanı

1990'ların başlarına kadar, EB için doğum öncesi tanı genellikle gebeliğin yaklaşık 17. haftasından sonra, ultrason eşliğinde yapılan fetoskopik girişimlerle alınan fetal deri örneklerinin IAM veya TEM yöntemleriyle incelenmesiyle gerçekleştiriliyordu. 1990'ların ortalarından itibaren ise, gerekli koşullar sağlandığında, koryon villus örneklerinden elde edilen materyal üzerinde yapılan DNA mutasyon analizi standart yaklaşım haline gelmiştir [11].

2.4.2.3. Ayırıcı Tanı

Deride kabarcık oluşumu olan bir çocuk veya yetişkinde yapılan ayırıcı tanının kapsamı ve doğruluğu, hekimin eğitim ve uzmanlık düzeyini önemli ölçüde yansıtır. Çoğu durumda, kalıtsal EB tanısı deneyimli bir dermatolog için açıktır. Yalnızca bazı vakalarda, kesin tanı koymadan önce doku incelemesiyle desteklenmesi gereken daha ayrıntılı bir ayırıcı tanı değerlendirmesine ihtiyaç duyulabilir. Bununla birlikte, yenidoğan döneminde, özellikle ailede kabarcık oluşturan bir hastalık öyküsü yoksa veya klinik bulgular EB için oldukça atipikse, rahim içi *Herpes simpleks* enfeksiyonu akılda tutulmalıdır [11].

2.4.3. Genetik Danışmanlık

Genetik danışmanlık, en uygun şekilde bir tıbbi genetik uzmanı veya EB konusunda deneyimli bir dermatolog tarafından verilmelidir. Kesin tanı; hastanın klinik bulguları (fenotip), kalıtım şekli, IAM ve TEM incelemeleri ile mümkünse hastalığa neden olan mutasyonun analizine birlikte değerlendirilerek konur. EB hastaları ve ailelerine yönelik genetik danışmanlıkla ilgili ayrıntılı öneriler ise yakın zamanda yayımlanmıştır [11].

2.4.4. Tedavi

Tüm EB hastalarının bakımında temel amaç; kabarcık oluşumunu önlemek ve ikincil enfeksiyonları engellemektir. Kabarcık oluşumunu azaltmak için cilt dikkatlice korunmalı ve uygun koruyucu örtülerle kaplanmalıdır. Enfeksiyon riskini azaltmak için ise, steril, sentetik ve cilde yapışmayan hidrokolloid pansumanlar kullanılarak özenli bir yara bakımı yapılmalıdır. Belirli EB alt tiplerinde, deri dışı (sistemik) komplikasyon gelişme riski daha yüksektir. Bu nedenle, bu hastalar olası komplikasyonlar açısından düzenli ve dikkatli şekilde izlenmeli; dokularda ciddi hasar oluşmadan önce gerekli tıbbi, cerrahi, diş sağlığı, beslenme ve psikolojik destek gibi müdahaleler zamanında uygulanmalıdır. Örneğin, kornea hastalığına ait erken belirti ve bulgular ortaya çıktığında, kalıcı kornea hasarı ve görme kaybını önlemek için hastanın bir göz hastalıkları uzmanı tarafından gecikmeden değerlendirilmesi gerekir. Özofagus darlıklarında, ağız yoluyla yeterli besin alımını sağlamak için, çoğu zaman özofagusun tekrar tekrar genişletilmesi gerekir veya gastrostomi yoluyla besin takviyeleri verilir. Parmakların her gece dikkatlice sarılmasına rağmen önlenemeyen el deformiteleri, cerrahi olarak derinin soyulması (degloving) işlemiyle geçici olarak düzeltilebilir. Şiddetli yaygın RDEB ve JEB-H hastalarında, genellikle yaşamın ikinci on yılında gelişebilen skuamöz hücreli karsinomlar ise geniş cerrahi eksizyonla tedavi edilir. Bu hastalarda, tümörün yeniden ortaya çıkma riskine karşı lokal ve bölgesel düzeyde dikkatli bir takip yapılması gerekir. JEB ve RDEB'nin yaygın formlarına sahip hastalar, osteoporoz veya osteopeni gelişimi açısından düzenli DEXA taramalarıyla izlenmelidir. Ayrıca, bazı EB alt tiplerinde gerekli görülen durumlarda hematolojik ve böbrek fonksiyon testleri gibi laboratuvar incelemeleri ile ekokardiyografi gibi tanısal testler de düzenli aralıklarla yapılmalı ve takip edilmelidir [11, 33].

Günümüzde EB'nin tedavisine yönelik çeşitli deneysel yaklaşımlar araştırılmaktadır. Bunlar arasında, özellikle otozomal resesif EB tipleri için hücre dışında (ex vivo) gen replasman yöntemleri; RDEB hastalarında normal tip VII kollajen sağlamak amacıyla allojenik fibroblast nakli; kemik iliği kaynaklı kök hücre nakli ve rekombinant protein infüzyonları (örneğin RDEB için tip VII kollajen verilmesi) yer almaktadır [34, 35].

Otozomal dominant kalıtılan EB tipleri için yürütülen çalışmalar, hastalığa neden olan “dominant negatif” genin etkisini azaltmaya odaklanmaktadır. Bu amaçla, ya bu genin etkisini baskılayabilecek yöntemler ya da alternatif olarak, cilde daha fazla yapısal dayanıklılık sağlayan diğer genlerin aktivitesini artırarak (ekspresyonunu yükselterek) mevcut genetik kusurun etkisini dengeleyebilecek yaklaşımlar araştırılmaktadır. Yara iyileşmesini hızlandırmaya yönelik farklı yöntemleri değerlendiren klinik çalışmalar da devam etmektedir.

Bu çalışmalardan biri, küçük moleküler ağırlıklı bir protein olan timosin $\beta 4$ 'ün açık yaralara topikal (doğrudan cilt üzerine) uygulanmasının ne kadar etkili olduğunu araştırmaktadır [36].

2.4.5. Prognoz

EB'nin seyri (prognozu) büyük ölçüde hastalığın alt tipine bağlıdır. Çoğu EB hastasında, özellikle EB simplex (EBS) ve dominant distrofik EB (DDEB) tiplerinde, yaşam beklentisi genellikle normaldir. Ancak bazı hastalarda gelişen komplikasyonlar ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Buna karşılık, junctional EB (JEB) hastaları—özellikle ağır formu olan JEB-H—yaşamın ilk yıllarında yüksek ölüm riski taşır. Resesif distrofik EB (RDEB) hastaları ise, özellikle şiddetli yaygın formda olanlar, genç erişkinlik döneminde veya sonrasında gelişebilen metastatik skuamöz hücreli karsinom nedeniyle artmış ölüm riski altındadır [11].

2.5. Cevaplanmamış Sorular

Nadir istisnalar dışında, EB'nin hemen tüm alt tiplerinin altında yatan moleküler nedenler günümüzde büyük ölçüde aydınlatılmıştır. Bu sayede, çoğu klinik durumda hem doğum sonrası hem de doğum öncesi tanı koymak mümkün hale gelmiştir. Bununla birlikte, aynı genetik mutasyona sahip hastalarda bile klinik bulguların (fenotipin) oldukça farklı olabildiği görülmektedir. Bu durum, hastalığın seyrini etkileyen başka faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, günümüzde çeşitli araştırma grupları, EB alt tiplerinde hastalığın şiddetini etkileyebilecek ve gözlenen klinik farklılıkları daha iyi açıklayabilecek “modifiye edici genleri” belirlemeye yönelik çalışmalar yürütmektedir [11].

RDEB'de skuamöz hücreli karsinomların görülme sıklığı oldukça yüksektir ve bu tümörler, geniş cerrahi olarak çıkarılsalar bile metastaz ve ölüm riski taşımaları açısından dikkat çekici ve neredeyse benzersiz bir durum oluşturur. İlginç bir şekilde, bu tümörler mikroskobik olarak iyi farklılaşmış görünmelerine rağmen biyolojik olarak oldukça agresif davranır. Bu nedenle, önde gelen EB araştırma grupları, RDEB ile ilişkili skuamöz hücreli karsinomların neden genel yetişkin popülasyonda görülen benzer tümörlerden farklı davrandığını anlamaya odaklanmaktadır. Bu tümörlerin RDEB'deki biyolojisinin daha iyi anlaşılmasının, daha etkili tedavi ve korunma yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlaması beklenmektedir [11].

Gen replasmanının gelecekte etkili ve uygulanabilir bir tedavi yöntemi olup olmayacağı henüz kesin değildir. Ancak, laboratuvar ortamında yapılan hücre çalışmaları ve hayvan deneyleri umut verici sonuçlar göstermektedir. Bununla

birlikte, kök hücre nakli ya da RDEB hastalarının derisine canlı allojenik fibroblast nakli gibi yaklaşımların uzun vadede klinik olarak ne kadar fayda sağlayacağı ve güvenli olup olmadığı da henüz netlik kazanmamıştır [11].

3. İhtiyozis

İhtiyozis, ciltte yaygın pullanma ve kızarıklıkla görülen bir grup deri hastalığını ifade eder [37-39] ve balık pulu hastalığı olarak bilinmektedir. Bu hastalıklarda, cildin en dış tabakası olan üst epidermisteki koruyucu bariyer zarar görür. Normalde bu bariyer; cildi kimyasal ve mikroplara karşı korur, zararlı maddelerin içeri girmesini sınırlar ve su kaybını önleyerek cildin nemli kalmasını sağlar. Ancak ihtiyoziste bu koruyucu yapı düzgün çalışmaz. Bunun sonucunda cilt kurur, hassaslaşır ve dış etkenlere karşı daha savunmasız hale gelir [39-41]. Derinin epidermis tabakasındaki keratinositlerin oluşması ve farklılaşması aşamalarındaki süreçlerden herhangi birinde meydana gelen herhangi bir bozukluk cildin bu koruyucu özelliğini zayıflatır ve ihtiyozis gibi hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilir [41].

3.1. Sınıflandırma

Günümüzde yaygın olarak kullanılan klinik sınıflandırma, 2009 yılında Sorèze’de düzenlenen “Birinci İhtiyoz Konsensüsü” adlı uluslararası toplantıda oluşturulmuştur. Bu sınıflandırma, son yıllarda elde edilen yeni genetik bilgiler ve henüz tam olarak tanımlanmamış bazı hastalık alt tipleri de dikkate alınarak bu El Kitabı’nda güncellenmiştir [38, 39, 41] ve Tablo 3’te verilmiştir.

İhtiyozlar iki gruba ayrılır: **sonradan gelişen (edinilmiş)** ve **genetik (kalıtsal)** olanlar. Edinilmiş ihtiyozlar; kanserler, otoimmün hastalıklar, beslenme sorunları veya bazı ilaçlar gibi altta yatan farklı nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir [42]. Kalıtsal ihtiyozlar ise genlerle ilgilidir ve aileden kalıtım yoluyla geçer. Bu türlerde, cilt hücrelerinin (keratinositlerin) olgunlaşması için gerekli olan protein veya yağların üretiminde görevli genlerde bozukluk vardır. Bu genetik değişiklikler, ciltte yapı ve işlev bozukluklarına yol açar. Bu hastalıklarda ciltteki bozukluklar genellikle kızarıklıkla birlikte görülür ve farklı kalınlıklarda pullanma şeklinde ortaya çıkar [43]. Cildin görünümündeki bu değişiklikler, kişilerde psikolojik olarak zorlayıcı olabilir. Ağır durumlarda cilt kalınlaşıp gerilir. Bu da göz kapaklarının dışa dönmesine (ektropion) ve dudakların iç kısmının dışarı doğru açılmasına (eklabium) neden olabilir. Ayrıca ciltte çatlaklar oluşur ve bu durum enfeksiyon riskini artırır. Ciltte oluşan fazla pullar dökülürken bazı kanalları tıkayabilir. Bu durum; ter bezlerinin tıkanmasına bağlı olarak terleyememe, sıcağa tahammül edememe, göz kuruluğu ve kulak kanalının etkilenmesine bağlı işitme kaybı gibi sorunlara yol açabilir. Cilt bariyerinin bozulması, ciltten su kaybının artmasına neden

olur. Bu durum sadece kuruluğa değil, aynı zamanda enerji (kalori) kaybına da yol açar ve özellikle çocuklarda büyüme geriliği görülebilir. Tırnaklarda şekil ve yapı bozuklukları (onikodistrofi) da sık karşılaşılan bir durumdur. Kalıtsal iktiyozlar, hem hastalığa neden olan genetik varyantlara hem de her alt tipin klinik özelliklerine göre sınıflandırılabilir [41, 44, 45].

Klinik olarak, kalıtsal iktiyozlar iki gruba ayrılmıştır: **sendromsuz iktiyozlar** ve **sendromlu** formlar. Sendromsuz iktiyozlar, bozukluğun fenotipik olarak yalnızca ciltte kendini göstermesiyle karakterize edilir [38, 41]. Sendromik iktiyoziste sorun sadece ciltle sınırlı değildir, hastalığa neden olan genler vücudun başka bölgelerinde de görev yapar. Bu nedenle saç, boşaltım sistemi, üreme sistemi, sindirim sistemi ve sinir sistemi gibi farklı organlarda da çeşitli belirtiler ortaya çıkabilir [41, 43, 46].

Sendromik olmayan (sendromsuz) iktiyozlar, üç ana gruba ayrılır: **yaygın iktiyozlar** (iktiyoz vulgaris ve X'e bağlı iktiyoz), **otozomal resesif konjenital iktiyozlar** (ARCI) ve **keratinopatik iktiyozlar** [38, 47, 48]. Yaygın iktiyozlar, diğer tiplere göre daha sık görülür ve genellikle daha hafif seyreder. Doğuştan mevcut olmalarına rağmen, ciltteki pullanma çoğu zaman doğumdan haftalar ya da aylar sonra belirgin hale gelir. ARCI grubundaki hastalar ise genellikle “**kollodyum bebek**” olarak doğar; yani ciltleri parlak, gergin ve saydam bir zarla kaplıdır. Zamanla bu hastalarda ya yaygın kızarıklıkla birlikte ince pullanma (konjenital iktiyoziform eritrodermi) ya da büyük, kalın ve çokgen şeklinde pullar (lameller iktiyoz) gelişir. ARCI'nin en ağır formu olan Harlequin iktiyozu ise yaşamı tehdit edebilen, nadir fakat çok ciddi bir tablodur. Keratinopatik iktiyozlar ise doğumda yaygın su dolu kabarcıklar ve deri hasarı (erozyonlar) ile kendini gösterir (epidermolitik iktiyoz). Zamanla bu lezyonlar iyileşse de, hastalarda yaşam boyu süren deri kalınlaşması (hiperkeratoz) ve cildin kolay zedelenmesi (küçük travmalarla hasar görme eğilimi) ortaya çıkar [41, 48, 49].

Tablo 3: Kalıtsal iktiyozların sınıflandırılması ve altında yatan genetik mutasyonları

İktiyoz türü		Genetik mutasyonu	
Sendromik olmayan iktiyozlar	Yaygın iktiyozlar	İktiyozis vulgaris	FLG
		X'e bağlı resesif iktiyozis	STS
	Otozomal resesif konjenital iktiyozisler	Lamellar iktiyozis	ABCA12, ALOXE3, ALOX12B, CASP14, CERS3, CYP4F22, LIPN, NIPAL4, PNPLA1, SDR9C7, ST14, SUBLT2B1, TGM1
		Harlequin iktiyozis	ABCA12
		Mayo tipi iktiyozis	TGM1
	Keratinopatik iktiyozisler	Epidermolitik iktiyozis	KRT1, KRT10
		Superfiziyal Epidermolitik iktiyozis	KRT2
		Konjenital retiküler iktiyoziform eritroderma	KRT1, KRT10
	Diğer	Cilt soyulması sendromu tip 1	CDSN
	Sendromik iktiyozlar	Netherton sendromu	
Sjögren-Larsson sendromu		ALDH3A2	
Şiddetli deri dermatiti, çoklu alerjiler ve metabolik zayıflama sendromu		DSG1, DSP	
Keratin-iktioz-sağırılık sendromu		GJB2, AP1B1	

**Joosten ve ark., (2022)'dan uyarlanmıştır:*

Sendromik iktiyozlar, kalıtım şekillerine göre sınıflandırılır. **X'e bağlı sendromlar**, X kromozomu üzerindeki genlerdeki bozukluklardan kaynaklanır. Bu durumlar genellikle kolesterol sentezindeki sorunlarla ilişkilidir ve göz (retina) ile iskelet sistemi gibi yapıları etkileyebilir [50]. **Otozomal sendromlar** ise farklı klinik özelliklere göre alt gruplara ayrılır: saç anormalliklerinin görüldüğü sendromlar (örneğin Netherton sendromu ve trikotiyodistrofi) [51], nörolojik belirtilerin ön planda olduğu sendromlar (örneğin Refsum hastalığı [52] ve Sjögren-Larsson sendromu [53] ve göz veya karaciğer gibi farklı organ sistemlerini etkileyen, çeşitli sistemik bulgularla seyreden sendromlar [54]. Netherton sendromu ayrıca alerjik hastalıklarla da ilişkilidir. Bu sınıflandırma, hastalığın sadece cildi değil, diğer organları da etkileyebileceğini vurgular [41].

İktiyozisli hastalarda cilt bulguları kişiden kişiye değişiklik gösterebilir. Aynı genetik yapıya sahip bireylerde bile farklı düzeylerde cilt tutulumu, pullanma, kalınlaşma ve kızarıklık görülebilir. Hatta aynı hastada bile zaman içinde bu bulguların şiddeti değişebilir. Koyu tenli hastalarda iktiyoz bulguları biraz farklı görünebilir. Bu kişilerde ciltteki pullanma (deskuamasyon), çevre deriye göre daha koyu renkte olabilir. Bu durum, X'e bağlı iktiyoz ve lameller iktiyoz gibi bazı tiplerde açık tenli bireylerde de görülebilir; ancak koyu tenli kişilerde daha belirgindir. Ayrıca kızarıklık (eritem), koyu ten renginde fark edilmesi daha zor olabilir [41, 47].

Kalıtısal iktiyoz hastalarında, özellikle hastalığın şiddetli formlarında, sıklığı tam olarak bilinmeyen çeşitli ek hastalıklar ve komplikasyonlar görülebilir. En yaygın ve önemli sorunlardan biri kaşıntıdır (pruritus). Bu durum, özellikle Netherton sendromu gibi bazı özel iktiyoz alt tiplerinde belirgin bir özelliktir. Ayrıca, tekrarlayan deri enfeksiyonları da sık görülür. Bakteriyel ve mantar kaynaklı bu enfeksiyonlar, özellikle Netherton sendromu ve KID sendromu hastalarında daha yaygındır. Bunun yanı sıra, terlemenin azalmasına (hipohidrozis) bağlı olarak gelişen ısıya tahammülsüzlük de hem hafif hem de şiddetli iktiyoz tiplerinde sık karşılaşılan bir durumdur [55].

Hastalığa neden olan genlerin incelenmesi, risk altındaki aileler için genetik danışmanlık ve doğum öncesi tanı imkânı sağlar. Bunun yanı sıra, bu çalışmalar cildin nasıl çalıştığını daha iyi anlamamıza da yardımcı olmuştur. Bu nedenle iktiyozisler, cildin koruyucu bariyer yapısını ve işleyişini anlamada önemli bir hastalık grubu olarak kabul edilir [56].

3.2. Epidemiyoloji

3.2.1. Kalıtısal İktiyozlar

İktiyozun ne kadar yaygın olduğunu belirlemek zordur ve bunun birkaç nedeni vardır. Öncelikle, iktiyoz tek bir hastalık değil, farklı türlerden oluşan bir hastalık grubudur; her türün görülme sıklığı da birbirinden farklıdır. Bu yüzden genel bir oran vermek, genellikle daha yaygın olan türlere dayalı bir tahmin olur. Ayrıca, 50'den fazla iktiyoz türü vardır ve bunların çoğu nadirdir (2.000 kişide birden daha az görülür) [57]. Bu durum, kapsamlı ve güvenilir epidemiyolojik verilerin sınırlı olmasına yol açar. Son olarak, mevcut verilerin büyük bölümü belirli toplumlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Bu nedenle, bu verilerin tüm dünya için ne kadar geçerli olduğu kesin değildir [41].

Kalıtısal iktiyozun en yaygın tipi olan **iktiyozis vulgaris**'in görülme sıklığı, farklı çalışmalara göre değişiklik göstermektedir. Örneğin, İngiltere'de okul

çocukları üzerinde yapılan bir çalışmada hastalığın görülme oranı yaklaşık her 79 kişide 1 olarak bulunmuştur. Buna karşılık, Batı Rusya’da yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada bu oran 5.025 kişide 1 olarak bildirilmiştir. İsrail’de Yahudi nüfusuna ait hastane kayıtlarına dayanan bir çalışmada ise prevalansın 17.372 kişide 1 olduğu tahmin edilmiştir [41]. İktiyozis vulgaris, Asya’da da en sık görülen iktiyoz türüdür. Örneğin Japonya’da yapılan bir çalışmada, bu hastalığa neden olan filaggrin (FLG) genindeki 10 farklı “null” mutasyonun toplam taşıyıcılık oranı %11,1 olarak bildirilmiştir. Dikkat çekici bir nokta, FLG genindeki mutasyonların dağılımının Asya ve Avrupa toplumları arasında belirgin şekilde farklı olmasıdır. Avrupa’da, oldukça yaygın olan iki mutasyon (p.R501X ve c.2282del4) tüm FLG mutasyonlarının yaklaşık %80’ini oluşturur. Buna karşılık, Asya toplumlarında (Çin, Japonya, Tayvan, Kore, Malezya ve Hindistan gibi) 30’dan fazla farklı FLG mutasyonu tanımlanmıştır ve bu mutasyonların her biri daha düşük sıklıkta görülür. Bu durum, genetik çeşitliliğin Asya popülasyonlarında daha fazla olduğunu göstermektedir [58, 59]. Bazı çalışmalarda ise her 250-1000 çocuktan birinde iktiyozis vulgaris görüldüğü bildirilmiştir [38, 39]. Bu farklı sonuçlar, hastalığın görülme sıklığının toplumlara ve kullanılan araştırma yöntemlerine göre değişebildiğini göstermektedir.

Kalıtsal iktiyozun en yaygın ikinci türü, neredeyse yalnızca erkeklerde görülen **X’e bağlı resesif iktiyozdur** (RXLI). Bu hastalığın görülme sıklığı, farklı çalışmalara göre değişiklik göstermektedir. ABD’de yapılan geniş bir çalışmada prevalans yaklaşık her 1.500 erkekte 1 olarak bulunmuştur [60]. Güney İtalya’da bu oran 5.034 erkekte 1 [61], İngiltere’de ise 6.190 erkekte 1 olarak bildirilmiştir [41]. Hastane kayıtlarına dayanan verilere göre ise İspanya’nın bir bölgesinde 4.152 erkekte 1, İsrail’deki Yahudi nüfusunda 5.250 erkekte 1 ve Japonya’da bir bölgede 9.855 erkekte 1 oranında görüldüğü tahmin edilmiştir. ABD’deki çalışmada hastalar arasında hastalık prevalansında irksal farklılıklar saptanmamıştır [41].

Diğer iktiyoz türleri ise oldukça nadirdir ve her birinin görülme sıklığı 100.000 kişide 1’den daha azdır [41]. Bu iktiyozların toplam görülme sıklığı farklı ülkelerde yapılan çalışmalara göre değişmektedir. ABD’de sağlık sigortası verilerine göre bu oran 100.000 kişide 6,732 [62], İspanya’da hastane kayıtlarına göre 100.000’de 1,62 [63], Fransa’da 100.000’de 1,3 [64] ve Japonya’da ise 100.000’de 0,17 olarak bildirilmiştir [65].

Suudi Arabistan’da büyük bir dermatoloji merkezine başvuran hastalar arasında, her 1.000 kişiden yaklaşık 6,7’sinde bir tür iktiyoz saptanmıştır. Bu hastaların yaklaşık yarısı iktiyozis vulgaris olarak sınıflandırılmıştır [66]. İktiyozların genetik (moleküler) özellikleri Orta Doğu’da da farklılık

gösterebilir. Örneğin, otozomal resesif konjenital iktiyoz (ARCI) tanısı alan 62 hastada, en sık etkilenen genlerin CYP4F22 ve ABCA12 olduğu bulunmuştur. Buna karşılık, Batı ülkelerinde aynı hastalık grubunda en sık sorumlu genler TGM1 ve NIPAL4 olarak bildirilmektedir. Ancak bu durum her çalışmada aynı değildir. Suudi Arabistan ve Pakistan'dan ARCI tanılı 19 hastayı içeren başka bir çalışmada ise en yaygın mutasyonların yine TGM1 ve NIPAL4 genlerinde olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, iktiyozun genetik yapısının toplumlara göre değişebildiğini göstermektedir. İktiyozis vulgaris olan bir grup İranlı hastada yapılan incelemelerde, FLG geninde herhangi bir mutasyona rastlanmamıştır. Bu durumu daha da karmaşık hale getiren başka bir çalışmada ise Orta Doğu'daki farklı alt gruplar arasında hastalığa neden olan genetik varyantların sıklığının önemli ölçüde değiştiği gösterilmiştir. Ayrıca, bazı genetik varyantların belirli etnik gruplarda daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Bu durum, uygun durumlarda moleküler tanının daha hızlı ve kolay yapılmasına yardımcı olabilir [67, 68].

3.2.2. Edinilmiş İktiyoz

Edinilmiş iktiyoz nadir görülen bir durumdur ve bu hastalığın ne kadar yaygın olduğunu net olarak belirlemek zordur. Bunun başlıca nedeni, farklı çalışmalarda hastalığın farklı şekillerde tanımlanması ve çoğu zaman basit cilt kuruluğu (kseroz) ile karıştırılmasıdır. Bu nedenle elde edilen veriler tam olarak güvenilir değildir [69]. Hastalığın görülme sıklığı, altta yatan nedene göre değişir. Örneğin, AIDS hastalarının yaklaşık %30'unda, Diabetes mellitus hastalarının yaklaşık %22'sinde ve HTLV-1 enfeksiyonu taşıyıcılarının %50'sinde görülebilir. Kanser hastalarında ise oldukça nadirdir. Ancak ortaya çıktığında en sık Hodgkin lenfoma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [41].

3.3. Moleküler Patogenez

50'den fazla gendeki mutasyonların iktiyoz fenotipine neden olduğu bilinmektedir ve bunların en yaygın olanları Tablo 3'de verilmiştir. Deri keratinizasyonunun patofizyolojisinde dört süreç rol oynayabilir: pul pul dökülme süreci, keratin sentezinde bozulma, keratinleşmiş zarın sentezinde bozulma veya stratum corneum organizasyonunda bozulma. Bu durum, değişmiş epidermal farklılaşmaya, kusurlu bir epidermal bariyere ve artmış transepidermal su kaybına yol açar [39, 40].

İktiyozis vulgariste en yaygın genetik mutasyon profilaggrin (FLG) kodlayan gendedir. Profilaggrin, filaggrinin öncül proteinidir. Filaggrin, epidermin terminal farklılaşmasını ve koruyucu deri bariyerinin oluşumunu kolaylaştıran önemli bir proteindir. Epidermin dış granüler tabakasında, filaggrin keratin ara filamentleriyle ilişkilidir ve bunların demetler halinde

paketlenmesine yardımcı olur. Terminal farklılaşmada, filaggrin, organizmayı çevresel etkenlere karşı korumak ve epidermal su kaybını önlemek için stratum corneum'da çözünmeyen bir bariyer oluşturan keratinize hücre zarfına çapraz bağlanır. Avrupalılar, Asyalılar ve Afrikalılar arasında bu gendeki mutasyon alt tiplerinin farklı olduğu bildirilmiştir [38].

X'e bağlı resesif iktiyoz (XLI), steroid sülfataz (STS) genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Hiperkeratoz ve yaygın çokgen kahverengi pullarla karakterizedir. Deri dışı ilişkiler arasında uzun süren doğum ve kriptorşizm bulunur. Steroid sülfataz, korneodesmozom yıkımı ve normal pullanma için gerekli olan kolesterol sülfatın parçalanmasından sorumludur. Steroid sülfataz eksikliği, stratum korneumda kolesterol sülfat birikmesine ve bunun sonucunda pullanmanın bozulmasına yol açar [38, 70].

Otozomal resesif konjenital iktiyoz (ARCI), **lamellar iktiyoz (LI)**, **konjenital iktiyoziform eritrodermi (CIE)** ve **Harlequin iktiyoz (HI)** dahil olmak üzere bir dizi iktiyozu tanımlar. Her alt tipin fenotipi farklıdır [38, 41, 70]. Çocuklar genellikle kollodyum zarı ile doğarlar. LI, pürüzlü, koyu kahverengi pullanma, avuç içi ve ayak tabanı keratozu ve skarlı alopesi ile karakterizedir. CIE, ince beyaz pullanma ile eritrodermi olarak kendini gösterir. HI, doğumda çok kalın ve sert bir kollodyum zarı ile ortaya çıkar ve ekтроpiyon, eklabium, hareket kısıtlılığı ve yüksek ölüm riski ile kendini gösterir [41, 71, 72]. ARCI'deki genetik kusur, çok sayıda gendeki mutasyona dayanmaktadır. ARCI'nin en yaygın formu, transglutaminaz-1 (TG1) proteinini kodlayan transglutaminaz-1 (TGM1) genindeki mutasyonlardan kaynaklanır [41, 72, 73]. TG1, sitoplazmik proteinlerin plazma zarına çapraz bağlanmasını sağlayarak boynuzsu zarfı oluşturur. Lipoksijenaz-hepoksilin ve açılseramid yolları, korneosit lipid zarfının ve hücre dışı lipid zarlarının oluşumu için gereklidir. Bu yollarda yer alan genlerdeki mutasyonlar, ARCI'nin diğer birçok formundan sorumludur [38, 72, 73]. NIPAL4 geni, epidermin granüler tabakasında bulunan bir transmembran protein olan iktiini kodlar. Epidermal gelişimde lipid metabolizmasına katkıda bulunan bir Mg^{2+} taşıyıcısı olduğu düşünülmektedir. İktiinin işlevinde bir kusur olduğunda, asilseramid seviyelerinde azalma ve stratum corneum'un lipid yapılarında bozulma meydana gelir; bu durum, cilt geçirgenlik bariyerindeki kusurla ilişkili olabilir [74, 75]. PNPLA1, ω -O-açılseramid sentezinde rol oynar. Bu lipid, epidermin geçirgenlik tabakası için önemli bir bileşendir. PNPLA1 eksikliği olan insanlarda stratum corneum'da, ω -O-açılseramid kaybı, korneosit lipid zarfının ve hücre dışı lipid lamellerinin bozulmasıyla ilişkilidir [40, 76]. HI, ABCA12 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. ABCA12, lipid salgılanmasında rol oynayan ve esas olarak granüler tabakada bulunan bir epidermal keratinosit lipid taşıyıcısıdır. ABCA12'deki mutasyonlar, lipid cilt bariyerinin kaybına yol açar [38, 40, 77].

Epidermolitik iktiyoz (EI), konjenital eritrodermi, hiperkeratoz ve kabarcıklanma ile karakterize bir iktiyoz türüdür. EI, sırasıyla keratin 1 ve keratin 10 proteinlerini kodlayan keratin-1 (KRT1) veya keratin-10 (KRT10) genindeki otozomal dominant mutasyonlardan kaynaklanır. KRT1 ve KRT10 genlerindeki mutasyonlar, suprabazal keratinositlerde keratin ara filament (KIF) ağının kümelenmesine ve hücresel çökmeye neden olur. Mutasyonlar ayrıca lamellar cisim salgılanmasına ve dolayısıyla lipid membran oluşumuna müdahale ederek bariyer fonksiyonunun bozulmasına neden olabilir [38, 41, 78].

Konjenital retiküler iktiyoziform eritrodermi (CRIE), sarı-kahverengi pullanma ve eritrodermi ile birlikte retiküler iktiyoziform bir fenotip ile sonuçlanır. Bu durum, KRT1 ve KRT10 genlerinin kuyruk bölgelerindeki otozomal dominant mutasyonlardan kaynaklanır ve ayrıca KIF ağının çökmesine neden olur [40, 41, 79]. Etkilenen hastalarda, genotipik olarak vahşi tip olan ve yaş ilerledikçe yüzey alanı ve miktarı artan, çok sayıda konfeti benzeri leke gelişir. Bu olguya geri dönüşümlü mozaiklik denir ve çoğunlukla, vahşi tip alelin somatik homozigotluğuna yol açan mitotik rekombinasyon adı verilen bir mekanizmadan kaynaklanır [80].

Netherton sendromu (NS), konjenital pullu eritrodermi ile karakterize olup, periferik pullanma (iktiyozis lineer sirkumfleksa), saç teli anormallikleri (trikorrehis invaginata/bambu saç) ve atopik belirtilerle birlikte tipik eritemli yamalara dönüşür [41, 81]. SPINK5 genindeki mutasyonlardan kaynaklanan otozomal resesif bir bozukluktur. Bu gen, lenfo-epitelial Kazal tipi ilişkili inhibitörü (LEKTI) kodlar. LEKTI, bir serin proteaz inhibitörüdür ve kallikreinle ilişkili peptidazlar (KLK'ler) tarafından korneodesmozomların parçalanmasını düzenler. KLK5 ve matriptaz, KLK7 ve KLK14 gibi diğer KLK'leri ve elastaz 2'yi aktive eden bir kaskad oluşturur. NS'de, epidermiste kontrolsüz KLK aktivasyonuna yol açan bir LEKTI eksikliği vardır. Bu, stratum korneumun kohezyonunu engeller ve bu nedenle stratum korneumun ayrılmasına yol açarak ciddi bir geçirgenlik bariyeri kusuruna neden olur. Ayrıca, KLK5 ve KLK14 aktivasyonu, keratinositlerde pro-enflamatuar faktörlerin sentezine yol açan proteinazla aktive olan reseptör 2'nin (PAR-2) aktivasyonuna neden olur [39, 82].

Sjögren-Larsson sendromu (SLS), deri, gözler ve merkezi sinir sistemini etkileyen otozomal resesif bir hastalıktır. ALDH3A2 geni, yağ aldehit dehidrojenaz (FALDH) enzimini kodlar. Bu enzim, çeşitli lipid yollarından gelen yağ aldehitlerinin oksidasyonunu katalize eder. ALDH3A2 genindeki mutasyonlar, FALDH eksikliğine yol açar. Yağ alkollerini birikir ve diğer lipidlere yönlendirilir; bu da keratinositlerde lamellar cisim zarlarının normal oluşumunu

engelleyebilir ve anormal stratum korneum zarına yol açabilir. Biriken yağ alkollerinin, merkezi sinir sistemindeki miyelin zarlarının işlevini bozarak nörolojik semptomlara yol açtığı düşünülmektedir [39, 40, 83].

SAM sendromu, şiddetli dermatit, çoklu alerjiler ve metabolik zayıflama sendromunun kısaltmasıdır. İktiyozun bu doğuştan gelen formu, sırasıyla desmoglein-1 ve desmoplakin proteinlerini kodlayan desmoglein-1 (DSG1) veya desmoplakin (DSP) genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Her iki protein de hücre yüzeyini KIF sitoskeletine bağlamak için gerekli olan desmozomların önemli bileşenleridir. DSG1 veya DSP genindeki mutasyonlar, hücreler arası yapışmanın kaybına ve farklılaşma bozukluklarına neden olur [84].

Deri soyulma sendromu tip 1 (PSS1), klinik olarak NS ile bazı benzerlikler göstermektedir. PSS1, eritrodermi ve derinin yüzeysel soyulması ile karakterizedir. Korneodesmozin genindeki (CDSN) mutasyonlardan kaynaklanır. Korneodesmozin eksikliği, korneositlerin subkorneal ayrılmasına ve kopmasına neden olur [85].

Keratit-iktiyoz-işitme kaybı (KID) sendromu, vaskülarize keratit, eritrokeratoderma deri lezyonları ve sensörinöral işitme kaybını içerir. KID sendromu, konneksin-26 (Cx26) geni (GJB2) mutasyonlarından kaynaklanır. Hücreler arası bağlantılar (gap junction), hücresel iletişimi ve aktiviteleri düzenler ve birden fazla konneksinden oluşur. Cx26, bu konneksinlerden biridir ve iç kulak ve deri de dahil olmak üzere birçok organın epitel hücrelerinde ifade edilir. GJB2 genindeki mutasyonlar, Cx26'nın işlev bozukluğuna ve dolayısıyla hücreler arası bağlantıların işlev bozukluğuna neden olur [86].

KID (Çocuk) sendromu (iktiyoziform eritrodermi ve uzuv defektlere ile birlikte konjenital hemidisplazi), kolesterol sentezi sürecinde rol alan NAD(P)H steroid dehidrogenaz benzeri (NSDHL) genindeki mutasyonlardan kaynaklanan bir kutanöz mozaizmdir. Mutasyon, keratinosit zarını ve deri bariyerini düzenlediği düşünülen kolesterolün yetersizliğine yol açarak, potansiyel olarak toksik metabolik ara ürünlerin birikmesine neden olur [87].

3.4. Teşhis, Tarama ve Tedavi

İktiyozise neden olan çok sayıda genin bulunması ve hastalığın klinik olarak farklı şekillerde ortaya çıkabilmesi, tanıyı zorlaştırmaktadır. Genellikle doğuştan ya da doğumdan kısa bir süre sonra ortaya çıkan yaygın cilt pullanması, iktiyozu düşündürür. Ancak bu hastalıkla ilişkili çok sayıda gen olduğu için, hangi alt tipin söz konusu olduğunu belirlemek kolay değildir. Bu nedenle doğru tanı koyabilmek için çoğu zaman ayrıntılı klinik değerlendirme (fenotipik inceleme) ve genetik testler gereklidir. Doğru tanı koyulduğunda hastalığın seyri (prognoz) daha iyi öngörülebilir, tedavi ve takip planı daha doğru

şekilde düzenlenebilir ve genetik danışmanlık ile doğum öncesi tanı gibi aile planlamasına yönelik süreçler daha sağlıklı yürütülebilir [41].

3.4.1. Tanısal İnceleme

Kalıtsal iktiyozlar: Kalıtsal iktiyozlu hastalarda cilt bariyerindeki bozukluk genellikle doğumdan itibaren ya da yaşamın erken dönemlerinde mevcuttur. Bu durum, hastalığın klinik olarak fark edilmesini kolaylaştırır. Ancak, hastalığın dış görünümü (fenotip) ile genetik nedeni (genotip) her zaman birebir örtüşmez. Bu nedenle birçok hastada kesin tanı koymak zor olabilir. Yine de bazı durumlar tanı açısından yol göstericidir [41].

Kalıtsal iktiyozdan şüphelenildiğinde, öncelikle ayrıntılı bir aile öyküsü alınmalıdır. Bu süreçte, özellikle ebeveynler arasında akrabalık olup olmadığı da sorgulanmalıdır. Ayrıca, yalnızca cilt muayenesiyle sınırlı kalınmamalı; hastaya kapsamlı bir fizik muayene yapılmalıdır. Değerlendirme sırasında bazı önemli bulgulara özellikle dikkat edilmelidir. Bunlar arasında ciltte kabarcıklar ve erozyonlar (derinin üst tabakasının hasarlanması), saç ve diş anormallikleri yer alır. Bunun yanı sıra gelişimsel gecikme, karaciğer fonksiyon bozukluğu, işitme kaybı ve akciğer tutulumu gibi diğer organları etkileyen belirtiler de araştırılmalıdır. Ayrıca, hastalığa bağlı olarak gelişebilecek ciddi komplikasyonlar da göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, sodyum yüksekliğine bağlı sıvı kaybı (dehidratasyon), büyüme geriliği ve tekrarlayan ciddi enfeksiyonlar (sepsis) gibi durumlar hayati risk oluşturabilir. Tüm bu bulguların değerlendirilmesi, yalnızca doğru tanıya ulaşmak için değil, aynı zamanda erken dönemde ortaya çıkabilecek komplikasyonları fark ederek zamanında tedaviye başlamak için de büyük önem taşır [44, 45, 88].

Kalıtsal iktiyoz şüphesinde yapılan bazı laboratuvar testleri, özellikle başka organları da etkileyen (sendromik) iktiyoz tiplerini ayırt etmeye yardımcı olur. Bu testler arasında kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan elektrolit düzeyleri, serum immüno globulinleri ve periferik kan yayması yer alır. Bu incelemeler, belirli hastalıklara özgü ipuçları verebilir. Örneğin, Netherton sendromu ve desmozomal bozukluklar, bebeklerde yüksek sodyuma bağlı sıvı kaybı (hipernatremik dehidratasyon) riski taşır. Chanarin-Dorfmann sendromu olan hastalarda, kan yaymasında granülosit ve monositlerin içinde yağ damlacıkları görülür (Jordan anomalisi). ARC sendromu tanısı ise kanda saptanan metabolik bozukluklarla desteklenebilir. Ayrıca, serum immüno globulin düzeyleri; ciltte kızarıklık ve pullanma ile seyreden kalıtsal bağışıklık sistemi hastalıklarıyla ayırıcı tanı yapmada yardımcı olabilir. Elde edilen bulgulara göre, hastanın ilgili uzmanlık alanlarına yönlendirilmesi de gerekebilir [41, 44, 45, 88].

Ayrırcı tanı için bazı durumlarda deri biyopsisi yapılabilir. Bu biyopsi; rutin histoloji, immünohistokimya veya nadiren elektron mikroskopi ile incelenerek hastalığa özgü önemli bulgular ortaya koyabilir. Örneğin, bazı iktiyoz tiplerinde belirli mikroskobik özellikler görülür: iktiyozis vulgariste granül tabakanın azalması (hipogranüloz), epidermolitik iktiyozda hücrel hasar bulguları ve iki çekirdekli hücreler, lorikrin keratodermada granüllü çekirdek kalıntıları ve desmozomal bozukluklarda hücreler arası bağların zayıflaması (akantoliz) gibi bulgular tanıya yardımcı olabilir. Ayrıca, Netherton sendromu şüphesinde LEKTI (SPINK5 geni tarafından kodlanan protein) için yapılan immün boyamada sonuç negatif çıkarsa, bu tanıyı destekler. Özellikle genetik testlerin yapılamadığı durumlarda bu yöntem büyük önem taşır. Bunun yanı sıra, saçın mikroskop altında incelenmesi de basit, ucuz ve girişimsel olmayan bir yöntemdir. Bu inceleme, bazı hastalıklara özgü saç yapısı değişikliklerini gösterebilir. Örneğin, Netherton sendromunda “trikorrehis invaginata” adı verilen saç anormalliği, trikotiyodistrofide ise polarize ışık altında görülen “kaplan kuyruğu” görünümü tanı açısından oldukça değerlidir [41, 88-90].

Edinilmiş iktiyozlar. Edinilmiş iktiyoz için kesin tanı koydurucu özel klinik ya da patolojik bulgular yoktur. Bu nedenle tanı genellikle diğer olasılıklar elendikten sonra (dışlama yoluyla) konur. Geç yaşta ortaya çıkması, altta yatan bir tetikleyici faktörün bulunması ve hastada ya da ailesinde benzer bir hastalık öyküsünün olmaması, ayrıca alerjik yatkınlığın bulunmaması, edinilmiş iktiyoz tanısını destekleyen önemli ipuçlarıdır. Klinik ve mikroskobik olarak birçok vaka iktiyozis vulgaris ile benzerlik gösterse de, bazı hastalarda farklı özellikler de görülebilir [69, 90].

3.4.2. Tarama

Kalıtsal iktiyozlar belirli genetik kalıtım kurallarına uyar. Bu sayede, hastalara ve ailelerine genetik danışmanlık verilebilir. Genetik danışmanlıkta, hastalığın hangi genetik mekanizmalarla ortaya çıktığı ve çocuklara geçme olasılığı hakkında bilgi sunulur. Ancak, hastalığın çocukta görülme riskine dair algı, iktiyozun türüne göre değişir. Örneğin, hafif bir formdan etkilenen bir çocuğu olan çiftler için yeni bir gebelik her zaman yüksek riskli olarak değerlendirilmeyebilir. Buna karşılık, daha şiddetli formlarda veya yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen durumlarda, aileler gelecekteki gebelikler için riski azaltmak amacıyla genetik danışmanlık almayı tercih edebilir. Ayrıca, yaşanılan bölge, kültürel değerler ve sosyoekonomik durum gibi faktörler de genetik danışmanlığa erişimi etkileyebilir. İktiyozda genetik danışmanlığın sonuçlarıyla ilgili kapsamlı çalışmalar sınırlı olsa da, en ağır formlardan biri olan Harlequin iktiyozu ve X'e bağlı iktiyoz vakalarında gebeliğin sonlandırıldığına dair bazı bireysel (anekdotsal) bildirimler bulunmaktadır [91].

Doğum öncesi tanı, genellikle embriyodan alınan doku örnekleriyle yapılır; bazı durumlarda ise ultrason gibi görüntüleme yöntemleri de kullanılabilir. Bu tanı, bazı iktiyoz türlerinde yenidoğan döneminde ortaya çıkabilecek sorunların öngörülmesine yardımcı olur ve ailelerin gebeliğin devamı konusunda karar vermesini kolaylaştırır. Bazı biyokimyasal ve genetik bulgular da tanıda yol gösterici olabilir. Örneğin, anne kanında ölçülen konjuge olmayan östriol düzeylerinin düşük olması ve tarama testlerinde belirli genetik değişikliklerin (kopya sayısı varyasyonları) saptanması, özellikle erkek bebeklerde X'e bağlı iktiyoz riskinin artmış olabileceğini düşündürülebilir. Bu yöntemler, diğer moleküler testlerle birlikte kullanılabilir. Bununla birlikte, doğum öncesi tanıda en güvenilir yöntem, ailede daha önce saptanmış olan hastalığa neden olan genetik değişikliklerin (patojenik varyantların) doğrudan araştırılmasıdır [92, 93]. Ayrıca, risk altındaki çiftlerde tüp bebek (IVF) öncesinde sağlıklı embriyoların seçilmesini sağlayan preimplantasyon genetik tanı yöntemi de kullanılabilir. Ancak bu yöntem, birçok ülkede iktiyoz için rutin olarak uygulanmamaktadır [41].

3.4.3. Tedavi ve Takip

İktiyozlar genetik hastalıklardır ve günümüzde tamamen iyileştirilemez. Bu nedenle uygulanan tedaviler, hastalığı ortadan kaldırmak yerine belirtileri hafifletmeye yöneliktir ve genellikle ömür boyu devam eder [40, 41]. En sık kullanılan yöntem topikal (cilde sürülen) tedavilerdir. Nemlendirici ve yağlı ürünler cildin kuruluşunu azaltmaya yardımcı olur. Ancak bu tedaviler zaman alıcıdır ve her zaman yeterli etki sağlamayabilir; bu da hastaların tedaviye uyumunu zorlaştırabilir. Daha ağır vakalarda, özellikle ciltte belirgin kalınlaşma varsa, ağızdan alınan retinoid ilaçlar daha etkili olabilir. Bununla birlikte bu ilaçlar cildi daha hassas hale getirebilir ve çeşitli yan etkilere yol açabilir. Son yıllarda geliştirilen bazı yeni tedavi yaklaşımları da umut vericidir. Bunlar arasında iltihabı azaltmaya yönelik biyolojik ilaçlar ve eksik olan gen ürünlerini yerine koymayı hedefleyen enzim replasman veya yerine koyma tedavileri yer alır. Ancak bu yöntemlerin etkinliği henüz tam olarak kanıtlanmamıştır. İktiyoz hastalarında sadece cilt değil, göz, işitme ve beslenme ile ilgili sorunlar da görülebilir. Özellikle sendromik tiplerde diğer organlara ait bulgular da eşlik edebilir. Bu nedenle tedavi planı her hasta için bireysel olarak düzenlenmelidir. Çoğu hastanın günlük ve ömür boyu tedaviye ihtiyaç duyması nedeniyle, kullanılan yöntemlerin sadece etkili değil aynı zamanda güvenli ve iyi tolere edilebilir olması önemlidir. Ancak mevcut tedavilerin uzun vadeli güvenliği hakkında yeterli bilimsel veri bulunmamaktadır. Ayrıca tedaviye yönelik kılavuzlar büyük ölçüde uzman görüşlerine ve hasta deneyimlerine dayanmaktadır [44, 45, 94].

3.4.3.1. Topikal Tedavi

Topikal tedavi (cilde uygulanan tedaviler), tüm iktiyoz türlerinde tedavinin temelini oluşturur. Bu tedavilerin amacı; cildin koruyucu bariyerini güçlendirmek, kalınlaşmış derinin daha kolay dökülmesini sağlamak ve böylece cilt görünümünü iyileştirmektir. Ayrıca gerginlik ve kaşıntı gibi şikâyetlerin azaltılmasına da yardımcı olur. Ancak tedavinin etkisi ve hastanın tolere edebilmesi, hastalığın alt tipine ve kişiye göre değişir. Bu nedenle hangi tedavinin seçileceği; hastanın ihtiyaçları ve tercihleri, hekimin deneyimi ve mevcut tedavi seçeneklerine göre belirlenir [37].

Nemlendiriciler, cilt bariyerini destekleyerek deriyi nemlendirir ve üst deri tabakasını (stratum corneum) kaplayarak su kaybını azaltır. İçeriklerine ve su-yağ oranlarına bağlı olarak, cildi farklı düzeylerde nemlendirir, yumuşatır ve koruyucu bir tabaka oluştururlar. Vazelin ve parafin gibi ürünler etkili, güvenli ve ucuz nemlendiricilerdir. Ancak cilt üzerinde kapatıcı bir tabaka oluşturdukları için terlemeyi azaltabilir ve bazı hastalar tarafından kozmetik açıdan rahatsız edici bulunabilir. Bu nedenle birçok hasta, daha hafif yapılı olan gliserol, düşük oranlı üre (genellikle %5'in altında), propilen glikol (%20'nin altında) veya dekspantenol içeren kremleri tercih eder. Nemlendiricilerin ne sıklıkla kullanılacağı, hastalığın şiddetine ve kişinin günlük alışkanlıklarına göre değişir. Ancak çoğu hasta, cildini rahat tutmak için bu ürünleri günde en az iki kez uygulamak zorundadır [41].

Keratolitik maddeler (örneğin alfa-hidroksi asitler, beta-hidroksi asitler ve üre), ciltte biriken keratin tabakasını azaltarak etkili olur. Bunu, keratin proteinlerini parçalayarak veya hücreler arasındaki bağları zayıflatarak gerçekleştirirler. Sonuç olarak ciltteki pullanma ve kalınlaşma azalır. Hangi keratolitik ürünün kullanılacağı; hastanın yaşı, lezyonların tipi, şiddeti, yaygınlığı ve vücuttaki yerine göre belirlenir. Uygulama sıklığı da değişken olup, tedaviye verilen yanıtı göre azaltılabilir. Bu ürünlerin yan etkileri genellikle hafiftir ve kaşıntı, yanma veya ciltte tahriş şeklinde görülür. Nadiren de olsa, özellikle salisilik asit veya laktik asidin ciltten fazla emilmesine bağlı olarak sistemik (tüm vücudu etkileyen) toksisite gelişebilir; bu nedenle dikkatli kullanılmaları gerekir [95]. Özellikle salisilik asit, nadir de olsa ciddi ve yaşamı tehdit edebilen “salisilizm” adı verilen bir tabloya yol açabilir. Bu durumda bulantı, kusma, ateş, hızlı solunum (taşipne), huzursuzluk, bilinç kaybı (koma) ve hatta ölüm görülebilir. Yenidoğanlar bu toksik etkilere karşı en hassas gruptur. Ancak risk yalnızca onlarla sınırlı değildir; daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde de, hatta düşük konsantrasyonlarda bile bu durum ortaya çıkabilir. Bu nedenle, 2 yaşın altındaki çocuklarda salisilik asidin geniş alanlara uygulanması önerilmez (yalnızca çok sınırlı bölgelerde kullanılabilir). Daha büyük çocuklarda ise

mümkünse kullanımından kaçınılması tercih edilir. Yetişkinlerde ciltten emilerek tüm vücuda yayılması nadir görülse de mümkündür. Özellikle vücudun %20'sinden fazlasına uygulanması durumunda veya karaciğer ya da böbrek hastalığı olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır [96, 97].

Retinoidler, A vitamininden türetilmiş sentetik maddelerdir. Ciltteki kalınlaşmayı azaltır, deri hücrelerinin (keratinositlerin) çoğalmasını ve olgunlaşmasını düzenler ve iltihabı azaltabilir. Bazı ülkelerde (örneğin ABD'de), akne tedavisinde kullanılan retinoidlerin (özellikle tazaroten, trifaroten, adapalen ve tretinoin) vücut ve saçlı deride kullanımı da mümkündür. Ancak bu kullanım çoğu zaman "endikasyon dışı" olduğu için, hastaya gerekli bilgilendirme yapıldıktan sonra reçete edilir. Özellikle X'e bağlı iktiyoz ve hafif-orta şiddette lameller iktiyoz hastalarında topikal tazaroten tek başına bile oldukça etkili olabilir. Yapılan bir çalışmada, farklı iktiyoz tiplerine sahip 12 hastanın 8'inde, %0,05 tazaroten jel kullanımıyla 1-3 hafta içinde ve en geç 2 ayda ciltteki pürüzlülük ve pullanmada belirgin (iyi-çok iyi düzeyde) azalma gözlenmiştir. Topikal tazarotenin en önemli yan etkisi, doza bağlı olarak gelişen lokal cilt tahrişidir. Bunun dışında yapılan bir çalışmada, ilacın vücut yüzeyinin %20'sine kadar olan bir alana 1 ay boyunca her gün uygulanmasının, anlamlı bir sistemik emilime yol açmadığı gösterilmiştir. Topikal tazaroten, özellikle Harlequin iktiyozu olan yenidoğanlarda ve ağır kollodyon bebeklerde ciltteki gerginlik, kontraktürler ve diğer sorunların tedavisinde yardımcı olarak kullanılabilir. Ayrıca, göz kapağının dışa dönmesiyle karakterize ektropiyon tedavisinde de tercih edilen seçeneklerden biridir. Ancak tazaroten, birçok ülkede (örneğin İspanya, Fransa, Japonya ve bazı diğer ülkelerde) kolayca bulunmamaktadır [98-100]. Akne tedavisinde kullanılan bir diğer topikal retinoid olan adapalenin ise, epidermolitik iktiyozu olan 14 yaşındaki bir hastada etkili olduğu bildirilmiştir. İktiyoz hastaları için özel olarak geliştirilmiş bazı topikal retinoidler de bulunmaktadır. Bu ilaçlar, ağızdan alınan retinoidlerin kullanılmadığı veya iyi tolere edilmediği durumlarda (örneğin gebelik planlayan ya da yan etkilerden çekinen hastalarda) iyi bir alternatif olabilir. Ancak bu tedavilerin kullanımı bazı sınırlamalara sahiptir. Etkili olmalarına rağmen, geniş cilt alanlarına uygulandıklarında ciltte tahrişe yol açabilirler. Ayrıca, az da olsa ciltten emilerek vücuda geçme riski bulunduğu için dikkatli kullanılmaları gerekir [41, 101].

Günlük olarak düzenli banyo yapmak, cildin en üst tabakasını (stratum corneum) yumuşatarak pulların daha kolay uzaklaştırılmasını sağlar ve hastanın hissettiği rahatsızlığı azaltır. Ancak bu yöntem zaman alıcıdır. Genellikle hastaların günde en az bir kez, 30-60 dakika banyo yapması önerilir. Duş da tercih edilebilir; yeter ki ciltteki pulların mekanik olarak temizlenmesine imkân verir. Pullar; elle nazikçe ovalanarak ya da sünger, törpü, mikrofiber

bez veya ponza taşı gibi araçlarla temizlenebilir. Daha büyük ve cilde kısmen yapışık pullarda dikkatli şekilde makas kullanımı gerekebilir. Avuç içi ve ayak tabanındaki ileri derecede kalınlaşmış bölgeler ise bazen uzmanlar tarafından özel aletlerle temizlenir. Banyoya tuz, yağ veya karbonat eklemek, hem nemlendirmeyi artırabilir hem de pulların daha kolay dökülmesine yardımcı olabilir. Bazı hastalarda, ciltte oluşan kötü kokuyu azaltmak amacıyla çok seyreltilmiş çamaşır suyu (sodyum hipoklorit) da kullanılabilir. Ancak bu tür uygulamaların dikkatli ve uygun şekilde yapılması önemlidir [102].

Saçlı deride pullanma, iktiyozlu hastalarda sık görülen ve yönetimi zor bir sorundur. Bu durum; ince ve serbest dökülen pullardan, kalın ve yapışkan kabuklara kadar değişebilir. İleri durumlarda kabuklanma ve deri hasarı gelişebilir ve bu da zamanla saç dökülmesine (alopesi) yol açabilir. Kabuklanmayı ve olası enfeksiyonları önlemek için pulların düzenli olarak temizlenmesi önemlidir. Bu amaçla saç fırçaları ve taraklar (bit tarakları dahil) kullanılarak nazik bir şekilde mekanik temizlik yapılması önerilir. Keratolitik ürünler ve yumuşatıcılar da faydalı olabilir; ancak saçlı deriden emilim daha fazla olduğu için bu ürünler dikkatli ve az miktarda kullanılmalıdır. Özellikle Netherton sendromu ve trikotiyodistrofi gibi saçın daha kırılğan olduğu durumlarda, saç bakımı ve fırçalama işlemleri çok daha nazik şekilde yapılmalıdır [103].

3.4.3.2. Sistemik Tedavi

Orta ve şiddetli iktiyozis vakalarında ya da günlük cilt bakımının yükünü azaltmak isteyen hastalarda, ağızdan alınan (oral) retinoidlerle yapılan sistemik tedavi etkili olabilir. İktiyozis tedavisinde kullanılan başlıca oral retinoidler; asitretin, alitretinoin ve izotretinoin'dir. Japonya'da ise onaylanmış tek oral retinoid etretinat'tır. Ayrıca, retinoid asit metabolizmasını engelleyen ve RAMBA olarak adlandırılan başka bir ilaç grubu da vardır. Bu ajanlar bazı klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar göstermiş olsa da henüz rutin kullanım için piyasaya sunulmamıştır. Oral retinoid tedavisi, özellikle ARCI'nin lamellar tipine sahip iktiyoz hastalarında genellikle belirgin fayda sağlar; çünkü bu hastalarda pullanma daha fazladır ve tedavi bu durumu azaltmada etkilidir. Buna karşılık, epidermolitik iktiyoz ve Netherton sendromu olan hastalarda, cildin daha hassas olması nedeniyle (artmış kırılğanlık, kabarcık oluşumu ve kızarıklık eğilimi) oral retinoidlere yanıt daha sınırlı olabilir. Öte yandan, eritrokeratoderma variabilis progressiva gibi bazı hastalıklar ise nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte oral retinoid tedavisine oldukça iyi yanıt verebilir. Ne yazık ki, hangi ilacın en etkili olduğu, en uygun dozun ne olduğu, tedaviye başlanabilecek en erken yaş ya da uzun vadeli yan etkiler konusunda yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır [41, 104, 105].

Oral retinoidler çok sayıda potansiyel yan etkiyle ilişkilendirilmiştir. Kontrollü klinik çalışmalar sınırlı olsa da, bu ilaçlar uzun yıllardır kullanıldığından yan etkileri iyi bilinmektedir. Yan etkilerin sıklığı ve şiddeti kişiden kişiye değişebilir ve çoğu zaman kullanılan doza bağlıdır. En sık görülen ve genellikle tedavi kesildiğinde düzelen (geri dönüşümlü) yan etkiler arasında dudak iltihabı (keilit), burun kuruluğu, cilt kuruluğu (kserozis), saç dökülmesi, gözde iritasyon ve kan yağları ile karaciğer fonksiyonlarında bozulmalar yer alır. Kronik toksik etkiler en çok iskelet sistemini etkiler. Özellikle uzun süre tedavi alan yetişkin hastalarda, omurga boyunca (genellikle ön omurga bağı boyunca) ve eklemler çevresindeki tendon ile bağların tutunduğu bölgelerde kemik çıkıntıları ve kalsifikasyonlar gelişebilir. Bu durum yaygın iskelet hiperostoza olarak adlandırılır [41, 105]. Çocuklarda ise kemik büyüme bölgelerinin (epifizlerin) erken kapanması bildirilmiştir; ancak bu durum genellikle yalnızca çok yüksek toplam (kümülatif) dozlara maruz kalındığında ortaya çıkar [106].

Oral retinoidler doğumsal anomalilere yol açabilen (teratojenik) ilaçlardır. Bu nedenle, hamile kalma potansiyeli olan bireylerde tedavi öncesinde ve sırasında ayrıntılı danışmanlık yapılmalı ve etkili doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır. Bu ilaçların sperm üzerinden teratojenik etki oluşturduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır. Oral retinoidler yağda çözünen (lipofilik) ilaçlardır ve vücuttan yavaş atılırlar. Özellikle asitretin, alkol kullanımıyla birlikte vücutta daha uzun süre kalabilir. Bu nedenle, asitretin tedavisi sırasında ve tedavi bırakıldıktan sonra en az 3 yıl boyunca gebelikten kaçınılması gerekir [107, 108]. İzotretinoin ve alitretinoin ise vücuttan daha hızlı atılır ve teratojenik etkilerinin süresi daha kısadır. Bu ilaçlar için genellikle gebelik öncesinde 1 aylık bir bekleme (arınma) süresi yeterli kabul edilir. Bu nedenle, yakın zamanda gebelik planlayan kişiler için daha uygun tedavi seçenekleri olabilir. Oral retinoid kullanan hastalarda düzenli laboratuvar takibi gereklidir. Bu takipte en azından karaciğer enzimleri ve açlık lipid profili değerlendirilmelidir [107]. Doğurganlık çağındaki kadınlarda ayrıca düzenli gebelik testleri yapılması önemlidir. Çocuklarda kemik yapısını izlemek için yapılacak radyolojik incelemelerin ne sıklıkla yapılması gerektiği kesin olarak belirlenmemiştir; bu nedenle takip planı her hastaya özel olarak düzenlenmelidir. Sistemik retinoid kullanımı ile psikiyatrik belirtiler arasındaki ilişki kesin değildir ve iktiyoz hastalarında bu konu yeterince araştırılmamıştır. Bununla birlikte, iktiyozun kendisi kronik bir hastalık olduğu için psikolojik sorunlara katkıda bulunabilir. Bu nedenle, özellikle depresyon, anksiyete veya diğer duygusal sorunları olan hastalarda belirtilerin yakından izlenmesi ve gerektiğinde bir ruh sağlığı uzmanıyla birlikte takip edilmesi uygun olacaktır [41].

3.4.3.3. Patojenez Temelli Tedaviler

Son yıllarda, iktiyozun patofizyolojisinin anlaşılmasıyla birlikte tedavide yeni yaklaşımlar kaydedilmiştir. Bunlar içerisinde biyolojik ilaçlar, enzim replasman tedavisi ve gen terapisi gibi tedaviler umut vericidir [40].

Kalıtsal iktiyoz hastalarında ciltteki bağışıklık sistemi profili incelendiğinde, en yaygın formlarda bağışıklık yanıtının TH17-IL-23 yolu yönünde arttığı görülmüştür. Aynı durum, kan hücrelerinde flow sitometrisi ile de gösterilmiş ve bu bulgu hastalığın yalnızca ciltle sınırlı olmayıp sistemik bir bağışıklık aktivasyonu içerdiğini düşündürmüştür. Bu nedenle, sedef hastalığında kullanılan ve TH17-IL-23 yolunu hedefleyen biyolojik ilaçlar, iktiyoz tedavisi için de alternatif bir seçenek olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Örneğin, DSP genindeki varyantlara bağlı gelişen ve desmoplakin eksikliğiyle karakterize **eritrokeratoderma-kardiyomiyopati (EKC) sendromunda** ustekinumab tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir. Bu tedavi ile hastalarda kızarıklık (eritem), pullanma ve kaşıntıda belirgin düzelme sağlanmış, ayrıca kardiyomiyopati bulgularında da gerileme gözlenmiştir [109]. Benzer şekilde, DSG genindeki varyantlara ve fonksiyonel desmoglein 1 eksikliğine bağlı gelişen şiddetli dermatit-çoklu alerji-metabolik zayıflama (SAM) sendromu olan birçok hastada, sekukinumab veya ustekinumab tedavisi kullanılmıştır. Bu tedavilerin, büyüme geriliğini ve tekrarlayan enfeksiyonları azaltabildiği ve cilt bulgularını iyileştirebildiği bildirilmiştir [110, 111]. Bu biyolojik ilaçlar pullanmayı da azaltabilir; ancak TH17-IL-23 yolundaki aktivasyon en çok ciltteki kızarıklık (eritem) ile ilişkilidir. Bu nedenle, bu yolu hedefleyen tedaviler özellikle eritrodermik iktiyoz formlarında, Netherton sendromunda ve bazı konjenital iktiyoz türlerinde (özellikle NIPAL4 mutasyonuna bağlı olanlar ve harlequin iktiyoz) daha etkili görünmektedir. Nitekim birçok hastada dikkat çekici, ancak daha çok bireysel gözlemlere dayanan (anekdot niteliğinde) olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Bununla birlikte, sekukinumab ile yapılan çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada sonuçların tüm hastalarda aynı olmadığı görülmüştür. Bu çalışmada, Netherton sendromu ve bazı konjenital iktiyoz hastalarında kısmi yanıt elde edilirken, epidermolitik iktiyozda sınırlı etki gözlenmiş ve lamellar iktiyozda ise anlamlı bir yanıt saptanmamıştır [40, 41, 112].

Genel olarak iktiyoz hastalarında TH2 bağışıklık yolu belirgin şekilde aktive olmaz. Ancak, Netherton sendromunun iktiyozis linearis sirkumfleksa formuna sahip bazı hastalarda farklı bir durum gözlenmiştir. Bu hastalarda, IL-4 veya IL-13 üreten hafıza CD4+ T hücrelerinde ve TH2 sitokinlerinde artış saptanmıştır. Bu bulgu, IL-4 reseptörünü hedef alarak IL-4 ve IL-13

aracılı (tip 2) bağışıklık yanıtını baskılayan dupilumab tedavisinin, bazı iktiyoz hastalarında neden etkili olabildiğini açıklayabilir [113].

3.4.3.4. Özel Tedavi Yöntemleri

İktiyozun türü ne olursa olsun, birçok hasta kaşıntı, tekrarlayan enfeksiyonlar, terleme azalması (hipohidroz) ve sıcağa tahammülsüzlük gibi sorunlar yaşayabilir. Ayrıca göz, işitme ve beslenmeyle ilgili çeşitli komplikasyonlar da görülebilir. Bu nedenle hastaların düzenli olarak takip edilmesi önemlidir. Ancak izlem sıklığına ilişkin net, kanıta dayalı bir öneri bulunmamaktadır. Bu yüzden kontrol ziyaretlerinin zamanlaması her hastanın durumuna göre bireysel olarak planlanmalıdır [41].

Kaşıntı: İktiyozlu hastaların %93'e varan bir kısmında kaşıntı görülür ve bu durum günlük yaşamı önemli ölçüde etkiler. Hava değişiklikleri, sıcak ortamlar ve stres, kaşıntıyı artırabilir; buna bağlı olarak kaşıma, uykusuzluk, ruh hali değişiklikleri ve konsantrasyon güçlüğü gibi sorunlar da şiddetlenebilir. Klinik çalışmalarda yeterince değerlendirilmemiş olmakla birlikte, antihistaminikler ve antidepresanlar genellikle sınırlı fayda sağlar. İktiyozda kaşıntının tam olarak nasıl geliştiği (patofizyolojisi) net değildir; ancak ciltteki iltihaplanma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [41]. Öte yandan, dupilumab, ustekinumab ve sekukinumab gibi bazı biyolojik ilaçların farklı iktiyoz türlerinde kaşıntıyı azaltmada etkili olabileceğine dair bulgular vardır. Ancak bu sonuçların kesinleşmesi için kontrollü klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir [112, 114, 115].

Hipohidroz (Terleme azalması): Hipohidroz, hastalık hafif olsa bile iktiyozlu kişiler için önemli bir sorundur. Terleme bozukluğu, vücudun ısıyı düzenleme yeteneğini azaltarak ısı çarpması riskini artırır. Bu nedenle özellikle sıcak havalarda fiziksel aktivitelerin sınırlandırılması önerilir. Hastaların klima, vantilatör veya benzeri yöntemlerle serin ortamlarda bulunması önemlidir. Güneş ışığı bazı iktiyoz türlerinde (örneğin iktiyoz vulgaris ve RXLI) iyileşme sağlayabilirken, bazı türlerde ise durumu kötüleştirebilir. Ultraviyole (UV) ışınları, atopik dermatit ve sedef hastalığında olduğu gibi iltihabı azaltabilir; ancak aynı zamanda cildin koruyucu bariyerine zarar verebilir. Ayrıca ısı, terleme ve sıcağa tahammülsüzlük hastalar tarafından genellikle zor tolere edilir ve güneş koruyucu krem kullanımı da pratikte güç olabilir. Bu nedenle güneşe maruz kalmanın etkisi hastadan hastaya değişir ve bireysel olarak değerlendirilmelidir [116].

Göz komplikasyonları: İktiyozun tüm tiplerinde gözle ilgili sorunlar sık görülür. Göz kapaklarında soyulma ve gerginlik, konjonktivit (göz iltihabı) ve kirpiklerdeki anormallikler zamanla kornea hasarına yol açabilir [117]. Göz

bakımında temel amaç, göz yüzeyini korumaktır. Bu nedenle düzenli olarak nemlendirici göz damlaları veya pomatlar kullanılmalıdır. Bu özellikle, göz kapaklarının dışa dönmesi (ektropiyon) nedeniyle gözlerin tam kapanamadığı durumlarda ve geceleri daha da önemlidir. İktiyozlu hastalarda ektropiyon tedavisinde topikal tazaroten ve hyaluronik asit enjeksiyonları etkili olabilir [118]. Buna karşılık, cerrahi tedavi genellikle kalıcı sonuç vermez ve ektropiyonun tekrar etmesi sık görülür [119].

İşitsel komplikasyonlar: Dış kulak kanalında biriken aşırı deri döküntüleri, kulak tıkanıklığına yol açabilir. Bu durum, hastaları iletim tipi işitme kaybına ve dış ile orta kulakta tekrarlayan enfeksiyonlara yatkın hale getirir; zamanla kalıcı kulak zarı hasarı gelişebilir. İşitme kaybı, özellikle erken yaşlarda; iletişim, dil gelişimi, öğrenme süreci ve akademik başarı üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir. Ayrıca psikososyal ve bilişsel gelişimi de etkileyebilir. Bu nedenle erken müdahale çok önemlidir ve hastaların bir kulak burun boğaz (KBB) uzmanı tarafından düzenli olarak takip edilmesi gerekir. Kulak kaşıntısı ve ağrısı da iktiyozda sık görülen şikayetlerdir. Bu belirtilerin nedenleri, basit deri dökülmesinden orta kulak enfeksiyonlarına (otit) kadar değişebilir. Bu yüzden her hastada durum ayrı ayrı değerlendirilmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir [120].

Beslenme sorunları ve büyüme: Cilt bariyerinin bozulması ve deri iltihabı, vücudun enerji ihtiyacını artırır. Bu nedenle, özellikle konjenital iktiyozu olan çocuklarda büyüme geriliği sık görülür. İktiyozlu 50 çocukla yapılan ileriye dönük bir çalışmada, özellikle daha küçük yaşta ve hastalığı daha ağır olan çocuklarda yetersiz beslenme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca birçok hastada raşitizm (kemik yumuşaması) bildirilmiştir. Bazı gözlemler, yüksek doz D vitamininin klinik durumu iyileştirebileceğini düşündürse de bu bulguların daha güçlü çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. Bu nedenle, D vitamini ve diğer mikro besinlerin yeterli düzeyde alınmasını sağlamak için hastaların klinik durumu, laboratuvar bulguları, hormon düzeyleri ve beslenme durumları düzenli olarak izlenmeli; saptanan eksikliklere göre uygun takviyeler yapılmalıdır [121, 122].

Tekrarlayan deri enfeksiyonları: İktiyozlu hastalarda tekrarlayan deri enfeksiyonları sık görülür. Bunun temel nedeni, cildin koruyucu bariyerinin bozulmuş olmasıdır; bu durum bakteri, virüs ve mantarların ciltte yerleşmesini ve enfeksiyon gelişmesini kolaylaştırır. Bu hasta grubunda mikrobiyom üzerine kapsamlı çalışmalar sınırlı olsa da, özellikle belirgin cilt kalınlaşması (hiperkeratoz) olan hastalarda mikrobiyal kolonizasyon genellikle kendine özgü, çoğu zaman hoş olmayan bir koku ile fark edilebilir. Enfeksiyonların ne sıklıkla görüldüğü tam olarak bilinmemekle birlikte, epidermolitik iktiyoz, Netherton

sendromu ve KID sendromu gibi bazı tiplerde tekrarlayan enfeksiyonlara yatkınlık daha fazladır. Bu enfeksiyonlar, iktiyozlu ciltte kolayca gözden kaçabilir. Enfeksiyondan şüphelenildiğinde, uygun tedaviyi belirlemek için mikrobiyolojik kültür ve antibiyogram yapılması önerilir. Özellikle Netherton sendromu veya desmozomal bozuklukları olan bebeklerde, cilt bariyerinin ciddi şekilde zayıf olması nedeniyle tekrarlayan sepsis atakları görülebilir. Bu durum hayati risk taşıdığı için dikkatli takip ve hızlı müdahale gerektirir [84, 123].

4. Darier Hastalığı (Diskeratozis Follicularis)

Darier hastalığı (DD), ilk defa 1889'da Darier ve White tarafından nadir görülen otozomal dominant kalıtmı bir hastalık olarak tanımlanmıştır [124]. DD vakaları dünyanın her yerinde bildirilmekte olup, Kuzey Avrupa popülasyonlarında görülme sıklığı 1:100.000 ile 1:30.000 arasında değişmektedir. Hem erkekler hem de kadınlar eşit sıklıkta etkilenmektedir [124, 125]. Yetişkinlerde tam penetrans gözlenmekle birlikte, fenotipik ifadede değişkenlik vardır ve bazı hastalarda yalnızca tırnak değişiklikleri görülmektedir [125, 126].

Darier hastalığı (DD, diskeratozis folikularis, Darier-White hastalığı), genellikle ergenlikten sonra başlayan, ağırlıklı olarak seboreik bölgelerde hiperkeratotik yağlı papüller ve plaklarla kendini gösteren nadir görülen bir deri hastalığıdır. Deri dışı belirtiler arasında tırnak anormallikleri, ağız ve genital mukoza tutulumu, oftalmik komplikasyonlar ve nöropsikiyatrik/nörodejeneratif hastalıklar yer alabilir [124, 125, 127]. Hastalığın en erken belirtileri genellikle ellerde ve tırnaklarda başlar. Hastalık, akut alevlenmelerle (tetikleyici faktörler: aşırı ısı/terleme, UVB, nem, sürtünme, ruhsal stres ve ateşli hastalık) ve bakteriyel ve viral süperenfeksiyon riskinin artmasıyla seyreden kronik bir seyir izler; bu durum hastalığı daha da tetikleyebilir veya kötüleştirebilir. Kaşıntı, yanma hissi, ağrı ve vücut kokusu gibi semptomlar nedeniyle hastaların yaşam kalitesi önemli ölçüde azalmaktadır [125].

4.1. Moleküler Patogenez

DD, otozomal dominant kalıtım yoluyla aktarılan bir hastalıktır ve alta yatan genetik kusur sarkoplazmik/endoplazmik retikulum kalsiyum ATPaz (SERCA2) proteinini kodlayan ATP2A2 genindeki mutasyonlardır [128]. ATP2A2 geni, 12. kromozomun uzun kolunda 12q23-24.1 bölgesinde yer alır ve P tipi kalsiyum ATPaz olarak sınıflandırılan bir kalsiyum pompası olan SERCA2'yi kodlar [124]. SERCA2, keratinositlerde kalsiyum homeostazında kritik bir rol oynayan ve endoplazmik retikulumda bulunan bir Ca^{2+} pompasıdır [124, 125, 128]. SERCA2'deki mutasyonların büyük ölçüde keratinositlerde ortaya çıktığı, düzensiz hücre içi kalsiyum sinyalleşmesine, bozulmuş hücreler

arası yapışmaya ve diskeratoza yol açtığı düşünülmektedir [128, 129]. Bunun yanı sıra kronik deri iltihabı, DD'nin ayırt edici bir özelliği olup hastaların refahını önemli ölçüde etkilemektedir. İlginç bir şekilde, DD'de epidermal ve dermal dendritik hücrelerin ve Langerhans hücrelerinin azaldığı gösterilmiştir. DD'li hastaların lezyonlu ve lezyonsuz derilerinin transkriptomik analizleri (toplu RNA dizileme), epidermal onarım, inflamasyon ve bağışıklık savunmasıyla ilgili yolların önemli ölçüde up-regüle edildiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, DD'deki disbiotik mikrobiyoma yanıt olarak epitel ve bağışıklık yanıtı mekanizmalarının aktivasyonunu yansıtmaktadır [125, 130].

Ayrıca, TRP kanal ailesinin bir üyesi olan TRPC1'in ekspresyon seviyelerinin de DD'li hastaların keratinositlerinde arttığı bildirilmiştir. Dahası, yine DD'li hastalarda Bcl-2'nin hücre apoptozunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak, ER'deki azalmış Ca^{2+} konsantrasyonlarının, SERCA1 ve TRPC1 aracılığıyla Golgi kompleksi ve hücre zarındaki kalsiyum sinyalleşmesi üzerinde bir etkiye sahip olduğu ve bunun da ER stres yanıtının ve hücre apoptozunun aktivasyonuna yol açtığını öne sürülmüştür [128, 131]. Bununla birlikte, kalsiyum homeostazındaki bozulmalara yanıt olarak epidermal keratinositlerin ayrışmasının ve diskeratozun altında yatan mekanizmalar bilinmemektedir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Zaver ve ark. (2023), SERCA2'den yoksun insan keratinositleri kullanılarak oluşturulan organotipik bir in vitro DD modelinde artmış MAPK sinyalleşmesi gözlemlemiş ve MEK inhibisyonunun potansiyel bir tedavi yolu olabileceğini öne sürmüşlerdir [132].

4.2. Klinik Semptomlar ve Eşlik Eden Hastalıklar

DD genellikle ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde, hafiften şiddetliye kadar değişen klinik belirtilerle ortaya çıkar. Şiddetli hastalığı olan hastalar, hafif hastalığı olanlara göre daha erken başlangıç gösterirler. Klinik olarak, DD, keratinize bir yüzeye sahip, ayrı veya birleşmiş, yağlı, ten rengi veya kırmızımsı kahverengi papüller ve plaklarla karakterizedir. Sıklıkla etkilenen bölgeler arasında gövde, yüz, kafa derisi kenarları, şakaklar, kulaklar, kafa derisi, boyun ve koltuk altı ve kasık kıvrımları gibi intertriginöz bölgeler ile kadınlarda meme altı bölgesi gibi seboreik bölgeler bulunur [127].

DD hastalığının lezyonları '**klasik**' ve '**klasik olmayan**' şeklinde belirlenmiştir. Klasik lezyonlar, genellikle hastalığı karakterize eden lezyonlar olarak tanımlanmıştır ve deride ve mukozada keratinize papüller, çukurlar ve siğil benzeri lezyonların yanı sıra tırnak anormalliklerini içerir. Klasik olmayan lezyonlar arasında akral keratoderma, lökodermik maküller, dev komedonlar, keloid benzeri vejetasyonlar ve akral hemorajik kabarcıklar bulunur ve bunlar

daha nadirdir. Gövdedeki lezyonlar daha büyük lezyonlar halinde olabilir, kıvrım bölgelerinde ise yumuşamış hipertrofik büyümeler şeklinde lezyonlar oluşabilir. Genel olarak, eller ve tırnaklar lezyonların en sık görüldüğü yerler olarak belirlenmiştir ve hastalığın teşhisinde yardımcı olmak için oldukça hassas bir yöntem sunmaktadır [125, 127].

DD'de, stratum korneum düzensiz proliferasyon ve parakeratoz eşliğinde keratinöz tıkaç oluşumu sergiler. Stratum spinosum kalınlaşır ve suprabazal yarıma gözlenir. Suprabazal yarıma vakalarında, akantolitik hücreler ve anormal keratinositlerden oluşan yuvarlak cisimler ve tanecikler, bölge boyunca dağınık halde gözlemlenebilir. Yarıma oluşum bölgesine bitişik üst dikenli ve granüler tabakalarda çok sayıda yuvarlak cisim görülür. Tanecikler, üst dikenli tabakadan granüler tabakaya ve bazen de stratum korneumda görülebilir [124].

Lezyonlar genellikle kaşıntı ve kötü koku ile ilişkilidir. Özellikle kasık gibi sürtünme bölgelerinde gelişen papüller birleşerek papiller hale gelebilir. Ek olarak, maserasyon ve ikincil enfeksiyon gibi komplikasyonlar güçlü bir kötü kokuya neden olabilir. Avuç içlerinde ve ayak tabanlarında, keratinize bir yüzey ve hiperkeratoza ek olarak noktasal çöküntüler gözlemlenebilir. El ve ayak sırtlarında akrokeratozis verruciformis görülebilir. Tırnaklar ve ayak tırnakları kırılğan ve zayıf hale gelebilir. Bununla birlikte, DD vakalarında saçla ilgili herhangi bir anormallik gözlenmez. Ağız mukozasında granüler ve papiller lezyonlar oluşturan küçük beyaz papüller ve nodüller gözlenir. Semptomlar anal veya vulvar mukozaya da yayılabilir. DD'ye zihinsel gerilik, epilepsi veya bipolar bozukluk gibi psikiyatrik semptomlar da dahil olmak üzere deri dışı semptomlar eşlik edebilir [124, 133, 134].

Normal görünümlü ciltte, adezyon moleküllerinin veya keratin liflerinin yapısında ve dağılımında herhangi bir anormallik gözlenmez. Bununla birlikte, etkilenmiş ciltte, desmoglein I/II, desmokolllin ve plakogloblin gibi adezyon moleküllerinin epidermal keratinositler içinde içselleştirilmesi gözlemlenebilir. Keratin liflerinin kohezyonu da gözlenebilir [124].

Sıklıkla impetigo ve egzematizasyon gözlenir ve hastalar özellikle *Staphylococcus aureus* ve herpes simpleks virüsü olmak üzere bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı artan duyarlılık gösterirler. Deride ve burun pasajlarında *S. aureus* kolonizasyonunun varlığı alevlenmeleri tetikler ve bu hastaların yönetiminde tedavi hedefi olarak ortadan kaldırılması çok önemli bir unsurdur. Bazı ilaçların (diltiazem, lityum karbonat, IFN α 2a) yanı sıra COVID-19 aşılı ve COVID-19 enfeksiyonları da DD'yi alevlendirdiği gösterilmiştir [135, 136].

DD, çoklu organ tutulumu gösteren bir durum olarak kabul edilir. Bu durum, SERCA2'nin fizyoloji ve patofizyolojideki önemi (Tip I diyabet, kalp yetmezliği ve nöropsikiyatrik bozukluklarla olası ilişkiler) göz önüne alındığında şaşırtıcı değildir. Zihinsel gerilik, depresyon, bipolar bozukluk, intihar düşüncesi, psikoz ve epilepsi gibi nöropsikiyatrik bozukluklar, genel popülasyona kıyasla DD'li bireylerde daha yaygındır [137]. Dahası, Parkinson hastalığı ve vasküler demans gibi nörodejeneratif bozuklukların gelişimsel gecikmeyle ilişkili olduğu gösterilmiştir; bu da farkındalığı artırmanın, disiplinler arası işbirliğini teşvik etmenin ve altta yatan mekanizmaları ortaya çıkarmak için daha fazla araştırma yapmanın önemini vurgulamaktadır. Her şeyden önemlisi, gelişimsel gecikme ve öğrenme güçlükleri birbiriyle ilişkili görünmektedir [138].

Yüksek sıcaklıklar, yüksek nem, aşırı terleme, gebelik ve doğum, ameliyat, UV ışınlarına maruz kalma ve mekanik tahrişin DD'yi şiddetlendiren faktörler olduğu bilinmektedir. Bazı kadın vakalarında, adet öncesi dönemde semptomların şiddetlendiği gözlemlenmiştir. Lityum karbonat gibi bazı ilaçların semptomları kötüleştirebileceği bildirilmiştir. İkincil bakteriyel veya fungal enfeksiyonlar cilt lezyonlarını şiddetlendirebilir ve kötü kokuyu artırabilir. Kaposi variselliform döküntüleri genellikle viral enfeksiyonun komplikasyonları olarak görülür. Spinosellüler karsinomlar, malign melanomlar ve epidermoid kistler gibi tümörlü lezyonları içeren diğer komplikasyonlar bildirilmiş olsa da, tümör oluşumu ile DD arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır [124].

4.3. Teşhis, Tanı ve Tedavi

4.3.1. Teşhis ve Tanı

Tanı genellikle klinik tabloya (klasik lezyonlar vs. klasik olmayan lezyonlar) dayanarak konulabilir. Ellerdeki hafif lezyonlar ve tırnaklardaki karakteristik bulgular DD tanısına yardımcı olur. Ancak histolojik inceleme ile doğrulama şarttır. Histolojik olarak, lezyonlar epitelde suprabazal yarıklar, akantoliz ve 'corps ronds' ve 'corps grains' olarak bilinen diskeratotik hücrelerin varlığını gösterir [139]. 'Corps ronds', genellikle granüler tabakada bulunan ve düzensiz, eksantrik ve bazen piknotik çekirdekler içeren daha büyük yapılardır. Grover hastalığı, DD ile histolojik paternler açısından benzerlik gösterdiğinden, ikisini histolojik olarak ayırt etmek zordur. Ancak, Grover hastalığının başlangıcı daha geç yaşlarda olduğu ve lezyonların genellikle birkaç hafta veya ay sonra iyileştiği göz önüne alındığında, bu hastalıklar klinik olarak kolayca ayırt edilebilir [140].

4.3.2. Ayırıcı Tanı

En yaygın ayırıcı tanılar Hailey-Hailey hastalığı, seboreik dermatit, Grover hastalığı, pemfigus vegetans ve çok nadiren Dowling-Degos hastalığı/Galli Galli hastalığıdır. Ayrıca, basit siğiller de DD'nin avuç içi lezyonları için ayırıcı tanı olarak dikkate alınmalıdır. Lineer DD için yaygın bir ayırıcı tanı ILVEN'dir (inflamatuar lineer verrüköz epidermal nevüs) [125].

Seboreik dermatit: Seboreik bölgelerde ortaya çıkan ve ince, yağlı pullarla birlikte görülen, belirgin sınırlara sahip eritem. Sürtünme bölgelerinde nemli yüzeyler gözlenir [124].

Hailey-Hailey Hastalığı: Sorumlu genin, Golgi'de lokalize SPCA1'i kodlayan kalsiyum pompasını kodlayan ATP2C1 geni olduğu belirlenmiştir. Bu hastalık genellikle ergenlik döneminde, kıvrım bölgelerinde eritem ve küçük kabarcıkların birikmesiyle ortaya çıkar. Zamanla, kabuklanma ile birlikte ülserleşmiş ve yumuşamış bir yüzey oluşur. Hailey-Hailey hastalığının DD'den ayırt edilmesi klinik olarak zor olabilir, çünkü ikincisi kıvrım bölgelerinde benzer semptomlar gösterebilir [124].

Akantozis nigrikans: Kıvrım bölgelerinde ve boyunda koyu pigmentasyon, hiperkeratoz ve papiller döküntüler gözlenir. Bu nedenle, akantozis nigrikansın DD'den ayırt edilmesi sıklıkla gereklidir [124].

Epidermodysplasia verruciformis: İnsan papilloma virüslerine karşı artan duyarlılıktan kaynaklanan ve sıklıkla karsinomla ilişkili kalıtsal bir deri hastalığıdır. Çocukluktan itibaren vücutta çok sayıda düz siğil gözlenir [124].

4.3.3. Tedavi

Şu anda DD için onaylanmış iyileştirici bir tedavi bulunmamaktadır ve vakaların çoğu semptomatik olarak tedavi edilmektedir. Yüksek sıcaklık, yüksek nem, UV ışınları ve mekanik tahriş gibi durumu kötüleştiren faktörleri ortadan kaldırmak için yaşam tarzı önerileri önemlidir [124].

DD tedavisinde sıklıkla oral retinoidler kullanılır. Bu yöntem oldukça etkili olsa da, çeşitli yan etkileri vardır ve birçok durumda hastalar yalnızca aralıklı tedavi görebilir veya tedavinin kesilmesi gerekebilir. Siklosporinin de DD tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak, daha sonra yapılan bir çalışmada, siklosporinin SERCA2 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir; bu da siklosporinin DD'deki etkisi ve mekanizmasının belirsiz kalmasına neden olmaktadır. Diğer bazı çalışmalarda ise steroidlerin oral yolla uygulanmasının vezikülbüllöz DD gibi bazı DD tiplerinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, in vitro deneyler, yukarıda açıklanan üç ilaç türüyle (prednizolon, siklosporin ve retinoidler) kültürlenmiş keratinositlerin tedavi edilmesinin,

UV ışınlamasına yanıt olarak ATP2A2 gen ekspresyonunun baskılanmasını iyileştirdiğini ve bu ilaçların potansiyel terapötik etkinliğini gösterdiğini ortaya koymuştur [124, 141].

Steroidler veya D3 vitamini merhemi gibi topikal tedaviler, DD tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, izotretinoin, tazaroten ve adapalen (naftoik asit) DD semptomlarının tedavisi olarak değerlendirilmiştir. Dirençli proliferatif lezyonlar için bazen yttrium-alüminyum-garnet lazer kullanılarak cerrahi diseksiyon yapılır [124].

DD'de ikincil bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar yaygın olduğundan, rutin olarak kültür testleri ve mikroskopik inceleme yapılmalı ve antibiyotikler ve/veya antifungal ajanlar oral veya topikal olarak uygulanmalıdır [124]. Genellikle stafilokok enfeksiyonlarından kaynaklanan enfeksiyon alevlenmelerinde, uygun oral antibiyotiklerin kısa süreli kullanımı gerekebilir. Uzun süreli oral antibiyotik kullanımı konusunda belirlenmiş bir kılavuz bulunmamaktadır. DD'yi komplike eden herpes simpleks enfeksiyonu, asiklovir gibi oral veya parenteral antiviral ajanlarla acil tedavi gerektirir [142].

Şiddetli veya dirençli kronik hastalıkların tedavisinde, asitretin ve izotretinoin dahil olmak üzere oral retinoidler birincil tedavi olarak kabul edilir. Bununla birlikte, uzun süreli kullanımları potansiyel yan etkiler (dudak kuruluğu, keilitis, pullanma, cilt atrofisi ve kırılabilirliği, hepatotoksisite, oftalmolojik komplikasyonlar, pankreatit ve iskelet değişiklikleri) nedeniyle dikkatli izleme gerektirdiğinden, aralıklı kullanım düşünülebilir. 0,25–0,5 mg/kg/gün dozunda asitretin veya 0,5 mg/kg/gün dozunda izotretinoin, hiperkeratozu ve kötü kokuyu etkili bir şekilde azaltabilir. Oral alitretinoin (başka bir retinoid), asitretine alternatif olarak kullanılabilir ve özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda faydalı olabilir [143-145].

Bunların yanı sıra yeni tedavi yaklaşımları da denenmektedir. Örneğin; DD'de pro-enflamatuar sitokin IL-6'nın etkinliği bilindiğinden özellikle yaz aylarında DD alevlenmelerinin önlenmesi için anti-IL-6 antikorlarının geliştirilmesi beklenmektedir. Siklooksijenaz-2 (COX2) inhibisyonunun UV ışınlamasıyla arttığı ve böylece UV ışınlamasına yanıt olarak ATP2A2 gen ekspresyonunun baskılanmasının hafifletildiği bildirilmiştir; bu da UV'nin COX2'yi indüklediğini ve prostaglandin E2'nin kültürlenmiş keratinositlerde ATP2A2 ekspresyonunu baskıladığını göstermektedir. Bu sonuçlar, COX2 inhibitörlerinin DD tedavisinde faydalı olabileceğini göstermektedir. Son zamanlarda, Gaucher hastalığı tip I ve Niemann-Pick hastalığı tip C'nin tedavisinde kullanılan bir glukozilseramid sentaz inhibitörü olan miglustatin, DD'de ER stres yanıtından kaynaklanan bozulmuş yapışma bağlantısı ve

desmozomları iyileştirdiği bildirilmiştir; bu da miglustatin DD için yeni bir tedavi olarak geliştirilmesinin faydalı olabileceğini göstermektedir [124].

5. Ektodermal Displazi

Erken embriyodaki üç germ tabakasından biri olan ektoderm, merkezi ve periferik sinir sistemini, nöral krest hücrelerini, dış plaklarını ve ekleriyle birlikte epidermisi oluşturur [146, 147]. Bu nedenle, ektodermal gelişimdeki bozukluklar, ektodermal displazi olarak adlandırılan çok çeşitli doğuştan gelen bozukluklara yol açabilir [147, 148]. Ektodermal displaziler (ED), saç, diş, tırnak ve bezler, retina, kohlea, merkezi sinir sistemi (MSS) ve adrenal medulla gibi diğer yapılar da dahil olmak üzere iki veya daha fazla ektodermal türevin gelişimini veya homeostazını etkileyen kalıtsal bozukluklar grubudur [149]. Moleküler genetik ve gelişim biyolojisindeki gelişmeler sayesinde en az 80 genin ED gelişiminde etkili olduğu belirlenmiştir [150-152].

5.1. Sınıflandırma

“Saf ektodermal displaziler”, diğer embriyonik katmanlardan kaynaklanan bozukluklar olmaksızın yalnızca ektodermal belirtilere sahip olan durumlardır. Öte yandan, “ektodermal displazi ve malformasyon sendromları”, ektodermal belirtilerin yanı sıra yarık dudak/damak gibi başka embriyonik kökenli kusurları da gösterir. Freire-Maia, 1971 yılında, bozuklukları saç, diş, tırnak veya ekrin ter bezlerinin etkilenmesine göre gruplandırmaya öncelik veren en yaygın ana sınıflandırma şemasını sunmuştur. Bunlar sırasıyla 1, 2, 3 ve 4 olarak adlandırılmış olup, alt grubun isimlendirilmesi etkilenen yapılarla bağlıdır. Örneğin, saç ve dişler etkileniyorsa, alt grup 1-2 olarak adlandırılır [150, 152]. Bu sınıflandırma günümüzde 154 tipi (bazı kaynaklara göre 189) içerecek şekilde genişletilmiştir. Bunlar arasında pachyonychia congenita, dyskeratosis congenita ve Rothmund-Thompson sendromu gibi diğer sınıflandırmalara ait birçok tipi de bulunmaktadır. Sınıflandırma sistemlerinde sürekli revizyon yapılmaktadır ve genetik kusur veya ilgili sinyal yolağına göre sınıflandırılması doğru kabul edilmektedir. Böylece bu bozuklukların daha iyi anlaşılmasına yardımcı olmaktadır [147, 150, 152]. Wright ve ark. (2019) tarafından tanımlanan sınıflandırma, bu bozuklukları genel olarak ektodisplazin A (EDA)/nükleer faktör kappa B (NFkB) yolu, wingless related integration site (WNT) yolu, tümör proteini p63 (TP63) yolu, diğer yapısal kusurlar ve bilinmeyen nedenler olarak gruplandırmaktadır [146]. (Tablo 4). Bu sistem, palmoplantar keratodermalar veya poikilodermalar gibi diğer sınıflandırma sistemlerine dahil edilmiş tipleri dışlamaktadır [151-153].

Ektodermal displaziler çok nadir görülen hastalıklardır. İçlerinde en yaygın olanı, genel popülasyonda 17.000 canlı doğumda bir sıklıkla görülen X'e bağlı

hipohidrotik bir form (HED) olan ektodermal displazi 1'dir. Başka bir raporda ise hipohidrotik ektodermal displazinin (HED) Avrupa'daki prevalansının 100.000 kişide 6,7 olduğu bildirilmiştir [154, 155].

Tablo 4: Etkilenen moleküler yollara göre ektodermal displazinin sınıflandırılması (Wright ve ark.'dan uyarlanmıştır)

Etkilenen moleküler yol	ED tipi	Etkilenen gen
EDA/NF kappa B yolu	X'e bağlı hipohidrotik ektodermal displazi (ED1); Christ-Siemens Touraine sendromu	Ektodisplazın A (EDA)
	AR hipohidrotik ektodermal displazi 10A	Ektodisplazın A Reseptörü (EDAR) veya EDARADD
	AD hipohidrotik ektodermal displazi 10B	Ektodisplazın A Reseptörü (EDAR) veya EDARADD
	Incontinentia pigmenti; IP	IKBKG
	Ektodermal displazi ve immün yetmezlik 1	IKBKG
WNT yolu	Fokal dermal hipoplazi (Goltz sendromu)	PORCN
	Odonto-oniko-dermal displazi	WNT10A
	Schöpf-Schulz-Passarge sendromu	WNT10A
TP63 yolu	Akro-dermato-ungual-lakrimal-diş sendromu (ADULT sendromu)	TP63
	Ankiloblefaron-ektodermal defektler-yarık dudak/damak (AEC)/Hay-Wells sendromu	TP63
	Rapp-Hodgkin sendromu	TP63
	Ektrodaktili, ektodermal displazi ve yarık dudak/damak sendromu 3 (EEC3)	TP63
	Uzuv-meme sendromu	TP63
Yapısal Grup	Ektodermal displazi, ektrodaktili ve maküler distrofi sendromu	Kaderin 3
	Ektodermal displazi 4, saç/tırnak tipi	Keratin 85
	Ektodermal displazi/cilt kırılganlığı	Plakofilin
Monilethrix	Hidrotik ektodermal displazi (Clouston sendromu)	GBJ6
	Yarık dudak/damak-ektodermal displazisi (CLPED1)	Nektin 1
Bilinmeyen	Artrogripoz ve ektodermal displazi	Bilinmiyor
	Dermo-odonto displazisi	Bilinmiyor

Ekim 2021'de, Ulusal Ektodermal Displaziler Vakfı (NFED), ektodermal dokuları etkileyen durumların teşhis ve tedavisini geliştirmeyi amaçlayan ve özellikle deri, saç, diş ve göz fenotiplerine odaklanan, keşifleri tedaviye dönüştürmeye yönelik uluslararası bir konferansa sponsor olmuştur. Bu konferansta bu rahatsızlıklar için yeni tedaviler geliştirmenin önündeki beş temel engelden birinin, güvenilir yaygınlık verilerinin eksikliği olarak belirlenmiştir ve bu durum gidermek için çalışmalar başlamıştır [149].

5.2. Moleküler Patogenez, Teşhis ve Tedavi

5.2.1. EDA/NFKB Yolu Bozuklukları

5.2.1.1. Hipohidrotik Ektodermal Displazi (HED)

Hipohidrotik ektodermal displazi (HED), genellikle X'e bağlı resesif bir özellik olarak aktarılır; gen dişi tarafından taşınır ve erkeklerde kendini gösterir [148].

HED'ler, mutasyona uğrayan gene ve kalıtım tipine göre alt gruplara ayrılırlar:

(a) X'e bağlı HED-EDA1 mutasyonu (Christ-Siemens Touraine sendromu olarak da bilinir) X'e bağlı resesif olarak kalıtılır.

(b) EDAR (EDA reseptörü) mutasyonu - otozomal dominant ve resesif olarak kalıtılır.

(c) EDARADD (EDAR ile ilişkili ölüm alanı kodlayan gen) mutasyonu - otozomal dominant ve resesif olarak kalıtılır.

(d) İmmün yetmezlikle birlikte X'e bağlı HED - NEMO (NFKB temel modülatörü)/IKBKG (NFKB kinaz alt birimi gama inhibitörü) geni.

X'e bağlı form en yaygın olduğundan, çoğunlukla erkekler etkilenir, ancak X'e bağlı bir varyantın kadın taşıyıcıları, rastgele X inaktivasyonu veya Liyonizasyon nedeniyle hipodonti ve/veya konik dişler ve yer yer azalmış terleme şekilde kısmi semptomlar gösterebilir [148, 150, 152, 155].

Bu genlerin mutasyonları, embriyonik gelişim sırasında yüzeyde yer alan epitel hücreleri ile altta yatan mezenkim arasında gerçekleşen etkileşimi bozar. Sonuç olarak, deri eklerinin başlatılması, oluşumu ve farklılaşması süreci bozulur [155].

HED, hipohidroz veya anhidroz (vücudun yeterli miktarda ter üretememesi veya hiç terleyememesi (anhidroz) durumudur), hipotrikoz (doğuştan veya erken çocukluk döneminden itibaren vücuttaki saç ve kılların anormal derecede

seyrek olması ya da hiç çıkmaması durumudur) ve hipodonti (altı veya daha az sayıda kalıcı dişin (süt dişi veya yetişkin dişi) doğuştan eksik olması durumudur) üçlüsü ile karakterizedir [149, 156]. Tipik özellikler arasında kafa derisinde, gövdede ve uzuvlarda seyrek ve mat saçlar ile konik veya kazık şeklinde kesici dişler bulunur. Dişlenme genellikle gecikir ve diş eksikliği hipoplastik alveoler çıkıntılara ve orta yüz hipoplazisine yol açar. Mevcut olabilecek diğer özellikler arasında pili torti, pili canaliculi ve trichorrhexis nodosa gibi saç teli kusurları, dermatogliflerin (parmak izi) yokluğu, kseroz (kuru cilt) ve periorbital kırışıklık ve hiperpigmentasyon yer alır. Hastaların üçte ikisinde atopik egzama ile bir ilişki sıklıkla gözlenir [152].

En sık rastlanan ve dikkat edilmesi gereken komplikasyon, terlemenin azalması sonucu ortaya çıkan hipertermidir. Bu durum bebeklerde ısı çarpmasına ve hatta ölüme yol açabilir. Mukozal bezlerdeki anormallikler, hastayı solunum yolu enfeksiyonlarına yatkın hale getirebilecek çok kalın burun akıntısına neden olabilir ve kulak kanalındaki kalın kulak kiri, dış kulak kanalının tıkanmasına ve işitme kaybına yol açabilir. Anormal meibomian bezleri, yüzeysel noktasal keratit de dahil olmak üzere kuru göz semptomlarına neden olur [157, 158].

Teşhis öncelikle klinik olsa da, terlemenin olmadığını göstermek için nişasta iyot testi, kıl shaftı anormalliklerini ve azalmış kıl folikülü yoğunluğunu göstermek için trikoskopi ve trikogram ve ter bezlerinin yoğunluğunu değerlendirmek için konfokal mikroskopi gibi destekleyici yöntemler kullanılabilir. Rutin olarak gerekli olmasa da histopatoloji, rete çıkıntılarının yokluğu, azalmış ter bezleri ve kıl folikülü-yağ bezleri üniteleri ile incelenmiş bir epidermis gösterir [159].

Tedavi, klinik özellikler ve komplikasyonlara göre bireyselleştirilmeli ve genellikle multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Tedavi öncelikle hipertermiyi önlemeye ve ağız fonksiyonunu geri kazandırmaya yöneliktir. Önleyici tedbirler arasında sıcak ortamlardan ve yorucu fiziksel aktivitelerden kaçınmak, klima, soğutucu yelekler ve elle çalışan soğuk buharlaştırıcılar ve vantilatörler kullanmak yer alır. Ebeveynlere, çocuklara, öğretmenlere ve arkadaşlara hiperterminin belirtileri ve ilk yardım yönetimi öğretilmelidir [152]. Alopesinin yönetimi için, birkaç hastada olumlu sonuçlarla topikal minoksidil kullanılmıştır. Kozmetik fayda için peruk kullanılabilir. Bir raporda, topikal setirizin ve oral D vitamini takviyesi, HED'li üç kızda saç yoğunluğunu iyileştirmiştir. Kseroz veya egzaması olan hastalar için nemlendiriciler ve topikal kortikosteroidler gerekebilir. Burun tuzlu su durulamaları erken yaşta reçete edilebilir. Çevresel dumandan ve diğer tahriş edicilerden kaçınılmalıdır [160, 161].

Fc-EDA, EDA reseptörüne bağlanan ve normal ektodermal gelişim için sinyal yolunu aktive eden rekombinant bir füzyon proteinidir. Hayvan modellerinde ve üç insan fetüsünde prenatal uygulamada umut verici sonuçlar

göstermiştir; ancak beklendiği gibi postnatal uygulamada herhangi bir iyileşme görülmemiştir [147, 162, 163]. Şu anda çok merkezli bir çalışmada prenatal farmakoterapi için araştırılmaktadır [152].

5.2.1.2. Başışıklık Yetmezliği Olan HED (HED-ID)

Nükleer faktör kappa B kinaz alt birimi gama inhibitörü (IKBKG) (NF-kappa-B temel modülatörü [NEMO]) genindeki hipomorfik mutasyonlar (çinko parmak alanında küçük delesyonlar veya anlamsız mutasyonlar) nedeniyle erkeklerde görülen X'e bağlı bir HED türüdür [149, 164]. İnkontinentia pigmenti (IP) bu bozukluğun alelik bir varyantıdır ve IKBK'deki bir delesyondan kaynaklanır. Klinik belirtiler HED'ye benzer, ancak daha hafiftir. Erkeklerde nadiren IP'de görülenlere benzer vezikül-papüller döküntüler görülebilir. Etkilenen çocukların annelerinde IP'yi anımsatan deri lezyonlarının yanı sıra HED'nin değişken belirtileri de görülür [152].

Doğal öldürücü hücre disfonksiyonu, hipogammaglobulinemi ve hipergammaglobulinemi M gibi çeşitli başışıklık sistemi bozuklukları görülebilir. Sonuç olarak, bu hastalar *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas*, *Mycobacterium*, *Pneumocystis*, virüsler veya *Candida*'ya bağlı olarak alt solunum yolu, deri ve yumuşak dokular, kemikler, gastrointestinal sistem ve meninkslerde şiddetli, tekrarlayan enfeksiyonlardan muzdariptirler. Ayrıca, önemli büyüme geriliği ile birlikte inflamatuvar kolit de görülebilir [152].

Tanı, moleküler genetik test (IKBKG sekanslama) ve kapsamlı bir immün yetmezlik değerlendirmesi ile doğrulanabilir [152, 165].

Tedavi, günde birkaç kez cildi nemlendirerek aşırı ısınmayı önlemek gibi bazı genel tıbbi önlemleri içerir. Egzama, döküntüler ve kuru cilt için bazı cilt bakım ürünleri (nemlendirici kremler) kullanmak faydalıdır. Diş anomalileri protez tedavisi ile düzeltilir [165, 166]. Bazı hastalarda antibiyotik tedavisi ve intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisi uygulanabilir. Allogenik hematopoetik kök hücre nakli (HSCT), şu anda %74'lük bir hayatta kalma oranıyla tek küratif yöntemdir. Ancak uzun vadeli bir tedavi sunmamaktadır [152].

5.2.1.3. İnkontinentia Pigmenti (IP)

IP, Bloch-Sulzberger sendromu olarak da bilinir ve hücre sağ kalımını, iltihabı ve başışıklığı bozan IKBKG/NEMO genindeki fonksiyon kaybı mutasyonlarından kaynaklanır. X'e bağlı dominant bir şekilde kalıtılır ("de novo" vakaların %65'inde). Null mutasyonlar erkeklerde prenatal dönemde ölümcüldür, oysa kadınlar liyonzasyon nedeniyle hayatta kalır ve bu nedenle IP

vakalarının çoğu kadınlarda görülür. Nadiren erkekler somatik mozaizm veya XXY karyotipi (Klinefelter sendromu) ile ilişkili olarak etkilenebilir [152, 167].

Lyonizasyon nedeniyle genotip-fenotip korelasyonu net olmadığından, klinik tabloda önemli bir heterojenlik mevcuttur. Klasik deri belirtileri dört aşamada ortaya çıkar;

Evre 1 (veziküler) – Doğumda veya birkaç gün sonra ortaya çıkan, Blaschko çizgileri boyunca eritemli bir taban üzerinde gergin veziküller ve/veya püstüller vardır. Bu lezyonlar ateşli bir hastalık, lazer tedavisi veya aşı uygulanması sırasında tekrarlayabilir.

Evre 2 (siğil benzeri) – Lezyonlar daha papüller veya siğil benzeri hale gelir ve birkaç aydan yıllara kadar sürebilir.

Evre 3 (hiperpigmentasyonlu evre) – bebeklerde 6 ila 12 aylıkken kahverengi veya gri-kahverengi, doğrusal ve/veya girdap şeklinde lekeler görülür ve bu lekeler ergenlik dönemine kadar devam eder.

Evre 4 (atrofik/hipopigmente) – Hipopigmente ve hafif atrofik, doğrusal maküller/lekeler görülür, genellikle alopesi ile ilişkilidir.

Bu evrelerin başlangıcı, süresi ve örtüşme derecesi hastalar arasında farklılık gösterir [167, 168].

IP hastalığı olan bir çocuğun annesinde, Blaschko çizgileri boyunca hipopigmente, atrofik çizgiler ve tırnak distrofisi görülebilir. Diğer deri belirtileri arasında sikatrisyel alopesi, tırnak distrofisi ve ağrılı, tırnak altı, diskeratotik tümörler bulunur [152].

Deri dışı bulgular ise şunlardır;

- Hemen hemen tüm hastalarda dişlerin gecikmesi, sivri veya konik dişler, anodonti veya hipodonti ve yarık veya yüksek kemerli damak gibi diş ve ağız anomalileri görülür.
- Meme ve meme başı hipoplazisi ve aplazisi, fazla meme başı görülebilir.
- Proliferatif retinopati, mikroanevrizmalar, maküler oklüzyon hastalığı, perfüzyon yetersizliği ve nadiren mikroftalmi gibi göz anomalileri görülebilir.
- Nörolojik semptomlar arasında uyuşukluk, yetersiz beslenme, nöbetler, nörokognitif bozukluk ve inme yer alır [152].

Tanı için 2014 yılında revize edilen bir tanı kriteri oluşturulmuştur. Veziküler evrede alınan deri biyopsisi, eozinofilik spongiyozis, eozinofil içeren intraepidermal veziküller ve apoptotik keratinositleri ortaya çıkardığı için faydalı

olabilir. Daha sonraki evrelerde görülen patolojik değişiklikler daha az spesifiktir. Şüpheli vakalarda, vakaların yaklaşık %70-80'inde bulunan IKBKG'deki 4 ila 10. eksonların yaygın delesyonunu belirlemek için, mümkünse moleküler test yapılmalıdır. Erkek hastalarda, Klinefelter sendromu bağlamında IP olasılığı nedeniyle karyotipleme de düşünülmelidir [169, 170].

Tedavide deri lezyonlarına veziküler evrede nazik yara bakımı ve nemlendiriciler uygulanır. Topikal kortikosteroidler ve topikal takrolimus da kullanılabilir. Ek enfeksiyon durumunda lokal veya sistemik antibiyotiklere ihtiyaç duyulabilir. Siğil benzeri evre için nemlendiriciler veya topikal retinoidler denenebilir. 3. veya 4. evre deri lezyonları için genellikle tedaviye gerek yoktur. Göz muayeneleri, dört aylık olana kadar aylık, daha sonra 4 aydan 1 yaşına kadar 3 ayda bir, 1 yaşından 3 yaşına kadar 6 ayda bir ve 3 yaşından sonra yılda bir kez önerilir. IP tanısı konmuş tüm hastalarda dişlerin çıkması sırasında veya 6 aylıkken diş hekimine başvurulması gereklidir. Nörolojik semptomlar durumunda nörolojik değerlendirme ve görüntüleme yapılmalı ve titiz bir takip yapılmalıdır [152, 171].

5.2.2. WNT Sinyal Yolu Bozuklukları

5.2.2.1. Fokal Dermal Hipoplazi (FDH)

Goltz sendromu veya Goltz-Gorlin sendromu olarak da bilinen FDH, WNT proteinlerinin salgılanması için gerekli olan porcupine O-açıltransferaz (PORCN) genindeki delesyonlardan kaynaklanan X'e bağlı dominant bir bozukluktur. Ağırlıklı olarak kadınlarda görülür ve de novo mutasyon için mozaiklik veya Klinefelter sendromu ile ilişkili durumlar dışında erkeklerde prenatal dönemde ölümcüldür [152, 172].

Doğumda genellikle Blaschko çizgilerini takip eden yağ fıtıklaşması ile birlikte deri atrofisi ile karakterizedir. Bu bölgelerde kabuklanma, erozyonlar, hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyon gelişebilir. Diğer özellikler arasında perioral bölgede ve kasıkta ahududu benzeri papillomlar, yamalı alopesi, tırnak değişiklikleri (boyuna çizgilenme dahil), mikronişi ve anonişi ve palmoplantar keratoderma bulunur. Papillomlar üst solunum yolu ve ağız boşluğunda da bulunabilir ve solunum güçlüğü ve disfajiye neden olabilir. Mikrosefali, yarık dudak/damak, göz anomalileri, diş anomalileri, konuşma problemleri ve merkezi sinir sistemi (MSS) anomalileri de dahil olmak üzere çeşitli kraniofasiyal belirtiler görülebilir. Sindaktili ve ektradaktili, bacak uzunluğu farklılığı, osteopati striata ve kısa boy gibi uzuv kusurları yaygındır. Gastrointestinal ve ürogenital sistemlerde de malformasyonlar meydana gelebilir [149, 173].

IP'ye benzer şekilde, klinik tanı kriterleri önerilmiştir. Dermal hipoplazi bölgelerindeki histopatolojik bulgular arasında papiller dermiste artmış kılcak damarlar, incelmış dermis ve elastik liflerin parçalanması yer alır. Dermiste kolajenin az olması nedeniyle yağ dokusu neredeyse epidermise kadar ulaşır (heterotopik yağ). Tanı, PORCN mutasyonunun belirlenmesiyle doğrulanabilir [174]. Papillomların cerrahi olarak çıkarılmasından başka spesifik bir tedavi mevcut değildir [152].

5.2.2.2. Oniko-Odonto-Dermal Displazi

Bu, WNT10A genindeki bir mutasyondan kaynaklanan nadir bir otozomal resesif bozukluktur. Şiddetli oligodonti, onikodisplazi, palmoplantar hiperkeratoz, kuru cilt, hipotrikoz ve avuç içi ve ayak tabanlarında hiperhidroz ile karakterizedir. Genellikle, mantar şeklindeki ve iplikli papillaların belirgin şekilde azalmasıyla birlikte düz bir dil görülür [175].

5.2.2.3. Schöpf-Schulz-Passarge Sendromu

Bu da WNT10A genindeki bir mutasyondan kaynaklanan otozomal resesif bir hastalıktır. Klinik özellikler arasında yaygın avuç içi ve ayak tabanı keratozu, hipodonti, hipotrikoz, tırnak distrofisi ve çok sayıda periorbital ve göz kapağı apokrin hidrokistoması bulunur. Bu hastalarda melanom dışı deri kanseri riski vardır ve yakından izlenmelidir [176].

5.2.3. Tp63 Yolu Bozuklukları

5.2.3.1. EEC Sendromu

Ektrodaktili, ektodermal displazi ve yarık dudak/damak tip 3 (EEC3) sendromu, TP63'ün DNA bağlama alanındaki yanlış anlamlı mutasyonlardan kaynaklanan otozomal dominant bir bozukluktur [152, 177].

Karakteristik özellikler arasında el/ayak deformitesi (ektrodaktili), seyrek, kalın ve kuru açık renkli saçlar, seyrek kaşlar ve kirpikler, ince ve kırılğan tırnaklar, değişken terleme ile birlikte kserozis ve yarık dudak/damak bulunur. Diğer özellikler arasında diş anomalileri, orta yüz hipoplazisi, sindaktili, oligodaktili, gözyaşı kanallarının yokluğu (keratit, blefarit, dakrosistit, kornea ülserlerine yol açar), genitoüriner anomaliler ve endokrin anormallikler yer alır [149, 178].

TP63 ile ilişkili bozukluklarda önemli klinik örtüşme ve değişkenlik vardır. Bu aile içindeki diğer sendromların dikkate alınması gereklidir. Genel olarak prognoz iyidir [152].

5.2.3.2. *Uzuv-Meme Sendromu (LMS) ve Akro-Dermato-Ungual-Lakrimal-Diş (ADULT) Sendromu*

Bu iki bozukluk da farklı bölgelerdeki TP63 mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. Daha önce LMS'nin, EEC sendromuna kıyasla, ağırlıklı olarak meme ve meme ucu hipoplazisi, uzuv anomalileri ve yarık dudak yerine bifid uvula veya yarık damak ile ortaya çıktığı düşünülüyordu. Öte yandan ADULT sendromunun yarık dudak/damak içermediği ve EEC sendromuna benzer diğer özelliklerin yanı sıra dermatit ve yaygın çillerle ortaya çıktığı söyleniyordu. Bununla birlikte, son literatür bu üç hastalık arasında önemli bir örtüşme olduğunu göstermiştir; bu da bu bozuklukların TP63 sendromu altında gruplandırılması sorusunu gündeme getirmektedir [152].

5.2.3.3. *Ankilobefaron-Ektodermal Defektler-Yarık Dudak/Damak (AEC) Sendromu*

Hay-Wells sendromu olarak da bilinen ankilobefaron-ektodermal defektler-yarık dudak/damak sendromu, TP63'ün N-terminal alanındaki mutasyonlardan kaynaklanan otozomal dominant bir bozukluktur [179]. Yenidoğanlarda genellikle kollodyum membran görülür, ardından konjenital eritrodermi gelişir. Doğumda çoğunlukla kafa derisini etkileyen yüzeysel deri erozyonları da mevcuttur ve bu durum enfeksiyon, sepsis, elektrolit dengesizlikleri, şiddetli yara izi ve alopesiye yol açabilir. Saç, tırnak ve değişen derecelerde terleme anormallikleri görülebilir. Karakteristik özellik ankilobefaron filiforme adnatum'dur (göz kapaklarının birleşmesi). Gözyaşı kanalları genellikle yoktur. Neredeyse tüm vakalarda yarık dudak ve/veya damak görülür. Diğer yüz özellikleri arasında orta yüz hipoplazisi, diş anomalileri, hipospadias (penis ucunda olması gereken idrar deliğinin penisin alt tarafında olması) ve sindaktili (el veya ayak parmaklarının birbirine bitişik parmak olarak doğması) ve ektrodaktili (yarık el sendromu) gibi uzuv anomalileri yer alır [152].

Rapp-Hodgkin sendromu, günümüzde AEC sendromunun bir varyantı olarak kabul edilen bir bozukluktur. Rapp-Hodgkin sendromunda ankilobefaronun olmaması, tek önemli farktır. Kafa derisi erozyonları, AEC'nin diğer p63 bozukluklarından ayırt edilmesine yardımcı olur [180].

Tedavide çok disiplinli bakımın yanı sıra, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yeterli sıvı ve elektrolit takviyesi, besin takviyesi ve antibiyotikler kullanılmaktadır. Nazik temizlik ve cilt nemlendiricileri ile topikal antiseptiklerin uygulanması şarttır. Kollodyon bebek ve yenidoğanlarda tedavi, dikkatli müdahale, nemlendiriciler, yeterli hidrasyon ve ortam sıcaklığı ve neminin korunması şeklinde yapılmalıdır. En kısa sürede ankilobefaronun cerrahi

olarak düzeltilmesi yapılmalıdır. AEC ve EEC sendromları için epidermal kök hücrelerden elde edilen keratinosit tabakaları kullanılarak epidermal defektlerin ve limbal kök hücrelerden elde edilen kornea defektlerinin rejenerasyonunu hedefleyen stratejiler geliştirilmektedir. Bu bağlamda, kümelenmiş düzenli aralıklı kısa palindromik tekrarlar (CRISPR)/Cas (CRISPR ile ilişkili), mutasyonun düzeltilmesi için genom düzenlemesinde büyük umut vaat etmektedir. Bunun yanı sıra, p53 reaktivatörü olan PRIMA-1MET'in topikal olarak uygulandığında, AEC sendromlu hastalarda epidermal farklılaşmayı artırdığı ve yara iyileşmesini iyileştirdiği gösterilmiştir [147, 152].

5.2.4. Yapısal Bozukluklar Grubu

5.2.4.1. Hidrotik Ektodermal Displazi

Clouston sendromu olarak da bilinen bu durum, 13. kromozomda bulunan konneksin-30 veya GJB6 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır ve otozomal dominant kalıtım yoluyla aktarılır [149]. Bu bozukluk, tırnak distrofisi, avuç içi ve ayak tabanında keratoz ve anormal saçlarla karakterizedir. Terleme ve diş yapısı normaldir. Saçlar genellikle ince, kırılğan ve seyrek; yaş ilerledikçe ilerleyici saç dökülmesi görülür. Kadınlarda genellikle tam saç dökülmesi görülürken, erkeklerde kafa derisinde yamalı saç dökülmesi olur. Kaşlar, kirpikler, koltuk altı ve kasık kılları da etkilenir ve seyrek olur. Tırnaklar distrofik, kısa ve yavaş uzar; ayrıca koni veya üçgen şeklinde, hipoplastik veya yok olabilir. Fotofobi, şaşılık, konjonktivit, blefarit ve erken katarakt gibi oftalmolojik sorunlar da görülebilir [152].

Tanı çoğunlukla klinik olsa da, tanıyı doğrulamak için moleküler genetik testler kullanılabilir. Bu tür vakalarda ayırıcı tanı olarak düşünülebilecek bozukluklar arasında pachyonychia congenita, keratitis-ikhtiyoz-sağırlık (KID) sendromu ve ektodermal displazi 5, kıl tırnak tipi ve ektodermal displazi 4, saf kıl tırnak tipi gibi diğer ED formları yer almaktadır [181].

Tedavi, palmoplantar keratoderma için esas olarak keratolitikler ve nemlendiriciler içerir. Tretinoin ve minoksidil kombinasyonu, saç büyümesini artırmak için etkili olabilir [147, 181].

5.2.4.2. Ektodermal Displazi-Cilt Kırılğanlığı Sendromu

Desmozomal kompleksdeki proteinlerden biri olan plakofilin 1'deki bir mutasyondan kaynaklanır. Hipohidroz, tırnak distrofisi, hipotrikoz, palmoplantar keratoderma gibi ektodermal displazi özelliklerinin yanı sıra, cilt kırılğanlığı ve erozyonlar gibi epidermoliz büllosa özelliklerini de gösterir [182].

5.2.5. Monilethrix

Bu, saç keratinleri K81 ve K86'daki mutasyonlardan kaynaklanan otozomal dominant bir hastalıktır. Klinik olarak kırılğan, hassas saçlar şeklinde kendini gösterir ve dermoskopi veya saç mikroskopisinde düzenli elips şeklinde boncuklanma görülür. Minoksidil ve oral asitretin, değişken sonuçlarla tedavi amacıyla kullanılmıştır [183].

5.3. Genetik Çalışmalar ve Danışmanlık

Çeşitli moleküler yolların ve ilgili genlerin sınıflandırılmasının nihai amacı, kademeli olarak moleküler tanıya doğru ilerlemek ve böylece yeni, hedefe yönelik tedavi yöntemlerine yardımcı olmaktır. Moleküler testler, çoğu hastalıkta spesifik genleri ve mutasyonlarını belirlemek için kullanılabilir. Fiziksel bulgular klasik ise ve aile öyküsü belirli bir kalıtım modeline uygunsa, tek gen testi de düşünülebilir. İlk adım, ilgili genin sekans analizidir, ardından delesyon/duplikasyon analizi yapılır. Ailede bilinen patojenik bir varyant varsa veya ultrasonografide diş tomurcuğu eksikliği veya karakteristik uzuv anomalileri gibi ED'ye işaret eden özellikler mevcutsa, koryon villus örnekleme veya amniyosentez yoluyla prenatal genetik test de düşünülebilir [152].

Genetik tanı konulduktan sonra danışmanlık çok önemlidir. Örneğin, IP hastalığından etkilenen kadınların mutasyona uğramış geni çocuklarına aktarma olasılığı %50'dir. Canlı doğan çocuklarda beklenen oran yaklaşık olarak %33 etkilenmemiş kız, %33 etkilenmiş kız ve %33 etkilenmemiş erkek şeklindedir [152].

6. Konjenital Pakiyonişi (Pachyonychia Congenita)

Konjenital pakiyonişi (pachyonychia congenita, PC), hipertrofik tırnak distrofisi, ağırlı avuç içi ve ayak tabanı keratozu ve kabarcıklanması, oral lökokeratoz, kıl folikülü ve yağ bezi kistleri (steatosistoma ve ince kıl kistleri dahil), avuç içi ve ayak tabanı hiperhidrozu ve gövde ve ekstremitelerde foliküler keratozlar ile karakterize nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. [184, 185].

PC, beş keratin geninden (KRT6A, KRT6B, KRT6C, KRT16 ve KRT17) birindeki otozomal dominant missense mutasyonlarına atfedilen nadir, kalıtsal bir durumdur [186-188]. Keratin proteinleri, tüm epitel hücrelerinin ara filament sitoskeletonini oluşturur ve epidermal bütünlüğün korunması, büyüme ve olgunlaşmanın düzenlenmesi için gereklidir. PC, iki tipe ayrılır; daha küçük asidik tip I (Jadassohn-Lewandowsky tipi, K16, K17 genlerindeki mutasyondan kaynaklı) ve daha büyük bazik tip II (Jackson-Lawler tipi, K6a, K6b, K6c genlerindeki mutasyondan kaynaklı) [187-189]. Keratinler, bir tip I keratin

ve bir tip II keratin arasında bir heterodimer oluşturur; örneğin, KRT16-6 ve KRT17-6 heterodimerleri yaralanmaya yanıt olarak ifade edilir [188].

PC'nin dünya genelinde 1000 ila 10.000 kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir, ancak bildirilmemiş daha fazla kişiyi etkilediği düşünülmektedir. Hastalık cinsiyet, etnik veya ırksal farklılık göstermez. PC, hastalar üzerinde önemli psikolojik ve mali yükler oluşturmaktadır. Ayak tabanı ağrısı hastalığın en yıpratıcı özelliği olsa da, fiziksel görünümle ilgili sorunlar, hareketsiz bir işte çalışma zorunluluğu ve hareketlilik yardımcıları, manikür cihazları ve/veya ayak sağlığı uzmanı randevuları için yapılan masraflar hastayı etkileyebilir. Ağrıyı ve günlük yaşam üzerindeki etkisini azaltabilecek bir tedaviye olan ihtiyaç giderek artmaktadır [188, 190].

6.1. Sınıflandırma

PC ilk olarak 1906 yılında Jadassohn ve Lewandowski tarafından tanımlanmıştır, ancak vaka raporları bundan öncesine dayanmaktadır. Tarihsel olarak, PC klinik özelliklere göre iki ayrı alt tipe ayrılmıştır; **PC tip 1 (Jadassohn-Lewandowsky)** ve **PC tip 2 (Jackson-Lawler)**. Bununla birlikte, genetik testlerin kullanıma girmesi, genotip-fenotip korelasyonlarına ve moleküler sınıflandırmaya dayalı PC tanılarına yol açmıştır. PC'nin şu anda kabul edilen sınıflandırması, keratin geninin mutasyonuna dayalı 5 alt tip içermektedir; PC-K6a (%39,7 yaygınlık), PCK6b (%9,0), PC-K6c (%3,3), PC-K16 (%32,6) ve PCK17 (%15,5) [186-189].

Hastaların yaklaşık %70'inde PC'nin aile öyküsü bulunurken, geri kalan %30'unda de novo patojenik varyantlar söz konusudur. Tanı, pozitif bir aile öyküsü bağlamında PPK, plantar ağrı ve distrofik tırnak üçlüsü ile konular ve 5 keratin geninden (KRT6A, KRT6B, KRT6C, KRT16, KRT17) birinde heterozigot patojenik mutasyonun belirlenmesiyle doğrulanır [185, 188].

6.2. Klinik Özellikler

Konjenital pakiyonişi (PC) için klinik tanı kriterleri, ayak tırnağı kalınlaşması, plantar keratoz ve plantar ağrı üçlüsünü içerir. Bu belirtiler, genetik olarak doğrulanmış PC'li bireylerin %97'sinde 10 yaşına kadar vardır [185, 191].

Aşağıdaki klinik belirtiler ve/veya aile öyküsü bulguları olan kişilerde PC şüphesi duyulmalıdır [185];

- Plantar keratoderma
- Plantar ağrı
- Hipertrofik tırnak distrofisi (Onikodistrofi),

- Yaygın steatosistomlar/steatokistler (iyi huylu lezyonlar)
- Oral lökokeratoz
- Foliküler keratozlar
- Palmoplantar hiperhidroz
- Doğumsal veya doğum öncesi dişler
- Palmoplantar keratoderma (Avuç içi ve ayak tabanı keratozu, PPK)

PC'de rol oynayan keratin genleri normalde epitelin üst katmanlarında ifade edilir ve yaralanmaya veya çevresel strese yanıt olarak güçlü bir şekilde indüklenir. Odaklanmış PPK genellikle bir çocuk yürümeye başladıktan sonra yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkar. Nasırlar tipik olarak plantar ve/veya palmar yüzeylerdeki basınç noktalarında belirgin hiperkeratoz ve epidermal kalınlaşma ile gelişir. Nasır içinde kan kırmızısı veya koyu kırmızı lekeler (1-2 mm) şeklinde görünen nörovasküler yapılar gelişebilir ve aşırı ağrı ile ilişkilidir, bu da yakındaki bir periferik duyu siniriyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Hiperhidroz PPK'ya eşlik edebilir ve birçok hasta aralıklı kaşıntı bildirmektedir, bu kaşıntı en sık nasır bölgesini etkiler [185, 186, 188, 192].

6.2.1. Ayak Tabanı Ağrısı (Plantar Ağrı)

Ayak tabanı ağrısı, PC'nin en rahatsız edici özelliğidir. Şiddetli ağrı, sürekli veya aralıklı olarak hareketlilik yardımcılarının (koltuk değneği, baston veya tekerlekli sandalye) kullanılmasını gerektirebilir veya hastalar destek için mobilyalara veya insanlara yaslanmak zorunda kalabilir. Bazı hastalar ağrı nedeniyle zaman zaman sürünmek zorunda kaldıklarını bildirmektedir. Bu ağrının etiyojisine ilişkin hipotezler arasında subepidermal kabarcıkların gelişmesi, doku hasarına bağlı nosiseptif ağrı ve hasar görmüş periferik duyu sinirlerine bağlı nöropatik ağrı yer almaktadır. Ağrının şiddeti alt tipler ve hastalar arasında değişmekle birlikte, tüm hastalar kronik, şiddetli ağrı yaşamaktadır. Hastalar sıklıkla ayak tabanı ağrısının şiddetinin daha sıcak ve nemli havalarda daha serin havalara göre daha kötü olduğunu bildirmektedir. Bunun ardındaki mekanizmalar tam olarak anlaşılmamış olsa da, olası nedenler arasında artmış inflamasyon, TRPV3'ün aşırı ekspresyonu veya artmış terleme yer alabilir [187, 188, 193].

6.2.2. Hipertrofik Tırnak Distrofisi (Onikodistrofi)

Hipertrofik tırnak distrofisi, PC'nin ilk fark edilen özelliklerinden biridir. Genellikle yaşamın ilk aylarında fark edilir. Ayak tırnaklarını ve el tırnaklarını etkileyebilir ve tüm tırnakları, birden fazla tırnağı veya tek tek tırnakları içerebilir. İki ana tırnak fenotipi, tam uzunluğa kadar uzayan ve belirgin

distal hiperkeratozdan kaynaklanan yukarı doğru eğimli tırnaklardır veya hiperkeratozun eğimli bir bölgesine ve açıkta kalan distal parmak ucuna sahip tırnaklardır. Diğer tırnak anormallikleri arasında tekrarlayan kıymık kanamaları, paronişi ve bakteriyel veya fungal tırnak enfeksiyonları bulunur; bunlar distrofik tırnakların varlığında tanısal bir zorluk oluşturabilir [185-188].

6.2.3. Oral Lökokeratoz

Mukoza zarlarının lökokeratozu, dil ve yanaklarda kalınlaşmış beyaz lekeler şeklinde ortaya çıkar ve en sık PC-K6a'da görülür. Bebeklerde *Candida albicans* enfeksiyonu ile karıştırılabilir ve beslenme sırasında emmeyi etkileyebilir. Şiddetli vakalarda, lökokeratoz laringeal yüzeyleri de etkileyebilir ve bu da ses kısıklığı şeklinde kendini gösterir. Büyük laringeal lezyonlar, nadir durumlarda, bebeklerde yaşamı tehdit eden solunum yolu tıkanıklığına neden olabilir ve üst solunum yolu enfeksiyonu tarafından tetiklenebilir [185, 186, 188, 194].

6.2.4. Doğum Öncesi/Doğumsal Dişler

Doğum öncesi veya doğumsal dişler, PC'de, özellikle PC-K17'de nadiren görülür; ancak daha sonraki süt ve kalıcı diş oluşumu normaldir. Ek olarak, PCK6a, PC-K6b ve PC-K6c hastalarının diş çürümesi riskinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir. PC'li bebekler, yemek yeme veya yutmanın başlangıcında çene veya kulak yakınında 15-25 saniye süren aşırı bir ağrı olan ilk ısırık sendromu yaşayabilirler. Bu durum en sık 4-12 yaş arası PC-K6a'lı çocuklarda görülür ve yemek yemede zorluklara neden olabilir. Genellikle kendiliğinden geçer [185, 188, 195].

6.2.5. Diğer Deri Belirtileri

Bazı PC hastalarında, çoğunlukla dirseklerde, dizlerde ve gövdede foliküler hiperkeratoz görülür. Çocukluk ve ergenlik döneminde en şiddetlidir ancak yetişkinlikte iyileşir. Tüy kistleri ve steatosistomalar dahil olmak üzere kıl folikülü ve yağ bezi kistleri yaygındır ve neredeyse tüm PC-K17 hastalarında görülür. Steatosistoma multipleks (SM), KRT17'deki mutasyonlardan kaynaklanan ve ergenlik döneminde başlayan yaygın steatosistomalar ve hafif tırnak tutulumu ile karakterize edilen, ancak hafif veya hiç ilişkili PPK bulunmayan bir genodermatozdur. Bir aile içindeki aynı heterozigot patojenik KRT17 varyantı, bazı aile üyelerinde PC, diğerlerinde ise SM ile ortaya çıkabilir ve aynı genetik varyant için fenotipik heterojenite gösterebilir. Hidradenitis suppurativa'nın PC ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir. IPCRR'ye yapılan son bir ankette, katılımcıların %25,9'unun HS ile ilişkili özellikler bildirdiği ve %43'ünün PC-K17'ye sahip olduğu bulunmuştur. KRT17, yağ bezlerinde ve

kıl foliküllerinde yüksek oranda ifade edilir ve mutasyonlar, koltuk altı gibi kıvrım bölgelerinde iltihaplı kistlere neden olabilir [185, 186, 188].

6.3. Ayırıcı Tanı

Tanı, tipik klinik semptom ve belirtilerin varlığına dayanarak konulabilir, ancak kesin tanı için genetik test gereklidir [188].

Clouston sendromu, gap junction proteini connexin-30'u kodlayan GJB6 genindeki mutasyonlardan kaynaklanan nadir görülen otozomal dominant bir hastalıktır. PC'de yaygın bir alternatif tanıdır. Hipotrikoz, tırnak kalınlaşması ve diskromi ile karakterizedir ve bazen PPK ile ilişkilidir. Hastada saç anormallikleri ve plantar ağrı olmaması durumunda dikkate alınmalıdır [185, 188, 196].

Ağrılı PPK, TRPV3 genindeki patojenik varyantlardan kaynaklanan otozomal dominant kalıtmı bir durum olan Olmsted sendromunun önemli bir özelliğidir. PC'den farklı olarak, Olmsted sendromu ayrıca periorifisyal keratotik plaklar, sakatlayıcı PPK, alopesi ve dijital otoamputasyona neden olabilen daraltıcı dijital bantlarla da ortaya çıkabilir. Ancak Olmsted sendromunun daha hafif vakaları PC'ye benzeyebilir [185, 188, 197].

Noktasal PPK tip 1, birleşen lezyonlar nedeniyle ağrılı ve fokal bir PPK olarak da ortaya çıkabilir. Desmogelin 1 (DSG1) genindeki mutasyonlar belirgin fenotipik varyasyonla PPK'ya neden olabilir. Bunlar arasında ağrılı, fokal plantar keratoderma ve çizgili palmar keratoderma bulunur, ancak genellikle tırnak değişiklikleri yoktur [185, 188, 198].

Erken yaşlarda PPK ile ortaya çıkan yaygın epidermolitik PPK, ağrılı olabilir ve hiperhidroz ile ilişkilidir, ancak dağılımı fokal değil, yaygındır. PPK üzerinde kabarcıklanma gösteren çocuklarda, PC, epidermolizis bullosa simpleks (EBS) ile karıştırılabilir; ancak EBS, PC'de gözlemlenen karakteristik tırnak değişikliklerini göstermez. Diskeratozis konjenita, tırnak distrofisi, hiperhidroz ve oral lökoplaki gibi PC ile örtüşen özelliklere sahiptir; ancak retiküler fleksural hiperpigmentasyon ve kemik iliği yetmezliği gibi ayırt edici özelliklere de sahiptir [188].

PC'de hipertrofik tırnak distrofisi, onikomikoz veya dermatofitlerle olası eş enfeksiyonla karıştırılabilir. Tırnak görünümünde bir değişiklik olduğunda veya tek tırnaklar etkilendiğinde tırnak enfeksiyonları göz önünde bulundurulmalıdır. Tipik olarak, dermatofit enfeksiyonu, otoimmün poliendokrinopati-kandidiyazis-ektodermal distrofi ve sistemik mukokutanöz kandidiyazis vakaları dışında tüm tırnakları etkilemez; bu vakalarda enfeksiyon tüm tırnakları etkileyebilir. Durumun nedeninin enfeksiyon olup olmadığını veya distrofik tırnaklarla birlikte olup olmadığını belirlemek için kazıntı

örnekleri alınmalıdır. PPK veya PC'nin diğer özelliklerinin bulunmadığı, distrofik tırnaklara neden olan diğer sendromlar arasında tırnak sedef hastalığı, yirmi tırnak distrofisi, sarı tırnak sendromu, ailesel onikogrifoz ve sendromsuz konjenital tırnak bozukluğu yer alır. Benzer şekilde, distrofik tırnaklar veya PPK yokluğunda oral lökokeratoz, olası Candida albicans enfeksiyonu açısından araştırılmalıdır [188, 199].

6.4. Tedavi

Şu anda PC için bir tedavi veya hedefli bir yöntem bulunmamaktadır. Mevcut tedavi seçenekleri sınırlıdır. PC'nin belirtilerinin tedavisi hastanın tercihine bağlıdır ve yaşam tarzı değişiklikleri, mekanik teknikler ve semptomatik rahatlamadan oluşur. Yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir durum olarak, empatik bir yaklaşım ve destek hayati önem taşır [188].

6.4.1. Keratoderma

Keratoderma, nasırların düzenli olarak törpülenmesi, öğütülmesi, kesilmesi veya kırılmasıyla mekanik olarak tedavi edilebilir. Hastalar genellikle bunu jilet, neşter, makas, soyma bıçağı, zımpara tahtası, ponza taşı ve özel ayak törpüleri ile kendileri yapmayı tercih ederler veya mümkünse bir podoloğu ziyaret edebilirler. Nasırların törpülenmesi görünümü ve plantar ağrıyı iyileştirirken, paradoksal olarak aşırı törpüleme plantar ağrıyı kötüleştirir. Nasırların törpülenme sıklığı ve yöntemi hastanın tercihine bağlıdır ve hastalar farklı faydalar bildirmektedir [185, 188, 200].

Keratolitik içerenerler (üre %40, salisilik asit %10-20 veya laktik asit gibi) dahil olmak üzere topikal nemlendiriciler bazı faydalar sağlayabilir. Acitretin ve isotretinoin dahil olmak üzere retinoidler (oral A vitamini türevleri) hiperkeratozun incelmeye neden olabilir, ancak birçok hasta ciltte kabarcıklanma ve plantar ağrıda artış bildirmekte ve bu da tedavinin kesilmesine yol açmaktadır. Acitretin oldukça teratojeniktir ve 3 yıllık bir arınma süresi gerektirir, bu nedenle doğurganlık çağındaki kadınlar için uygun olmayabilir [188, 201].

Ağızdan alınan retinoidler, keratodermayı azaltırken altta yatan kabarcıklanmayı ve cildin kırılganlığını etkilemez; bazen de ağrıyı artırabilir. Dozajın dikkatli bir şekilde ayarlanması gereklidir [185, 202].

6.4.2. Ağrı

Yaşam tarzı düzenlemeleri, rahat ayakkabılar ve ortezler giyerek, ayakta durmayı gerektiren aktiviteleri sınırlayarak ve baston, koltuk değneği, dört tekerlekli yürüteç ve/veya tekerlekli sandalye gibi yürüme yardımcılarını kullanarak

sürtünmeyi ve travmayı azaltmaya odaklanır. Kilo vermek ve/veya sağlıklı vücut ağırlığının korunması, nasır bölgelerindeki basıncı ve sürtünmeyi azaltabilir; ancak, kilo kaybına yönelik tasarlanmış çoğu egzersiz programı, egzersiz sırasında oluşan ağrı nedeniyle zordur. Bazı hastalar, amitriptilin, gabapentin veya pregabalin gibi basit analjezikler veya nöropatik ajanlar kullanarak ağrının semptomatik olarak giderilmesini tercih eder. Şiddetli vakalarda bir ağrı uzmanıyla görüşmek faydalı olabilir [185, 188, 203].

6.4.3. Tırnaklar

PC'deki distrofik tırnaklar enfekte olabilir veya travmaya uğrayarak ağrıya yol açabilir. Birçok hasta tırnak distrofisini törpüleme veya tırnak kesme yoluyla kontrol altına alır. Genellikle sürüntü veya kazıntı yoluyla tanı ve bakteriyel ve fungal tırnak enfeksiyonlarının sistemik antibiyotik veya antifungal ile tedavisi gereklidir. Seyreltilmiş çamaşır suyu içinde periyodik olarak bekletme enfeksiyon sıklığını azaltabilir, ancak klinik çalışmalarda kanıtlanmamıştır. Özellikle sorunlu tırnaklar için hastalar cerrahi olarak çıkarılmasını tercih edebilir, ancak tırnakların yeniden uzama olasılığı da vardır [185, 188, 200].

6.4.4. Oral Lökokeratoz

Oral lökokeratoz, diş fırçasıyla sık ve nazik fırçalama ve iyi ağız hijyeni ile yönetilebilir. Çoğu vaka müdahale olmadan düzelir ve oral antibiyotiklerle iyileşme raporları vardır, bu da bakteriyel bir unsurun varlığını düşündürmektedir. Laringeal tutulumlu lökokeratoz, en çok PC-K6a'lı çocuklarda bildirilmiştir ve ses kısıklığı ve nefes darlığı ile birlikte görülebilir ve bir kulak burun boğaz cerrahisi tarafından değerlendirilmelidir. Düzenli izleme ve erken araştırma, tanı ve müdahale solunum güçlüğünün yaşamı tehdit eden komplikasyonlarını önleyebilir. Paradoksal olarak, laringe yönelik cerrahi müdahaleler durumu kötüleştirebilir. Çocuklar ve bebekler ayrıca yeme/beslenme güçlükleri açısından yakından izlenmelidir. Beslenme güçlükleri durumunda, koyulaştırılmış mama kullanımı, şırınga ile besleme veya daha büyük delikli bir biberon kullanımı faydalı olabilir [185, 188, 194].

6.4.5. Diğer Belirtilerin Tedavisi

Kılcal damar kistleri (SM dahil) tedavisinde insizyon ve drenaj veya eksizyon kullanılabilir. Foliküler hiperkeratoz için keratolitik nemlendiriciler (laktik asit, salisilik asit, üre) veya alfa-hidroksi asit kremleri denenmiş ve farklı başarı oranları elde edilmiştir. Plantar hiperhidrozu gidermek için, nem emici çoraplar veya gümüş çoraplar faydalı olabilir [185, 188, 200].

6.4.6. Genetik Danışmanlık

Hastalar, özellikle aile planlaması konusunda destek ve rehberlik için genetik uzmanlarına veya genetik danışmanlara yönlendirilmelidir. Çocuklarda PC'yi önlemek için tüp bebek, implantasyon öncesi genetik tanı (PGD) ve seçici embriyo transferi kullanılabilir. Bu, birçok etik sorunu olan tartışmalı, zaman alıcı ve pahalı bir seçenektir. PC'de PGD, genetik tanı gerektirir ve genellikle ciddi ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen belirtileri olan hastalar tarafından tercih edilir. Karar verme süreci, genetik ekiplerden uzman görüşü alınarak yönlendirilmelidir [188].

6.4.7. Gelecekteki Tedavi Seçenekleri

Tarihsel olarak nadir bir hastalık olması nedeniyle klinik araştırmalar tarafından yeterince ele alınmadığından PC için etkili bir tedavi bulunmaktadır. PC'nin patogenezi ve genetik temeli hakkındaki anlayışın artmasının ardından, PC Projesi ve IPCRR'nin işbirliğiyle birçok yeni tedavi klinik değerlendirme aşamalarında [188].

mTOR inhibitörü sirolimus (rapamisin), insan keratinosit hücre hatlarında KRT6A ekspresyonunu seçici olarak azaltır. Oral sirolimus, ruhsatsız bir çalışmada üç hastada nörovasküler yapıları ve keratodermayı önemli ölçüde azalttığı ve yaşam kalitesini iyileştirdiği, ancak sistemik yan etkileri tolere edilemediği bildirilmiştir. İki PCK6a hastasının vaka raporunda, topikal sirolimusun plantar ağrısı azalttığı da bildirilmiştir. Şu anda ilaç firması tarafından desteklenen bir faz IIIb çalışması, topikal rapamisinin etkinliğini ve güvenliğini araştırmaktadır (bkz. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05180708>). [188, 204, 205].

Statinlerin, Stat1 aracılığıyla KRT6A ekspresyonunu azalttığı ve özellikle çocuklarda hiperkeratoz ve plantar ağrıda azalma olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu sonuçlar plasebo kontrollü randomize kontrollü bir çalışmada doğrulanmamıştır [206, 207].

Botulinum toksin tip A ile yapılan plantar enjeksiyonların, PC-K6a ve PC-K16'da terlemenin inhibisyonu ve epidermal hasarı, kabarcıklanmayı, keratoderma ve plantar ağrısı azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, lokal anestezi sinir bloğu gerektiren tekrarlanan ve ağırlı uygulamalar gerektirir ve raporlar az sayıda vakayla sınırlıdır [205, 207, 208].

Kısa interfere RNA (siRNA) yaklaşımları hematolojide başarıyla kullanılmış ve PC'de, bir hastada yapılan vücut çalışmasında plantar kallusu azaltmak için KRT6A'yı seçici olarak inhibe etmek amacıyla lezyon içi enjeksiyon

yoluyla kullanılmıştır. Bununla birlikte, enjeksiyon yeri ağrısı bu yaklaşımı sınırlamaktadır [186, 204, 205].

PC'den etkilenen ciltte TRPV3 ve epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) aşırı aktivitesi vardır. Oral EGFR inhibitörleri erlotinib ve lapatinib, yakın zamanda yapılan iki vakada hiperkeratozu ve plantar ağrısı azaltmıştır. Topikal seçici bir TRPV3 antagonisti de klinik denemelerin erken aşamalarındadır (bkz. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05435638>) [188, 201, 205].

Kapsaisin, duyuusal sinirleri uyararak ve ardından duyarsızlaştırarak topikal analjezi sağlayan bir TRPV1 agonistidir. %8'lik kapsaisin içeren deri yamaları (Qutenza 179 mg), şiddetli PC'si olan yetişkin bir hastada ağrılı plantar keratodermmanın acil tedavisinde kullanılmıştır. Her iki ayak tabanına 10 ay arayla iki uygulama yapıldı ve ağrı 4 ay boyunca %20 (ilk uygulama) ve %10 (ikinci uygulama) oranında azaldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, hastanın yaşam kalitesi üzerinde çok az veya hiç etkisi olmadığı; ağrılı ataklar ve yürüme mesafesi değişmeden kaldığı rapor edilmiştir. Genel olarak, bu tedavi nispeten iyi bir yaklaşım sergilese de çok az etkisi olmuştur [205].

Kaynakça

1. Akay, T. (2019). *Genel Histoloji* (10. baskı). Palme Yayıncılık, Ankara. ISBN: 978-605-282-284-5.
2. Kierszenbaum, A.L. ve Tres, L.L. (2020). *Histoloji ve Hücre Biyolojisi; Patolojiye Giriş* (4th ed.). Demir, R. (Çeviri Ed.). Palme Yayıncılık, Ankara. ISBN: 978-605-282-569-3.
3. Junqueira, L.C. ve Carneiro, J. (2009). *Temel Histoloji: Text & Atlas* (11th ed.). Solakoğlu, S. ve Aytekin, Y. (Çeviri Eds.). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. ISBN: 978-07-144091-2.
4. Kolarsick, P. A., Ann Kolarsick, M. & Goodwin, C. (2006). *Anatomy and physiology of the skin*. J. Dermatol. Nurses Assoc. 3, 203–213. DOI: 10.1097/JDN.0b013e3182274a98
5. Moreci, R. S. & Lechler, T. (2020). *Epidermal structure and differentiation*. Curr. Biol. 30, R144–R149.
6. Eşrefoğlu, M. (2016). *Özel Histoloji* (2. baskı). İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul. ISBN: 978-605-4949-50-2
7. Bardhan, A., Bruckner-Tuderman, L., Chapple, I.L.C., Fine, J.-D., Harper, N., Has, C., Magin, T.M., Marinkovich, M.P., Marshall, J.F., McGrath, J.A., Mellerio, J.E., Polson, R. and Heagerty, A.H., (2020). *Epidermolysis bullosa*. Nature Reviews, Disease Primers. Article citation ID: (2020)6:78
8. Marinkovich, M.P. (2008). *Epidermolysis bullosa*. eMedicine Specialties: Dermatology.
9. Mallipeddi, R. (2002). *Epidermolysis bullosa and cancer*. Clinical and Experimental Dermatology, 27, 616–623. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2002.01130.x>
10. Prodinge, C., Reichelt, J., Bauer, J.W., Laimer, M. (2019). *Epidermolysis bullosa: Advances in research and treatment*. Experimental Dermatology, 28:1176–1189. <https://doi.org/10.1111/exd.13979>
11. Fine, J-D. (2010). Inherited epidermolysis bullosa. *Fine Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5:12. <http://www.ojrd.com/content/5/1/12>
12. Has, C., Bauer, J.W., Bodemer, C., Bolling, M.C., Bruckner-Tuderman, L., Diem, A., Fine, J.-D., Heagerty, A., Hovnanian, A., Marinkovich, M.P., Martinez, A.E., McGrath, J.A., Moss, C., Murrell, D.F., Palissou, E., Schwieger-Briel, A., Sprecher, E., Tamai, K., Uitto, J., Woodley, D.T., Zambruno, G., Mellerio, J.E. (2020a). *Consensus re-classification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility*. British Journal of Dermatology, 183(4):614–627, <https://doi.org/10.1111/bjd.18921>
13. Fine, J-D., Bruckner-Tuderman, L., Eady, R.A.J. Bauer, E.A., Bauer, J.W., Has, C., Heagerty, A., Hintner, H., Hovnanian, A., Jonkman, M.F., Leigh, I., Marinkovich, M.P., Martinez, A.E., McGrath J.A., Mellerio, J.E.,

- Moss, C., Murrell, D.F., Shimizu, H., Uitto, J., Woodley, D., Zambruno, G., (2014). Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J. Am. Acad. Dermatol.* 70 (4), 1103–1126. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.01.903>
14. Shimizu H, Sato M, Ban M, Kitajima, Y., Ishizaki, S. Harada, T., Bruckner-Tuderman, L., Fine, J.-D., Burgeson, R., Kon, A., McGrath, J.A., Christiano, A.M., Nishikawa, T. (1997). Immunohistochemical, ultrastructural, and molecular features of Kindler syndrome distinguish it from dystrophic epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol*, 133 (9):1111-1117. doi:10.1001/archderm.1997.03890450057007
 15. Fine, J.-D., (2016). Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol.* 152;(11):1231-1238. doi:10.1001/jamadermatol.2016.2473.
 16. Bruckner-Tuderman, L. ve Has, C. (2014). Disorders of the cutaneous basement membrane zone—the paradigm of epidermolysis bullosa. *Matrix Biol.* 33, 29–34. 10.1016/j.matbio.2013.07.007.
 17. Bolling, M.C., Jongbloed, J.D.H., Boven, L.G., Diercks, G.F.H., Smith, F.J.D., McLean, W.H.I., Jonkman, M.F. (2014). Plectin mutations underlie epidermolysis bullosa simplex in 8% of patients. *J. Invest. Dermatol.* 134, 273–276. doi:10.1038/jid.2013.277
 18. Natsuga, K., Nishie, W., Shinkuma, S., Arita, K., Nakamura, H., Ohyama, M., Osaka, H., Kambara, T., Hirako, Y. and Shimizu, H. (2010). Plectin deficiency leads to both muscular dystrophy and pyloric atresia in epidermolysis bullosa simplex. *Hum. Mutat.* 31, E1687–E1698. <https://doi.org/10.1002/humu.21330>
 19. Lee, J.Y.W., Liu, L., Hsu, C.-K., Aristodemou, S., Ozoemena, L., Ogboli, M., Moss, C., Martinez, A.E., Mellerio, J.E., McGrath, J.A. (2017). Mutations in KLHL24 add to the molecular heterogeneity of epidermolysis bullosa simplex. *J. Invest. Dermatol.* 137, 1378–1380. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.01.004>
 20. Kroeger, J.K., Hofmann, S.C., Leppert, J., Has, C. ve Franzke, C.-W. (2017). Amino acid duplication in the coiledcoil structure of collagen XVII alters its maturation and trimerization causing mild junctional epidermolysis bullosa. *Hum. Mol. Genet.* 26, 479–488. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw404>
 21. Posteraro, P., De Luca, N., Meneguzzi, G., El Hachem, M., Angelo, C., Gobello, T., Tadini, G., Zambruno, G., Castiglia, D. (2004). Laminin-5 mutational analysis in an Italian cohort of patients with junctional epidermolysis bullosa. *J. Invest. Dermatol.* 123, 639–648. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.23302.x>

22. Wright, J. T., Carrion, I. A. ve Morris, C. (2015). The molecular basis of hereditary enamel defects in humans. *J. Dent. Res.* 94 (1), 52–61. <https://doi.org/10.1177/0022034514556708>
23. Has, C., Castiglia, D., del Rio, M., Diez, M.G., Piccinni, E., Kiritsi, D., Kohlhase, J., Itin, P., Martin, L., Fischer, J., Zambruno, G., Bruckner-Tuderman, L. (2011). Kindler syndrome: extension of FERMT1 mutational spectrum and natural history. *Hum. Mutat.* 32, 1204–1212. <https://doi.org/10.1002/humu.21576>
24. Guerrero-Aspizua, S., Conti, C.J., Escamez, M.J., Castiglia, D., Zambruno, G., Youssefian, L., Vahidnezhad, H., Requena, L., Itin, P., Tadini, G., Yordanova, I., Martin, L., Uitto, J., Has, C. & Del Rio, M. (2019). Assessment of the risk and characterization of non-melanoma skin cancer in Kindler syndrome: study of a series of 91 patients. *Orphanet J. Rare Dis.* 14, 183. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1158-6>
25. Rognoni, E., Ruppert, R. & Fässler, R. (2016). The kindlin family: functions, signaling properties and implications for human disease. *J. Cell Sci.* 129, 17–27. <https://doi.org/10.1242/jcs.161190>
26. Has, C., Liu, L., Bolling, M.C., Charlesworth, A.V., El Hachem, M., Escámez, M.J., Fuentes, I., Büchel, S., Hiremagalore, R., Pohla-Gubo, G., van den Akker, P.C., Wertheim-Tysarowska, K., Zambruno, G. (2020b). Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. *Br. J. Dermatol.* 182, 574–592. doi: 10.1111/bjd.18128
27. Has, C. and He, Y. (2016). Research techniques made simple: immunofluorescence antigen mapping in epidermolysis bullosa. *J. Invest. Dermatol.* 136, e65–e71. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.05.093>
28. Yiasemides, E., Walton, J., Marr, P., Villanueva, E.V. and Murrell, D.F. (2006). A comparative study between transmission electron microscopy and immunofluorescence mapping in the diagnosis of epidermolysis bullosa. *Am. J. Dermatopathol.* 28, 387–394. DOI: 10.1097/01.dad.0000211510.44865.6d
29. Intong, L. R. A. and Murrell, D.F. (2010). How to take skin biopsies for epidermolysis bullosa. *Dermatol. Clin.* 28, 197–200. DOI: 10.1016/j.det.2009.12.002
30. Petronius, D., Bergman, R., Ben Izhak, O., Leiba, R. ve Sprecher, E. (2003). A comparative study of immunohistochemistry and electron microscopy used in the diagnosis of epidermolysis bullosa. *Am. J. Dermatopathol.* 25, 198–203.
31. Takeichi, T., Liu, L., Fong, K., Ozoemena, L., McMillan, J.R., Salam, A., Campbell, P., Akiyama, M., Mellerio, J.E., McLean, W.H.I., Simpson, M.A., McGrath, J.A. (2015). Whole-exome sequencing improves mutation detection in a diagnostic epidermolysis bullosa laboratory. *Br. J. Dermatol.* 172, 94–100. <https://doi.org/10.1111/bjd.13190>

32. Vahidnezhad, H., Youssefian, L., Saeidian, A.H., Touati, A., Sotoudeh, S., Abiri, M., Barzegar, M., Aghazadeh, N., Mahmoudi, H., Norouz-Zadeh, S., Hamid, M., Zahabiyon, M., Bagherian, H., Zeinali, S., Fortina, P., Uitto, J. (2017). Multigene next-generation sequencing panel identifies pathogenic variants in patients with unknown subtype of epidermolysis bullosa: subclassification with prognostic implications. *J. Invest. Dermatol.* 137, 2649–2652. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.830>
33. Fine J-D: Surveillance for extracutaneous complications. Fine J-D, Hintner H. (Eds). *Life with Epidermolysis Bullosa: Etiology, Diagnosis, and Multidisciplinary Care and Therapy* Wien New York: Springer Verlag GmbH; 2009:311-312.
34. Ferrari S, Pellegrini G, Matsui T, Mavilio F, De Luca M. (2006). Towards a gene therapy clinical trial for epidermolysis bullosa. *Rev Recent Clin Trials*, 1:155-162. <https://doi.org/10.2174/157488706776876472>
35. Remington, J., Wang, X., Hou, Y., Zhou, H., Burnett, J., Muirhead, T., Uitto, J., Keene, D.R., Woodley, D.T. (2009). Injection of recombinant human type VII collagen corrects the disease phenotype in a murine model of dystrophic epidermolysis bullosa. *Mol Ther*, 17:26-33. DOI: 10.1038/mt.2008.234
36. Fine J-D. (2007). Epidermolysis bullosa: a genetic disease of altered cell adhesion and wound healing, and the possible clinical utility of topically applied thymosin b4. *Ann NY Acad Sci*, 1112:396-406. <https://doi.org/10.1196/annals.1415.017>
37. Vahlquist, A. Ganemo, A. and Virtanen, M. (2008). Congenital ichthyosis: An overview of current and emerging therapies. *Acta. Derm. Venerol*, 88:4-4.
38. Takeichi, T. and Akiyama, M. (2016). Inherited ichthyosis: Non-syndromic forms. *Journal of Dermatology*; 43: 242–251 doi: 10.1111/1346-8138.13243
39. Oji, V. and Traupe, H. (2009). Ichthyosis: Clinical Manifestations and Practical Treatment Options. *Am J Clin Dermatol*, 10(6):351-364. Doi:1175-0561/09/0006-0351/\$49.95/0
40. Joosten, M.D.W., Clabbers, J.M.K., Jonca, N., Mazereeuw-Hautier, J. and Gostyński, A.H. (2022). New developments in the molecular treatment of ichthyosis: review of the literature. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 17:269. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02430-6>
41. Gutiérrez-Cerrajero, C., Hernández-Martín, A., Sprecher, E., Paller, A.S., Akiyama, M. and González-Sarmient, R. (2023). Ichthyosis. *Nature reviews disease primers*. 9:2. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00412-3>
42. Patel, N., Spencer, L.A., English, J.C., and Zirwas, M.J. (2006). Acquired ichthyosis. *J Am Acad Dermatol*. doi:10.1016/j.jaad.2006.04.047. 55(4):647-656.

43. Schmuth, M., Martinz, V., Janecke, A.R., Fauth, C., Schossig, A., Zschocke, J. & Gruber, R. (2012). Inherited ichthyoses/generalized Mendelian disorders of cornification. *Eur. J. Hum. Genet.* 21, 123–133. doi:10.1038/ejhg.2012.121
44. Mazereeuw-Hautier, J., Vahlquist, A., Traupe, H., Bygum, A., Amaro, C., Aldwin, M., Audouze, A., Bodemer, C., Bourrat, E., Diociaiuti, A., Dolenc-Voljc, M., Dreyfus, I., El Hachem, M., Fischer, J., Gånemo, A., Gouveia, C., Gruber, R., Hadj-Rabia, S., Hohl, D., Jonca, N., Ezzedine, K., Maier, D., Malhotra, R., Rodriguez, M., Ott, H., Paige, D.G., Pietrzak, A., Poot, F., Schmuth, M., Sitek, J.C., Steijlen, P., Wehr, G., Moreen, M., O'Toole, E.A., Oji, V. and Hernandez-Martin, A. (2019a). Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part one. *Br. J. Dermatol.* 180, 272–281. <https://doi.org/10.1111/bjd.17203>
45. Mazereeuw-Hautier, J., Hernández-Martín, A., O'Toole, E.A., Bygum, A., Amaro, C., Aldwin, M., Audouze, A., Bodemer, C., Bourrat, E., Diociaiuti, A., Dolenc-Voljč, M., Dreyfus, I., El Hachem, M., Fischer, J., Ganemo, A., Gouveia, C., Gruber, R., Hadj-Rabia, S., Hohl, D., Jonca, N., Ezzedine, K., Maier, D., Malhotra, R., Rodriguez, M., Ott, H., Paige, D.G., Pietrzak, A., Poot, F., Schmuth, M., Sitek, J.C., Steijlen, P., Wehr, G., Moreen, M., Vahlquist, A., Traupe, H. and Oji, V. (2019b). Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part two. *Br. J. Dermatol.* 180, 484–495. <https://doi.org/10.1111/bjd.16882>
46. Yoneda K. (. 2016). Inherited ichthyosis: syndromic forms. *J Dermatol*, 43(3):252–63. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13284>
47. Oji, V., Tadini, G., Akiyama, M., Bardon, C.B., Bodemer, C., Bourrat, E., Coudiere, P., DiGiovanna, J.J., Elias, P., Fischer, J., Fleckman, P., Gina, M., Harper, J., Hashimoto, T., Hausser, I., Hennies, H.C., Hohl, D., Hovnanian, A., Ishida-Yamamoto, A., Jacyk, W.K., ... Traupe, H. (2010). Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Soreze 2009. *J Am Acad Dermatol*; 63:607–641. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.11.020>
48. Traupe, H., Fischer, J. and Oji, V. (2014). Nonsyndromic types of ichthyoses-an update. *J. Dtsch Dermatol. Ges.* 12, 109–121. <https://doi.org/10.1111/ddg.12229>
49. Shibata, A. and Akiyama, M. (2015). Epidemiology, medical genetics, diagnosis and treatment of harlequin ichthyosis in Japan. *Pediatr. Int.* 57, 516–522. <https://doi.org/10.1111/ped.12638>
50. Elias, P.M., Crumrine, D., Rassner, U., Hachem, J.-P., Menon, G.K., Man, W., Choy, M.H.W., Leypoldt, L., Feingold, K.R. and Williams, M.L. (2004). Basis for abnormal desquamation and permeability barrier dysfunction in RXLI. *J. Invest. Dermatol.* 122, 314–319. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.22258.x>

51. Chavanas, S., Bodemer, C., Rochat, A., Hamel-Teillac, D., Ali, M., Irvine, A.D., Bonafé, J.-L., Wilkinson, J., Taïeb, A., Barrandon, Y., Harper, J.I., de Prost, Y. & Hovnanian, A. (2000). Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat. Genet.* 25, 141–142.
52. Jansen, G.A., Oftnan, R., Ferdinandusse, S., Ijlst, L., Muijsers, A.O., Skjeldal, O.H., Stokke, O., Jakobs, C., Besley, G.T.N., Wraith, J.E. & Wanders, R.A.J. (1997). Refsum disease is caused by mutations in the phytanoyl-CoA hydroxylase gene. *Nat. Genet.* 17, 190–193
53. De Laurenzi, V., Rogers, G.R., Hamrock, D.J., Marekov, L.N., Steinert, P.M., Compton, J.G., Markova, N. & Rizzo, W.B. (1996). Sjögren–Larsson syndrome is caused by mutations in the fatty aldehyde dehydrogenase gene. *Nat. Genet.* 12, 52–57
54. Ng, B.G., Hackmann, K., Jones, M.A., Eroshkin, A.M., He, P., Williams, R., Bhide, S., Cantagrel, V., Gleeson, J.G., Paller, A.S., Schnur, R.E., Tinschert, S. Zurich, J., Hegde, M.R. and Freeze, H.H. (2012). Mutations in the glycosylphosphatidylinositol gene PIGL cause CHIME syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 90, 685–688. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.02.010
55. Simpson, J.K., Martinez-Queipo, M., Onoufriadis, A., Tso, S., Glass, E., Liu, L., Higashino, T., Scott, W., Tierney, C., Simpson, M.A., Desomchoke, R., Youssefian, L., SaeIdian, A.H., Vahidnezhad, H., Bisquera, A., Ravenscroft, J., Moss, C., O’Toole, E.A., Burrows, N., Leech, S., Jones, E.A., Lim, D., Ilchyshyn, A., Goldstraw, N., Cork, M.J., Darne, S., Uitto, J., Martinez, A.E., Mellerio, J.E. and McGrath, J.A., (2020). Genotype–phenotype correlation in a large English cohort of patients with autosomal recessive ichthyosis. *Br. J. Dermatol.* 182, 729–737. <https://doi.org/10.1111/bjd.18211>
56. Sun, Q., Burgren, N.M., Cheraghlou, S., Paller, A.S., Larralde, M., Bercovitch, L., Levinsohn, J., Ren, I., Hu, R.H., Zhou, J., Zaki, T., Fan, R., Tian, C., Saraceni, C., Nelson-Williams, C.J., Loring, E., Craiglow, B.G., Milstone, L.M., Lifton, R.P., Boyden, L.M., Choate, K.A., (2022). The genomic and phenotypic landscape of ichthyosis: an analysis of 1000 kindreds. *JAMA Dermatol.* 158, 16–25. doi:10.1001/jamadermatol.2021.4242
57. KEI (2020). Selected government definitions of orphan or rare diseases. KEI briefing note 2020:4 table 1: country definitions of orphan or rare diseases. KEI <https://www.keionline.org/wp-content/uploads/KEI-Briefing-Note-2020-4-Defining-Rare-Diseases.pdf>
58. Akiyama, M. (2010). FLG mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema: spectrum of mutations and population genetics. *Br. J. Dermatol.* 162, 472–477 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09582.x>
59. Chen, H., Common, J.E.A., Haines, R.L., Balakrishnan, A., Brown, S.J., Goh, C.M.S., Cordell, H.J., Sandilands, A., Campbell, L.E., Kroboth, K., Irvine, A.D., Goh, D.L.M., Tang, M.B.Y., van Bever, H.P., Giam, Y.C.,

- McLean, W.H.I. and Lane, E.B. (2011). Wide spectrum of filaggrin-null mutations in atopic dermatitis highlights differences between Singaporean Chinese and European populations. *Br. J. Dermatol.* 165, 106–114. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10331.x>
60. Craig, W.Y., Roberson, M., Palomaki, G.E., Shackleton, C.H.L., Marcos, J. and Haddow, J.E. (2010). Prevalence of steroid sulfatase deficiency in California according to race and ethnicity. *Prenat. Diagn.* 30, 893–898. <https://doi.org/10.1002/pd.2588>
61. Ingordo, V., D'Andria, G., Gentile, C., Decuzzi, M., Mascia, E. and Naldi, L. (2003). Frequency of X-linked ichthyosis in coastal southern Italy: a study on a representative sample of a young male population. *Dermatology* 207, 148–150. <https://doi.org/10.1159/000071784>
62. Milstone, L. M., Miller, K., Haberman, M. and Dickens, J. (2012). Incidence of moderate to severe ichthyosis in the United States. *Arch. Dermatol.* 148, 1080–1081. doi:10.1001/archdermatol.2012.1702
63. Hernández-Martín, A., García-Doval, I., Aranegui, B., de Unamuno, P., Rodríguez-Pazos, L., González-Enseñat, M.-A., Vicente, A., Martín-Santiago, A., García-Bravo, B., Feito, M., Baselga, E., Círia, S., de Lucas, R., Ginarte, M., González-Sarmiento, R., Torrelo, A. (2012). Prevalence of autosomal recessive congenital ichthyosis: a population-based study using the capture-recapture method in Spain. *J. Am. Acad. Dermatol.* 67, 240–244. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.07.033>
64. Dreyfus, I., Chouquet, C., Ezzedine, K., Henner, S., Chiavérini, C., Maza, A., Pascal, S., Rodriguez, L., Vabres, P., Martin, L., Mallet, S., Barbarot, S., Dupuis, J. & Mazereeuw-Hautier, J. (2014). Prevalence of inherited ichthyosis in France: a study using capture-recapture method. *Orphanet J. Rare Dis.* 9, 1. <http://www.ijrd.com/content/9/1/1>
65. Kurosawa, M., Uehara, R., Takagi, A., Aoyama, Y., Iwatsuki, K., Amagai, M., Nagai, M., Nakamura, Y., Inaba, Y., Yokoyama, K. and Ikeda, S. (2019). Results of a nationwide epidemiologic survey of autosomal recessive congenital ichthyosis and ichthyosis syndromes in Japan. *J. Am. Acad. Dermatol.* 81, 1086–1092.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.056>
66. Al-Zayir, A.A. and Al-Amro Al-Alakloby, O.M. (2006). Clinico-epidemiological features of primary hereditary ichthyoses in the Eastern province of Saudi Arabia. *Int. J. Dermatol.* 45, 257–264. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2006.02042.x>
67. Lima Cunha, D., Alakloby, O.M., Gruber, R., Kakar, N., Ahmad, J., Alawbathani, S., Plank, R., Eckl, K., Krabichler, B., Altmüller, J., Nürnberg, P., Zschocke, J., Borck, G., Schmuth, M., Alabdulkareem, A.S., Alnutaifi, K.A. and Hennies, H.C. (2019). Unknown mutations and genotype/phenotype correlations of autosomal recessive congenital ichthyosis in patients

- from Saudi Arabia and Pakistan. *Mol. Genet. Genom. Med.* 7, 539. <https://doi.org/10.1002/mgg3.539>
68. Mohamad, J., Samuelov, L., Malchin, N., Rabinowitz, T., Assaf, S., Malki, L., Malovitski, K., Israeli, S., Grafi-Cohen, M., Bitterman-Deutsch, O., Molho-Pessach, V., Cohen-Barak, E., Bach, G., Garty, B.Z., Bergman, R., Harel, A., Nanda, A., Lestringant, G.G., McGrath, J., Shalev, S., Shomron, N., Mashiah, J., Eskin-Schwartz, M., Sprecher, E. and Sarig, O. (2021). Molecular epidemiology of non-syndromic autosomal recessive congenital ichthyosis in a Middle-Eastern population. *Exp. Dermatol.* 30, 1290–1297. <https://doi.org/10.1111/exd.14345>
 69. Park, J.S., Saedian, A.H., Youssefian, L., Hsu, S., Vahidnezhad, H. and Uitto, J. (2022). Acquired ichthyosis, asteatotic dermatitis or xerosis? An update on pathoetiology and drug-induced associations. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 37: 47-56. <https://doi.org/10.1111/JDV.18608>
 70. Fernandes N.F., Janniger C.K. and Schwartz R.A. (2010). X-linked ichthyosis: an ocu-locutaneous genodermatosis. *J Am Acad Dermatol.* 62(3):480–5. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.04.028>
 71. Youssefian, L., Vahidnezhad, H., Saedian, A.H., Sotoudeh, S., Mahmoudi, H., Daneshpazhooh, M., Aghazadeh, N., Adams, R., Ghanadan, A., Ziniali, S., Fortina, P. & Uitto, J. (2017). Autosomal recessive congenital ichthyosis: CERS3 mutations identified by a next generation sequencing panel targeting ichthyosis genes. *Eur J Hum Genet.* 25(11):1282–1285.
 72. Fischer, J. and Bourrat, E. (2020). Genetics of inherited ichthyoses and related diseases. *Acta Derm Venereol.* 100(7):5692. doi:10.2340/00015555-3432
 73. Zhang, H., Ericsson, M., Westrom, S., Vahlquist, A., Virtanen, M. and Torma, H. (2019). Patients with congenital ichthyosis and TGMI mutations overexpress other ARCI genes in the skin: part of a barrier repair response? *Exp Dermatol.*, 28(10):1164–1171. <https://doi.org/10.1111/exd.13813>
 74. Honda, Y., Kitamura, T., Naganuma, T., Abe, T., Ohno, Yç, Sassa, T. and Kihara, A. (2018). Decreased skin barrier lipid acylceramide and differentiation-dependent gene expression in ichthyosis gene Nipal4-knockout mice. *J Invest Dermatol.* 138(4):741–749. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.11.008>
 75. Casal, M.L., Wang, P., Mauldin, E.A., Lin, G. and Henthorn, P.S. (2017). A defect in NIPAL4 is associated with autosomal recessive congenital ichthyosis in American bulldogs. *PLoS ONE*;12(1):e0170708. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170708>
 76. Hirabayashi, T., Murakami, M. and Kihara, A. (2019). The role of PNPLA1 in omega-O-acylceramide synthesis and skin barrier function. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 1864(6):869–879. 10.1016/j.bbalip.2018.09.010.

77. Kelsell, D.P., Norggett, E.E., Unsworth, H., Teh, M.T., Cullup, T., Mein, C.A., Dopping-Hepenstal, J.P., Dale, A.B., Tadini, G., Fleckman, P., Stephens, G.K., Sybert, P.V., Mallory, B.S., North, V.B., Witt, R.D., Sprecher, E., Taylor, A.E.M., Ilchyshyn, A., Kennedy, T.C., Goodyear, H., Moss, C., Paige, D., Harper, I.J., Young, D.B., Leigh, M.I. Eady, A.J.R. and O'Toole, A.E. (2005). Mutations in ABCA12 underlie the severe congenital skin disease harlequin ichthyosis. *Am J Hum Genet.* 76(5):794–803. DOI: 10.1086/429844
78. Vodo, D., Sarig, O., Peled, A., Samuelov, L., Malchin, N., Grafi-Cohen, M. and Sprecher, E. (2018). Recessive epidermolytic ichthyosis results from loss of keratin 10 expression, regardless of the mutation location. *Clin Exp Dermatol.* 43(2):187–90. <https://doi.org/10.1111/ced.13324>
79. Choate, K.A., Lu, Y., Zhou, J., Elias, P.M., Zaidi, S., Paller, A.S., Farhi, A., Nelson-Williams, C., Crumrine, D., Milstone, L.M. and Lifton, R.P. (2015). Frequent somatic reversion of KRT1 mutations in ichthyosis with confetti. *J Clin Invest.* 125(4):1703–1707. 10.1172/JCI64415
80. Lim, Y.H. and Choate, K.A. (2016). Expanding the mutation spectrum of ichthyosis with confetti. *J Invest Dermatol.* 136(10):1941–3. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.07.005>
81. Petrova, E.H.A. and Hovnanian, A. (2020). Advances in understanding of Netherton syndrome and therapeutic implications. *Expert Opin Orphan Drugs.* 8(11):455–87. <https://doi.org/10.1080/21678707.2020.1857724>
82. Wiegmann, H., Valentin, F., Tarinski, T., Liebau, E., Loser, K., Traupe, H. and Oji, V. (2019). LEKTI domains D6, D7 and D8+9 serve as substrates for transglutaminase 1: implications for targeted therapy of Netherton syndrome. *Br J Dermatol.* 181(5):999–1008. <https://doi.org/10.1111/bjd.17820>
83. Rizzo, W.B. (2016). Genetics and prospective therapeutic targets for Sjögren–Larsson syndrome. *Expert Opin Orphan Drugs* 4(4):395–406. <https://doi.org/10.1517/21678707.2016.1154453>
84. Samuelov, L., Sarig, O., Harmon, R.M., Rapaport, D., Ishida-Yamamoto, A., Isakov, O., Koetsier, J.L., Gat, A., Goldberg, I., Bergman, R., Spiegel, R., Eytan, O., Geller, S., Peleg, S., Shomron, N., Goh, C.S.M., Wilson, N.J., Smith, F.J.D., Pohler, E., Simpson, M.A., McLean, W.H.I., Irvine, A.D., Horowitz, M., McGrath, J.A., ... Sprecher, E. (2013). Desmoglein 1 deficiency results in severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting. *Nat Genet.* 45(10):1244–8.
85. Valentin, F., Wiegmann, H., Tarinski, T., Nikolenko, H., Traupe, H., Liebau, E., Dathe, M. and Oji, V. (2021). Development of a pathogenesis-based therapy for peeling skin syndrome type 1. *Br J Dermatol.* 184(6):1123–31. <https://doi.org/10.1111/bjd.19546>
86. van Steensel, M.A., van Gee, I M., Steijlen, P.M., Nahuys, M. and Smitt, J.H. (2002). A novel connexin 26 mutation in a patient diagnosed with

- keratitis–ichthyosis–deafness syndrome. *J Invest Dermatol.* 118(4):724–7. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.01735.x>
87. Bergqvist, C., Abdallah, B., Hasbani, D.J., Abbas, O., Kibbi, A.G., Hamie, L., Kurban, M. and Rubeiz, N. (2018). CHILD syndrome: a modified pathogenesis-targeted therapeutic approach. *Am J Med Genet A.* 176(3):733–8. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38619>
 88. Metze, D., Traupe, H. and Süßmuth, K. (2021). Ichthyoses—a clinical and pathological spectrum from heterogeneous cornification disorders to inflammation. *Dermatopathology* 8, 107 <https://doi.org/10.3390/dermatopathology8020017>
 89. Ong, C., O'Toole, E.A., Ghali, L., Malone, M., Smith, V.V., Callard, R. and Harper, J.I. (2004). LEKTI demonstrable by immunohistochemistry of the skin: a potential diagnostic skin test for Netherton syndrome. *Br. J. Dermatol.* 151, 1253–1257. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.06180.x>
 90. Smith, V.V., Anderson, G., Malone, M. and Sebire, N.J. (2005). Light microscopic examination of scalp hair samples as an aid in the diagnosis of paediatric disorders: retrospective review of more than 300 cases from a single centre. *J. Clin. Pathol.* 58, 1294–1298. <https://doi.org/10.1136/jcp.2005.027581>
 91. Liu, H.Y., Li, J., Huang, D.R., Feng, K., Liu, J.H., He, Q.N., Guo, K.Y., Ding, G.Y., Lou, Y., Wang, Y. (2022). Early warning of low maternal unconjugated estriol level by prenatal screening for fetus with X-linked ichthyosis [Chinese]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 57, 407–412. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112141-20220125-00043>
 92. Tang, X., Wang Z., Yang, S., Chen, M., Zhang, Y., Zhang, F., Tan, J., Yin, T., Wang, L. (2022). Maternal Xp22.31 copy-number variations detected in non-invasive prenatal screening effectively guide the prenatal diagnosis of X-linked ichthyosis. *Front. Genet.* 13, 934952. DOI 10.3389/fgene.2022.934952
 93. Parikh, F.R., Athalye, A.S., Kulkarni, D.K., Sanap, R.R., Dhumal, S.B., Warang, D.J., Naik, D.J. and Madon, P.F. (2021). Evolution and utility of preimplantation genetic testing for monogenic disorders in assisted reproduction - a narrative review. *J. Hum. Reprod. Sci.* 14, 329. DOI: 10.4103/jhrs.jhrs_148_21
 94. Hernández-Martin, A., Aranegui, B., Martin-Santiago, A. and Garcia-Doval, I. (2013). A systematic review of clinical trials of treatments for the congenital ichthyoses, excluding ichthyosis vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* 69, 544–549.e8 <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.05.017>
 95. Wohlrab, J. (2021). Influence of keratolytics on cutaneous pharmacokinetics of glucocorticoids. *J. Dtsch Dermatol. Ges.* 19, 554–561 <https://doi.org/10.1111/ddg.14439>

96. Madan, R. K. and Levitt, J. (2014). A review of toxicity from topical salicylic acid preparations. *J. Am. Acad. Dermatol.* 70, 788–792 <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.12.005>
97. Ramírez, M.E., Youseef, W.F., Romero, R.G., Martínez, J.M.Q., González-Enseñat, M.A., Vilaplana, X.S. and Cubells, C.L. (2006). Acute percutaneous lactic acid poisoning in a child. *Pediatr. Dermatol.* 23, 282–285. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2006.00236.x>
98. Ogawa, M. and Akiyama, M. (2014). Successful topical adapalene treatment for the facial lesions of an adolescent case of epidermolytic ichthyosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 71, e103–e105 <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.04.010>
99. Hanson, B., Becker, L., Hook, K., Polcari, I., Areaux Jr., R.G. and Maguiness, S. (2017). Ectropion improvement with topical tazarotene in children with lamellar ichthyosis. *Pediatr. Dermatol.* 34, 584–589. <https://doi.org/10.1111/pde.13240>
100. Nguyen, V., Cunningham, B.B., Eichenfield, L.F., Alió, A.B. and Buka, R. L. (2007). Treatment of ichthyosiform diseases with topically applied tazarotene: risk of systemic absorption. *J. Am. Acad. Dermatol.* 57 (Suppl. 5), S123–S125. doi:10.1016/j.jaad.2006.03.011
101. Teng, J.M.C., Bunick, C.G., Guenther, S.G., Murrell, D.F., Marathe, K., Kempers, S., Eads, K., Mendelsohn, A.M., Raiz, J., Tavakkol, A. and Castello-Soccio, L. (2022). The CONTROL study: a randomized, double-blind vehicle-controlled phase 2b study of novel topical isotretinoin formulation demonstrates improvement in recessive X-linked and autosomal recessive lamellar congenital ichthyosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 87, 1455–1458. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.07.028>
102. Milstone, L. M. (2010). Scaly skin and bath pH: rediscovering baking soda. *J. Am. Acad. Dermatol.* 62, 885–886 doi:10.1016/j.jaad.2009.04.011
103. Mazereeuw-Hautier, J., Bourrat, E., Tournier, E., Battistella, M., Bernabeu-Wittel, J., Barbarot, S. and Hernandez-Martin, A. (2021). Chronic ulceration of the scalp associated with genetically different types of congenital ichthyosis: a series of four cases. *Acta Derm. Venereol.* 101: 959. doi: 10.2340/00015555-3720
104. Vahlquist, A., Blockhuys, S., Steijlen, P., van Rossem, K., Didona, B., Blanco, D. and Traupe, H. (2014). Oral liarozole in the treatment of patients with moderate/severe lamellar ichthyosis: results of a randomized, double-blind, multinational, placebo-controlled phase II/III trial. *Br. J. Dermatol.* 170, 173–181. <https://doi.org/10.1111/bjd.12626>
105. Tada, Y., Kim, H., Spanopoulos, D., Habiro, K., Tsuritani, K., Yamada, Y., Mandal, A., Zhong, Y. and Hikichi, Y. (2022). Treatment patterns, healthcare resource utilization, and costs in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with systemic therapy in Japan: a retrospective claims database study. *J. Dermatol.* 49, 1106–1117. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16543>

106. Zaenglein, A.L., Levy, M.L., Stefanko, N.S., Benjamin, L.T., Bruckner, A.L., Choate, K., Craiglow, B.G., DiGiovanna, J.J., Eichenfield, L.F., Elias, P., Fleckman, P., Lawley, L.P., Lewis, R.A., Lucky, A.W., Mathes, E.F., Milstone, L.M., Paller, A.S., Patel, S.S., Siegel, D.H., Teng, J., Tanumihardjo, S.A., Thaxton, L., Williams, M.L., PeDRA. (2021). Consensus recommendations for the use of retinoids in ichthyosis and other disorders of cornification in children and adolescents. *Pediatr. Dermatol.* 38, 164. <https://doi.org/10.1111/pde.14408>
107. Onnis, G., Chiaverini, C., Hickman, G., Dreyfus, I., Fischer, J., Bourrat, E. & Mazereeuw-Hautier, J. (2018). Alitretinoin reduces erythema in inherited ichthyosis. *Orphanet J. Rare Dis.* 13, 46. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0783-9>
108. Digiovanna, J.J., Mauro, T., Milstone, L.M., Schmutz, M. and Toro, J.R. (2013). Systemic retinoids in the management of ichthyoses and related skin types. *Dermatol. Ther.* 26, 26–38. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2012.01527.x>
109. Czarnowicki, T., He, H., Leonard, A., Malik, K., Magidi, S., Rangel, S., Patel, K., Ramsey, K., Murphrey, M., Song, T., Estrada, Y., Wen, H-C., Krueger, J.G., Guttman-Yassky, E. and Paller, A.S. (2018). The major orphan forms of ichthyosis are characterized by systemic T-cell activation and Th-17/Tc-17/Th-22/Tc-22 polarization in blood. *J. Invest. Dermatol.* 138, 2157–2167. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.03.1523>
110. Paller, A.S., Czarnowicki, T., Renert-Yuval, Y., Holland, K., Huynh, T., Sadlier, M., McAleer, M.A., Tran, G., Geddes, G.C., Irvine, A.D. and Guttman-Yassky, E. (2018). The spectrum of manifestations in desmoplakin gene (DSP) spectrin repeat 6 domain mutations: immunophenotyping and response to ustekinumab. *J. Am. Acad. Dermatol.* 78, 498–505.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.10.026>
111. Lefferdink, R., Rangel, S.M., Chima, M., Ibler, E., Pavel, A.B., Kim, H.J., Wu, B., Abu-Zayed, H., Wu, J., Jackson, K., Singer, G., Choate, K.A., Guttman-Yassky, E. & Paller, A.S. (2023). Secukinumab responses vary across the spectrum of congenital ichthyosis in adults. *Arch. Dermatol. Res.* 315:305-315. <https://doi.org/10.1007/S00403-022-02325-3>
112. Yogarajah, J., Gouveia, C., Iype, J., Häfliger, S., Schaller, A., Nuoffer, J.M., Fux, M. and Gautschi, M. (2021). Efficacy and safety of secukinumab for the treatment of severe ABCA12 deficiency-related ichthyosis in a child. *Skin Health Dis.* 1, e25. <https://doi.org/10.1002/ski2.25>
113. Barbieux, C., des Claustres, M.B., Fahrner, M., Petrova, E., Tsoi, L.C., Gouin, O., Leturcq, F., Nicaise-Roland, P., Bole, C., Béziat, V., Bourrat, E., Schilling, O., Gudjonsson, J.E. and Hovnanian, A. (2022). Netherton syndrome subtypes share IL-17/IL-36 signature with distinct IFN- α and allergic responses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 149, 1358–1372. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.08.024>

114. Süßmuth, K., Traupe, H., Loser, K., Ständer, S., Kessel, C., Wittkowski, H. and Oji, V. (2021). Response to dupilumab in two children with Netherton syndrome: improvement of pruritus and scaling. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 35, e152–e155. doi. 10.1111/jdv.16883
115. Volc, S., Maier, L., Gritsch, A., Aichelburg, M.C. and Volc-Platzer, B. (2020). Successful treatment of Netherton syndrome with ustekinumab in a 15-year-old girl. *Br. J. Dermatol.* 183, 165–167. <https://doi.org/10.1111/bjd.18892>
116. Markó, L., Paragh, G., Ugocsai, P., Boettcher, A., Vogt, T., Schling, P., Balogh, A., Tarabin, V., Orsó, E., Wikonkál, N., Mandl, J., Remenyik, E. and Schmitz, G. (2012). Keratinocyte ATP binding cassette transporter expression is regulated by ultraviolet light. *J. Photochem. Photobiol. B.* 116, 79–88. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2012.06.007>
117. Malhotra, R., Hernández-Martín, A. and Oji, V. (2018). Ocular manifestations, complications and management of congenital ichthyoses: a new look. *Br. J. Ophthalmol.* 102, 586–592. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-310615>
118. Litwin, A.S., Kalantzis, G., Drimtzias, E., Hamada, S., Chang, B. and Malhotra, R. (2015). Nonsurgical treatment of congenital ichthyosis cicatricial ectropion and eyelid retraction using Restylane hyaluronic acid. *Br. J. Dermatol.* 173, 601–603. <https://doi.org/10.1111/bjd.13710>
119. Zachara, M.G., Drozdowski, P.H. and Łatkowski, I.T. (2014). Surgical management of ichthyosis-related ectropion. Description of four cases and a Literature review. *J. Plast. Surg. Hand Surg.* 48, 179–182 <https://doi.org/10.3109/2000656X.2013.842923>
120. Jamal, A., Alsabea, A. and Tarakmeh, M. (2022). Effect of ear infections on hearing ability: a narrative review on the complications of otitis media. *Cureus* 14, e27400 DOI: 10.7759/cureus.27400
121. Rodríguez-Manchón, S., Pedrón-Giner, C., Cañedo-Villarroya, E., Muñoz-Codoceo, R. A. and Hernández-Martín, A. (2021). Malnutrition in children with ichthyosis: recommendations for monitoring from a multidisciplinary clinic experience. *J. Am. Acad. Dermatol.* 85, 144–151. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.064>
122. Sethuraman, G., Marwaha, R.K., Challa, A., Yenamandra, V.K., Ramakrishnan, L., Thulkar, S. and Sharma, V.K. (2016). Vitamin D: a new promising therapy for congenital ichthyosis. *Pediatrics* 137, e20151313. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1313>
123. Cuperus, E., Bygum, A., Boeckmann, L., Bodemer, C., Bolling, M.C., Caproni, M., Diociaiuti, A., Emmert, S., Fischer, J., Gostynski, A., Guez, S., van Gijn, M.E., Hannulla-Jouppi, K., Has, C., Hernández-Martín, A., Martínez, A.E., Mazereeuw-Hautier, J., Medvez, M., Neri, I., Sigurdsson, V., Suessmuth, K., Traupe, H., Oji, V. and Pasmans, S.G.M.A. (2022).

- Proposal for a 6-step approach for differential diagnosis of neonatal erythroderma. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 36, 973–986. <https://doi.org/10.1111/jdv.18043>
124. Takagi, A., Kamijo, M. and Ikeda, S. (2016). Darier disease. *Journal of Dermatology*, 43: 275–279. doi: 10.1111/1346-8138.13230
 125. Ettinger, M., Kimeswenger, S., Deli, I., Traxler, J., Altrichter, S., Noack, P., Wikstrom, J.D., Guenova, E. and Hoetzenecker, W. (2025). Darier disease: Current insights and challenges in pathogenesis and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 39:942–951. DOI: 10.1111/jdv.20448
 126. Tavadia, S., Mortimer, E. and Munro, C.S. (2002). Genetic epidemiology of Darier's disease: a population study in the west of Scotland. *Br J Dermatol.* 146(1):107–9. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04559.x>
 127. Yeshurun A, Ziv M, Cohen-Barak E, Vered S, Rozenman D, Sah M, Khayat, M., Polyakov, O., Amichai, B., Zlotogorski, A., Shalev, S. and Dodiuk-Gad, R.P. (2021). An update on the cutaneous manifestations of Darier disease. *J Cutan Med Surg.* 25(5):498–503. DOI: 10.1177/1203475421999331
 128. Bachar-Wikström, E. and Wikström, J.D. (2021). Darier Disease – A Multi-organ Condition? *Acta Derm Venereol.* 101: adv00430. doi: 10.2340/00015555-3770.
 129. Sakuntabhai A, Ruiz-Perez V, Carter S, Jacobsen N, Burge S, Monk S, Smith, M., Munro, C.S., O'Donovan, M., Craddock, N., Kucherlapati, R., Rees, J.L., Owen, M., Lathrop, G.M., Monaco, A.P., Strachan, T. & Hovnanian, A. (1999). Mutations in ATP2A2, encoding a Ca²⁺ pump, cause Darier disease. *Nat Genet.* 21(3):271–7.
 130. Amar Y, Rogner D, Silva RL, Foesel BU, Ud-Dean M, Lagkouvardos I, Steimle-Grauer, S.A., Niedermeier, S., Kublik, S., Jargosch, M., Heinig, M., Thomas, J., Eyerich, S., Wikström, J.D., Schloter, M., Eyerich, K., Biedermann, T. & Köberle, M. (2023). Darier's disease exhibits a unique cutaneous microbial dysbiosis associated with inflammation and body malodour. *Microbiome.* 11(1):162. <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01587-x>
 131. Savignac, M., Edir, A., Simon, M. and Hovnanian, A. (2011). Darier disease : A disease model of impaired calcium homeostasis in the skin. *Biochimica et Biophysica Acta* 1813:1111–1117. doi:10.1016/j.bbamcr.2010.12.006
 132. Zaver SA, Sarkar MK, Egolf S, Zou J, Tiwaa A, Capell BC, Gudjonsson, J.E and Simpson, C.L. (2023). Targeting SERCA2 in organotypic epidermis reveals MEK inhibition as a therapeutic strategy for Darier disease. *JCI Insight.* 8(18):e170739. doi: 10.1172/jci.insight.170739
 133. Piskin, S., Saygin, A., Doganay, L., Kircuval, D. and Gurkan, E. (2004). Co-existence of Darier's disease and acrokeratosis verruciformis of Hopf. *Yonsei Med J.* 45(5):956–9. DOI: <https://doi.org/10.3349/ymj.2004.45.5.956>

134. Shwetha, V., Sujatha, S., Yashoda Devi, B.K., Rakesh, N., Pavan Kumar, T., Priyadharshini, R. and Krishnamurthy, Y. (2019). Spectrum of features in Darier's disease: a case report with emphasis on differential diagnosis. *J Oral Biol Craniofac Res.* 9(2):215–20. 10.1016/j.jobcr.2018.05.001
135. Geroldinger-Simic, M., Jabkowski, J. and Klein, G. (2016). Generalized herpes simplex virus infection in Darier's disease. *J Dtsch Dermatol Ges.* 14(8):841–2. DOI: 10.1111/ddg.12899
136. Reiter O, Leshem A, Alexander-Shani R, Brandwein M, Cohen Y, Yeshurun A, Ziv, M., Elinav, E., Hodak, E. and Dodiuk-Gad, R.P. (2024). *Bacterial skin dysbiosis in Darier disease. Dermatology*, 240(3):443–52. <https://doi.org/10.1159/000537714>
137. Cederlof, M., Bergen, S.E., Långström, N., Larsson, H., Boman, M., Craddock, N., Östberg, P., Lundström, S., Sjölander, A., Nordlind, K., Landén, M. and Lichtenstein, P. (2015). The association between Darier disease, bipolar disorder, and schizophrenia revisited: a population-based family study. *Bipolar Disord.* 17(3):340–4. <https://doi.org/10.1111/bdi.12257>
138. Dodiuk-Gad, R., Lerner, M., Breznitz, Z., Cohen-Barak, E., Ziv, M., Shani-Adir, A., Amichai, B., Zlotogorski, A., Shalev, S. and Rozenman, D. (2014). Learning disabilities in Darier's disease patients. *JEADV*, 28, 314–319. <https://doi.org/10.1111/jdv.12103>
139. Lacarrubba, F., Verzi, A.E., Errichetti, E., Stinco, G. and Micali, G. (2015). Darier disease: dermoscopy, confocal microscopy, and histologic correlations. *J Am Acad Dermatol.* 73(3):e97–e99.
140. Aldana, P.C. and Khachemoune, A. (2020). Grover disease: review of subtypes with a focus on management options. *Int J Dermatol.* 59(5):543–50. <https://doi.org/10.1111/ijd.14700>
141. Rogner, D.F., Lammer, J., Zink, A. and Hamm, H. (2021). Darier and Hailey-Hailey disease: update 2021. *J Dtsch Dermatol Ges.* 19(10):1478–501. <https://doi.org/10.1111/ddg.14619>
142. Geroldinger-Simic, M., Jabkowski, J. and Klein, G. (2016). Generalized herpes simplex virus infection in Darier's disease. *J Dtsch Dermatol Ges.* 14(8):841–2. DOI: 10.1111/ddg.12899
143. Katugampola, R.P. and Finlay, A.Y. (2006). Oral retinoid therapy for disorders of keratinization: single-centre retrospective 25 years' experience on 23 patients. *Br J Dermatol.*, 154(2):267–76. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06906.x>
144. Vieira, M.L., de Paula, S.L., da Matta Rivitti-Machado, M.C., de Oliveira, Z.N.P. (2020). Darier disease: long-term treatment with systemic retinoids at a tertiary hospital. *J Dtsch Dermatol Ges.*, 18(6):628–30. DOI: 10.1111/ddg.14113

145. Pagon, A. and Dolenc, V.M. (2023). Efficacy of alitretinoin in the treatment of Darier disease: a case report. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 32(4):191–5
146. Wright, J.T., Fete, M., Schneider, H., Zinser, M., Koster, M., Clarke, A.J., Hadj-Rabia, S., Tadini, G., Pagnan, N., Visinoni, A.F., Bergendal, B., Abbott, B., Fete, T., Stanford, C., Butcher, C., D'Souza, R.N., Sybert, V.P. and Morasso, M. (2019). Ectodermal dysplasias: Classification and organization by phenotype, genotype and molecular pathway. *Am J Med Genet.* 179A:442–447. DOI:10.1002/ajmg.a.61045
147. Schneider, H. (2022). Ectodermal dysplasias: New perspectives on the treatment of so far intractable genetic disorders. *Front. Genet.* 13:1000744. DOI 10.3389/fgene.2022.1000744
148. Deshmukh, S. and Prashanth, S. (2012). Ectodermal Dysplasia: A Genetic Review. *Int J Clin Pediatr Dent* 5(3):197-202. 10.5005/jpp-journals-10005-1165
149. Butcher, C., Abbott, B.M., Grange, D., Fete, M., Meyer, B., Spinka, C. and Fete, T. (2024). Prevalence rates for ectodermal dysplasia syndromes. *Am J Med Genet.* 194A:e63832. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63832>
150. Visinoni, A.F., Lisboa-Costa, T., Pagnan, N.A.B. and Chautard-Freire-Maia, E.A. (2009). Ectodermal Dysplasias: Clinical and Molecular Review. *American Journal of Medical Genetics Part A*, DOI 10.1002/ajmg.a.32864
151. Itin, P.H. (2014). Etiology and pathogenesis of ectodermal dysplasias. *Am J Med Genet Part A*, 164A:2472–2477. DOI 10.1002/ajmg.a.36550.
152. Dev, A., Malhi, K. and Mahajan, R. (2024). Ectodermal Dysplasia – An Overview and Update. *Indian Dermatol Online J*, 15:405-14. DOI: 10.4103/idoj.idoj_599_23.
153. Cui, C.Y., Yin, M., Sima, J., Childress, V., Michel, M., Piao, Y., Schlessinger, D. (2014). Involvement of Wnt, Eda and Shh at defined stages of sweat gland development. *Development* 141, 3752–3760. doi:10.1242/dev.109231
154. Orphanet. (2023). Orphanet Report Series—Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.
155. Trzeciak, W.H. and Koczorowski, R. (2016). Molecular basis of hypohidrotic ectodermal dysplasia: an update. *J Appl Genetics*, 57:51–61. DOI 10.1007/s13353-015-0307-4
156. Anboub, G.M., Carmany, E.P., Natoli, J.L. (2020) The characterization of hypodontia, hypohidrosis, and hypotrichosis associated with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: A systematic review. *Am J Med Genet.*, 182:831-41. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61493>
157. Fete, M., Hermann, J., Behrens, J. and Huttner, K.M. (2014). X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XLHED): Clinical and diagnostic

- insights from an international patient registry. *Am J Med Genet Part A* 164A:2437–2442. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36436>
158. Wohlfart, S., Meiller, R., Hammersen, J., Park, J., Menzel-Severing, J, Melichar, V.O., Huttner, K., Johnson, R., Porte, F and & Schneider, H. (2020). Natural history of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: A 5-year follow-up study. *Orphanet J Rare Dis*;15:7. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1288-x>
 159. Jones, K.B., Goodwin, A.F., Landan, M., Seidel, K., Tran, D-K., Hogue, J, et al. Characterization of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XL-HED) hair and sweat gland phenotypes using phototrichogram analysis and live confocal imaging. *Am J Med Genet A* 2013;161:1585-93. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35959>
 160. Lee, H-E., Chang, I-K., Im, M., Seo, Y-J., Lee, J-H., Lee, Y. (2013). Topical minoxidil treatment for congenital alopecia in hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Am Acad Dermatol*, 68:e139-40.
 161. Rossi, A., Miraglia, E., Fortuna, M.C., Calvieri, S. and Giustini, S. (2017). Topical cetirizine and oral vitamin D: A valid treatment for hypotrichosis caused by ectodermal dysplasia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31:367-70. <https://doi.org/10.1111/jdv.13864>
 162. Schneider, H., Faschingbauer, F., Schuepbach-Mallepell, S., Körber, I., Wohlfart, S., Dick, A., Wahlbuhl, M. and Schneider, P. (2018). Prenatal correction of x-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *N Engl J Med*, 378:1604-10. DOI: 10.1056/NEJMoal714322
 163. Huttner, K. (2014). Future developments in XLHED treatment approaches. *Am J Med Genet A*, 164:2433-6. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36499>
 164. Zonana, J., Elder, M.E., Schneider, L.C., Orlow, S.J., Moss, C., Golabi, M., Shapira, S.K., Farndon, P.A., Wara, D.W., Emmal, S.A. and Ferguson, B.M. (2000). A novel X-linked disorder of immune deficiency and hypohidrotic ectodermal dysplasia is allelic to incontinentia pigmenti and due to mutations in IKK-gamma (NEMO). *Am J Hum Gene*, 67:1555-62.
 165. Reyes-Realı, J., Mendoza-Ramos, M.I., Garrido-Guerrero, E., Mendez-Catala, C.E, Mendez-Cruz, A.R. and Pozo-Molina, G. (2018). Hypohidrotic ectodermal dysplasia: clinical and molecular review. *International Journal of Dermatology*, 57: 965–972. doi: 10.1111/ıjd.14048
 166. Smahi, A. (2002). The NF-kappaB signalling pathway in human diseases: From incontinentia pigmenti to ectodermal dysplasias and immune-deficiency syndromes. *Hum Mol Genet*, 11:2371-5. <https://doi.org/10.1093/hmg/11.20.2371>
 167. Hübner, S., Schwieger-Briel, A., Technau-Hafsi, K., Danescu, S., Baican, A., Theiler, M., Weibel, L. and Has, C. (2022). Phenotypic and genetic spectrum of incontinentia pigmenti-a large case series. *J Dtsch Dermatol Ges*, 20:35-43. <https://doi.org/10.1111/ddg.14638>

168. Hadj-Rabia, S., Rimella, A., Smahi, A., Fraitag, S., Hamel-Teillac, D., Bonnefont, J-P., de Prost, Y. and Bodemer, C. (2011). Clinical and histologic features of incontinentia pigmenti in adults with nuclear factor- κ B essential modulator gene mutations. *J Am Acad Dermatol*, 64:508-15. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.01.045>
169. Minić, S., Trpinac, D. and Obradović, M. (2014). Incontinentia pigmenti diagnostic criteria update. *Clin Genet*, 85:536-42. <https://doi.org/10.1111/cge.12223>
170. Bodemer, C., Diociaiuti, A., Hadj-Rabia, S., Robert, M.P., Desguerre, I., Manière, M.-C., de la Dure-Molla, M., De Liso, P., Federici, M., Galeotti, A., Fusco, F., Fraitag, S., Demily, C., Taieb, C., Valeria Ursini, M., El Hachem, M. and Steffann, J. (2020). Multidisciplinary consensus recommendations from a European network for the diagnosis and practical management of patients with incontinentia pigmenti. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 34:1415-24. <https://doi.org/10.1111/jdv.16403>
171. Kaya, T.I., Tursen, U. and Ikizoglu, G. (2009). Therapeutic use of topical corticosteroids in the vesiculobullous lesions of incontinentia pigmenti. *Clin Exp Dermatol*, 34:e611-3. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03301.x>
172. Lombardi, M.P., Bulk, S., Celli, J., Lampe, A., Gabbett, M.T., Ousager, L.B., van der Smagt, J.J., Soller, M., Stattin, E.-L., Mannens, M.A.M.M., Smigiel, R., Hennekam, R.C. (2011). Mutation update for the PORCN gene. *Hum Mutat*, 32:723-8. <https://doi.org/10.1002/humu.21505>
173. Bree, A.F., Grange, D.K., Hicks, M.J. and Goltz, R.W. (2016). Dermatologic findings of focal dermal hypoplasia (Goltz syndrome). *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*, 172:44-51. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31472>
174. Ko, C.J., Antaya, R.J., Zubek, A., Craiglow, B., Damsky, W., Galan, A., McNiff, J.M. (2016). Revisiting histopathologic findings in Goltz syndrome. *J Cutan Pathol*, 43:418-21. <https://doi.org/10.1111/cup.12699>
175. Adams, B.B. (2007). Odonto-onycho-dermal dysplasia syndrome. *J Am Acad Dermatol*, 57:732-3. doi:10.1016/j.jaad.2007.04.015.
176. Castori, M., Ruggieri, S., Giannetti, L., Annessi, G. and Zambruno, G. (2008). Schöpf-Schulz-Passarge syndrome: Further delineation of the phenotype and genetic considerations. *Acta Derm Venereol*, 88:607-12. <https://doi.org/10.2340/00015555-0547>
177. Rinne, T., Bolat, E., Meijer, R., Scheffer, H. and van Bokhoven, H. (2009). Spectrum of p63 mutations in a selected patient cohort affected with ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate syndrome (AEC). *Am J Med Genet A*, 149A: 1948-51. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32793>
178. Hyder, Z., Beale, V., O'Connor, R. and Clayton-Smith, J. (2017). Genitourinary malformations: An under-recognized feature of ectrodactyly, ectodermal dysplasia and cleft lip/palate syndrome. *Clin Dysmorphol*, 26:78-82. DOI: 10.1097/MCD.0000000000000172.

179. Julapalli, M.R., Scher, R.K., Sybert, V.P., Siegfried, E.C., Bree, A.F. (2009). Dermatologic findings of ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate (AEC) syndrome. *Am J Med Genet A*, 149A:1900-6. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32797>
180. Bertola, D., Kim, C., Albano, L., Scheffer, H., Meijer, R., Van Bokhoven, H. (2004). Molecular evidence that AEC syndrome and Rapp-Hodgkin syndrome are variable expression of a single genetic disorder. *Clin Genet*, 66:79-80. <https://doi.org/10.1111/j.0009-9163.2004.00278.x>
181. Melkote, S., Dhurat, R.S., Palav, A., Jerajani, H.R. (2009). Alopecia in congenital hidrotic ectodermal dysplasia responding to treatment with a combination of topical minoxidil and tretinoin. *Int J Dermatol*, 48:184-5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.03907.x>
182. Ersoy-Evans, S., Erkin, G., Fassih, H., Chan, I., Paller, A.S., Sürücü, S. and McGrath, J.A. (2006). Ectodermal dysplasia-skin fragility syndrome resulting from a new homozygous mutation, 888delC, in the desmosomal protein plakophilin 1. *J Am Acad Dermatol*, 55:157-61. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.10.002>
183. Adaikalampillai Ganapathy, V., Sheela, K. and Satyaki, G. (2013). Monilethrix: A Rare Hereditary Condition. *Indian Journal of Dermatology* 58(3):p 243. DOI: 10.4103/0019-5154.110869
184. Caproni, M. and Fabbri, P. (2003). Pachyonychia congenita. Orphanet Encyclopedia. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-Pachyonychia-Congenita.pdf>
185. Smith, F.J.D., Hansen, C.D., Hull, P.R., Kaspar, R.L., McLean, W.H.I., O'Toole, E. and Sprecher, E. (2017). Pachyonychia Congenita. <https://europepmc.org/article/nbk/nbk1280#free-full-text>
186. Leachman, S.A., Kaspar, R.L., Fleckman, P., Florell, S.R., Smith, F.J.D., McLean, W.H.I., Lunny, D.P., Milstone, L.M., van Steensel, M.A.M., Munro, C.S., O'Toole, E.A., Celebi, J.T., Kansky, A. and Lanez, E.B. (2005). Clinical and Pathological Features of Pachyonychia Congenita. *J Investig Dermatol Symp Proc* 10:3-17.
187. McLean, W.H.I, Hansen, C.D., Eliason, M.J. and Smith, F.J.D. (2011). The Phenotypic and Molecular Genetic Features of Pachyonychia Congenita. *Journal of Investigative Dermatology*, 131, 1015-1017. doi:10.1038/jid.2011.59; published online
188. McCarthy, R.L., de Brito, M. and O'Toole, E. (2023). Pachyonychia Congenita: Clinical Features and Future Treatments. *Keio J Med* 74 (1):52-60, DOI: 10.2302/kjm.2023-0012-IR;
189. Agarwal, P., Chhaperwal, M.K., Singh, A., Verma, A., Nijhawan, M., Singh, K. and Mathur, D. (2013). Pachyonychia congenita: A rare geno-

- dermatosis. *Indian Dermatology Online Journal*, 4 (3):225-227. DOI: 10.4103/2229-5178.115527
190. Kaspar, R.L. (2005). Challenges in developing therapies for rare diseases including pachyonychia congenita. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 10: 62–66. PMID:16250210, <https://doi.org/10.1111/j.1087-0024.2005.10208.x>
 191. Caproni, M. and Fabbri, P. (2003). Pachyonychia congenita. Orphanet Encyclopedia.. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-Pachyonychia-Congenita.pdf>
 192. Zieman, A.G. and Coulombe, P.A. (2020). Pathophysiology of pachyonychia congenita-associated palmoplantar keratoderma: new insights into skin epithelial homeostasis and avenues for treatment. *Br J Dermatol*, 182: 564–573. PMID:31021398, <https://doi.org/10.1111/bjd.18033>
 193. Wallis, T., Poole, C.D., Hoggart, B. (2016). Can skin disease cause neuropathic pain? A study in pachyonychia congenita. *Clin Exp Dermatol*, 41: 26–33. PubMed <https://doi.org/10.1111/ced.12723>
 194. O’Kane, A.M., Jackson, C.P., Mahadevan, M., Barber, C. (2017). Laryngeal manifestations of pachyonychia congenita: a clinical case and discussion on management for the otolaryngologist. *J Laryngol Otol*; 131: S53–S56. PMID:27762179, <https://doi.org/10.1017/S0022215116008264>
 195. Duverger, O., Carlson, J.C., Karacz, C.M., Schwartz, M.E., Cross, M.A., Marazita, M.L., Shaffer, J.R., Morasso, M.I. (2018). Genetic variants in pachyonychia congenita-associated keratins increase susceptibility to tooth decay. *PLoS Genet*, 14: e1007168. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5794186/>.
 196. Hale, G.I., Wilson, N.J., Smith, F.J., Wylie, G., Schwartz, M.E., Zamiri M. (2015). Mutations in GJB6 causing phenotype resembling pachyonychia congenita. *Br J Dermatol*, 172: 1447–1449. PMID:25385569, <https://doi.org/10.1111/bjd.13520>
 197. Lin, Z., Chen, Q., Lee, M., Cao, X., Zhang, J., Ma, D., Chen, L., Hu, X., Wang, H., Wang, X., Zhang, P., Liu, X., Guan, L., Tang, Y., Yang, H., Tu, P., Bu, D., Zhu, X., Wang, K., Li, R., Yang, Y. (2012). Exome sequencing reveals mutations in TRPV3 as a cause of Olmsted syndrome. *Am J Hum Genet*, 90: 558–564. PMID:22405088, <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.02.006>
 198. Lovgren, M.L., McAleer, M.A., Irvine, A.D., Wilson, N.J., Tavadia, S., Schwartz, M.E., Cole, C., Sandilands, A., Smith, F.J.D., Zamiri, M. (2017). Mutations in desmoglein I cause diverse inherited palmoplantar keratoderma phenotypes: implications for genetic screening. *Br J Dermatol*, 176: 1345–1350. <https://doi.org/10.1111/bjd.14973>
 199. Collins, S.M., Dominguez, M., Ilmarinen, T., Costigan, C., Irvine, A.D. (2006). Dermatological manifestations of autoimmune polyendocrino-

- pathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome. *Br J Dermatol*, 154: 1088–1093. PubMed <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07166.x>
200. Goldberg, I., Fruchter, D., Meilick, A., Schwartz, M., Sprecher, E. (2014). Best treatment practices for pachyonychia congenita. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 28: 279–285. PubMed <https://doi.org/10.1111/jdv.12098>
201. Basset, J., Marchal, L., Hovnanian, A. (2023). EGFR signaling is overactive in pachyonychia congenita: effective treatment with oral erlotinib. *J Invest Dermatol*, 143: 294–304. PMID:36116508, <https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.09.275>
202. DeKlotz, C.M., Schwartz, M.E., Milstone, L.M. (2017). Nail removal in pachyonychia congenita: patient-reported survey outcomes. *J Am Acad Dermatol*, 76: 990–992. PMID:28411774, <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.08.060>
203. Brill, S., Sprecher, E., Smith, F.J., Geva, N., Gruener, H., Nahman-Averbuch, H., Defrin, R. (2018). Chronic pain in pachyonychia congenita: evidence for neuropathic origin. *Br J Dermatol*; 179: 154–162. PMID:29210461, <https://doi.org/10.1111/bjd.16217>
204. Hickerson, R.P., Flores, M.A., Leake, D., Lara, M.F., Contag, C.H., Leachman, S.A., Kaspar, R.L. (2011). Use of self-delivery siRNAs to inhibit gene expression in an organotypic pachyonychia congenita model. *J Invest Dermatol*, 131: 1037–1044. PMID:21248764, <https://doi.org/10.1038/jid.2010.426>
205. O’Toole, E.A., Kelsell, D.P., Caterina, M.J., de Brito, M., Hansen, D., Hickerson, R.P., Hovnanian, A., Kaspar, R., Lane, E.B., Paller, A.S., Schwartz, J., Shroot, B., Teng, J., Titeux, M., Coulombe, P.A. and Sprecher, E. (2024). Pachyonychia Congenita: A Research Agenda Leading to New Therapeutic Approaches. *Journal of Investigative Dermatology*, 144, 748e754; doi:10.1016/j.jid.2023.10.030
206. Theocharopoulos, I. and O’Toole, E.A. (2019). Stopping pachyonychia congenita plantar pain with a statin? *Br J Dermatol*, 181: 446–447. <https://doi.org/10.1111/bjd.18254>
207. Zhao, Y., Gartner, U., Smith, F.J. and McLean, W.H. (2011). Statins down-regulate K6a promoter activity: a possible therapeutic avenue for pachyonychia congenita. *J Invest Dermatol*, 131: 1045–1052. PMID:21390048, <https://doi.org/10.1038/jid.2011.41>
208. Koren, A., Sprecher, E., Reider, E., Artzi, O. (2020). A treatment protocol for botulinum toxin injections in the treatment of pachyonychia congenita-associated keratoderma. *Br J Dermatol*, 182:671–677. PMID:31127950, <https://doi.org/10.1111/bjd.18169>