

## Ichthyosisok patogenezise: a terminális differenciáció zavarai

### The pathogenesis of ichthyoses: disorders of terminal differentiation

ANKER PÁLMA DR., MEDVECZ MÁRTA DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Az örökletes ichthyosisok az elszarusodás zavarainak igen változatos geno- és fenotípusú betegségecsoportja. A terminális differenciáció során a keratinocyták elhalt, ellapult, organelumvesztett szarusejteké válnak, melyek vázát kicsapott fehérjék adják. A sejtmembránt ceramidréteg váltja fel, a kornifikált sejtek közötti intercelluláris teret lipidek töltik ki, melyek megfelelő összetétele elengedhetetlen a bőr barrier szempontjából. A szerzők az elszarusodás molekuláris folyamatának áttekintése után részletezik a keratinizációban szereplő struktúr- és enzimfehérjék defektusainak jelentőségét a nem-szindrómás ichthyosis formák patogenezisében.

#### Kulcsszavak:

elszarusodás – keratinizáció – terminális differenciáció – ichthyosisok

#### SUMMARY

Hereditary ichthyoses are a group of cutaneous diseases with varied geno- and phenotype due to disorders of cornification. During terminal differentiation, keratinocytes lose their organelles and mature to flat corneocytes which are mainly composed of aggregated proteins. The cell membrane is replaced by a ceramid layer and intercellular space is filled with an adequate composition of ceramides, fatty acids and cholesterol, that are essential for skin barrier function. After reviewing the molecular mechanisms of cornification, the authors particularize the defects of these proteins in the pathogenesis of different ichthyosis types.

#### Key words:

cornification – keratinization – terminal differentiation – ichthyoses

#### Rövidítések jegyzéke:

AEI: annularis epidermolyticus ichthyosis  
 ARCI: autoszomális recesszív congenitalis ichthyosisok  
 AREI: autoszomális recesszív epidermolyticus ichthyosis  
 CCE: cornified cell envelope, kornifikált sejtburkok  
 CIE: congenitalis ichthyosiform erythroderma  
 CLE: corneocyte lipid envelope, korneocytá lipidburkok  
 CoA: koenzim A  
 CRIE: congenitalis reticularis ichthyosiform erythroderma  
 FA: fatty acid, zsírsav  
 KPI: keratinopathiás ichthyosisok  
 LI: lamelláris ichthyosis  
 LL: lipid lamellae, lipid lamellák  
 NMF: natural moisturising factors, természetes hidratáló faktorok  
 PAD: protein arginin deimináz  
 SHCB: self-healing collodium baby, spontán javuló collodium ichthyosis  
 SPRP: small proline-rich protein, kis prolingazdag fehérje  
 TG1,-3,-5: transzglutamináz-1,-3,-5  
 ULC: ultralong chain, ultrahosszú láncú

A szövegben és az ábrákon dőlt betűvel szedett génekről további információ: <https://omim.org>

Az örökletes ichthyosisok Mendeli öröklésmentet mutató, az elszarusodás (kornifikáció) zavara miatt kialakuló heterogén betegségecsoport (MeDOC, Mendelian Disorders of Cornification). Háttérükben több, mint 30 gén mutációját azonosították, melynek jelentős része az epidermis felső rétegeiben expresszálódó fehérjéket érinti (1). Megkülönböztethetünk szindrómás és nem-szindrómás ichthyosisokat az egyéb szervek érintettségének függvényében. Általánosságban elmondható, hogy az elszarusodás folyamatában részt vevő enzimek és transzporterek defektusa recesszív öröklésmentet mutat, míg a struktúrfehérjék mutációi domináns módon öröklődnek. Vezető tünetük a lokalizált vagy generalizált ichthyosiform hámlás, mely mellett palmo-plantaris keratoderma, erythroderma és hypohidrosis egészítheti ki a fenotípust. Etiológiától függetlenül a bőr barrier károsodása következtében a hámsejtek proliferációja fokozott, jelentős a transepidermális vízvesztés és az infekciók kockázata (2). A bőr barrier megfelelő funkciójának fenntartásához elengedhetetlen a fehérjék pontos, rétegspecifikus kifejeződése, amely eredményeként a sej-

tek drámai morfológiai és biokémiai változáson mennek keresztül, így a finoman szabályozott terminális differenciáció folyamata során sejtmag- és organellumvesztett szarusejteké válnak (1. ábra). A bazális sejtsort hemidesmosomák rögzítik a bazálmembránhoz, fő intermedier filamentumuk a keratin 5/14, majd szuprabazálisan ezt a keratin 1/10 és a keratin 2 expressziója váltja fel (3). A szuprabazális sejtekben a transzglutaminázok közvetítésével struktúrfehérjék asszociálódnak a plazmamembránhoz. A granuláris réteg meghatározó organellumai a keratohyalin granulomok, melyek profilaggrint tartalmaznak és a lamelláris testek, melyek a korneocyta lipidburok (CLE, corneocyte lipid envelope) és az intercelluláris lipidréteg kialakulásához és ezzel a bőr barrier fenntartásához szükségesek. A legfelsőbb rétegekben a sejtek elhalnak, a korneocyták fő alkotója a keratin, filaggrin és loricrin lesz. Az organellumvesztett sejteket módosult desmosomák, az ún. corneodesmosomák kapcsolják össze, melyek az előbbi fehérjékkel együttesen a kornifikált sejtburkot (CCE, cornified cell envelope) alkotják. A corneodesmosomákat a kornifikált sejtek differenciációja során szerin- és cisztein proteázok hasítják, ami a klinikailag észrevétlen desquamatiót teszi lehetővé (1. ábra) (4).

### A kornifikáció folyamata

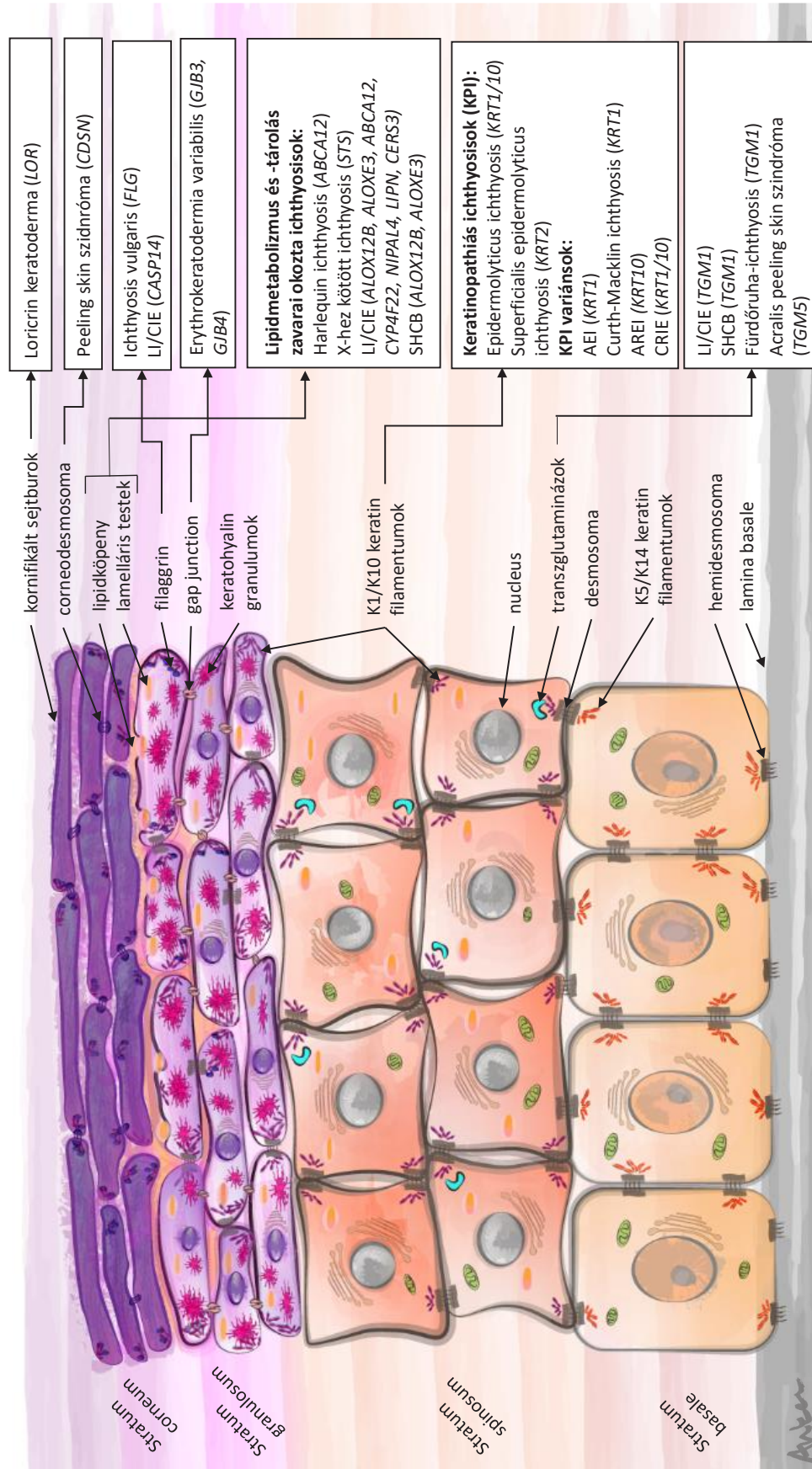
Az iniciációs fázisban a szuprabazális sejtekben az intracelluláris kalciumszint növekedésével megkezdődik az envoplakin, periplakin és az involucrin expressziója. Az envoplakin és periplakin heterotetramereket képez, melyek az involucrinnal kalciumdependens módon a plazmamembránhoz kapcsolódnak. A membránhoz asszociált transzglutamináz-1 (TG1) keresztköteket képez az envoplakin-periplakin tetramerek és az involucrin molekulák között, ezzel egy fehérjeréteget képezve a plazmamembrán alatt (2. ábra).

A CLE kialakulása során a stratum granulosum sejteiben lamelláris testek (Odland test vagy keratinosoma) halmozódnak fel, melyek egyik fő alkotója az  $\omega$ -hidroxil-ceramid előanyaga, az acil-glükózil-ceramid, továbbá egyéb zsírsavak, koleszterin, ceramidok, lipázok és fehérjék (5). A lamelláris testek membránja a kornifikáció során a plazmamembránnal fuzionál, így a korneocyták membránjában feldúsul az  $\omega$ -hidroxil-ceramid és a belőle képződő  $\omega$ -O-acilceramid, melyek a TG1 által katalizált folyamatban kovalens kötésekkel rögzülnek a környező struktúrfehérjékhez. Egy hipotézis szerint a CLE a sejtmembrán és a lamelláris testeket határoló membrán fúziójával jön létre, amely azt feltételezi, hogy a lamelláris testek membránját részben  $\omega$ -hidroxil-ceramid alkotja a sejtorganellumokat általánosságban határoló foszfolipid kettősréteg mellett. Ezt alátámasztja a Harlequin-ichthyosis fenotípus, mely esetén az *ABCA12* transzporter gén defektusa miatt lipidmag nélküli lamelláris testek

alakulnak ki, azonban fúziójuk a sejtmembránnal zavartalan. Bár így az intercelluláris lipidköpeny nem jön létre, a CLE struktúrája intakt marad (6). A lamelláris testek fűzőjével, tartalmuk az intercelluláris térbe ürül, a zsírsavak, koleszterinek és egyéb ceramidok itt lamellákká szerveződnek, ebben kiemelt szerepe van a foszfolipid kettősréteget felváltó ceramidrétegnek (2. ábra). Ezt bizonyítja, hogy a *PNPLA1* mutációja által okozott  $\omega$ -O-acilceramid hiánya esetén, a CLE defektusa mellett az intercelluláris lipidréteg is dezorganizált (2). A ceramidok, lipidek és koleszterin megfelelő extracelluláris aránya és a foszfolipid kettősréteget felváltó CLE létrejöttéhez szükséges az intercelluláris lipidburok megfelelő organizációjához, amely hatékonyan védi a szervezetet a víz- és elektrolitvesztéstől, továbbá barriert képez a külvilág toxinjával, allergénjeivel és mikroorganizmusaival szemben (7). A ceramidok az epidermalis lipidburok kb. 50%-át adják, szintézisüket a 3. ábra mutatja be részletesebben (8). A hosszú láncú acil-koenzim A-ból elongázok képeznek ultrahosszú láncú acil-koenzim A-t, az *ELOVL4* vagy *ELOVL1* mutációja neurológiai eltérésekkel társuló szindrómás ichthyosishoz vezet (9). A *CYP4F22* terméke az ultrahosszú láncú zsírsavak hidroxilációját végzi, a *CERS3* produktuma pedig a szfingolipidszintézishez szükséges. Az endoplazmatikus retikulumban képződő  $\omega$ -O-acilceramid a Golgi-készülékben glükozilálódik (*UGCG*), majd a lamelláris testekben tárolódik. A stratum granulosum és stratum corneum határán megtörténik a lamelláris testek exocitózisa, az intercelluláris térben pedig az acil-glükózil-ceramidról a  $\beta$ -glükocerebrozidáz (*GBA*) eltávolítja a glükóz reziduomot. A *GBA* mutációja Gaucher-kórhoz vezet, mely 2-es típusa ichthyosissal jár. A képződő  $\omega$ -O-acilceramidból egy lipoxigenáz (*ALOXB12*), egy hidroperoxid-izomeráz (*ALOXE3*), epoxid hidrolázok (*EPHX2,3*) és észterázok segítségével  $\omega$ -hidroxil-ceramid képződik, melyet a TG1 kapcsol a CCE fehérjéjéhez (10). Számos, a ceramidok szintézisében szerepet játszó enzim mutációja is ichthyosishoz vezet.

A CCE gazdagon keresztköteft fehérjékből áll, nagy részét a rosszul oldódó loricrin teszi ki, kisebb részét az oldékony kis prolingazdag fehérjék (SPRP, small proline-rich protein). A transzglutamináz-3 keresztköteket hoz létre a loricrin és a SPRP-k között, illetve az egyes loricrinmolekulák között, ezeket a sejt perifériáján pedig a TG1 kapcsolja a sejtmembránhoz rögzült struktúrproteinekhez. A differenciáció ezen késői fázisában a bazális sejtréteg fő intermedier filamentumait, a keratin 5 és 14-et, teljesen felváltja a keratin 1 és 10 (2. ábra). A keratinok között a filaggrin képez keresztköteket, amely a stratum granulosum keratohyalin granulumaiból szekretálódik, mint profilaggrin és proteolízis útján hasítódik atív filaggrin monomerekké (4. ábra) (11).

A filaggrin szerepe igen sokrétű a bőr barrier kialakulásában, a filaggrin monomerek kicsapják

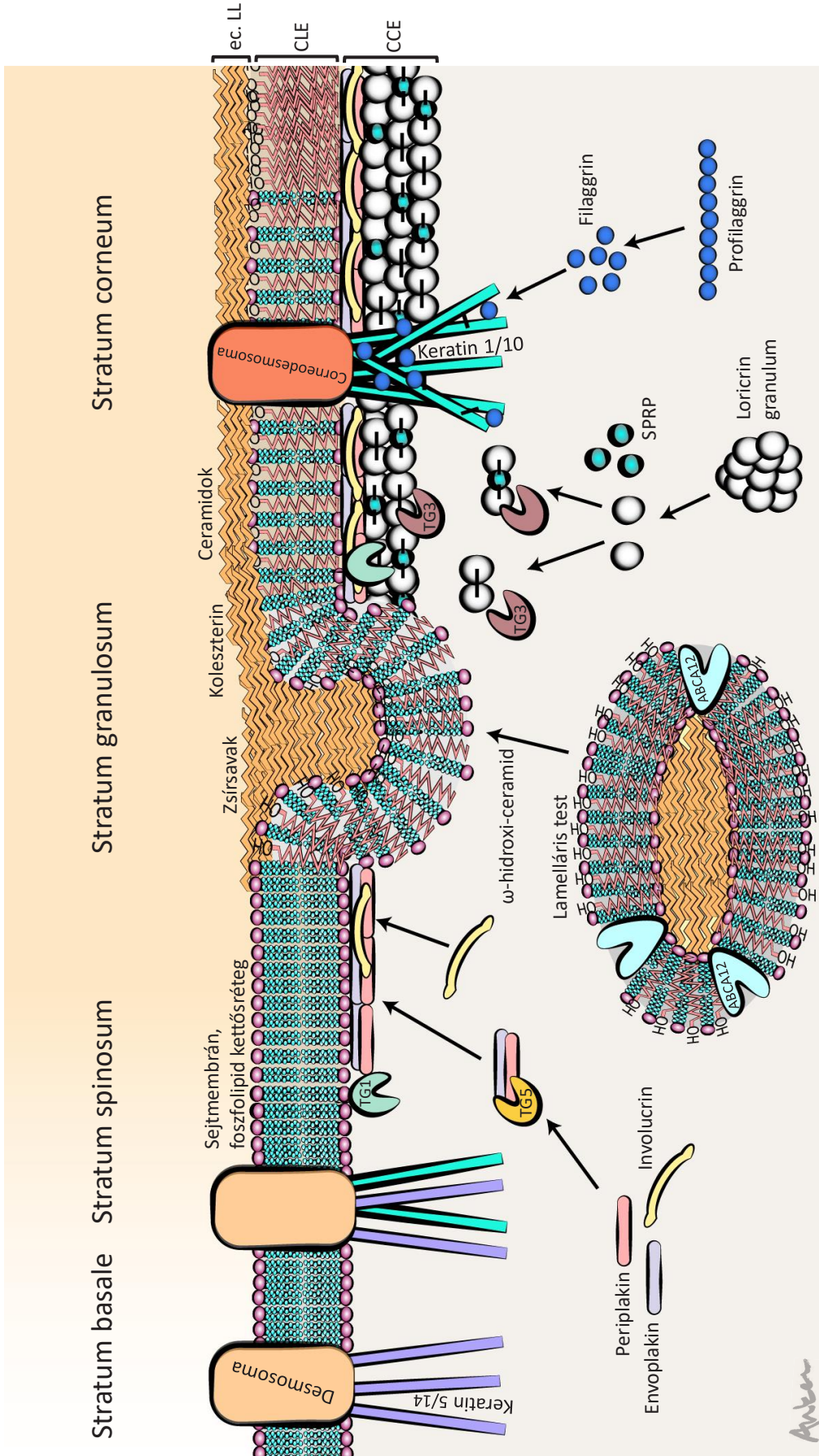


I. ábra:

Az epidermis rétegeinek sajátosságai és kapcsolataik az ichthyosisek különböző formáival, zárójelben az érintett génekkel.

Rövidítések: LI: lamelláris ichthyosis; CIE: congenitalis ichthyosiform erythroderma; SHCB: self-healing collodion baby, spontán javuló collodion ichthyosis; KPI: keratinopathiás ichthyosisek; AEI: anularis epidermolyticus ichthyosis; AREI: autoszomális recesszív epidermolyticus ichthyosis; CRIE: congenitalis reticularis ichthyosiform erythroderma





2. ábra:

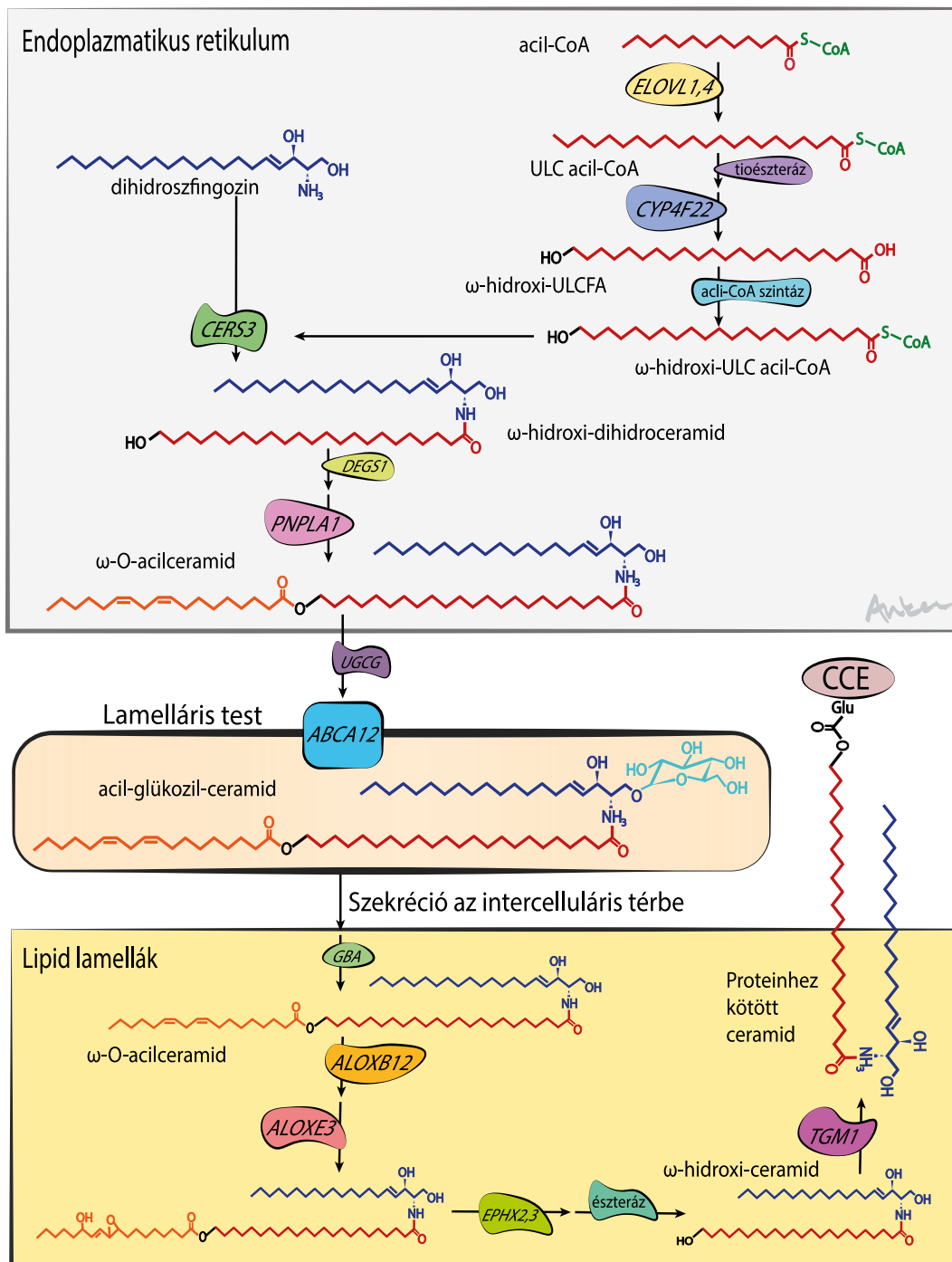
A kornifikáció folyamata.

Rövidítések: SPRP: small proline-rich protein, kis prolingazdag fehérje; TG1,-3,-5: transzglutamináz-1,-3,-5; LL: lipid lamellae, lipidlamellák; CLE: corneocyte lipid envelope, corneocyte lipidburok ; CCE: cornified cell envelope, kornifikált sejtburok

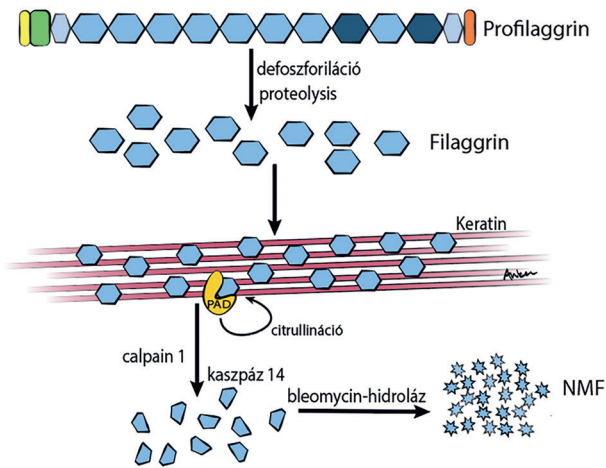
a keratin filamentumokat, ezzel szilárdítják a CCE-t. Emellett a filaggrin ozmotikusan aktív degradációs termékei szerepet játszanak a szaruréteg nedvességtartalmának fenntartásában és az UV sugárzás elleni védelemben (4. ábra) (1).

Az epidermális differenciáció végeredménye a mag nélküli, elhalt, lapos szarusejtekből álló stratum corneum,

mely fizikai határt képez a szervezet belső miliője és a külvilág között. Felépítésének széles körben alkalmazott modellje az ún. téglá-malter modell, ahol a korneocyták az építőkövek, amelyeket a malterként szolgáló lipiddköpeny köt össze. A hatékony barrierhez mind a CCE, mint „tégla”, mind a lipiddköpeny, mint „malter” integritása elengedhetetlen (8)



3. ábra:  
A ceramid-szintézis folyamata.



4. ábra:

A filaggrin degradáció folyamata.

A terminális differenciáció folyamán a profilaggrint defosforilációs lépések után szerin-proteázok filaggrin monomerekké hasítják. A filaggrin monomerek keratin intermedier filamentumokhoz kötődnek és kicsapják azokat, ezzel szilárd vázat adnak a szarusejteknek. A keratinhoz kötött filaggrin citrullináción megy át, mely elősegíti a további degradációját. Degradációs végtermékei az ún. természetes hidratáló faktorok. Rövidítések: NMF: natural moisturising factors, természetes hidratáló faktorok; PAD: protein arginin deimináz

### Az ichthyosisok patomechanizmusa

A CCE kialakulásában szereplő struktúrfehérjék és enzimek, illetve a CLE és az intercelluláris lipidköpeny keletkezésében szerepet játszó metabolikus utak károsodása különböző ichthyosis formák kialakulásához vezet.

A filaggrin defektusa több ponton vonja maga után a bőr barrier gyengülését, és így egy gyakori, bár kevésbé súlyos fenotípusú elszarusodási zavar, a szemidomináns öröklésmentet mutató **ichthyosis vulgaris** kialakulását. A filaggrin patofiziológiai szerepe már a 80-as években felmerült ezen kórkép esetén, a genetikai háttér igazolása azonban csupán több, mint két évtizeddel később sikerült (12). Azóta számos *FLG* mutációt azonosítottak és egyértelművé vált a filaggrin patofiziológiai szerepe atópiás dermatitis esetén is. A filaggrin egyes genetikai polimorfizmusai predisponálnak atópiás dermatitis kialakulására, így nem meglepő a két kórkép gyakori együttes előfordulása (12). A filaggrin lebontásban szerepet játszik többek között a kaspáz-14 enzim (4. ábra), mely mutációja egy az ichthyosis vulgaris fenotípusával átfedést mutató autoszomális recesszíven öröklődő ichthyosist okoz (13).

Az **X-hez kötött recesszív ichthyosis** a második leggyakoribb öröklött elszarusodási zavar. Ezt a szteroid-szulfatáz (*STS*) enzim defektusa okozza, mely a koleszterin-szulfát hidrolízisét végzi a bőrben. A koleszterin-szulfátot szul-

fotranszferázok képzik koleszterinből az epidermis alsóbb rétegeiben és transzkripciós regulátorként részt vesz a terminális differenciáció és a sejtek közötti kohézió szabályozásában. Ezzel szemben a szteroid-szulfatáz aktivitásának csúcса a granuláris és szarusejtek rétegében van, ahol a koleszterin-szulfát visszaalakul apoláros koleszterinné és így részt tud venni az extracelluláris lipidréteg kialakításában. A fenti enzimatis folyamatok felelnek a bőrben a koleszterin-szulfát ciklus kialakulásáért, amely mind a desquamatio mind a permeabilitási barrier kialakulásához szükséges (14). Az szteroid-szulfatáz defektusa következtében a koleszterin-szulfát meghaladhatja a lipidtömeg 10%-át, így a hibás differenciáció, sejtadhézió és károsodott barrier következtében ichthyosis alakul ki (15).

Az **autoszomális recesszív congenitalis ichthyosisok (ARCI)** az ichthyosisok egy ritkább csoportja, az elszarusodás, klinikailag és etiológiailag is eltérő autoszomális recesszív öröklődésmentetű zavarai. ARCI-hoz vezetnek a transzglutaminázok defektusai, a lipidmetabolizmusban szerepet játszó fehérjék hibái, illetve a korábban már említett kaspáz-14 defektusa. Fenotípusukat tekintve gyakori közös jellemző újszülöttkorban a collodium membrán megléte, melynek leválása után különböző klinikai formák alakulhatnak ki, mint a **lamelláris ichthyosis (LI)** vagy a **congenitalis ichthyosiform erythroderma (CIE)**, de a fenotípusok keveredhetnek vagy az élet folyamán dinamikusán változhatnak is (16). Hasonló fenotípus kialakulhat eltérő genetikai háttérrel és fordítva, ugyanazon gén hibája megnyilvánulhat különféle klinikai képpen. A **Harlequin-ichthyosis** jár a legsúlyosabb, gyakran lethális fenotípussal, ekkor az *ABCA12* lipidtranszporter gén hibája miatt nem alakul ki az intercelluláris lipidköpeny. Az ARCI legenyhébb formája az ún. spontán javuló collodium ichthyosis, melynek genetikai háttere a Harlequin-ichthyosissal ellentétben szintén igen heterogén.

Az ARCI háttérében leggyakrabban a *TGM1* mutációja áll. A TG1 a CCE-t alkotó fehérjék közötti és az  $\omega$ -hidroxi-ceramid és a CCE közötti keresztkötések kialakításáért felelős. Érdekes módon, TG1 hiányában is megfelelő a proteinhez kötött ceramidok aránya, azonban a CCE kialakulása károsodott. Hiánya esetén leggyakrabban LI alakul ki, azonban a *TGM1* mutációit azonosították **spontán javuló collodium ichthyosis** és ún. **fürdőruha ichthyosis** esetén is (1, 17).

A ceramidok, lipidek és koleszterin megfelelő extracelluláris aránya és a CLE létrejötte szükséges az intercelluláris lipidburok megfelelő organizációjához, amely hatékonyan védi a szervezetet a víz- és elektrolitvesztéstől, továbbá barriert képez a külvilág toxinjainak, allergénjeinek és mikroorganizmusainak (7). Ez alapján érthető, hogy a kialakulásában szerepet játszó metabolikus utak károsodása a barrier károsodásához vezet. Az utóbbi években jelentős előrelépések történtek az epidermális



lipidmetabolizmus megértésének tekintetében, melyben fontos szerepet játszottak az ARCI nyújtotta ismeretek. Az *ICHTYN*, más néven *NIPALA* gén mutációja a második leggyakoribb ok az ARCI hátterében. Az *ICHTHYN* egy magnézium csatornát kódol, mely eddig nem tisztázott mechanizmussal részt vesz az epidermis lipidmetabolizmusában (18). A klinikumot tekintve, az esetek akár 60%-ában hiányozhat születéskor a collodium membrán és általában CIE-nek megfelelő fenotípus alakul ki jellemzően palmoplantaris keratodermával (19). A *CYP4F22*, egy citokróm P450 enzimet kódol, amely az ultrahosszú láncú zsírsavak  $\omega$ -hidroxilációját végzi az epidermisben. Az epidermis ultrahosszú láncú  $\omega$ -hidroxi-zsírsavait a ceramid-szintázok családjába tartozó *CERS3* produktuma alakítja  $\omega$ -hidroxi-ceramidoká (3. ábra) (1). A *PNPLA1* gén funkciójára csak a közelmúltban derült fény. Az eredeti feltételezésekkel szemben nem a glikofoszfolipid metabolizmusban játszik szerepet, hanem terméke egy transzaziláz, mely specifikusan a differenciált keratinocytákban expresszálódik és az  $\omega$ -O-acilceramid bioszintézisében játszik szerepet (3. ábra) (10). *PNPLA1* génkiütött egerekben,  $\omega$ -O-acilceramid hiányában a CLE felépítése károsodott, az intercelluláris lipidmátrix dezorganizált (2). Az *ALOXB12* és *ALOXE3* által kódolt lipoxigenáz és hidropoxid izomeráz enzimek szekvenciális működése szükséges azon  $\omega$ -hidroxilcsoport kialakulásához, amelylyel a lamelláris testekből származó acil-ceramid a CCE proteinjeihez képes kapcsolódni a TG1 által katalizált reakcióban (3. ábra) (10). *ALOXB12* és *ALOXE3* mutációkat azonosítottak LI/CIE és spontán javuló collodium ichthyosis esetén is (1). A *LIPN* által kódolt lipáz a granuláris sejtek lamelláris testjeiben lokalizálódik, funkciójára még nem tisztázott, defektusa szintén ARCI hátterében állhat (20).

A corneodesmosint kódoló gén (*CDSN*) defektusa miatt a corneodesmosomák sérülékenyebbek, különösen a stratum corneum és a stratum granulosum határán, így a szaruréteg teljes vastagságában leválik, ezzel az ún. **peeling skin szindrómát** okozva, mely fenotípust a hereditér epidermolysis bullosa altípusai között is említik (4).

A *LOR* gén által kódolt lorocrin mutációi okozzák Vohwinkel-szindróma variáns formáját, közismertebb nevén a **loricrin keratodermát**. A lorocrin fiziológiásan a CCE közel 70%-át alkotja, azonban a károsodott struktúrájú fehérje nem képes részt venni a CCE kialakításában. Bár más fehérjék részlegesen képesek kompenzálni a lorocrin hiányát, a CCE sérülékenyebb, amely mutiláló palmoplantaris keratodermával társuló ichthyosishoz vezet (21).

Az autoszomális domináns öröklésmentet mutató **erythrokeratoderma variabilis** egyes connexin génekben (*GJB3*, *GJB4*) bekövetkező mutáció eredménye. A connexinek gap junction alegységként szerepet játszanak a keratinocyták közötti kommunikációban, így a terminális differenciáció szinkronizált lefolyásában, ionok és kis

molekulatömegű mediátorok átvitelén keresztül (22).

**Epidermolyticus ichthyosis** (korábban bullosus congenitalis ichthyosiform erythroderma) kialakuláshoz vezet a stratum spinosum keratinjainak (*KRT1*, *KRT10*) mutációja, melynek szövettani jellemzője az epidermolyticus hyperkeratosis. Az epidermis felsőbb rétegeiben, a stratum spinosumban és granulosumban expresszálódik a keratin 2, mely mutációja okozza a **superficialis epidermolyticus ichthyosist** (korábban ichthyosis bullosa Siemens). Ezek mellett említést érdemelnek a bazális sejtretegére specifikus keratin 5/14 defektusai, melyek nem az elszarusodási zavarok közé tartozó adhéziós zavarok, az epidermolysis bullosa simplex egyes formáinak hátterében állnak. A keratinopathiás ichthyosisoknak ezen kívül számos minor variánsa létezik (3, 23).

## Összefoglalás

Az ichthyosisok a változatos klinikai tünetek és az ezt meghatározó, szerteágazó genetikai háttér alapján igen heterogén betegségecsoportot alkotnak. Az elmúlt két évtizedben jelentős előrelépés történt a patogenezisük megértésében, ennek köszönhetően folyamatosan bővül a diagnosztikai és terápiás eszköztár is. Bár egyes ichthyosis formák a klinikai jegyek alapján jól elkülöníthetők, különösen ARCI esetén igaz, hogy hasonló klinikai kép mögött számos genetikai hiba állhat. A 2000-es évek elejének vívmánya, az új generációs szekvenálási módszerek (next generation sequencing) elterjedése lehetővé teszi a fenotípus kialakításáért nagy valószínűséggel felelős gének gyors, egyidejű vizsgálatát. Ezen túlmenően a teljes exom vagy akár a teljes genom szekvenálása új, az ichthyosisok patogenezisében korábban nem azonosított tényezők szerepére deríthet fényt. A molekuláris genetikai módszerek a hagyományos klinikai és hisztológiai modalitásokon túlmenően fontos szerepet töltenek be az ichthyosisok diagnózisának felállításában, és egyes formák esetén nélkülözhetetlenek a prognózis alkotásban és a kezelés megválasztásában (1).

## Köszönetnyilvánítás

A közlemény a NKFI FK\_19-131916 azonosítószámú „Új neminvaszív optikai képalkotó technikák ritka dermatológiai kórképekben” projekt keretében jött létre. Kutatóhelyünk Referencia Központként az ERN Skin „European Reference Network for rare or low prevalence complex diseases” tagja. Dr. Anker Pálma munkáját az EFOP-3.6.3-VEKOP-2017-00009 azonosítójú pályázat támogatta.

## IRODALOM

1. *Vahlquist A., Fischer J., Törmä H.*: Inherited Nonsyndromic Ichthyoses: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* (2018) *19(1)*, 51-66.
2. *Zaki T., Choate K.*: Recent advances in understanding inherited disorders of keratinization. *F1000Res.* (2018) *7(F1000 Faculty Rev):919*.
3. *Csikós M., Becker K., Kárpáti S. és mtsai.*: A keratinok szerkezete és funkciója. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* (1999) *75(2)*, 53-57.
4. *Haftek M.*: Epidermal barrier disorders and corneodesmosome defects. *Cell Tissue Res.* (2015) *360(3)*, 483-490.
5. *Elias P. M., Fartasch M., Crumrine D. és mtsai.*: Origin of the corneocyte lipid envelope (CLE): observations in harlequin ichthyosis and cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* (2000) *115(4)*, 765-769.
6. *Elias P. M., Gruber R., Crumrine D. és mtsai.*: Formation and functions of the corneocyte lipid envelope (CLE). *Biochim Biophys Acta.* (2014) *1841(3)*, 314-318.
7. *Feingold K. R., Elias P. M.*: Role of lipids in the formation and maintenance of the cutaneous permeability barrier. *Biochim Biophys Acta.* (2014) *1841(3)*, 280-294.
8. *Markó L., Mócsai G., Szegedi A. és mtsai.*: A lipidek szerepe az epidermális barrier kialakulásában. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* (2012) *88(4)*, 103-109.
9. *Akiyama M.*: Corneocyte lipid envelope (CLE), the key structure for skin barrier function and ichthyosis pathogenesis. *J Dermatol Sci.* (2017) *88(1)*, 3-9.
10. *Hirabayashi T., Murakami M., Kihara A.*: The role of PNPLA1 in  $\omega$ -O-acylceramide synthesis and skin barrier function. *Biochim Biophys Acta.* (2019) *1864(6)*, 869-879.
11. *Kalinin A., Marekov L. N., Steinert P. M.*: Assembly of the epidermal cornified cell envelope. *J Cell Sci.* (2001) *114(Pt 17)*, 3069-3070.
12. *McLean W. H.*: Filaggrin failure - from ichthyosis vulgaris to atopic eczema and beyond. *Br J Dermatol.* (2016) *175 2*, 4-7.
13. *Kirchmeier P., Zimmer A., Bouadjar B. és mtsai.*: Whole-Exome Sequencing Reveals Small Deletions in CASP14 in Patients with Autosomal Recessive Inherited Ichthyosis. *Acta Derm Venereol.* (2017) *97(1)*, 102-104.
14. *Elias P. M., Williams M. L., Choi E. H. és mtsai.*: Role of cholesterol sulfate in epidermal structure and function: lessons from X-linked ichthyosis. *Biochim Biophys Acta.* (2014) *1841(3)*, 353-361.
15. *Takeichi T., Akiyama M.*: Inherited ichthyosis: Non-syndromic forms. *J Dermatol.* (2016) *43(3)*, 242-251.
16. *Oji V., Tadini G., Akiyama M. és mtsai.*: Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Soreze 2009. *J Am Acad Dermatol.* (2010) *63(4)*, 607-641.
17. *Oji V., Preil M. L., Kleinow B. és mtsai.*: S1 guidelines for the diagnosis and treatment of ichthyoses - update. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2017) *15(10)*, 1053-1065.
18. *Laadhar S., Ben Mansour R., Marrakchi S. és mtsai.*: Identification of a novel missense mutation in NIPAL4 gene: First 3D model construction predicted its pathogenicity. *Mol Genet Genomic Med.*[Internet] 2019 Dec 26 [cited 2020 Jan 1], e1104 Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mgg3.1104>
19. *Binamer Y.*: Ichthyin (NIPAL4)-autosomal recessive congenital ichthyosis with atopic diathesis: Case report and literature review. *J Dermatol Dermatol Surgery.* (2016) *20(1)*, 55-57.
20. *Crumrine D., Khnykin D., Krieg P. és mtsai.*: Mutations in Recessive Congenital Ichthyoses Illuminate the Origin and Functions of the Corneocyte Lipid Envelope. *J Invest Dermatol.* (2019) *139(4)*, 760-768.
21. *Nico M. M. S., Fernandes J. D.*: Low-dose isotretinoin prevents digital amputation in loricerin keratoderma (Vohwinkel syndrome with ichthyosis). *J Dtsch Dermatol Ges.* (2017) *15(6)*, 665-667.
22. *Karadag A. S., Bilgili S. G., Calka O. és mtsai.*: Erythrokeratoderma variabilis: Two case reports. *Indian J Dermatol.* (2013) *4(4)*, 340-343.
23. *Csikós M., Becker K., Kárpáti S. és mtsai.*: Keratin mutációk okozta örökletes bőrbetegségek. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* (2001) *77(4)*, 149-155.

Érkezett: 2020.01.14.

Közlésre elfogadva: 2020.01.31.