

Verena Moosbrugger-Martinz, Thomas Trafoier, Robert Gruber, Matthias Schmuth

Neue Nomenklatur und Einteilung der Ichthyosen und Keratoderme

Affiliationen:

Alle Autoren:

Abteilung für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich
Karl-Landsteiner-Institut für Kinderdermatologie und seltene Erkrankungen, Innsbruck, Österreich
Nationales Expertisezentrum für Seltene Erkrankungen (Genodermatosen mit Schwerpunkt Ichthyosen [Verhornungsstörungen]) und Europäisches Referenznetzwerk für seltene und komplexe Hauterkrankungen (ERN SKIN), Innsbruck, Österreich

Interessenkonflikte:

VMM: Keine

TT: Keine

RG: Keine

MS: Forscher: Abbvie, Clinuvel, Incyte, MSD. Forschungszuschüsse: Österreichischer Wissenschaftsfonds, EU, El Cure, PC-Projekt; Alle Gelder gehen an die Universität/das Krankenhaus. Datenüberwachungsgremium (DSMB): bezahlt von BioNTech. Patientenberatung: El Cure, FIRST.

ORCID Nummern:

RG: ORCID 0000-0003-3358-1684

MS: ORCID 0000-0002-4064-1334

Verena Moosbrugger-Martinz, Thomas Trafoier, Robert Gruber, Matthias Schmuth

New nomenclature and classification of ichthyoses and keratoderma

Affiliations:

All authors:

Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Medical University Innsbruck, Austria
Karl Landsteiner Institute for Paediatric Dermatology and Rare Diseases, Innsbruck, Austria
National Center of Expertise for Rare Diseases of the Skin (Genodermatoses with focus on ichthyosis) and European Reference Network for Rare and Complex Skin Diseases (ERN Skin), Innsbruck, Austria

Conflicts of Interest:

VMM: None

TT: None

RG: None

MS: Investigator: Abbvie, Clinuvel, Incyte, MSD. Research grants: Austrian Science Fund, EU, El Cure, PC Project; All money to university/hospital. Data safety monitoring board (DSMB): paid by BioNTech. Patient Advisory: El Cure, FIRST.

ORCID numbers:

VMM: ORCID 0000-0002-4900-3742

TT: ORCID 0009-0002-1613-5877

Paller AS, Teng J, Mazereeuw-Hautier J, Hernández-Martín Á, Tournier CG, Hovnanian A, Aldwin-Easton M, Tadini G, Janice S, Sprecher E, Malovitski K, Ishida-Yamamoto A, Choate K, Akiyama M, O'Toole EA, Fischer J, Bodemer C, Gostynski A, Schmuth M. Syndromic epidermal differentiation disorders: New classification towards pathogenesis-based therapy. *Br J Dermatol*. 2025 Apr 4;ljaf123. doi: 10.1093/bjd/ljaf123. Online ahead of print. PMID: 40184496

sowie drei weitere Klassifikations-Manuskripte, siehe Referenzen 2-4.

Eine Konsensus-Gruppe von Expert:innen für Ichthyosen und Keratoderme hat in vier parallel erscheinenden Artikeln des *British Journal of Dermatology* den Vorschlag unterbreitet, die Nomenklatur und Einteilung der Ichthyosen und Keratoderme zu aktualisieren. Das Grundprinzip dieser neuen Klassifikation ist die Gruppierung der einzelnen Krankheitsbilder nach funktionellen Aspekten (Abb. 1). Es handelt sich um eine radikale Abweichung von bisherigen Usancen. Der vorliegende Journalclub setzt sich mit den Argumenten auseinander, die hinter dem Änderungsvorschlag stehen, und benennt gleichzeitig potentielle Probleme und Herausforderungen.

Die Beschreibung und Namensgebung der Ichthyosen und Keratoderme erfolgte, bevor es möglich war Genmutation zu

as well as three further classification manuscripts, see references 2-4.

A consensus group of experts on ichthyosis and keratoderma has proposed updating the nomenclature and classification of ichthyosis and keratoderma in four articles published simultaneously in the *British Journal of Dermatology*. The basic principle of this new classification is to group the individual clinical pictures according to functional aspects (Fig. 1). This is a radical departure from previous practice. This journal club discusses the arguments behind the proposed change and identifies potential problems and challenges.

Ichthyoses and keratoderma were described and named before it was possible to determine gene mutations – essentially on the basis of the clinical picture. For exam-

bestimmen – im Wesentlichen auf der Basis des klinischen Bildes. Zum Beispiel wurde unter den Krankheiten mit generalisierter Schuppung der Haut, die Ichthyosis vulgaris als Entität erkannt, die eine feine Schuppung mit Beugenausparung, palmare Hyperlinearität, Keratosis pilaris, mikroskopisch vermindertem Stratum granulosum und Assoziation mit Atopie vereint. Zum Vergleich wurde in der Allgemeinmedizin unter den Kardiomyopathien als Entität die hypertrophe Kardiomyopathie mit links- oder rechts-ventrikulärer, oft asymmetrischer Hypertrophie und mikroskopischen Abnormalitäten des Myokards definiert.

Mit dem zwischenzeitlich verfügbaren Wissen über die molekularen Ursachen setzt sich Schritt für Schritt bei den genetischen Krankheitsbildern eine neue Nomenklatur durch. Es wurde das dyadische Prinzip eingeführt, das heisst eine Entität wird sowohl mit dem Gennamen als auch mit dem dazugehörigen Phänotyp beziehungsweise der dahinterstehenden Pathologie bezeichnet¹. So wurde die MYBPC3-hypertrophe Kardiomyopathie mit ihrem Gendefekt benannt, nachdem herausgearbeitet werden konnte, dass es sich um einen Mangel an einem Strukturprotein des Herzmuskels handelt. Ähnlich wurde bei der Ichthyosis vulgaris die Relevanz von Filaggrin für die Integrität der Hornschicht beschrieben. Daraus folgt die Benennung als *FLG*-nicht-syndromale epidermale Differenzierungsstörung (nEDD) für den früheren Namen Ichthyosis vulgaris.

Weil Mutationen in verschiedenen Genen ähnliche Phänotypen und Pathologien hervorrufen können, kam es im Laufe der Zeit immer wieder zum „Splitting and Lumping“ von Entitäten. Um Eindeutigkeit herzustellen gibt es internationale Datenbanken, welche den Entitäten Nummern vergeben (Online Mendelian Inheritance in Man – OMIM). Nummern allerdings sind natürlich als Nomenklatur für Kliniker:innen untauglich. Für die Verhornungsstörungen der Haut, die Ichthyosen und Keratoderme wurde ein „Lumping“ zur Gruppe der epidermalen Differenzierungsstörungen („Epidermal differentiation disorders“ = EDD) vorgeschlagen mit Sub-Unterteilung in nicht-syndromale (nEDD), syndromale (sEDD) und palmoplantare (pEDD) Krankheitsbilder (Tab. 1).

Hinzu kommt die Tatsache, dass Bezeichnungen wie Ichthys („Fisch“), Harlekin („Hofnarr“), Hystrix („Stachelschwein“) und zahlreiche Eigennamen („Chanarin-Dorfmann“ etc.) sprachlich nicht zeitgemäß und ohne Systematik sind. Die vorgeschlagene Umbenennung bietet die Chance, Erkrankungen nach ihren Ursachen zu gruppieren (Abb. 1). Auf diese Weise eröffnen sich Möglichkeiten, übergreifende Therapieansätze zu entwickeln, die für mehrere dieser seltenen Erkrankungen wirksam sind und „Drug-Repurposing“ begünstigen.

Kommentar

Ein potentiell Problem einer neuen Nomenklatur ist, dass trotz der teilweise negativen Belegung der alteingesessenen Namen und der vermeintlich schlechten Einprägsamkeit von Eigen-

ple, among diseases with generalized scaling of the skin, ichthyosis vulgaris was recognized as an entity that combines fine scaling with flexural sparing, palmar hyperlinearity, keratosis pilaris, microscopically reduced stratum granulosum, and association with atopy. By way of comparison, in general medicine, hypertrophic cardiomyopathy was defined as an entity among cardiomyopathies with left or right ventricular, often asymmetrical hypertrophy and microscopic abnormalities of the myocardium.

With the knowledge of molecular causes that has since become available, a new nomenclature is gradually becoming established for genetic diseases. The dyadic principle has been introduced, which means that an entity is designated both by the gene name and by the associated phenotype or underlying pathology¹. For example, *MYBPC3*-hypertrophic cardiomyopathy was named after its genetic defect was identified as a deficiency of a structural protein in the heart muscle. Similarly, in ichthyosis vulgaris, the relevance of filaggrin for the integrity of the horny layer was described. This led to the naming of the former ichthyosis vulgaris as *FLG* non-syndromal epidermal differentiation disorder (nEDD).

Because mutations in different genes can cause similar phenotypes and pathologies, entities have been repeatedly “split and lumped” over time. To ensure clarity, international databases assign numbers to entities (Online Mendelian Inheritance in Man – OMIM). However, numbers are of course unsuitable as nomenclature for clinicians. For skin keratinization disorders, ichthyosis and keratoderma, “lumping” into the group of epidermal differentiation disorders (EDD) was proposed, with a subdivision into non-syndromic (nEDD), syndromic (sEDD) and palmoplantar (pEDD) clinical pictures (Table 1).

In addition, terms such as ichthys (“fish”), harlequin (“court jester”), hystrix (“porcupine”) and numerous proper names (“Chanarin-Dorfmann” etc.) are linguistically outdated and lack a systematic structure. The proposed renaming offers the opportunity to group diseases according to their causes (Fig. 1). This opens up possibilities for developing comprehensive therapeutic approaches that are effective for several of these rare diseases and promote drug repurposing.

Comment

A potential problem with a new nomenclature is that, despite the sometimes negative connotations of the long-established names and the supposed difficulty of remembering proper names, both the patients affected and the healthcare professionals caring for them have become accustomed to the nomenclature over a long period. If the disease is given a different name, this can lead to doubt and uncertainty. Another challenge is that changing the nomenclature may cause confusion in the

namen sich sowohl die betroffenen Patient:innen als auch die betreuenden Gesundheitsberufe über lange Zeit an die Nomenklatur gewöhnt haben. Erhält die Erkrankung plötzlich einen anderen Namen, kann das zu Zweifel und Unsicherheit führen. Eine weitere Herausforderung ist, dass im Rahmen behördlicher Vorgänge und sozialer Ausgleichsmechanismen die Änderung der Nomenklatur möglicherweise zu Verwirrungen führt. So ist es beispielsweise vorstellbar, dass bei der Genehmigung der Finanzierung von Medikamenten in der Übergangszeit Verzögerungen auftreten, weil die neue Nomenklatur erst Einzug halten muss. Deshalb fällt der diesbezüglichen Fortbildung und Schulung von Patienten und Behörden besondere Bedeutung zu.

Ein weiteres Problem ist, dass eine dyadische Nomenklatur eigentlich nur dann ihre volle Wirkung entfaltet, wenn auch tatsächlich eine genaue genetische (molekulare) Diagnostik vorliegt. Für manche Krankheitsbilder ist das aber nur mit Verzögerung oder manchmal auch gar nicht möglich. Deshalb schlagen die Proponenten der neuen Nomenklatur vor, dass Erkrankungen ohne bekannte molekulare Krankheitsursache vorläufig als „undefined“-nEDD bezeichnet werden. In Klammern kann – falls entsprechende klinische Hinweise dafür sprechen – die Verdachtsdiagnose hinzugefügt werden (z.B. vermutlich Lipidstoffwechselstörung). Um vorläufige Zuordnungen möglich zu machen, enthält die Klassifikations-Publikation detaillierte Tabellen, in denen die Effloreszenzen und Symptome genau den Krankheitskategorien und funktionellen Gruppen gegenübergestellt werden, was die Zuordnung für Kliniker:innen erleichtern sollte.

Eine präzise genetische Bezeichnung wird nachgereicht und die Diagnose konkretisiert, sobald molekularbiologische Befunde vorliegen. Um den Übergang zur neuen Nomenklatur zu beschleunigen, gibt es Initiativen genetische Testungen besser verfügbar zu machen. Für manche Krankheitsbilder gibt es bereits das Angebot weltweiter, kostenloser genetischer Testungen auf Krankheitsursachen von EDD (www.pachyonychia.org/refer-patient/), weitere sollen folgen. Die andere Möglichkeit sind Bilddatenbanken, die mithilfe von Computeralgorithmen die klinische Einordnung perfektionieren, eventuell eine genetische Testung in einigen Fällen sogar überflüssig machen.

Angesichts solcher Entwicklungen darf allerdings nicht in Vergessenheit geraten, dass die Aufklärung und Beratung der Patient:innen von allergrößter Wichtigkeit ist. Patient:innen dürfen mit einer für sie abstrakten molekularen Diagnostik nicht alleine gelassen werden. Eine genaue genetische Beratung und weitere, sowohl medizinische als auch biopsychosoziale, Begleitmaßnahmen sind besonders wichtig.

Die Umstellung der Klassifikation wirft eine Reihe weiterer Fragen auf: Wenn sich die Betroffenen schon in Ländern mit guter medizinischer Versorgung mit einer genetischen Diagnose trotz ärztlicher Bemühungen zu wenig betreut und involviert fühlen, wie soll das in Ländern mit geringerer medizinischer Versorgung funktionieren? Wie geht man damit um, wenn in manchen Regionen der Welt die Autonomie der Einzelperson weniger wichtig ist als die Familienstrukturen, wenn Familien-

context of official procedures and social compensation mechanisms. For example, it is conceivable that delays in the approval of drug funding may occur during the transition period because the new nomenclature first has to be introduced. This is why continuing education and training for patients and authorities is particularly important.

Another problem is that a dyadic nomenclature can only be fully effective if accurate genetic (molecular) diagnostics are actually available. For some clinical pictures, however, this is only possible with a delay or sometimes not at all. The proponents of the new nomenclature therefore suggest that diseases with no known molecular cause should be provisionally designated as “undefined” nEDDs.

If there are clinical indications, the suspected diagnosis can be added in brackets (e.g., suspected lipid metabolism disorder). To enable provisional classifications, the classification publication contains detailed tables in which the efflorescences and symptoms are precisely matched to disease categories and functional groups, which should make classification easier for clinicians.

A precise genetic designation will be provided and the diagnosis specified as soon as molecular biological findings are available. To speed up the transition to the new nomenclature, initiatives are underway to make genetic testing more widely available. For some clinical pictures, worldwide, free genetic testing for the causes of EDD is already available (www.pachyonychia.org/refer-patient/), with more to follow. Another option is image databases that use computer algorithms to perfect clinical classification, possibly even making genetic testing unnecessary in some cases.

In light of such developments, however, it must not be forgotten that educating and counseling patients is of the utmost importance. Patients should not be left alone with molecular diagnostics, which are abstract to them. Accurate genetic counseling and further accompanying measures, both medical and biopsychosocial, are particularly important.

The change in classification raises a number of further questions: If those affected already feel that they receive insufficient care and involvement with a genetic diagnosis in countries with good medical care despite medical efforts, how will this work in countries with poorer medical care? How can this be dealt with in regions of the world where the autonomy of the individual is less important than family structures, where family and community hierarchies represent powers of co-determination and co-decision? Such challenges will require careful solutions.

A description of the new classification that is understandable for affected patients will be published on the

und Gemeinschaftshierarchien Mitgestaltungs- und Mitentscheidungskräfte darstellen? Derartige Herausforderungen werden behutsamen Lösungen zugeführt werden müssen.

Eine für die betroffenen Patient:innen verständliche Beschreibung der neuen Klassifikation wird auf der Webseite des European Referenz Netzwerks (ERN)-SKIN veröffentlicht: ern-skin.eu.

Korrespondenz: matthias.schmuth@i-med.ac.at

Kommentar der Editoren:

Dies ist eine wesentliche Änderung in der täglichen Praxis von Ärzten, die Patienten mit Genodermatosen behandeln. Nun wird zunächst das Gen genannt, dann der Phänotyp. Die Umstellung auf das neue System wird zunächst eine Herausforderung darstellen, langfristig jedoch für mehr Klarheit sorgen und somit den Patienten zugutekommen.

website of the European Reference Network (ERN)-SKIN: ern-skin.eu.

Correspondence: matthias.schmuth@i-med.ac.at

Editors' comment:

This is a major change in the daily practice for doctors treating patients suffering from genodermatoses. Now the gene comes first, then the phenotype. Initially, it will be challenging to change to the new system, but in the long run it creates clarity and thus benefit for the patients.

<https://doi.org/10.61783/oegdv10709>

Tabelle 1. Funktionseinteilung und Gegenüberstellungen neuer und alter Bezeichnungen (Auswahl)
Table 1. Functional classification and comparison of new and old designations (selection)

Funktionelle Gruppe	Defizientes oder defektes Protein	Neue Bezeichnung	Bisherige Bezeichnung	OMIM Nummer
Strukturprotein	Filaggrin	<i>FLG</i> -nEDD	Ichthyosis vulgaris	146700
	Keratin	<i>KRT9</i> -pEDD	Epidermo-lytisches palmoplantares Keratoderm	144200 620411
Lipidsynthese/ transport	Cholesterin Synthese	<i>STS</i> -sEDD	X-chromosomale Ichthyose	308100
	Ceramid-Transport	<i>ABCA12</i> -nEDD	Harlekin Ichthyose	607800
Enzym	Bildung des cornified envelope	<i>TGM1</i> -nEDD	Lamelläre Ichthyose	242300
	Protease inhibitor disorder (LEKTI: Lympho-epithelial Kazal-type-inhibitor)	<i>SPINK5</i> -sEDD	Netherton Syndrom	256500

Functional group	Deficient or defective protein	New designation	Previous designation	OMIM number
Structural protein	Filaggrin	<i>FLG</i> -nEDD	Ichthyosis vulgaris	146700
	Keratin	<i>KRT9</i> -pEDD	Epidermolytic palmoplantar keratoderma	144200 620411
Lipidsynthesis/transport	Cholesterol synthesis	<i>STS</i> -sEDD	X-chromosomal Ichthyosis	308100
	Ceramide transport	<i>ABCA12</i> -nEDD	Harlekin Ichthyosis	607800
Enzyme	Creation of cornified envelope	<i>TGM1</i> -nEDD	Lamellar Ichthyosis	242300
	Protease inhibitor disorder (LEKTI: Lympho-epithelial Kazal-type-inhibitor)	<i>SPINK5</i> -sEDD	Netherton Syndrome	256500

nEDD: nicht-syndromale epidermale Differenzierungsstörung/ non-syndromal epidermal differentiation disorder

sEDD: syndromale epidermale Differenzierungsstörung/ syndromal epidermal differentiation disorder

pEDD: palmoplantare epidermale Differenzierungsstörung/ palmoplantar epidermal differentiation disorder

FLG: Filaggrin = **F**ilament **a**ggregating protein

KRT9: Keratin 9

STS: Steroidsulfatase

ABCA12: ATP-binding cassette Subfamily A, Member 12

TGM1: Transglutaminase-1

SPINK5: Serine protease inhibitor Kazal Typ 5

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man

Legende Tabelle 1

Gegenüberstellung der neuen Nomenklatur mit den bisherigen Bezeichnungen –Auswahl

Legend Table 1

Comparison of the new nomenclature with the previous designations - selection

Literatur

1. Thaxton C, Biesecker LG, DiStefano M, Haendel M, Hamosh A, Owens E et al. Implementation of a dyadic nomenclature for monogenic diseases. *Am J Hum Genet* 2024; 111:1810–8.
2. Hernandez-Martin A, Paller AS, Sprecher E, Akiyama M, Gostynski A, Mazereeuw-Hautier J et al. A proposal for a new pathogenesis-guided classification for inherited epidermal differentiation disorders. *Br J Dermatol* 2025; doi: 10.1093/bjd/ljaf065.
3. Akiyama M, Choate K, Hernandez-Martin A, Aldwin-Easton M, Bodemer C, Gostyński A et al. Nonsyndromic epidermal differentiation disorders: New classification and nomenclature based on disease-associated genes leading to target therapy. *Br J Dermatol* 2025; doi.org/10.1093/bjd/ljaf154.
4. Sprecher E, Ishida-Yamamoto A, Schwartz J, Akiyama M, Aldwin-Easton M, Choate K et al. Akiyama M. Palmoplantar epidermal differentiation disorders. *Br J Dermatol* 2025; doi.org/10.1093/bjd/ljaf054.
5. Zhong A, Darren B, Loiseau B, Li Qun Betty He, Chang T, Hill J et al. Ethical, social, and cultural issues related to clinical genetic testing and counseling in low- and middle-income countries: a systematic review. *Genet Med* 2021; 23: 2270–80.

Abbildung aus der Publikation | Figure from the publication

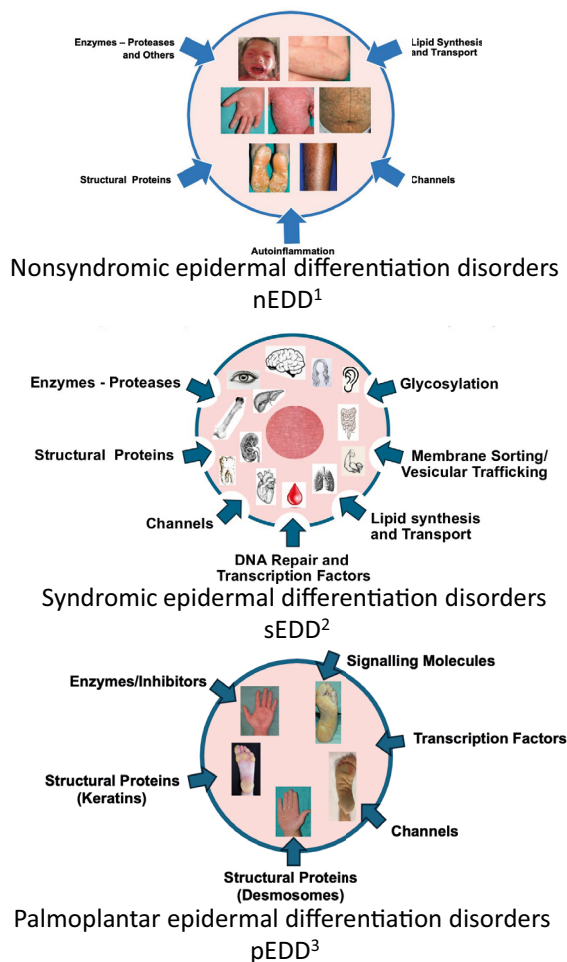


Abbildung modifiziert nach:
Graph has been modified according to :
Paller AS, Teng J, Mazereeuw-Hautier J, Hernández-Martin Á, Tournier CG, Hovnanian A, et al. *Syndromic epidermal differentiation disorders: New classification towards pathogenesis-based therapy*. *Br J Dermatol*. 2025 Apr 4;ljaf123. doi: 10.1093/bjd/ljaf123.
Lizenziert unter Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0).

Legende Abbildung 1

Die drei Kategorien Epidermal Differentiation Disorders (EDD) mit ihren funktionellen Gruppen

¹ nachgedruckt nach BJD-2024-2344 -https://doi.org/10.1093/bjd/ljaf154

² nachgedruckt nach BJD-2024-2348 -https://doi.org/10.1093/bjd/ljaf123

³ nachgedruckt nach BJD-2024-2339 -https://doi.org/10.1093/bjd/ljaf054

Legend Figure 1

The three categories of epidermal differentiation disorders (EDD) with their functional groups

¹ reprinted from BJD-2024-2344 -https://doi.org/10.1093/bjd/ljaf154

² reprinted from BJD-2024-2348 -https://doi.org/10.1093/bjd/ljaf123

³ reprinted from BJD-2024-2339 -https://doi.org/10.1093/bjd/ljaf054

Alle 3 Abbildungen nachgedruckt unter der Creative Commons CC BY Lizenz

All 3 figures distributed under the terms of the Creative Commons CC BY license