



Online teilnehmen

3 Punkte sammeln auf CME.SpringerMedizin.de

Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort.

Teilnehmen können Sie:

- als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

Anerkennung in Österreich

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

Cristina Has¹ · Judith Fischer²

¹ Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg, Deutschland

² Institut für Humangenetik, Zentrum für Diagnostik und Forschung Genodermatosen ZDFG, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg, Deutschland

Epidermolysis bullosa hereditaria

Zusammenfassung

Epidermolysis bullosa hereditaria (EB) umfasst eine Gruppe von Erkrankungen, die mit Hautfragilität und mechanisch verursachter Blasenbildung einhergehen. Die klinischen Manifestationen zeigen unterschiedliche Schweregrade, von lebensbedrohlich bis leicht. Im Kindesalter und bei Erwachsenen kann das klinische Bild typisch sein; allerdings kann bei Neugeborenen der EB-Subtyp klinisch häufig nicht bestimmt werden. Pathogene Varianten in 20 Genen sind bereits als krankheitsursächlich für die verschiedenen Formen der EB beschrieben. Die allelische Heterogenität ist sehr groß. Die Diagnostik basiert auf der genauen klinischen Untersuchung, der Familienanamnese und der molekulargenetischen Analyse. Aufgrund der genetischen Heterogenität und der Größe der Gene eignet sich die „Next-generation-sequencing“-basierte Multi-Gen-Panel-Diagnostik am besten. Teilweise sind Genotyp-Phänotyp-Korrelationen bekannt, sodass die genetische Diagnostik auch prognostisch eine Rolle spielt.

Schlüsselwörter

Hauterkrankungen, vesikulobullös · Blase · Hautfragilität · Mutation · Sequenzanalyse

Die Inzidenz für die gesamte EB-Erkrankungsgruppe wird weltweit auf etwa 1:50.000 Geburten geschätzt

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags

- sind Sie in der Lage, unterschiedliche Formen der Epidermolysis bullosa zu erkennen.
- können Sie die Differenzialdiagnostik veranlassen.
- fühlen Sie sich sicher darin, die molekulargenetischen Befunde zu interpretieren.
- wissen Sie, wie Sie eine leitliniengerechte Therapie durchführen.
- sind Sie fähig, die interdisziplinäre Zusammenarbeit zu koordinieren.

Hintergrund

Klinische Manifestationen und Epidemiologie

Zur Gruppe der Epidermolysis bullosa hereditaria (EB) gehören Erkrankungen, die mit **Blasenbildung** der Haut und der hautnahen Schleimhäute nach minimalen Traumen einhergehen (■ Abb. 1). Die Inzidenz für die gesamte Erkrankungsgruppe wird weltweit auf etwa 1:50.000 Geburten geschätzt [1]. In Deutschland resultiert aus den vorliegenden diagnostischen Daten eine Inzidenz von 1:25.000 Geburten (2003–2011).

Klassifikation

Die Klassifikation der EB ist eng an den **molekularen Grundlagen** der Erkrankungen orientiert und wird in regelmäßigen Abständen revidiert [2]. Die klassische Einteilung der EB erfolgt anhand der Blasenbildungsebene in der Haut in folgende 4 Typen:

- *Epidermolysis bullosa simplex (EBS)*: mit Spaltbildung der Haut innerhalb der Epidermis (intraepidermale Blasen),
- *Epidermolysis bullosa junctionalis (EBJ)*: mit Spaltbildung der Haut innerhalb der Basalmembran (junktionale Blasen),
- *Epidermolysis bullosa dystrophica (EBD)*: mit Spaltbildung der Haut unterhalb der Basalmembran (dermale Blasen),
- *Kindler-Syndrom (KS)*: mit variabler intraepidermaler, junktionaler oder dermaler Spaltbildungsebene (gemischte Blasenbildungsebene).

Die 2014 revidierte Klassifikation der EB beinhaltet außer dem EB-Typ, den klinischen Phänotyp, den Erbgang, die relative Expression des betroffenen Proteins und die krankheitsverursachende Mutation (■ Tab. 1; [2]). Somit gibt es mehr als 30 EB-Subtypen.

Inherited epidermolysis bullosa

Abstract

Inherited Epidermolysis bullosa (EB) encompasses a group of heritable skin disorders characterized by skin fragility and mechanically induced blister formation. The clinical manifestations show various degrees of severity ranging from life threatening to mild. In children and adults the clinical features may be typical for the EB subtype; however, in neonates the EB subtype can often not be clinically determined. Pathogenic variants in 20 genes have already been described as causative for the various forms of EB. The allelic heterogeneity in EB is very high. The diagnosis is based on a detailed clinical examination, the family history and the molecular genetic analysis. Due to the genetic heterogeneity and the size of the EB genes, next generation sequencing (NGS) multigene panel sequencing is the most effective diagnostic strategy. Genotype-phenotype correlations are partly known, so that genetic diagnostics also play a prognostic role.

Keywords

Skin diseases, vesiculobullous · Blister · Skin fragility · Mutation · Sequence analysis



Abb. 1 ▲ Klinische Manifestationen der Epidermolysis bullosa hereditaria. **a** Epidermolysis bullosa simplex (EBS): Blasen und Krusten an den Füßen sowie Hyperkeratosen der Fußsohlen; **b** Epidermolysis bullosa junctionalis (EBJ): Blasen und ein EB-Nävus an der Fußsohle; **c** Epidermolysis bullosa dystrophica (EBD): Wunde am Unterschenkel sowie ausgeprägte Vernarbung des Fußes und der Zehen; **d** Kindler-Syndrom (KS): Atrophie der Haut bei einem jungen Mann; **e** KS: diffuse Palmarerkrankungen und Adermatoglyphie.

Klinische Zeichen

Der klinische Schweregrad der EB ist variabel. Er reicht von Phänotypen mit extremer Hautfragilität bis zu milden Unterformen. Bei den schwer generalisierten Subtypen mit ausgeprägter mukokutaner Beteiligung gibt es im Verlauf auch eine sekundäre systemische Beteiligung mit Wachstumsverzögerung, Anämie und weiteren Organbeteiligungen. Außerdem können nicht-syndromale EB-Subtypen – mit primärer mukokutaner Beteiligung – von syndromalen Subtypen mit primärer **extrakutaner Beteiligung** unterschieden werden [3].

Ätiologie und Erbgang

Ursächlich für die EB sind Mutationen in bestimmten Genen; diese kodieren für Proteine, die in der **dermo-/epidermalen Adhäsion** eine Rolle spielen. Die EBS und EBD werden entweder autosomal-rezessiv oder -dominant vererbt, während EBJ und das KS autosomal-rezessiv vererbt werden. Die allelische Heterogenität der EB ist sehr groß. Es sind mehr als 1500 pathogene Varianten in 20 unterschiedlichen Genen beschrieben (■ Tab. 1).

Der klinische Schweregrad reicht von Phänotypen mit extremer Hautfragilität bis zu milden Unterformen

Die allelische Heterogenität der EB ist sehr groß

Tab. 1 Haupttypen der Epidermolysis bullosa (EB) mit Erbgang, betroffenen Proteinen und Genen

EB-Typ	Blasenbil- dungsebene	Erbgang	Betroffene Proteine	Betroffene Gene
Epidermolysis bullosa simplex (EBS)	Intraepidermal	Autosomal-dominant	Keratin 5	<i>KRT5</i>
			Keratin 14	<i>KRT14</i>
			Kelch-like member 24	<i>KLHL24</i>
			Plektin	<i>PLEC</i>
		Autosomal-rezessiv	Keratin 5	<i>KRT5</i>
			Keratin 14	<i>KRT14</i>
			Plektin	<i>PLEC</i>
			BPAG1e	<i>DST</i>
			Exophilin 5	<i>EXPH5</i>
			CD151	<i>CD151</i>
			Desmoplakin	<i>DSP</i>
			Plakophilin 1	<i>PKP1</i>
			Plakoglobin	<i>JUP</i>
			Transglutaminase 5	<i>TGM5</i>
Epidermolysis bullosa junctionalis (EBJ)	Junktional	Autosomal-rezessiv	Kollagen XVII	<i>COL17A1</i>
			Integrin $\alpha_6\beta_4$	<i>ITGA6, ITGB4</i>
			Laminin 332	<i>LAMA3, LAMB3, LAMC2</i>
			Integrin α_3	<i>ITGA3</i>
Epidermolysis bullosa dystrophica (EBD)	Dermal	Autosomal-dominant oder -rezessiv	Kollagen VII	<i>COL7A1</i>
Kindler-Syndrom (KS)	Variabel	Autosomal-rezessiv	Kindlin-1	<i>FERMT1</i>

Typen der Epidermolysis bullosa

Im Folgenden werden die klinischen und genetischen Merkmale der EB-Typen zusammengefasst [4].

Epidermolysis bullosa simplex

Die EBS ist sowohl klinisch als auch genetisch sehr heterogen. Die häufigsten klinischen Subtypen der EBS sind: lokalisierte EBS, schwere generalisierte EBS, intermediäre generalisierte EBS und die akrale „Peeling-skin“-Erkrankung.

Beginn

Bei Geburt oder später in der Kindheit.

Kutane Manifestationen

Die Hautveränderungen bestehen in oberflächlichen Blasen und Erosionen oder Peeling (Abb. 1a). Die Verteilung ist entweder akral betont, lokalisiert oder generalisiert. Die Heilung erfolgt ohne Narbenbildung, aber es entwickeln sich Pigmentanomalien. **Palmoplantarkeratosen** treten häufig auf. Die meisten Subtypen sind nichtsyndromal.

Hautadnexe

Nageldystrophien in Form **verdickter Nägel** sind häufig, besonders bei den generalisierten Subtypen. Eine **Alopezie** kommt bei Subtypen mit *PKP1*- und *KLHL24*-Mutationen vor.

Schleimhautbeteiligung

Erosionen der **Mundschleimhaut** sind bei Subtypen mit generalisierter Hautbeteiligung häufig.

Im Rahmen der Heilung entwickeln sich Pigmentanomalien

Extrakutane Beteiligung

Syndromale Subtypen der EBS sind:

- EBS mit Muskeldystrophie aufgrund von Plektingenmutationen,
- EBS mit Kardiomyopathie, verursacht durch *KLHL24*-Mutationen,
- EBS mit nephrotischem Syndrom, bedingt durch *CD151*-Mutationen.

Prognose

Bei der autosomal-dominanten EBS mit *KRT5*-/*KRT14*-Mutationen kommt es mit zunehmendem Alter zur Besserung der Hautfragilität. Allerdings wurde eine spezifische *KRT5*-Mutation mit einer erhöhten perinatalen Letalität assoziiert [5]. Im Fall der EBS mit *KLHL24*-Mutationen vermindert sich im Verlauf die Hautfragilität; die **dilatative Kardiomyopathie**, die im Erwachsenenalter beginnen kann, ist für die Prognose ausschlaggebend.

Die autosomal-dominante EBS mit *PLEC*-Mutationen (Typ Ogna) nimmt einen sehr milden Verlauf, und es kommt zu keiner Muskelbeteiligung. Die autosomal-rezessive EBS mit *PLEC*-Mutationen endet in der Regel aufgrund der extrakutanen Beteiligung (Muskeldystrophie) letal. Die autosomal-rezessiven Unterformen der EBS mit *DST*-, *EXHP5*- oder *TGM5*-Mutationen gehen mit einer guten Prognose und einem sehr milden Verlauf einher.

Die akantholytische EBS mit *JUP*- oder *DSP*-Mutationen ist perinatal letal.

Genetik

In den meisten Fällen wird die EBS autosomal-dominant vererbt und durch heterozygote *KRT5*- oder *KRT14*-Mutationen verursacht. Im Fall der *KRT5*-, *KRT14*- oder *KLHL24*-Mutationen gibt es eine hohe Rate an *De-novo*-Mutationen. Mit Ausnahme der akralen Peeling-Erkrankungen sind die autosomal-rezessiven Subtypen extrem selten.

Epidermolysis bullosa junctionalis

Die EBJ erweist sich sowohl klinisch als auch genetisch heterogen. Die wichtigsten Subtypen der EBJ sind:

- schwere generalisierte EBJ und
- intermediäre generalisierte EBJ.

Beginn

In den meisten Fällen bei **Geburt**, ausnahmsweise später in der Kindheit oder im jungen Erwachsenenalter.

Kutane Manifestationen

Hauptmanifestationen sind Blasen und Wunden, die oft chronisch werden (■ Abb. 1b). Die Verteilung ist am häufigsten generalisiert, seltener akral oder im Bereich der Beugen (inversa) lokalisiert. Die Heilung der Blasen erfolgt ohne Narbenbildung, aber oft mit Pigmentanomalien und **Hautatrophie**. Die meisten EBJ Subtypen sind nichtsyndromal.

Hautadnexen

Nageldystrophien und -verlust kommen in verschiedenen Abstufungen bei allen Subtypen vor. Eine irreversible, aber nichtvernarbende Alopezie findet sich insbesondere bei Patienten mit *COL17A1*-Mutationen. **Zahnschmelzdefekte** (Amelogenesis imperfecta) sind häufig sowohl bei Betroffenen mit EBJ als auch bei heterozygoten Trägern und lösen die vermehrte Bildung von Karies aus.

Schleimhautbeteiligung

Mundschleimhaut, Augen (bei *COL17A1*- oder *LAMA3*-, *LAMB3*-, *LAMC2*-Mutationen) und Harntrakt (bei *ITGB4*-, *ITGA6*-Mutationen) können an der EBJ beteiligt sein.

Eine spezifische *KRT5*-Mutation ist mit einer erhöhten perinatalen Letalität assoziiert

Die autosomal-rezessive EBS mit *PLEC*-Mutationen endet aufgrund der extrakutanen Beteiligung letal

Mutationen der Gene *KRT5*, *KRT14* oder *KLHL24* treten in hoher Zahl de novo auf

Kutane Manifestationen treten am häufigsten generalisiert auf

Eine irreversible nichtvernarbende Alopezie findet sich bei Patienten mit *COL17A1*-Mutationen

Der komplette Verlust von Laminin 332, Integrin $\alpha_6\beta_4$ oder Integrin α_3 ist mit einem früh letalen Verlauf assoziiert

Heterozygote Träger von Mutationen in Laminin 332- und Kollagen-XVII-Genen weisen eine Amelogenesis imperfecta auf

Die Narbenbildung im Zuge der Heilung kann bis zu Mutilationen der Extremitäten führen

Der Verlust von Kollagen VII ist mit einem schweren Verlauf assoziiert

Extrakutane Manifestationen

Syndromale EBJ-Subtypen sind:

- EBJ mit Pylorusatresie aufgrund von Mutationen in den Integrin- $\alpha_6\beta_4$ -Genen,
- EBJ mit interstitieller Lungenerkrankung und nephrotischem Syndrom durch Mutationen im Integrin- α_3 -Gen.

Prognose

Bei der EBJ besteht eine gute Korrelation zwischen Geno- und Phänotyp. Der komplette Verlust von Laminin 332, Integrin $\alpha_6\beta_4$ oder Integrin α_3 ist mit einem früh letalen Verlauf assoziiert. Eine geringfügige **Proteinrestexpression** reicht dagegen für einen moderat bis milden Verlauf aus [6, 7].

Genetik

Alle EBJ-Subtypen werden autosomal-rezessiv vererbt. Heterozygote Träger von Mutationen in Laminin 332- und Kollagen-XVII-Genen weisen eine Amelogenesis imperfecta auf. Bei heterozygoten Trägern bestimmter *COL17A1*-Mutationen finden sich **korneale Dystrophien**.

Epidermolysis bullosa dystrophica

Die EBD geht mit einem variablen klinischen Schweregrad und einer breiten allelischen Heterogenität einher.

Beginn

Bei Geburt, in der Kindheit oder im Erwachsenenalter.

Kutane Manifestationen

Die Hautveränderungen bestehen aus Blasen, und Wunden, die chronisch verlaufen können (Abb. 1c). Die Verteilung kann sowohl akral lokalisiert oder beugenbetont oder generalisiert sein. Die Heilung der Blasen und Wunden erfolgt mit Narbenbildung, die insbesondere bei dem schwer generalisierten Subtyp bis hin zu Kontrakturen oder Mutilationen der Extremitäten führt. Im jungen Erwachsenenalter kommt es häufig zur Entwicklung von **Plattenepithelkarzinomen**, insbesondere bei dem schwer generalisierten Subtyp.

Hautadnexen

Die Nägel sind fast immer betroffen, initial dystroph, später kommt es zum Nagelverlust. Eine vernarbende Alopezie entwickelt sich, wenn Blasen an der behaarten Kopfhaut entstehen. Die Zähne sind aufgrund der schmerzhaften Blasen, der Vernarbung, im Sinne der Mikrostomie und der mangelnder Mundhygiene kariös.

Schleimhautbeteiligung

Erosionen und Vernarbung an Mundschleimhaut und **Ösophagus**.

Extrakutane Manifestationen

Bei dem schwer generalisierten EBD-Subtyp sind Untergewicht und **Anämie** konstante Komplikationen. Ösophagusstenosen, Osteopenie und Kardiomyopathie treten häufig auf [8].

Prognose

Die Genotyp-Phänotyp-Korrelationen sind bei der EBD gut etabliert. Der Verlust von Kollagen VII ist mit einem schweren Verlauf assoziiert, mit Haut- und Schleimhautvernarbung und sekundärer systemischer Beteiligung. **Aminosäuresubstitutionen/-deletionen** im Leseraster sind mit einer Hautbeteiligung assoziiert, die auf die Stellen der maximalen mechanischen Belastung begrenzt ist; dies geht mit einem moderaten bis milden Verlauf einher. Bei den schweren und moderaten Subtypen sind Plattenepithelkarzinome der Haut eine ernst zu nehmende Komplikation, die die Lebenserwartung einschränkt.

Genetik

Alle EBD-Subtypen werden durch **COL7A1-Mutationen** verursacht. Die autosomal-dominant vererbte EBD zeigt einen moderaten bis milden Schweregrad. Die autosomal-rezessiv vererbte EBD kann milde, moderat, aber auch schwer verlaufen. Es wurden EBD-Betroffene mit gemischt heterozygoten rezessiven und dominanten Mutationen beschrieben [9].

Kindler-Syndrom

Beginn

Bei Geburt.

Kutane Manifestationen

Blasen treten bei Geburt und vermehrt in der Kindheit auf. Die Fotosensitivität ist variabel ausgeprägt. Die **Poikilodermie**, eine Atrophie der Haut mit Pigmentanomalien und Teleangiectasien (Erweiterungen oberflächlicher Blutgefäße an Haut und Schleimhaut), entsteht initial an sonnenexponierten Arealen, später auch am gesamten Integument (■ Abb. 1d). Die Verteilung der Hautveränderungen ist generalisiert mit akraler Betonung. Die Heilung der Blasen geht mit Pigmentanomalien, Hautatrophie und Vernarbung einher. Typisch ist das Fehlen der Fingerabdrücke (Adermatoglyphie; ■ Abb. 1e). Im Verlauf der Erkrankung entstehen diffuse Palmo-plantarkeratosen (■ Abb. 1e). Kontrakturen der Finger und leichte **Pseudosyndaktylie** sind im Erwachsenenalter häufig. Plattenepithelkarzinome der Haut und Mundschleimhaut entwickeln im Erwachsenenalter und nehmen einen schweren Verlauf (Rezidive, Metastasierung).

Hautadnexen

Die Nägel sind fast immer dystroph.

Schleimhautbeteiligung

Schleimhäute sind immer betroffen: Mundschleimhaut mit schwerer und früher Periodontitis, okular, ösophageal, intestinal, anal, genital mit Bildung von **Strikturen**. Komplikationen wie Mikrostomie, Ösophagusstenosen, früher Zahnverlust sind bei jungen Erwachsenen mit KS häufig [10].

Prognose

Die Hautfragilität nimmt mit dem Alter ab. Gleichzeitig nehmen Hautatrophie und Vernarbungen zu. Plattenepithelkarzinome an den Extremitäten und der Mundschleimhaut sind auch hier eine schwerwiegende Komplikation, die die Lebenserwartung der Betroffenen beeinträchtigt [10, 11].

Genetik

Autosomal-rezessive Vererbung. Das KS wird durch *FERMT1*-Mutationen verursacht. Die meisten Mutationen führen zu einem Verlust von **Kindlin-1**; trotzdem ist der Schweregrad der Erkrankung etwas variabel (Einfluss der Umweltfaktoren wie Sonnenexposition und kumulative Traumen).

Differenzialdiagnosen

Differenzialdiagnosen der EB umfassen häufige und seltene erworbene Erkrankungen sowie andere Genodermatosen [4]:

- Infektionen: bakteriell, viral, mykotisch,
- andere genetische Erkrankungen mit Blasenbildung: Incontinentia pigmenti, keratinopathische Ichthyosen, Porphyrien, Pachyonychia congenita,
- autoimmune blasenbildende Erkrankungen: Pemphigus-, Bullöses-Pemphigoid-Gruppe, Epidermolysis bullosa aquisata, Dermatitis herpetiformis,
- bullöse Mastozytose.

Zum Ausschluss der Differenzialdiagnosen sind histopathologische, immunologische und mikrobiologische Untersuchungen erforderlich. Diese sollten als erster Schritt im diagnostischen

Typisch für das KS ist das Fehlen der Fingerabdrücke

Das KS wird durch *FERMT1*-Mutationen verursacht

An erster Stelle im diagnostischen Algorithmus steht der Ausschluss von Differenzialdiagnosen

Traditionell werden die Spaltbildungsebene und die defekte Struktur/das defekte Protein bestimmt

Die einzige Indikation für die initiale Untersuchung einer Hautbiopsieprobe ergibt sich bei Neugeborenen

Nur durch interdisziplinäre Zusammenarbeit kann wissenschaftlich-basierte Information korrekt und ausführlich vermittelt werden

Häufig wird die psychosoziale Beratung der Familien mit schwer kranken Kindern notwendig

Aktuell mögliche Behandlungen setzen auf der symptomatischen Ebene an

Algorithmus durchgeführt werden. Erst danach sollten eine EB vermutet und genetische Analysen in die Wege geleitet werden.

Diagnostik

Kürzlich wurden Leitlinien für die **Labordiagnostik** der EB publiziert, die die Methoden und deren Indikationen ausführlich beschreiben [12].

Die traditionelle Diagnostik der EB erfolgte anhand der Bestimmung der Spaltbildungsebene und der defekten Struktur oder des defekten Proteins. Dies erfolgt mithilfe der Elektronenmikroskopie oder Immunfluoreszenzfärbung einer Hautprobe, sog. **Immunfluoreszenz-Mapping** [13, 14]. Die molekulargenetische Untersuchung wurde bislang vorwiegend im Anschluss daran in einem Kandidatengenverfahren durchgeführt. Die Interpretation der elektronenmikroskopischen und Immunfluoreszenzuntersuchungsergebnisse erfordert große Erfahrung sowie fundiertes Spezialwissen der Ultrastruktur und der molekularen Bestandteile der dermoepidermalen Junctionszone der Haut. Ungefähr 30 % der Fälle bleiben nach dem Immunfluoreszenz-Mapping ungelöst [15, 16].

Mit der Einführung des „next generation sequencing“ (NGS) zeigen Studien inzwischen ausreichend Evidenz, dass NGS-basierte Multi-Gen-Panel-Diagnostik aller EB-Gene die molekulargenetische Ursache der EB in über 90 % der Fälle identifizieren kann [15, 16, 17, 18, 19].

Werden hierbei bekannte pathogene Varianten gefunden, stellt diese Strategie die schnellste und kostengünstigste Methode dar, um die genaue Diagnose, Prognose und genetische Beratung der Familie zu ermöglichen. Wenn jedoch Varianten unklarer Signifikanz identifiziert werden, sind die Entnahme einer Hautprobe und deren Analyse auf RNA- und Proteinebene hilfreich, um die Pathogenität zu beweisen. Die einzige Indikation für eine initiale Untersuchung einer Hautbiopsie ergibt sich bei Neugeborenen. Für solche Fälle bleibt das Immunfluoreszenz-Mapping die schnellste Methode, um den EB-Typ oder den EB-Subtyp zu bestimmen.

Interdisziplinäre Zusammenarbeit und Schnittstellen

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Humangenetikern, Kinderärzten und Dermatologen, die auf EB spezialisiert sind, ist bei der Diagnostik der EB und bei der Beratung der Familien bezüglich der Prognose notwendig und sinnvoll. Nur so kann die wissenschaftlich-basierte Information korrekt und ausführlich an die Patienten, aber auch an die behandelnden Ärzte (Neonatology, Kinderärzte, Internisten) vermittelt werden. Eine frühe korrekte Diagnose ermöglicht ein evidenz- und **leitliniengemäßes Management** der Wunden und der multiplen Komplikationen der Erkrankung. Wie zuvor ausführlich beschrieben, gibt es nicht „eine EB“, sondern zahlreiche Subtypen mit sehr unterschiedlichen Verläufen und Problematiken.

Außerdem ist im Verlauf häufig eine psychosoziale Beratung der Familien mit schwer kranken Kindern notwendig. Die **genetische Beratung** der Eltern, Patienten und weiteren Familienangehörigen wird ausdrücklich empfohlen.

Therapie

Das Management der Patienten mit EB ist, insbesondere bei den Subtypen mit systemischer Beteiligung und bei den syndromalen Subtypen, multidisziplinär. Die aktuell möglichen Behandlungen sind symptomatisch.

Zum multidisziplinären Management der EB gehören folgende Bereiche:

- molekulargenetische Diagnostik,
- genetische Beratung des Patienten und der Familie,
- Hautpflege und Wundmanagement,
- onkologische Vor- und Nachsorge,
- engmaschige pädiatrische/internistische Kontrollen,
- Mundhygiene, Zahnpflege und -behandlung,
- Ösophagusdilatationen,
- Handchirurgie,

Tab. 2 Experimentelle Therapien der Epidermolysis bullosa hereditaria

Art der Therapie	Entwicklungsstadium	Für welches EB Typ
Gentherapie ex vivo	Klinisch	EBJ, EBD
Gentherapie (topisch)	Präklinisch und klinisch	EBD
Genkorrektur	Präklinisch	EBD, EBJ, EBS
mRNA-basierte Therapien	Präklinisch und klinisch	EBD
Zelltherapien (Fibroblasten, mesenchymale Stammzellen, Stammzelltransplantation)	Klinisch	EBD
Proteintherapie	Klinisch storniert	EBD

EBS Epidermolysis bullosa simplex, **EBD** Epidermolysis bullosa dystrophica, **EBJ** Epidermolysis bullosa junctionalis

- orthopädische Behandlung,
- podologische Behandlung,
- augenärztliche Behandlung,
- psychologische Betreuung,
- Betreuung durch Sozialarbeiter.

Leitlinien zur Therapie verschiedener Aspekte der EB, wie z. B. Wundmanagement, Schmerzen, zahnärztliche Behandlung, sind öffentlich zugänglich und repräsentieren den „state of the art“ (<http://www.debra-international.org/clinical-guidelines.html>; [20, 21, 22, 23]).

Experimentelle Therapien für EB werden seit 15 Jahren entwickelt [24]. Die Gen-, Zell- oder Proteintherapie war in vitro oder in Tiermodellen wirksam. Die Umsetzung in klinischen Studien erfolgt aufgrund der Komplexität der Methodik, aufgrund von regulatorischen Aspekten, der hohen Kosten und der kleinen Patientenzahl mühsam. Trotzdem werden immer wieder einzelne Erfolge erzielt (■ Tab. 2).

Außer diesen experimentellen Ansätzen wurden aufgrund der Aufklärung der Krankheitsmechanismen einige bekannte Medikamente bei EB erneut verwendet. So wurden z. B. Diacerein, ein pflanzlicher Extrakt der als Inhibitor des Zytokins Interleukin-1 wirkt, für die Behandlung der EBS und Losartan, das die Transforming-Growth-Faktor- β -Aktivität reduziert, bei der EBD eingesetzt. Zahlreiche klinische Studien für EB werden aktuell durchgeführt (<https://www.centerwatch.com/clinical-trials/listings/condition/819/epidermolysis-bullosa/>). Die Wirksamkeit der Medikamente bei Patienten muss z. T. noch nachgewiesen werden.

Fazit für die Praxis

- Epidermolysis bullosa (EB) ist eine seltene Erkrankung aus dem Spektrum der Genodermatosen.
- Die genetischen Grundlagen und Ursachen sind gut charakterisiert. Zwanzig Gene und zahlreiche pathogene Genvarianten sind im Zusammenhang mit EB beschrieben.
- Die „Next-generation-sequencing“(NGS)-basierte Diagnostik ist die Methode der Wahl zur Abklärung des zugrunde liegenden molekulargenetischen Defekts. Bei Neugeborenen, bei denen die schnelle Diagnostik notwendig ist, sollte eine Hautprobe im Rahmen einer Biopsie entnommen und mithilfe der Immunfluoreszenzfärbung untersucht werden.
- Die EB zeichnet sich durch eine breite Vielfalt an klinischen Phänotypen mit unterschiedlicher Prognose aus.
- Behandlung und Management der EB erfolgen multidisziplinär.
- Diagnosestellung und Betreuung der Patienten sind im deutschen Sprachraum spezialisierten Zentren vorbehalten. Europäische (ERN-Skin) und internationale Netzwerke (EB-Clinet) ermöglichen den regen Austausch zwischen Zentren und Spezialisten im Interesse der EB-Betroffenen.

Einige bekannte Medikamente werden nach Aufklärung der Krankheitsmechanismen erneut verwendet

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Cristina Has

Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität
Hauptstr. 7, 79104 Freiburg, Deutschland
cristina.has@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. Dr. Judith Fischer

Institut für Humangenetik, Zentrum für Diagnostik und Forschung Genodermatosen ZDFG, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität
Breisacher Str. 33, 79106 Freiburg, Deutschland
judith.fischer@uniklinik-freiburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autoren. C. Has: A. Finanzielle Interessen: Unterstützung der Forschung: European Academy of Dermatology and Venerology (EADV), Dystrophic epidermolysis bullosa research association (DEBRA) International, DEBRA Austria, Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). – B. Nichtfinanzielle Interessen: angestellte Hautärztin, Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland | Mitgliedschaften: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung, AG Pädiatrische Dermatologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), European Society for Pediatric Dermatology (ESPD). J. Fischer: A. Finanzielle Interessen: J. Fischer gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Universitätsprofessorin (W3) und ärztliche Direktorin des Instituts für Humangenetik der Uniklinik Freiburg | J. Fischer ist Mitglied der GfH und BvDH.

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autorinnen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Fine JD, Johnson LB, Suchindran C, Moshell A, Gedde-Dahl T (1999) The epidemiology of inherited EB: findings within American Canadian and European study populations. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A (Hrsg) Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the national Epidermolysis Bullosa registry. Johns Hopkins University Press, Baltimore, S 101–113
2. Fine J-D, Bruckner-Tuderman L, Eady RAJ, Bauer EA, Bauer JW, Has C et al (2014) Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. J Am Acad Dermatol 70(6):1103–1126
3. Vahidnezhad H, Youssefian L, Saeidian AH, Uitto J (2018) Phenotypic spectrum of epidermolysis bullosa, the paradigm of syndromic versus non-syndromic skin fragility disorders. J Invest Dermatol 139:522. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.10.017>
4. Has C (2017) Epidermolysis bullosa. In: Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Bd. 7. Springer, Berlin Heidelberg
5. Sathishkumar D, Orrin E, Terron-Kwiatkowski A, Browne F, Martinez AE, Mellerio JE et al (2016) The p.Glu477Lys mutation in keratin 5 is strongly associated with mortality in generalized severe epidermolysis bullosa simplex. J Invest Dermatol 136(3):719–721
6. Bruckner-Tuderman L, Has C (2014) Disorders of the cutaneous basement membrane zone—the paradigm of epidermolysis bullosa. Matrix Biol 33:29–34
7. Hammersen J, Has C, Naumann-Bartsch N, Stachel D, Kiritsi D, Söder S et al (2016) Genotype, clinical course, and therapeutic decision-making in 76 infants with severe generalized junctional epidermolysis bullosa. J Invest Dermatol. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.06.609>
8. Fine JD, Mellerio JE (2009) Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. J Am Acad Dermatol 61(3):387–402 (quiz 403–4)
9. Turczynski S, Titeux M, Pironon N, Cohn HI, Murrell DF, Hovnanian A (2016) Marked intrafamilial phenotypic heterogeneity in dystrophic epidermolysis bullosa caused by inheritance of a mild dominant glycine substitution and a novel deep intronic recessive COL7A1 mutation. Br J Dermatol 174(5):1122–1125
10. Has C, Castiglia D, del Rio M, Diez MG, Piccinni E, Kiritsi D

- et al (2011) Kindler syndrome: extension of FERMT1 mutational spectrum and natural history. *Hum Mutat* 32(11):1204–1212
11. Saleva M, Has C, He Y, Vassileva S, Babalanova M, Miteval L (2018) Natural history of Kindler syndrome and propensity for skin cancer—case report and literature review. *J Dtsch Dermatol Ges* 16(3):338–341
 12. Has C, Liu L, Bolling M, Charlesworth AV, El Hachem M, Escámez MJ et al (2019) Clinical practice guidelines for epidermolysis bullosa laboratory diagnosis. *Br J Dermatol*. <https://doi.org/10.1111/bjd.18128>
 13. Has C, He Y (2016) Research techniques made simple: immunofluorescence antigen mapping in epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 136(7):e65–e71
 14. Pohla-Gubo G, Cepeda-Valdes R, Hintner H (2010) Immunofluorescence mapping for the diagnosis of epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 28(2):201–10, vii
 15. Has C, Küsel J, Reimer A, Hoffmann J, Schauer F, Zimmer A et al (2018) The position of targeted next-generation sequencing in epidermolysis bullosa diagnosis. *Acta Derm Venereol* 98(4):437–440
 16. Saunderson RB, Vekic DA, Mallitt K, Mahon C, Robertson SJ, Wargon O (2019) A retrospective cohort study evaluating the accuracy of clinical diagnosis compared to immunofluorescence and electron microscopy in children with inherited epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. <https://doi.org/10.1111/bjd.17648>
 17. Lucky AW, Dagaonkar N, Lammers K, Husami A, Kissell D, Zhang K (2018) A comprehensive next-generation sequencing assay for the diagnosis of epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol* 35(2):188–197
 18. Vahidnezhad H, Youssefian L, Saeidian AH, Touati A, Sotoudeh S, Abiri M et al (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(12):2649–2652
 19. Vahidnezhad H, Youssefian L, Saeidian AH, Touati A, Sotoudeh S, Jazayeri A et al (2018) Next generation sequencing identifies double homozygous mutations in two distinct genes (EXPH5 and COL17A1) in a patient with concomitant simplex and junctional epidermolysis bullosa. *Hum Mutat* 39(10):1349–1354
 20. Goldschneider KR, Good J, Harrop E, Lioffi C, Lynch-Jordan A, Martinez AE et al (2014) Pain care for patients with epidermolysis bullosa: best care practice guidelines. *BMC Med* 12:178
 21. Krämer SM, Serrano MC, Zillmann G, Gálvez P, Araya I, Yanine N et al (2012) Oral health care for patients with epidermolysis bullosa—best clinical practice guidelines. *Int J Paediatr Dent* 22(Suppl 1):1–35
 22. Mellerio JE, Robertson SJ, Bernardis C, Diem A, Fine JD, George R et al (2016) Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa: best clinical practice guidelines. *Br J Dermatol* 174(1):56–67
 23. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio J, Martinez A, Schultz G, Burrell R et al (2012) A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 67(5):904–917
 24. Uitto J, Bruckner-Tuderman L, Christiano AM, McGrath JA, Has C, South AP et al (2016) Progress toward treatment and cure of epidermolysis bullosa: summary of the DEBRA international research symposium EB2015. *J Invest Dermatol* 136(2):352–358

CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de

- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden.

? Sie betreuen ein neugeborenes Kind mit schwerer Blasenbildung. Die Spaltbildung ist junktional. In welchem der folgenden Gene kommen Mutationen in Frage:

- ☐ PLEC
- ☐ DST
- ☐ LAMA3
- ☐ COL7A1
- ☐ PKP1

? Sie betreuen ein Kind mit einer autosomal-rezessiven Epidermolysis bullosa simplex (EBS) mit PLEC-Mutationen. Bei der EBS mit PLEC-Mutationen ist außer der Haut welches der folgenden Organe/Organsysteme primär betroffen:

- ☐ Lungen
- ☐ Nieren
- ☐ Skelettmuskel
- ☐ Augen
- ☐ Gehör

? Vernarbungen sind typisch für ...

- ☐ Epidermolysis bullosa simplex mit Muskeldystrophie.
- ☐ Epidermolysis bullosa simplex mit Kardiomyopathie.
- ☐ „Acral peeling skin syndrome“.
- ☐ Epidermolysis bullosa dystrophica.
- ☐ Epidermolysis bullosa junctionalis mit Pylorusatresie.

? Plattenepithelkarzinome sind typisch für

- ☐ Epidermolysis bullosa junctionalis mit Pylorusatresie
- ☐ Epidermolysis bullosa simplex mit Muskeldystrophie.
- ☐ Epidermolysis bullosa simplex mit Kardiomyopathie.

- ☐ „Acral peeling skin syndrome“.
- ☐ Epidermolysis bullosa dystrophica.

? Sie betreuen ein neugeborenes Kind mit generalisierter Blasenbildung. Für die Diagnostik der Epidermolysis bullosa gilt folgende Aussage:

- ☐ Die „Next-generation-sequencing“(NGS)-basierte Diagnostik löst 50 % der Fälle.
- ☐ Eine Hautbiopsie ist immer notwendig.
- ☐ Serologische Bestimmung der Antikörper ist sinnvoll.
- ☐ Die elektronenmikroskopische Untersuchung einer Hautprobe ist immer sinnvoll.
- ☐ Bei Neugeborenen ist das Immunfluoreszenz-Mapping die schnellste diagnostische Untersuchung.

? Experimentelle Therapien für Epidermolysis bullosa in klinischen Studien sind/ist ...

- ☐ Zelltherapien.
- ☐ die Proteintherapie.
- ☐ die CRISPR(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)/Cas9-basierte Genreparatur.
- ☐ Antisense-Oligonukleotide.
- ☐ „small interfering RNA“ (siRNA)

? Palmoplantarkeratosen sind typisch für ...

- ☐ die Epidermolysis bullosa junctionalis mit Pylorusatresie.
- ☐ die Epidermolysis bullosa simplex, schwer generalisiert.
- ☐ die akantholytische Epidermolysis bullosa.
- ☐ die akrale „peeling-skin“-Erkrankung.
- ☐ die Epidermolysis bullosa dystrophica

? Eine Adermatoglyphie ist typisch für ...

- ☐ die Epidermolysis bullosa junctionalis mit Pylorusatresie.
- ☐ die Epidermolysis bullosa simplex, schwer generalisiert.
- ☐ die akantholytische Epidermolysis bullosa.
- ☐ die „akrale peeling-skin“ Erkrankung.
- ☐ das Kindler-Syndrom.

? Sie betreuen ein Kind, bei dem COL7A1-Mutationen nachgewiesen wurden. Welche der folgenden Komplikationen der Epidermolysis bullosa kann auftreten:

- ☐ Niereninsuffizienz
- ☐ Nephrotisches Syndrome
- ☐ Kardiomyopathie
- ☐ Alopezie
- ☐ Ösophagusstenosen

? Sie betreuen ein Kind, bei dem TGM5-Mutationen nachgewiesen wurden. Welche der folgenden Aussagen trifft zu:

- ☐ Das Kind hat eine akantholytische Epidermolysis bullosa und eine schlechte Prognose.
- ☐ Das Kind hat ein hohes Risiko, Infektionen der Haut zu entwickeln.
- ☐ Die Prognose ist sehr gut, mit minimalem Peeling der Hände und Füße.
- ☐ Die Prognose ist sehr gut, mit minimalem Peeling der gesamten Haut.
- ☐ Das Kind hat ein erhöhtes Risiko, Allergien zu entwickeln.

Hier steht eine Anzeige.

