

# Genetische Ursachen für epidermale Fragilität

Erkrankungen mit epidermaler Fragilität führen zu Erosionen und/oder Blasenbildung der Haut und manchmal der hautnahen Schleimhäute. Hautanhangsgebilde können ebenfalls betroffen sein, in der Form von Nagel- und Zahnanomalien oder Alopezie. Die meisten Krankheiten umfasst die Gruppe der Epidermolysis bullosa hereditaria (EB) [3, 5]. Die Inzidenz für die gesamte Erkrankungsgruppe der EB ist nicht definitiv bekannt, aber wurde international auf etwa 1:50.000–1:100.000 Geburten geschätzt [2]. Die Daten des Deutschen EB-Netzwerks (www.netzwerk-eb.de) weisen auf eine Inzidenz von 1:39.000 Geburten hin.

## Epidermale und dermo-epidermale Adhäsion

Das Hautorgan erfüllt sehr wichtige und komplexe Schutzfunktionen:

- Barrierefunktion,
- mechanischer Schutz,
- Schutz gegenüber Hitze und Kälte,
- Schutz gegenüber Mikroorganismen, UV-Strahlung (UV: ultraviolett) und Chemikalien sowie
- immunologischer Schutz.

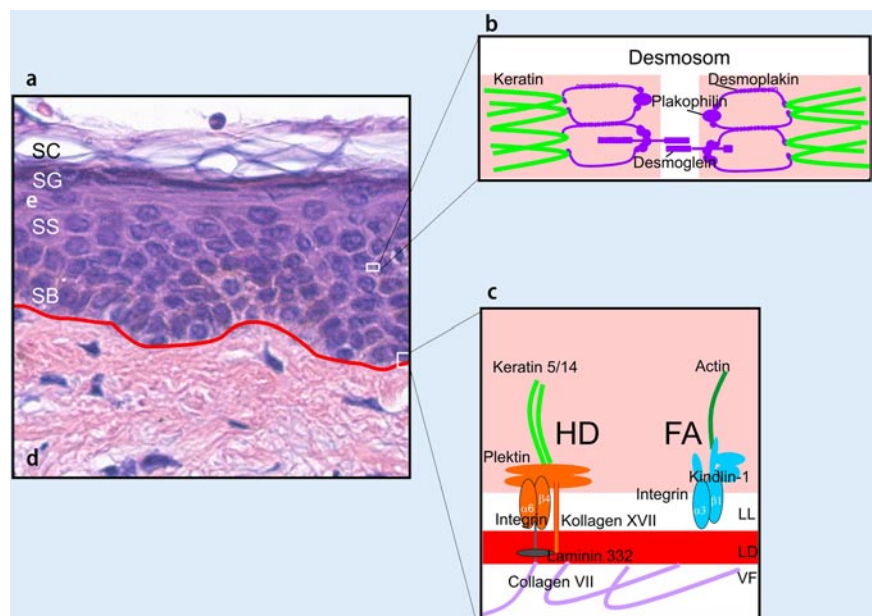
Die Voraussetzung zur Erfüllung dieser Aufgaben ist die Integrität der Haut, die vom Zusammenhalt der Keratinozyten innerhalb der Epidermis und von der Adhäsion der Epidermis an der Dermis abhängig ist.

In der Epidermis sind die Keratinozyten durch verschiedene Adhäsionsstrukturen fest miteinander verbunden (Abb. 1). Solche Strukturen sind z. B. die Desmosomen, multimolekulare Komplexe, an denen das Keratinzytoskelett verankert ist. Die dermo-epidermale Junktionszone (DEJ) ist eine hoch spezialisierte Basalmembranstruktur, die die Epidermis mit der Dermis verbindet. Sie besteht aus Proteinen, die komplexe Netzwerke bilden und das Keratinzytoskelett der basalen Keratinozyten an der Basalmembran und der Dermis verankern. Die fokalen Kontakte werden durch Proteinkomplexe gebildet, die das Aktinzytoskelett mit der Zellmembran und der extrazellulären Matrix verknüpfen ([5], Abb. 1). Ein Funktionsverlust dieser Strukturen oder des Keratinzytoskeletts führt zum Verlust der Integrität der Haut und dadurch zur verminderten Resistenz gegenüber mechanischer Belastung und zu einer gestörten Schutzfunktion.

## Klassifikation der Epidermolysis bullosa hereditaria

Die Epidermolysis bullosa hereditaria kommt weltweit vor, und die verschiedenen Subtypen umfassen ein breites klinisches Spektrum. Bei den schweren Formen ist die Haut extrem fragil, und die Blasen und Wunden sind disseminiert. Bei den milden Subtypen ist die Haut stabiler, und mechanische Belastung führt nicht immer zur Blasenbildung.

Pathogenetisch verantwortlich für die Epidermolysis bullosa hereditaria ist der Funktionsverlust von Strukturproteinen der epidermalen oder der dermo-epidermalen



**Abb. 1** ▲ a Darstellung der Epidermis (e) mit Stratum basale (SB), Stratum spinosum (SS), Stratum granulosum (SG) und Stratum corneum (SC) und der oberen Dermis (d), b, c Vergrößerungen der weißen Ausschnitte aus a mit Zell-Zell-Adhäsionen und DEJ, wichtigste molekulare Komponenten b der Desmosomen, c der Hemidesmosomen (HD) und der fokalen Adhäsionen (FA), LL Lamina lucida, LD Lamina densa, VF Verankerungsfilamenten

Tab. 1 Klassifikation der Epidermolysis bullosa hereditaria (Abb. 1)

EB-Form	EB-Subtyp	Erbmodus	Gen	Mutationen	Protein	Spaltbildungsebene und ultrastrukturelle Anomalien	Proteinveränderungen
EBS	EBS superficialis	AD	?	?	?	Zwischen Stratum corneum und Stratum granulosum	?
	EBS mit Plakophilin-1-Defizienz	AR	<i>PKP1</i>	NS, Del, Sp	Plakophilin-1	Stratum spinosum, Zell-Zell-Trennung	Plakophilin-1 fehlend oder stark reduziert
	Letale akantholytische EBS	AR	<i>DSP</i>	NS, Del	Desmoplakin	Suprabasal, Akantholyse	Desmoplakin reduziert und abnormal verteilt, Keratin verklumpt
	Lokalisierte EBS	AD, AR	<i>KRT5</i> <i>KRT14</i>	MS <sup>9</sup> , Del, Sp MS <sup>9</sup> , NS, Del	Keratin 5, Keratin 14	Stratum basale	Keine
	Generalisierte EBS	AD, AR	<i>KRT5</i> <i>KRT14</i>	MS <sup>9</sup> , Sp MS <sup>9</sup> , NS, Sp, Del, Insdel	Keratin 5, Keratin 14	Stratum basale	Keine Bei den rezessiven Subtypen Keratin 14 fehlend oder stark reduziert
	EBS Dowling-Meara	AD	<i>KRT5</i> <i>KRT14</i>	MS <sup>9</sup> , NS, Del, Sp MS <sup>9</sup> , Del	Keratin 5, Keratin 14	Stratum basale, Verklumpung der Keratinfilamente	Keine
	EBS mit „mottled pigmentation“	AD	<i>KRT5<sup>a</sup></i> <i>KRT14</i>	MS (p.P25L) <sup>a</sup>	Keratin 5, Keratin 14	Stratum basale	Keine
	EBS mit Muskeldystrophie	AR	<i>PLEC1</i>	MS, NS, Del, Ins, Sp	Plectin	Stratum basale, oberhalb vom HD	Plectin fehlend oder stark reduziert
	EBS Typ Ogna	AD	<i>PLEC1</i>	MS	Plectin	Stratum basale, oberhalb vom HD	Plectin reduziert
	EBS mit Pylorusatresie	AR	<i>PLEC1</i>	NS, Del, Ins	Plectin	Stratum basale, oberhalb vom HD	Plectin fehlend oder stark reduziert
JEB	JEB Herlitz	AR	<i>LAMA3</i> <i>LAMB3<sup>a</sup></i> <i>LAMC2</i>	NS, Del, Ins, Sp p.R635X <sup>a</sup>	Laminin-332	Lamina lucida, HD reduziert oder fehlend	Laminin-332 fehlend oder stark reduziert
	Generalisierte JEB non Herlitz	AR	<i>LAMA3</i> <i>LAMB3</i> <i>LAMC2</i>	MS, NS, Del Ins, Sp MS, NS <sup>a</sup> , Del	Laminin-332, Kollagen XVII	Lamina lucida, HD normal oder reduziert in Zahl und Größe	Kollagen XVII fehlend oder stark reduziert Laminin-332 reduziert
	JEB mit Pylorusatresie	AR	<i>COL17A1</i> <i>ITGA6</i> <i>ITGB4<sup>b</sup></i>	Ins, Sp MS, NS, Del, Ins, Sp	Integrin α6β4	Lamina lucida, HD reduziert	Integrin α6β4 fehlend oder reduziert
DEB	DDEB	AD	<i>COL7A1</i>	MS <sup>9</sup> , Sp	Kollagen VII	Sublamina densa, normale oder reduzierte VF	Kollagen VII normal oder reduziert
	Schwere generalisierte RDEB	AR	<i>COL7A1</i>	NS <sup>9</sup> , Del, Ins, Sp <sup>a</sup>	Kollagen VII	Sublamina densa, VF fehlend oder stark reduziert	Kollagen VII fehlend oder stark reduziert
	Generalisierte andere RDEB	AR	<i>COL7A1</i>	MS, NS, Del, Ins, Sp	Kollagen VII	Sublamina densa, VF stark reduziert	Kollagen VII reduziert
KS		AR	<i>FERMT1</i>	NS, Del, Ins, Sp	Kindlin-1	Stratum basale, Lamina lucida oder Sublamina densa	Kindlin-1 fehlend oder stark reduziert

AD autosomal-dominant; AR autosomal-rezessiv, DDEB dominante DEB, DEB dystrophe EB, Del kleine Deletionen, EB Epidermolysis bullosa hereditaria, EBS EB simple, HD Hemidesmosom, Ins kleine Insertionen, Insdel Insertionen-Deletionen, JEB junctionale EB, KS Kindler-Syndrom, MS Missense-Mutationen, NS Nonsense-Mutationen, RDEB rezessive DEB, Sp Spießstellenmutationen, VF Verankerungsfibrillen, <sup>a</sup>Am häufigsten berichtet

malen Adhäsion durch Mutationen in den entsprechenden Genen (■ **Tab. 1**).

Aufgrund der Spaltbildungsebene der Haut wird die Epidermolysis bullosa hereditaria in 4 Formen eingeteilt, die elektronenmikroskopisch unterschieden werden können. Bei der Epidermolysis bullosa simplex (EBS) findet die Spaltung innerhalb der Epidermis statt, bei der junctionalen Epidermolysis bullosa hereditaria (JEB) entlang der Basalmembran, bei der dystrophen Epidermolysis bullosa hereditaria (DEB) unterhalb der Basalmembran, während beim Kindler-Syndrom (KS) die Spaltbildungsebene variabel sein kann (■ **Tab. 1**). Die weitere Klassifikation in EB-Subtypen richtet sich nach der Klinik und dem molekulargenetischen Hintergrund (■ **Tab. 1**). In den letzten Jahren wurden neue EB-Subtypen molekulargenetisch charakterisiert: die letale akanttholytische Epidermolysis bullosa simplex [7], die Epidermolysis bullosa simplex mit Pylorusatresie [10] und das KS [6].

### Klinik der Epidermolysis bullosa hereditaria

Die klinische Unterscheidung der verschiedenen Epidermolysis-bullosa-hereditaria-Formen bei der Geburt oder beim Kleinkind ist schwierig, während bei Erwachsenen sekundäre Symptome wie Vernarbung, Schleimhautbeteiligung, Alopezie, Zahnanomalien, Nagelanomalien, Allgemeinzustand und der klinische Verlauf Hinweise für eine richtige Diagnose geben. Eine Hautprobe wird immer empfohlen, weil eine Immunfluoreszenzuntersuchung wegweisend ist und in der Regel die Bestimmung der Blasenbildungsebene und der Epidermolysis-bullosa-hereditaria-Form oder des -Subtyps ermöglicht.

In den nächsten Abschnitten werden die klinischen Merkmale der verschiedenen Subtypen beschrieben. Aus praktischen Gründen beruht die Reihenfolge der Entitäten innerhalb einer Epidermolysis-bullosa-hereditaria-Form auf der Häufigkeit dieser Krankheiten in der klinischen Praxis und nicht auf der Spaltbildungsebene. Die betroffenen Gene und Proteine sowie die morphologischen Anomalien der Haut sind in ■ **Tab. 1** zusammengefasst.

medgen 2009 · 21:471–478 DOI 10.1007/s11825-009-0202-7  
© Springer-Verlag 2009

C. Has · L. Bruckner-Tuderman

### Genetische Ursachen für epidermale Fragilität

#### Zusammenfassung

Bei epidermaler Fragilität führen geringfügige Verletzungen zur Blasenbildung der Haut und der hautnahen Schleimhäute. Verantwortlich für die Fragilität sind Mutationen in Genen, die Proteine der epidermalen und dermo-epidermalen Adhäsion kodieren. Die meisten Erkrankungen werden in der Gruppe der Epidermolysis bullosa zusammengefasst und sind sowohl klinisch als auch genetisch heterogen. Bei Neugeborenen und Kleinkindern, aber auch bei vielen erwachsenen Patienten kann der Subtyp der Epidermolysis bullosa aufgrund des Phänotyps nicht diagnostiziert werden. Die genaue Diagnosestellung ist nur durch spezifische Laboruntersuchungen, wie das Immunfluoreszenz-

mapping, die Elektronenmikroskopie und die Mutationsanalyse möglich. Die Behandlung ist symptomatisch und basiert auf allgemeinem Wundmanagement, während bei den schweren Formen mit Multisystembeteiligung interdisziplinäre medizinische Betreuung notwendig ist. Die neuen Erkenntnisse über molekulare Grundlagen und Pathomechanismen der Epidermolysis bullosa ermöglichen die Entwicklung neuartiger molekularer Therapien.

#### Schlüsselwörter

Epidermolysis bullosa · Blase · Mutation · Basalmembran · Epidermale Adhäsion

### Genetic causes of epidermal fragility

#### Abstract

Genetic disorders with epidermal fragility are characterized by mechanically induced blistering of the skin and mucous membranes. The causative mechanisms are based on mutations in genes for structural proteins of the dermal-epidermal junction zone. Most of the diseases belong to the epidermolysis bullosa group and are both genetically and clinically heterogeneous. Based on the clinical phenotype alone, the diagnosis is difficult in newborns and toddlers, and sometimes in adults as well. A precise diagnosis is possible only with laboratory tests such as immunofluo-

rescence mapping, electron microscopy, and mutation analysis. Specialized centers exist for molecular diagnostics. The treatment is symptomatic and based on the principles of good wound management and, for severe cases, multidisciplinary care. New data on the pathogenetic mechanisms of epidermolysis bullosa provide perspectives for the development of novel molecular therapies.

#### Keywords

Epidermolysis bullosa · Blister · Mutation · Basement membrane · Epidermal junction



**Abb. 2** ▲ Hautfragilität bei den verschiedenen Epidermolysis-bullosa-hereditaria-Subtypen, **a** lokalisierte Epidermolysis bullosa hereditaria simplex mit Blasen an den mechanisch belasteten Fußsohlen, **b** Neugeborenes mit junctionaler Epidermolysis bullosa hereditaria Herlitz, schwerer Hautfragilität und ausgedehnten Erosionen, **c** Blasen, Krusten und Nageldystrophien bei junctionaler Epidermolysis bullosa hereditaria non Herlitz, **d** chronische Wunden, Krusten und Narben auf dem Rücken eines 10-jährigen Jungen mit schwerer generalisierter rezessiver dominanter Epidermolysis bullosa hereditaria

## Epidermolysis bullosa simplex (EBS)

### Keratinmutationen als EBS-Ursache

Die häufigsten EB-Subtypen werden durch Mutationen in den Genen für Keratin 5 oder Keratin 14 verursacht. Diese beiden Keratine sind Zytoskelettkomponenten, die miteinander Heterodimere bilden und so zur mechanischen Stabilität der Keratinozyten beitragen. Die Vererbung ist in der Regel dominant, es finden sich jedoch auch rezessive EBS-Subtypen mit Keratin-14-Defekten.

Die lokalisierte Epidermolysis bullosa simplex ist der häufigste EB-Subtyp. Sie beginnt in der Kindheit oder Jugend mit lokalisierter, traumainduzierter Blasenbildung an den Händen und Füßen. Häufig bestehen eine Hyperhidrose der Füße und milde Palmoplantarkeratosen. Die Prognose ist gut und die Patienten benötigen selten medizinische Behandlung (▣ **Abb. 2a**).

Die generalisierte Epidermolysis bullosa simplex beginnt bei der Geburt oder in den ersten Lebenswochen mit einer durch mechanische Belastung und Wärme induzierten generalisierten Blasenbildung. Eine Plantarkeratose, Hyperhidrose, Nageldystrophie und gelegentliche Beteiligung der Mund- und Nasenschleimhaut gehören zum Krankheitsbild, das sich mit zunehmendem Alter des Patienten bessert.

Die Epidermolysis bullosa simplex Dowling-Meara manifestiert sich ab der Geburt durch generalisierte, ausgeprägte Blasenbildung mit typisch herpetiform gruppierten Bläschen am Stamm und an den proximalen Extremitäten. Die Schleimhäute sind oft betroffen. Mit zunehmendem Alter entwickeln sich Palmoplantarkeratosen und Nageldystrophien, der Hautzustand bessert sich jedoch in der Pubertät.

Die Epidermolysis bullosa simplex mit „mottled pigmentation“ ist ein sehr seltener EBS-Subtyp, der mit generalisierter Blasenbildung und einer fleckigen Pigmentierung der Haut einhergeht.

### Plektinmutationen als EBS-Ursache

Mutationen in dem Gen für das hemidesmosomale Protein Plektin verursachen 3 seltene Krankheitsbilder. Die Epidermolysis bullosa simplex mit Muskeldystrophie ist durch generalisierte Blasenbildung von Geburt an und die Entwicklung einer Muskeldystrophie im Schulalter gekennzeichnet. Schleimhautläsionen, milde Palmoplantarkeratosen und Nageldystrophien gehören zum Krankheitsbild.

Die Epidermolysis bullosa simplex mit Pylorusatresie wurde erst kürzlich beschrieben [10]. Bei dieser Erkrankung ist eine schwerwiegende generalisierte Bla-

senbildung mit einer Pylorusatresie vergesellschaftet, und es besteht eine schlechte Prognose.

Die Epidermolysis bullosa simplex Typ Ogna manifestiert sich mit akraler oder disseminierter Blasenbildung und Nageldystrophie.

### EBS mit Plakophilin-1-Defizienz

Synonyme sind ektodermale Dysplasie, Hautfragilitätsyndrom und McGrath-Syndrom.

Diese seltene Erkrankung wird durch Plakophilin-1-Mutationen verursacht, die zu einem Funktionsverlust des Proteins führen. Bereits bei der Geburt ist die Haut insgesamt sehr fragil und weist oberflächliche Erosionen auf. Mit zunehmendem Alter zeigen sich assoziierte Symptome, die die klinische Diagnose erleichtern: Dystrophie der Nägel, Hypotrichose, Fehlen der Wimpern, Palmoplantarkeratosen mit Fissuren, periorale Fissuren und eine Wachstumsverzögerung. Schleimhäute können ebenfalls betroffen sein, in Form von Blepharitis, Ösophagusstrikturen und schmerzhafter perianaler Fragilität, die zur Obstipation führt [3].

### Andere sehr seltene EBS

Trunkierende Mutationen des Proteins Desmoplakin, eines Hauptbestandteils der Desmosomen, sind bei der sehr seltenen

letalen akantholytischen Epidermolysis bullosa simplex ursächlich [7]. Es besteht schon bei der Geburt eine ausgeprägte Fragilität der Haut und der Schleimhäute, die in den ersten Lebenstagen zu Erosionen auf 90% der Körperoberfläche und zum Tod der Patienten führt. Zusätzliche charakteristische Merkmale bei der Geburt sind eine universelle Alopezie und ein Fehlen der Nägel (Anonychie).

Die Epidermolysis bullosa simplex superficialis ist ein sehr seltener und wenig definierter EB-Subtyp, der bei der Geburt oder in der frühen Kindheit beginnt. Die generalisierte oder lokalisierte Hautfragilität manifestiert sich mit Erosionen, aber ohne Blasen, Milien, Narben oder Nageldystrophien.

### Junktionale Epidermolysis bullosa hereditaria (JEB)

Bei dieser heterogenen Gruppe zeigen die Patienten meistens eine generalisierte, ausgeprägte Hautfragilität. Milde Verläufe sind aber auch möglich. Die Heilung der Blasen findet ohne Narbenbildung statt, jedoch entstehen im Krankheitsverlauf eine Hautatrophie und Nageldystrophie. Der Schweregrad der Symptome ist extrem variabel, von spät auftretender milder junktionaler Epidermolysis bullosa hereditaria bis zur letalen junktionalen Epidermolysis bullosa hereditaria Herlitz. Entsprechend komplex ist der genetische Hintergrund mit 6 Kandidatengen (■ **Tab. 1**). Alle JEB-Subtypen werden rezessiv vererbt.

Die junktionale Epidermolysis bullosa hereditaria Herlitz ist die schwerste EB-Form mit einem letalen Verlauf meist innerhalb der ersten 2 Lebensjahre. Der molekulare Hintergrund ist das Fehlen des wichtigen Verankerungsproteins Laminin-332; die ursächlichen Mutationen finden sich in den Genen *LAMA3*, *LAMB3* oder *LAMC2*. Die Erkrankung beginnt bei der Geburt mit massiver Blasenbildung der Haut und der Schleimhäute (■ **Abb. 2b**). Charakteristisch sind schlecht abheilende Erosionen und Granulationsgewebe an den Fingerspitzen, perioral und im Gesäßbereich. Der Allgemeinzustand wird durch Flüssigkeits- und Proteinverluste sowie Superinfektionen verschlechtert.

Hier steht eine Anzeige.



Die generalisierte junctionale Epidermolysis bullosa hereditaria non Herlitz ist ein relativ seltener JEB-Subtyp, der durch Mutationen im Kollagen-XVII- oder in den Laminin-332-Genen verursacht wird. Sie beginnt bei der Geburt mit generalisierter Blasenbildung (■ **Abb. 2c**); die Lebenserwartung ist grundsätzlich nicht beschränkt [3]. Die Abheilung erfolgt mit leichter, generalisierter Hautatrophie. Ein typisches Merkmal ist eine frühe, anfänglich parietale, später oft totale Alopezie. Die Zähne weisen Schmelzdefekte auf, und die Nägel sind dystroph.

Die junctionale Epidermolysis bullosa hereditaria mit Pylorusatresie ist ein seltener Subtyp, der als Folge von Mutationen in den Genen für  $\alpha 6\beta 4$ -Integrin entsteht. Charakteristisch sind eine massive Blasenbildung der Haut und der Schleimhäute sowie eine Pylorusatresie, die in den ersten Lebenstagen chirurgisch saniert werden kann. Später stabilisiert sich die Haut und zeigt im weiteren Krankheitsverlauf oft nur relativ geringe, mechanisch induzierbare Blasenbildung sowie eine Beteiligung der Nägel und Zähne.

Die JEB inversa, die JEB „late onset“ und das LOC-Syndrom (LOC: „laryngoonycho-cutaneous syndrome“) sind seltene JEB-Subtypen, die oft erst im Laufe der Erkrankung diagnostiziert werden können. Die JEB inversa kommt durch COL17A1-Mutationen und das LOC-Syndrom durch besondere LAMA3-Deletionsmutationen zustande [9]. Bei der JEB late onset ist das ursächliche Gen noch nicht bekannt.

### Dystrophe Epidermolysis bullosa hereditaria (DEB)

Alle Formen der dystrophen Epidermolysis bullosa hereditaria werden durch Mutationen im Kollagen-VII-Gen, COL7A1, verursacht. Vernarbung, Milien, Nageldystrophie und -verlust sind sekundäre Konsequenzen der Blasenbildung bei diesen Erkrankungen. Der Schweregrad des klinischen Verlaufs variiert je nach Subtyp, von einem relativ milden Verlauf bei der dominanten dystrophen Epidermolysis bullosa hereditaria bis zu stark invalidisierender Krankheit mit reduzierter Lebenserwartung bei der schweren generalisierten rezessiven dystrophen Epidermolysis bullosa hereditaria (RDEB).

Die dominante dystrophe Epidermolysis bullosa hereditaria (DDEB) beginnt im Säuglingsalter oder in früher Kindheit und ist durch Blasenbildung mit Vernarbung und Milien gekennzeichnet. Die Hautfragilität ist selten schwer und in milden Fällen akral beschränkt. Es gibt sogar Familien, in welchen die Nageldystrophie die einzige Manifestation ist (DDEB acral, „nails only“). Schleimhautbefall kommt selten vor.

Die schwere generalisierte rezessive dystrophe Epidermolysis bullosa hereditaria ist eine der schwersten EB-Subtypen und führt zur Invalidität und eingeschränkten Lebenserwartung. Das Krankheitsbild beginnt bei der Geburt mit generalisierten Blasen, die mit Narben- und Milienbildung abheilen. In der Kindheit führt die starke Vernarbung zu Synechienbildung, Nagelverlust und Mutilation der Hände und Füße (■ **Abb. 2d**). Es besteht ein erhöhtes Risiko für Hautkarzinome bei über 20-jährigen Patienten. Schleimhautbefall im Mund, Larynx, Pharynx und Ösophagus verursacht Schluckbeschwerden; im Verlauf entstehen Ösophagusstrikturen. Schmerzhafte perianale Blasen und Erosionen führen zur Konstipation. Alle diese Symptome erschweren die Nahrungsaufnahme, was wiederum zum sekundären Proteinverlust, Anämie und Wachstumsstörungen führt.

Die generalisierte andere rezessive dystrophe Epidermolysis bullosa hereditaria manifestiert sich mit generalisierter Blasenbildung bei der Geburt. Im Verlauf kommt es überwiegend zu traumainduzierten, disseminierten Blasen, Vernarbung, milderer Pseudosyndaktylie, aber nicht zu Mutilationen. Nageldystrophie und -verlust, Schleimhautbefall und Zahndystrophie sind häufig.

Die Erkrankungen dystrophe Epidermolysis bullosa hereditaria akral, prätibial und pruriginosa sind seltene Formen, die sowohl dominant als auch rezessiv vererbt werden können [3].

### Kindler-Syndrom (KS)

Es ist eine autosomal-rezessiv vererbte Dermatose, die durch *FERMT1*-Mutationen verursacht wird und vorwiegend durch akral lokalisierte Blasenbildung, progressive generalisierte Poikilodermie

und Photosensitivität charakterisiert ist. In den ersten Lebensjahren ist das Krankheitsbild von anderen EB-Formen nicht zu unterscheiden. Die Blasenbildung und Hautfragilität der frühen Kindheit lassen im Verlauf der Jahre nach, der Grund dafür ist nicht bekannt [4]. Mit dem Alter treten Trockenheit, leichte Schuppung und Atrophie der Haut sowie Hypo- und Hyperpigmentierungen auf. Somit ähnelt das klinische Bild eher einer Poikilodermie als einer Blasen bildenden Dermatose.

### Diagnostik

Die klinische Unterscheidung der EB-Formen im Neugeborenenalter ist schwierig. Oft erlauben erst die Laboruntersuchungen oder der klinische Verlauf eine endgültige Einordnung. Die Familienanamnese hilft bei der Bestimmung des Erbganges.

Für eine sichere Diagnose sind eine Hautbiopsie für ein Immunfluoreszenzmapping und anschließend eine Mutationsanalyse notwendig. Am besten geeignet sind Hautbiopsien aus klinisch nicht befallener Haut, die durch Entzündung oder Wundheilungsprozesse nicht sekundär verändert ist. Vor der Probenentnahme wird die Haut gerieben, um so eine mikroskopisch kleine Blasenbildung zu induzieren. Die lichtmikroskopische Histologie ist für die Diagnostik nicht nützlich, weil sie die Blasenbildungsebenen in der engen dermo-epidermalen Junctionszone nicht unterscheiden kann. Ein Immunfluoreszenzmapping der Hautbiopsie ist der Goldstandard der modernen EB-Diagnostik (s. unten). Weitere, z. B. mikrobiologische oder serologische Laboruntersuchungen ermöglichen den Ausschluss anderer Blasen bildender Erkrankungen oder Komplikationen.

### Immunfluoreszenzmapping

Diese indirekte Immunfluoreszenzfärbung ermöglicht eine schnelle Bestimmung der Blasenbildungsebene und des defekten Proteins (■ **Tab. 1**). In dieser Untersuchung werden Kryoschnitte einer Hautbiopsie mit Antikörpern gegen verschiedene Strukturproteine der dermo-epidermalen Junctionszone markiert. Aus der Verteilung der Markerantikörper am

Blasenboden oder Blasendach kann die Spaltebene bestimmt werden.

## Elektronenmikroskopie

In seltenen Fällen mit einem unklaren Befund im Immunfluoreszenzmapping kann eine aufwendige elektronenmikroskopische Diagnostik zur Unterstützung eingesetzt werden. Mit dieser Methode können befallene Strukturen und die Spaltbildungsebene genau beurteilt werden (■ Tab. 1).

## Mutationsanalysen

Die molekulargenetische Mutationsanalyse liefert die endgültige, präzise Diagnose und ist für die pränatale Diagnostik, die Genträgeranalyse und die genetische Beratung unerlässlich. Diese Analysen werden in spezialisierten Zentren durchgeführt ([www.netzwerk-eb.de](http://www.netzwerk-eb.de), [3]).

Die Epidermolysis bullosa hereditaria weist eine große molekulare Heterogenität auf, über 1000 Mutationen in 13 Genen wurden bisher beschrieben ([3], [www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php](http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php), ■ Tab. 1). Deshalb ist die Bestimmung des Kandidatengens unbedingt notwendig, bevor die Mutationsanalyse eingeleitet wird. Sie erfolgt mittels Immunfluoreszenzmapping, womit der EB-Subtyp und das betroffene Protein ermittelt werden.

Die Genotyp-Phänotyp-Korrelationen sind komplex, aber es gelten einige Grundprinzipien. Die fehlende Färbung eines Antigens spricht für Nullmutationen in dem entsprechenden Gen und für ein schweres Krankheitsbild. So deutet z. B. die fehlende Färbung von Laminin-332 auf eine junctionale Epidermolysis bullosa hereditaria Herlitz hin. Am häufigsten ist in diesen Fällen das *LAMB3*-Gen betroffen, in dem Hot-Spot-Mutationen bekannt sind [8]. Bei Patienten mit milden JEB-Subtypen, bei denen alle Markerantigene eine positive Immunfluoreszenzfärbung aufweisen, bleibt die Mutationsanalyse eine Herausforderung, weil das Kandidatengen oft schwer zu bestimmen ist. Das Fehlen von Kollagen VII deutet auf Nullmutationen im *COL7A1*-Gen und damit auf eine schwer generalisierte rezessive dystrophe Epidermolysis bullosa hereditaria hin. Die *COL7A1*-Mutati-

onen sind über das gesamte Gen verteilt, und es sind nur wenige rekurrente Mutationen bekannt. Bei Patienten mit dominanter dystropher Epidermolysis bullosa hereditaria sind die Mutationen in den Bereichen, die die tripelhelikale Domäne des Kollagens VII kodieren, gehäuft. Bei der Epidermolysis bullosa simplex sind die Genotyp-Phänotyp-Korrelationen relativ gut definiert, sodass anhand des klinischen Bildes die Mutationen in bestimmten Genbereichen gesucht werden können.

## Differenzialdiagnose der Hautfragilität

Hautfragilität kann auch im Rahmen erworbener Erkrankungen wie Autoimmunkrankheiten oder Infektionen vorkommen sowie bei sonnengeschädigter Haut oder bei älteren Personen auftreten. Außerdem kann sich eine Blasenbildung im Verlauf anderer genetischer Hauterkrankungen manifestieren, z. B. bei den bullösen Ichthyosen, bei Porphyrien, bei Acrodermatitis enteropathica und beim Peeling-Skin-Syndrom.

Das akrale Peeling-Skin-Syndrom kann einer lokalisierten Epidermolysis bullosa simplex sehr ähnlich sein. Die Symptomatik besteht aus Blasen und einer Schälung der Haut, besonders an den Handinnenflächen und Fußsohlen. Die Spaltebene ist oberflächlich, unterhalb des Stratum corneum, und die ursächlichen Mutationen finden sich im Transglutaminase-5-Gen (*TGM5*) [1].

## Management der Epidermolysis bullosa hereditaria

Weil die Epidermolysis bullosa hereditaria genetisch bedingt ist, gibt es bisher keine Möglichkeit, eine effiziente Heilung der Hautfragilität zu erreichen. Die lokalen Therapiemaßnahmen für die Haut beruhen auf der Vermeidung mechanischer Belastung und auf einer sorgfältigen Hautpflege und Hygiene. Neue Blasen werden aufgestochen und ohne Entfernung des Blasendachs entleert, gefolgt von Desinfektion der Umgebung und Rückfettung der Haut. Klebende Verbandsmaterialien wie Heftpflaster müssen vermieden werden, aber es gibt eine Reihe von moder-

nen, leicht haftenden Wundauflagen, die auch für schwierige Wundlokalisationen sehr gut geeignet sind. Epithelialisierungsfördernde Cremes können eingesetzt werden, während topische Antibiotika nur bei Sekundärinfektionen indiziert sind. Externe Steroide sind bei Ekzematisierung und Juckreiz wirksam.

Bei den EB-Subtypen mit Schleimhautfragilität müssen folgende Faktoren und Maßnahmen in Betracht gezogen werden: eine sorgfältige Hygiene der Mundhöhle, passierte Kost sowie eine an Kalorien, Vitaminen, Mineralien und Fasern angeereicherte Diät. Eine PEG-Sonde zur Verabreichung der Zusatzernährung kann das Wachstum und die Entwicklung der Kinder mit DEB sehr positiv beeinflussen.

Da die EB in der Allgemeinpraxis nur selten anzutreffen ist, ist es empfehlenswert, in allen Phasen der Diagnostik und Betreuung spezialisierte EB-Zentren als Ansprechpartner sowohl für Patienten als auch für betreuende Ärzte aufzusuchen. Das vom BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung) geförderte Netzwerk EB ([www.netzwerk-eb.de](http://www.netzwerk-eb.de)) befasst sich mit den Ursachen, der Diagnose, der Prophylaxe und der Behandlung von EB [11].

## Aussichten für molekulare Therapien

Aus mehreren Gründen ist die Epidermolysis bullosa hereditaria eine ideale Erkrankung für die Entwicklung von molekularen und zellbasierten Therapien. Einerseits sind ihre ursächlichen Gendefekte und Pathomechanismen bereits relativ gut bekannt, andererseits sind die Methoden zur Isolierung und Kultivierung von Hautzellen etabliert und die Haut von außen leicht zugänglich. Ferner ist die Beobachtung der therapeutischen Effekte, aber auch der Nebenwirkungen leicht möglich.

In den letzten Jahren wurden verschiedene biologisch valide Therapieansätze aktiv entwickelt und in Mausmodellen getestet – in 2 Fällen sogar Pilotversuche an einzelnen Patienten vorgenommen [11]. Je nach EB-Subtyp scheinen siRNA („small interfering“-RNA)-Therapien (für EBS), Keratinozytengentherapie (für JEB) oder Fibroblasten- und/oder Proteintherapie (für DEB) viel versprechend. Neueste Ansätze mit Stammzelltherapie erhiel-

# Hier steht eine Anzeige.



ten viel Aufmerksamkeit, weil diese Zellen evtl. für alle EB-Formen in Frage kommen könnten [11]. Jedoch gibt es zurzeit noch viele technische Fragen zu lösen und hohe Hürden bei den Behörden zu überwinden, bevor diese Behandlungsstrategien in klinischen Studien getestet werden können. Aktuell wird ein europäisches Patientenregister mit Geno- und Phänotypdaten geplant, um eine schnelle Zusammenstellung von geeigneten Patientenkohorten für klinische Studien zu ermöglichen. Deshalb ist eine molekulargenetische Mutationsanalyse bei allen EB-Betroffenen von großer Bedeutung.

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. L. Bruckner-Tuderman**  
Universitäts-Hautklinik  
Hauptstraße 7, 79104 Freiburg  
bruckner-tuderman@uniklinik-freiburg.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Cassidy AJ, Van Steensel M, Steijlen P et al (2005) A homozygous missense mutation in TGM5 abolishes epidermal transglutaminase 5 activity and causes acral peeling skin syndrome. *Am J Hum Genet* 77(6):909–917
2. Fine JD, Hintner H (eds) (2009) *Life with epidermolysis bullosa*. Springer, Heidelberg
3. Fine JD, Eady RAJ, Bauer EA et al (2008) The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 58(6):931–950
4. Has C (2009) Kindler syndrome. A new bullous dermatosis. *Hautarzt* 60(8):622–626
5. Has C, L Bruckner-Tuderman (2006) Molecular and diagnostic aspects of genetic skin fragility. *J Dermatol Sci* 44(3):129–144
6. Jobard F, Bouadjar B, Caux F et al (2003) Identification of mutations in a new gene encoding a FERM family protein with a pleckstrin homology domain in Kindler syndrome. *Hum Mol Genet* 12(8):925–935
7. Jonkman MF, Pasmooij AM, Pasmans SG et al (2005) Loss of desmoplakin tail causes lethal acantholytic epidermolysis bullosa. *Am J Hum Genet* 77(4):653–660
8. Kern JS, Has C (2008) Update on diagnosis and therapy of inherited epidermolysis bullosa. *Exp Rev Dermatol* 3(6):721–733
9. McLean WH, Irvine AD, Hamill KJ et al (2003) An unusual N-terminal deletion of the laminin alpha3a isoform leads to the chronic granulation tissue disorder laryngo-onycho-cutaneous syndrome. *Hum Mol Genet* 12(18):2395–2409
10. Pfendner E, Uitto J (2005) Plectin gene mutations can cause epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *J Invest Dermatol* 124(1):111–115
11. Volz A, Has C, Schumann H, Bruckner-Tuderman L (2007) Network epidermolysis bullosa: molecular pathomechanisms and novel therapeutic approaches. *J Dtsch Dermatol Ges* 5(4):274–279