

DFP-Literaturstudium

Epidermolysis bullosa: Diagnostik und Therapie

Epidermolysis bullosa (EB) umfasst eine Gruppe geno- und phänotypisch heterogener erblich bedingter Hauterkrankungen, die durch eine übersteigerte mechanische Fragilität der Haut und hautnahen Schleimhäuten gekennzeichnet sind. Der Artikel gibt einen Überblick über verschiedene Subtypen sowie die aktuellen diagnostischen und therapeutischen Optionen in der Behandlung von EB-Patienten.

Von Dr. Tobias Welponer, Univ.-Prof. Dr. Martin Laimer und Dr. Christine Prodingner

➤ Mit einer geschätzten Prävalenz von 1:20.000–1:100.000 (Europa und USA) zählt Epidermolysis bullosa (EB) zu den „Orphan Diseases“.^{1,2} Dieser mechanobullösen Genodermatose liegen Störungen der strukturellen und funktionellen Integrität der intraepidermalen Adhäsion und dermoepidermalen Adhärenz an Haut und Schleimhäuten zu Grunde. Das phänotypische Spektrum reicht von lokal auf mechanisch exponierte (z.B. akrale) Regionen begrenzten Formen mit weitgehend normaler Lebenserwartung bis hin zu früh letalen Varianten mit generalisierter, spontaner Blasenbildung und Multiorganbeteiligung. Diese Variabilität basiert auf einer genotypischen Heterogenität, die zumindest 20 mutierte Gene umfasst, welche essentielle Komponenten der intra- und dermo-epidermalen Verankerungsstrukturen, wie Adhäsionsmoleküle, Desmosomen, Hemidesmosomen und Ankerfibrillen, kodieren (siehe Abb. 1).³⁻⁵ Die Ebene, in der sich diese Proteine innerhalb der Basalmembranzone bzw. Interzellularkontakte befinden, be-

stimmt die ultrastrukturelle Lokalisation der Blasenbildung. Neben dem primären Gendefekt sowie der daraus resultierenden quantitativen (Fehlen oder Reduktion) und qualitativen (gradueller Funktionsverlust) Störung der Proteinexpression beeinflussen auch sekundäre epigenetische und biochemische Faktoren (z.B. über die Trauma-vermittelte Induktion chronischer, sodann unproduktiver Entzündungskaskaden mit dysfunktionalem Tissue Remodelling) sowie Umweltfaktoren den klinischen Schweregrad.^{6,7} Zudem werden die betroffenen Indexgene unter anderem auch in Epithelien des Respirations-, Urogenital- und Gastrointestinaltraktes sowie in mesenchymalem Gewebe (Skelettmuskulatur) fehlerhaft exprimiert, wodurch sich auch primär EB-typische extrakutane und prognostisch relevante Symptome manifestieren können. EB ist daher als Systemerkrankung mit signifikanter Morbidität und Mortalität anzusehen, deren Behandlung einen spezialisierten, multi- und interdisziplinären Zugang erfordert.⁸ Entsprechend der ultrastrukturellen Spaltbildungsebene sowie klinischer und molekularer Spezifika wird EB in vier Haupttypen unterteilt (siehe Tab. rechts).⁹

Symptome

Zumeist manifestiert sich die EB direkt bei der Geburt oder in den ersten Tagen postpartal mit Blasen und Erosionen. Insbesondere sind dabei Hautareale betroffen, die mechanischer Belastung besonders ausgesetzt sind. Die frühen klinischen Symptome korrelieren jedoch unzureichend mit einem speziellen EB-Subtyp und damit der Prognose. Differentialdiagnostisch müssen beim Neugeborenen mit Blasenbildung zudem andere – häufigere – Ursachen (traumatisch, metabolisch, hämatologisch, infektiologisch, medikamentös, autoimmun vermittelte) ausgeschlossen werden (siehe Abb. 3).¹⁰

Entsprechend den erhobenen Befunden ist es möglich, den jeweiligen EB-(Sub-)Typ zu definieren, wobei sich mittels Transmissions-Elektronenmikroskopie (TEM) und Immunfluorimetrischen Antigen-Mappings (IFM) in der Regel die Spaltebene bestimmen lässt, die eine Haupttyp-Zuordnung ermöglicht. Der klinische Phänotyp wird beschrieben, indem der relative Schweregrad (mild, intermediär, schwer) und das Verteilungsmuster (lokalisiert, generalisiert) angegeben werden – ggf. werden charakteristische Symptome wie zum Beispiel Pseudosyndaktilie (Verwachsungen, Kontraktionen an Fingern/Zehen) ebenfalls angeführt. ●●●

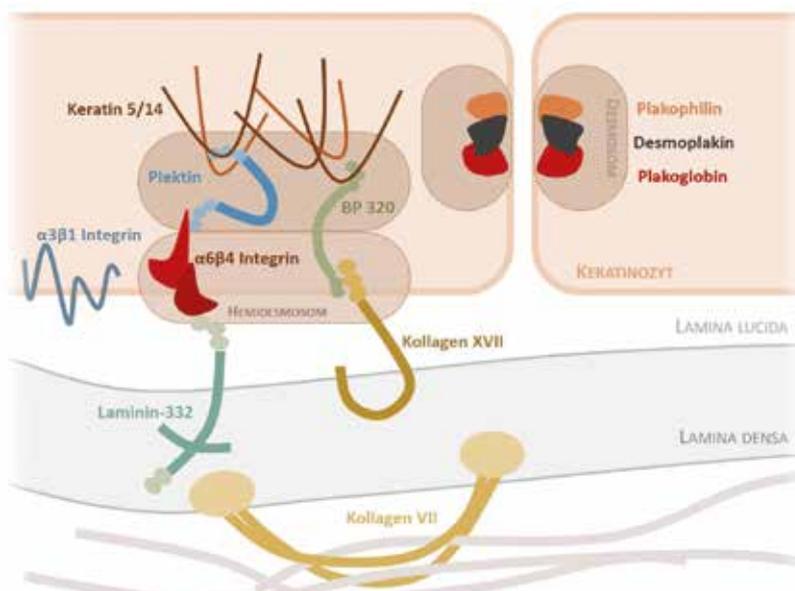


Abb. 1 Schematische Darstellung der dermo-epidermalen Junctionszone. Mutationen in Genen, die Strukturkomponenten wie Keratinfilamente des Zytoskeletts, Adhäsionsmoleküle, Hemidesmosomen, Intermediärfilamente, Aktin-Mikrofilamente, Ankerfibrillen der Epithelien und Fokalkontakte kodieren, liegen den Formen der Epidermolysis bullosa zugrunde.



Abb. 2: (Extrakutane) Komplikationen bei EB

A: Chronische Wundareale mit Blasen, Erosionen und atropen Narben. B: Vernarbungen und Verwachsungen von Fingern (mutilierende Pseudosyndaktylie).

C: Aggressives Plattenepithelkarzinom am Ellbogen eines RDEB-Patienten. D: Ausgeprägte Dystrophie bei einer jugendlichen RDEB-Patientin.

Die vier Haupttypen der Epidermolysis bullosa

Ebene der Blasenbildung	EB-(Haupt-)Typ	Vererbung	Mutierte Gene	(Ziel-)Proteine	Subtypen (Auszug)
Intraepidermal	EB simplex (EBS)	Autosomal dominant	KRT5, KRT14, PLEC, KLHL24	Keratin 5 und 14, Plectin, Kelch-like member 24	EBS lokalisiert EBS generalisiert-intermediär EBS generalisiert-schwer
		Autosomal rezessiv	KRT14, DST, EXPH5, PLEC, CD151	Keratin 14, Bullöses Pemphigoid-Antigen (BPAG1e, BP230), Exophilin 5, Plectin, Tetraspanin 24	EBS generalisiert EBS generalisiert mit muskulärer Dystrophie EBS generalisiert mit Pylorusatresie EBS lokalisiert
Junktional	Junktionale EB (JEB)	Autosomal rezessiv	LAMA3, LAMB3, LAMC2, COL17A1, ITGA6, ITGB4, ITGA3	Laminin 332, Typ-7-Kollagen, Integrin $\alpha6\beta4$, Integrin $\alpha3$ Subunit	JEB generalisiert-schwer JEB lokalisiert JEB inversa JEB mit Spätmanifestation LOC-Syndrom
Dermal	Dystrophe EB (DEB)	Autosomal dominant	COL7A1	Typ-7-Kollagen	DDEB generalisiert DDEB lokalisiert DDEB prätibial
		Autosomal rezessiv	COL7A1	Typ-7-Kollagen	RDEB generalisiert-schwer RDEB generalisiert-intermediär RDEB inversa RDEB pruriginosa
		Autosomal dominant und rezessiv (compound heterozygot)	COL7A1	Typ-7-Kollagen	DEB generalisiert-schwer
Gemischt	Kindler-Syndrom	Autosomal rezessiv	FERMT1	Kindlin-1	

Diagnostik

Goldstandard der Diagnostik ist die Mutationsanalyse, wobei moderne molekulare Diagnoseverfahren (zum Beispiel Next Generation und Panel Sequencing) auch die Identifikation neuer EB-(Sub-)Typen ermöglichen. So konnte rezente eine autosomal dominante Variante der EB simplex durch eine Mutation im für eine Komponente des Ubiquitin-Ligase-Komplexes kodierenden *KLHL24* Gen beschrieben werden, die eine exzessive Degradierung und damit den Verlust von Keratin 14 zur Folge hat.¹¹⁻¹³

Einem Kindler-Syndrom ähnlichen Phänotyp liegen Mutationen im *CD151* Gen zugrunde, welches für ein Tetraspanin in der Basalmembranzzone kodiert.¹⁴

Schließlich wurde kürzlich eine rezessiv dystrophe EB-Variante berichtet, die zusätzlich zu den kutanen Symptomen eine Zwerchfellhernie, diverse Gelenkauffälligkeiten, Strabismus und Amblyopie aufweist. Als ursächlich wurde eine Mutation im *PLOD3* Gen nachgewiesen, das für die Lysyl-Hydroxylase 3 kodiert, die ihrerseits die posttranslationale Prozessierung von Typ-7-Kollagen reguliert.¹⁵

Die molekulare Charakterisierung mit Bestimmung des fehlerhaften Proteins (mittels IF- und Mutationsanalyse) sowie mutierten Gens, des Mutationstyps und Vererbungsmodus⁹ ermöglicht schließlich eine präzisere genetische Beratung, Prognosestellung und pränatale Diagnostik. Sie ist zugleich auch Grundvoraussetzung für innovative zielgerichtete therapeutische Interventionen und somit essentiell für eine individualisierte medizinische Betreuung.

Therapieprinzipien

Der Behandlungsfokus bei allen EB-Formen liegt in der Vermeidung von Traumata und Provokationsfaktoren sowie der Optimierung individuell angepasster symptomatischer Therapieansätze.

Zentral sind eine adäquate und dem Wundstadium angepasste Lokaltherapie, eine optimierte Hautpflege, die die Hautbarriere schützt bzw. ihren Wiederaufbau fördert, schmerz- und juckreizlindernde Maßnahmen sowie Vermeidung und Behandlung von Infektionen durch beispielsweise antiseptische und intermittierende antibiotische Therapien. Bei schweren Formen ist zudem auf ausreichende Kalorien- und Nährstoffzufuhr zu achten und es gilt Komplikationen der Multisystembeteiligung wie Anämie, Osteoporose, Ösophagusstenosen und hochaggressiv verlaufende, in chronischen Wundarealen bevorzugt auftretende Plattenepithelkarzinome frühzeitig zu erkennen und zu therapieren (siehe Abb. 2).^{16,17}

Die Perspektiven molekularer, potenziell auch kurativer Therapieoptionen bei EB sind ermutigend. Unterschiedlichste Zugänge – wie Gen-, Zell-, Protein- und RNA-basierte Therapien oder der Einsatz von Small Molecules – werden dabei international beforscht.

Trotz teils bemerkenswerter Fortschritte ist die sichere, (nachhaltig) effiziente und (insbesondere für Patienten) praktikable, breite Umsetzung dieser Strategien im klinischen Alltag derzeit allerdings noch nicht wirklich absehbar.

Gentherapie

2006 wurde erstmals eine Transplantation von *LAMB3* Gen-korrigierten Keratinozyten bei einem Patienten mit einer schweren Form der autosomal rezessiven junctionalen EB erfolgreich durchgeführt. Das transplantierte Areal zeigte sich während der bislang 14-jährigen Nachbeobachtungszeit strukturell und funktionell nachhaltig stabil.¹⁸ Nach demselben Prinzip wurden 2016 epidermale Stammzellen gezielt mit einem viralen Vektor genkorrigiert, kultiviert und anschließend als transgene Hauttransplantate auf großflächige Wundareale eines 7-jährigen Buben mit einer schweren JEB übertragen. Hierdurch konnte eine Reepithelialisierung von 80 Prozent der Körperoberfläche erreicht werden. Das gute klinische Ansprechen korreliert mit der bis heute anhaltenden Expression von Laminin 332.¹⁹

Trotz der erfolgversprechenden klinischen Resultate stellen Sicherheitsaspekte (in Bezug auf virale Vektoren und ihre Genotoxizität), aber auch die Sicherstellung einer für die nachhaltige Korrektur ausreichenden Anzahl an transfizierten epidermalen Stammzellen in den Primärkulturen der behandelten EB-Patienten eine Herausforderung dar.

Als Lokaltherapie eignet sich dieser Ansatz somit zunächst für umschriebene, stark symptomatische bzw. hinsichtlich des Auftretens von Langzeitkomplikationen (wie der karzinomatösen Entartung) besonders risikobehaftete chronische Wunden.²⁰

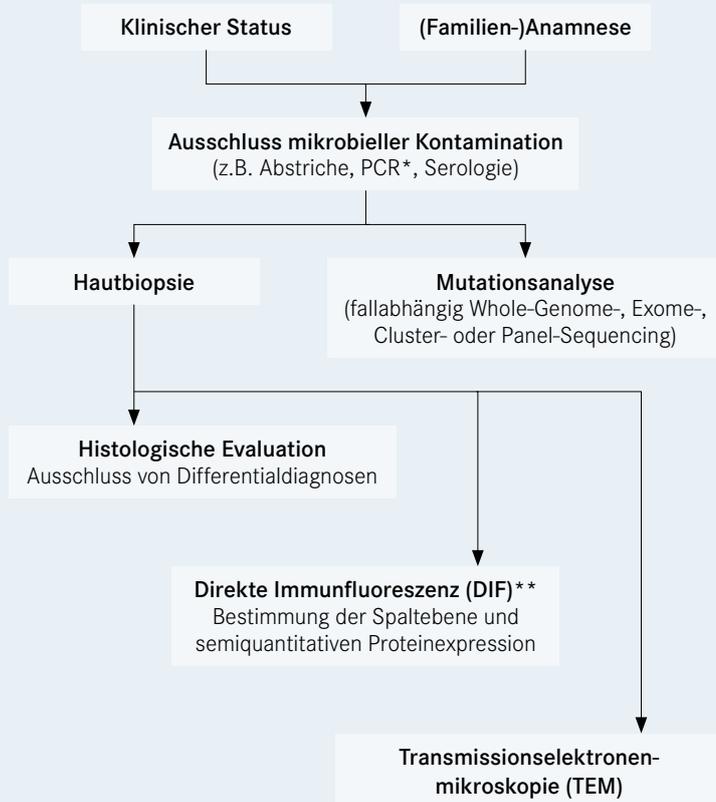
Beeindruckende präklinische Fortschritte verzeichnen auch Genome-Editing-Technologien, die Eigenschaften von programmierbaren Nukleasen (z.B. CRISPR/Cas9, TALEN, Zinkfinger-Nukleasen) nutzen und deren therapeutische Wirkung auf der Modifikation von pathologisch mutierten Gensequenzen beruht.^{21,22}

Zelltherapie

Durch Transplantationen von Knochenmark mit pluripotenten Stammzellen konnte bei einigen Patienten mit re-

Abb. 3

Diagnostischer Algorithmus Epidermolysis bullosa



*Polymerase Kettenreaktion; **Paraläsionale Biopsie: durch z.B. Rotation eines Bleistiftstrahlerradgummis bis zur Entstehung eines Erythems oder von einer frischen (d.h. nicht älter als 12 Stunden) Blase an nicht-sonnenexponierter Haut (z.B. Oberarm Innenseite)

zessiv dystropher EB ein klinisches Ansprechen auch über mehrere Jahre beobachtet werden. Eine signifikant erhöhte periprozedurale Mortalität erfordert jedoch insbesondere bei diesem vulnerablen Patientenkollektiv verträglichere, weniger toxische Konditionierungstherapien sowie Transplantationsprotokolle.^{23,24}

Alternative Zelltherapien mit intradermal oder intravenös applizierten allogenen mesenchymalen Stromazellen und adipogenen mesenchymalen Stammzellen führten in ersten klinischen Studien zu transient verbesserter Wundheilung und einer Reduktion von Entzündungszeichen an der Haut.²⁵ Ein klinischer Effekt konnte auch bereits in ersten klinischen Studien mit intradermal injizierten wild-typ oder gen-korrigierten autologen Fibroblasten, die neben Keratinozyten ebenfalls das bei dystrophen EB-Formen mutierte Typ-7-Kollagen produzieren, gezeigt werden.^{26,27}

Auch der Effekt von induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSCs), die durch Transfektion somatischer Zellen erzeugt und in diverse Zelltypen (z.B. Keratinozyten) differenziert werden können, wird bei EB im Rahmen präklinischer Studien untersucht.

Potenzial scheint auch die Verwendung von autokorrigierten (revertanten) Patientenzellen (zum Beispiel spontane Rückmutation) zur Herstellung von iPSCs zu haben. Hierbei kann nämlich auf eine iatrogene Genmanipulation und die damit einhergehenden Risiken verzichtet werden.^{28,29}

Proteintherapie

Ein weiterer kurativer Ansatz basiert auf der Substitution des jeweils fehlenden oder fehlerhaft produzierten Proteins in der Haut.

Die intravenöse Anwendung eines rekombinanten Typ-7-Kollagens und die topische Applikation eines Gels, das ein modifiziertes, Typ-7-Kollagen-exprimierendes Herpes-simplex-Typ-1-Virus enthält, werden beispielsweise bereits in klinischen Studien getestet.^{30,31}

RNA-basierte Therapie

Proteinkorrektur durch Modifikationen auf RNA-Ebene wird mittels „Antisense Oligonukleotid-medierten Exon Skipping“ (gezielte Ausschaltung von Mutations-tragenden Exons) und dem „Spliceosome-medierten RNA-Transplicing“ (Korrektur von mutierten prä-RNA-Abschnitten) erzielt. Mit letzterer Technologie konnten im präklinischen Modell Mutationen bei EB simplex und rezessiv dystropher EB erfolgreich korrigiert werden.^{32,33}

Erste Studien mit dem Aminoglykosid Gentamycin oder dem Immunmodulator Amlexanox, die bei Vorliegen einer Nonsense-Mutation durch Bindung an Ribosomen zu einem „Überlesen“ des mutationsbedingten Stopcodons führen können und so die Produktion von funktionalen Proteinen erlauben, scheinen ebenso vielversprechend.³⁴

Small Molecules

Als Vermittler eines „Disease-modifying“-Effektes werden therapeutisch auch weitere sogenannte „Small Molecules“ eingesetzt. Dazu zählen unter anderem topisches Calcipotriol, das durch Erhöhung der Expression des antimikrobiellen Peptides Cathelicidin die endogene antimikrobielle Abwehr stärken und die Wundheilung verbessern soll,³⁵ sowie das topische Diacerein, eine Komponente der Rhabarber-Wurzel und ein potenter Inhibitor des proinflammatorisch wirksamen IL-1 β , das bei EBS-Patienten nach vorläufig publizierten Daten die Blasenbildung zu reduzieren vermag.³⁶ <<

Faktenbox

- EB ist eine geno- und phänotypisch heterogene Erkrankung.
- Schwere Verlaufsformen sind Multisystemerkrankungen mit ausgeprägter Morbidität und Mortalität.
- Sekundäre epigenetische und biochemische Faktoren sowie Umweltfaktoren mit zum Beispiel Induktion chronischer, systemisch wirksamer Entzündungskaskaden haben hohe pathogenetische Relevanz.
- Haupttodesursachen sind Infektionen, Dystrophie, Organversagen und Plattenepithelkarzinome. Letztgenannte treten früh und multipel in chronischen Wunden auf und zeigen einen aggressiven Verlauf.
- Die Diagnosestellung erfolgt in Korrelation von Klinik, Histologie, Immunfluoreszenz, molekularer Analyse.
- Trotz innovativer, teils kausaler Ansätze molekularer Therapiestrategien ist Heilung eine mittelbar noch wage Zukunftsperspektive. Immunmodulation ist derweilen eine hoffnungreiche Behandlungsstrategie.

Ärztlicher Fortbildungsanbieter:
Landeskrankenhaus Salzburg, Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie

Lecture Board:
PD Dr. Barbara Binder (Graz),
OA PD Dr. Robert Gruber (Innsbruck)

- 1 Fine JD. *Orphanet J Rare Dis*, 2010. 5:p.12; 2 Fine JD et al. *J Am Acad Dermatol*, 2009. 60(2):p.203-11; 3 Fine JD et al. *J Am Acad Dermatol*, 2008. 58(6): p.931-50; 4 Bruckner-Tuderman L et al. *J Invest Dermatol*, 2013. 133(9):p.2121-6; 5 Uitto J, Richard G. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2004. 131C(1):p.61-74; 6 Kuttner V et al. *Mol Syst Biol*, 2013. 9:p.657; 7 Odoriso T et al. *Hum Mol Genet*, 2014. 23(15):p.3907-22; 8 Pulkkinen L et al. *Am J Hum Genet*, 1998. 63(5):p.1376-87; 9 Fine JD et al. *J Am Acad Dermatol*, 2014. 70(6):p.1103-26; 10 Nischler E et al. *Dermatol Res Pract*, 2009. 2009:p.320403; 11 He Y et al. *Am J Hum Genet*, 2016. 99(6):p.1395-1404; 12 Lee JYW et al. *J Invest Dermatol*, 2017. 137(6):p.1378-1380; 13 Lin Z et al. *Nat Genet*, 2016. 48(12):p.1508-1516; 14 Vahidnezhad H et al. *Matrix Biol*, 2018. 66:p.22-33; 15 Salo AM et al. *Am J Hum Genet*, 2008. 83(4):p.495-503; 16 El Hachem M et al. *Orphanet J Rare Dis*, 2014. 9:p.76; 17 Danescu S et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018; 18 Mavilio F et al. *Nat Med*, 2006. 12(12):p.1397-402; 19 Hirsch T et al. *Nature*, 2017. 551(7680): p.327-332; 20 Siprashvili Z et al. *JAMA*, 2016. 316(17):p.1808-1817; 21 Hainzl S et al. *Mol Ther*, 2017. 25(11):p.2573-2584; 22 March OP, Reichelt J, Koller U. *Exp Physiol*, 2018. 103(4):p.449-455; 23 Ebens CL et al. *Br J Dermatol*, 2019; 24 Vanden Oever M et al. *Pediatr Res*, 2018. 83(1-2):p.318-324; 25 Ganier C et al. *J Invest Dermatol*, 2018. 138(11):p.2483-2486; 26 Petrof G et al. *Br J Dermatol*, 2013. 169(5):p.1025-33; 27 Venugopal SS et al. *J Am Acad Dermatol*, 2013. 69(6):p.898-908 e7; 28 Itoh M et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011. 108(21):p.8797-802; 29 Nakayama C et al. *J Dermatol Sci*, 2018. 91(3):p.301-310; 30 South AP, Uitto J. *J Invest Dermatol*, 2016. 136(6):p.1079-1081; 31 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03536143>; 32 Peking P et al. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2016. 5:p.e287; 33 Turczynski S et al. *J Invest Dermatol*, 2016. 136(12):p.2387-2395; 34 Lincoln V et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018. 115(28):p.E6536-E6545; 35 Guttmann-Gruber C et al. *Sci Rep*, 2018. 8(1):p.13430; 36 Wally V et al. *J Am Acad Dermatol*, 2018. 78(5):p.892-901 e7



Dr. Tobias Welpöner, Univ.-Prof.
Dr. Martin Laimer,
Dr. Christine Prodingler*,
Universitätsklinik für Dermatologie,
Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg

*Korrespondenzautorin:
Tel. +43 (0)5 7255 24601, E-Mail: ch.prodingler@salk.at

