



Minireview

Eingereicht: 19.11.2020
 Angenommen: 28.1.2021
 Interessenkonflikt
 Keiner.

DOI: 10.1111/ddg.14446_g
 English online version on Wiley Online Library

Epidermolysis bullosa dystrophica prätibialis – Klinischer Schnappschuss und Management einer seltenen Erkrankung

Epidermolysis bullosa dystrophica pretibialis – Clinical snapshot and management of a rare orphan disease

Lisa Marlen Will, Jörg Reichrath, Thomas Vogt

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Zusammenfassung

Bei Patienten im Kindesalter sollte bei auftretender Blasenbildung auch bei geringer Symptomatik an die Möglichkeit einer hereditären Epidermolysis bullosa gedacht werden. Diagnostisch wegweisend ist neben Klinik und Histologie die molekulargenetische Untersuchung. Therapeutisch stehen aktuell bei lokalisierten Formen symptomatische topische Therapieoptionen weiterhin im Vordergrund. Besonders interessant ist hier die neue Möglichkeit einer topischen Therapie mit Diacerein 1 % Creme. Bei einem ausgeprägten klinischen Bild mit extrakutaner Organbeteiligung ist ein multidisziplinäres Management erforderlich. Zukünftig könnten neue Therapieformen wie die autologe epidermale Stammzelltransplantation und gentherapeutische Verfahren zum Einsatz kommen. Eine humangenetische Beratung ist unerlässlich.

Summary

If blistering occurs in childhood, the possibility of hereditary epidermolysis bullosa should be considered even if the symptoms are mild. Besides clinical and histological examination, a molecular genetic screening is diagnostically relevant. For localized forms, symptomatic, topical therapy options are currently still the primary choice, especially interesting is the new possibility of a topical therapy with Diacerein 1 % cream. In the case of a pronounced clinical picture with extracutaneous organ involvement a multidisciplinary management is required. In the future, new forms of therapy such as autologous epidermal stem cell transplantation and gene therapeutic procedures could be applied. Human genetic counselling is indispensable.

Fallbericht

Eine Pflegemutter stellte ihren dreijährigen Jungen zur Abklärung einer etwa alle 2–3 Wochen rezidivierenden, solitären Blasenbildung am linken Knie in unserer dermatologischen Poliklinik vor. Die Blase träte ohne weitere Symptome immer an exakt derselben Stelle auf, wobei mehrmals ein zeitlicher Zusammenhang mit Medikamenteneinnahmen

oder Impfungen bestanden hätte; aktuell hätte zum Beispiel eine Grippeimpfung stattgefunden. Kurz nach der Geburt des Jungen seien einmalig im Verlauf des perinatalen stationären Aufenthaltes mehrere Blasen an Händen und Füßen aufgetreten. Eine Abklärung sei damals nicht erfolgt. Andere Erkrankungen oder Allergien seien bei dem Jungen nicht bekannt. Über die Familienanamnese konnte die Pflegemutter keine Angaben machen.



Abbildung 1 Linkes Knie, prätibial: circa 2 × 1 cm messende erythematöse Macula mit postbullösen Milien.

Auf mitgebrachten Fotografien sah man unter dem linken Knie eine deutliche Bulla. Bei der klinischen Untersuchung fand sich genau an dieser Stelle eine circa 2 × 1 cm messende erythematöse Macula mit postbullösen Milien (Abbildungen 1, 2). Das übrige Integument, insbesondere die Nägel und die Mundschleimhaut, waren unauffällig.

In Zusammenschau von Klinik und Anamnese stellten wir die Verdachtsdiagnose Epidermolysis bullosa dystrophica



Abbildung 2 Bildausschnitt aus Abbildung 1.

prätibialis. Differenzialdiagnostisch kam aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs mit Medikamenteneinnahme in der Anamnese auch eine bullöse fixe toxische Arzneimittelreaktion in Betracht. Zur weiteren Diagnostik wurde nach eingehender Beratung der Pflegemutter und deren Zustimmung EDTA-Blut für eine molekulargenetische Untersuchung an das Diagnostiklabor Zyto- und Molekulargenetik der Humangenetik des Universitätsklinikums Freiburg gesandt. Über Multi-Gen-Panel-Analyse mittels *Next-Generation-Sequencing* [NGS]) sollten die bei Epidermolysis bullosa relevanten Gene untersucht werden. Inkludiert sind Desmoplakin (*DSP*), Dystonin (*DST*), Exophilin 5 (*EXPH5*), Junction Plakoglobin (*JUP*), Kelch-like Protein 24 (*KLHL24*), Keratin 5 (*KRT5*), Keratin 14 (*KRT14*), Kollagen VII (*COL7A1*), Plakophilin1 (*PKP1*), Plectin (*PLEC*), Transglutaminase 5 (*TGM5*), Laminin Subunit Alpha 3 (*LAMA3*), Laminin Subunit Beta 3 (*LAMB3*), Laminin Subunit Gamma 2 (*LAMC2*), Integrin Subunit Alpha 6 (*ITGA6*), Integrin Subunit Beta 4 (*ITGB4*), Integrin Subunit Alpha 3 (*ITGA3*), Fermitin family homolog 1 (*FERMT1*). Da sich keine frische Blase zeigte, wurde auf eine Biopsie für histopathologische/immunhistologische Untersuchungen verzichtet.

In der molekularen Analyse konnte eine heterozygote pathogene Variante (Klasse 5) im Kollagen-VII-Gen (*COL7A1*) nachgewiesen werden. In Zusammenschau von Anamnese sowie klinischem und molekularem Befund stellten wir somit die Diagnose der prätibialen Variante einer autosomal dominant vererbten Epidermolysis bullosa dystrophica.

Diskussion

Die Epidermolysis bullosa dystrophica gehört zur seltenen Krankheitsgruppe der hereditären Epidermolysen/blasenbildenden Genodermatosen, deren Inzidenz auf eine pro 50 000 Geburten geschätzt wird [1, 2]. Ihr liegt eine Mutation im für Kollagen VII kodierenden Gen *COL7A1* zugrunde. Kollagen VII stellt einen Hauptbestandteil der Verankerungsfibrillen in der papillären Dermis unterhalb der Basalmembran dar. Eine Mutation in diesem Gen kann zur Spaltbildung unterhalb der Lamina densa der Basalmembran mit darauffolgender Blasenbildung führen [1, 3].

Es wurden zahlreiche klinische Subtypen der Epidermolysis bullosa dystrophica mit unterschiedlicher klinischer Ausprägung beschrieben. Diese lassen sich nach ihrem Erbgang in dominante und rezessive Formen aufteilen [3, 4]. Die dominante Epidermolysis bullosa dystrophica beginnt meist im Säuglingsalter und zeigt häufig, wie auch bei unserem Patienten, eine, auf die Akren beschränkte, leichte Hautfragilität oder isolierte dystrophe Nagelveränderungen [5]. Deren rezessive Formen verlaufen dagegen häufig schwer mit generalisiertem Auftreten von Epidermolysen. Hier können neben Nageldystrophie, Alopezie, Augen- und Zahnbeteiligung,

sowie Kontrakturen von Händen und Füßen auch Schleimhautbefall in Mund, Larynx, Pharynx und Ösophagus mit Schluckbeschwerden und Ösophagusstrikturen auftreten. Hierdurch kann es zu Mangelernährung und Wachstumsstörungen kommen. Sekundäres Auftreten von Hydronephrose bei Urethrastrikturen mit folgender Niereninsuffizienz, Kardiomyopathie sowie ein bereits ab dem 10.–20. Lebensjahr erhöhtes Risiko für kutane Plattenepithelkarzinome (weshalb engmaschige Hautkrebsvorsorgeuntersuchungen durchgeführt werden sollten) sind bei diesem Krankheitsbild ebenfalls beschrieben [1, 3, 6]. Neben reduzierter Lebenserwartung führt es oft auch zur Invaliderität.

Neben Klinik und molekulargenetischer Analyse sind histologische/immunhistologische (Immunfluoreszenz-Mapping) und/oder elektronenmikroskopische Untersuchungen diagnostisch wegweisend [5, 6].

Die Therapie der Epidermolysis bullosa richtet sich nach der Schwere der Erkrankung. Eine Heilung ist bisher nicht möglich. Bei gering ausgeprägtem Hautbefund ist in der Regel eine Lokalbehandlung nach dem Grundsatz „so einfach wie möglich und so viel wie nötig“, wie sie zum Beispiel von einer Arbeitsgruppe internationaler Experten empfohlen wurde [7], ausreichend. Mechanische Belastung (darunter Scherkräfte und Reibung) und iatrogene Schmerzen sind unbedingt zu vermeiden [7]. Frische Blasen sollten nach Desinfektion aufgestochen werden und, in Abhängigkeit vom Lokalbefund, mit Wundreinigung, Wundheilsalben, mikro- oder nichthaftenden Schaumstoffverbänden, nichtklebenden Wundauflagen sowie darüber Polsterung mit weichen Vlieskompressen, Fixierung mit weichen Mullbinden, Schlauchverband oder kohäsiver Fixierbinde versorgt werden [7]. Eine vielversprechende neue topische Therapieoption stellt Diacerein 1 % Creme dar [8]. Diacerein ist ein Wirkstoff aus der Rhabarberwurzel (*Rhei radix*) und gehört zu der Gruppe der Anthrachinonderivate. Als *Prodrug* wird es im Körper zu seinem aktiven Metaboliten Rhein umgewandelt und wirkt entzündungshemmend und schmerzlindernd. Die Wirkungen beruhen unter anderem auf der Hemmung von Zytokinen wie Interleukin-1 und proteolytischen Enzymen sowie einer Verminderung der Kollagendestruktion [8, 9].

Eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde klinische Studie mit 15 Epidermolysis-bullosa-simplex-Patienten zeigte nach vierwöchiger Behandlung mit Diacerein 1 % Creme bei 86 % der Patienten eine um 40 % reduzierte Blasenbildung, während dies in der Placebo-Gruppe nur 14 % erreichten. Zudem berichteten die mit Diacerein 1 % Creme behandelten Patienten über eine Reduktion von Juckreiz und Schmerzen [8]. Außerdem führte die Behandlung zu einer verbesserten Wundheilung ohne Narbenbildung bei guter Verträglichkeit [8]. Diacerein ist in Österreich in Form von Kapseln erhältlich, eine topische Formulierung ist bisher weder in Österreich noch in Deutschland zugelassen. Somit bleibt dies aktuell ein experimenteller Therapieansatz.

Bei schwerem Verlauf und/oder extrakutaner Organbeteiligung ist in der Regel für jeden Patienten ein individuelles, interdisziplinäres Management erforderlich. Bei Epidermolysis bullosa Subtypen mit ausgeprägtem klinischem Befund, wie Blasenbildung im Mund- und Rachenbereich mit nachfolgenden Schluckbeschwerden, sind neben der Lokaltherapie auch systemische Therapieoptionen einzubinden. Dazu gehören Schmerztherapie sowie Infektions-Prophylaxe und -Therapie, und eine optimierte schleimhautschonende Ernährung [6, 10].

In den letzten Jahren haben große Fortschritte in der Grundlagenforschung interessante Perspektiven für neue Optionen zur Therapie von schweren Formen der Epidermolysis bullosa aufgezeigt. Dazu zählen die autologe epidermale Stammzelltransplantation, die intradermale Injektion allogener Fibroblasten, Proteintherapien (intradermale oder intravenöse Verabreichung von rekombinantem Kollagen VII) sowie potenziell heilende gentherapeutische Verfahren [6, 11]. Inzwischen wurden mehrere Patienten mit schweren Varianten der Epidermolysis bullosa, darunter ein siebenjähriger Junge mit potenziell letaler junctionaler Epidermolysis bullosa [11], erfolgreich mit Gentherapie behandelt. Vor der ersten Transplantation von autologen transgenen Keratinozyten bestand bei diesem Patienten eine Ablösung von 80 % des gesamten Integuments; nach 21 Monaten Nachbeobachtung zeigte sich ein stabiler Hautbefund. Bei diesem Therapieverfahren wurden dem Patienten nach klinischer, molekulargenetischer und biochemischer Charakterisierung zunächst epidermale Stammzellen entnommen [11]. Nach Einbringen des korrekten Genabschnitts in isolierte Stammzellen wurden genetisch korrigierte Keratinozyten *in vitro* kultiviert. Nach Sicherheitstestungen erfolgte dann, insgesamt drei Mal, die Rück-Transplantation der autologen transgenen Keratinozyten sowie eine Nachbeobachtung.

Unser Patient leidet erfreulicherweise an keiner schweren Variante der Epidermolysis bullosa. Wir stellten die Diagnose Epidermolysis bullosa dystrophica prätibialis, wobei zum aktuellen Zeitpunkt prätibial links lediglich geringgradige Hautveränderungen vorlagen. Die Epidermolysis bullosa dystrophica prätibialis ist ein sehr seltenes Krankheitsbild. Genaue Angaben zur Inzidenz dieses wenig beschriebenen Krankheitsbildes sind nicht bekannt. (Eine Medline-Recherche mit den Suchwörtern „Epidermolysis bullosa dystrophica simplex praetibialis“, „Epidermolysis bullosa simplex praetibialis“, „Epidermolysis bullosa dystrophica praetibialis“, „Epidermolysis bullosa praetibialis“, oder „Epidermolysis bullosa acral“ ergab am 14.04.2020 lediglich für „Epidermolysis bullosa acral“ 61 Treffer.) Die Pathogenese dieser Erkrankung mit rezidivierendem Auftreten von Läsionen in einem umschriebenen Hautareal prätibial ist bislang nur wenig verstanden. Als mögliche Triggerfaktoren sollten auch Medikamente und Impfungen diskutiert werden, wie unser

Fall zeigt. Bei unserem Patienten empfehlen wir neben einer konsequenten Lokalthherapie gemäß den oben angeführten Empfehlungen [7] auch die Durchführung einer humangenetischen Beratung, die zur besseren Einschätzung wichtiger, auch ethischer Fragen unbedingt erfolgen sollte. Bei späterem Kinderwunsch gibt es neben der Risikoabschätzung weitere wichtige Punkte, die man bei der Kinderplanung bedenken sollte. So sind pränatale Diagnostik und Präimplantationsdiagnostik (PID) grundsätzlich möglich. Die für eine pränatale Diagnostik notwendigen Untersuchungen (Chorionzottenbiopsie) sind mit einer leicht erhöhten Abort-Rate (maximal 1 %) verbunden. Daher muss bei lokalisierten Formen der Epidermolysis bullosa die Konsequenz solcher Untersuchungen vorher gut bedacht sein.

Zusätzlich informierten wir die Pflegemutter unseres Patienten über Beratungsmöglichkeiten bei Selbsthilfeorganisationen (Interessengemeinschaft Epidermolysis Bullosa e. V. DEBRA Deutschland, Schulstraße 23, 35216 Biedenkopf; Angeborene Bindegewebserkrankungen e.V., Falkenstraße 74, 33758 Schloss Holte-Stukenbrock).

Danksagung

Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Korrespondenzanschrift

Dr. med. Lisa Marlen Will
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Universitätsklinikum des Saarlandes

Kirrbergerstraße
66421 Homburg/Saar

E-Mail: lisa.will@uks.eu

Literatur

- 1 Has C. Hereditäre Epidermolysen. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M: Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Band 1. 7. Auflage. Berlin: Springer-Verlag GmbH, 2018: 823–36.
- 2 Fine JD. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol* 2016; 152(11): 1231–8.
- 3 Has C, Bauer JW, Bodemer C et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol* 2020; 183: 614–27.
- 4 Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(6): 1103–26.
- 5 Pfendner EG, Lucky AW. Dystrophic epidermolysis bullosa. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2006 Aug 21.
- 6 Laimer M, Proding C, Bauer JW. Hereditary epidermolysis bullosa. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13(11): 1125–33.
- 7 Denyer J, Pillay E. International consensus best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. international consensus. DEBRA, 2012.
- 8 Limmer AL, Nwannunu CE, Shah R et al. Topical diacerein ointment for epidermolysis bullosa simplex: A review. *Skin Therapy Lett* 2019; 24(3): 7–9.
- 9 Spencer CM, Wilde MI. Diacerein. *Drugs* 1997; 53: 98–106.
- 10 El Hachem M, Zambruno G, Bourdon-Lanoy E et al. Multi-centre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 76.
- 11 Hirsch T, Rothoefl T, Teig N et al. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature* 2017; 16; 551(7680): 327–32.