

# Epidermolysis Bullosa – Überblick und Schweizer Netzwerk

Agnes Schwieger-Briel<sup>1</sup>, Carolina Gouveia<sup>2</sup>, Rosaria De Lorenzo<sup>2</sup>, Anna-Barbara Schlüer<sup>1,4</sup>, Peter Itin<sup>3</sup>, Martin Theiler<sup>1,5</sup>, Lisa Weibel<sup>1,5</sup>

Die Epidermolysis bullosa hereditaria, kurz EB, beschreibt eine Gruppe von Erkrankungen, die durch eine pathologische Fragilität der Haut und Schleimhäute mit Blasenbildung und Erosionen charakterisiert ist. Es handelt sich um seltene Erkrankungen, welche sich je nach Unterform nicht nur mit Hautveränderungen, sondern auch mit diversen z. T. lebensbedrohlichen Sekundärkomplikationen präsentieren. Dieser Artikel soll einerseits einen Überblick über die verschiedenen Unterformen und ihre klinischen Besonderheiten geben, sowie andererseits auch das praktische Vorgehen zu Diagnostik und Therapie-möglichkeiten erläutern.

Die EB ist eine seltene genetische Erkrankung. Sie wird weltweit und bei beiden Geschlechtern gleichermassen gesehen. Die Inzidenz der EB über alle Krankheitsgruppen hinweg, wird laut der Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association (DEBRA) und verschiedenen epidemiologischen Untersuchungen auf etwa 1:50 000 Geburten geschätzt<sup>1)</sup>. Das deutsche EB-Netzwerk geht in Deutschland von einer Inzidenz von 1:39 000 Geburten aus. In der Schweiz liegt die geschätzte Zahl von betroffenen Patienten zwischen 110 und 130.

Während die ersten Fälle der EB mit der ihr typischen Hautfragilität bereits im 19. Jahrhundert beschrieben wurden, konnten in den

letzten 30 Jahren zunehmend auch die auslösenden genetischen Ursachen erforscht werden. Heute kennt man weit über 1000 Mutationen in inzwischen 20 verschiedenen Genen, die zu einer Hautfragilität führen<sup>2),3)</sup>. Diese Gene kodieren vorwiegend Strukturproteine in der Epidermis oder an der dermoepidermalen Junctionszone (DEJ), welche über Hemidesmosomen, Desmosomen und Keratinzytoskelett für den Zusammenhalt der Keratinozyten untereinander bzw. die Stabilität zwischen Epidermis und Dermis zuständig sind. Die Unterschiede zwischen den betroffenen Genen und Proteinen, sowie auch die Existenz unterschiedlich schwerwiegender Mutationen, erklären das breite klinische Spektrum der EB. So gibt es Formen, die mit extremer Hautfragilität ab Geburt, Einbezug der Hautanhangsgebilde und ausgeprägten Sekundärkomplikationen einhergehen, wie auch milde Subtypen mit relativ stabiler Haut und Blasenbildung erst nach relevanter mechanischer Belastung.

## Klassifikation der EB

Im Verlauf der vergangenen Jahrzehnte wurden die ultrastrukturellen Unterschiede der verschiedenen EB-Formen zunehmend bekannt und durch die modernen Möglichkeiten der humangenetischen Untersuchungen weiter in verschiedene Unterformen unterschieden. Die letzte internationale Konsensusklassifikation datiert von 2014<sup>4)</sup>. Seither konnten mithilfe der modernen Hochdurchsatz-Technologien, wie z. B. der Exomsequenzierung, aber bereits weitere neue Gene und Pathomechanismen v. a. als Ursache seltener EBS-Subtypen aufgedeckt werden.

## EB Haupt- und Unterformen

Je nach Tiefe der morphologischen Blasenbildungsebene wird in 4 EB-Typen unterteilt

- 1) EB simplex (EBS suprabasal und basal),
- 2) junktionale EB (JEB),
- 3) dystrophe EB (DEB) und
- 4) Kindler Syndrom.

Die Trennung der Hautschichten findet bei der EBS innerhalb der Epidermis, bei der JEB entlang der Basalmembran und bei der DEB unterhalb der Basalmembran statt (Abb. 1). Beim Kindler-Syndrom ist die dermoepidermale Junction strukturell verändert und Blasen können auf allen 3 Ebenen vorkommen. Jede Hauptform hat verschiedene Unterfor-

### Abkürzungen:

<b>EBS</b>	Epidermolysis bullosa simplex
<b>JEB</b>	junktionale Epidermolysis bullosa
<b>DEB</b>	dystrophe Epidermolysis bullosa
<b>DDEB</b>	dominant dystrophe Epidermolysis bullosa
<b>RDEB</b>	rezessiv dystrophe Epidermolysis bullosa
<b>IFM</b>	Immunfluoreszenzmikroskopie

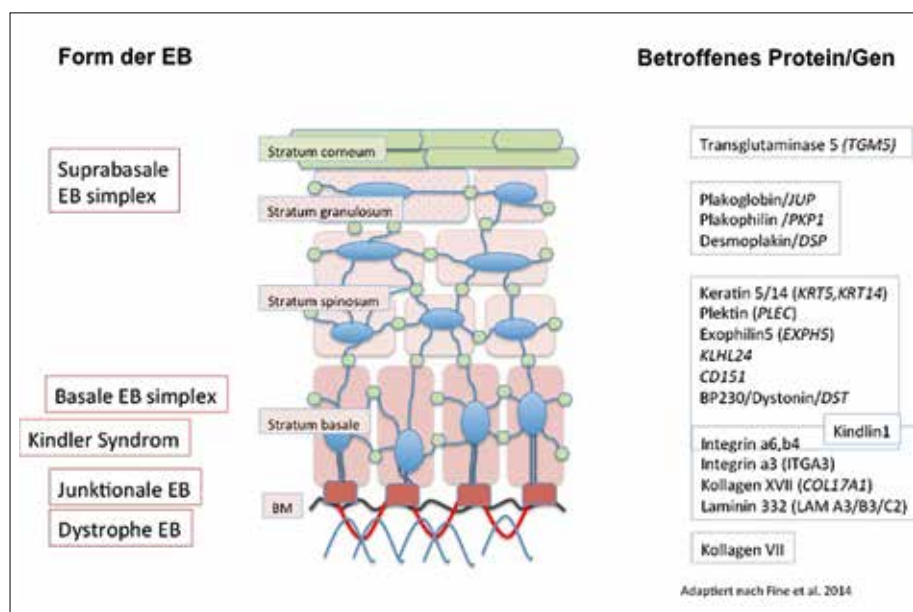
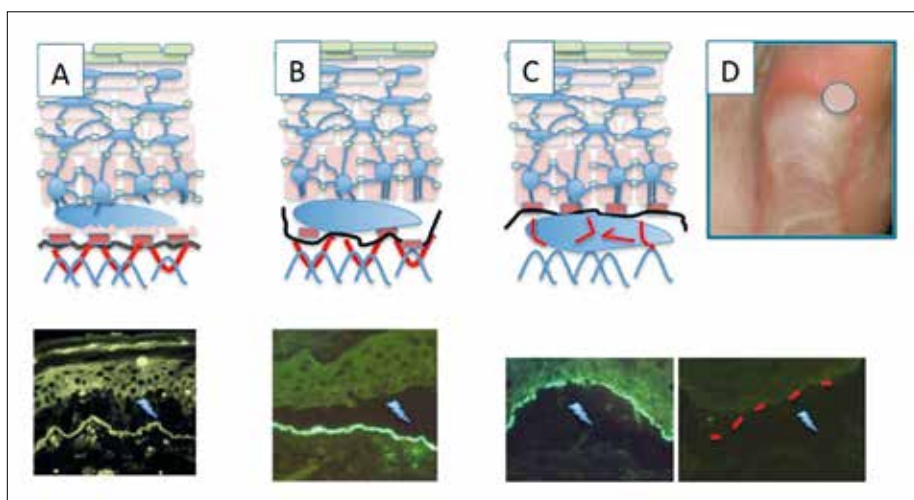


Abbildung 1: Die verschiedenen Formen der EB und die betroffenen Proteine/Gene

<sup>1</sup>Universitäts-Kinderspital Zürich, Abteilung Pädiatrische Dermatologie; <sup>2</sup>Inselspital Bern, Abteilung für Dermatologie; <sup>3</sup>Universitätsspital Basel, Abteilung für Dermatologie; <sup>4</sup>Universitäts-Kinderspital, Pflegedienst; <sup>5</sup>Universitätsspital Zürich, Dermatologische Klinik



**Abbildung 2:** Das Immunfluoreszenzmapping (IFM). A: EBS; B: JEB; C: DEB mit/ohne Restsignale im IFM; D: Entnahmestelle der Hautbiopsie

men, die sich bezüglich genetischer, biologischer oder klinischer Charakteristika unterscheiden lassen. Angesichts des breiten Spektrums der verschiedenen Unterformen, ist die korrekte Diagnose für eine gute Erläuterung der betroffenen Familien zu Prognose und Therapiemöglichkeiten von grösster Bedeutung. Nach Möglichkeit sollte auch die genaue genetische Grundlage der Erkrankung mittels Mutationsanalyse eruiert werden, um den betroffenen Familien im weiteren Verlauf eine gute genetische Beratung und ggf. auch pränatale Diagnostik zu ermöglichen.

### Diagnostik der EB

Beim Neugeborenen oder Säugling ist das klinische Bild für eine sichere Diagnose nicht ausreichend, zu sehr ähneln sich die frischen Wunden und die häufig bei Geburt vorhandene Aplasia cutis. Nach einigen Monaten bis Jahren wird das klinische Bild klarer, wenn man den Allgemeinzustand, die Art der Vernarbung, den Einbezug von Nägeln und Haaren und die sekundären Symptome zur Beurteilung hinzuziehen kann.

### Immunfluoreszenzmapping (IFM)

Das Immunfluoreszenzmapping ist der Gold-Standard der EB-Diagnostik. Hier werden kryoasservierte Schnitte einer Hautbiopsie mit spezifischen Antikörpern gegen die verschiedenen Strukturproteine im Bereich der dermo-epidermalen Junctionszone (DEJ) gefärbt (Abb. 2) und im Vergleich zu gesunder Haut beurteilt<sup>5</sup>. Diese Untersuchung ermöglicht unterschiedliche Erkenntnisse zu der vorliegenden Erkrankung. Zum einen wird die Lage der Blase im Verhältnis zu den verschiedenen Markern bestimmt, wodurch man Rückschlüsse auf die EB-Form bzw. die möglichen Kandidatengene gewinnt. Zudem erlaubt auch die Intensität des gefärbten Markers im Vergleich mit einer Kontrolle eine erste Einschätzung des Subtyps. So weist eine reduzierte Färbung auf eine reduzierte Präsenz des Proteins hin, wie sie z. B. bei moderaten Formen der rezessiven EB-Formen zu sehen ist. Eine komplette Abwesenheit des jeweiligen Ankerproteins deutet auf eine schwere EB-Unterform hin (z. B. der schwer generalisierten junctionalen oder dystrophen EB, Abb. 2).

Bei den dominanten Formen, sind die Marker meist unauffällig angefärbt, auch wenn ihre Funktion eingeschränkt ist. Hier ist ausschliesslich die Lage der Blase beurteilbar. Liegt keine Blase im Präparat vor, ist bei diesen Formen die Hautprobe nicht von der gesunden Kontrolle zu unterscheiden.

Die früher häufig durchgeführte Elektronenmikroskopie ist im heutigen Alltag weitgehend unnötig geworden und wird vorwiegend noch im Rahmen von Forschungsprojekten eingesetzt.

### Diagnostisches Vorgehen

Bei Verdacht auf eine Epidermolysis bullosa sollte zeitnah eine Diagnostik gemacht werden. Dafür nimmt man eine Hautbiopsie mittels Stanze aus dem Rand einer frischen (< 24 h) Blase (Abb. 2), das Blasendach sollte erhalten bleiben<sup>6</sup>. Ist an der Haut keine frische Blase vorhanden, so kann man vorsichtig mit einem Gummihandschuh oder der Rückseite eines Kugelschreibers an einem kleinen Areal reiben, bevor die Stanze dort entnommen wird.

Die Proben (in einem Zellkulturmedium oder steriler Kochsalzlösung) können innerhalb der Schweiz nach Lausanne (Laboratoire de biologie cutanée, Service de Dermatologie, Lausanne) geschickt werden, andernfalls bietet aber auch das Labor des EB-Zentrums Freiburg (D) einen sehr guten und schnellen Service an ([www.netzwerk-eb.de](http://www.netzwerk-eb.de)).

Die Kostenübernahme für eine Mutationsanalyse muss beantragt werden. Sie kann an verschiedenen Schweizer Labors durchgeführt werden (u. a. Humangenetik Basel, Bern, Zürich). Bis zum Erhalt des Ergebnisses sollte man v. a. bei den Neugeborenen strenge Vorsichtsmassnahmen zur Vermeidung neuer Blasen einhalten. Bei Fragen nach dem Umgang mit den Kindern kann man sich an das EB-Zentrum Zürich oder Bern wenden (Kontakte siehe unten).

EB-Sprechstunde Basel Universitätsspital Basel, Dermatologie	EB-Zentrum Bern Inselspital, Dermatologie	EB-Kindersprechstunde Zürich (EB-KIZ) Universitäts-Kinderspital Zürich
<p><b>Prof. P. Itin</b> (Ärztlicher Direktor)</p> <p>Tel: 061 265 40 80 Praxiskontakt: 061 261 26 33</p>	<p><b>Dr. med. C. Gouveia</b> (Ärztliche Leitung) <a href="mailto:carolina.gouveia@insel.ch">carolina.gouveia@insel.ch</a></p> <p><b>R. De Lorenzo</b> (Wundexpertin SAFW) <a href="mailto:rosaria.delorenzo@insel.ch">rosaria.delorenzo@insel.ch</a></p> <p>Tel: 031 632 43 59 <a href="mailto:ebinsel@insel.ch">ebinsel@insel.ch</a></p>	<p><b>Dr. med. A. Schwieger</b> (Ärztliche Leitung) <a href="mailto:agnes.schwieger@kispi.uzh.ch">agnes.schwieger@kispi.uzh.ch</a></p> <p><b>Dr. A.-B. Schlüer</b> (Pflegeexpertin APN) <a href="mailto:barbara.schlueer@kispi.uzh.ch">barbara.schlueer@kispi.uzh.ch</a></p> <p>Tel: 044 266 82 81 <a href="mailto:SekretariatDermatologie@kispi.uzh.ch">SekretariatDermatologie@kispi.uzh.ch</a></p>

## Epidermolysis bullosa simplex (EBS)

Die EB simplex ist die häufigste aller EB-Formen. Sie ist durch die grösste Heterogenität bzw. Zahl der Gene und Unterformen charakterisiert (Abb. 1). Es wird primär die *basale* von der *suprabasalen* EBS unterschieden, je nachdem ob die Spaltbildung in den basalen Keratinozyten oder in oberflächlicheren Schichten der Epidermis bis direkt unter dem Stratum corneum auftritt. Es wird im Weiteren zwischen lokalisierten und generalisierten Formen sowie Formen mit bestimmten klinischen Merkmalen unterschieden.

### IFM und Genetik der EBS

Zum aktuellen Zeitpunkt sind 10 verschiedene Gene als Auslöser einer EBS bekannt<sup>2),3)</sup>. Bei etwa 75% der Familien liegen Mutationen in *KRT5* oder *KRT14* mit einem autosomal dominanten Erbgang vor. Bei diesen Patienten ist im IFM das Signal der Strukturproteine normal, so dass die Identifizierung des Spaltbildungsniveaus für das Stellen einer Diagnose notwendig ist. Es sind aber auch autosomal rezessiv vererbte Unterformen der EBS bekannt (z. B. durch Mutationen in *TGM5*, *KRT14*, *JUP*, *PKP1*, *DSP*, *EXPH5*, *DC151*, *DST*, *KLHL24*), wo das Signal im IFM reduziert oder negativ sein kann.

### Kutane und extrakutane Manifestationen der EBS

In den meisten Fällen geht die EBS mit einem milden bis moderaten klinischen Bild und ei-

ner normalen Lebenserwartung einher<sup>2),7)</sup>. Die Blasenbildung tritt vereinzelt bei Geburt, häufiger aber erst später bei beginnender mechanischer Belastung, z. B. durch Krabbeln oder Laufen, auf. Eine enorale Beteiligung ist selten. Die Blasen heilen ohne Narbenbildung ab, allerdings entwickeln viele Betroffene eine reaktive, störende (palmo)plantare Hyperkeratose. Bei der *klassischen lokalisierten basalen EBS* durch *KRT5/14*-Mutationen, entwickeln viele Betroffene zudem eine Hyperhidrosis, wodurch im Sommer die Blasenbildung verstärkt wird.

Eine gut bekannte und schwer verlaufende Unterform ist die *schwere generalisierte basale EBS*, früher *Dowling Meara* genannt. Bei dieser EBS, wo bestimmte Mutationen in *KRT5/14* gezeigt werden konnten, sind die Neugeborenen lebensbedrohlich stark betroffen, es liegen initial ausgedehnte Erosionen, später eher herpetiform angeordnete Blasen vor. Im weiteren Verlauf stabilisiert sich der Hautbefund deutlich, es persistieren neben milder Hautfragilität palmo-plantare Hyperkeratosen und Nageldystrophien.

Eine verhältnismässig milde EBS-Variante ist das Akrale Peeling Skin Syndrom (APSS), ausgelöst durch autosomal rezessive Mutationen in *TGM5*.

In den letzten Jahren sind verschiedene neue und extrem seltene Formen der EBS beschrieben worden, deren klinische Symptomatik

z. T. dramatisch verläuft und wo diverse Organmanifestationen wie eine progrediente Muskeldystrophie, Nieren- und Herzbeteiligungen vorliegen können<sup>3)</sup>.

## Junktionale Epidermolysis bullosa (JEB)

Die JEB bildet die kleinste Gruppe der verschiedenen EB-Formen. Hier findet sich die Spaltbildung direkt im Bereich der dermo-epidermalen Junktionszone, in der Lamina lucida zwischen Epidermis und Lamina densa. Die JEB wird zunächst in *lokalisierte* und *generalisierte* Formen, dann in verschiedene Unterformen mit unterschiedlich schwerem Verlauf oder besonderen klinischen Merkmalen unterschieden. Die Lebenserwartung kann bei einer JEB stark eingeschränkt, aber auch normal sein.

### IFM und Genetik der JEB

Zum aktuellen Zeitpunkt sind 8 verschiedene Gene als Auslöser einer JEB bekannt. Bei 80% der Fälle liegen autosomal rezessiv vererbte Mutationen in einem der Gene der drei Ketten des in den Hemidesmosomen aktiven Proteins Laminin332 vor (*LAMA3*, *LAMS3* oder *LAMC2*). Bei den übrigen Fällen findet sich vorwiegend eine Mutation in *COL17A1* oder den Integrinen *ITGA3*, *ITGA6*, *ITGB4*. Die übrigen Formen sind ausgesprochen selten<sup>2)</sup>.

Das Signal der veränderten Strukturproteine im IFM ist bei den mildereren Formen reduziert, bei den schweren Formen stark reduziert bis negativ.

### Kutane und extrakutane Manifestationen der JEB

Bei der moderaten und schweren generalisierten JEB mit Laminin-Mutation kommt es bereits im Neugeborenenalter zu kleineren Blasen unterschiedlicher Ausdehnung, häufig liegt eine enorale Beteiligung und z. T. bei Geburt eine Aplasia cutis vor. Die Blasen heilen zunächst ohne Narben ab, die Haut wird über die Jahre aber deutlich atroph. Im Verlauf kommt es neben der Hautfragilität zu einer Nageldystrophie und -verlust und z. T. Strikturen der Harnwege. Auch die Atemwege können betroffen sein (Abb. 4).

### JEB, generalisierte und lokalisierte Formen

Bei den weniger schweren Mutationen der Gene *LAMA3*, *LAMB2*, *LAMC2* kommt es zu sehr unterschiedlich milden bis schweren Verläufen, es sind selten Todesfälle im Kindes- und Jugendalter beschrieben.



**Abbildung 3:** Klinisches Bild der EBS - verschiedene Formen. A: APSS; B: EBS schwer generalisiert; C: Aplasia cutis bei EBS *KLHL24*; D: palmoplantare Hyperkeratose; D: milde Blasen bei EBS; E: frische Blase bei EBS

Die JEB durch Mutationen in *COL17A1* haben meist einen moderaten Verlauf. Auffällig ist hier neben den Zahn- und Nagelveränderungen eine ausgeprägte Alopezie. Es kann zu extrakutanen Komplikationen kommen, die aber keine ausgeprägte Einschränkung der Lebenserwartung zur Folge haben.

Bei JEB mit Integrin-Mutationen sind verschiedene Assoziationen wie z. B. Pylorusatresie und urologische Strikturen beschrieben, hier sind letale Verläufe im Neugeborenen- und Kindesalter bekannt.

### JEB, schwer generalisiert

Besondere Bedeutung kommt der schweren generalisierten JEB (früher JEB Herlitz) zu, da bei dieser Form mit einer Letalität innerhalb der ersten 6-24 Monate zu rechnen ist<sup>8)</sup>. Diese Kinder zeichnen sich sehr früh durch periunguale Blasen sowie Blasen an Gesäss und Ellenbogen aus (Abb. 4), im weiteren Verlauf entwickeln sie periorale Erosionen mit vermehrtem Granulationsgewebe in Gesicht und intratracheal, was zu Heiserkeit bis hin zu Atemnot führen kann. Nach einigen Monaten zeigen die Kinder einen Gewichtsstillstand meist um die 6 kg und eine ausgeprägte Anämie. Die meisten Kinder versterben, ohne dass eine klare Todesursache benannt werden kann, vorwiegend scheinen die ausgeprägte Gedeihstörung, entzündliche Faktoren, die Anämie und Infektionen eine Rolle zu spielen, aber auch Atemwegobstruktionen kommen vor. Bisher hat keine Therapie obiger Komplikationen den natürlichen Verlauf relevant verändern können.

Da die Haut bei Geburt meist noch relativ mild betroffen ist, ist die fatale Diagnose zunächst nicht immer leicht zu vermitteln. Eine schnelle Diagnostik (IFM, Mutationsanalyse) ist von grösster Bedeutung. Zudem sollte man frühzeitig die Begleitung eines Palliativteams bzw. einer psychologischen Betreuung anbieten.

### Dystrophe Epidermolysis bullosa (DEB)

Die DEB ist die zweitgrösste Gruppe der verschiedenen EB-Formen, sie stellen im klinischen Alltag aber die grösste Zahl der Patienten. Bei der DEB findet sich eine subepidermale Spaltbildung, direkt unterhalb der dermo-epidermalen Junctionszone in der oberen papillären Dermis. Die DEB wird zunächst nach ihrem Vererbungsgang in eine *dominante* (DDEB) und *rezessive* DEB (RDEB) unterteilt sowie werden dann 14 verschiedene *lokalisierte* und *generalisierte* Unterformen mit unterschiedlich schwerem Verlauf oder besonderen klinischen Merkmalen unterschieden<sup>4)</sup>.

### IFM und Genetik der DEB

Die Ursache einer DEB ist immer eine Mutation in *COL7A1*, welches eine wichtige Komponente der Verankerungsfibrillen, das Kollagen VII kodiert.

Ogleich die rezessiv vererbten Formen einzeln auch sehr mild verlaufen können, so zeigt doch die Mehrheit dieser Patienten einen schwereren Verlauf als die autosomal dominant vererbten Formen. Das Signal für Kollagen VII im IFM ist in der betroffenen Haut bei der DEB meist normal, hier muss eine

Blase für das Stellen der Diagnose vorliegen. Bei den mildereren Formen der RDEB ist das Signal diskret bis deutlich sichtbar reduziert, bei den schweren Formen der RDEB stark reduziert bis negativ.

### Kutane und extrakutane Manifestationen der DEB

Die Ausprägung der kutanen und extrakutanen Manifestationen unterscheidet sich zwischen den verschiedenen Unterformen der DEB sehr<sup>9)</sup>. Aufgrund des tieferen Spaltbildungsniveaus und einer v. a. bei der RDEB veränderten Entzündungslage, heilen die Blasen mit einer atrophischen Vernarbung ab. Auch blutgefüllte Blasen und Milien werden häufig gesehen.

**Die dominante DEB** kann lokalisiert oder generalisiert auftreten. Diese Form hat in der Regel eine gute Prognose und normale Lebenserwartung. Die Blasenbildung ist meist auf Körperteile begrenzt, die vermehrtem Trauma ausgesetzt sind, wie z. B. Ellenbogen, Knie, Schienbeine, Hände und Füsse. Bei repetitivem Trauma kommt es zu Vernarbungen, Milien und Nageldystrophien oder Nagelverlusten (Abb. 5). Eine enorale Beteiligung ist selten, die Zähne und Haare sind normal. Vereinzelt kann der Befund so mild sein, dass die eigene Erkrankung erst bei stärkerer Ausprägung der betroffenen Kinder auffällt.

**Die rezessive DEB (RDEB)** ist meist generalisiert und tritt bei einer guten Restfunktion des Kollagen VII als milde oder moderate bzw. bei weitgehendem Fehlen von funktionalem Kollagen VII als schwere Form, der **«RDEB schwer generalisiert»** in Erscheinung. V. a. bei der letzteren Form ist aufgrund der Schwere der Hauterkrankung und aufgrund multipler Sekundärkomplikationen von einer verkürzten Lebenserwartung auszugehen.

### RDEB schwer generalisiert

Bei der **RDEB schwer generalisiert** liegt ab Geburt eine ausgeprägte Blasenbildung z. T. auch Aplasia cutis an den Extremitäten vor. Im Verlauf kommt es bei Trauma aber auch spontan zu Verletzungen der Haut, welche initial gut, im Laufe des Lebens manchmal aber auch nur langsam oder kaum heilen.

Die Pflege und das Verbinden der Haut sind schmerzhaft und zumeist sehr zeitaufwendig, so dass für betroffene Familien früh ein Kontakt zu externen (Kinder-)Pflegediensten erstellt werden sollte.



**Abbildung 4:** Klinisches Bild der JEB. A-D: JEB schwer generalisiert mit den typischen perioralen Erosionen und Granulationsgewebe, den Blasen an Gesäss und periungual; E,F: JEB mit Kollagen XVII-Mutation, Blasen an den Händen sowie Nageldystrophie und -verlust; Alopezie

Die **Hände** sind v. a. im frühen Kindesalter stark mitbetroffen. Aufgrund der Vernarbungen und Entzündungen, kommt es an den Fingern neben den Wunden und einem frühen Nagelverlust langsam zu proximalen Pseudosynechien und Beugekontrakturen, die die Greiffunktion zunächst nicht stark stören. Langfristig ist mit dem kompletten Verwachsen der Finger bis hin zu sogenannten Mutilationen, i. S. einer Fauststellung, zu rechnen, welche die Eigenständigkeit der Betroffenen stark einschränkt (Abb. 5). Operative Lösungen der Finger sind sehr aufwendig und Rezidive häufig. Über den Gelenken, insbesondere den Knien, Ellenbogen und Hüftgelenken entwickeln sich bei reduzierter Mobilisierung vermehrt Kontrakturen, die bis zu einer Rollstuhlpflichtigkeit führen können und denen daher frühzeitig mit physiotherapeutischer Unterstützung entgegengewirkt werden muss.

Es besteht im Rahmen der Heilung meist ein ausgeprägter Juckreiz, welcher auch mit modernen Therapieregimes nur begrenzt beeinflussbar ist und durch den es bei Kratzen zu neuen Traumata und Wunden an der Haut kommt.

Die Patienten neigen zu der Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen, die trotz einer histologischen guten Differenzierung sehr früh metastasieren und eine häufige Todesursache der Patienten darstellen<sup>10,11</sup>. Plattenepithelkarzinome sind bereits bei Kindern unter 10

Jahren festgestellt worden, meist treten sie aber erst nach der Pubertät auf. Sie äussern sich als chronische Wunden oder hyperkeratotische Plaques. Bei sehr früher Diagnose und Exzision ist die Prognose günstig, bei fortgeschrittenem Befund ist die Therapie hingegen schwierig<sup>12</sup>.

Auch die **Augen** können betroffen sein, so dass es zu repetitiven Verletzungen der Hornhaut und Verwachsungen der Augenlider mit Ektropion und Symblepharon und Einschränkung der Sehfähigkeit kommen kann. Ein Kontakt zu einem Ophthalmologen sollte frühzeitig hergestellt werden. Bei starker Augenbeteiligung können spezielle Kontaktlinsen angeboten werden.

#### RDEB, Mund und Gastrointestinaltrakt

Bereits bei den neugeborenen Kindern findet sich meist eine enorale Beteiligung mit Blasenbildung an Lippen und Zunge, welche aufgrund des starken notwendigen Sogs das Stillen der Babys erschwert bis unmöglich macht. Im Verlauf der ersten Lebensjahre entwickelt sich im Rahmen der Vernarbung eine Mikrostomie mit deutlich reduzierter Mundöffnung. Hierdurch entwickelt sich ein Zahn-Engstand und die Zahnhygiene ist eingeschränkt<sup>13</sup>. Bei zusätzlich reduzierter Speichelproduktion aufgrund von Vernarbungen der Speicheldrüsen und der häufigen Aufnahme gesüsster hochkalorischer Nahrungsmittel, kommt es zu einer deutlich vermehrten Kariesbildung und frühem Zahnverlust.

Die Mitbeteiligung des **Gastrointestinaltrakts** führt zu einer ausgeprägten Obstipation, so dass bereits im frühen Kindesalter Laxantien notwendig werden. Im Bereich der Speiseröhre kommt es zu Strikturen bis hin zu der Unfähigkeit der oralen Nahrungsaufnahme (Abb. 5).

Die meisten Kinder entwickeln frühzeitig eine Gedeihstörung, welche später zu einer Pubertas tarda und einem Kleinwuchs, resultierend aus der Kombination des erhöhten Energieverbrauchs im Rahmen der Wund- und Blasenbildung, der gastrointestinalen Beteiligung und einer erschwerten Nahrungsaufnahme, führt. Es bedarf der engen Zusammenarbeit mit Kollegen der Ernährungsberatung und Gastroenterologie, um das Nahrungsangebot, häufig auch mittels Gastrostomiesonde, zu optimieren.

#### Andere Organbeteiligungen

Im Rahmen der chronischen Entzündung bei der RDEB schwer generalisiert kommt es zu einer Anämie der chronischen Entzündung, die auf orale Eisengaben nicht ausreichend anspricht. Zudem kann es im Verlauf der Zeit durch die Entzündungen zu IgA Nephritiden und bei Bildung von Amyloid zu renalen Amyloidosen bis hin zur Dialysepflichtigkeit kommen. Die Anämie und ein Mangel an Spurenelementen wird für die Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie verantwortlich gemacht. Die meisten Patienten zeigen eine Osteopenie und Osteoporose mit Knochen Schmerzen und Frakturneigung. Die genaue Genese ist nicht geklärt, aber es wird von einem Zusammenhang eines Vitamin-D-Mangels, der Gedeihstörung, Entzündung und eingeschränkter Mobilität ausgegangen.

Die Ausprägung und Komplexität der Erkrankung sowie die chronischen Wunden, z. T. ausgeprägten Schmerzen und Juckreiz, machen eine normale soziale, schulische und berufliche Entwicklung sehr schwierig. Auch diesen Aspekten der Erkrankung ist mit entsprechender Unterstützung von Psychologen, Palliativmedizinern und Sozialarbeitern Rechnung zu tragen<sup>14</sup>.

#### Therapie der Epidermolysis bullosa

Die Therapie der Epidermolysis bullosa ist bisher symptomatisch. Trotz intensiver Forschungen mit dem Ziel von Zell- und Protein-Therapien hat sich bisher noch keine Therapie als alltagstauglich und bezahlbar für ein öffentliches Gesundheitswesen erwiesen.



**Abbildung 5:** DEB. A/B Blasenbildung und Nageldystrophie bzw Verlust; C Blasen, Krusten, Milien. D/E Initiale Pseudosynechien und Langfingerkontrakturen bis zu nahezu kompletter Mutilation. F Blasen in Ösophagus mit Striktur im Röntgen-Breischluck

Große Hoffnungen liegen momentan auf neuen Methoden der Genkorrektur und Therapien zur Kontrolle der Inflammation und Fibrose, mit der viele Komplikationen gelindert werden könnten<sup>15</sup>.

Als eine seltene, komplexe und aufwendige Erkrankung bedarf die Therapie der EB spezialisierter Zentren, wo verschiedene Disziplinen aus medizinischen, pflegerischen, chirurgischen, physio-ergotherapeutischen und psycho-sozialen Bereichen zusammenarbeiten und Informationen zu neuartigen Therapien und Zugang zu klinischen Studien vermittelt werden können.

In der Schweiz haben sich solche Zentren in Basel, Bern und Zürich entwickelt. Während der Fokus in Zürich vorwiegend auf der Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern sowie Palliativsituationen im Kindesalter liegt, liegt der Schwerpunkt in Bern auf Behandlung älterer Kinder, Jugendlicher und jugendlicher Erwachsener. In Basel werden vor allem erwachsene Patienten gesehen.

## Fazit

Die Epidermolysis bullosa ist eine Gruppe von Erkrankungen, die durch Hautfragilität gekennzeichnet ist. Die Unterscheidung der verschiedenen Formen und Unterformen ist durch die Entdeckung mehrerer neuer Formen zunehmend komplex geworden. Trotz intensiver Forschungen in diesem Bereich, ist die Behandlung weiterhin vorwiegend symptomatisch. Für die Beratung, Begleitung und Therapie bedarf es spezialisierter Zentren.

## Referenzen

- 1) Fine JD. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol.* 2016;152(11):1231-1238.
- 2) Uitto J, Has C, Vahidnezhad H, Youssefian L, Bruckner-Tuderman L. Molecular pathology of the basement membrane zone in heritable blistering diseases: The paradigm of epidermolysis bullosa. *Matrix Biol.* 2017 Jan;57-58:76-85.
- 3) Has C, Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostics and new clinical phenotypes (Review). *Experimental Dermatology.* Epub: 20 April 2018 <https://doi.org/10.1111/exd.13668>.
- 4) Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:1103-1126.
- 5) Rao R, Mellerio J, Bhogal BS, Groves R. Immunofluorescence antigen mapping for hereditary epidermolysis bullosa. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012 Nov-Dec;78(6):692-7.
- 6) Intong LR, Murrell DF. How to take skin biopsies for epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin.* 2010 Apr;28(2):197-200.
- 7) Sprecher E. Epidermolysis bullosa simplex. *Dermatol Clin.* 2010 Jan;28(1):23-32. doi: 10.1016/j.det.2009.10.003. Review.
- 8) Yuen WY, Duipmans JC, Molenbuur B, Herpertz I, Mandema JM, Jonkman MF. Long-term follow-up of patients with Herlitz-type junctional epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2012 Aug;167(2):374-82.
- 9) Bruckner-Tuderman L. Dystrophic epidermolysis bullosa: pathogenesis and clinical features. *Dermatol Clin.* 2010;28(1):107-114.
- 10) Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Li KP, Suchindran C. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986-2006. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Feb;60(2):203-11.
- 11) Kim M, Li M, Intong-Wheeler LRA, Tran K, Marucci D, Murrell DF. Epidemiology and Outcome of Squamous Cell Carcinoma in Epidermolysis Bullosa in Australia and New Zealand. *Acta Derm Venereol.* 2018 Jan 12;98(1):70-76.
- 12) Mellerio JE, Robertson SJ, Bernardis C, Diem A, Fine JD, George R, Goldberg D, Halmos GB, Harries M, Jonkman MF, Lucky A, Martinez AE, Maubec E, Morris S, Murrell DF, Palisson F, Pillay EI, Robson A, Salas-Alanis JC, McGrath JA. Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa: best clinical practice guidelines. *Br J Dermatol.* 2016 Jan;174(1):56-67.
- 13) Wright. Oral manifestations in the Epidermolysis Bullosa Spectrum. *Dermatol Clin.* 2010;28(1): 159-164.
- 14) Ott H, Eich C, Schriek K, Ludwikowski B. Epidermolysis bullosa hereditaria bei Schulkindern und Adoleszenten. *Hautarzt* 2016 · 67:279-286.
- 15) Uitto J, Bruckner-Tuderman L, McGrath JA, Riedl R, Robinson C. EB2017-Progress in Epidermolysis Bullosa Research toward Treatment and Cure. *J Invest Dermatol.* 2018 May;138(5):1010-1016.

## Korrespondenzadresse

[agnes.schwieger@kispi.uzh.ch](mailto:agnes.schwieger@kispi.uzh.ch)