

Epidermolisi bollosa simplex, grandi flash

Andrea Diociaiuti

Resp. U.O.S. Malattie Croniche Congenite e Genodermatosi
U.O. Dermatologia - Resp. May El Hachem

XIX Convegno Nazionale

Dermatologia per il Pediatra

“Pelle Madre”

24 - 25 Maggio 2019

Palazzo dei Congressi di Riccione



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

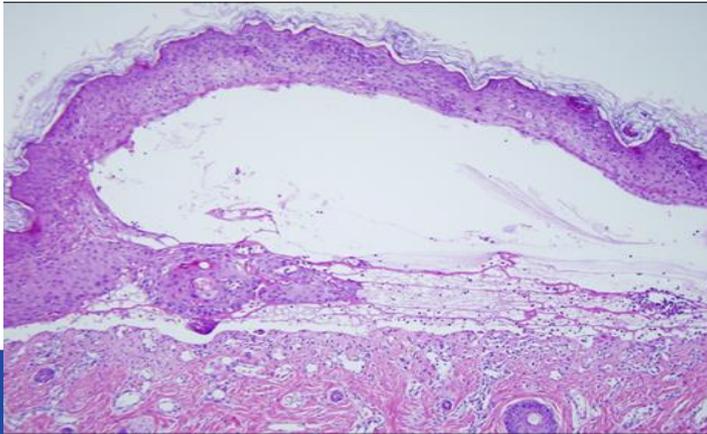
Malattie bollose del neonato

- Cheratinizzazione alla 22-24[°] settimana gestazionale e termina nelle prime settimane di vita
- Possibili:
 - Infezioni cutanee
 - Anticorpi materni con attività autoimmunitaria
 - Genodermatosi



Vescico-bolla

- È una lesione primitiva
- Evolve nell'erosione prima e poi a crosta
- Provoca la massima compromissione delle funzioni della cute



Funzioni della cute

Comporta perdita di gran parte delle funzioni della cute:

- ✓ Controllo della perdita di liquidi trans-epidermici (TEWL)
- ✓ Termoregolazione
- ✓ Difesa antimicrobica
- ✓ Protezione dagli agenti tossici ambientali
- ✓ Protezione dal trauma
- ✓ Sensazione tattile (sviluppo neurologico)



Approccio alla lesione bollosa

- Il tipo di bolla
- L'evoluzione
- La distribuzione
 - Legata a fattori esterni?



Distribuzione sulle zone di frizione

- Ginocchia e gomiti
- Dorso dei piedi e talloni
- Mani
- Regione del pannolino
- Occipite e orecchie
- Posizionamento di adesivi (saturimetro, ECG)



Ustioni

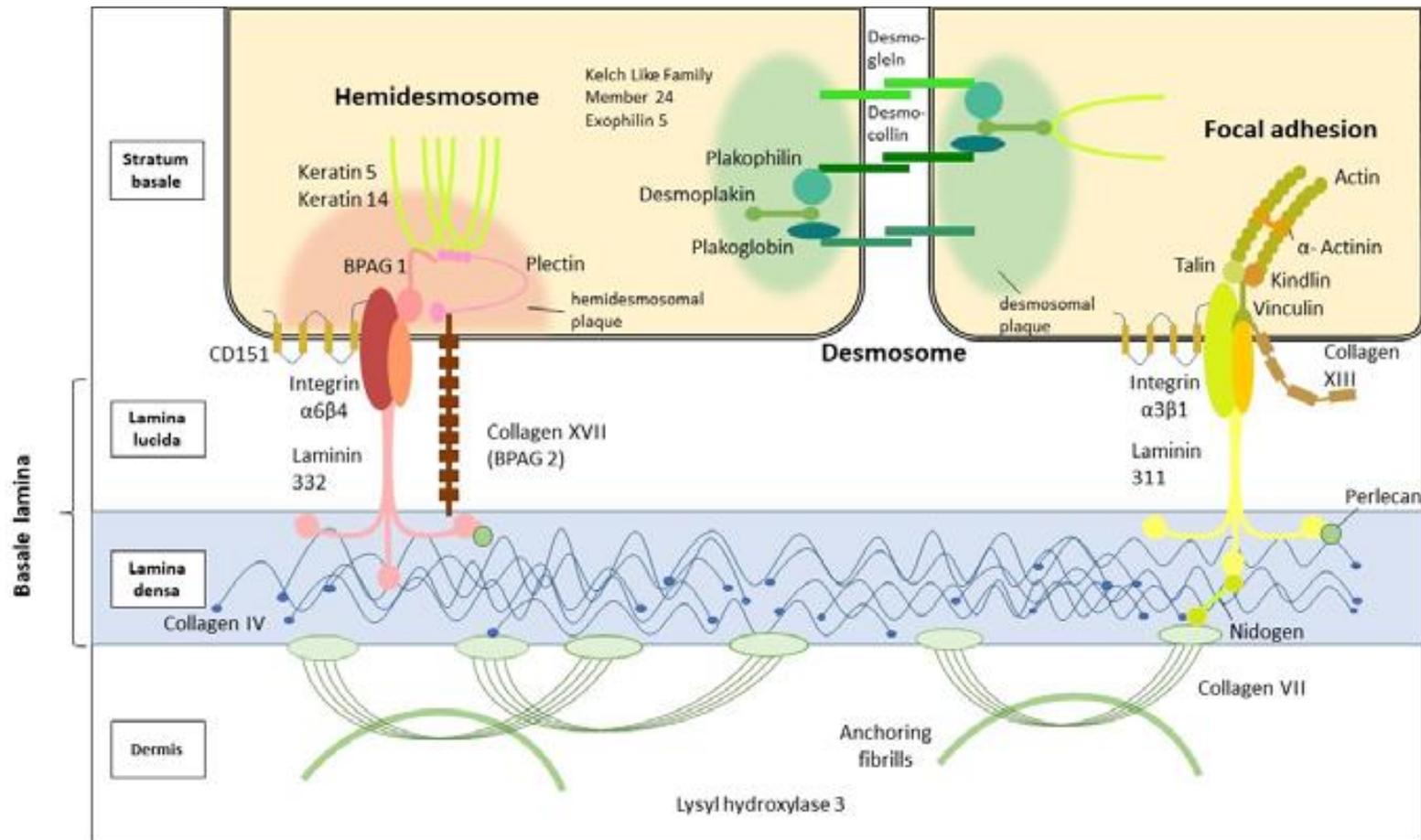
Risparmio delle pieghe flessorie



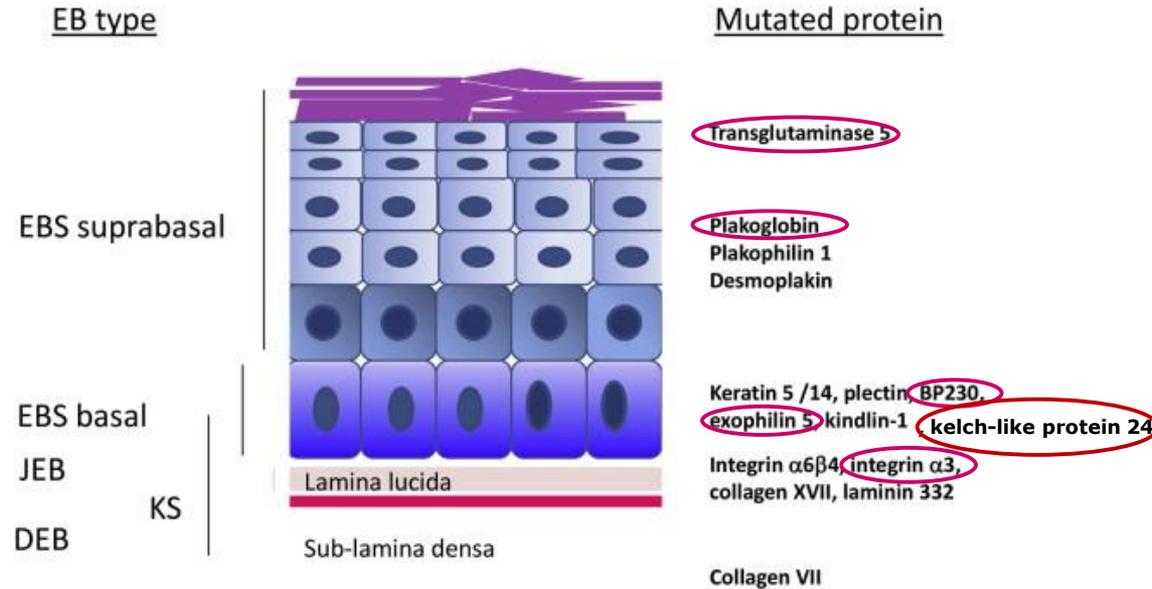
Epidermolisi bollose ereditarie (EB)

- Gruppo malattie genetiche caratterizzato da fragilità della cute delle mucose
- La conseguenza di questa fragilità è la formazione di bolle nelle zone sottoposte anche a minimo traumatismo
- Causata da difetti di adesione epiteliale
- Trasmissione autosomica dominante o recessiva, causate da mutazioni in 19 geni
- Prevalenza stimata: 1:100,000 in Italia, 1:130,000 negli USA





19 geni codificanti per 16 differenti proteine sono responsabili dei differenti tipi di EB



EB Giunzionale, generalizzata grave (*Herlitz*)

- ✓ Vaste aree cutanee erose
- ✓ Formazione di tessuto infiammatorio sanguinante
- ✓ Bolle al cavo orale con dolore e difficoltà ad alimentarsi
- ✓ Rischio di squilibrio idroelettrolitico, sepsi
- ✓ Possibile coinvolgimento delle respiratorie



EB distrofica generalizzata, grave (*Hallopeau-Siemens*)

- ✓ Gravissima fragilità degli epiteli fin dalla nascita e progressiva riduzione della gravità clinica
- ✓ Bolle emorragiche e aree disepitelizzate
- ✓ Esiti cicatriziali: milia, melanosi, distrofie ungueali, fusione delle dita, anchilosi, microstomia, stenosi esofagea, etc....
- ✓ Ridotta QoL e attesa di vita
- ✓ Sviluppo di carcinomi spinocellulari (50% a 30 aa)



EB Semplice (EBS)

- ✓ La forma più frequente (7,87/milione nati vivi)
- ✓ autosomico dominante
- ✓ Esordio nell'infanzia
- ✓ Bolle chiare (raramente emorragiche)
- ✓ Peggiora con la temperatura
- ✓ Sintomi sistemici assenti tranne rare eccezioni
- ✓ Guarigione senza cicatrice: prognosi ottima



Table III. Epidermolysis bullosa simplex clinical subtypes

EBS	Major types	EBS subtypes	Targeted protein(s)	
Suprabasal		Acral peeling skin syndrome (APSS)*	Transglutaminase 5	
		EBS superficialis (EBSS)*	Unknown [†]	
		Acantholytic EBS (EBS-acanth)*	Desmoplakin, plakoglobin	
		Skin fragility syndromes*		
		-Desmoplakin deficiency (EBS-desmoplakin; skin fragility-woolly hair syndrome)*	Desmoplakin	
		-Plakoglobin deficiency (EBS-plakoglobin; skin fragility-plakoglobin deficiency)*	Plakoglobin	
		-Plakophilin deficiency (EBS-plakophilin; skin fragility-ectodermal dysplasia syndrome)*	Plakophilin 1	
		Basal	EBS, localized (EBS-loc)	K5; K14
		EBS, generalized severe (EBS-gen sev)	K5; K14	
		EBS, generalized intermediate (EBS-gen intermed)	K5; K14	
	EBS with mottled pigmentation (EBS-MP)*	K5		
	EBS, migratory circinate (EBS-migr)*	K5		
	EBS, autosomal recessive K14 (EBS-AR K14)*	K14		
	EBS with muscular dystrophy (EBS-MD)	Plectin		
	EBS with pyloric atresia (EBS-PA)*	Plectin; $\alpha 6\beta 4$ integrin		
	EBS-Ogna (EBS-Og)*	Plectin		
	EBS, autosomal recessive—BP230 deficiency (EBS-AR BP230)*	Bullous pemphigoid antigen-1 (BP230)		
	EBS, autosomal recessive—exophilin 5 deficiency (EBS-AR exophilin 5)*	Exophilin 5		

EBS, Epidermolysis bullosa simplex.

*Rare variants.

[†]No mutations detected in genes encoding for transglutaminase 5 and collagen type VII in the original patient who was characterized (JA McGrath, unpublished data, 2013).



Table IX. Proposed names for epidermolysis bullosa subtypes previously associated with eponyms

Old name with associated eponym	New name
EBS, Weber-Cockayne	EBS, localized
EBS, Dowling-Meara	EBS, generalized severe
EBS, Koebner	EBS, generalized intermediate
JEB, Herlitz	JEB, generalized severe
JEB, non-Herlitz	JEB, generalized intermediate
DDEB, Cockayne-Touraine and Pasini	DDEB, generalized
RDEB, Hallopeau-Siemens	RDEB, generalized severe
RDEB, non-Hallopeau-Siemens	RDEB, generalized intermediate
Bart syndrome	EB with congenital absence of skin

DDEB, Dominant dystrophic epidermolysis bullosa; EB, epidermolysis bullosa; EBS, epidermolysis bullosa simplex; JEB, junctional epidermolysis bullosa; RDEB, recessive dystrophic epidermolysis bullosa.



EBS, generalizzata severa (*Dowling-Meara*)

- ✓ Autosomico dominante (50% mutazione de novo)
- ✓ Prognosi generalmente buona
- ✓ **EM: clivaggio nei cheratinociti basali; tonofilamenti aggregati e ammassati**
- ✓ Diagnosi molecolare: *KRT5, KRT14*



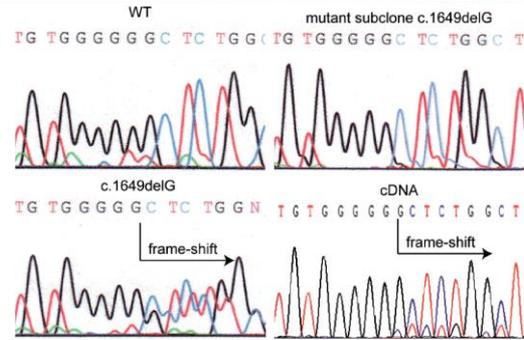
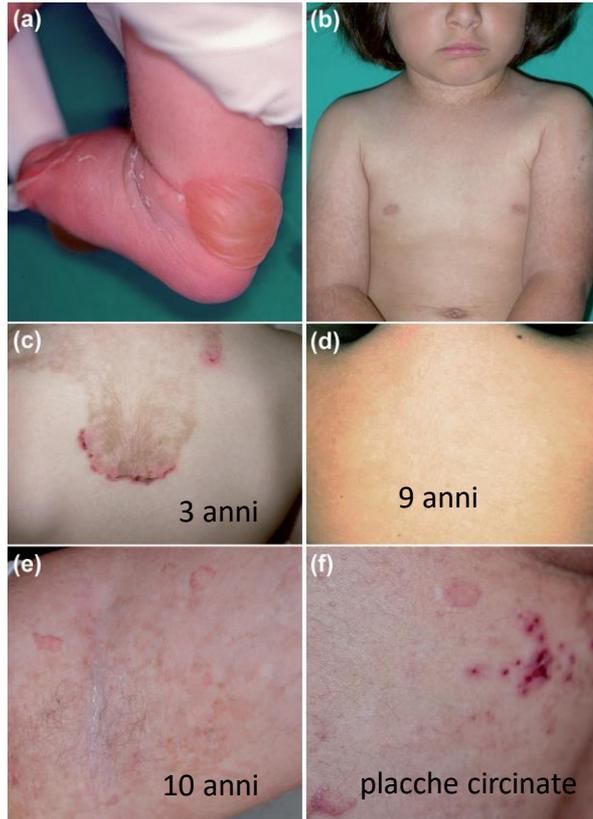
Estesa compromissione cutanea con compromissione possibile delle mucose

lesioni “Rosette-like”

Ipercheratosi palmoplantare Onicodistrofia



EBS-Mottled pigmentation

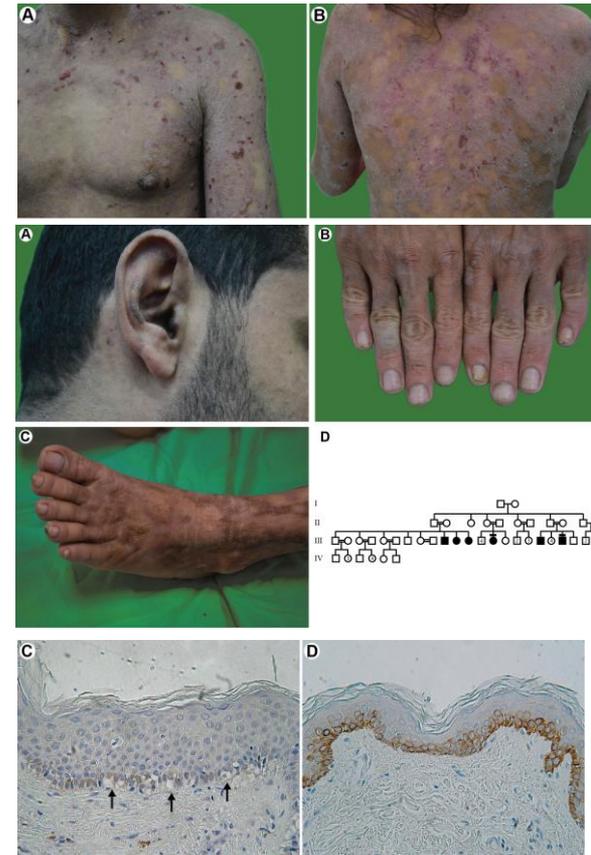


**mutazione in KRT5
c.1649delG**

- Eritema migrante circinato
- Pigmentazione screziata (mottled)

Famiglia affetta da EBS recessiva

- ✓ Malattia bollosa generalizzata in membri di una famiglia palestinese consanguinea
- ✓ Storia familiare suggestiva per malattia autosomica recessiva
- ✓ Infanzia: ipercheratosi, iperpigmentazione, onicodistrofia e cheratoderma palmoplantare
- ✓ Mutazione non-senso in omozigosi: c.915G>A (p.Trp305*) in KTR14



K14 staining



Table III. Epidermolysis bullosa simplex clinical subtypes

EBS	Major types	EBS subtypes	Targeted protein(s)		
Suprabasal	Acral peeling skin syndrome (APSS)* EBS superficialis (EBSS)* Acantholytic EBS (EBS-acanth)* Skin fragility syndromes*	-Desmoplakin deficiency (EBS-desmoplakin; skin fragility-woolly hair syndrome)*	Transglutaminase 5 Unknown [†]		
		-Plakoglobin deficiency (EBS-plakoglobin; skin fragility-plakoglobin deficiency)*	Desmoplakin, plakoglobin		
		-Plakophilin deficiency (EBS-plakophilin; skin fragility-ectodermal dysplasia syndrome)*	Desmoplakin		
			Plakoglobin		
			Plakophilin 1		
		Basal	EBS, localized (EBS-loc) EBS, generalized severe (EBS-gen sev) EBS, generalized intermediate (EBS-gen intermed) EBS with mottled pigmentation (EBS-MP)* EBS, migratory circinate (EBS-migr)* EBS, autosomal recessive K14 (EBS-AR K14)* EBS with muscular dystrophy (EBS-MD) EBS with pyloric atresia (EBS-PA)* EBS-Ogna (EBS-Og)* EBS, autosomal recessive—BP230 deficiency (EBS-AR BP230)* EBS, autosomal recessive—exophilin 5 deficiency (EBS-AR exophilin 5)*		K5; K14
					K5; K14
					K5; K14
					K5
					K5
	K14				
	Plectin				
	Plectin; $\alpha 6\beta 4$ integrin				
	Plectin				
	Bullous pemphigoid antigen-1 (BP230) Exophilin 5				

EBS, Epidermolysis bullosa simplex.

*Rare variants.

[†]No mutations detected in genes encoding for transglutaminase 5 and collagen type VII in the original patient who was characterized (JA McGrath, unpublished data, 2013).



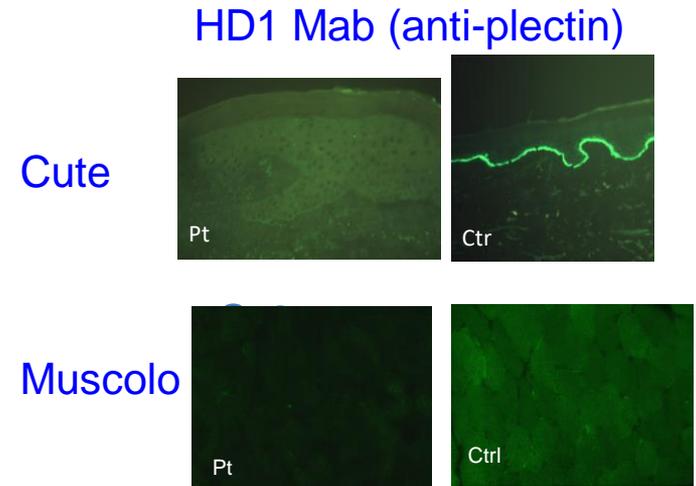
PLECTINA

- **proteina** di cross-link del citoscheletro; interagisce con le maggiori proteine del citoscheletro:
 - actina
 - **microtubuli**
 - **filamenti intermedi**



EBS-MD

- ✓ EBS riferita al nostro ospedale
- ✓ A 45 gg stridore, scialorrea e difficoltà alla deglutizione e scarso accrescimento
- ✓ Sospetto di deficit di Plectina
- ✓ Conferma con IF su cute e muscolo (MD)
- ✓ Diagnosi molecolare: eterzigosi composta p.Gln3486X and p.Gln2228X in *PLEC1* gene a trasmissione AR



Giorgia: EBS-MD

- ✓ A 6 mesi intervento “Nissen” e posizionamento PEG, con parziale miglioramento
- ✓ Inalazione, polmoniti frequenti e sepsi
- ✓ Deambulazione tardiva (23 mesi)
- ✓ Dilatazioni esofagee per stenosi
- ✓ A 9 anni: scoliosi severa recentemente operata



Table III. Epidermolysis bullosa simplex clinical subtypes

EBS	Major types	EBS subtypes	Targeted protein(s)
	Suprabasal	Acral peeling skin syndrome (APSS)* EBS superficialis (EBSS)* Acantholytic EBS (EBS-acanth)* Skin fragility syndromes* -Desmoplakin deficiency (EBS-desmoplakin; skin fragility-woolly hair syndrome)* -Plakoglobin deficiency (EBS-plakoglobin; skin fragility-plakoglobin deficiency)* -Plakophilin deficiency (EBS-plakophilin; skin fragility-ectodermal dysplasia syndrome)*	Transglutaminase 5 Unknown [†] Desmoplakin, plakoglobin Desmoplakin Plakoglobin Plakophilin 1
	Basal	EBS, localized (EBS-loc) EBS, generalized severe (EBS-gen sev) EBS, generalized intermediate (EBS-gen intermed) EBS with mottled pigmentation (EBS-MP)* EBS, migratory circinate (EBS-migr)* EBS, autosomal recessive K14 (EBS-AR K14)* EBS with muscular dystrophy (EBS-MD) EBS with pyloric atresia (EBS-PA)* EBS-Ogna (EBS-Og)* EBS, autosomal recessive—BP230 deficiency (EBS-AR BP230)* EBS, autosomal recessive—exophilin 5 deficiency (EBS-AR exophilin 5)*	K5; K14 K5; K14 K5; K14 K5 K5 K14 Plectin Plectin; $\alpha 6\beta 4$ integrin Plectin Bullous pemphigoid antigen-1 (BP230) Exophilin 5

EBS due to mutation in KLHL24

EBS, Epidermolysis bullosa simplex.

*Rare variants.

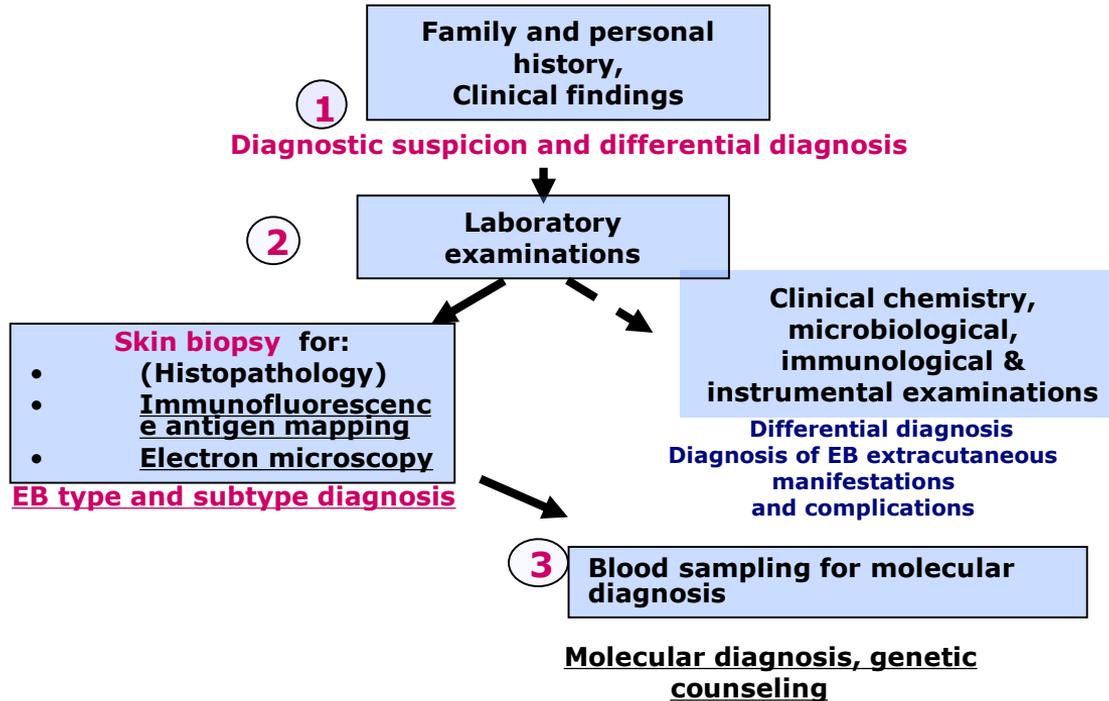
[†]No mutations detected in genes encoding for transglutaminase 5 and collagen type VII in the original patient who was characterized (JA McGrath, unpublished data, 2013).

EBS dovuta a KLHL24 (nuovo tipo)

- Difetto congenito degli arti inferiori, che guarito rapidamente ha lasciato cicatrici ipopigmentate atrofiche, stellate e lineari
- La fragilità cutanea migliora nelle prime settimane di vita ma persiste
- Riportato lo sviluppo di cardiomiopatia
- Monitoraggio della NT-ProBNP



Diagnosi



Topical Diacerein Cream for Epidermolysis Bullosa Simplex: A Review

By STL Volume 24 Number 3 - May 12, 2019

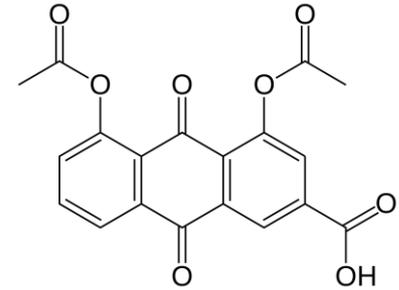
396

¹Department of Dermatology, McGovern Medical School, The University of Texas Health Sciences Center, Houston, TX, USA

²Texas A&M University College of Medicine, Dallas, TX, USA

³Center for Clinical Studies, Houston, TX, USA

- EBS- gen sev (mutazione KTR14) è caratterizzata da attivazione dell'IL-1 β , una citochina proinfiammatoria che promuove la proliferazione dei cheratinociti
- Diacereina profarmaco che riduce l'espressione di K14 e inibisce l'enzima di conversione di IL-1
- In clinical trials, la diacereina topica 1% si è dimostrata efficace e sicura in EBS.
- Recentemente FDA ha conferito la Rare Pediatric Disease designation e la Fast Track Development designation



Conclusioni

- ✓ L'aspetto clinico può essere suggestivo di EB e del sottotipo di EBS
- ✓ Trasmissione dominante
- ✓ IF è l'esame diagnostico
- ✓ Il test molecolare consente una consulenza genetica appropriata, la diagnosi prenatale e la diagnosi di forme rare associate a malattia extracutanea (Plectina e KLHL24)

