

补充材料

附录 S1。经典大疱性表皮松解症的临床表现和遗传方式

经典 EB 的主要临床特征和遗传方式总结如下。有关详细说明，请参阅 Fine 等人 2014 年的原始文章。¹

单纯型 EB

常见 EBS 亚型

常见的 EBS 亚型包括：局限性（以前称为 Weber-Cockayne），中度（以前称为中度泛发性 EBS，EBS Köbner）和严重（以前称为严重泛发性 EBS，EBS Dowling-Meara）EBS。

主要皮肤表现

- 严重和中度 EBS 的皮肤起疱始于出生，局限性 EBS 始于出生时或婴儿早期。表皮内浅层起疱，导致糜烂和结痂，并且会因热，潮湿和出汗而加剧。到青春期后起疱的趋势减弱，可能会局限于手和脚。水疱愈合时可能会伴有色素沉着。
- 在严重的 EBS 中，出生时皮肤脆弱性非常突出，常见手脚先天性溃疡区及甲受累（图 1a）。在新生儿期，轻微的碰擦会引起大水疱，也有可能自发产生水疱。这种状况可能在周岁前威胁生命。该亚型的特征是疱疹状（弧形）水疱，皮损处结痂坏死（通常伴有炎性斑块或发生于炎症斑块后）（图 1b），以及通过透射电子显微镜检查可见角蛋白中间丝的凝聚。
- 中度 EBS 全身各处都可能有水疱（泛发），但不太严重。
- 局限性 EBS 的水疱局限于手脚（图 1c）。
- 所有三种常见的 EBS 亚型都伴有足底角化病。它会逐渐加重，疼痛，可能会降低活动能力并可能严重损害生活质量（图 1d）。严重 EBS 中常见融合性掌跖角化病（手掌和脚底连续大面积皮肤增厚）。
- 出生后前几周可能有粟丘疹。
- 常见 EB 痣（表 S2 和图 S2a）。

口腔粘膜

- 严重的 EBS 新生儿常累及口腔粘膜。

甲和毛发

- 甲可能厚而营养不良（图 1e）。
- 毛发不受影响。

皮外受累

- 某些导致严重 EBS 的特定致病突变与新生儿并发症及感染，营养不良和呼吸衰竭引起死亡相关²。尚不清楚婴儿如此易感的原因。
- 严重 EBS 在婴儿期可能发生胃食管反流，通常需要积极的药物治疗。
- 严重 EBS 婴儿常见发育迟缓。
- 没有皮外器官的明显累及。

遗传学

- 常染色体显性遗传。
- 单等位基因错义，无义，移码或剪接位点的致病变异，或 KRT5 或 KRT14 的框内缺失（www.interfil.org/）³。
- 新发突变率高（约 30%）。
- 有半显性遗传和致病突变可变外显率的报道^{4,5}。
- 有在 KRT5 和 KRT14 双基因都发生了致病变异的报道⁶⁻⁸。

基因型与表型的相关性

- 角蛋白 5 或 14 基因中位于螺旋起始和终止区域外的致病突变导致局限性 EBS，而位于螺旋起始或终止基序中的致病突变导致严重的 EBS（www.interfil.org/）^{3,9}。
- 影响角蛋白 14 密码子 125 的致病变异（p.R125C，p.R125L 或 p.R125H）是常见的“热点突变”，并与严重的 EBS 有关⁹。
- 角蛋白 5 的氨基酸替换 p.E477K 与非常严重的病程相关，在新生儿期甚至可能致死^{10,11}。角蛋白 14 中的某些致病突变，如 p.M119T 和 c.1246del 也被发现与非常严重的临床病程相关¹²。

罕见的 EBS 亚型

伴斑点状色沉 EBS (EBS, with mottled pigmentation)

主要临床症状

- 出生就有皮肤起疱，全身泛发，中等严重程度。
- 逐渐进展的斑驳或网状色素沉着（图 1f）。
- 会逐渐出现手掌和脚掌的局灶性角化病，及营养不良、指甲增厚。

遗传学

- 常染色体显性遗传。
- KRT5 单等位基因致病突变 c.74C>T, p.P25L 通常会导致这种表型¹³，但已有关于 KRT5, KRT14 或 EXPH5 中其他突变的病例报道¹⁴⁻¹⁶。

迁移性环状红斑 EBS (EBS, migratory circinate erythema)

主要临床症状

- 从出生开始就有多处小疱，逐渐在红斑背景上形成典型的环状迁移模式。炎症后色素沉着逐渐进展，可能呈斑驳状。
- 指甲可能营养不良。

遗传学

- 常染色体显性遗传。
- KRT5 单等位基因 V2 区域的移码突变导致角蛋白 5 多肽延长，产生这种表型¹⁷。

伴心肌病的中度 EBS (EBS, intermediate with cardiomyopathy)

主要临床症状

- 出生时四肢广泛出现皮肤病变，愈合后有色素减退、色素沉着过多和皮肤萎缩，最初类似于烧伤样疤痕（图 1g）¹⁸。成年时皮肤起疱减少，但仍有脆弱性，轻微的机械损伤就会发生糜烂。
- 弥漫性或局灶性足底角化病。

- 甲增厚和甲弯曲（图 1g）。
- 据报道，一些成年患者出现弥漫性脱发¹⁹。
- 有青年期患扩张型心肌病的报道^{20,21}。早在 2 岁时就应开始实验室筛查（pro-BNP，肌酸激酶 CK，肌酸激酶同工酶 CKMB），并每年进行随访。如果发现数值异常，则应做心脏检查，心电图和心脏超声。

遗传学

- 常染色体显性遗传。
- KLHL24 的转录起始密码子中的单等位基因致病突变引起该疾病^{19,22,23}。
- 新发突变的比例高（50%）¹⁹。

角蛋白 14 或 5 的致病突变引起的中等或严重隐性遗传 EBS

主要临床症状

- 从出生开始皮肤起疱，在大多数情况下泛发且严重。随着年龄的增长，皮肤脆弱性不会改善。伤口愈合后有炎症后色素沉着。
- 缺乏角蛋白 5 会导致广泛的水疱，糜烂和夭折^{24,25}。

遗传学

- 常染色体隐性遗传。
- KRT14 双等位基因无义，错义或移码致病突变^{26,27}。
- KRT5 双等位基因功能丧失或错义致病突变^{24,25}。

有 BP230 缺陷的局限性或中度 EBS

主要临床症状

- 出生时或儿童期皮肤水疱，主要局限于肢端。
- 掌跖角化病。
- 甲营养不良。

遗传学

- 常染色体隐性遗传。
- DST 的双等位基因功能丧失致病突变导致 BP230 缺失并导致此亚型²⁸。

有外泌素 5 缺陷的局限性或中度 EBS

主要临床症状

- 从出生或婴儿期开始全身性皮肤水疱，水疱可能会随着年龄的增长而消失，而结痂和疤痕反映出皮肤仍有脆弱性。
- 可能出现轻度斑驳的色素变化¹⁶。

遗传学

- 常染色体隐性遗传
- EXPH5 的双等位基因功能丧失致病突变导致外泌素 5 缺失并导致此亚型²⁹。

有 PLEC 致病突变的中度 EBS

主要临床症状

- 从出生开始皮肤起疱，主要在肢端，但可能全身泛发。常染色体显性亚型的特征是病程较轻，主要是肢端糜烂和皮损后的紫色和色素减退斑³⁰。仅有三例常染色体隐性遗传亚型的病例，严重程度中等^{31,32}。
- 掌跖角化病。
- 营养不良性甲增厚，有时甲弯曲。
- 无肌营养不良症状。

遗传学

- 常染色体显性或隐性遗传。
- PLEC 单等位基因致病突变 c.5998C>T, p.R2000W 产生常染色体显性遗传的亚型，以前称为 EBS Ogn³⁰。【注：Ogn 是首次报道这种类型的挪威地名】
- PLEC1a 同种型（在皮肤中表达，肌肉中不表达）的 1a 外显子上的双等位基因致病突变，特别是 c.46C>T, p.R16*，产生常染色体隐性遗传的亚型³¹。

伴肌营养不良的中度 EBS

主要临床症状

- 出生时全身泛发水疱，严重程度中等。随年龄增大而减轻。
- 足底角化过度。
- 甲营养不良及脱落。
- 口腔、眼睛、尿道这些粘膜组织经常受累。
- 牙齿异常
- 开始发生肌营养不良的年龄变化很大，从婴儿期到成年都有³³。
- 可能伴随心肌病³⁴。
- 可能发生肉芽组织和上呼吸道狭窄及嘶哑^{30,31,35}。
- 肌营养不良经常在童年或成年早期影响寿命。
- 伴幽门闭锁的情况比较罕见³⁶。

遗传学

- 常染色体隐性遗传
- 编码网蛋白的 PLEC 基因双等位基因功能丧失致病突变引起这种表型。他们导致对网蛋白的免疫反应消失，在角化细胞的基极深处产生裂隙³⁷。

伴幽门闭锁的严重 EBS

主要临床症状

- 广泛分布的先天性全厚皮肤缺失。
- 幽门闭锁。
- 累及口腔粘膜。
- 贫血及生长停滞。
- 新生儿夭折。

遗传学

- 常染色体隐性遗传。

- PLEC 的双等位基因功能丧失致病突变产生这种表型³⁸。

CD151 缺陷导致的伴肾病局限性 EBS

主要临床症状

- 迄今为止关于这种亚型只有很少的文献报道^{39,40}。
- 从出生开始有水疱，主要在胫前区域，但也散布于身体其他部位，特别是易受伤的位置^{39,40}。
- 有一例患者报道过面部雀斑，皮肤异色症，皮肤萎缩，背部和手这些暴露于阳光的部位的肢皮早老症³⁹。
- 口腔粘膜糜烂。
- 甲营养不良。
- 早发性脱发。
- 鼻泪管狭窄。
- 食道粘连和狭窄。
- 表现为蛋白尿的肾病。报道的病例过少使我们无法提出坚实的筛查建议，但在明确诊断后或许应该每年查尿检、尿素和电解质。

遗传学

- 常染色体隐性遗传
- 编码 CD151 抗原的 CD151 基因的双等位基因功能丧失致病突变导致此 EBS 亚型^{39,40}。

交界型大疱性表皮松解症

常见 JEB 亚型

常见的 JEB 亚型是严重 JEB（以前称为严重泛发性 JEB，JEB-H）和中度 JEB（以前称为中度泛发性 JEB，JEB-nH）。

主要皮肤症状

两种主要 JEB 亚型都是在出生时或出生后不久开始起水疱。水疱容易破裂而形成糜烂，糜烂面积可能很大。出生时可能有皮肤溃疡，最常见于下肢、脚背和脚踝。水疱和溃疡愈合后可遗留萎缩性疤痕和色素沉着减退或色素沉着过多。

- 在严重 JEB 中，刚出生前几周水疱可能很少，并且往往发生在臀部，肘部及指甲周围。然而，即使最初的临床症状较轻，仍必须怀疑严重 JEB。从几周或几个月开始，伤口可能会迁延不愈，并有非常脆弱的肉芽床。通常会累及面部，耳朵和远端手指（请参阅下文）（图 2a）。常见长期的臀部大伤口。
- 全身都可能长水疱，但中度 JEB 程度较轻，通常没有发展成慢性肉芽组织的趋势（图 2b），但在慢性伤口中仍有可能（图 2c）。
- 中度 JEB 患者成年后可能患鳞状细胞癌⁴¹。
- 中度 JEB 患者可能有 EB 痣（图 S2b）。

粘膜

- 严重和中度 JEB 都可能累及粘膜。
- 严重 JEB 通常伴随喉粘膜受累，水疱，糜烂，肉芽组织和瘢痕形成，从而引起声音嘶哑，喘鸣和可能危及生命的气道阻塞⁴²。
- 在中度和严重 JEB 中累及眼部的角膜起疱和糜烂很常见。多次发生水疱后可能继发血管翳、瘢痕和睑球粘连⁴³。
- 两种亚型都可能累及泌尿生殖道，但最常见于伴有尿道狭窄疾病的老年中度 JEB 患者⁴⁴。

甲及毛发

- 在中度 JEB 中，甲常因甲板萎缩，增厚或起皱而缺失或营养不良（图 2d）。
- 严重 JEB 的特征是在生命的最初几个月中所有指甲丢失，形成脆弱的肉芽组织及指尖的软组织肿胀（图 2a）。
- 两种亚型的 JEB 均可伴随有疤痕或无疤痕的斑秃和弥漫性脱发（图 2e）。

皮肤外的症状

- 即使摄入了足够的营养，严重 JEB 的婴儿通常有严重的发育停滞。
- 贫血在严重 JEB 中很常见，在同样有广泛皮肤受累的中度 JEB 中少一些。⁴⁵
- 严重 JEB 通常会在 24 个月内由于发育停滞，呼吸道受累或败血症而导致死亡。⁴⁶⁻⁴⁸
- 所有 JEB 患者均发生牙釉质缺损（图 2f）。COL17A1，LAMA3 或 LAMB3 中的单等位基因致病突变可导致显性的牙釉质发育不全。⁴⁹⁻⁵²

遗传学

- 常染色体隐性遗传
- 在严重 JEB 中：LAMA3，LAMB3 或 LAMC2 中的双等位基因无义，移码或剪接位点致病突变。⁵³
- 导致严重 JEB 的最常见致病突变位于 LAMB3 基因中，并导致 p.R635*^{47,54,55} 提前终止密码子；此外，还有一些特定人群的常见 LAMB3 变异，如 c.3228+1G>A⁵⁶，c.1133-22G>A⁵⁷。
- 在中度 JEB 中：LAMA3，LAMB3 或 LAMC2 中的双等位基因错义，无义，移码或剪接位点致病突变；或 COL17A1 中的双等位基因错义，无义，移码或剪接位点致病突变。^{53,58}
- 在中度 JEB 中回复镶嵌比较常见，特别是那些有 COL17A1 突变的。⁵⁹⁻⁶²

基因型与表型的相关性

- LAMA3，LAMB3 或 LAMC2 中双等位基因功能丧失的致病突变会导致严重 JEB，而 XVII 型胶原蛋白的缺失会导致中度 JEB。
- 这些基因一个或两个等位基因上的非功能丧失性致病突变会导致中度或局限性 JEB。^{63,64}

其它 JEB 亚型

伴幽门闭锁的 JEB

主要临床症状

- 出生时头部，躯干和四肢的大面积皮肤全层脱落。
- 随后严重的皮肤脆弱性。
- 皮肤脱落会导致耳朵和鼻子等结构变形。严重的表型可表现为耳发育不全。
- 指甲营养不良和丢失。
- 幽门闭锁通常在出生后的几天内表现出来。
- 其他胃肠道部位可能有闭锁，例如十二指肠或肛门。
- 即使做过幽门闭锁手术也经常在出生后的前几周夭折。

- 轻度，不致命的类型皮肤和甲症状不严重，但常有生殖泌尿道受累。^{65,66}

遗传学

- TGA6 中的双等位基因功能丧失，剪接位点或错义致病突变导致严重而迅速的致死表型。^{53,65,67,68}
- ITGB4 中的双等位基因功能丧失或剪接位点致病突变，导致 $\beta 4$ 整合素缺失，导致严重而迅速的致死表型。^{53,66,69,70}
- ITGB4 中的双等位基因功能丧失，错义，剪接位点或框内缺失突变，导致 $\beta 4$ 整合素表达降低，导致轻度 JEB，并伴有幽门闭锁。^{66,69,71,72}
- ITGB4 中的双等位基因突变也可能导致无幽门闭锁的 JEB。^{65,66,72}

局限性 JEB

主要临床症状

- 局部的皮肤脆弱性和起疱，通常仅在肢端。
- 轻重不等的指甲营养不良和粘膜受累。
- 轻重不等的牙釉质缺陷。
- 头发正常。

遗传学

- 常染色体隐性遗传
- COL17A1, LAMA3, LAMB3, LAMC2, ITGB4, ITGA3 中的纯合或复合杂合致病突变。^{63,64,73-76}

反转性 JEB

主要临床症状

- 出生时在屈折部位开始有水疱。
- 萎缩性瘢痕。
- 牙釉质异常。
- 轻重不等的指甲损失。

遗传学

- 与层粘连蛋白 332 残余表达相关的致病突变。⁷⁷

迟发性 JEB

主要临床症状

- 儿童期皮肤脆弱性表现通常始于肢端。
- 随着年龄增长脆弱性增加。
- 伤口愈合伴随着皮肤萎缩和皮纹消失。
- 随着年龄的增长，疤痕会导致手指屈伸挛缩和张口减少。
- 牙釉质和指甲受累程度轻重不等。

遗传学

- 常染色体隐性遗传
- 该表型由 COL17A1 中的双等位基因致病突变引起，特别是错义突变 c.3908G>A, p.R1303Q。^{78,79}

JEB 喉-甲-皮肤 (LOC) 综合征

别名：Shabbir 综合征

主要临床症状

- 从出生开始皮肤脆弱，出现水疱，留下糜烂和肉芽组织（远比严重 JEB 多）（图 S3a）。
- 脸部和颈部多发。
- 甲床肉芽组织导致的甲营养不良和缺失（图 S3b）。
- 结膜和眼睑肉芽组织导致睑球粘连，瘢痕形成和视力障碍（图 S3a）。⁸⁰
- 喉部肉芽组织导致呼吸道阻塞，可能是致命的（图 S3a）。
- 重度贫血是主要特征之一，原因是伤口过度肉芽化而出血。

遗传学

- 常染色体隐性遗传。
- 主要发生在旁遮普穆斯林个体中，有奠基人效应，在 LAMA3 外显子 39 中具有纯合的单核苷酸插入突变，影响到 LAMA3A 异形体。⁸¹
- LAMA3A 和 LAMA3 的复合杂合突变导致相似的 JEB-LOC 表型。⁸⁰

伴间质性肺炎和肾病综合征的 JEB

别名：ILNEB，间质性肺炎，肾病综合征和大疱性表皮松解症

主要临床症状

- 婴儿的皮肤表现多变，可能有或没有皮肤脆弱。
- 可能有甲营养不良，头发稀疏。
- 间质性肺炎和肾病综合征是占主导地位的表型，可以在出生后不久被诊断出。
- 在婴儿期或儿童早期死亡是常态。

遗传学

- 大多数报道的病例是由 ITGA3 中的纯合功能丧失致病突变引起的。^{75, 82, 83}
- 报道过 ITGA3 错义突变引起的轻度患者存活至儿童晚期。^{84, 85}

营养不良型大疱性表皮松解症

常见 DEB 亚型

DEB 的主要亚型包括局限性 DDEB（以前包括甲型，胫前型和肢端型 DDEB），中度 DDEB（以前称为泛发 DDEB），中度 RDEB（以前称为中度泛发性 RDEB，非 Halopau-Siemens RDEB）和严重 RDEB（以前称为严重泛发性 RDEB，Hallopeau-Siemens RDEB）。

主要皮肤症状

- 在局限性 DDEB 中，皮肤脆弱性的发作通常从出生或儿童早期开始，并且局限于一些部位（图 3a）。可能主要分布在肢端，或只是指趾甲渐进性营养不良和缺失，主要是脚趾甲。有些人的胫骨前侧有水疱和疤痕；这种形式的症状可能要等到儿童或成年以后才出现。

- 中度 DDEB 和重度 RDEB 表现出更广泛的皮肤脆弱性，从出生或童年开始就出现疤痕和粟丘疹，偏爱手肘，膝盖，脚踝和背部的骨突出位置（图 3a）。尽管隐性的经常更严重，但表型有相当多的重叠，并且通常不可能根据临床表现来区分这些类型。中度 RDEB 患者可能有轻微的手指屈曲性挛缩或手指角质层的条纹图案以及近端手指的轻度并指。
- 重度 RDEB 患者的皮肤水疱全身泛发，并且在出生时就因轻微的皮肤摩擦而表现出明显的脆弱性（图 4a）。从婴儿期开始，水疱在骨突出处更明显，并引起广泛的疤痕，可导致大关节屈曲挛缩（图 4b）。进行性假性并指（手指融合），手指的弯曲挛缩和远端吸收会导致手和脚的茧套状畸形（图 4c）。反复起疱的部位常见慢性伤口（图 4b）。
- 先天性皮肤溃疡是重度 RDEB 新生儿的常见表现，但也可能出现在其它 DEB 亚型，JEB 或 EBS 中。它可能出现于单侧或双侧，最常见的是影响足背，脚踝以及小腿内侧。
- 恶性皮肤鳞状细胞癌（SCC）很常见，是重度 RDEB 患者死亡的常见原因。发病率从十几岁就开始增加，发生在反复受伤，伤口和疤痕区域（图 4d）⁴¹。中度 DDEB 和 RDEB 发生 SCC 的风险也有所增加，局限性 DDEB 略有增加，但都比重度 RDEB 少见，并在成年后期发生。
- 可能会发生 EB 痣（表 S2 和图 S2c）。

粘膜

- 各种亚型的 DEB 都可能累及口腔粘膜，包括水疱，糜烂和疤痕形成，重度 RDEB 更广泛更严重（图 4e）。
- 在严重的 RDEB 中，进行性疤痕形成会导致小口畸形和舌系带短缩，这可能导致牙齿过度拥挤和排列不正，并继发龋齿（图 4e）。
- 在严重和中等程度的 DEB 中，食道起疱和疤痕很常见。如果不加以治疗，进行性狭窄会严重限制经口营养摄入。⁸⁶
- 肛门边缘周围反复起疱和肛裂在所有类型的 DEB 中都很常见，尤其是较严重的 DEB 类型，并且可能加剧便秘。⁸⁶
- 严重和重度 DEB 常见结膜和角膜受累，导致角膜糜烂，疤痕，血管翳，睑球粘连和视力下降（图 4f）。⁴³
- 较严重的 DEB，特别是重度 RDEB 可能会发生尿道狭窄。⁴⁴

甲，发

- 局限性 DDEB 可能仅表现为甲（最常见的是脚趾甲）的缺失或营养不良（图 3b）。
- 在所有亚型的 DEB 中，甲营养不良和创伤引起的缺失都很常见。在严重的 RDEB 中，甲通常会在出生后几年内逐渐丢失。

- 严重 RDEB 患者中，随着年龄的增长，疤痕性脱发和结硬皮逐渐增多。

皮肤外受累

- 营养不良在严重 RDEB 中很常见，也可能出现在中度 DEB 中；它是由于诸如小口畸形，龅齿和食道狭窄等因素引起的摄入减少，以及由于慢性伤口，感染和炎症引起的新陈代谢需求增加所致。
- 由于肛裂和水疱引起的疼痛使 DEB 患者常有便秘，进食困难导致的富含纤维食物摄入不足会加剧便秘。⁸⁶
- 在严重 RDEB 中因缺铁和炎症引起的混合性贫血很常见。^{45,87}
- 骨量减少、骨质疏松症和椎骨骨折在严重 RDEB 中很常见，可能是由于活动能力下降、慢性炎症、维生素 D 和钙的缺乏以及青春期延迟。^{88,89}
- 在严重 RDEB 中，由于急性肾损伤、链球菌感染后肾小球肾炎、肾淀粉样或 IgA 肾病，可能出现肾损伤和衰竭。⁴⁴
- 严重 RDEB 很少有心肌病；如果发生的话，病因可能是多元的，包括微量元素缺乏、铁过载、药物和病毒原因。⁹⁰

遗传学

- DDEB: 常染色体显性遗传。COL7A1 的单等位基因错义、剪接位点或缺失突变。^{91,92}
- 中度 RDEB: 常染色体隐性遗传。双等位基因错义、无义、缺失、插入、小插入/缺失或剪接位点突变。^{91,92}
- 严重 RDEB: 常染色体隐性遗传。双等位基因无义、剪接位点、缺失、插入、小插入/缺失或错义突变。突变通常导致无效等位基因。^{91,92}
- 最常见的重复性 COL7A1 “热点”突变是 c.425A>G，位于 3 号外显子的供体剪接位点。其他经常遇到的或特定人群的 RDEB 突变是 c.6527dup, c.497dup, p.R2069C, c.682+1G>A, p.R578*, p.R2063W, p.R185*, p.R1933*, c.6269_6270delC, c.4233delT (databases.lovd.nl)。⁹³⁻⁹⁶
- 在 RDEB 中，有关于各种机制，包括 COL7A1 体细胞突变和基因内交叉，的回复突变现象的报告。⁹⁷⁻⁹⁹
- 在 RDEB 中，已经证明了有系 COL7A1 移码突变和体细胞剪接位点突变的前向非回复性嵌合现象（部分镶嵌细胞发生了致病突变）。¹⁰⁰
- 在一个 DDEB 患者的父母中发现了 COL7A1 的显性甘氨酸替代突变的体细胞的镶嵌现象。¹⁰¹

基因型与表型的相关性

- DDEB 最常见的原因是错义突变导致 COL7A1 的胶原三螺旋的铰链区附近出现甘氨酸替代。较少见的是，甘氨酸替代是隐性突变，只有在与第二个 COL7A1 突变共同出现（反式遗传）时才会产生 RDEB 疾病表型。^{91,92}
- 一个 COL7A1 等位基因上的功能缺失突变和第二个等位基因上的非功能缺失突变的复合杂合通常会导致中度 RDEB 表型。^{91,92}
- 纯合的或杂合的 COL7A1 截短突变通常会导致严重 RDEB。^{91,92}

罕见的 DEB 亚型

痒疹性 DDEB 和痒疹性 RDEB

主要临床症状

- 通常在儿童期和成年早期最初表现为局部或中度 DDEB 或 RDEB。
- 特征是强烈的瘙痒、剥脱性紫癜或线状丘疹和疤痕，特别是在小腿、大腿和手臂上，从青春期到成年可能逐渐加重（图 3c）。
- 常见甲萎缩和粟丘疹。
- 家族中常伴有非痒疹性 DEB。

遗传学

- 常染色体显性或隐性遗传。
- COL7A1 的单等位基因或双等位基因突变，与非痒疹性 DDEB 或 RDEB 中发现的突变相似，未发现痒疹性 DEB 的特定基因型-表型相关性。¹⁰²⁻¹⁰⁴

自改善性 DDEB 和自改善性 RDEB（曾用名：新生儿一过性大疱性表皮松解症）

主要临床症状

- 皮肤水疱在出生时或出生后不久出现，通常在四肢。
- 下肢可能有先天性皮肤缺损。
- 在水疱的部位会出现疤痕和粟丘疹。
- 皮肤脆弱会自动改善，并可能在出生后的一两年内完全正常，尽管指甲萎缩，特别是脚趾甲的萎缩，可能会持续终生。

遗传学

- 常染色体显性或常染色体隐性。
- COL7A1 的错义突变，特别是甘氨酸替代，是最常见的相关因素，但也有框内缺失、提前终止密码子和可变剪接突变的报告。¹⁰⁵⁻¹⁰⁷
- 免疫组化上有 VII 型胶原蛋白的表皮内滞留特征，透射电镜上在扩张的粗糙内质网中可见星状体。¹⁰⁸ 这些变化往往与表型的改善同步。

反转性 RDEB

主要临床症状

- 在新生儿期和儿童期，皮肤水疱通常是全身性的，严重程度中等。
- 从青春期到成年早期，会出现屈曲部位偏重，特别是在腋窝、腹股沟、肛周和臀沟处。女性可能有明显的外阴阴道和乳房下皮肤水疱（图S4a）。
- 口腔和食道有水疱和瘢痕的粘膜受累是其特征（图 S4b）。
- 外耳道受累可能导致狭窄或完全闭塞（图S4c）。
- 常见指甲受累。

遗传学

- 常染色体隐性遗传
- 通常由 COL7A1 的功能缺失突变与错义突变的复合杂合导致；特定的甘氨酸和精氨酸替代被认为是这种特定表型的致病因素。¹⁰⁹

局限性 RDEB

主要临床症状

- 通常在出生时或出生后不久表现出皮肤的脆弱性，但极少数人也可能成年后发病。
- 水疱的范围是有限的；可能主要影响手和脚，但有些人可能只限于胫前区域。
- 指甲萎缩和脱落很常见。
- 口腔和食管粘膜受累通常较轻或没有。

遗传学

- 常染色体隐性遗传
- 报道过 COL7A1 的错义突变，剪接位点和移码突变的复合杂合。^{91,92}

显性和隐性复合杂合 DEB

主要临床症状

- 严重的皮肤和粘膜脆弱，从出生就开始出现，与严重 RDEB 无法区分。
- 可能有 DDEB 的家族史。

遗传学

- COL7A1 甘氨酸替代的显性突变和第二等位基因的隐性突变的复合杂合。¹¹⁰⁻¹¹²

金德勒型 EB

皮肤表现

- 出生就开始有皮肤水疱，全身泛发，四肢偏多。随着年龄的增长，水疱逐渐减轻。
- 从儿童期开始在手背和颈部出现皮肤萎缩和皮肤异色症，并扩展到全身（图 5a）。
- 弥漫性掌跖角化病和皮纹消失（图5a）。
- 严重程度不等的光敏感性。
- 四肢、嘴唇或口腔的鳞状细胞癌，在年轻时发病，病程严重，并导致与疾病有关的过早死亡。^{113, 114}

粘膜

- 牙龈炎伴有牙齿脱落、牙龈增生，少数病例有食道狭窄和结肠炎（图5b）。¹¹⁵
- 泌尿生殖器狭窄。
- 角膜外翻，糜烂（图5c）。

甲、发

- 指甲萎缩。
- 头皮毛发无异常。

遗传学

- 常染色体隐性遗传

- FERMT1 的双等位基因致病突变（无义，移码，剪接，大面积缺失，调控区，错义），大多导致 kindlin-1 的缺失。¹¹⁵⁻¹¹⁷
- 一些 FERMT1 的致病突变出现较频繁，或具有群体特异性。^{118, 119}
- 有回复突变的报道，主要发生在核苷酸重复序列内有特定移码突变的患者中。^{120, 121}

基因型与表型的相关性

- kindlin-1 的缺失可导致不同的严重程度，这是由其他因素决定的。一个氨基酸的框内缺失，p.R100del 导致 kindlin-1 的残留表达和功能，导致轻微的金德勒 EB 表型。¹²²

参考文献

- 1 Fine J-D, Bruckner-Tuderman L, Eady RAJ, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. J Am Acad Dermatol 2014; **70**:1103 - 26.
- 2 Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Cause-specific risks of childhood death in inherited epidermolysis bullosa. J Pediatr 2008; **152**:276 - 80.
- 3 Szeverenyi I, Cassidy AJ, Chung CW, et al. The Human Intermediate Filament Database: comprehensive information on a gene family involved in many human diseases. Hum Mutat 2008; **29**:351 - 60.
- 4 Vahidnezhad H, Youssefian L, Saeidian AH, et al. KRT5 and KRT14 Mutations in Epidermolysis Bullosa Simplex with Phenotypic Heterogeneity, and Evidence of Semidominant Inheritance in a Multiplex Family. J Invest Dermatol 2016; **136**:1897 - 901.
- 5 Wertheim-Tysarowska K, Ołdak M, Giza A, et al. Novel sporadic and recurrent mutations in KRT5 and KRT14 genes in Polish epidermolysis bullosa simplex patients: further insights into epidemiology and genotype-phenotype correlation. J Appl Genet 2016; **57**:175 - 81.
- 6 Kim E, Harris A, Hyland V, Murrell DF. Digenic inheritance in epidermolysis bullosa simplex involving two novel mutations in KRT5 and KRT14. Br J Dermatol 2017; **177**:262 - 4.
- 7 Wertheim-Tysarowska K, Sota J, Kutkowska-Kazmierczak A, et al. Coexistence of KRT14 and KRT5 mutations in a Polish patient with epidermolysis bullosa simplex. Br J Dermatol 2014; **170**:468 - 9.

- 8 Padalon-Brauch G, Ben Amitai D, Vodo D, et al. Digenic inheritance in epidermolysis bullosa simplex. *J Invest Dermatol* 2012; **132**:2852 - 4.
- 9 Coulombe PA, Lee C-H. Defining keratin protein function in skin epithelia: epidermolysis bullosa simplex and its aftermath. *J Invest Dermatol* 2012; **132**:763 - 75.
- 10 Sathishkumar D, Orrin E, Terron-Kwiatkowski A, et al. The p.Glu477Lys Mutation in Keratin 5 Is Strongly Associated with Mortality in Generalized Severe Epidermolysis Bullosa Simplex. *J Invest Dermatol* 2016; **136**:719 - 21.
- 11 Lalor L, Titeux M, Palisson F, et al. Epidermolysis bullosa simplex-generalized severe type due to keratin 5 p.Glu477Lys mutation: Genotype-phenotype correlation and in silico modeling analysis. *Pediatr Dermatol* 2019; **36**:132 - 8.
- 12 Titeux M, Mazereeuw-Hautier J, Hadj-Rabia S, et al. Three severe cases of EBS Dowling-Meara caused by missense and frameshift mutations in the keratin 14 gene. *J Invest Dermatol* 2006; **126**:773 - 6.
- 13 Irvine AD, Rugg EL, Lane EB, et al. Molecular confirmation of the unique phenotype of epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. *Br J Dermatol* 2001; **144**:40 - 5.
- 14 Arin MJ, Grimberg G, Schumann H, et al. Identification of novel and known KRT5 and KRT14 mutations in 53 patients with epidermolysis bullosa simplex: correlation between genotype and phenotype. *Br J Dermatol* 2010; **162**:1365 - 9.
- 15 Harel A, Bergman R, Indelman M, Sprecher E. Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation resulting from a recurrent mutation in KRT14. *J Invest Dermatol* 2006; **126**:1654 - 7.
- 16 Turcan I, Pasmooij AMG, Van den Akker PC, et al. Association of Epidermolysis Bullosa Simplex With Mottled Pigmentation and EXPH5 Mutations. *JAMA Dermatol* 2016; **152**:1137 - 41.
- 17 Gu LH, Kim SC, Ichiki Y, et al. A usual frameshift and delayed termination codon mutation in keratin 5 causes a novel type of epidermolysis bullosa simplex with migratory circinate erythema. *J Invest Dermatol* 2003; **121**:482 - 5.
- 18 Alkhalifah A, Chiaverini C, Charlesworth A, et al. Burnlike scars: A sign suggestive of KLHL24-related epidermolysis bullosa simplex. *Pediatr Dermatol* 2018; **35**:e193 - 5.
- 19 He Y, Maier K, Leppert J, et al. Monoallelic Mutations in the Translation Initiation Codon of KLHL24 Cause Skin Fragility. *Am J Hum Genet* 2016; **99**:1395 - 404.

- 20 Yenamandra VK, van den Akker PC, Lemmink HH, et al. Cardiomyopathy in patients with epidermolysis bullosa simplex with mutations in KLHL24. *Br J Dermatol* 2018; **179**:1181 – 3.
- 21 Schwieger-Briel A, Fuentes I, Castiglia D, et al. Epidermolysis Bullosa Simplex with KLHL24 Mutations Is Associated with Dilated Cardiomyopathy. *J Invest Dermatol* 2019; **139**:244 – 9.
- 22 Lin Z, Li S, Feng C, et al. Stabilizing mutations of KLHL24 ubiquitin ligase cause loss of keratin 14 and human skin fragility. *Nat Genet* 2016; **48**:1508 – 16.
- 23 Lee JYW, Liu L, Hsu C-K, et al. Mutations in KLHL24 Add to the Molecular Heterogeneity of Epidermolysis Bullosa Simplex. *J Invest Dermatol* 2017; **137**:1378 – 80.
- 24 Vahidnezhad H, Youssefian L, Daneshpazhooh M, et al. Biallelic KRT5 mutations in autosomal recessive epidermolysis bullosa simplex, including a complete human keratin 5 ‘knock-out’ . *Matrix Biol* 2019; **83**:48 – 59.
- 25 Tryon RK, Tolar J, Preusser SM, et al. A homozygous frameshift variant in the KRT5 gene is compatible with life and results in severe recessive epidermolysis bullosa simplex. *JAAD Case Rep* 2019; **5**:576 – 9.
- 26 Jonkman MF, Heeres K, Pas HH, et al. Effects of keratin 14 ablation on the clinical and cellular phenotype in a kindred with recessive epidermolysis bullosa simplex. *J Invest Dermatol* 1996; **107**:764 – 9.
- 27 Hovnanian A, Pollack E, Hilal L, et al. A missense mutation in the rod domain of keratin 14 associated with recessive epidermolysis bullosa simplex. *Nat Genet* 1993; **3**:327 – 32.
- 28 Groves RW, Liu L, Dopping-Hepenstal PJ, et al. A homozygous nonsense mutation within the dystonin gene coding for the coiled-coil domain of the epithelial isoform of BPAG1 underlies a new subtype of autosomal recessive epidermolysis bullosa simplex. *J Invest Dermatol* 2010; **130**:1551 – 7.
- 29 McGrath JA, Stone KL, Begum R, et al. Germline Mutation in EXPH5 Implicates the Rab27B Effector Protein Slac2-b in Inherited Skin Fragility. *Am J Hum Genet* 2012; **91**:1115 – 21.
- 30 Koss-Harnes D, Hoyheim B, Anton-Lamprecht I, et al. A site-specific plectin mutation causes dominant epidermolysis bullosa simplex Onga: two identical de novo mutations. *J Invest Dermatol* 2002; **118**:87 – 93.
- 31 Gostynska KB, Nijenhuis M, Lemmink H, et al. Mutation in exon 1a of PLEC, leading to disruption of plectin isoform 1a, causes autosomal-recessive skin-only epidermolysis bullosa simplex. *Hum Mol Genet* 2015; **24**:3155 – 62.

- 32 Has C, Küsel J, Reimer A, et al. The Position of Targeted Next-generation Sequencing in Epidermolysis Bullosa Diagnosis. *Acta Derm Venereol* 2018; **98**:437 – 40.
- 33 Kyrova J, Kopeckova L, Buckova H, et al. Epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy. Review of the literature and a case report. *J Dermatol Case Rep* 2016; **10**:39 – 48.
- 34 Bolling MC, Pas HH, de Visser M, et al. PLEC1 mutations underlie adult-onset dilated cardiomyopathy in epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy. *J Invest Dermatol* 2010; **130**:1178 – 81.
- 35 Prodinger C, Klausegger A, Diem A, et al. Laryngo-onycho-cutaneous (-like) syndrome due to mutated Plectin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; **31**:e373 – 4.
- 36 Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, et al. Plectin deficiency leads to both muscular dystrophy and pyloric atresia in epidermolysis bullosa simplex. *Hum Mutat* 2010; **31**:E1687–98.
- 37 Smith FJ, Eady RA, Leigh IM, et al. Plectin deficiency results in muscular dystrophy with epidermolysis bullosa. *Nat Genet* 1996; **13**:450 – 7.
- 38 Pfendner E, Uitto J. Plectin gene mutations can cause epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *J Invest Dermatol* 2005; **124**:111 – 5.
- 39 Vahidnezhad H, Youssefian L, Saeidian AH, et al. Recessive mutation in tetraspanin CD151 causes Kindler syndrome-like epidermolysis bullosa with multi-systemic manifestations including nephropathy. *Matrix Biol* 2018; **66**:22 – 33.
- 40 Karamatic Crew V, Burton N, Kagan A, et al. CD151, the first member of the tetraspanin (TM4) superfamily detected on erythrocytes, is essential for the correct assembly of human basement membranes in kidney and skin. *Blood* 2004; **104**:2217 – 23.
- 41 Fine JD, Johnson LB, Weiner M, et al. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986–2006. *J Am Acad Dermatol* 2009; **60**:203 – 11.
- 42 Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Tracheolaryngeal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the national epidermolysis bullosa registry. *Laryngoscope* 2007; **117**:1652 – 60.
- 43 Fine JD, Johnson LB, Weiner M, et al. Eye involvement in inherited epidermolysis bullosa: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *Am J Ophthalmol* 2004; **138**:254 – 62.

- 44 Fine JD, Johnson LB, Weiner M, et al. Genitourinary complications of inherited epidermolysis bullosa: experience of the national epidermylosis bullosa registry and review of the literature. *J Urol* 2004; **172**:2040 – 4.
- 45 Hwang SJE, Daniel BS, Fergie B, et al. Prevalence of anemia in patients with epidermolysis bullosa registered in Australia. *Int J Womens Dermatol* 2015; **1**:37 – 40.
- 46 Yuen WY, Duipmans JC, Molenbuur B, et al. Long-term follow-up of patients with Herlitz-type junctional epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2012; **167**:374 – 82.
- 47 Hammersen J, Has C, Naumann-Bartsch N, et al. Genotype, Clinical Course, and Therapeutic Decision Making in 76 Infants with Severe Generalized Junctional Epidermolysis Bullosa. *J Invest Dermatol* 2016; **136**:2150 – 7.
- 48 Kho YC, Rhodes LM, Robertson SJ, et al. Epidemiology of epidermolysis bullosa in the antipodes: the Australasian Epidermolysis Bullosa Registry with a focus on Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 2010; **146**:635 – 40.
- 49 Poulter JA, El-Sayed W, Shore RC, et al. Whole-exome sequencing, without prior linkage, identifies a mutation in LAMB3 as a cause of dominant hypoplastic amelogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet* 2014; **22**:132 – 5.
- 50 Smith CEL, Poulter JA, Brookes SJ, et al. Phenotype and Variant Spectrum in the LAMB3 Form of Amelogenesis Imperfecta. *J Dent Res* 2019; **98**:698 – 704.
- 51 McGrath JA, Gatalica B, Li K, et al. Compound heterozygosity for a dominant glycine substitution and a recessive internal duplication mutation in the type XVII collagen gene results in junctional epidermolysis bullosa and abnormal dentition. *Am J Pathol* 1996; **148**:1787 – 96.
- 52 Yuen WY, Pasmooij AM, Stellingsma C, Jonkman MF. Enamel Defects in Carriers of a Novel LAMA3 Mutation Underlying Epidermolysis Bullosa. *Acta Derm Venereol* 2012; **92**:695 – 6.
- 53 Varki R, Sadowski S, Pfendner E, Uitto J. Epidermolysis bullosa. I. Molecular 遗传学 of the junctional and hemidesmosomal variants. *J Med Genet* 2006; **43**:641 – 52.
- 54 Yuen WY, Lemmink HH, van Dijk-Bos KK, et al. Herlitz junctional epidermolysis bullosa: diagnostic features, mutational profile, incidence and population carrier frequency in the Netherlands. *Br J Dermatol* 2011; **165**:1314 – 22.
- 55 Kivirikko S, McGrath JA, Pulkkinen L, et al. Mutational hotspots in the LAMB3 gene in the lethal (Herlitz) type of junctional epidermolysis bullosa. *Hum Mol Genet* 1996; **5**:231 – 7.

- 56 Fuentes I, Campos M, Repetto G, et al. Molecular epidemiology of junctional epidermolysis bullosa: discovery of novel and frequent LAMB3 mutations in Chilean patients with diagnostic significance. *Br J Dermatol* 2017; **176**:1090 – 2.
- 57 Mayer B, Silló P, Mazón M, et al. A unique LAMB3 splice-site mutation with founder effect from the Balkans causes lethal epidermolysis bullosa in several European countries. *Br J Dermatol* 2016; **175**:721 – 7.
- 58 Kiritsi D, Kern JS, Schumann H, et al. Molecular mechanisms of phenotypic variability in junctional epidermolysis bullosa. *J Med Genet* 2011; **48**:450 – 7.
- 59 Jonkman MF, Scheffer H, Stulp R, et al. Revertant mosaicism in epidermolysis bullosa caused by mitotic gene conversion. *Cell* 1997; **88**:543 – 51.
- 60 Pasmooij AM, Pas HH, Bolling MC, Jonkman MF. Revertant mosaicism in junctional epidermolysis bullosa due to multiple correcting second-site mutations in LAMB3. *J Clin Invest* 2007; **117**:1240 – 8.
- 61 Pasmooij AM, Nijenhuis M, Brander R, Jonkman MF. Natural gene therapy may occur in all patients with generalized non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa with COL17A1 mutations. *J Invest Dermatol* 2012; **132**:1374 – 83.
- 62 Darling TN, Yee C, Bauer JW, et al. Revertant mosaicism: partial correction of a germ-line mutation in COL17A1 by a frame-restoring mutation. *J Clin Invest* 1999; **103**:1371 – 7.
- 63 Hoffmann J, Casetti F, Reimer A, et al. A Silent COL17A1 Variant Alters Splicing and Causes Junctional Epidermolysis Bullosa. *Acta Derm Venereol* 2019; **99**:460 – 1.
- 64 Kiritsi D, Huilaja L, Franzke C-W, et al. Junctional epidermolysis bullosa with LAMB3 splice-site mutations. *Acta Derm Venereol* 2015; **95**:849 – 51.
- 65 Schumann H, Kiritsi D, Pigors M, et al. Phenotypic spectrum of epidermolysis bullosa associated with alpha6beta4 integrin mutations. *Br J Dermatol* 2013; **169**:115 – 24.
- 66 Dang N, Klingberg S, Rubin AI, et al. Differential expression of pyloric atresia in junctional epidermolysis bullosa with ITGB4 mutations suggests that pyloric atresia is due to factors other than the mutations and not predictive of a poor outcome: three novel mutations and a review of the literature. *Acta Derm Venereol* 2008; **88**:438 – 48.
- 67 Allegra M, Gagnoux-Palacios L, Gache Y, et al. Rapid decay of alpha6 integrin caused by a mis-sense mutation in the propeller domain results in severe junctional epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *J Invest Dermatol* 2003; **121**:1336 – 43.

- 68 Masunaga T, Ogawa J, Akiyama M, et al. Compound heterozygosity for novel splice site mutations of ITGA6 in lethal junctional epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *J Dermatol* 2017; **44**:160 – 6.
- 69 Pulkkinen L, Kim DU, Uitto J. Epidermolysis bullosa with pyloric atresia: novel mutations in the beta4 integrin gene (ITGB4). *Am J Pathol* 1998; **152**:157 – 66.
- 70 Ashton GH, Sorelli P, Mellerio JE, et al. Alpha 6 beta 4 integrin abnormalities in junctional epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *Br J Dermatol* 2001; **144**:408 – 14.
- 71 Mellerio JE, Pulkkinen L, McMillan JR, et al. Pyloric atresia-junctional epidermolysis bullosa syndrome: mutations in the integrin beta4 gene (ITGB4) in two unrelated patients with mild disease. *Br J Dermatol* 1998; **139**:862 – 71.
- 72 Inoue M, Tamai K, Shimizu H, et al. A homozygous missense mutation in the cytoplasmic tail of beta4 integrin, G931D, that disrupts hemidesmosome assembly and underlies Non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa without pyloric atresia? *J Invest Dermatol* 2000; **114**:1061 – 4.
- 73 Ruzzi L, Pas H, Posteraro P, et al. A homozygous nonsense mutation in type XVII collagen gene (COL17A1) uncovers an alternatively spliced mRNA accounting for an unusually mild form of non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2001; **116**:182 – 7.
- 74 Huber M, Floeth M, Borradori L, et al. Deletion of the cytoplasmic domain of BP180/collagen XVII causes a phenotype with predominant features of epidermolysis bullosa simplex. *J Invest Dermatol* 2002; **118**:185 – 92.
- 75 Has C, Spartà G, Kiritsi D, et al. Integrin $\alpha 3$ mutations with kidney, lung, and skin disease. *N Engl J Med* 2012; **366**:1508 – 14.
- 76 Condrat I, He Y, Cosgarea R, Has C. Junctional Epidermolysis Bullosa: Allelic Heterogeneity and Mutation Stratification for Precision Medicine. *Front Med* 2018; **5**:363.
- 77 Reimer A, Schwieger-Briel A, He Y, et al. Natural history and clinical outcome of junctional epidermolysis bullosa generalized intermediate due to a LAMA3 mutation. *Br J Dermatol* 2018; **178**:973 – 5.
- 78 Yuen WY, Pas HH, Sinke RJ, Jonkman MF. Junctional epidermolysis bullosa of late onset explained by mutations in COL17A1. *Br J Dermatol* 2011; **164**:1280 – 4.
- 79 Has C, Kiritsi D, Mellerio JE, et al. The missense mutation p.R1303Q in type XVII collagen underlies junctional epidermolysis bullosa resembling Kindler syndrome. *J Invest Dermatol* 2014; **134**:845 – 9.

- 80 Figueira EC, Crotty A, Challinor CJ, et al. Granulation tissue in the eyelid margin and conjunctiva in junctional epidermolysis bullosa with features of laryngo-onycho-cutaneous syndrome. *Clin Exp Ophthalmol* 2007; **35**:163 – 6.
- 81 McLean WH, Irvine AD, Hamill KJ, et al. An unusual N-terminal deletion of the laminin alpha3a isoform leads to the chronic granulation tissue disorder laryngo-onycho-cutaneous syndrome. *Hum Mol Genet* 2003; **12**:2395 – 409.
- 82 Yalcin EG, He Y, Orhan D, et al. Crucial role of posttranslational modifications of integrin $\alpha 3$ in interstitial lung disease and nephrotic syndrome. *Hum Mol Genet* 2015; **24**:3679 – 88.
- 83 Nicolaou N, Margadant C, Kevelam SH, et al. Gain of glycosylation in integrin alpha3 causes lung disease and nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2012; **122**:4375 – 87.
- 84 Colombo EA, Spaccini L, Volpi L, et al. Viable phenotype of ILNEB syndrome without nephrotic impairment in siblings heterozygous for unreported integrin alpha3 mutations. *Orphanet J Rare Dis* 2016; **11**:136.
- 85 Cohen-Barak E, Danial-Farran N, Khayat M, et al. A Nonjunctional, Nonsyndromic Case of Junctional Epidermolysis Bullosa With Renal and Respiratory Involvement. *JAMA Dermatol* 2019; **155**:498 – 500.
- 86 Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; **46**:147 – 58.
- 87 Reimer A, Hess M, Schwieger-Briel A, et al. Natural history of growth and anaemia in children with epidermolysis bullosa: A retrospective cohort study. *Br J Dermatol* 2019. doi:10.1111/bjd.18475.
- 88 Fewtrell MS, Allgrove J, Gordon I, et al. Bone mineralization in children with epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2006; **154**:959 – 62.
- 89 Hubbard LD, Mayre-Chilton K. Retrospective longitudinal study of osteoporosis in adults with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Case Rep* 2019; **7**:58 – 63.
- 90 Lara-Corrales I, Mellerio JE, Martinez AE, et al. Dilated cardiomyopathy in epidermolysis bullosa: a retrospective, multicenter study. *Pediatr Dermatol* 2010; **27**:238 – 43.
- 91 van den Akker PC, Jonkman MF, Rengaw T, et al. The international dystrophic epidermolysis bullosa patient registry: an online database of dystrophic epidermolysis bullosa patients and their COL7A1 mutations. *Hum Mutat* 2011; **32**:1100 – 7.

- 92 Wertheim-Tysarowska K, Sobczynska-Tomaszewska A, Kowalewski C, et al. The COL7A1 mutation database. *Hum Mutat* 2012; **33**:327 – 31.
- 93 Almaani N, Liu L, Dopping-Hepenstal PJC, et al. Identical glycine substitution mutations in type VII collagen may underlie both dominant and recessive forms of dystrophic epidermolysis bullosa. *Acta Derm Venereol* 2011; **91**:262 – 6.
- 94 Vahidnezhad H, Youssefian L, Zeinali S, et al. Dystrophic Epidermolysis Bullosa: COL7A1 Mutation Landscape in a Multi-Ethnic Cohort of 152 Extended Families with High Degree of Customary Consanguineous Marriages. *J Invest Dermatol* 2017; **137**:660 – 9.
- 95 Kern JS, Kohlhase J, Bruckner-Tuderman L, Has C. Expanding the COL7A1 mutation database: novel and recurrent mutations and unusual genotype-phenotype constellations in 41 patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2006; **126**:1006 – 12.
- 96 Escamez MJ, Garcia M, Cuadrado-Corrales N, et al. The first COL7A1 mutation survey in a large Spanish dystrophic epidermolysis bullosa cohort: c.6527insC disclosed as an unusually recurrent mutation. *Br J Dermatol* 2010; **163**:155 – 61.
- 97 Pasmooij AM, Garcia M, Escamez MJ, et al. Revertant mosaicism due to a second-site mutation in COL7A1 in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2010; **130**:2407 – 11.
- 98 Almaani N, Nagy N, Liu L, et al. Revertant mosaicism in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2010; **130**:1937 – 40.
- 99 Tolar J, McGrath JA, Xia L, et al. Patient-specific naturally gene-reverted induced pluripotent stem cells in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2014; **134**:1246 – 54.
- 100 Shipman AR, Liu L, Lai-Cheong JE, et al. Somatic forward (nonrevertant) mosaicism in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *JAMA Dermatol* 2014; **150**:1025 – 7.
- 101 van den Akker PC, Pasmooij AM, Meijer R, et al. Somatic mosaicism for the COL7A1 mutation p.Gly2034Arg in the unaffected mother of a patient with dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa. *Br J Dermatol* 2015; **172**:778 – 81.
- 102 Mellerio JE, Ashton GH, Mohammadi R, et al. Allelic heterogeneity of dominant and recessive COL7A1 mutations underlying epidermolysis bullosa pruriginosa. *J Invest Dermatol* 1999; **112**:984 – 7.
- 103 Almaani N, Liu L, Harrison N, et al. New glycine substitution mutations in type VII collagen underlying epidermolysis bullosa pruriginosa but the phenotype is not explained by a common polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 gene promoter. *Acta Derm Venereol* 2009; **89**:6 – 11.

- 104 Jiang W, Sun T, Lei P, Zhu X. Genotype-phenotype correlation in Chinese patients with dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa. *Acta Derm Venereol* 2012; **92**:50 – 3.
- 105 Christiano AM, Fine JD, Uitto J. Genetic basis of dominantly inherited transient bullous dermolysis of the newborn: a splice site mutation in the type VII collagen gene. *J Invest Dermatol* 1997; **109**:811 – 4.
- 106 Fassihi H, Diba VC, Wessagowit V, et al. Transient bullous dermolysis of the newborn in three generations. *Br J Dermatol* 2005; **153**:1058 – 63.
- 107 Boccaletti V, Zambruno G, Castiglia D, et al. Recessive bullous dermolysis of the newborn in preterm siblings with a missense mutation in type VII collagen. *Pediatr Dermatol* 2015; **32**:e42–47.
- 108 Fine JD, Horiguchi Y, Stein DH, et al. Intraepidermal type VII collagen. Evidence for abnormal intracytoplasmic processing of a major basement membrane protein in rare patients with dominant and possibly localized recessive forms of dystrophic epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 1990; **22**:188 – 95.
- 109 van den Akker PC, Mellerio JE, Martinez AE, et al. The inversa type of recessive dystrophic epidermolysis bullosa is caused by specific arginine and glycine substitutions in type VII collagen. *J Med Genet* 2011; **48**:160 – 7.
- 110 Christiano AM, Anton-Lamprecht I, Amano S, et al. Compound heterozygosity for COL7A1 mutations in twins with dystrophic epidermolysis bullosa: a recessive paternal deletion/insertion mutation and a dominant negative maternal glycine substitution result in a severe phenotype. *Am J Hum Genet* 1996; **58**:682 – 93.
- 111 Winberg JO, Hammami-Hauasli N, Nilssen O, et al. Modulation of disease severity of dystrophic epidermolysis bullosa by a splice site mutation in combination with a missense mutation in the COL7A1 gene. *Hum Mol Genet* 1997; **6**:1125 – 35.
- 112 Watson KD, Schoch JJ, Beek GJ, Hand JL. Compound Heterozygosity of Dominant and Recessive COL7A Alleles in a Severely Affected Patient with a Family History of Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Clinical Findings, Genetic Testing, and Treatment Implications. *Pediatr Dermatol* 2017; **34**:166 – 71.
- 113 Saleva M, Has C, He Y, et al. Natural history of Kindler syndrome and propensity for skin cancer – case report and literature review. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; **16**:338 – 41.
- 114 Guerrero-Aspizua S, Conti CJ, Escamez MJ, et al. Assessment of the risk and characterization of non-melanoma skin cancer in Kindler syndrome: study of a series of 91 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2019; **14**:183.

- 115 Has C, Castiglia D, del Rio M, et al. Kindler syndrome: extension of FERMT1 mutational spectrum and natural history. *Hum Mutat* 2011; **32**:1204 – 12.
- 116 Jobard F, Bouadjar B, Caux F, et al. Identification of mutations in a new gene encoding a FERM family protein with a pleckstrin homology domain in Kindler syndrome. *Hum Mol Genet* 2003; **12**:925 – 35.
- 117 Siegel DH, Ashton GH, Penagos HG, et al. Loss of kindlin-1, a human homolog of the *Caenorhabditis elegans* actin-extracellular-matrix linker protein UNC-112, causes Kindler syndrome. *Am J Hum Genet* 2003; **73**:174 – 87.
- 118 Youssefian L, Vahidnezhad H, Barzegar M, et al. The Kindler Syndrome: A Spectrum of FERMT1 Mutations in Iranian Families. *J Invest Dermatol* 2015; **135**:1447 – 50.
- 119 Penagos H, Jaen M, Sancho MT, et al. Kindler syndrome in native Americans from Panama: report of 26 cases. *Arch Dermatol* 2004; **140**:939 – 44.
- 120 Lai-Cheong JE, Moss C, Parsons M, et al. Revertant mosaicism in Kindler syndrome. *J Invest Dermatol* 2012; **132**:730 – 2.
- 121 Kiritsi D, He Y, Pasmooij AMG, et al. Revertant mosaicism in a human skin fragility disorder results from slipped mispairing and mitotic recombination. *J Clin Invest* 2012; **122**:1742 – 6.
- 122 Maier K, He Y, Esser PR, et al. Single Amino Acid Deletion in Kindlin-1 Results in Partial Protein Degradation Which Can Be Rescued by Chaperone Treatment. *J Invest Dermatol* 2016; **136**:920 – 9.
- 123 Fiete D, Mi Y, Beranek M, et al. The glycan-specific sulfotransferase (R77W)GalNAc-4-ST1 putatively responsible for peeling skin syndrome has normal properties consistent with a simple sequence polymorphism. *Glycobiology* 2017; **27**:450 – 6.
- 124 Oji V, Tadini G, Akiyama M, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Soreze 2009. *J Am Acad Dermatol* 2010; **63**:607 – 41.
- 125 Samuelov L, Sprecher E. Peeling off the 遗传学 of atopic dermatitis-like congenital disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2014; **134**:808 – 15.
- 126 Has C. Peeling Skin Disorders: A Paradigm for Skin Desquamation. *J Invest Dermatol* 2018; **138**:1689 – 91.
- 127 Pigors M, Kiritsi D, Krumpelmann S, et al. Lack of plakoglobin leads to lethal congenital epidermolysis bullosa: a novel clinico-genetic entity. *Hum Mol Genet* 2011; **20**:1811 – 9.

- 128 Jonkman MF, Pasmooij AM, Pasmans SG, et al. Loss of desmoplakin tail causes lethal acantholytic epidermolysis bullosa. *Am J Hum Genet* 2005; **77**:653 – 60.
- 129 McGrath JA, McMillan JR, Shemanko CS, et al. Mutations in the plakophilin 1 gene result in ectodermal dysplasia/skin fragility syndrome. *Nat Genet* 1997; **17**:240 – 4.
- 130 Ayub M, Basit S, Jelani M, et al. A homozygous nonsense mutation in the human desmocollin-3 (DSC3) gene underlies hereditary hypotrichosis and recurrent skin vesicles. *Am J Hum Genet* 2009; **85**:515 – 20.
- 131 Kim JH, Kim S-E, Park HS, et al. A Homozygous Nonsense Mutation in the DSG3 Gene Causes Acantholytic Blisters in the Oral and Laryngeal Mucosa. *J Invest Dermatol* 2019; **139**:1187 – 90.
- 132 Samuelov L, Sprecher E. Inherited desmosomal disorders. *Cell Tissue Res* 2015; **360**:457 – 75.
- 133 Whittock NV, Wan H, Morley SM, et al. Compound heterozygosity for non-sense and mis-sense mutations in desmoplakin underlies skin fragility/woolly hair syndrome. *J Invest Dermatol* 2002; **118**:232 – 8.
- 134 Smith FJ, Wilson NJ, Moss C, et al. Compound heterozygous mutations in desmoplakin cause skin fragility and woolly hair. *Br J Dermatol* 2012; **166**:894 – 6.
- 135 Knöbel M, O' Toole EA, Smith FJD. Keratins and skin disease. *Cell Tissue Res* 2015; **360**:583 – 9.

补充图片

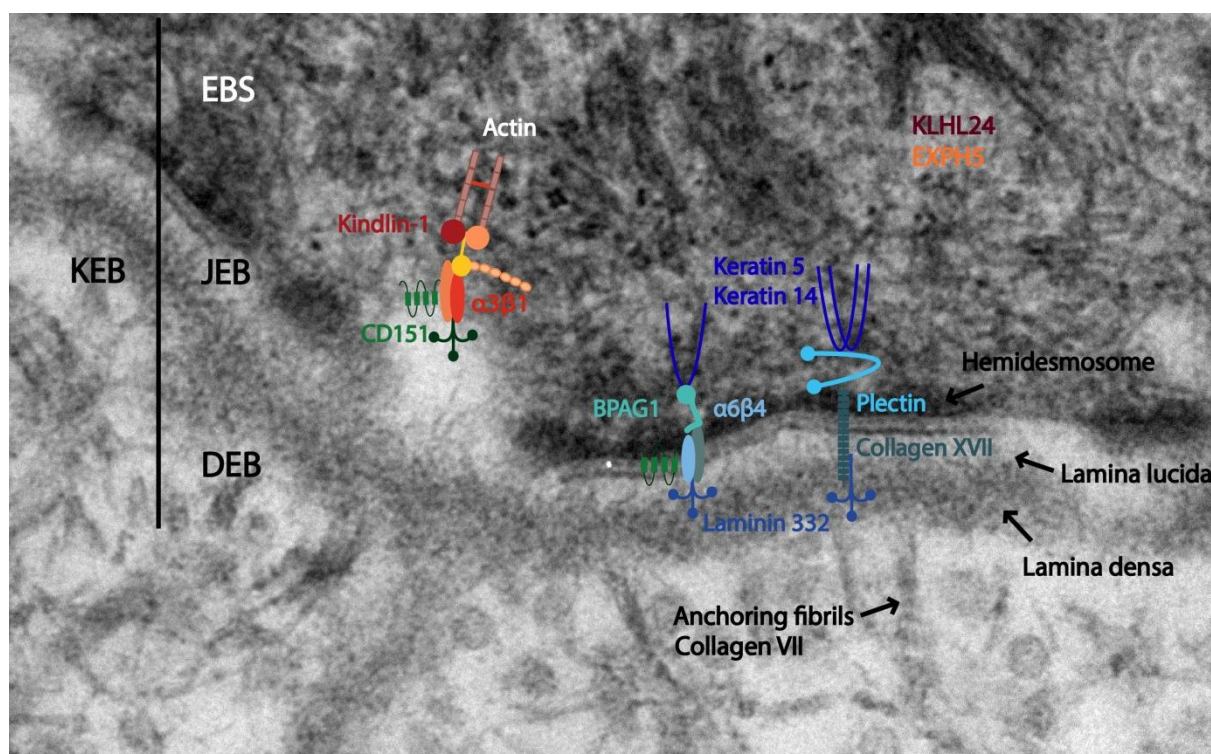


图 S1. 皮肤水疱深度和与经典大疱性表皮松解症有关的蛋白质。表皮-真皮交界处的透射电子显微照片，显示了与经典 EB 有关的蛋白质和皮肤水疱深度。



图 S2. EB 痣 (a)严重单纯型; (b)中度交界型; (c)隐形营养不良型 EB



图 S3. 交界型 EB 伴喉-甲-皮肤综合征 (JEB-LOC)。(a) 脸颊和耳朵的肉芽组织。结膜和眼睑的肉芽组织伴有睑球粘连和结膜瘢痕。喉部受累可能需要进行气管切开术。(b) 甲脱落和甲下的肉芽组织。



图 S4. 反转性 RDEB。主要在屈曲部位出现水疱、溃疡和瘢痕。口腔受累可导致小口畸形。外耳受累常见。

补充表格

表 S1. 皮肤脆弱性疾病症候群和受影响的基因

皮肤脆弱性疾病症候群	皮外表现	影响的基因
伴有心肌病的 EBS	心肌病	KLHL24
患有肌肉萎缩或/和幽门闭锁的 EBS 患者	肌肉萎缩 心肌病 幽门闭锁	PLEC
EBS 伴有肾脏病变	肾病综合征	CD151
JEB伴有间质性肺病和肾病综合征	间质性肺部疾病 肾病综合征, 先天性肾脏和尿路异常	ITGA3
伴幽门闭锁的 JEB	幽门闭锁 泌尿道受累	ITGB4, ITGA6
侵蚀性皮肤脆弱症	心肌病	DSP, JUP
伴有皮肤脆弱的结缔组织疾病	骨骼异常、血管瘤、感音神经性听力损失、关节屈曲收缩	PLOD3

表 S2. EB 痣的特征

• 所有 EB类型都可能出现 EB痣
• 可表现出不同程度的局部色素沉着和不规则的边界，但不会演变为恶性肿瘤。
• 其机制表现为：由于组织损伤而激活黑色素细胞
• 管理：不需要切除

表 S3. 皮肤剥脱性疾病

疾病	皮肤特征	关联特征	遗传性	受影响的基因/蛋白质
局限性剥脱性疾病				
肢端皮肤剥脱疾病 (PPS2, MIM 609796)	儿童期的肢端浅表性水疱和蜕皮	无	常染色体隐性遗传	TGM5 / 转谷氨酸酶 5
肢端皮肤剥脱疾病 (PPS4, MIM 607936)	肢端蜕皮	无	常染色体隐性遗传	CSTA / 胱抑素 A
角质溶解性冬季红斑 (MIM 148370)	肢端蜕皮	无	常染色体显性遗传	CTSB / Cathepsin B
全身性非炎症皮肤剥脱疾病 (A)				
剥脱性鱼鳞病 (PSS5, MIM 616265)	全身性蜕皮	无	常染色体隐性遗传	SERPIN8 / Serpin 蛋白酶抑制剂
全身性皮肤剥脱 (PSS6, MIM 618084)	全身性蜕皮	无	常染色体隐性遗传	FLG2 / Filaggrin 2
PLACK syndrome (MIM 616295)	全身性蜕皮	白斑病、肢端的点状的角化病、唇炎和指节垫。	常染色体隐性遗传	CAST / calpastatin
全身性炎症皮肤剥脱疾病 (B)				
全身性炎症皮肤剥脱 (PSS1, MIM 270300)	全身性蜕皮	高 IgE, 多种过敏症	常染色体隐性遗传	CDSN / Corneodesmosin
SAM syndrome spectrum (MIM 615508)	皮炎, 掌跖角化症。	高 IgE, 多种过敏, 生长迟缓 (不稳定)	常染色体隐性遗传 常染色体显性遗传	DSG1 / Desmoglein 1 DSP / Desmoplakin
Netherton syndrome (MIM 256500)	红斑, 回旋形线状鱼鳞病	高 IgE、多种过敏症、生长迟缓、脆发(症)	常染色体隐性遗传	SPINK5 / LEKTI

注: CHST8 突变引起全身性皮肤剥脱疾病的报道未获证实。¹²³; 诊断皮肤剥脱疾病时应注意鉴别浅表性表皮松解性鱼鳞病; 关于这些疾病的详细描述我们建议阅读原始的文献和综述¹²⁴⁻¹²⁶。

表 S4. 糜烂性疾病

疾病	皮肤特征	关联特征	遗传性	受影响的基因/蛋白质
Acantholytic erosive disorder (MIM 609638)	全身性糜烂	经皮体液流失、多器官衰竭和新生儿死亡	常染色体隐性遗传	DSP / Desmoplakin JUP / Plakoglobin
皮脆弱性卷曲毛发综合征 (MIM 607655)	皮肤脆弱，掌跖角化病	卷发，头发稀少，心肌病，牙釉质异常	常染色体隐性遗传	DSP / Desmoplakin JUP / Plakoglobin
外胚层发育不良-皮肤脆弱性综合征 (MIM 604536)	糜烂，掌跖角化症	卷发，头发稀少，甲萎缩，少汗症	常染色体隐性遗传	PKP1 / Plakophilin 1
复发性皮肤囊泡少毛症 (MIM 613102)	复发性皮肤囊泡	少毛症	常染色体隐性遗传	DSC3 / Desmocollin 3
口腔和喉粘膜的棘皮溶解性水疱	无	口腔和喉粘膜水疱	常染色体隐性遗传	DSG3 / Desmoglein 3

注：关于这些疾病的详细描述，我们建议阅读原始文章 ¹²⁷⁻¹³⁴

表 S5. 伴有皮肤脆弱性的角化过度疾病

角化过度皮肤脆弱性亚型	靶向蛋白
常染色体显性	
表皮松解性鱼鳞病	角蛋白 1, 10
浅表性表皮松解性鱼鳞病	角蛋白 2
环状表皮松解性鱼鳞病	角蛋白 1, 10
先天性厚甲症 KRT6A	角蛋白 6A
先天性厚甲症 KRT6B	角蛋白 6B
先天性厚甲症 KRT6C	角蛋白 6C
先天性厚甲症 KRT16	角蛋白 16
先天性厚甲症 KRT17	角蛋白 17
常染色体隐性	
表皮松解性鱼鳞病	角蛋白 1, 10

注：黑体字，常见类型；关于这些疾病的详细描述，我们推荐阅读原始文章和综述
135。