

遗传性大疱性表皮松解症和其它皮肤脆弱症共识性重新分类

原文链接: <https://doi.org/10.1111/bjd.18921>

C. Has,¹ J.W. Bauer,² C. Bodemer,³ M.C. Bolling,⁴ L. Bruckner-Tuderman,¹ A. Diem,² J.-D. Fine,⁵ A. Heagerty,⁶ A. Hovnanian,⁷ M.P. Marinkovich,⁸ A.E. Martinez,⁹ J.A. McGrath,¹⁰ C. Moss,¹¹ D.F. Murrell,¹² F. Palisson,¹³ A. Schwieger-Briel,¹⁴ E. Sprecher,¹⁵ K. Tamai,¹⁶ J. Uitto,¹⁷ D.T. Woodley,¹⁸ G. Zambruno¹⁹ and J.E. Mellerio¹⁰

1 弗莱堡大学医学中心-弗莱堡大学医学系皮肤科, 德国

2 萨尔茨堡帕拉塞尔苏斯医科大学皮肤病学和过敏学系及 EB Haus 奥地利大学医院, 奥地利

3 巴黎第五大学 APHP 中心内克尔儿童医院皮肤科, 巴黎, 法国

4 格罗宁根大学医学中心, 格罗宁根大学, 格罗宁根, 荷兰

5 范德比尔特大学医学院, 纳什维尔, 田纳西州, 美国; 国家大疱性表皮松解症登记处, 纳什维尔, 田纳西州, 美国

6 英格兰心脏基金会信托基金, 英国伯明翰

7 INSERM UMR1163, Imagine 研究所, 遗传学系, 巴黎大学内克尔病童医院, 法国巴黎。

8 斯坦福大学医学院, 斯坦福大学, 帕洛阿尔托退伍军人事务医疗中心, 美国加利福尼亚州

9 大奥蒙德街儿童医院, NHS 基金会信托基金, 皮肤科, 英国伦敦

10 伦敦国王学院圣约翰皮肤病研究所和盖伊和圣托马斯 NHS 基金会信托, 伦敦, 英国

11 伯明翰儿童医院和伯明翰大学, 英国

12 圣乔治医院和新南威尔士大学, 澳大利亚悉尼

13 DEBRA, 智利圣地亚哥阿莱曼尼亚大学医学系-发展大学, 智利圣地亚哥

14 苏黎世大学儿童医院小儿皮肤科, 苏黎世, 瑞士

15 特拉维夫苏拉斯基医疗中心和特拉维夫大学赛克勒医学院皮肤科, 特拉维夫, 以色列

16 日本大阪大学皮肤科

17 美国宾夕法尼亚州费城托马斯-杰斐逊大学

18 美国南加州大学, 加利福尼亚州洛杉矶, 美国

19 意大利罗马 Bambino Gesù 儿童医院皮肤科。

试译: 周迎春。翻译时间: 2020 年 4 月-2022 年 6 月。

背景: 自上一次大疱性表皮松解症 (EB) 国际共识会议报告于 2014 年发表以来, 又鉴定出几种新基因和临床亚型。

目标: 我们试图根据新的临床和分子数据对皮肤脆弱症重新分类, 重点是 EB。

方法: 这是一个共识性的专家评审。

结果: 在这份最新的共识报告中, 我们以经典 EB 为原型, 介绍了遗传性皮肤脆弱症的概念。其它皮肤脆弱症, 因水疱只是次要的临床症状或者由于皮肤裂隙非常浅而见不到水疱, 被分为独立的类别。这些疾病包括伴有皮肤脆弱的皮肤剥脱性疾病, 糜烂性疾病, 角化过度疾病和结缔组织疾病。由于共有的皮肤脆弱表现, 因此在医疗护理和社会经济帮扶方面, 应将这些“EB 相关”的疾病纳入 EB 范畴。

结论: 建议的分类方案强调了 EB 的临床和遗传特征, 对临床医生和研究人员都有价值。

关于这一主题的已知信息

- 大疱性表皮松解症 (EB) 是一组有皮肤水疱的遗传性疾病。
- 最近一次关于诊断和分类的建议更新是在 2014 年发布的。

这项研究增加了什么？

- 我们介绍了遗传性皮肤脆弱症的概念，其中经典的 EB 是典型。
- 综述了 EB 的临床和遗传特征、基因型与表型的关系、疾病调节因素和自然史。
- 其他具有皮肤脆弱性的疾病，如皮肤剥脱性疾病、糜烂性疾病、角化过度性疾病和具有皮肤脆弱性的结缔组织疾病被列为不同的类别；在医疗护理和社会经济帮扶方面，这些“EB 相关”的疾病应被视为 EB 大类下的疾病。

具有皮肤脆弱性的遗传性疾病的特征是皮肤结构异常，降低了皮肤对机械应力的恢复能力。根据皮肤内分子和结构缺陷的位置，临床表现可能是脱皮，水疱，糜烂，溃疡，伤口或疤痕。2019 年 4 月，许多权威专家在伦敦召开会议，审查相关数据并修订了这些疾病的分类系统，特别考虑了大疱性表皮松解症 (EB)，并尽可能聚焦于分子病理学。

EB 是典型的皮肤脆弱症 (表 1，补充材料图 S1)，是一组由轻微机械损伤导致表皮-真皮交界处破坏而引起水疱的疾病¹。EB 的四种主要类型是单纯型 EB (EBS)，交界型 EB (JEB)，营养不良型 EB (DEB) 和金德勒 EB (KEB)。其它皮肤脆弱症，因水疱只是临床症状的一小部分或者由于皮肤分裂非常浅而看不到水疱，被分为独立类别。这些疾病包括伴有皮肤脆弱性的皮肤剥脱疾病，糜烂性疾病，角化过度疾病和结缔组织疾病 (表 2 和补充材料表 S1-S5)。由于共有的皮肤脆弱性表现，在鉴别诊断中应考虑这些“EB 相关”疾病。

建议的分型系统在很大程度上仍以临床为导向，对皮肤脆弱症患者的分型从临床开始，基于患者和家族病史及有无特定症状。直到最近这些年，实验室诊断才可以根据分子学研究结果对这些患者进行更准确的分类 (表 3-5)。EB 的分型很复杂，因为同一基因中的突变可能以常染色体显性或隐性方式遗传，并可能导致不同的临床表型 (如 KRT5, KRT14, PLEC, COL17A1 或 COL7A1)。另一方面，在 DEB 和 EBS 中，相似的表型可能是显性的或隐性的，或者由不同基因 (如 COL7A1, KRT5, KRT14, PLEC, DST, EXPH5 或 KLHL24) 的突变引起的。

如果怀疑是 EB，则应尽早进行免疫荧光定位和分子遗传学诊断，以确定准确的亚型，改善预后，并可据此做遗传咨询，产前诊断，纳入临床试验和精准医学^{2, 3}。近期已发表了 EB 实验室诊断指南的最新版本²，因此本文不再讨论。统一考虑临床和分子学特征，包括 EB 主要类型 (基于皮肤裂隙深度)、遗传模式及临床和分子学特征，先前引入的区分 EB 亚型的“剥洋葱”法已被证明是有用的，并且继续推荐使用。

皮肤脆弱综合征的概念最近被提出⁴，包括那些以主要表现在其它器官或系统为特征性疾病，例如胃肠道或泌尿生殖道，心肌，骨骼肌等 (参看补充材料表 S1)。与此相反，严重的 EB 亚型有长期的大面积皮肤和粘膜病变，尤其是严重的隐性营养不良型 EB (RDEB)，会继发皮外并发症^{5, 6}。

大疱性表皮松解症分类

附录 S1 描述了经典类型 EB 的主要临床和遗传特征 (请参阅补充材料)。图 1-5 和图 S2-S4 展示了临床表现 (请参阅补充材料)。

单纯型 EB

EBS 是由角化细胞基底层内的裂隙引起的皮肤水疱。在大多数情况下，EBS 以常染色

体显性方式遗传。常染色体隐性遗传在西方国家很少见，但在世界上某些地区相当普遍。^{7,8} 临床严重程度差异性大，从脚上的小水疱到累及皮外器官的致死性亚型都有。遗传背景很复杂，与七个不同基因的突变有关。自上一版分型方案发布后，又鉴定出新基因 KLHL24^{9,10} 和 CD151¹¹，扩展了 EBS 的疾病谱。仍然有一定比例的病例尚未解决遗传问题。EBS 是最常见的 EB 类型，大多数轻度病例仍未得到充分诊断。美国的数据表明，每百万活产婴儿的总发病率为 7.87，患病率为百万分之 6。

表 1，经典 EB 类型

皮肤裂隙层次	EB 类型	遗传方式	突变基因	目标蛋白
表皮内	单纯型	常染色体显性	KRT5, KRT14	角蛋白 5, 角蛋白 14
			PLEC	网蛋白 Plectin
			KLHL24	Kelch 样蛋白 24
		常染色体隐性	KRT5, KRT14	角蛋白 5, 角蛋白 14
			DST	大疱性类天疱疮抗原 230 (BP230) 又名大疱性类天疱疮抗原 1 (BPAG1e), 肌张力异常蛋白 (dystonin)
			EXPH5 (又名 SLAC2B)	Exophilin-5 (又名 synaptotagmin-like protein homolog lacking C2 domains b, Slac2-b)
			PLEC	网蛋白 Plectin
交界处	交界型	常染色体隐性	CD151 (又名 TSPAN24)	CD151 抗原 (又名跨膜四蛋白 24)
			LAMA3 LAMB3 LAMC2	层粘连蛋白 332
			COL17A1	XVII 型胶原蛋白
			ITGA6 ITGB4	整合素 $\alpha 6 \beta 4$
真皮内	营养不良型	常染色体显性	ITGA3	整合素 $\alpha 3$ 亚基
		常染色体隐性	COL7A1	VII 型胶原蛋白
混合	金德勒型	常染色体隐性	COL7A1	VII 型胶原蛋白
		常染色体隐性	FERMT1 (又名 KIND1)	Fermitin family homolog 1 (又名 kindlin-1)

表 2，有皮肤脆弱性的其它疾病^a

皮肤分离层次	疾病名称	遗传方式	突变基因	目标蛋白
皮肤剥脱性疾病				
表皮内	皮肤剥脱症	常染色体隐性	TGM5 CSTA CTSB SERPINB8 FLG2 CDSN CAST DSG1 ^b SPINK5	谷氨酰胺转移酶 5 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 A 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 B 丝氨酸蛋白酶抑制剂 8 丝聚合蛋白 2 角膜锁链蛋白 钙蛋白酶抑制剂 桥粒芯蛋白 1 LEKTI
糜烂性疾病				
表皮内	糜烂性皮肤脆弱症	常染色体隐性	DSP JUP PKP1 DSC3 DSG3	桥粒斑蛋白 斑珠蛋白 桥粒斑菲素 1 桥粒胶蛋白 3 桥粒芯蛋白 3
伴皮肤脆性的角化过度疾病				
表皮内	角蛋白鱼鳞病	常染色体显性	KRT1, KRT10, KRT2	角蛋白 1, 10, 2
		常染色体隐性	KRT10	角蛋白 10
表皮内	先天性厚甲症	常染色体显性	KRT6A, KRT6B, KRT6C, KRT16, KRT17	角蛋白 6A, 6B, 6C, 16, 17
伴皮肤脆性的结缔组织疾病				
真皮内	伴皮肤脆性的结缔组织疾病	常染色体隐性	PLOD3	赖氨酰羟化酶 3

a: 详细信息参阅补充信息表 S1-S5; b: 也有角化过度表现

常见的 EBS 亚型是由编码角蛋白 5 或 14 的基因的单等位基因突变引起的，包括：局限性（以前称为 Weber-Cockayne），中度（以前称为中度泛发或 Kobner）和严重（以前称为严重泛发或 Dowling-Meara）EBS。罕见的 EBS 亚型临床表现各不相同，包括多种综合征（表 3）。遗传方式有常染色体显性遗传或隐性遗传，其中一部分由某些分子的特定突变引起，人们尚未完全了解其表型后果。有少量由 ITGB4 或 COL17A1（通常与 JEB 相关的基因）突变引起 EBS 的报道，这些突变破坏了相应蛋白质的胞质结构域。^{13,14}

表 3, 单纯型 EB 的临床亚型

常见 EBS 临床亚型	目标蛋白
常染色体显性 EBS	
局限性	角蛋白 5, 角蛋白 14
中度	角蛋白 5, 角蛋白 14
严重	角蛋白 5, 角蛋白 14
带斑点状色素沉淀	角蛋白 5 ^a
移行环状红斑	角蛋白 5
中度	网蛋白
伴心肌病中度	Kelch 样蛋白 24
常染色体隐性 EBS	
中度或严重	角蛋白 14, 角蛋白 5
中度	网蛋白
局限性或伴有 BP230 缺陷的中度	大疱性类天疱疮抗原 230 (BP230) (又名 BPAG1e)
局限性或伴有 Exophilin-5 缺陷的中度	Exophilin-5 (又名 Slac2-b)
伴有肌肉萎缩的中度	网蛋白
伴有幽门闭锁的中度	网蛋白
伴有肾病的局限性	CD151 (CD151 抗原) (又名跨膜四蛋白 24)

a: 角蛋白 5 上有一个突变最常见, 但也报道过角蛋白 5 上其它突变, 角蛋白 14 或 exophilin-5 的突变; **黑体**: 综合征类 EBS 亚型

表 4, 交界型 EB 的临床亚型

常见 JEB 临床亚型	目标蛋白
严重	层粘连蛋白 332 ^a
中度	层粘连蛋白 332
中度	XVII 型胶原
伴幽门闭锁	整合素 $\alpha 6 \beta 4$
局限性	层粘连蛋白 332, XVII 型胶原, 整合素 $\alpha 6 \beta 4$, 整合素 $\alpha 3$ 亚基
反转性	层粘连蛋白 332
迟发性	XVII 型胶原
喉-甲-皮肤综合征 (LOC)	层粘连蛋白 $\alpha 3 A$
伴间质性肺病和肾病综合征	整合素 $\alpha 3$ 亚基

a: 严重 JEB 很少由 XVII 型胶原基因突变引起; **黑体**: 综合征类 JEB 亚型

表 5, 营养不良型 EB 的临床亚型

DEB 临床亚型		目标蛋白
常染色体显性（DDEB）		
中度	VII 型胶原	
局限性		
痒疹性		
自改善性		
常染色体隐性（RDEB）		
严重	VII 型胶原	
中度		
局限性		
反转性		
痒疹性		
自改善性		
显性和隐性（复合杂合）		
严重 DEB	VII 型胶原	

黑体: 最常见的亚型



图1, 单纯型EB。(a) 有广泛皮肤水疱、溃疡和结痂的新生儿严重EBS。可能有厚甲。(b) 几个月或几岁大以后, 严重EBS的典型特征是在炎性基底上呈弧形或疱疹状水疱和结痂。(c) 局限性EBS中, 脚部摩擦部位紧张性水疱和愈合性糜烂。(d) 足底角化病, 这张图是严重EBS, 在所有三种常见的EBS亚型中都可能发生。(e) 指甲可能厚而营养不良, 尤其是在严重EBS中。(f) EBS患者小腹的斑点状色沉, 可能是色素减退和色素增多。(g) KLHL24 EBS中的浅表结痂, 糜烂和疤痕。

交界型EB

JEB是一种常染色体隐性遗传疾病, 其特征是皮肤在基底膜区(BMZ)的透明层裂隙起疱。中度和严重两个主要亚型之间的严重程度有很大差异, 后者常在出生后6-24个月内死亡。流行病学数据表明, JEB不如单纯型或营养不良型EB常见。美国的数据表明, 每百万活产中总发生率仅略高于2; 而患病率更低, 应该是因为严重亚型的预期寿命短。^{12, 15}



图 2 (a) 严重交界型 EB (JEB)。新生儿皮肤水疱和痂。手指末端，脸和耳朵的肉芽组织是典型特征。(b) 在中度 JEB 中，婴儿期可能有广泛的水疱并导致婴儿和年长个体的慢性肉芽增生伤口(c)。(d)中度 JEB 的皮肤水疱，结痂和疤痕导致指甲脱落及营养不良。(e) 中度 JEB 的疤痕和非疤痕性脱发，及头发稀疏。(f) 中度 JEB 的牙釉质缺陷，变色和凹坑

JEB 的两个主要亚型是严重 JEB (以前称为严重泛发性 JEB, Herlitz JEB) 和中度

JEB（以前称为中度泛发性 JEB，non-Herlitz JEB）。编码层粘连蛋白 332 亚基链的三个基因（LAMA3，LAMB3，LAMC2）之一的双等位基因突变可导致两种亚型，XVII 型胶原基因（COL17A1）的双等位基因突变主要产生中度亚型，偶尔产生严重 JEB 表型¹⁶。罕见的 JEB 亚型在临床和遗传上各不相同，包括多种综合征（表 4）。



图 3，(a) 局限性显性营养不良型 EB (DDEB) 和中度隐性营养不良型 EB (RDEB) 经常表现出表型重叠。皮肤起泡的范围有限，主要在肢端及肘部和膝盖等骨突起处。水疱愈合后有疤痕，可能有粟丘疹。指甲营养不良或缺失很常见。手掌和手指的条纹状过度角化可能会导致屈曲挛缩。(b) DDEB 的甲营养不良。(c) 痒疹性 EB 在肢端的苔藓样脱屑丘疹。



图4 严重隐性营养不良型EB (RDEB)。(a) 新生儿广泛的皮肤脆弱和溃疡。b) 广泛的水疱和伤口导致疤痕和关节挛缩。(c) 随着年龄增长, 远端指骨丢失, 指头融合和屈曲挛缩增加。(d) 常见鳞状细胞癌, 尤其在肢端和下肢。(e) 口腔水疱和溃疡, 舌头光滑无味蕾。渐重的口腔粘膜瘢痕导致小口, 龈沟消失和牙齿拥挤。(f) 眼睑外翻和血管翳。

营养不良型 EB

DEB 的特征是皮肤裂隙位于在透明板下真皮最上层中。在超微结构上, 这对应于锚原纤

维的位置，反映了此结构的主要成分 VII 型胶原的编码基因中的分子病理。DEB 可以显性遗传或隐性遗传。通常隐性遗传的 RDEB 比显性的 DDEB 更严重；但是类型之间存在明显的表型重叠。DEB 的标志是皮肤和多种粘膜中起疱后会留下疤痕。粟丘疹也是 DEB 愈合后水疱区域的特有表现。继发性皮外并发症在更严重的 RDEB 亚型中很常见。DEB 的发生率和患病率估算值各不相同，反映出不同国家招募患者队列的差异。据报道，在挪威和美国，DDEB 的发生率分别为每百万活产 1.4 和 2.5¹⁷，而在美国，RDEB 的发生率为每百万活产 3.05¹⁵。据估计，各类 DEB 的发病率约为美国¹⁵和西班牙¹⁸百万分之六，澳大利亚¹⁹百万分之十，苏格兰²⁰百万分之二十，后者可能反映出更大的统计覆盖率，而不是真正的高患病率。

DEB 的所有亚型，无论是显性的还是隐性的，都是由编码皮肤基底膜重锚原纤维的主要成分 VII 型胶原蛋白的基因 COL7A1 突变引起的。DEB 的主要亚型包括局限性 DDEB（包括以前的甲型，胫前型和肢端型 DDEB），中度 DDEB（以前称为中度泛发性 DDEB），中度 RDEB（以前称为中度泛发性 RDEB，non-Hallopeau-Siemens RDEB）和严重 RDEB（以前称作严重泛发性 RDEB，Hallopeau-Siemens RDEB）。还有一些罕见的 DEB 亚型（表 5）。



图 5 金德勒型 EB。(a) 手和脖子上的皮肤萎缩和皮肤异色症。(b) 牙龈炎伴牙龈增生。(c) 常见睑外翻，可导致角膜糜烂。

金德勒型 EB

KEB 是一种罕见的 EB，自 1954 年首次被描述以来，全世界报道过 250 名患者²¹。在孤立或近亲人群中更为常见^{22,23}。为避免对这种疾病的综合征性质产生混淆，建议命名为金德勒 EB，取代金德勒综合征。遗传基础是 FERMT1（又名 KIND1）中的突变，该基因编码铁蛋白（fermitin）家族同源物 1（kindlin-1），一种细胞内粘着斑蛋白。

其它皮肤脆弱症

除经典的 EB 亚型外，皮肤脆弱也是其他遗传疾病的一种特征，包括皮肤剥脱，糜烂，角化过度 and 结缔组织疾病（表 2）。这些疾病在皮肤和/或皮肤屏障缺陷和致病机制方面类似于 EB²⁴，应在鉴别诊断中考虑，特别是对新生儿。因此，我们建议将相应的基因包括在针对 EB 的下一代测序靶向包里。表 S3-S5 总结了这些组中所包括疾病的主要临床和分子特征（请参阅补充材料）。详细信息请参阅原文和综述。²⁵⁻³¹

有几种皮肤脆弱症需要更详细的介绍。据报道，婴儿的肢端皮肤剥脱疾病类似于局限性 EBS，而在成人中，可通过特有的四肢蜕皮做临床诊断^{32,33}。由桥粒缺陷导致的皮肤棘层松解性糜烂可能表现为浅表性水疱，但多数为糜烂。患有角化性鱼鳞病的人在出生时和婴儿期都会出现皮肤起疱，但很快会出现角化过度，并在临床上占主导地位。

迄今为止，报道过一例由于桥粒芯蛋白 3 基因的纯合无义突变引起的一种口腔黏膜棘层水疱疾病³⁴。

尽管不包括在“经典”EB 中，但这一类疾病显著的皮肤和粘膜脆弱性是关键表型特征，导致有与 EB 相同的临床症状和医疗需求。因此，就医疗护理和社会经济帮扶而言，应在 EB 框架下考虑它们。

大疱性表皮松解症的基因型-表型对应关系

发现的与经典 EB 和其他皮肤脆弱症相关的致病突变的数量正在稳步增长，已达到数千种（人类基因突变数据库，专业版）。尽管有太多个体突变和基因型-表型关系，但仍有一些通用规律，概述如下。它们的重要性在于它们的医学相关性，新生儿疾病严重程度的预后判断，以及决定优先选择何种基因检测。在为患者及其家人提供咨询时，请务必意识到这些相关性的局限性，因为报告过很多这些规律的例外情况。

KRT5 和 KRT14 突变的 EBS 基因型-表型对应关系

对于 KRT5 或 KRT14 突变引起的常染色体显性 EBS，受影响的氨基酸在角蛋白多肽中的位置决定了表型的严重程度，可用于预后判断。螺旋起始区或终止区高度保守的氨基酸改变会损害角蛋白 5 和 14 多肽的异源二聚化，并导致严重的 EBS，而其它区域的改变则导致局限性 EBS（www.interfil.org）³⁵。单等位基因的框内缺失，剪接位点或提前终止密码子（PTC）突变通常会形成截短蛋白，并具有显性负效用^{36,37}。角蛋白 5 或 14 的某些致病突变与非常严重的临床表现相关^{38,39}。大多数常染色体隐性 EBS 病例由 KRT14 的无义突变或移码突变引起。有 2 例患者缺乏角蛋白 5 的报道，均导致早期夭亡^{40,41}。

JEB 基因型-表型对应关系

导致缺乏层粘连蛋白 332 或整合素 $\alpha 6 \beta 4$ 的致病突变与早期死亡相关^{42,43}，而大多数 COL17A1 致病突变导致缺乏 XVII 型胶原蛋白，与相对不严重的表型相关⁴⁴。错义或剪接突变允许表达其余蛋白部分，导致较温和的表型。在 JEB 患者中的观察清楚地表明，即使被截短（推测只有部分功能），只需要 5-10% 的残余蛋白就能显著减轻表型（Condrat 等⁴⁴ 和 Has 等⁴⁵ 综述）。特别值得关注的是少量 JEB 突变与表型的自我改善有关，其表现要轻于预期的表型。其分子机制是剪接的选择性调节，PTC 的自发读通，或跳过包含 PTC 的

外显子⁴⁶⁻⁴⁸。

DEB 基因型-表型对应关系

DDEB 主要是由对应于 COL7A1 的 73 号外显子的 VII 型胶原铰链区周围的胶原结构域中的甘氨酸被取代所致⁴⁹，最常见的是 p.G2043R。但即使在同一家族中，具有相同甘氨酸替换的个体之间也存在相当大的临床差异⁵⁰。此外，胶原三螺旋中的某些甘氨酸取代突变与 RDEB 相关，而另一些可导致显性或隐性 DEB⁵¹。单等位基因剪接位点突变或插入缺失突变导致整个外显子的框内跳译（如外显子 87）⁵²，甚至三螺旋结构域内的大段缺失⁵³，导致轻度局限性 DDEB。RDEB 由多种导致 VII 型胶原缺失的致病突变引起。有多例 COL7A1 的显性突变和隐性突变复合杂合导致严重 DEB 的报道⁵⁴。自改善 DEB 与外显子的框内跳过（例如外显子 36）⁵⁵或特定的甘氨酸替代有关^{56,57}。特定的甘氨酸和精氨酸替代突变导致反转性 RDEB，提示它们可能影响 VII 型胶原的热稳定性⁵⁸。

影响疾病严重程度的因素

某些情况下，可以通过遗传或表观遗传的修饰因子来解释对基因型-表型相关性预期的偏离。

一种类型的遗传修饰物以可改变相应等位基因表达的顺式突变为代表，如，导致含有致病突变的外显子的框内跳过⁵⁹。因为截短的分子通常保留部分功能，这种现象可以减轻疾病的严重程度。第二类遗传修饰物是镶嵌，可以是致病变异的合子后镶嵌（对 COL7A1 和 PKP1）⁶⁰⁻⁶²，也可以是回复镶嵌（对 KRT14^{63,64}，COL17A1⁶⁵⁻⁶⁷，LAMB3⁶⁸，COL7A1⁶⁹⁻⁷¹ 和 FERMT1^{72,73}）。显性突变的合子后镶嵌可能解释了父母之一明显轻而后代更严重的疾病表现，而患病皮肤的布拉什可氏（Blaschko）线状区域分布可能是第二个隐性突变的镶嵌所致。在所有类型的 EB 中均报道过局部变好的回复镶嵌现象，这是致病突变的自发修复增强了局部皮肤的机械稳定性⁷⁴。第三，两个与 EB 相关的基因发生了双基因突变，如 KRT5 和 KRT14⁷⁵，EXPH5 和 COL17A1⁷⁶，或 PLEC1 和 ITGB4⁷⁷ 突变均导致无法预测的表型。第四类遗传修饰机制是与 EB 不直接相关的基因突变，它们的产物可能调节或影响与 EB 有关的蛋白质。一个例子是 MMP1，它编码基质金属蛋白酶 1，一种降解 VII 型胶原的酶。据报道，一个频繁发生的 MMP1 启动子的功能性突变导致 VII 型胶原合成与降解之间的失衡，与 RDEB 病情加重有关⁷⁸。最后，在近亲背景下，EB 和其他遗传疾病的并发导致复杂的，明显的“新的”表型⁷⁹。

调节基因表达的表观遗传因素包括异染色质成分，多梳蛋白，非编码 RNA 和 DNA 甲基化⁸⁰；这种机制仍有待在 EB 中证明。RDEB 中已报道了核心蛋白聚糖和转化生长因子-β 基因表达的变化^{81,82}。它们或者是在慢性伤口愈合过程中产生的继发效应，并进一步恶化了局部皮肤环境，或者是由离散的遗传变异引起的。然而，它们指示了潜在的治疗目标。其它表观遗传因素仍未知。

最后，个体（如性格，家庭背景），社会经济（如医疗可及性和卫生条件）和环境因素（如气候）对 EB 病程有重要的调节作用。总之，遗传，表观遗传和非遗传影响因素似乎对 EB 表型有很强的影响。这种可变性意味着表型的分布是连续的，因此，严格分类为亚型并不总是那么简单。

自然病史

不同类型 EB 的临床特征和并发症通常会随着年龄的增长发生变化和发展，必须认识到这一点才能识别不同的亚型，并预见临床病程和相关问题。虽然这种自然病史部分反映了一生中不同发育阶段的变化，但某些 EB 亚型有自然演变过程，其严重程度随着时间的推移而变差或改善，或者表现出或失去某些特征。

根据临床特征区分新生儿期 EB 的主要类型极其不可靠，突显出快速准确的实验室诊断的必要性²。婴儿的水疱经常会影响到四肢和尿布区域，但随着儿童发育，起疱的模式通常会符合其亚型的特征。例如，在局限性 EBS 中水疱主要在脚上，而在中度或严重 DEB 亚型中，

脆弱性在诸如膝盖和肘部的骨突出处更加明显。而患有严重 JEB 的婴儿出生时皮肤水疱相对较少，在最初的几个月内，面部，耳朵和远端手指的特征性肉芽组织变得明显和独特。在 KEB 中，幼儿期的水疱会逐渐缓解，而光敏性和进行性皮肤异色症越来越明显。EB 的某些后遗症是不可逆的和进行性的，如 DEB 的皮肤和口腔粘膜瘢痕形成或指甲脱落；因此，它们倾向于随年龄的增长而变得更加明显。

在严重的 EBS 中，婴儿会出现非常严重且广泛的皮肤水疱，这种亚型可能会产生致命的病程。但是，自然病史是随着时间的推移逐渐改善，因此成年人可能仅有非常有限的水疱，主要局限在手足部位。伴斑点状色沉 EBS 的临床特征也随时间而变化，通常在儿童时期水疱逐渐减轻，与此同时，与先前的起疱和点状掌跖角化部位无关的特征性色素变化开始出现。具有 KLHL24 突变的中度 EBS 以其出生时严重的皮损（随着年龄的增长而减轻）以及成年早期发生心肌病而显得独特。同样，在具有 PLEC 突变的 EBS 中，皮肤脆弱性在婴儿和成年的任何时候都存在，同时伴有进行性肌营养不良，并且也与心肌病有关。

起疱的程度和方式在不同类型的 EB 中可能会有所不同。例如，反转性 RDEB 通常在生命早期出现中等程度的全身性水疱，但在儿童期至成年后期，变成曲折部位显著多发。痒疹性 DEB 也随着时间而变化，最初在小腿上形成痒疹样结节和线状皮损，通常随着时间的推移逐渐向近端扩散。某些痒疹特征的发作可能会极大地延迟，直到成年后期才出现⁸³。同样，局部胫前性 DEB 的皮损分布随年龄不同会变化。在迟发性 JEB 中，皮肤脆弱性倾向于在儿童中期开始，并伴有进行性硬皮病样萎缩，随后出现指甲病变。有些婴儿期严重的 JEB 病例有自发性改善并长期生存。在这种情况下，LAMB3 突变导致截断但有部分功能的层粘连蛋白 $\beta 3$ 链，推测是中度临床表现的原因^{47,84,85}。EB 的不同亚型中不同的皮损分布模式及其随时间波动的背后机制尚未完全了解，但可能反映了蛋白质水平的特定遗传后果。随着引起 EB 的基因以及其它遗传修饰因子导致的基因型与表型的相关性被进一步阐明，可能在未来能有更清晰的了解。

除了疾病本身的自然史外，EB 还伴有许多继发性并发症，这些并发症会随着时间的推移而变化，通常取决于 EB 类型的一般严重性、环境和干扰因素，如细菌定植。例如，贫血、骨矿物质密度降低、肾功能损伤、皮肤进行性挛缩和鳞状细胞癌都是严重 RDEB 的潜在并发症，但在是否发生或何时发生方面存在个体差异⁸⁶。

相关性和愿景

EB 分类会随着诊断和研究的进展而做修订，并且应该成为接诊 EB 患者的临床医生（用于咨询，预后，随访和并发症筛查）以及研究人员的有用工具。新的治疗方案和临床试验开辟了新的视角，并凸显出分子遗传学和基因型-表型相关性对预测精准医学治疗手段的重要性。与 EB 相关的蛋白质在确保细胞的机械稳定性和粘附力以及结构和功能的特殊性方面具有独特的作用（如层粘连蛋白 332，整合素 $\alpha 6\beta 4$ ⁸⁷ 或 XVII 型胶原⁸⁸ 在控制角质形成细胞干性方面）。同时，也存在共同的致病机制，如慢性组织损伤和炎症，作用于所有/严重类型的 EB⁸⁹。一些治疗原理，如诱导 PTC 突变的读通⁹⁰⁻⁹²，RNA 疗法（如反义寡核苷酸可以跳过外显子⁹³）或蛋白质错误折叠的调节⁹⁴ 适用于不同的基因/蛋白质。因此，基于分子缺陷对 EB 和皮肤脆弱症进行亚分类以及为精准医学进行突变分类⁴⁴ 是未来的诱人挑战。

致谢

感谢莎拉·布歇尔（Sarah Buchel）制作图 S1（请参阅补充信息）。MPM 从帕洛阿尔托 VA（Palo Alto VA）医疗中心研发办公室领薪。

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 Has C, Liu L, Bolling M et al. Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 2020;

182:574-92.

3 Uitto J, Atanasova VS, Jiang Q, South AP. Precision medicine for heritable skin diseases - the paradigm of epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2018; 19:S74-6.

4 Vahidnezhad H, Youssefian L, Saeidian AH, Uitto J. Phenotypic spectrum of epidermolysis bullosa: the paradigm of syndromic versus non-syndromic skin fragility disorders. *J Invest Dermatol* 2019; 139:522-7.

5 Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:367-84; quiz 385-6.

6 Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:387-402; quiz 403-4.

7 Ciubotaru D, Bergman R, Baty D et al. Epidermolysis bullosa simplex in Israel: clinical and genetic features. *Arch Dermatol* 2003; 139:498-505.

8 Takeichi T, Nanda A, Liu L et al. Founder mutation in dystonin-e underlying autosomal recessive epidermolysis bullosa simplex in Kuwait. *Br J Dermatol* 2015; 172:527-31.

9 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.

10 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.

11 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 J Int Soc Matrix Biol* 2018; 66:22-33.

12 Pfendner E, Uitto J, Fine JD. Epidermolysis bullosa carrier frequencies in the US population. *J Invest Dermatol* 2001; 116:483-4.

13 Jonkman MF, Pas HH, Nijenhuis M et al. Deletion of a cytoplasmic domain of integrin beta4 causes epidermolysis bullosa simplex. *J Invest Dermatol* 2002; 119:1275-81.

14 Fontao L, Tasanen K, Huber M et al. Molecular consequences of deletion of the cytoplasmic domain of bullous pemphigoid 180 in a patient with predominant features of epidermolysis bullosa simplex. *J Invest Dermatol* 2004; 122:65-72.

15 Fine J-D. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol* 2016; 152:1231-8.

16 Abu Sa'd J, Indelman M, Pfendner E et al. Molecular epidemiology of hereditary epidermolysis bullosa in a Middle Eastern population. *J Invest Dermatol* 2006; 126:777-81.

17 Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A (eds). *Epidermolysis Bullosa: Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Advances, and the Findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1999.

18 Hernandez-Martín A, Aranegui B, Escamez MJ et al. Prevalence of dystrophic epidermolysis bullosa in Spain: a population-based study using the 3-source capture-recapture method. Evidence of a need for improvement in care. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104:890-6.

19 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.

20 Horn HM, Priestley GC, Eady RA, Tidman MJ. The prevalence of epidermolysis bullosa in Scotland. *Br J Dermatol* 1997; 136:560-4.

21 Kindler T. Congenital poikiloderma with traumatic bulla formation and progressive cutaneous atrophy. *Br J Dermatol* 1954; 66:104-11.

22 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.

23 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.

24 Hamada T, Tsuruta D, Fukuda S et al. How do keratinizing disorders and blistering disorders overlap? *Exp Dermatol* 2013; 22:83-7.

25 Samuelov L, Sarig O, Harmon RM et al. Desmoglein 1 deficiency results in severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting. *Nat Genet* 2013; 45:1244-8.

26 Samuelov L, Sprecher E. Inherited desmosomal disorders. *Cell Tissue Res* 2015; 360:457-75.

27 Samuelov L, Sprecher E. Peeling off the genetics of atopic dermatitis-like congenital disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:808-15.

28 Vahlquist A, Fischer J, Tormela H. Inherited nonsyndromic ichthyoses: an update on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2018; 19:51-66.

29 Knobel M, O'Toole EA, Smith FJD. Keratins and skin disease. *Cell Tissue Res* 2015; 360:583-9.

30 Has C. Peeling skin disorders: a paradigm for skin desquamation. *J Invest Dermatol* 2018; 138:1689-91.

31 Onoufriadis A, Ahmed N, Bessar H et al. Homozygous nonsense mutation in DSC3 resulting in skin fragility and hypotrichosis. *J Invest Dermatol* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.10.015>.

32 Kiritsi D, Cosgarea I, Franzke CW et al. Acral peeling skin syndrome with TGM5 gene mutations may resemble epidermolysis bullosa simplex in young individuals. *J Invest Dermatol* 2010; 130:1741-6.

33 Szczecinska W, Nesteruk D, Wertheim-Tysarowska K et al. Underrecognition of acral peeling skin syndrome: 59 new cases with 15 novel mutations. *Br J Dermatol* 2014; 171:1206-10.

34 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.

35 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.

12 Reclassification of EB and other disorders with skin fragility, C. Has et al. 36 Muller FB, Kuster W, Wodecki K et al. Novel and recurrent mutations in keratin KRT5 and KRT14 genes in epidermolysis bullosa simplex: implications for disease phenotype and keratin filament assembly. *Hum Mutat* 2006; 27:719-20.

37 Has C, Schumann H, Leppert J et al. Monoallelic large intragenic KRT5 deletions account for genetically unsolved cases of epidermolysis

bullosa simplex. J Invest Dermatol 2017; 137:2231-4.

38 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.

39 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.

40 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 J Int Soc Matrix Biol 2019; 83:48-59.

41 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.

42 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.

43 Schumann H, Kiritsi D, Pigors M et al. Phenotypic spectrum of epidermolysis bullosa associated with $\alpha 6 \beta 4$ integrin mutations. Br J Dermatol 2013; 169:115-24.

44 Condrat I, He Y, Cosgarea R, Has C. Junctional epidermolysis bullosa: allelic heterogeneity and mutation stratification for precision medicine. Front Med 2018; 5:363.

45 Has C, Nystrom A, Saeidian AH € et al. Epidermolysis bullosa: molecular pathology of connective tissue components in the cutaneous basement membrane zone. Matrix Biol J Int Soc Matrix Biol 2018; 71-72:313-29.

46 Chavanas S, Gache Y, Vailly J et al. Splicing modulation of integrin beta4 pre-mRNA carrying a branch point mutation underlies epidermolysis bullosa with pyloric atresia undergoing spontaneous amelioration with ageing. Hum Mol Genet 1999; 8:2097-105.

47 McGrath JA, Ashton GH, Mellerio JE et al. Moderation of phenotypic severity in dystrophic and junctional forms of epidermolysis bullosa through in-frame skipping of exons containing non-sense or frameshift mutations. J Invest Dermatol 1999; 113:314-21.

48 Pachó F, Zambruno G, Calabresi V et al. Efficiency of translation termination in humans is highly dependent upon nucleotides in the neighbourhood of a (premature) termination codon. J Med Genet 2011; 48:640-4.

49 Mecklenbeck S, Hammami-Hauasli N, Hopfner B et al. Clustering of COL7A1 mutations in exon 73: implications for mutation analysis in dystrophic epidermolysis bullosa. J Invest Dermatol 1999; 112:398-400.

50 Mellerio JE, Salas-Alanis JC, Talamantes ML et al. A recurrent glycine substitution mutation, G2043R, in the type VII collagen gene (COL7A1) in dominant dystrophic epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 1998; 139:730-7.

51 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.

52 Jiang W, Bu D, Yang Y, Zhu X. A novel splice site mutation in

collagen type VII gene in a Chinese family with dominant dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa. *Acta Derm Venereol* 2002; 82:187-91.

53 Chmel N, Bornert O, Hausser I et al. Large deletions targeting the triple-helical domain of collagen VII lead to mild acral dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2018; 138:987-91.

54 Turczynski S, Titeux M, Pironon N et al. Marked intrafamilial phenotypic heterogeneity in dystrophic epidermolysis bullosa caused by inheritance of a mild dominant glycine substitution and a novel deep intronic recessive COL7A1 mutation. *Br J Dermatol* 2016; 174:1122-5.

55 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; 109:811-14.

56 Fassihi H, Diba VC, Wessagowit V et al. Transient bullous dermolysis of the newborn in three generations. *Br J Dermatol* 2005; 153:1058-63.

57 Shi B-J, Zhu X-J, Liu Y et al. Transient bullous dermolysis of the newborn: a novel de novo mutation in the COL7A1 gene. *Int J Dermatol* 2015; 54:438-42.

58 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.

59 Schwieger-Briel A, Weibel L, Chmel N et al. A COL7A1 variant leading to in-frame skipping of exon 15 attenuates disease severity in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2015; 173:1308-11.

60 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.

61 Shipman AR, Liu L, Lai-Cheong JE et al. Somatic forward (nonrevertant) mosaicism in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *JAMA Dermatol* 2014; 150:1025-7.

62 Vazquez-Osorio I, Chmel N, Rodriguez-Diaz E et al. A case of mosaicism in ectodermal dysplasia-skin fragility syndrome. *Br J Dermatol* 2017; 177:e101-2.

63 Smith FJ, Morley SM, McLean WH. Novel mechanism of revertant mosaicism in Dowling-Meara epidermolysis bullosa simplex. *J Invest Dermatol* 2004; 122:73-7.

64 Schuilenga-Hut PHL, Scheffer H, Pas HH et al. Partial revertant mosaicism of keratin 14 in a patient with recessive epidermolysis bullosa simplex. *J Invest Dermatol* 2002; 118:626-30.

65 Jonkman MF, Scheffer H, Stulp R et al. Revertant mosaicism in epidermolysis bullosa caused by mitotic gene conversion. *Cell* 1997; 88:543-51.

66 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.

67 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.

68 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.

69 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.

70 Almaani N, Nagy N, Liu L et al. Revertant mosaicism in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. J Invest Dermatol 2010; 130:1937-40.

71 Tolar J, McGrath JA, Xia L et al. Patient-specific naturally genereverted induced pluripotent stem cells in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. J Invest Dermatol 2014; 134:1246-54.

72 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.

73 Lai-Cheong JE, Moss C, Parsons M et al. Revertant mosaicism in Kindler syndrome. J Invest Dermatol 2012; 132:730-2.

74 Jonkman MF, Pasmooij AM. Revertant mosaicism - patchwork in the skin. N Engl J Med 2009; 360:1680-2.

75 Padalon-Brauch G, Ben Amitai D, Vodo D et al. Digenic inheritance in epidermolysis bullosa simplex. J Invest Dermatol 2012; 132:2852-4.

76 Vahidnezhad H, Youssefian L, Saeidian AH et al. Next generation sequencing identifies double homozygous mutations in two distinct genes (EXPH5 and COL17A1) in a patient with concomitant simplex and junctional epidermolysis bullosa. Hum Mutat 2018; 39:1349-54.

77 Kariminejad A, Vahidnezhad H, Ghaderi-Sohi S et al. Widespread aplasia cutis congenita in sibs with PLEC1 and ITGB4 variants. Am J Med Genet A 2019; 179:1547-55.

78 Titeux M, Pendaries V, Tonasso L et al. A frequent functional SNP in the MMP1 promoter is associated with higher disease severity in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Hum Mutat 2008; 29:267-76.

79 Maccari ME, Speckmann C, Heeg M et al. Profound immunodeficiency with severe skin disease explained by concomitant novel CARMIL2 and PLEC1 loss-of-function mutations. Clin Immunol 2019; 208:108228.

80 Cavalli G, Heard E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. Nature 2019; 571:489-99.

81 Nyström A, Thriene K, Mittapalli V et al. Losartan ameliorates dystrophic epidermolysis bullosa and uncovers new disease mechanisms. EMBO Mol Med 2015; 7:1211-28.

82 Odorisio T, Di Salvio M, Orecchia A et al. Monozygotic twins discordant for recessive dystrophic epidermolysis bullosa phenotype highlight the role of TGF-beta signalling in modifying disease severity. Hum Mol Genet 2014; 23:3907-22.

83 Hayashi M, Kawaguchi M, Hozumi Y et al. Dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa of elderly onset. J Dermatol 2011; 38:173-8.

84 Nakano A, Chao SC, Pulkkinen L et al. Laminin 5 mutations in junctional epidermolysis bullosa: molecular basis of Herlitz vs. non-Herlitz phenotypes. Hum Genet 2002; 110:41-51.

85 Kiritsi D, Huilaja L, Franzke C-W et al. Junctional epidermolysis

bullosa with LAMB3 splice-site mutations. *Acta Derm Venereol* 2015; 95:849-51.

86 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* 2020; <https://doi.org/10.1111/bjd.18475>.

87 De Rosa L, Secone Seconetti A, De Santis G et al. Laminin 332-dependent YAP dysregulation depletes epidermal stem cells in junctional epidermolysis bullosa. *Cell Rep* 2019; 27:2036-49.e6.

88 Liu N, Matsumura H, Kato T et al. Stem cell competition orchestrates skin homeostasis and ageing. *Nature* 2019; 568:344-50.

89 Has C. Chronic tissue damage: a common pathomechanism of genodermatoses. *Br J Dermatol* 2019; 181:440-1.

90 Woodley DT, Cogan J, Hou Y et al. Gentamicin induces functional type VII collagen in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients. *J Clin Invest* 2017; 127:3028-38.

91 Lincoln V, Cogan J, Hou Y et al. Gentamicin induces LAMB3 nonsense mutation readthrough and restores functional laminin 332 in junctional epidermolysis bullosa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115:E6536-45.

92 Atanasova VS, Jiang Q, Prisco M et al. Amlexanox enhances premature termination codon read-through in COL7A1 and expression of full length type VII collagen: potential therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2017; 137:1842-9.

93 Turczynski S, Titeux M, Pironon N, Hovnanian A. Antisense-mediated exon skipping to reframe transcripts. *Methods Mol Biol Clifton NJ* 2012; 867:221-38.

94 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.

补充资料

在出版商网站的本文在线版本中可以找到补充资料：

附录 S1 经典大疱性表皮松解症的临床表现和遗传方式。

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。

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)。

图 S4 反转性 RDEB。

表 S1 皮肤脆性疾病症候群和受影响的基因。

表 S2 EB 痣的特征。

表 S3 皮肤剥脱性疾病。

表 S4 糜烂性疾病。

表 S5 伴有皮肤脆性的角化过度疾病。