

Huidfragiliteit met vlekkelijke pigmentatie door transporteiwit Slac2-b-afwijkingen

I. Turcan¹, A.M.G. Pasmooij², M.F. Jonkman³

- ¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- ² Celbioloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- ³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:
I. Turcan
Universitair Medisch Centrum Groningen
Afdeling Dermatologie
Postbus 30.001
9700 RB Groningen
E-mail: i.turcan@umcg.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 15-jarige vrouw bezocht ons wegens pigmentverandering op haar romp. Ze had vanaf de vroege kinderleeftijd milde huidfragiliteit en acrale blaarvorming en sinds het tiende levensjaar vlekkelijke pigmentatie (*mottled pigmentation*) van de romp, axillae en proximale extremiteiten (figuur 1). Tevens had ze last van algehele moeheid en milde ptosisklachten. Ze is geboren uit niet-aangedane consanguine ouders. Andere familieleden waren ook niet aangedaan.

Aanvullend onderzoek

Consultaties door een internist-cardioloog en neuroloog leverden geen afwijkingen op, ook geen (cardio-)myopathie.

Immunofluorescentieonderzoek van lesionale huid toonde een splijtingsniveau in de basale keratinocyten. Daarmee werd de diagnose epidermolysis bullosa (EB)-simplex vastgesteld (figuur 2A).

Met het EB-genenpanel middels *targeted next generation sequencing* (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA USA; Illumina Inc., San Diego, CA, USA) werd in een reeks van 33 genen, die geassocieerd zijn met EB, een homozygote nonsense mutatie geïdentificeerd c.3917 C > G, p.Ser1306* in het laatste exon 6 van *EXPH5* (figuur 2B).

Elektronenmicroscopiestudies toonden intracellulaire vesikels en aggregatie van keratinefilamenten in de basale keratinocyten, waardoor sommige cellen een heldere inhoud kregen door het verstoorde keratinecytoskelet. Opvallend was daarnaast het grote aantal melanosomen in de keratinocyten (figuur 2C)

en in dendritische uitlopers van de melanocyten. Het aantal melanocyten was echter normaal.

Diagnose

Epidermolysis bullosa simplex met vlekkelijke pigmentatie door homozygote recessieve *EXPH5*-mutaties.

Therapie en beloop

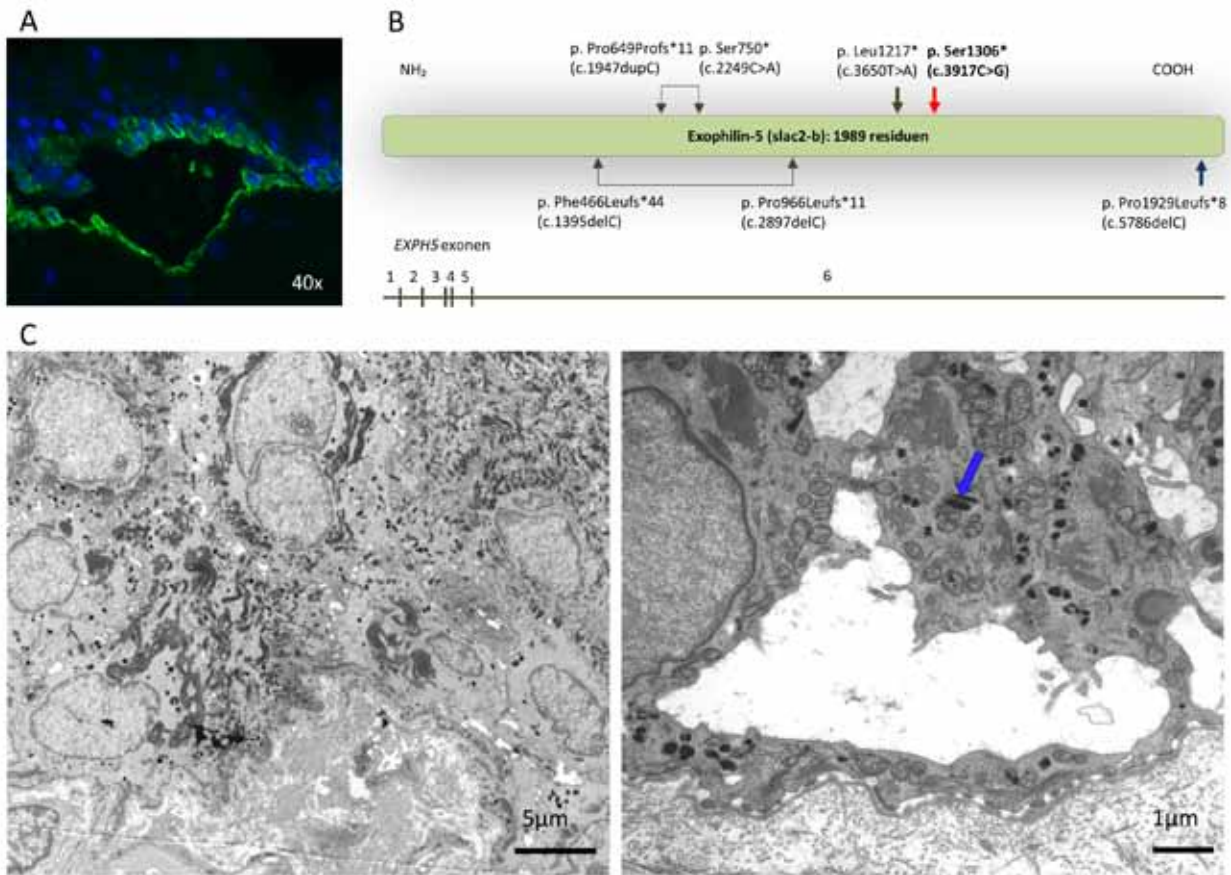
Er bestaat onzes inziens geen veilige en effectieve behandeling tegen vlekkelijke pigmentatie bij EB.

BESPREKING

EB-simplex als gevolg van *EXPH5*-mutaties (MIM 612878) is een zeer zeldzaam subtype^{1,2}, in feite, de enige casus in de nationale EB-database van het Centrum voor Blaarziekten. In de literatuur zijn er maar vier families met dit EB-subtype beschreven. Het patroon van pigmentatieveranderingen in onze patiënt doet denken aan die van klassieke EBS-MP, een subtype dat tot op heden uitsluitend geassocieerd werd met specifieke *KRT5*- en *KRT14*-mutaties.³ EBS-MP door *KRT5*- en *KRT14*-mutaties werd echter uitgesloten met het EB-genenpanel. De homozygote nonsense mutatie in *EXPH5* die in deze studie werd gevonden is gelegen in het laatste exon. De verwachting is dat deze mutatie geen *nonsense-mediated mRNA decay mechanisme* activeert, maar een truncatie van het Slac2-b-eiwit van 1.989 naar 1.306 residuen veroorzaakt. Gezien de grootte van de deletie zou deze mutatie ook tot eiwitinstabiliteit en degradatie kunnen leiden. Slac-2b is recentelijk in verband gebracht met EB, er is echter weinig bekend over zijn cellulaire functies. Het komt tot expressie in keratinocyten, maar ook



Figuur 1. Klinisch fenotype van epidermolysis bullosa simplex met 'mottled pigmentation' op romp, axillaire regio en acrale fragiliteit (inset vertoont bewijs van huidfragiliteit door middel van functionele minihuidwrijftest met de punt van een ingetrokken balpen). YouTube. (2017). 'Mini skin rub test'. Online: <https://www.youtube.com/watch?v=fz8nW3z51Gw>



Figuur 2A. Immunofluorescentie op een vers gewreven huidbiopt met een monoclaal antilichaam gericht tegen keratine 14 (LL001) liet splinging zien in de basale keratinocytenlaag. 2B. Schematische illustratie van het Slac2-b-transporteiwit, en lokalisatie van gepubliceerde mutaties en de mutatie van de huidige studie (rode pijl). 2C. Elektronenmicroscopiestudies lieten aggregatie van keratine filamenten zien. Enkele keratinocyten vertoonden een heldere inhoud en een duidelijke deficiëntie van het keratine cytoskelet (kleine vergroting). Ook werd een groot aantal verspreide melanosomen in de keratinocyten geobserveerd (grote vergroting, blauwe pijl).

in andere celtypen, en speelt een belangrijke rol bij vesikeltransport langs microtubuli en exosoomsecretie.⁴ Keratinocyten van een patiënt met complete afwezigheid van het Slac2-b-eiwit lieten een verstoring van het keratinefilamentnetwerk en keratinefilamentaggregatie zien.¹ Dit werd ook gevonden met elektronenmicroscopie bij onze casus (figuur 2C). Naast het handhaven van de cytoskeletonten spelen de keratinefilamenten ook een rol bij de positionering en functie van celorganellen.⁵ Deze bijzondere functie werd waargenomen in de keratinocyten van patiënten met EBS-MP waar een openstapeling en afwijkende verdeling van melanosomen en mitochondria werd gezien.⁶ Bij de ziekte van Dowling-Degos (DDD) met haploïussufficiëntie van *KRT5* werd tevens een afwijkende distributie van melanosomen in keratinocyten waargenomen, wat leidde tot reticulair pigmentatie.⁷ De indexpatiënt is met vijftien jaar de oudste tot nu toe in de literatuur beschreven patiënt met *EXPH5*-mutaties. Dit is mogelijk de reden geweest dat het fenotype MP waargenomen kon worden, gezien de pigmentafwijkingen zich ontwikkelden vanaf 10-jarige leeftijd. Het elektronenmicroscopisch onderzoek van haar huid toonde een accumulatie van melanosomen in de keratinocyten (figuur 2C). De distribu-

tie van de melanosomen was door de gehele cel, en niet zoals normaal gesproken, gelokaliseerd boven de kern, zoals hun functionele doel vereist. Deze casus bevestigt dat keratinefilamenten een belangrijke rol spelen bij ontvangst en transport van melanosomen in keratinocyten, een functie waarvan oorspronkelijk gedacht werd dat deze alleen verzorgd werd door microtubuli en microfilamenten.⁵ Waarom alleen bepaalde keratineafwijkingen tot pigmentatieverandering leiden, blijft nog onduidelijk. Op basis van ons onderzoek en de literatuur stellen wij het volgende mechanisme als hypothese voor over de vlekkelijke pigmentatie bij Slac2-b-deficiëntie:

- Functioneel Slac2-b-verlies verstoort het keratinefilamentnetwerk in basale keratinocyten.
- Keratinefilamenten helpen de positie en functie van celorganellen orkestreren, naast de bekende 'traditionele' functie van het handhaven van het cellulaire cytoskelet.
- De afwijkende distributie van melanosomen in basale keratinocyten resulteert in de vlekkelijke pigmentatie.

Dit artikel is ook geaccepteerd voor publicatie in JAMA Dermatology.

LITERATUUR

1. McGrath JA, Stone KL, Begum R, Simpson MA, Dopping-Hepenstal PJ, Liu L, 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.
2. Liu L, Mellerio JE, Martinez AE, McMillan JR, Aristodemou S, Parsons M, et al. Mutations in *EXPH5* result in autosomal recessive inherited skin fragility. *Br J Dermatol* 2014;170:196-9.
3. Echeverria-Garcia B, Vicente A, Hernandez A, Mascaro JM, Colmenero I, Terron A, et al. Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation: a family report and review. *Pediatr Dermatol* 2013;30:e125-31.
4. Ostrowski M, Carmo NB, Krumeich S, Fanget I, Raposo G, Savina A, et al. Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway. *Nat Cell Biol* 2010;12:19,30; sup pp 1-13.
5. Toivola DM, Tao GZ, Habtezion A, Liao J, Omary MB. Cellular integrity plus: organelle-related and protein-targeting functions of intermediate filaments. *Trends Cell Biol* 2005;15:608-17.
6. Uttam J, Hutton E, Coulombe PA, Anton-Lamprecht I, Yu QC, Gedde-Dahl T, Jr, et al. The genetic basis of epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:9079-84.
7. Betz RC, Planko L, Eigelshoven S, Hanneken S, Pasternack SM, Bussow H, et al. Loss-of-function mutations in the keratin 5 gene lead to Dowling-Degos disease. *Am J Hum Genet* 2006;78:510-9.

SAMENVATTING

Epidermolysis bullosa (EB) veroorzaakt door *EXPH5*-mutaties is een zeldzaam subtype, dat recentelijk is geïdentificeerd. Wij beschrijven een casus met homozygote nonsense mutaties in het *EXPH5*-gen bij een 15-jarige vrouw. Dit gen codeert voor het vesikel transporteiwit *synaptotagmin-like homologue lacking C2 domains B* (Slac2-b, tevens bekend als exofilin-5) en veroorzaakt EB-simplex met splijting in de basale cellaag. Het fenotype van onze casus ging gepaard met vlekkelijke pigmentatie (MP, *mottled pigmentation*) die zich pas op haar tiende levensjaar openbaarde. De elektronenmicroscopische bevindingen waren aanleiding om een hypothese op te stellen voor het ontstaan van pigmentafwijkingen bij Slac2-b-anomalie. De patiënt die wij beschrijven is één van de oudste casus in de literatuur met *EXPH5*-mutaties, waardoor het late-onset-symptoom van MP zich kon manifesteren.

TREFWOORDEN

epidermolysis bullosa simplex – exofilin-5 – Slac2-b – *EXPH5*

SUMMARY

Epidermolysis bullosa (EB) caused by *EXPH5* mutations, is an recently identified and extremely rare subtype. We describe a novel homozygous nonsense mutation in the *EXPH5* gene in a 15-year-old woman. *EXPH5* encodes the vesicle transport protein 'synaptotagmin-like homologue lacking C2 domains B' (Slac2-b, also known as exophilin-5) and is involved in epidermolysis bullosa simplex with cleavage in the basal cell layer. The phenotype of this case was characterized by mottled pigmentation (MP), which developed when the patient was ten years old. By means of electron microscopy image analysis, we propose a hypothesis for the pigmentary changes associated with Slac2-b anomaly. This patient that we have described is one of the oldest with *EXPH5* mutations reported up to now, which possibly allowed for the 'late-onset' MP.

KEYWORDS

epidermolysis bullosa simplex – exophilin-5 – Slac2-b – *EXPH5*