

# **Schwitzfähigkeit von Patienten mit p63-assoziierten Syndromen**

*Aus dem Zentrum für Ektodermale Dysplasien Erlangen (ZEDER)*

*Leiter: Prof. Dr. Holm Schneider*

Der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg  
zur Erlangung des Doktorgrades Dr. med.

vorgelegt von

**Paul Ferstl**

**Als Dissertation genehmigt von der  
Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg**

**Vorsitzender des Promotionsorgans:** Prof. Dr. Markus F. Neurath

**Gutachter:** Prof. Dr. Holm Schneider

**Gutachter:** Prof. Dr. Carola Berking

**Tag der mündlichen Prüfung:** 15. Dezember 2020

*Gewidmet meinen Eltern.*

# Inhaltsverzeichnis

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>Zusammenfassung</b> .....   | <b>1</b>  |
| 1.1      | Zusammenfassung (deutsch).....   | 1         |
| 1.2      | Summary (englisch) .....   | 3         |
| <b>2</b> | <b>Einleitung</b> .....  | <b>5</b>  |
| 2.1      | Erstbeschreibung des EEC- und des AEC-Syndroms.....                                  | 5         |
| 2.2      | Das TP63-Gen und sein Protein p63.....   | 5         |
| 2.3      | Mutationen des TP63-Gens .....   | 6         |
| 2.3.1    | Das EEC-Syndrom .....  | 7         |
| 2.3.2    | Das AEC-Syndrom .....  | 7         |
| 2.4      | Ektodermale Dysplasien.....  | 8         |
| 2.5      | Relevanz der Schwitzfähigkeit .....  | 8         |
| 2.6      | Untersuchung der Schwitzfähigkeit.....   | 10        |
| 2.6.1    | Bestimmung der Schweißdrüsenfunktion .....   | 10        |
| 2.6.2    | Bestimmung der Schweißdrüsendichte .....   | 10        |
| 2.7      | Diagnostik und Therapie der Komorbiditäten von Patienten mit TP63-<br>Mutation ..... | 11        |
| 2.7.1    | Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte .....  | 11        |
| 2.7.2    | Ektrodaktylie .....  | 12        |
| 2.7.3    | Ankyloblepharon und Hauterosionen.....   | 12        |
| 2.8      | Ziele der vorliegenden Arbeit.....   | 13        |
| <b>3</b> | <b>Vorveröffentlichung</b> .....   | <b>14</b> |
| <b>4</b> | <b>Literaturverzeichnis</b> .....  | <b>15</b> |
| <b>5</b> | <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>20</b> |
| <b>6</b> | <b>Danksagung</b> .....  | <b>21</b> |

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Zusammenfassung (deutsch)

### Hintergrund und Ziel der Arbeit

Neben dem häufigsten Krankheitsbild aus der Gruppe der ektodermalen Dysplasien (ED), der X-chromosomal vererbten hypohidrotischen ektodermalen Dysplasie (XLHED), gibt es auch seltenere ED-Syndrome wie das AEC- oder das EEC-Syndrom, die beide ihren Ursprung in einer Mutation des Gens *TP63* haben und bisher kaum im Fokus der Forschung standen. Das AEC-Syndrom (Akronym für **A**nkyloblepharon – **E**ktodermale Dysplasie – Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, engl. *Cleft lip/palate*) und das EEC-Syndrom (Akronym für **E**ktrodaktylie – **E**ktodermale Dysplasie – **C**left lip/palate) werden jeweils als Krankheit mit fehlender bzw. eingeschränkter Schwitzfähigkeit klassifiziert. Beobachtungen zeigen jedoch, dass manche Betroffene durchaus in der Lage sind zu schwitzen und, was die transpirationsabhängige Wärmetoleranz angeht, im Alltag kaum eingeschränkt sind. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Schwitzfähigkeit von Patienten mit AEC- bzw. EEC-Syndrom erstmals systematisch zu untersuchen und Genotyp-Phänotyp-Korrelationen zu erfassen.

### Probanden und Methoden

14 Patienten zwischen 2 und 48 Jahren mit EEC-Syndrom und 9 Patienten zwischen 0,5 und 60 Jahren mit AEC-Syndrom wurden im Rahmen eines Selbsthilfegruppentreffens mit nicht-invasiven Methoden untersucht. Mittels konfokaler Laser-Mikroskopie wurde am rechten Handteller auf einem Areal von 36 mm<sup>2</sup> die Zahl der Schweißdrüsenausführungsgänge bestimmt, gefolgt von einer standardisierten Messung des nach Pilocarpin-Iontophorese am rechten Unterarm gebildeten Schweißvolumens. Im Vorfeld dieser Untersuchungen hatten alle Patienten einen Fragebogen ausgefüllt, um Ausschlusskriterien zu prüfen und Komorbiditäten zu erfassen. Außerdem wurde analysiert, inwieweit die Untersuchungsergebnisse mit dem *TP63*-Genotyp zusammenhängen.

### Ergebnisse

Bei 12 von 23 Patienten (9 mit EEC-, 3 mit AEC-Syndrom) fand sich an den untersuchten Stellen jeweils eine normale Zahl an Schweißporen und auch die nach Pilocarpin-Stimulation gebildeten Schweißvolumina lagen im Normbereich ( $\geq 20 \mu\text{l}$ ). Die übrigen 11 Patienten (48%) hatten – in Übereinstimmung mit

anamnestisch festgestellter Hitzeintoleranz – jeweils weniger Schweißdrüsen als gleichaltrige Kontrollpersonen und eine verminderte Schwitzfähigkeit, aber keine Anhidrose.

### **Schlussfolgerung**

Patienten mit AEC- und EEC-Syndrom können insgesamt besser schwitzen als bisher angenommen. Eine Hypohidrose, falls vorhanden, dürfte bestimmten *TP63*-Genotypen zuzuordnen sein.

## 1.2 Summary (englisch)

### Background and aims of the study

Beside X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XLHED), the most common disorder in the group of ectodermal dysplasias, there are other less frequent types of ectodermal dysplasia such as EEC or AEC syndrome. Both result from mutations in the gene *TP63* and have rarely been in the focus of scientific research. EEC (an abbreviation for **ectrodactyly** – **ectodermal dysplasia** – **cleft lip/palate**) and AEC syndrome (**ankyloblepharon** – **ectodermal dysplasia** – **cleft lip/palate**) are currently regarded as diseases in which absent or reduced sweating ability represents a cardinal symptom. Clinical experience, however, suggests that some affected individuals are actually capable of sweating and do not experience disability in everyday life, as far as their perspiration-dependent heat tolerance is concerned. This study aimed to investigate systematically the sweating ability of patients with AEC or EEC syndrome and to explore genotype-phenotype correlations.

### Methods

Fourteen subjects aged 2 to 48 years with EEC syndrome and 9 patients with AEC syndrome between 0.5 and 60 years of age were examined with non-invasive methods during an annual meeting of a patient organization. Confocal laser microscopy was used to determine the number of palmar sweat ducts in an area of 36 mm<sup>2</sup> of the right hand, followed by standardized (volumetric) measurement of pilocarpine-induced sweat secretion on the right forearm. Prior to this examination, all patients had answered a questionnaire which addressed exclusion criteria and co-morbidities. Based on the clinical findings and known *TP63* mutations, genotype-phenotype correlations were assessed.

### Results

In 12 of 23 patients (9 with EEC syndrome, 3 with AEC syndrome), a normal amount of palmar sweat ducts was detected and pilocarpine-induced sweat volumes were in the normal range ( $\geq 20 \mu\text{l}$ ). The remaining 11 patients (42%) showed diminished numbers of sweat ducts and reduced sweating ability compared to age-matched controls – in agreement with previously noticed heat intolerance – but no anhidrosis.

## **Conclusions**

In general, subjects affected by AEC or EEC syndrome can perspire more efficiently than assumed so far. Hypohidrosis if present may be attributable to certain *TP63* genotypes.



## 2 Einleitung

### 2.1 Erstbeschreibung des EEC- und des AEC-Syndroms

In einem 1970 veröffentlichten Fachartikel wurde vermutlich zum ersten Mal das EEC-Syndrom beschrieben. Rüdiger und Mitarbeiter berichteten von einem Patienten mit Spalthänden und -füßen, trockener Haut, verminderter Schwitzfähigkeit und Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (Rüdiger et al., 1970). Aufgrund der charakteristischen Fehlbildungskombination wird dieses Syndrom seitdem mit dem Akronym EEC (**E**ktrodaktylie – **E**ktodermale Dysplasie – Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, engl. *Cleft lip/palate*) abgekürzt. Seine genaue Prävalenz ist unbekannt bzw. wird älteren Daten zufolge auf 1:1,5 Millionen geschätzt (Tse et al., 1990).

Das nicht weniger komplexe AEC-Syndrom (**A**nkyloblepharon – **E**ktodermale Dysplasie – **C**left lip/palate) wurde 1976 von Hay und Wells erstbeschrieben, weswegen es auch als Hay-Wells-Syndrom in die Literatur eingegangen ist. Gemeinsame Merkmale der ersten 7 Patienten waren partiell zusammengewachsene Ober- und Unterlider, ektodermale Defekte, insbesondere der Kopfhaut, fehlende Zähne und Unterkieferhypoplasie sowie Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (Hay and Wells, 1976). Zur Häufigkeit des AEC-Syndroms gibt es bis heute ebenfalls keine genauen Angaben.

### 2.2 Das TP63-Gen und sein Protein p63

Ursächlich für das EEC- wie das AEC-Syndrom sind Mutationen im Gen *TP63* (Brunner et al., 2002, Celli et al., 1999), welches mit dem bekannten Tumorsuppressorgen *p53* verwandt ist (Mills et al., 1999). Im Gegensatz zum *p53*-Gen wurde für *TP63* bisher keine größere Rolle in der Tumorentstehung nachgewiesen, sondern vielmehr ein bedeutender Einfluss des von ihm kodierten Transkriptionsfaktors auf die Entwicklung der Epidermis und der Extremitäten (Yang et al., 1999).

*TP63* besteht aus mehreren Domänen: der *transactivation domain*, der *DNA-binding domain*, der *oligomerization domain*, der *Sterile Alpha Motif domain* (SAM-Domäne) sowie der *transactivation-inhibitory domain* (Soares and Zhou, 2018). Abb. 1 verschafft hier einen Überblick. Mit zwei verschiedenen Promoter-Regionen, TA und  $\Delta N$ , sowie drei verschiedenen Spleißvarianten,  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$ ,

existieren insgesamt sechs Isoformen des p63-Proteins (Yang et al., 1999). Dabei stellt die  $\alpha$ -Isoform die am häufigsten exprimierte dar und steuert wahrscheinlich auch den Großteil der *TP63*-abhängigen Prozesse (Sethi et al., 2015).



TAD: Transcription activation domain  
 DBD: DNA-binding domain  
 OLD: Oligomerization domain  
 SAM: Sterile Alpha Motif domain  
 TID: Transactivation-inhibitory domain

### **Abbildung 1: Struktur des Gens *TP63***

Die *TP63*-Expression beeinflusst speziell die Proliferation und Differenzierung von Keratinozyten (Della Gatta et al., 2008), und zwar durch *Enhancement* und *Silencing* mehrerer daran beteiligter Gene. In einem *TP63*-knockdown-Modell waren Gene aktiviert, die zur Kontrolle des Zellzyklus beitragen, wie beispielsweise *JunB* (Della Gatta et al., 2008). Weiterhin kam es zur verminderten Aktivierung der Gene von Transkriptionsfaktoren, welche die Zellproliferation und -differenzierung stimulieren, wie zum Beispiel Fos und JunC (Della Gatta et al., 2008). *TP63* besitzt darüber hinaus großen Einfluss auf den Glucose-Metabolismus (Ahn et al., 2009). Neuere Daten suggerieren eine sogenannte Pionier-Funktion für die epidermale Differenzierung: Das *TP63*-Genprodukt steuert bzw. initiiert die Differenzierung von Stammzellen in epitheliale Zellen. (Qu et al., 2018).

### **2.3 Mutationen des Gens *TP63***

Der Phänotyp bei einer *TP63*-Mutation entspricht im Wesentlichen dem des EEC-Syndroms: Spaltbildungen der distalen Extremitäten (Hand und Fuß), eine Hautbeschaffenheit, wie sie für ektodermale Dysplasien typisch ist, sowie

orofaziale Spalten in unterschiedlich starker Ausprägung. In ihrem jüngsten Übersichtsartikel bezeichnen Soares et al. das EEC-Syndrom auch als den „Prototypen“ eines *TP63*-Gendefekts (Soares and Zhou, 2018). Nichtsdestotrotz gibt es vielfältige weitere Krankheitsmanifestationen, unter denen Betroffene leiden können. Dazu zählen Hauterosionen, Ankyloblepharon, Obstruktionen der Tränengänge, Mamillen-Hypoplasie, Hypospadie und Trismus (Sutton and van Bokhoven, 1993). Zusätzlich zu den beiden bisher erwähnten Syndromen existieren noch weitere p63-assoziierte Syndrome: Neben dem *Limb-Mammary*-Syndrom mit charakteristischer Mamillen-Hypoplasie (van Bokhoven et al., 1999) ist beispielsweise das ADULT-Syndrom zu nennen, bei dem keine orofaziale Spalte vorliegt (Amiel et al., 2001). Die Variabilität der Ausprägung einzelner Merkmale und die Überschneidung zwischen den Syndromen ist jedoch sehr hoch. Dies spiegelt die zentrale Rolle des *TP63*-Gens bei der Entstehung der betroffenen Strukturen wider (Koch et al., 2014).

### **2.3.1 Das EEC-Syndrom**

Unter den drei Hauptcharakteristika des EEC-Syndroms sind vor allem die Spalthände und -füße sehr unterschiedlich ausgeprägt und nur bei 40% bzw. 70% der Betroffenen vorhanden (Rinne et al., 2006). Urogenitale Anomalien wie Hypospadie, uretero-renaler Reflux und rezidivierende Harnwegsinfekte (Hyder et al., 2017) sowie Augenbeteiligungen mit Tränengangobstruktion und verminderter Produktion von Tränenflüssigkeit treten ebenso auf (Buss et al., 1995). Ursache des EEC-Syndroms sind fast immer Mutationen in dem Abschnitt des *TP63*-Gens, der die *DNA-binding domain* betrifft (Celli et al., 1999; Rinne et al., 2007).

### **2.3.2 Das AEC-Syndrom**

Das AEC-Syndrom lässt sich in der Regel auf eine Mutation in der SAM-Domäne von *TP63* zurückführen (McGrath et al., 2001). Trotz der mit dem Namen suggerierten hohen Bedeutung des Ankyloblepharons scheint dieses nicht in allen Fällen bei der Geburt vorhanden zu sein bzw. sich zum Teil auch von selbst zu lösen (Sutton et al., 2009). Tränenpünktchen sind häufig hypo- oder aplastisch, weswegen es zu chronischen Konjunktividen kommen kann (Sutton et al., 2009). Neben der ektodermalen Dysplasie liegt in allen Fällen eine orofaziale Spalte vor (Cole et al., 2009). Darüber hinaus sind Anomalien der Extremitäten, Hypospadien, aber auch Gehörschäden beschrieben (Sutton

et al., 2009, Cole et al., 2009). Die Betroffenen leiden in der Regel besonders an den Haut- und Haaranomalien mit charakteristischen Skalphpautdefekten (Dishop et al., 2009). Eine nicht zu unterschätzende Rolle kommt dem psychosozialen Krankheitsfaktor zu (Lane et al., 2009).

Das ursprünglich als eigene Entität beschriebene Rapp-Hodgkin-Syndrom wird heute als Teil des AEC-Spektrums betrachtet (Bertola et al., 2004; Cambiaghi et al., 1994).

## **2.4 Ektodermale Dysplasien**

Ektodermale Dysplasien sind, wie es der Name sagt, durch Fehlbildungen von Organen/Organteilen ektodermalen Ursprungs gekennzeichnet. Dazu gehören die Nichtanlage von Zähnen, das Fehlen von Augenbrauen, spärliches, brüchiges Kopfhaar sowie eine trockene, ekzematöse Haut mit reduzierter bis gar nicht vorhandener Schwitzfähigkeit (Pinheiro and Freire-Maia, 1994; Schneider et al., 2011; Burger et al., 2014). Während das Fehlen von Zähnen durch die moderne Prothetik oder Behandlung mit Implantaten oft korrigiert werden kann und mangelhafte Kopfbehaarung vor allem ein ästhetisches Problem darstellt, muss dem Fehlen von Schweißdrüsen eine viel größere Bedeutung zugemessen werden: Dieser Defekt kann lebensbedrohlich werden (Blüschke et al., 2010).

Isolierten ektodermalen Dysplasien liegt in der Regel eine Mutation von Genen der Ektodysplasie-A-Signalkaskade zugrunde (Kere et al., 1996), wobei das X-chromosomale Gen *EDA* am häufigsten betroffen ist (Schneider et al., 2011).

## **2.5 Relevanz der Schwitzfähigkeit**

Schwitzen ist ein für den menschlichen Körper zentraler Mechanismus der Temperaturregulation, welcher drohender Überhitzung – zum Beispiel im Rahmen sportlicher Aktivität, bei hoher Umgebungstemperatur, aber auch bei Fieber – entgegengewirkt. Der Schweiß gelangt über die Ausführungsgänge ekkriner Drüsen auf die Hautoberfläche. Verdunstung der sezernierten Flüssigkeit vermittelt den gewünschten Kühleffekt. Bei fehlender Schwitzfähigkeit kann es unter bestimmten Umständen zu einer raschen, nicht selten lebensgefährlichen Überhitzung mit potenzieller Hirnschädigung und erhöhter Mortalität

kommen. Im Fall einer angeborenen Einschränkung der Temperaturregulation über das Schwitzen ist eine frühzeitige Diagnosestellung deshalb von entscheidender Bedeutung. Bleibt die Problematik unerkannt, drohen vor allem in den ersten drei Lebensjahren Hyperthermien (Salisbury and Stothers, 1981; Clarke et al., 1987). Die Diagnosestellung ermöglicht präventive Maßnahmen: Eltern und Betreuungspersonen werden angehalten, gefährdete Säuglinge und Kleinkinder keiner hohen Umgebungstemperatur auszusetzen und im Sommer die Sonne zu meiden. Bei beginnender Überwärmung können das Befeuchten von Haut und Kleidung mit kaltem Wasser, der Rückzug an kühle, schattige Orte, aber auch kalte Getränke schnell Linderung verschaffen. Damit lässt sich ein Absinken der Körperkerntemperatur erreichen bzw. weiterer Temperaturanstieg verhindern (Blüschke et al., 2010). Mit zunehmendem Alter lernen die Kinder, mit ihrer Besonderheit besser umzugehen, merken, wann sie sich zurückziehen oder aktiv abkühlen müssen. Dank spezieller Kühlkleidung sind im Jugend- und Erwachsenenalter oft auch sportliche Aktivitäten sowie manche Erleichterung im Berufsalltag umsetzbar (Hammersen et al., 2011).

**WICHTIGE  
INFORMATION**



**DIESES KIND IST HITZSCHLAGEFÄHRDET!**  
Zeichen einer Überwärmung sind gerötete Ohren, ein heißer Kopf, Reizbarkeit oder Benommenheit, Körpertemperatur > 38.3°C. In einem solchen Fall ist UNVERZÜGLICH für Kühlung zu sorgen:

- Kind und Kleidung mit Wasser besprühen
- kalte Getränke anbieten
- Transport an einen schattigen, kühlen Ort
- wenn möglich, Nutzung eines Ventilators

NAME: \_\_\_\_\_

GEBURTSDATUM: \_\_\_\_\_

**Zentrum für Ektodermale Dysplasien  
Universitätsklinikum Erlangen**

**Abbildung 2:** Notfallausweis für Kinder mit Hyperthermierisiko (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Holm Schneider)

Bei der häufigsten Form ektoider Dysplasien, der XLHED, haben vorgeburtliche Therapieversuche gezeigt, dass es möglich ist, durch Ersatz des fehlenden Signalproteins Ektodysplasins A im letzten Drittel der Schwangerschaft eine normale Schweißdrüsenentwicklung zu induzieren (Schneider et al., 2018). Diese neue Behandlung ist nur pränatal wirksam, bedarf also der rechtzeitigen Diagnosestellung. Die ersten, vor vier Jahren so behandelten Patienten können seit ihrer Geburt ausreichend schwitzen (Schneider et al., 2018).

Für Patienten mit *TP63*-Mutation existiert leider keine solche Therapie bzw. wäre ein vorgeburtlicher Proteinersatz aufgrund der vielfältigen Wirkungen des p63-Proteins vermutlich zu riskant.

## **2.6 Untersuchung der Schwitzfähigkeit**

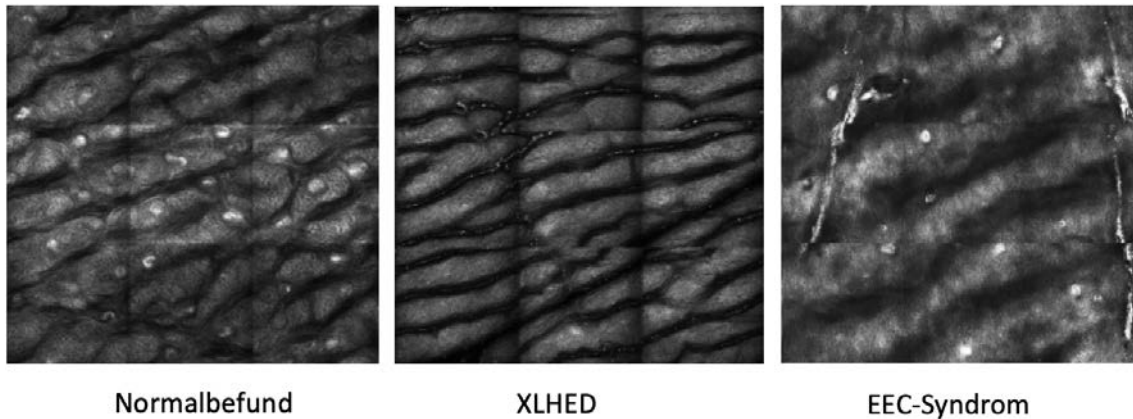
### **2.6.1 Bestimmung der Schweißdrüsenfunktion**

Zur Einschätzung der Funktion ekkriner Schweißdrüsen eignet sich der Pilocarpin-Iontophorese-Test. Dieser weltweit etablierte Test wird primär für die Diagnostik der Zystischen Fibrose verwendet (Gibson and Cooke, 1959, Mishra et al., 2005). Während dabei qualitative Merkmale des Schweißes im Vordergrund stehen, geht es bei klinischem Verdacht auf eine ektoiderale Dysplasie ausschließlich um die Menge des gebildeten Schweißes (Hjortskov et al., 1995). Nach Auflegen von Pilocarpin-Gelscheiben auf den Unterarm wird mittels einer geringen elektrischen Spannung das Parasympathomimetikum in die Haut transportiert. Es stimuliert lokal die Sekretion von Schweiß, welcher im Anschluss über 30 Minuten in einer Kapillare gesammelt wird. Anschließend bestimmt man durch Vergleich mit einer Volumenskala oder gravimetrisch die Schweißmenge im Sammelgefäß. Für standardisierte Pilocarpin-Iontophoresen stand uns ein Gerät der Firma Wescor (Logan, USA) zur Verfügung.

### **2.6.2 Bestimmung der Schweißdrüsendichte**

Die Messung der Schweißdrüsendichte kann mittels Laser-Konfokalmikroskopie erfolgen, zum Beispiel standardisiert auf einem Areal von 36 mm<sup>2</sup> der rechten Handfläche (Dietz et al., 2013, Burger et al., 2014, Schneider et al., 2018). Hierfür benutzten wir das VivaScope der Firma Caliber Imaging & Diagnostics (New York, USA). Die Auswertung der Bilder übernahm ein unabhängiger

Untersucher. Die Daten wurden anhand der Mosteller-Formel (Mosteller, 1987) auf die Körperoberfläche hochgerechnet.



**Abbildung 3:** Konfokalmikroskopiebilder von einem gesunden Kind sowie von Patienten mit XLHED und EEC-Syndrom, die eine komplette Aplasie bzw. eine verminderte Zahl an Schweißporen (helle, runde Strukturen) zeigen

## 2.7 Diagnostik und Therapie der Komorbiditäten von Patienten mit *TP63*-Mutation

Bei klinischem Verdacht auf ein Syndrom, das auf eine Mutation von *TP63* zurückgeführt werden könnte, erfolgt die Diagnosesicherung durch molekulargenetische Untersuchung dieses Gens (Sutton and van Bokhoven, 1993). Aufgrund der vielfältigen Komorbiditäten ist die interdisziplinäre Behandlung des Patienten an einem Zentrum für seltene Krankheiten notwendig. Weiterhin hat sich bei häufigen Operationen eine psychosoziale Betreuung als wichtig erwiesen (Hu et al., 2020).

### 2.7.1 Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte

Liegt eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte vor, sind oft mehrzeitige Operationen durch die Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie erforderlich (Yates et al., 2020). Die Korrektur der orofazialen Spalte steht hier nicht nur aus ästhetischer Sicht an erster Stelle, denn bei Ausbleiben der Operation können die betroffenen Kinder erhebliche Sprach-, Schluck-, Hör- und Atmungsstörungen entwickeln. Im weiteren Verlauf sollte eine enge interdisziplinäre, insbesondere logopädische, kieferorthopädische und auch psychosoziale Betreuung der Patienten erfolgen (Mossey et al., 2009, Fitzpatrick et al., 2020).

### 2.7.2 Ektrodaktylie

Die Ektrodaktylie, auch *Split hand/foot malformation* (SHFM) oder Krebscherendeformität genannt, ist ein in der Ausprägung sehr variables Merkmal, für das Mutationen in verschiedenen Gen-Loci, nicht nur im *TP63*-Gen, ursächlich sein können (Guero and Holder-Espinasse, 2019). Es kann im Rahmen syndromaler Erkrankungen, aber auch isoliert auftreten (Gurrieri and Everman, 2013). Das phänotypische Spektrum reicht von der einfachen Syndaktylie bis hin zur Aplasie von Phalangen, Metacarpal- oder Metatarsalknochen (Duijf et al., 2003). Abbildung 4 zeigt die unterschiedliche Ausprägung der Ektrodaktylie bei zwei Betroffenen. In der klinischen Behandlung steht ein Erhalt bzw. die Ermöglichung der Greiffunktion der Hand im Vordergrund. Ein optisch normaler Phänotyp wird durch die Operationen nicht erreicht. Viel wichtiger ist jedoch, dass die Patienten mit ihren Hand- und Fußdeformitäten im Alltag umzugehen lernen. Erfahrungsgemäß gelingt dies gut und sie stehen Gesunden in der Regel in nichts nach.



**Abbildung 4:** Hände einer 41-jährigen Patientin mit relativ geringer Ektrodaktylie bei Anlage aller Finger (links) sowie einer 16-jährigen Patientin mit stark ausgeprägten Spalthänden (rechts)

### 2.7.3 Ankyloblepharon und Hauterosionen

Besteht im Fall eines AEC-Syndroms eine (partielle) Fusion der Ober- und Unterlider (Ankyloblepharon), wird diese kurz nach der Geburt chirurgisch durchtrennt (Alami et al., 2013). Diese kongenitale Fehlbildung stellt somit in der Regel kein größeres Problem dar.



Viel stärker leiden die vom AEC-Syndrom Betroffenen an oberflächlichen Hauterosionen vor allem der Kopfhaut, die zum Verlust der Haarfollikel führen (Vanderhooft et al., 1993, Siegfried et al., 2005). Hierbei kann es zu lokalen und manchmal auch lebensbedrohlichen systemischen Infektionen kommen. Eine Therapie mit epidermalen Stammzellen ist Gegenstand der Forschung; die aktuelle Behandlung beschränkt sich auf eine gute Wundpflege (Julapalli et al., 2009). Abbildung 5 zeigt die Kopfhautdefekte eines Kindes mit AEC-Syndrom.



**Abbildung 5:** *Typische Skalphautdefekte bei einem Kleinkind (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Holm Schneider)*

## **2.8. Ziele der vorliegenden Arbeit**

Da in der Literatur die Auffassung vorherrscht, dass Patienten mit *TP63*-Mutation unter einer An- bzw. Hypohidrose leiden, was mit der klinischen Erfahrung nicht immer übereinstimmt, sollte in der vorliegenden Arbeit die Schwitzfähigkeit von Patienten mit AEC- bzw. EEC-Syndrom erstmals systematisch untersucht werden. Dabei ging es insbesondere darum, Genotyp-Phänotyp-Korrelationen zu erfassen.

### 3 Vorveröffentlichung

## **Sweating ability of patients with p63-associated syndromes**

Paul Ferstl<sup>1,2</sup>, Sigrun Wohlfart<sup>1,2</sup>, Holm Schneider<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Center for Ectodermal Dysplasias, University of Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany*

<sup>2</sup> *Department of Pediatrics, University of Erlangen-Nürnberg, Loschgestr. 15, 91054 Erlangen, Germany*

Erschienen in:

European Journal of Pediatrics

Band 177, Seite 1727 – 1731

DOI: 10.1007/s00431-018-3227-6

Eur J Pediatr

2018 Nov;177(11):1727-1731. doi: 10.1007/s00431-018-3227-6.

Epub 2018 Aug 7

## 4 Literaturverzeichnis

1. Ahn KJ, Kim J, Yun M, Park JH, Lee JD (2009) Enzymatic properties of the N- and C-terminal halves of human hexokinase II. *BMB Rep*, 42:350-355.
2. Alami B, Maadane A, Sekhsoukh R (2013) Ankyloblepharon filiforme adnatum: a case report. *Pan Afr Med J*, 15:15.
3. Amiel J, Bougeard G, Francannet C, Raclin V, Munnich A, Lyonnet S, Frebourg T (2001) TP63 gene mutation in ADULT syndrome. *Eur J Hum Genet*, 9:642-645.
4. Bertola DR, Kim CA, Albano LM, Scheffer H, Meijer R, Van Bokhoven H (2004) Molecular evidence that AEC syndrome and Rapp-Hodgkin syndrome are variable expression of a single genetic disorder. *Clin Genet*, 66:79-80.
5. Blüschke G, Nüsken KD, Schneider H (2010) Prevalence and prevention of severe complications of hypohidrotic ectodermal dysplasia in infancy. *Early Hum Dev*, 86:397-399.
6. Brunner HG, Hamel BC, Van Bokhoven H (2002) The p63 gene in EEC and other syndromes. *J Med Genet*, 39:377-381.
7. Burger K, Schneider AT, Wohlfart S, Kiesewetter F, Huttner K, Johnson R, Schneider H (2014) Genotype-phenotype correlation in boys with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Am J Med Genet A*, 164a:2424-2432.
8. Buss PW, Hughes HE, Clarke A (1995) Twenty-four cases of the EEC syndrome: clinical presentation and management. *J Med Genet*, 32:716-723.
9. Cambiaghi S, Tadini G, Barbareschi M, Menni S, Caputo R (1994) Rapp-Hodgkin syndrome and AEC syndrome: are they the same entity? *Br J Dermatol*, 130:97-101.
10. Celli J, Duijf P, Hamel BC, Bamshad M, Kramer B, Smits AP, Newbury-Ecob R, Hennekam RC, Van Buggenhout G, Van Haeringen A, Woods CG, Van Essen AJ, De Waal R, Vriend G, Haber DA, Yang A, Mckeon F, Brunner HG, Van Bokhoven H (1999) Heterozygous germline mutations in the p53 homolog p63 are the cause of EEC syndrome. *Cell*, 99:143-153.
11. Clarke A, Phillips DI, Brown R, Harper PS (1987) Clinical aspects of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Arch Dis Child*, 62:989-996.
12. Cole P, Hatef DA, Kaufman Y, Magruder A, Bree A, Friedman E, Sindwani R, Hollier LH, Jr. (2009) Facial clefting and oroauditory pathway manifestations in ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate (AEC) syndrome. *Am J Med Genet A*, 149a:1910-1915.

13. Della Gatta G, Bansal M, Ambesi-Impiombato A, Antonini D, Missero C, Di Bernardo D (2008) Direct targets of the TRP63 transcription factor revealed by a combination of gene expression profiling and reverse engineering. *Genome Res*, 18:939-948.
14. Dietz J, Kaercher T, Schneider AT, Zimmermann T, Huttner K, Johnson R, Schneider H (2013) Early respiratory and ocular involvement in X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Eur J Pediatr*, 172:1023-1031.
15. Dishop MK, Bree AF, Hicks MJ (2009) Pathologic changes of skin and hair in ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate (AEC) syndrome. *Am J Med Genet A*, 149a:1935-1941.
16. Duijf PH, Van Bokhoven H, Brunner HG (2003) Pathogenesis of split-hand/split-foot malformation. *Hum Mol Genet*, 12 Spec No 1:R51-60.
17. Ferstl P, Wohlfart S, Schneider H (2018) Sweating ability of patients with p63-associated syndromes. *Eur J Pediatr*, 177:1727-1731.
18. Fitzpatrick B, Coad J, Sell D, Rihtman T (2020) Assessing speech at three years of age in the cleft palate population: a scoping review of assessment practices. *Int J Lang Commun Disord*, 55:165-187.
19. Gagnon D, Kenny GP (2012) Sex differences in thermoeffector responses during exercise at fixed requirements for heat loss. *J Appl Physiol (1985)*, 113:746-757.
20. Gibson LE, Cooke RE (1959) A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*, 23:545-549.
21. Guero S, Holder-Espinasse M (2019) Insights into the pathogenesis and treatment of split/hand foot malformation (cleft hand/foot). *J Hand Surg Eur Vol*, 44:80-87.
22. Gurrieri F, Everman DB (2013) Clinical, genetic, and molecular aspects of split-hand/foot malformation: an update. *Am J Med Genet A*, 161a:2860-2872.
23. Hammersen JE, Neukam V, Nüsken KD, Schneider H (2011) Systematic evaluation of exertional hyperthermia in children and adolescents with hypohidrotic ectodermal dysplasia: an observational study. *Pediatr Res*, 70:297-301.
24. Hay RJ, Wells RS (1976) The syndrome of ankyloblepharon, ectodermal defects and cleft lip and palate: an autosomal dominant condition. *Br J Dermatol*, 94:277-289.
25. Hjortskov N, Jepsen LT, Nielsen B, Juul A, Skakkebaek NE (1995) Pilocarpine iontophoresis test: an index of physiological sweat secretion? *Clin Physiol*, 15:409-414.

26. Hu AC, Bertrand AA, Dang BN, Chan CH, Lee JC (2020) The effect of multiple surgeries on psychosocial outcomes in pediatric patients: a scoping review. *Ann Plast Surg*, doi: 10.1097/SAP.0000000000002291
27. Hyder Z, Beale V, O'connor R, Clayton-Smith J (2017) Genitourinary malformations: an under-recognized feature of ectrodactyly, ectodermal dysplasia and cleft lip/palate syndrome. *Clin Dysmorphol*, 26:78-82.
28. Julapalli MR, Scher RK, Sybert VP, Siegfried EC, Bree AF (2009) Dermatologic findings of ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate (AEC) syndrome. *Am J Med Genet A*, 149a:1900-1906.
29. Kere J, Srivastava AK, Montonen O, Zonana J, Thomas N, Ferguson B, Munoz F, Morgan D, Clarke A, Baybayan P, Chen EY, Ezer S, Saarialho-Kere U, De La Chapelle A, Schlessinger D (1996) X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nat Genet*, 13:409-416.
30. Koch PJ, Dinella J, Fete M, Siegfried EC, Koster MI (2014) Modeling AEC-New approaches to study rare genetic disorders. *Am J Med Genet A*, 164a:2443-2454.
31. Lane MM, Dalton WT, 3rd, Sherman SA, Bree AF, Czyzewski DI (2009) Psychosocial functioning and quality of life in children and families affected by AEC syndrome. *Am J Med Genet A*, 149a:1926-1934.
32. Mcgrath JA, Duijf PH, Doetsch V, Irvine AD, De Waal R, Vanmolkot KR, Wessagowit V, Kelly A, Atherton DJ, Griffiths WA, Orlow SJ, Van Haeringen A, Ausems MG, Yang A, Mckee F, Bamshad MA, Brunner HG, Hamel BC, Van Bokhoven H (2001) Hay-Wells syndrome is caused by heterozygous missense mutations in the SAM domain of p63. *Hum Mol Genet*, 10:221-229.
33. Mills AA, Zheng B, Wang XJ, Vogel H, Roop DR, Bradley A (1999) p63 is a p53 homologue required for limb and epidermal morphogenesis. *Nature*, 398:708-713.
34. Mishra A, Greaves R, Massie J (2005) The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era. *Clin Biochem Rev*, 26:135-153.
35. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC (2009) Cleft lip and palate. *Lancet*, 374:1773-1785.
36. Mosteller RD (1987) Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*, 317:1098.
37. Pinheiro M, Freire-Maia N (1994) Ectodermal dysplasias: a clinical classification and a causal review. *Am J Med Genet*, 53:153-162.
38. Qu J, Tanis SEJ, Smits JPH, Kouwenhoven EN, Oti M, Van Den Bogaard EH, Logie C, Stunnenberg HG, Van Bokhoven H, Mulder KW, Zhou H (2018) Mutant p63 affects epidermal cell identity through rewiring the enhancer landscape. *Cell Rep*, 25:3490-3503.e3494.

39. Rinne T, Brunner HG, Van Bokhoven H (2007) p63-associated disorders. *Cell Cycle*, 6:262-268.
40. Rinne T, Hamel B, Van Bokhoven H, Brunner HG (2006) Pattern of p63 mutations and their phenotypes--update. *Am J Med Genet A*, 140:1396-1406.
41. Rüdiger RA, Haase W, Passarge E (1970) Association of ectrodactyly, ectodermal dysplasia, and cleft lip-palate. *Am J Dis Child*, 120:160-163.
42. Russo C, Osterburg C, Sirico A, Antonini D, Ambrosio R, Wurz JM, Rinnenthal J, Ferniani M, Kehrloesser S, Schafer B, Guntert P, Sinha S, Dotsch V, Missero C (2018) Protein aggregation of the p63 transcription factor underlies severe skin fragility in AEC syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 115:E906-e915.
43. Salisbury DM, Stothers JK (1981) Hypohidrotic ectodermal dysplasia and sudden infant death. *Lancet*, 1:153-154.
44. Schneider H, Faschingbauer F, Schuepbach-Mallepell S, Korber I, Wohlfart S, Dick A, Wahlbuhl M, Kowalczyk-Quintas C, Vigolo M, Kirby N, Tannert C, Rompel O, Rascher W, Beckmann MW, Schneider P (2018) Prenatal correction of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *N Engl J Med*, 378:1604-1610.
45. Schneider H, Hammersen J, Preisler-Adams S, Huttner K, Rascher W, Bohring A (2011) Sweating ability and genotype in individuals with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Med Genet*, 48:426-432.
46. Sethi I, Romano RA, Gluck C, Smalley K, Vojtesek B, Buck MJ, Sinha S (2015) A global analysis of the complex landscape of isoforms and regulatory networks of p63 in human cells and tissues. *BMC Genomics*, 16:584.
47. Siegfried E, Bree A, Fete M, Sybert VP (2005) Skin erosions and wound healing in ankyloblepharon-ectodermal defect-cleft lip and/or palate. *Arch Dermatol*, 141:1591-1594.
48. Soares E, Zhou H (2018) Master regulatory role of p63 in epidermal development and disease. *Cell Mol Life Sci*, 75:1179-1190.
49. Sutton VR, Plunkett K, Dang DX, Lewis RA, Bree AF, Bacino CA (2009) Craniofacial and anthropometric phenotype in ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate syndrome (Hay-Wells syndrome) in a cohort of 17 patients. *Am J Med Genet A*, 149a:1916-1921.
50. Sutton VR, Van Bokhoven H 1993. TP63-related disorders. *In: GeneReviews*. Adam MP (Hrg.), Seattle (WA).
51. Tadini G, Santagada F, Brena M, Pezzani L, Nannini P (2013) Ectodermal dysplasias: the p63 tail. *G Ital Dermatol Venereol*, 148:53-58.
52. Tse K, Temple IK, Baraitser M (1990) Dilemmas in counselling: the EEC syndrome. *J Med Genet*, 27:752-755.

53. Van Bokhoven H, Jung M, Smits AP, Van Beersum S, Ruschendorf F, Van Steensel M, Veenstra M, Tuerlings JH, Mariman EC, Brunner HG, Wienker TF, Reis A, Ropers HH, Hamel BC (1999) Limb mammary syndrome: a new genetic disorder with mammary hypoplasia, ectrodactyly, and other Hand/Foot anomalies maps to human chromosome 3q27. *Am J Hum Genet*, 64:538-546.
54. Vanderhooft SL, Stephan MJ, Sybert VP (1993) Severe skin erosions and scalp infections in AEC syndrome. *Pediatr Dermatol*, 10:334-340.
55. Yang A, Schweitzer R, Sun D, Kaghad M, Walker N, Bronson RT, Tabin C, Sharpe A, Caput D, Crum C, Mckeon F (1999) p63 is essential for regenerative proliferation in limb, craniofacial and epithelial development. *Nature*, 398:714-718.
56. Yates D, Allareddy V, Caplin J, Yadav S, Markiewicz MR (2020) An overview of timeline of interventions in the continuum of cleft lip and palate care. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 32:177-186.

## 5 Abkürzungsverzeichnis

|       |   |
|-------|---|
| EEC   | Ektrodaktylie – Ektodermale Dysplasie – Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, engl. <i>Cleft lip/palate</i>   |
| AEC   | Ankyloblepharon – Ektodermale Dysplasie – Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, engl. <i>Cleft lip/palate</i> |
| XLHED | X-chromosomal vererbte hypohidrotische ektodermale Dysplasie  |



## **6 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich zuallererst und ganz besonders bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Holm Schneider bedanken. Ohne sein außerordentliches Engagement in der Betreuung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Darüber hinaus möchte ich für viele interessante Gespräche während langer Autofahrten Danke sagen.

Ein großer Dank gilt auch Frau Dr. Sigrun Wohlfart für die Hilfe bei der Durchführung der Konfokalmikroskopien.

Meinen Dank möchte ich auch allen Probandinnen und Probanden ausdrücken, die an der Studie teilgenommen und somit grundlegend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zu guter Letzt gebührt ein großes Dankeschön meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, für die liebevolle Unterstützung in allen Lebenslagen.