

OPENING PLENARY LECTURE BY PROFESSOR ELI SPRECHER, TEL AVIV, ISRAEL

Die letzten Tage der Morphologie

Der Vortrag konzentrierte sich auf den neuen Begriff der epidermalen Differenzierungsstörungen (EDD), der früher Begriffe wie Ichthyosen, palmoplantare Keratoderme und andere Genodermatosen des Epithels umfasste. In den letzten Jahren ist die dringende Notwendigkeit einer Umstellung von Morphologie-basierten auf Pathogenese-basierte Diagnoseansätze deutlich geworden.

Eli Sprecher begann mit der Feststellung, dass die Medizin seit 3.000 Jahren nach neuen Behandlungsmethoden für Krankheiten sucht, die oft auf morphologischen Diagnosen basieren, welche mit zunehmendem Wissen über die Pathophysiologie immer komplexer werden. Er spielte auf die Analogie des „Turmbau zu Babel“ von Pieter Bruegel an, in der Fortschritte im Verständnis der Genetik, Molekularbiologie und Stoffwechselprozesse die Stabilität dieses traditionellen diagnostischen „Babel“-Turms infrage stellen.



Eli Sprecher, Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel

Die traditionellen Konventionen zur Benennung von Krankheiten sind oft irreführend oder geografisch ungenau, wie beispielsweise „Pachyonychia congenita“ (die häufig mit Nicht-Nagel-Anomalien einhergeht) und „Mal de Meleda“ (benannt nach einer adriatischen Insel, aber weltweit auftretend).

Er stellte das neue Klassifizierungssystem für epidermale Differenzierungsstörungen (EDD) vor, das in kürzlich veröffentlichten Arbeiten [1-4] vorgeschlagen wurde und als Leitfaden für die Wahl der Behandlung dienen soll. Dieses System basiert auf drei Hauptprinzipien:

1. Neugruppierung aller epidermalen Differenzierungsstörungen unter einem einheitlichen Begriff: „epidermale Differenzierungsstörungen“.
2. Betonung der Ätiologie gegenüber der Morphologie.
3. Benennung jeder Störung unter Verwendung einer Kombination aus drei Elementen: dem assoziierten Gen, dem EDD-Subtyp und, falls erforderlich, einer klinischen Beschreibung.

The last days of morphology

The lecture focused on the new term of epidermal differentiation disorders (EDD) that formerly included terms like ichthyoses, palmoplantar keratoderma, and other genodermatoses of the epithelium. Over the last years, the critical need to transition from morphology-based to pathogenesis-based diagnostic approaches has become apparent.

Eli Sprecher began by noting that for 3,000 years, medicine has sought new treatments for diseases, often based on morphological diagnoses, which becomes increasingly complex as more is known about the pathophysiology. He eluded to the “Tower of Babel” analogy, in which advances in genetic, molecular, and metabolic understanding are challenging the stability of this traditional diagnostic “Babel” tower.

The traditional disease naming conventions are often misleading or geographically inaccurate, such as “Pachyonychia congenita” (which frequently involves non-nail abnormalities) and “Mal de Meleda” (named after an Adriatic island but occurring globally).

He introduced a new classification system for epidermal differentiation disorders (EDD), proposed in recently published work [1-4], which aims to guide treatment choices. This system is based on three major principles:

1. Regrouping all epidermal differentiation disorders under a unified term: “epidermal differentiation disorders.”
2. Emphasizing etiology over morphology.
3. Naming each disorder using a combination of three elements: the associated gene, the EDD subtype, and, when necessary, a clinical description.

Er lieferte eindrucksvolle Beispiele für den Grund für die neue Namenskonvention: Eines davon ist die epidermolytische Ichthyose. Hierbei handelt es sich um eine epidermale Störung, die traditionell mit histomorphologischen Anzeichen epidermolytischer Veränderungen in der oberen Epidermis in Verbindung gebracht wird. Mittlerweile gibt es jedoch eine Reihe von veröffentlichten klinischen Fällen, die zeigen, dass epidermolytische Ichthyose ohne Anzeichen epidermolytischer Veränderungen in der Epidermis auftreten kann, obwohl sie durch dieselben genetischen Varianten in den Keratin-1- und Keratin-10-Genen verursacht werden kann, die auch mit traditionellen epidermolytischen Veränderungen assoziiert sind.

Ein weiteres Beispiel ist die Pachyonychia congenita (PC). Dies ist wörtlich aus dem Griechischen übersetzt die angeborene Erkrankung der dicken Nägel. Die klinischen Manifestationen der PC umfassen jedoch nicht nur Onychodystrophie [5]. Die Patienten zeigen auch fokale palmoplantare Keratoderme (PPK), die mit Reibungsblasen an den Füßen, insbesondere bei heißem Wetter, einhergehen können; folliculäre Keratosen, die sich hauptsächlich an Reibungsstellen wie Ellenbogen, Knien und Hosenbund entwickeln; orale Leukokeratosen auf der Zunge und der Mundschleimhaut; Zysten einschließlich epidermaler Einschlusszysten und pilosebaceöser Zysten wie Steatocystome und Vellushaarzysten; eine Beteiligung des Kehlkopfes kann zu Heiserkeit führen und im Säuglingsalter gelegentlich als lebensbedrohlicher Atemstridor auftreten, der eine Notfalltracheotomie erforderlich macht; Zähne bei der Geburt oder im ersten Lebensmonat. Die ursächlichen Gene sind *KRT6A*, *KRT6B*, *KRT16* oder *KRT17*, weshalb PC nun in KRTxy-pEDD umbenannt wurde.

Der vielleicht wichtigste Grund für die neue Klassifizierung ist die Tatsache, dass es in der Dermatologie mittlerweile immer mehr therapeutische Ansätze gibt, die auf der exakten Erkennung der zugrunde liegenden genetischen Ursache basieren. So könnte beispielsweise bei Patienten mit einem morphologischen Subtyp der palmoplantaren Keratoderme eine dominante negative Variante die Ursache sein. Dieser Patient könnte mit Medikamenten behandelt werden, die in der Lage sind, das mutierte Protein aus dem Gewebe zu entfernen. Dies wurde im Zusammenhang mit der Pachyonychia congenita mit verschiedenen Ansätzen erreicht [6]. Aber Patienten, die von genau demselben morphologischen Subtyp der palmoplantaren Keratoderme betroffen sind, könnten auch eine Funktionsverlust-Mutation tragen, die eine vorzeitige RNA-Ablese-Termination verursacht. In diesem Fall wird ein Wirkstoff benötigt, der die Durchleseaktivität fördert, wie beispielsweise Gentamicin, was beim Nagashima-Subtyp der palmoplantaren Keratoderme gut demonstriert wurde [7].

Der Vortrag wurde interpretiert von Johann Bauer

Korrespondenz: editors@skinonline.at

He provided striking examples for the reason for the new naming convention: One of them is epidermolytic ichthyosis. This is a disorder that has been traditionally recognized to be associated histomorphological signs of epidermolytic changes in the upper epidermis. However, there are now a number of clinical cases published showing that epidermolytic ichthyosis can manifest without any evidence of epidermolytic changes in the epidermis, although it can be caused by same genetic variances in keratin 1 and 10 genes as those associated with traditional epidermolytic changes.

Another example is pachyonychia congenita. This is literally translated from the Greek, the congenital disease of thick nails. However, clinical manifestations of PC not only include onychodystrophy [5]. Patients also show focal palmoplantar keratoderma (PPK), which may be associated with frictional blisters on the feet, especially in hot weather; follicular keratoses that develop mainly on areas of friction, such as the elbows, knees and waistband; oral leukokeratosis on the tongue and oral mucosa; cysts, including epidermal inclusion cysts, and pilosebaceous cysts, such as steatocystomas and vellus hair cysts; laryngeal involvement may produce hoarseness, and in infancy occasionally presents as a life-threatening respiratory stridor requiring emergent tracheostomy; teeth at birth or during the first month of life. The causative genes are *KRT6A*, *KRT6B*, *KRT16*, or *KRT17* and therefore PC is now renamed KRTxy-pEDD.

Perhaps the most intriguing reason for the new classification is the fact that the field of dermatology now seeing a steadily increasing number of therapeutic tools based on the exact detection of the underlying genetic cause. So, for example, patients with a morphological subtype palmoplantar keratoderma could be caused by a dominant negative variant. These patients could be treated with drugs that are capable of removing the mutant protein from the tissue. This has been achieved with different approaches in the context of pachyonychia congenita [6]. But individuals affected by the very same morphological subtype of palmoplantar keratoderma could be also carrying a loss-of-function mutation, causing a premature termination of RNA translation. In this case a drug capable of promoting read-through activity like gentamicin is needed, nicely demonstrated in the Nagashima subtype of palmoplantar keratoderma [7].

The lecture was interpreted by Johann Bauer

Correspondence: editors@skinonline.at

Literatur | References

1. Paller AS, Teng J, Mazereeuw-Hautier J, Hernández-Martín Á, Tournier CG, Hovnanian A, et al. Syndromic epidermal differentiation disorders: New classification towards pathogenesis-based therapy. *Br J Dermatol.* 2025; Apr 4:ljaf123. doi:10.1093/bjd/ljaf123. Online ahead of print.
2. Hernandez-Martin A, Paller AS, Sprecher E, Akiyama M, Gostynski A, Mazereeuw-Hautier J, et al. A proposal for a new pathogenesis-guided classification for inherited epidermal differentiation disorders. *Br J Dermatol.* 2025;193:544-8.
3. Akiyama M, Choate K, Hernandez-Martin A, Aldwin-Easton M, Bodemer C, Gostyński A, et al. Nonsyndromic epidermal differentiation disorders: New classification and nomenclature based on disease-associated genes leading to target therapy. *Br J Dermatol.* 2025; May 1: ljaf154. doi:10.1093/bjd/ljaf154. Online ahead of print
4. Sprecher E, Ishida-Yamamoto A, Schwartz J, Akiyama M, Aldwin-Easton M, Choate K, et al. Palmoplantar epidermal differentiation disorders. *Br J Dermatol.* 2025;193:364-80.
5. Leachman SA, Kaspar RL, Fleckman P, Florell SR, Smith FJ, McLean WH, et al. Clinical and pathological features of pachyonychia congenita. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2005;10:3-17.
6. Leachman SA, Hickerson RP, Schwartz ME, Bullough EE, Hutcherson SL, Boucher KM, et al. First-in-human mutation-targeted siRNA phase Ib trial of an inherited skin disorder. *Mol Ther.* 2010;18:442-6.
7. Ohguchi Y, Nomura T, Suzuki S, Takeda M, Miyauchi T, Mizuno O, et al. Gentamicin-induced readthrough and nonsense-mediated mRNA decay of SERPINB7 nonsense mutant transcripts. *J Invest Dermatol.* 2018;138:836-43.

Abbildung: Rathaus von Antwerpen
 Bildrechte: Privat
 Figure: Town hall of Antwerp
 Picture credit: Private

