

Generaliseret epidermolysis bullosa dystrophicans og udvikling af spinocellulært karcinom

Rikke Børthy Petersen, Christian T. Bonde & Grethe Schmidt

Epidermolysis bullosa (EB) er en betegnelse, som dækker over en heterogen gruppe af medfødte hudsygdomme, der er karakteriseret ved blære- og sår-dannelse i huden.

Sygdommen klassificeres ud fra vævsseparationsniveauet i fire hovedgrupper: *Epidermolytisk* EB (EB simplex), *lucidolytisk* EB (junctional EB), *dermolytisk* EB (dystrofisk EB) samt *mixed type* (Kindlers syndrom). Ved de første tre typer er blæredannelsen lokaliseret henholdsvis intraepidermalt, på niveau med lamina lucida samt under lamina densa. Ved sidstnævnte type forekommer spaltetdannelsen på flere forskellige niveauer. Diagnosen stilles i dag ved elektronmikroskopi eller immunofluorescens-mapping, hvor man direkte kan visualisere, på hvilket niveau i huden spaltetdannelsen optræder [1]. Det estimeres, at incidensen i Danmark er ca. 1:50.000.

EB blev beskrevet første gang i dansk litteratur i 1953 som en sjælden hudlidelse, der ofte har tendens til arvelig belastning eller konsangvinitet mellem forældrene [2].

SYGEHISTORIE

Patienten, der i dag er en 45-årig mand, blev født med universelle hudforandringer i form af blære- og sår-dannelser over størstedelen af kroppen. Der var intet slægtskab imellem forældrene, og patientens to ældre brødre var fuldstændig raske.

Diagnosen generaliseret recessiv dystrofisk EB blev stillet allerede i den tidlige barndom som en klinisk diagnose. Hudsymptomerne progredierede, og i femårsalderen havde patienten udviklet pseudosyndaktyli med luffedannelse på både hænder og fødder.

I 30-års-alderen havde patienten udviklet udbredte planocellulære papillomer, fleksionskontrakturer i begge overekstremiteter, ektropiondannelse af begge nedre øjenlåg samt mikrostomi (Figur 1). Desuden var hans syn nedsat som følge af skleral indvækst på cornea samt udtalt vækstreduktion og kronisk anæmi.

Nedsat patientkomplians har i høj grad præget sygdomsforløbet og medført forsinkelse af behandling og kontrol i lange perioder.

Som 42-årig havde patienten udviklet flere karcinomer på kroppen bl.a. histologisk verificeret spinocellulært karcinom (SCC) på venstre håndryg og

højre crus. Tumor på håndryggen blev excideret, men patienten udeblev fra behandling af tumoren på crus. Efter yderligere to år så man udvikling af et stort smertefuldt karcinomrecidiv på håndryggen med knogleindvækst. Ligeledes fandt man progression af karcinomet på crus, der inddrog næsten hele underbenet. Kurativ kirurgisk behandling ville indebære amputation af hånden, og det var ligeledes tvivlsomt, hvorvidt crus kunne bevares.

DISKUSSION

Dystrofisk EB nedarves både dominant og recessiv og opstår som følge af en mutation i *COL7A1*-genet, som koder for type VII-kollagen, der er en afgørende komponent i ankerfibrillerne til dermis. En sådan defekt resulterer i separation mellem epidermis og dermis [3].

KASUISTIK

Afdeling for Plastikkirurgi og Brandsårsbehandling, Rigshospitalet

FIGUR 1

A. Patient med generaliseret epidermolysis bullosa dystrophicans. Der ses udbredt ulceration af huden samt ekstremitetskontrakturer. B. Samme patient. Hånd med pseudosyndaktyli. Huden er præget af spinocellulært karcinom og ulceration.



De mest alvorlige tilfælde ses ved generaliseret recessiv dermolytisk EB, hvor blæredannelse i huden optræder allerede ved fødslen og progredierer til kroniske sår, der primært er lokaliseret akkralt. Følgerne er pseudosyndaktyli og ekstremitetskontrakturer. Øvrige organsystemer kan ligeledes blive involveret med strikturdannelse af gastrointestinalkanalene, luft- og urinveje. Endvidere ses vækstretardering, dentale anomalier, okulære symptomer samt en øget risiko for alvorlige kutane infektioner [4].

Den største risiko for patienter med dermolytisk EB er udviklingen af aggressive spinocellulære karcinomer med prædilektionstendens over knogleprominenser. Cancerdiagnosen vanskeliggøres yderligere af den kroniske hudulceration. Hovedparten af karcinomerne debuterer i tredje og fjerde dekade. Således er den kumulative risiko for udvikling af SCC opgjort til 7,5% ved 20-års-alderen, stigende til 90,1% ved 55-års-alderen [5]. Gennemsnitslevealderen fra diagnosticering af første hudtumor til død er fem år. 50% af patienterne dør af metastaserende SCC inden 40-års-alderen, typisk med metastaser til lunger, lever og knogler [5]. Der findes ingen sammenhæng med graden af soleksposition, og der er heller ikke påvist øget

forekomst af basalcellekarcinom hos denne patientgruppe. I visse opgørelser er der dog fundet en lille overrepræsentation af malignt melanom, primært hos børn [5].

Patienter med dermolytisk EB bør derfor ses til regelmæssige kontroller med henblik på at diagnosticere kutane maligniteter. Ved mindste tvivl skal der foretages biopsi, idet det er vigtigt, at cancerdiagnosen verificeres på et så tidligt tidspunkt som muligt for at undgå aggressiv spredning.

KORRESPONDANCE: Rikke Børthy Petersen, Kingosgade 6, 3. th., 1623 København V. E-mail: Rikkebp55@hotmail.com

ANTAGET: 17. november 2009

FØRST PÅ NETTET: 26. april 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Fine JD, Eady RJ, Bauer EA et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:931-50.
2. Bülow K, Nørholm-Pedersen A. Epidermolysis bullosa hereditaria. *Ugeskr Læger* 1953;13:479-87.
3. Uitto J, Richard G. Progress in epidermolysis bullosa: from eponyms to molecular genetic classification. *Clin Dermatol* 2005;23:33-40.
4. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:387-402.
5. 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.

Fiskelugt – det kunne være trimethylaminuri

Line Klingen Haugaard, Allan Meldgaard Lund, Poula Patursson & Ernst Christensen

KASUISTIK

Klinisk-Genetisk Afdeling,
Klinik for Sjældne
Handicap, Rigshospitalet

Trimethylaminuri (TMAU) eller »*The Fish Malodour Syndrome*« [1] er karakteriseret ved en abnorm høj udskillelse af uomdannet trimethylamin (TMA) i urin og andre kropsvæsker. Patienter med TMAU har en særpræget og stærkt generende lugt af fisk, der ofte medfører betydelige psykiske og sociale problemer.

SYGEHISTORIE

Egen læge henviste en tiårig pige til Klinik for Sjældne Handicap på Rigshospitalet, da hun igennem flere år havde været generet af en mærkelig lugt af fisk. Hendes forældre havde fundet overensstemmelse mellem datterens kraftige fiskelugt fra urin, ånde, krop og hår med beskrivelser af TMAU på internettet, hvorfor de havde søgt egen læge.

Pigen havde, ud over fiskelugten, ingen andre fysiske gener at berette og fremstod objektivt som en alderssvarende udviklet pige, men med en klar lugt af

fisk f.eks. fra håndfladerne. Forældrene oplyste, at hun blev drillet pga. lugten, og at de var bekymrede for hende, da hun i forvejen var lidt indadvendt og tilbageholdende.

Udredningen for TMAU blev iværksat: En urinprøve blev sendt til Holland til TMA-måling, og urinmetabolisk screening og andre metaboliske analyser blev foretaget i differentialdiagnostisk øjemed.

Analysesvarene viste klart forhøjet ekskretion af TMA på 100 mikromol/mmol kreatinin (reference < 10), samt ingen målelig trimethylamin-oxid (TMAO)-ekskretion (reference > 50). Blodprøver og urinscreening var normale.

Efterfølgende blev ethylen-diamin-tetra-acetat (EDTA)-blod fra patient og forældre sendt til Holland med henblik på molekylærgenetisk analyse.

Behandling indledtes med kostregistrering og diætisk vejledning, hvor udgangspunktet var lister