

# Epidermolysis bullosa

Camilla Firing & Anette Bygum



## STATUSARTIKEL

Hudafdeling I og  
Allergicentret, Odense  
Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2017;179:V07170568

Arvelig epidermolysis bullosa (EB) er en genodermatose, der omfatter mere end 30 forskellige subtyper [1]. Fælles for disse er mekanisk svaghed af epitel eller endotel, hvorved der dannes blærer eller erosioner som følge af mindre, mekaniske belastninger.

Resultatet fra et nyligt publiceret amerikansk tværsnitstudie viste en samlet incidens på 20 pr. 1 mio. levedefødte og en samlet prævalens på 11 pr. 1 mio. [2]. I Danmark synes der at være en større prævalens af epidermolysis bullosa simplex (EBS) med ophobning omkring Læsø og den vestlige del af Vendsyssel, hvor man i et studie fra 1953 fandt 96 afficerede tilhørende ti slægter [3]. Ydermere er der beskrevet en *founder*-mutation i *COL7A1* hos 13 patienter med dystrofisk epidermolysis bullosa (DEB) pruriginosa [4]. Dette kan betyde en omtrentlig fordobling af den samlede prævalens i Danmark.

## KLASSIFIKATION

Tidligere har klassifikationen af EB været baseret på elektronmikroskopiske fund i hudbiopsier [5, 6]. Efterfølgende har sygdommens fænotype, arvegang, ultrastruktur og immunhistokemi samt molekylærgenetiske fund medvirket til at definere forskellige subtyper af EB; dette er publiceret af *Fine et al* i 2014 [6]. Der er identificeret flere nye kandidatgener og kliniske manifestationer af allerede beskrevne subtyper, hvilket er med til at danne baggrund for denne nye sygdomsklassifikation, som også betegnes *onion skin*-metoden (**Figur 1**). Ligesom når man skræller et løg, starter man i første niveau af klassifikationen med at skelne mellem fire hovedtyper af EB, ud fra hvor i huden vævsseparationen finder sted. Separationen er ved EBS intraepidermal, ved junktional epidermolysis bullosa (JEB) i la-

mina lucida af basalmembranzonen (BMZ) og ved dystrofisk epidermolysis bullosa i lamina densa af BMZ. Endvidere findes der en fjerde subtype med blandet vævsseparation, såkaldt Kindlersyndrom. I næste niveau af klassifikationen er fænotypen central, idet der skelnes mellem lokaliseret versus generaliseret affektion og forekomst af eventuelle diagnostiske markører. Generaliseret sygdom kan nuanceres ved at bruge begreberne »intermediær« og »svær«. De næste trin omhandler arvegang (recessiv/dominant), involveret protein og endelig specifik genetisk mutation (**Tabel 1**). Hvis man f.eks. har mistanke om generaliseret svær recessiv DEB, kan man som kliniker vælge at springe direkte til mutationsanalyse (løgts kerne), hvilket kan være både økonomisk og tidsbesparende. Ved den nye klassifikation benyttes der overvejende deskriptive termer i stedet for som tidligere eponymer. De eneste undtagelser er EBS-Ogna og Kindlersyndrom.

## KLINISK PRÆSENTATION

Den kliniske præsentation varierer fra lokaliseret hudaffektion på hænder/fødder til generaliseret blæredannelse på større hudområder, slimhinder og evt. involvering af indre organer (**Figur 2**). Manifestationerne og deres sværhedsgrad varierer selv inden for en og samme subtype. De forskellige mutationer, der ligger til grund for udviklingen af EB, rammer proteiner, der er centrale for keratinocytternes normale struktur og funktion. Alle EB-subtyper er associeret med mekanisk svaghed af huden, hvilket er mere udtalt hos patienter med JEB og DEB end hos patienter med EBS. I de fleste tilfælde af EB observeres der blærer i huden; dog findes der mere superficielle typer, som overvejende giver huderosioner. Ved mildere sygdomsformer som lokaliseret EBS kan stigning i temperaturen ændre tendensen til blæredannelse. Dette kan afsløres ved anamneseoptagelsen, hvor patienterne kan berette om forværring af sygdommen i sommermånederne. I tillæg til fragilitet af huden, der fører til dannelse af blærer eller erosioner, kan EB manifestere sig ved forskellige kutane og ekstrakutane fund. Karakteristika som milier, negledystrofi, dyspigmentering af huden, keratodermi af hænder og fødder eller hypertrofisk granulationsvæv kan forekomme.

Den hyppigste subtype er EBS, som kan være lokaliseret eller generaliseret og af varierende sværhedsgrad [6]. Førstnævnte er karakteriseret ved mild affektion af

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Epidermolysis bullosa (EB) er en sjælden genodermatose, som hovedsageligt manifesterer sig ved dannelse af blærer eller erosioner i huden.
- ▶ I den nyeste sygdomsklassifikation skelner man mellem fire hovedtyper af EB og definerer subtyper inden for disse ved hjælp af sygdommens fænotype, arvegang, ultrastruktur og immunhistokemi samt molekylærgenetiske fund.
- ▶ Tilgængelig behandling er symptomatisk, og prognosen varierer afhængig af EB-subtypen. Kurativ behandling, hvilket tager udgangspunkt i gen-, celle- eller proteinterapi, er på eksperimentel basis.

hænder/fødder og ses i nogle tilfælde først i voksenlivet [1, 7]. Generaliseret intermediær EBS manifesterer sig allerede i tidlig barnealder, hvor de afficerede hudområder efterlader atrofi og dyspigmentering efter ophealing [1, 6]. Generaliseret svær EBS viser sig som regel allerede ved fødslen. Denne subtype manifesterer sig med spredte herpetiforme læsioner over truncus, nakke og ekstremiteter [8]. Efterfølgende fremkommer dyspigmentering, eller mindre hyppigt hudatrofi og milier. Mundslimhinden og larynx kan være involveret [9]. Palmoplantar keratodermi og negledystrofi kan også forekomme. EBS med samtidig tilstedeværelse af muskeldystrofi eller pylorusatresi er beskrevet [10].

JEB kan være lokaliseret eller generaliseret. For sidstnævnte skelnes der mellem en intermediær og en svær subtype [6]. Karakteristisk for JEB er tilstedeværelse af hypergranulationer. Kliniske fund som poikiloderma, atrofiske ar, negledystrofi, alopeci, emaljedefekt med øget tendens til karies, øsofagusstriktur og laryngotrakeal stenose kan forekomme [11]. Særlig ved intermediær JEB er der risiko for udvikling af komplicerende planocellulært karcinom, og patienterne bør informeres om dette og monitoreres [12, 13]. Svær JEB viser sig allerede ved fødslen med udbredte mukokutane blærer, der efterlader atrofiske ar [6]. Ved denne subtype er mortaliteten i det første leveår > 60%, og dødsårsagen er ofte sepsis, dårlig trivsel eller respirationsvigt [14].

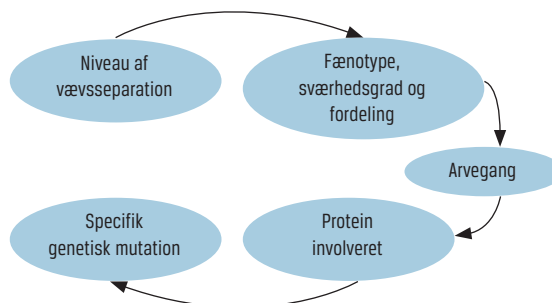
DEB inddeles hovedsageligt i tre subtyper: generaliseret dominant DEB, generaliseret intermediær recessiv DEB (RDEB) og generaliseret svær RDEB [6]. Typisk for den dominante subtype er såkaldte albopapuloide læsioner (hypopigmenterede likenoide papler og hypertrofiske ar) [15]. RDEB involverer ofte negle, mundhule samt tænder, og hudlæsionerne efterlader hyppigt atrofiske ar over knoglefremspring. Arvævet kan føre til nedsat mobilitet af led eller deformiteter som pseudosyndaktyli [16]. Blæredannelse i mundslimhinden og på tungen kan vanskeliggøre tilstrækkelig mundhygiejne og indtag af mad [17]. Sygdommen kan afficere øsofagus og medføre striktur af spiserøret, hvilket ofte kræver gentagne behandlinger med dilatation. Risikoen for, at der udvikles planocellulært karcinom, er kumulativ, og for patienter med svær RDEB er denne risiko 90% ved 55-årsalderen [13]. Denne type planocellulært karcinom er meget aggressiv og kan vise sig allerede i teenageårene. Metastaserende planocellulært karcinom er den hyppigste dødsårsag hos voksne patienter med RDEB.

## DIAGNOSTIK OG DIFFERENTIALDIAGNOSER

Diagnosen stilles klinisk med udelukkelse af differentialdiagnoser til blæredannelse i huden. Disse kan være af autoimmun, infektiøs, hæmatologisk, metabolisk, traumbetinget eller medicininduceret ætiologi. Et

**FIGUR 1**

Skematisk oversigt over *onion skin*-metoden [6].



bredt spektrum af differentialdiagnoser findes som forklaring på blæredannelser i neonatalperioden [18]. Af infektiøse årsager bør man overveje: herpes simplex, bulløs impetigo, stafylokok-*scalded skin syndrome*, candidiasis, variceller m.v. Ved positiv familieanamnese kan man med fordel optegne et stamtræ. Biopsi til histologi og immunfluorescensundersøgelse tages fra et område med frisk blæredannelse, som evt. er fremprovokeret ved at gnide på hudoverfladen [6]. Elektronmikroskopi har tidligere været anvendt i diagnostikken, men i dag anvendes primært antigen-*mapping* og/eller mutationsanalyse med genpaneltest, som udføres på Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital.

**TABEL 1**

Hyppigste subtyper af epidermolysis bullosa med involverede proteiner og gener [6].

Subtype	Protein involveret	Muteret gen
<i>Epidermolysis bullosa simplex</i>		
Lokaliseret	Keratin 5 Keratin 14	<i>KTR5</i> <i>KRT14</i>
Generaliseret:		
Intermediær	Keratin 5 Keratin 14	<i>KTR5</i> <i>KRT14</i>
Svær	Keratin 5 Keratin 14	<i>KTR5</i> <i>KRT14</i>
<i>Junctional epidermolysis bullosa</i>		
Lokaliseret	Kollagen XVII Integrin $\alpha 6\beta 4$ Laminin-332	<i>COL17A1</i> <i>ITGB4</i> <i>LAMA3 + LAMB3 + LAMC2</i>
Generaliseret:		
Intermediær	Laminin-332	<i>LAMA3 + LAMB3 + LAMC2</i>
Svær	Laminin-332	<i>LAMA3 + LAMB3 + LAMC2</i>
<i>Dystrofisk epidermolysis bullosa</i>		
Dominant, generaliseret	Kollagen VII	<i>COL7A1</i>
Recessiv, generaliseret:		
Intermediær	Kollagen VII	<i>COL7A1</i>
Svær	Kollagen VII	<i>COL7A1</i>
Kindlers syndrom	Fermitinfamilie, homolog 1	<i>FERMT1 (KIND1)</i>


**FIGUR 2**

A. Blæredannelse og ældre læsioner hos en patient med lokaliseret epidermolysis bullosa simplex (EBS). B. Lokaliseret generaliseret intermediær recessiv dystrofisk epidermolysis bullosa (RDEB). Hos en patient, som er *compound* heterozygot for mutationer i *COL7A1*. C. Blæredannelser og milier hos et barn med generaliseret svær RDEB. D. Dystrofisk tånegle hos en patient med dystrofisk epidermolysis bullosa (DEB). E. Hypertrofiske papler og milier hos en patient med prætibial RDEB. F. Deformitet af hænderne hos et barn med generaliseret svær RDEB (samme patient som på C). G. Blæredannelse hos et nyfødt barn med generaliseret svær EBS. H. Histologi fra en patient med DEB. Der ses cellefattig, subepidermal spaltetdannelse/bullae.



I familier med kendt forekomst af EB er prænatal diagnostik en mulighed [19]. Præimplantationsdiagnostik er en nyere metode, som tilbydes enkelte steder i landet. Ved denne metode gør man brug af in vitro-fertilisering.

### GENETIK

EB nedarves autosomt dominant eller recessivt, afhængig af subtype. Spontane mutationer kan være en forklaring i tilfælde, hvor sygdommen opstår uden tidligere familiehistorie.

En mutationsanalyse vil give den mest præcise subklassifikation og vil være nødvendig for at kunne give genetisk rådgivning eller evt. fremtidig genterapi. Man skal være opmærksom på, at sygdomsmanifestationer og sværhedsgrad kan variere inden for en og samme subtype (varierende ekspressivitet) [6]. Generelt er korrelationen mellem geno- og fænotype svag med undtagelse af ved EBS [20]. EBS har oftest en autosomal dominant arvegang med mutation i genet, som koder for keratin 5 eller 14 [21]. De forskellige mutationer fører til delvis eller fuldstændig defekt i tværbindingen af keratinfiler i de basale keratinocytter. Den strukturelle svaghed resulterer i dannelse af intraepidermale blærer. Ved JEB er arvegangen autosomal recessiv [6]. Hos mange patienter med den alvorligste subtype af JEB findes der hotspotmutationer [1]. Mutationerne fører til defekt i laminin-332 og/eller kollagen type XVII, der giver anledning til vævsseparation i lamina lucida af BMZ [11]. Fælles for alle DEB-

subtyper er mutation af *COL7A1*, og der findes talrige familiespecifikke mutationer [22]. Genet koder for kollagen type VII, der fungerer som forankringsfilament mellem BMZ og dermis. Ved DEB fører dysfunktionen til blæredannelse i øverste del af dermis. Der findes DEB med autosomal recessiv og DEB med autosomal dominant arvegang.

### BEHANDLING

Behandling af EB er hovedsagelig symptomatisk. Et multidisciplinært samarbejde er ofte nødvendigt for optimal behandling af patienterne. Dette omfatter sårbehandling, ernæringsvejledning, håndtering af psykosociale aspekter og tidlig medicinsk eller kirurgisk intervention ved forekomst af kutane eller ekstrakutane komplikationer [15-17, 23]. Huden skal beskyttes mod traumer, og tøjet skal helst være løsthængende og blødt uden for mange knapper, lynlåse og lignende [24]. Erosioner, sår og vulnerable hudområder kan kræve bandagering, og sårplejen er i mange tilfælde en specialisopgave. Sårprodukter skal være nonadhærente, og plaster må ikke anvendes direkte på huden. Forældre til børn med EB oplæres i sårpleje af sårsygeplejersker og læger på hudafdelinger. Daglig pleje af hudlæsioner er både tidskrævende og smertefuld, hvorfor sufficient smertebehandling er central for at bedre livskvaliteten [25]. Symptomatisk behandling omhandler også i mange tilfælde behandling af hudkløe. Sygdommen kan gøre patienten afhængig af støtte fra familie eller sundhedsvæsen for at gennemføre daglige aktiviteter. I disse tilfælde kan hjemmesygeplejen tilknyttes.

### NYE SPECIFIKKE BEHANDLINGER

Kurativ behandling af patientgruppen er stadig på eksperimentel basis. Den har til hensigt at korrigere patologien på molekylært niveau, hvilket tager udgangspunkt i gen-, celle- eller proteinterapi [26, 27]. En anden mulighed er at antagonisere biokemiske processer, som for eksempel ved brug af interleukin 1-beta-hæmmeren diacerein [28, 29]. Topikal anvendelse af dette præparat hos patienter med generaliseret svær EBS har vist sig at reducere antallet af hudlæsioner [28].

### FÆLLESSKAB

EB er en sjælden sygdom, der kan være meget invaliderende. Det er vigtigt at være positiv og optimistisk, når man arbejder med disse patienter. Patientorganisationer gør det muligt for patienterne at møde andre med samme diagnose og udveksle erfaringer. Der er i øjeblikket ikke aktivitet i den danske EB-forenings hjemmeside, men der kan tilgås flere gode informationsfoldere for patienter og sundhedsprofessionelle fra den engelske hjemmeside DEBRA [30]. Efter et møde på

Aarhus Universitetshospital i efteråret 2016 blev der stiftet en ny dansk patientforening for EB, som har en facebookgruppe.

## DISKUSSION

EB er en heterogen gruppe af genodermatoser, hvor kardinalsymptomet er hudblærer, som forværres efter traumatisering. I denne artikel præsenteres et udvalg af arvelige EB-typer, som er defineret i den nyeste sygdomsklassifikation.

Fremtiden må vise, hvor implementerbare de nye behandlingsprincipper bliver, og om mortalitet og morbiditet kan ændres inden for en nærmere årrække.

## SUMMARY

Camilla Firing & Anette Bygum:

Epidermolysis bullosa

Ugeskr Læger 2017;179:V0710568

Epidermolysis bullosa (EB) is a rare genodermatosis. A new classification system is presented, distinguishing the subtypes of EB, and this system is based on the phenotype, mode of inheritance, ultrastructure, immunofluorescence findings, and specific mutation(s) present. EB is inherited in an autosomal dominant or -recessive fashion. Clinical manifestations vary in severity and character according to subtype. The severity ranges from mild localized to life-threatening. Available treatment is mainly symptomatic with therapeutic treatment in an experimental stage.

**KORRESPONDANCE:** Anette Bygum. E-mail: Anette.bygum@rsyd.dk

**ANTAGET:** 5. september 2017

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 20. november 2017

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**TAKSIGELSE:** Vibeke Vestergaard, Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital, takkes for hjælp til den histopatologiske beskrivelse.

## LITTERATUR

1. Fine JD. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:12.
2. Fine JD. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol* 2016;152:1231-8.
3. Bülow K, Nørholm-Pedersen A. Epidermolysis bullosa hereditaria. *Ugeskr Læger* 1953;115:479-87.
4. Covaciu C, Grosso F, Pisaneschi E et al. A founder synonymous COL7A1 mutation in three Danish families with dominant dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa identifies exonic regulatory sequences required for exon 87 splicing. *Br J Dermatol* 2011;165:678-82.
5. Pearson RW. Studies on the pathogenesis of epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 1962;39:551-75.
6. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady R et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:1103-26.
7. Yinghong HE, Leppert J, Steinke H et al. Homozygous nonsense mutation and additional deletion of an amino acid in BPAG1e causing mild localized epidermolysis bullosa simplex. *Acta Derm Venereol* 2017;97:657-59.
8. Sugai T, Shinkuma S, Inafuku K et al. The first familial cases of epidermolysis bullosa simplex, generalized severe with p.Asn176Ser in KRT5 revealing the clinical chronology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:224-72.
9. Shemanko CS, Horn HM, Keohane SG et al. Laryngeal involvement in the Dowling-Meara variant of epidermolysis bullosa simplex with keratin mutations of severely disruptive potential. *Br J Dermatol* 2000;142:315-20.
10. Takahashia Y, Rouan F, Uitto J et al. Plectin deficient epidermolysis bullosa simplex with 27-year-history of muscular dystrophy. *J Dermatol Sci* 2005;37:87-93.
11. Floeth M, Bruckner-Tuderman L. Digenic junctional epidermolysis bullosa: mutations in COL17A1 and LAMB3 genes. *Am J Hum Genet* 1999;65:1530-7.
12. Yuen W, Jonkman M. Risk of squamous cell carcinoma in junctional epidermolysis bullosa, non-Herlitz type: report of 7 cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:780-9.
13. Fine JD, Johnson L, 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.
14. Fine JD, Johnson L, Weiner M et al. Cause specific risks of childhood death in inherited epidermolysis bullosa. *J Pediatr* 2008;152:276-80.
15. Horn HM, Tidman MJ. The clinical spectrum of dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2002;146:267-74.
16. Petersen R, Bonde C, Schmidt G. Generaliseret epidermolysis bullosa dystrophicans og udvikling af spinocellulært karcinom. *Ugeskr Læger* 2010;172:3267-8.
17. Esfahanizadeh K, Mahdavi AR, Ansari G et al. Epidermolysis bullosa, dental and anesthetic management: a case report. *J Dent (Shiraz)* 2014;15:147-52.
18. Nischler E, Klaussegger A, Hüttner C et al. Diagnostic pitfalls in newborns and babies with blisters and erosions. *Dermatol Res Pract* 2009;2009:320-403.
19. Fassih H, Eady R, Mellerio J et al. Prenatal diagnosis for severe inherited skin disorders: 25 years' experience. *Br J Dermatol* 2006;154:106-13.
20. Sørensen CB, Ladekjær-Mikkelsen AS, Andresen BS et al. Epidermolysis bullosa: korrelation mellem genotype og fænotype hos danske patienter. *Ugeskr Læger* 2000;162:1873-6.
21. Bolling MC, Lemmink HH, Jansen G et al. Mutations in KRT5 and KRT14 cause epidermolysis bullosa simplex in 75% of the patients. *Br J Dermatol* 2011;164:637-44.
22. Varki R, Sadowski S, Uitto J et al. Epidermolysis bullosa II type VII collagen mutations and phenotype-genotype correlations in the dystrophic subtypes. *J Med Genet* 2007;44:181-92.
23. Birge K. Nutrition management of patients with epidermolysis bullosa. *J Am Diet Assoc* 1995;95:575-9.
24. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio J et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:904-17.
25. Fine JD, Johnson L, Weiner M et al. Assessment of mobility, activities and pain in different subtypes of epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:122-7.
26. Petrof G, Martinez-Queipo M, Mellerio J et al. Fibroblast cell therapy enhances initial healing in recessive dystrophic epidermolysis bullosa wounds: results of a randomized, vehicle-controlled trial. *Br J Dermatol* 2013;169:1025-33.
27. Tolar J, Xia L, Riddle M et al. Induced pluripotent stem cells from individuals with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2011;131:848-56.
28. Wally V, Kitzmueller S, Lagler F et al. Topical diacerein for epidermolysis bullosa: a randomized controlled pilot study. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:69.
29. Wally V, Lettner T, Peking P et al. The pathogenetic role of interleukin-1 beta in severe epidermolysis bullosa simplex. *J Invest Dermatol* 2013;133:1901-3.
30. Den engelske EB-forening. <https://www.debra.org.uk> (14 jul 2017).