

# Hereditaire epidermolysis bullosa

## Inleiding

Epidermolysis bullosa (EB) is een heterogene groep van een dertigtal huid- en mucosa-aandoeningen, met vorming van blaren, uitgelokt door een mineur trauma (mechanische fragiliteit). Het zijn zeldzame aandoeningen, hun voorkomen wordt geschat op 19 per miljoen geboorten en 8 per miljoen levende individuen (1). In de hereditaire vorm, waarover dit artikel gaat, is de oorzaak een defect van één van de eiwitten betrokken bij de verankering van de epidermis aan de onderliggende dermis. Het deficiënte eiwit bepaalt het niveau van blaarvorming en daardoor ook grotendeels de vorm ernst van het EB subtype, en vormt de basis voor de classificatie. De verworven vorm ontstaat door een auto-immune reactie tegen collageen VII, het eiwit van de ankerfibrillen in de papillaire dermis, waardoor deze loskomt van de epidermis.

## Indeling van epidermolysis bullosa

Het is cruciaal om de verschillende verankeringsmoleculen van de basale membraan (structuur die epidermis aan dermis vastketent) te kennen, om te begrijpen wat zich afspeelt bij de verschillende vormen van epidermolysis bullosa en hoe deze aandoening wordt ingedeeld (figuur 1) (2).

Tabel 1 toont de huidige indeling van epidermolysis bullosa in 4 groepen en verschillende subgroepen, met het deficiënte

verankeringsmolecule (3). Bij het simplex type is de splitsing in de basale laag, bij de junctionele in de lamina lucida van de basale membraan, bij de dystrofische onder de lamina densa. Recent werd hier een 4de groep, het Kindler syndroom, aan toegevoegd, waarbij de splitsing op een variabel niveau ligt, zelfs in éénzelfde biopt.

De ernst van het subtype hangt af van het klievingsniveau (hoe dieper, hoe ernstiger) en het type mutatie en bijgevolg het afwezig zijn (ernstige vorm) of de mate van minder functioneel zijn (minder ernstige vorm) van het geëxprimeerde eiwit.

## Kliniek

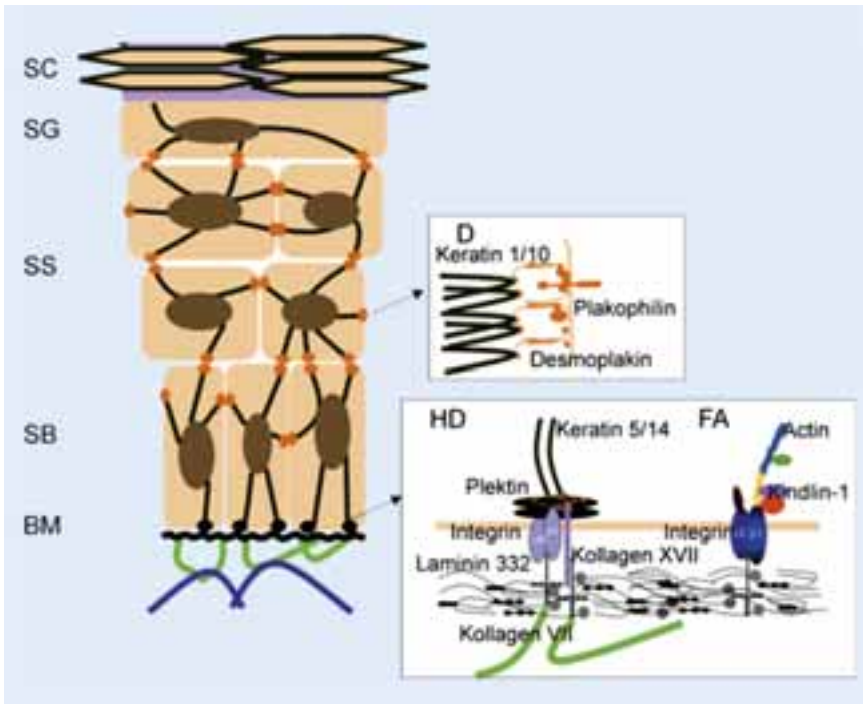
### Vier hoofdtypes EB

#### A) Epidermolysis bullosa simplex (EBS) (figuur 2)

Deze vorm van EB komt voor bij ongeveer 10.75 per miljoen geboorten (4). Bij de gelokaliseerde vorm (vroeger Weber Cockaine type genoemd) komen blaren enkel op handpalmen en voetzolen voor en ontstaan de letsels na de leeftijd van één jaar. Bij het Dowling Meara type zijn er bij de geboorte vaak ernstige gegeneraliseerde letsels en kan de prognose gecompromitteerd zijn omwille van trachea- of larynxletsels, die op jonge leeftijd levensbedreigend kunnen zijn (tabel 2). Bij EBS andere, gegeneraliseerde type niet Dowling Meara (vroeger Köbner type) komen blaren ook gegeneraliseerd voor op het lichaam, maar is de mucosale aantasting beperkter en komen geen larynxproble-

men voor. Bij al deze vormen is er een tendens om meer letsels te vertonen door zweten, om palmoplantaire keratodermie te vormen en om te genezen zonder atrofie maar met hyperpigmentatie. Nagelafwijkingen, miliën en alopecie zijn zeldzaam. Bij het ouder worden komen er meestal stilaan minder blaren op. Spino-cellulaire epitheliomen zijn niet frequent, EB naevi kunnen wel voorkomen. Bij het Dowling Meara subtype komen basocellulaire epitheliomen op middelbare leeftijd in verhoogde frequentie voor (cumulatief risico op 55 jarige leeftijd van 44%) (1).

De oorzaak van deze drie vormen is een autosomaal dominante (AD) (dominant negatieve) mutatie van het keratine 5 of 14. Er bestaat een zeer zeldzame autosomaal recessieve (AR) vorm (door een afunctioneel proteïne). Andere zeldzame subtypes (1, 2, 3) zijn EBS Ognat type met ecchymosen, hemorrhagische blaren en onychogryphosis (AD), EBS met spierdystrofie (AR), EBS lethalis (AR) en EBS met pylooratrofie (AR), die alle vier worden veroorzaakt door een mutatie in plectine, of bij de laatste vorm soms van integrine  $\alpha 6 \beta 4$  (onderdelen van het hemidesmosoom). Ectodermale dysplasie met huidfragiliteit is zeldzaam en gekenmerkt door huidfragiliteit, nageldystrofie, alopecie en palmoplantaire keratodermie, oorzaak is plakophiline 1 (een component van het desmosoom). Bij lethale acantholytische EB komen kort na de geboorte flarden huid (handschoenpatroon, laars,



**Figuur 1: Moleculaire structuur van epidermis en dermo-epidermale junctie, met aandacht voor de eiwitten die bij EB verstoord zijn.**

Figuur uit: C.Has, L Bruckner-Tuderman *Der Hautarzt* 2011; 62: p86

SC: stratum corneum; SG: stratum granulosum; SS: stratum spinosum, SB: stratum basale ; BM: Basale membraan; D: desmosoom; HD: hemidesmosoom.

Keratinocyten worden met elkaar verbonden door desmosomen. Plakophilinen en desmoplakine zijn bestanddelen van deze desmosomen. Zij zijn afwijkend bij resp ectodermale dysplasie met huidfragiliteit en lethale acantholytische EBS

Keratine 5 en 14 zijn de belangrijkste intermediaire filamenten van de basale keratinocyten. Zij zijn gemuteerd in EBS-loc, EBS-DM, EBS,-gen nDM, EBS-MP. Deze keratine 5 en 14 zijn verankerd in de hemidesmosomen. Deze bestaan aan de keratinocyten zijde uit plectine (gemuteerd in EBS-MD, EBS-PA, EBS-Ogna, EBS-lethalis) en aan de basale membraan zijde uit integrine  $\alpha 6 \beta 4$  (gemuteerd in EBS-PA of EBJ-PA).

Focale adhesies zijn proteïnecomplexen die het actinecytoskelet via integrine  $\alpha 3 \beta 1$  receptor aan de extracellulaire matrix binden, hierbij speelt KINDLIN-1 een rol (Kindler syndroom).

Laminine 332 (JEB-H, JEB-nH) en collageen XVII (JEB-nH) zijn ankerfilamenten en zijn de voornaamste structuren van de lamina lucida van de basale membraan: zij maken het hemidesmosoom vast aan de lamina densa die vooral uit collageen 4 bestaat. Collageen VII (gemuteerd in alle vormen van DEB) is het belangrijkste eiwit van de ankerfibrillen. Het bindt lamine 332 en maakt loops die de lamina densa aan de onderliggende papillaire dermis ankeren en de collageen bundels van de dermis omvatten.

scalp,...) los, die grote erosies achterlaten. Dit is geassocieerd met alopecie, neonatale tanden en verlies van nagels. Snel na de geboorte is deze aandoening fataal door cardiale decompensatie. Het verantwoordelijke molecuul is desmoplakine (een bestanddeel van het desmosoom dat ook in het hart tot expressie komt).

## B) Junctionele EB (JEB)

(figuur 3 en 4)

De meest ernstige vorm: *JEB-Herlitz (JEB-H)* is bijna steeds letaal in de neonatale periode of gedurende de eerste levensjaren. Deze vorm komt voor bij minder dan 0,41 per miljoen geboorten (4). De dermatologische presentatie is met recurrenente en persisterende blaren over de ganse huid vanaf de geboorte, vaak gepaard



**Figuur 2: Epidermolysis bullosa simplex**

met ingezonken aplasia cutis, pretibiaal of aan handen of voeten. Reeds vanaf de geboorte kunnen atrofie littekens en tussenvingerwebs voorkomen, evenals contracturen, vaak axillair, en milia (3). Zeer typisch voor deze vormen is de vorming van excessief granulatieweefsel, vaak periorificieel en rond de nagels. Pseudo-syndactylie, nageldystrofie en microstomie ziet men vaak mettertijd optreden (1). Extracutane aantasting is zeer frequent, vooral van de bovenste luchtwegen, met risico voor obstructie (cumulatief risico op 6 jarige leeftijd: 40%) (1) (zie tabel 2). Oorzaak zijn bijna steeds mutaties in één van de drie ketens van laminine 332 (voorheen laminine 5, ankerfilament) die een totale afwezigheid van dit eiwit veroorzaakt, een molecuul dat ook tot expressie komt in de longen, nier, cornea en dunne darm.

*JEB-non Herlitz (JEB-nH)* is een vorm met variabele fenotypische kenmerken. Ook hier komen veralgemeende blaren voor, die genezen met atrofie en pigmentverschuivingen. Alopecie, dystrofe nagels en milde mucosa manifestaties zijn ook frequent. Deze patiënten hebben een mutatie in collageen 17 (deel van het hemidesmosoom) of van laminine 332 (ankerfilament dat hierdoor minder functioneel is).

Kenmerkend voor beide vormen van JEB is het voorkomen van tandglazuur-afwijkingen (ook bij gezonde dragers van het gendefect). Men kan dit gebruiken als diagnostisch teken, maar pas na het doorbreken van de definitieve tanden (1). EB melanocytair naevi kunnen vanaf kinderleeftijd voorkomen, op plaatsen waar

**Tabel 1: Recente indeling van EB <sup>(3)</sup>**

EB type	Majeur EB subtype	Mineur EB subtypes	Afwijkend proteïne
EBS	Suprabasaal	<i>Lethale acantholytische EB</i>	Desmoplakine
		<i>Plakophiline deficiëntie</i>	Plakophiline 1
		<i>EBS superficialis (EBSS)</i>	?
	Basaal	EBS, gelokaliseerd (EBS-loc)	K5-K14
		EBS, Dowling-Meara (EBS-DM)	K5-K14
		EBS, andere generaliseerd (EBS, gen-nonDM, EBS-gen-nDM)	K5-K14
		<i>EBS met gevlekte (mottled) pigmentatie (EBS-MP)</i>	K5
		EBS met spier (muscular) dystrofie (EBS-MD)	Plectine
		<i>EBS met pyloor atresie (EBS-PA)</i>	Plectine, $\alpha6\beta4$ integrine
		<i>EBS, autosomaal recessief (EBS-AR)</i>	K14
		<i>EBS, Ogná (EBS-Ogná)</i>	Plectine
<i>EBS, migratoir gecircineerd (EBS-migr)</i>	K5		
JEB	JEB-Herlitz (JEB-H)	–	Laminine-332
	JEB-other (JEB-O)	JEB, non Herlitz, gegeneraliseerd (JEB-nH gen)	Laminine-332
			Type XVII collageen
		JEB, non Herlitz, gelokaliseerd (JEB- nH loc)	Type XVII collageen
		JEB met pyloor atresie (JEB-PA)	$\alpha6\beta4$ integrine
		<i>JEB, inversa (JEB-I)</i>	Laminin-332
		<i>JEB, laattijdig ontstaan (JEB-lo)</i>	Laminie-332 $\alpha3$ chain
		<i>LOC syndroom (laryngo-onycho-cutaan S)</i>	Laminin-332
	$\alpha3$ chain		
DEB	DDEB	DDEB, gegeneraliseerd (DDEB-gen)	Type VII collageen
		<i>DDEB, acraal (DDEB-AC)</i>	
		<i>DDEB, pretibiaal (DDEB-Pt)</i>	
		<i>DDEB, pruriginosa (DDEB-Pr)</i>	
		<i>DDEB, nagels enkel (only) (DDEB-no)</i>	
		<i>DDEB, bulleuze dermolysie van de pasgeborene (newborn) (DDEB-BDN)</i>	
	RDEB	RDEB, ernstig (severe) gegeneraliseerd (RDEB-sev gen)	Type VII collageen
		RDEB, generaliseerd andere (other) (RDEB-O)	
		<i>RDEB, inversa (RDEB-I)</i>	
		<i>RDEB, pretibiaal (RDEB-Pt)</i>	
		<i>RDEB, pruriginosa (RDEB-Pr)</i>	
		<i>RDEB, centripetalis (RDEB-Ce)</i>	
		<i>RDEB, bulleuze dermolysie van de pasgeborene (newborn) (RDEB-BDN)</i>	
Kindler syndrome		Kindlin-1	

frequent blaren optraden. Spinocellulaire epitheliomen kunnen als complicatie optreden.

Er bestaat een vorm van EB met *pyloora-trofie* waarbij blaarvorming in de lamina lucida plaatsvindt, deze is het gevolg van een gemuteerd integrine  $\alpha6\beta4$ . Minder ernstige varianten van JEB zijn *NH JEB gelokaliseerd, inversa* (vooral aantasting van de plooiën), *laattijdig ontstaan'* (beginnend bij adolescenten). *Laryngo-onycho-cutaan syndroom* is een andere zeldzame vorm die gepaard gaat met weinig blaartjes maar met wel enorme granulatievorming, die aan de ogen conjunctivale "papels" geeft. Deze aandoening komt door consanguïniteit vaak voor

in Pakistan en India (Punjab). Een mutatie in het N-terminale deel van de  $\alpha3$  keten van laminine 332 is de oorzaak.

### C) Dystrofische EB (DEB) (figuur 5 en 6)

De incidentie van DEB kan worden geschat op 1–5 per miljoen geboorten, hoewel dit regionaal verschillend is (<sup>4</sup>).

Alle vormen van dystrofische EB worden veroorzaakt door een mutatie in collageen 7 (COL7A1).

*Recessieve ernstige gegeneraliseerde DEB* (vroeger Hallopeau-Siemens vorm) Blaarvorming, vaak over het ganse lichaam, start bij de geboorte, spontaan of

uitgelokt door trauma. Ze genezen met atrofie en verlittekening, miliën en hypo- of hyperpigmentatie, waarna nieuwe blaren bij voorkeur op deze littekens opnieuw ontstaan. Vooral aan de handen leidt dit op termijn tot pseudosyndactylie en uiteindelijk tot "mitten hands" (wantjes), gepaard met contracturen over de gewrichten. De mondholte vernauwt (microstomie), de tong verlittekent (ankyloglossie). De nagels vallen uit. Er treedt alopecie op. Reeds vanaf de puberteit kunnen spinocellulaire epitheliomen ontstaan. EB naevi ontstaan in gebieden die frequent erosief waren. In deze vorm treden vaak mucosale, gastro-intestinale, recurrende erosies (die leiden tot strictu-



Figuur 3: Moeilijk genezende granulerende wonden bij JEB-Herlitz

ren met dysfagie tot gevolg), nutritionele, oftalmologische, urogenitale problemen en cariës op (zie tabel 2). Er is groei-retardatie en malnutritie. Sepsis, cachexie en orgaanfalen (cardiomyopathie, nierinsufficiëntie) zijn doodsoorzaken, vaak reeds op jonge leeftijd (!).

*Gegeneraliseerde recessieve-DEB* andere (vroeger non Hallopeau-Siemens) is ook een vorm met gegeneraliseerde blaren, van variabele ernst maar steeds minder uitgesproken dan bij de gegeneraliseerde vorm en vooral met minder neiging tot verlittekening en minder geassocieerde afwijkingen (zie tabel 2). Spinocellulaire epitheliomen kunnen evenwel als complicatie optreden. Er zijn zeldzame subtypes beschreven (!). *Inversa RDEB* is een vorm met vooral blaren op intertrigineuze gebieden, nekbasis, hoge rug en lumbosacraal en met ernstige mucosa, oesofagale en genitourinaire blaren leidend tot stricturen. Verder zijn er *pretibiale RDEB*, *RDEB pruriginosa* en *RDEB centripetalis*, bij deze laatste vorm zijn er op babyleeftijd vooral acrale letsels en ontstaan na meerdere jaren meer en meer letsels op de romp. *Bulleuze dermolysse van de pasgeborene* is een vorm



Figuur 4: JEB-Herlitz : typische hypergranulaties aan vingertoppen met lange nageltjes

waarbij er transiënt een aankleuring van collageen VII in de epidermis en niet, zoals normaal, in de sublamina densa is. De recessieve vorm kan zeer ernstig zijn en overlijden van de baby veroorzaken. Er bestaat ook een dominante vorm, die meestal spontaan regressieert de maanden na de geboorte. Andere zeldzame subtypes zijn

pretibiale RDEB, RDEB pruriginosa en RDEB centripetalis, bij deze laatste vorm zijn er op babyleeftijd vooral acrale letsels en ontstaan na meerdere jaren meer en meer letsels op de romp.

*Dominante DEB* (vroegere Pasini en Cockayne-Touraine vormen) is eveneens een



**Tabel 2: Orgaanpathologie bij epidermolysis bullosa volgens belangrijkste subtype. (aangepaste versie van ref 3)**

	EBS, Dowling Meara	EBS, andere gegeneraliseerd	JEB, Herlitz	JEB, non Herlitz gegeneraliseerd	JEB, non Herlitz gelokaliseerd	DDEB	RDEB, ernstig gegeneraliseerd	RDEB, gegeneraliseerd andere	Kindler S
<b>Anemie</b>	variabel	afwezig	4+	2+	afwezig	1+	4+	2+	soms
<b>Groeiretardatie</b>	afwezig	afwezig	4+	2+	afwezig	zelden	4+	2+	afwezig
<b>Mondholte</b>									
Weke delen anomalie	vaak	variabel	4+	3+	1+	3+	4+	3+	hyperplasie gingiva
Enamel hypoplasie	afwezig	afwezig	4+	4+	4+	afwezig	afwezig	afwezig	afwezig
Cariës	normale frequentie	normale frequentie	overmatig	overmatig	overmatig	normale frequentie	overmatig frequentie	normale	normale frequentie?
<b>Gastrointestinaal</b>	2+ (constipatie)	afwezig	3+	2+	afwezig	2+	4+	3-4+	colitis (soms ernstig), oesophagitis,
<b>Genitourinair</b>	afwezig	afwezig	2+	2+	afwezig	zelden	zelden	zelden	1+ (strictuur urethra)
<b>Oftalmologisch</b>	afwezig	zelden	3+	2+	afwezig	afwezig	3+	2+	zelden ectropion
<b>Pseudosyndactylie</b>	afwezig	afwezig	1+	afwezig	afwezig	zelden	4+	2+	1+
<b>Respiratoir</b>	zelden	afwezig	3+	2+	afwezig	afwezig	afwezig	afwezig	afwezig
<b>Andere</b>			vertraagde puberteit	geen	geen	afwezig	glomurelo-, nefritis renale amyloidose, IgA nefropathie, cardiomyopathie, vertraagde puberteit, osteoporosis	afwezig	
<b>Risico op leeftijd van 30 jaar</b>									
Spinocellulair carcinoom	geen	geen	zelden	zelden	geen	geen	3+	2+	onfrequent
Maligne melanoma	geen	geen	geen	geen	geen	geen	1+	geen	geen
Basocellulair epithelioma	+	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen
Dood t.g.v. EB	zelden	geen	4+	1+	geen	geen	4+	2+	zelden

minder ernstige vorm, met vooral acrale blaren die wel met atrofie en miliën, maar met minder vergroeiingen genezen. Er ontstaat geen of slechts minimale pseudosyndactylie maar wel prominente nagelafwijkingen. Bij een aantal patiënten kunnen eigenaardige "albupapuloiden" letsels op de romp ontstaan. Geassocieerde interne problematiek en mucosale afwijkingen en cariës blijven beperkt, met uitzondering van oesofagale letsels (zie tabel 2). Ook hier zijn er zeldzame subtypes: *pretibiale DDEB* met lichenoiden pretibiale letsels, *DDEB pruriginosa* en *bulleuze dermatolyse van de pasgeborene*.

#### D) Kindler syndroom

Het Kindler syndroom is een zeer zeldzame aandoening die recent aan de lijst van EB werd toegevoegd. Deze aandoening wordt veroorzaakt door een mutatie

in FERMT1 (Kindlin1). Dit eiwit activeert integrine  $\alpha\beta1$ , dat deel uitmaakt van de focale adhesies. Op huidbiopsie kan een klieving op verschillende niveaus van de BM gezien worden in één zelfde biopsie. Patiënten presenteren met blaarvorming van de huid, genezend met atrofie, slechte wondheling, poikiloderma, soms fotosensitiviteit en een verhoogd kankerrisico. Geassocieerde afwijkingen kunnen voorkomen (zie tabel 2).

#### Spinocellulaire carcinomen en EB

De kans op spinocellulaire carcinomen (SCC) is verhoogd bij JEB, maar vooral bij DEB. Bij de ernstige gegeneraliseerde DEB is het cumulatieve risico om een SCC te ontwikkelen meer dan 80% op 45-jarige leeftijd en meer dan 90% op 55-jarige leeftijd. Hoewel het meestal om goed

gedifferentieerde SCC gaat, is het biologisch gedrag van deze tumoren agressief, het onderliggende moleculaire mechanisme is nog niet ontrafeld. Het is op latere leeftijd de voornaamste doodsoorzaak.

#### Epidermolysis bullosa naevi

Op gebieden waar er frequent blaarvorming optrad, ontstaan bij sommige patiënten zeer grillige melanocytair letsels, die soms zeer groot kunnen zijn; af en toe zijn ze omgeven door satellietnaevi. De grillige onregelmatige vorm en satellietnaevi zijn suggestief voor maligne melanoma. Hoewel maligne melanomen zelden beschreven zijn bij kinderen met EB, lijken deze typische EB naevi toch niet maligne te zijn. Ze hebben typische histologische en dermatoscopische (tabel 3) kenmerken. Zulke naevi dienen 2 jaarlijks klinisch en fotografisch

Tabel 3: typische histologische en dermatoscopische karakteristieken van EB naevi <sup>(4,5)</sup>

Tabel 3: typische histologische en dermatoscopische karakteristieken van EB naevi <sup>(4,5)</sup>		
Dermatoscopisch	patroon	Multifocale hypo- of hyperpigmentatie
		Multicomponent patroon
		Atypisch pigmentnetwerk met onregelmatige meshes en dikke lijnen
		Onregelmatige dots en globuli van verschillende afmetingen
		Homogene zones
	vasculair patroon	Melkwitte rode zones
		Komma bloedvaatjes
		“glomerular clumps”
		Atypisch vasculair patroon (vb lineair, met dots, rood globulair)
	ABCD regel	Structurele asymmetrie in 2 assen <sup>1</sup>
Abrupte cut-off van boord		
Kleuren wit, licht bruin, donker bruin, blauw-grijs, en rood dominerend; zwart en blauw bijna steeds afwezig		
Histologisch		Asymmetrische architectuur
		Nesten van melanocyten van verschillende grootte en vorm langs dermo-epidermale junctie
		Melanocyten in onderste lagen epidermis of verspreide solitaire melanocyten in bovenste lagen epidermis
		Matige (tot ernstige) nucleaire atypie
		Dermale fibroplasie
		Fibrose en verlittekening met dikke collageen bundels
		Dermaal lymfocytair infiltraat met melanofagen

Figuur 5: Epidermolysis bullosa dystrofische vorm



gecontroleerd te worden. Bij twijfel omtrent het biologisch gedrag is het aan te raden een punchbiopt te nemen uit een gebied dat dermatoscopisch erg afwijkend is.

### Geassocieerde orgaanpathologie

Deze wordt samengevat in *tabel 2* voor de majeure vormen.

### Diagnose

Een baby die bij de geboorte of kort nadien blaren ontwikkelt, kan een vorm van *epidermolysis bullosa* hebben. Men dient echter ook aan de mogelijkheid van een infectieuze pathologie, auto-immune blaarziekte (transplacentair doorgegeven door de moeder), andere genodermatose of een vorm van mastocytose te denken (*zie tabel 4*).

Het is erg belangrijk om zo snel mogelijk tot een correcte diagnostiek te komen en ook het subtype van EB te bepalen, om accurate informatie aan de ouders te kunnen geven. Bij de geboorte kan men op klinische gronden geen onderscheid maken tussen de verschillende types EB, gezien ook simplex vormen zich met gegeneraliseerde blaren kunnen presenteren en het Dowling Meara subtype ernstige laryngeale problemen kan vertonen kort na de geboorte. Herlitz vormen van JEB kunnen aanvankelijk weinig blaartjes vertonen. Bovendien is een aplasia cutis (meestal

pretibiaal) een manifestatie die bij alle subtypes kan voorkomen.

Daarom is het noodzakelijk om zo snel mogelijk biopsten te preleveren. Het is echter cruciaal dat deze op een correcte manier worden afgenomen en dat vooraf bepaald wordt naar welk labo en op welke manier en tijdstip ze dienen getransporteerd te worden. Bij twijfel laat men dit beter over aan een centrum dat de ervaring heeft om dit te doen.

### Hier volgen enkele richtlijnen (tabel 5):

#### 1) Plaats van biopsienam:

Er wordt door de meeste centra aanbevolen om **3 biopsies te nemen**:

- a. **2 punchbiopten (2 en 3 mm)** van intacte huid naast een zone waar blaarvorming opgetreden is, niet handpalmen of voetzolen.
- b. **1 punchbiopt (3 mm)** van klinisch normale huid (mediale zijde bovenarm of abdomen)

**2) Welk letsel:** 2 en 3 mm punch dienen bij voorkeur genomen te worden uit de rand van een recente (<12 uur of liever nog <1 uur oude) blaar. Een elegante manier om dit te omzeilen is om zelf een blaar op te wekken door met een potloodgom over de huid te draaien (20 maal) en nadien 5 minuten te wachten. Indien

**Tabel 4: Differentieel diagnostiek (<sup>1,2</sup>)**

<b>Infectieuze aandoeningen</b>	Impetigo
	Staphylococcal scalded skin syndroom
	Herpes simplex
	Congenitale syphilis
<b>Auto-immune blaarziekten</b>	Pemphigoid gestationes
	Bulleus pemphigoid
	Cicatricieel pemphigoid
	Pemphigus vulgaris
	Bullous dermatosis of childhood (lineaire IgA dermatose)
	Epidermolysis bullosa acquisita
<b>Mastocytosis</b>	
<b>Aplasia cutis congenita</b>	
<b>Genodermatosen gepaard met blaarvorming</b>	Peeling skin syndroom
	Keratinopathische ichthyosis <sup>1</sup>
	Incontinentia pigmenti
	Pachyonychia congenita
	Congenitale erosieve dermatitis met reticulaire verlittekening
	AEC syndroom
<b>Metabole aandoeningen</b>	Acrodermatis enteropathica
	Porphyrieën
<b>Andere</b>	Suctieblaren (zuigeling)

erytheem optreedt kan een biopt genomen worden. Het is belangrijk deze plaats steeds van tevoren goed aan te duiden met stift. Het biopt aan de binnenarm mag uit intacte huid worden afgenomen zonder blaar op te wekken.

**3) Verdoving** bij zuigelingen wordt door ons gedaan met lignocaïne 1% zonder adrenaline waarbij pijnstilling wordt toegepast door het laten opzuigen van een suikeroplossing.

**4) Welk medium?** De 2 mm punch dient in een glutaaraldehyde oplossing voor EM onderzoek gebracht te worden. De 3 mm punch uit blaarrand in Mitchels medium (routine LM en IF) en de 3 mm punch uit intacte huid ook in Mitchels medium met duidelijk de vermelding dat het geen blaar betreft.

**5) Een hechting van de biopsiewonde** wordt best aangebracht met ethylon of prolene 4.0 of een resorbeerbare draad. Deze mag na een week verwijderd worden. Hierover dient een siliconenverband aangebracht te worden, evt met een antisepticum eronder.

**6)** Er moet gezorgd worden dat deze biopsies **binnen de 48 uur naar het labo gebracht worden.**













*Figuur 6: "Mittenhand" bij DEB, gegeneraliseerd, ernstige vorm*

### Welke onderzoeken worden aanbevolen?

- Routine histologie om een andere pathologie uit te sluiten (3 mm biopt blaarrand)
- IF mapping: (3 mm biopt blaarrand en 3 mm biopt intacte huid)

- Er wordt een kleuring gedaan vb. met BPAG1 (hemidesmosoom) of keratine 5 of 14, collageen 4 (bestanddeel van de lamina densa) en collageen VII (ankerfibril onder basale membraan). Afhankelijk van de plaats waarop deze antistoffen zich bevinden kan men het niveau van splitsing bepalen: bij

Tabel 5 Diagnostiek bij (baby met) vermoeden van epidermolysis bullosa

Plaats biopt →	3 punch biopten → Procedure:	<48 u naar het labo, → Fixeren in:	Welk onderzoek ? →	Informatie: subtypes →	Beleid															
	- suikeroplossing laten zuigen - blaar opwekken met potloodgom 5 min. wachten : erytheem ? blaar ? lokale anesthesie lignocaine 1% zonder adrenaline																			
Intacte huid aan de rand van recente blaar 	2 mm punch	glutaaraldehyde-oplossing (voor EM)	EM: - klievingsniveau - morfologie	- klompvorming keratines: Dowling Meara EBS - duplicatie lamina densa: Kindler syndroom - afwezigheid of aberrante ankerfilamenten of ankerfibrillen																
	3 mm punch	Mitchels medium voor routine LM en IF-mapping	LM: diff diagnose: zie tabel 4																	
Intacte huid: abdomen of mediale zijde bovenarm	3 mm punch	Mitchels medium Voor IF-mapping Vermelden: "géén blaar"	IF-mapping: zie figuur 1, tabel 1 - BPAG1 (hemidesmosoom) - collageen IV (lamina densa) - collageen VII (anker fibril)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>EBS</th> <th>JDB</th> <th>DEB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>BPAG1</td> <td>BPAG1</td> </tr> <tr> <td>BPAG1</td> <td></td> <td>Coll 4</td> </tr> <tr> <td>Coll 4</td> <td>Coll 4</td> <td>Coll 7</td> </tr> <tr> <td>Coll 7</td> <td>Coll 7</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	EBS	JDB	DEB		BPAG1	BPAG1	BPAG1		Coll 4	Coll 4	Coll 4	Coll 7	Coll 7	Coll 7		
EBS	JDB	DEB																		
	BPAG1	BPAG1																		
BPAG1		Coll 4																		
Coll 4	Coll 4	Coll 7																		
Coll 7	Coll 7																			
	hechten Ethylon® 4.0 of Prolene® 4.0 of resorbeerbare draad antisepticum siliconenverband hechtingen na 1 w verwijderen		antistoffen tegen afwijkend eiwit, vgl met normale huid, zie tabel 1 laminine 332, collageen VII of XVII, cytokeratine 5 of 14, plectine, integrine alpha 6 of beta 4	informatie over welke genen vermoedelijk gemuteerd zijn	recessieve vorm van EB: - dragerschap ouders en verwanten - pre-implantatie genetische diagnostiek															

de simplexvormen bevinden deze 3 zich op de bodem, bij junctionele BPAG1 in het dak en de andere op de bodem, bij dystrofische alle drie in het dak van de blaar.

ii. Daarna wordt een kleuring gedaan met antistoffen tegen de eiwitten die afwijkend zijn en wordt hun aanwezigheid vergeleken met deze in normale huid (op een 4-delige schaal). Afhankelijk van centrum tot centrum wordt hierbij een min of meer uitgebreide reeks antistoffen gebruikt: de meesten kleuren zeker laminine 332 en collageen VII omdat bij afwezigheid hiervan men met de meest ernstige vormen van EB te maken heeft. Indien ze evenwel nog

wat aankleuren, gaat het om minder erge vormen. Anderen kleuren ook met antistoffen tegen cytokeratine 5, 14, plectine, alpha 6 integrine, beta 4 integrine en collageen XVII. Intacte huid (biopt binnenzijde arm) laat vaak beter toe om deze eiwitten te kwantificeren. Deze techniek kan kostbare informatie leveren om later te bepalen welke genen vermoedelijk gemuteerd zijn bij de betrokken patiënt.

c. Het 2 mm biopt wordt gebruikt voor electronenmicroscopie. Het klievingsniveau is hiermee correcter vast te stellen, de verschillende structuren (keratinefilamenten, hemidesmosomen, ankerfilamenten, ankerfibrillen) kunnen in het licht

gesteld worden en bovendien laten een aantal kenmerken (bv. klompvorming van de keratines bij Dowling Meara EBS, duplicatie van de lamina densa bij Kindler syndroom,...) toe om bepaalde subtypes te herkennen. Het is echter een omslachtige en moeilijke techniek die erg duur is en waarvan de interpretatie afhankelijk is van de competentie van de onderzoeker. Daarom wordt deze techniek meer en meer verlaten ten voordele van IF-mapping.

Eens men een idee heeft over het type en subtype van EB is moleculair onderzoek naar het gemuteerde gen mogelijk. Men moet echter beseffen dat bij EB zeer veel verschillende genen betrokken zijn en hoe fijner de aanvankelijke diagnostiek,





Figuur 7: Windeltechniek om de vorming van briden aan de vingers tegen te gaan

hoe gericht men op zoek kan gaan naar het verantwoordelijke gen. Zelfs dan nog is de sensitiviteit van zulke test niet 100%. Voor de simplex vormen 67%, voor de junctionele vormen van 83 tot 95% en voor de dystrofische EB varieert ze tussen 60-95%. Eens de mutatie bekend kan bij recessieve vormen dragerschap bij ouders en familieleden worden opgezocht en bestaat de mogelijkheid voor pre-implantatie of prenatale genetische diagnostiek.

## Behandeling

De aanpak van patiënten met EB is multidisciplinair, althans voor de ernstige vormen.

## Verzorging van baby's met EB

Meestal is de geboorte van een baby met EB niet voorzien, tenzij het om een dominante vorm gaat. Louter klinisch kan men niet voorspellen om welk subtype het zal gaan: baby's met een ernstig subtype zoals Herlitz JEB vertonen vaak weinig blaren bij de geboorte en de eerste levensmaanden. Anderzijds kan een baby met zeer veel blaren toch een simplex vorm vertonen.

## Volgende algemene maatregelen zijn belangrijk:

- a. Indien niet absoluut vereist, wordt een kind verdacht voor EB best niet in een incubator verzorgd omdat warmte en vochtigheid het ontstaan van blaren kan doen toenemen.
- b. Men dient voorzichtig te zijn bij de manipulatie van deze kinderen. Zo mogen ze nooit onder de armpjes worden vastgenomen omdat men zo riskeert om een belangrijk stuk huid los te rukken, maar met één hand onder het hoofdje en de andere onder de stuit (het is best om de baby van zijligging op de handen te laten rollen).
- c. Gebruik een Haberman speen en fopspen welke minder traumatiserend zijn
- d. Vermijd het plaatsen van infusen, zo toch nodig fixeer met een siliconepleister (Mepitac®)
- e. Om de navel af te binden wordt best een ligatuur en geen plastic clip gebruikt
- f. Bescherm de randen van de luiers met zachte compressen (Mesoft®)
- g. In het UZ Leuven worden dagelijkse ontsmettende badjes gegeven waarbij de bodem en randen beschermd wor-

den met zachte handdoeken. Anderen raden aan om lidmaat per lidmaat te verzorgen en met een spuit fysiologisch water, of zachte douche te reinigen, dit om trauma bij een volledig uitgekledede baby te vermijden.

- h. Na het bad wordt de baby best op een steriel operatieveld gelegd en gewikkeld in een doek om hem warm te houden.
- i. Het is belangrijk om voor de verzorging van de kinderen alle materiaal klaar te leggen en de compressen in de juiste vormen te knippen
- j. Als verbanden wordt meestal Mepitel® (gemesht) en Mepilex® (dikke compressen om vocht te absorberen) aangeraaden, ook Polymem® is handig.
- k. Bij open wonden gebruiken we een alginogel, die vocht absorbeert. Het gebruik van antibiotica lokaal en algemeen wordt best beperkt tot duidelijk gesurinfekteerde wonden indien deze anders niet willen genezen of zo er tekens van surinfectie optreden.
- l. De verbanden worden gefixeerd met windeltjes of met tubifast®buisverband

Tabel 6: Verbanden die nuttig kunnen zijn bij EB

Actief principe, categorie van wondverband	Voorbeelden (niet limitatief)
Siliconen	Mepitel One®, Mepilex®
Lipidocolloid	Urgotul®
Vetgaas	Jelonet®
Alginaat, alginogel	Flaminal Hydro® of Forte®
Hydrogel	Flamigel®, Purilon®, Intrasite®
Hydrofiber / hydrocolloid vezel	Aquacel®
Schuimverband	Polymem®, Biatain®, Mepilex®, Allevyn®, Urgocell®
Cellulose (biosynthetisch)	Suprasorb®
Antiseptica (indien nodig, tijdelijk)	Honig-bevattende verbanden of topica, zilverhoudende verbanden, PHMB, Flamazine®
Reinigen, debrideren	Prontosan®, Polymem® (bevat surfactant)

- m. Bijzondere aandacht dient uit te gaan naar het inwindelen van de handjes, zo hier regelmatig blaartjes voorkomen. Wij binden de vingertjes separaat in (figuur 7) om webbing zo veel mogelijk te voorkomen.
- n. Regelmatige monitoring van cofo, Fe, ionogram en eiwit zijn belangrijk

### Verbanden die bij EB aanbevolen worden.

Het is meestal zo dat patiënten mettertijd hun eigen manier van verzorgen en voorkeur voor bepaalde verbanden ontwikkelen. Alleszins is het nuttig om nieuwe blaren open te prikken, maar het dak te laten zitten, dit om groter worden van de blaren of spontaan stukspringen te voorkomen.

Verbanden dienen zo weinig mogelijk adhesief te zijn, goed vochtabsorberend, antiseptisch, beschermend voor nieuwe traumata en niet pijnlijk. Bij simplexvormen kan warmte onder de verbanden nieuwe blaren uitlokken zodat vaak een lokale desinfectie wordt aangeraden zonder verband.

Tabel 6 geeft een overzicht van verbanden die geschikt zijn voor EB patiënten.

### Principes van verbandmaterialen bij EB patiënten:

Keuze wordt mede bepaald door:

- lokalisatie van de wonde
- wondkarakteristieken (TIME), genezingsfase, aspect
- voorkeur, ervaring van de verzorgende
- kostprijs
- wondheling ondersteunen

- beschermend werken, niet traumatisch zijn onder de windels, of bij verwijderren (niet klevend)
- er kan in lagen gewerkt worden: een wondcontact-verband en een secundair absorberend/ beschermend verband, ten slotte een fixatiewindel of buisverband
- verbandwissel voorbereiden en vereenvoudigen: verbandmaterialen desgewenst al vooraf in vorm knippen, de nodige windels klaarleggen, zeep en washandje of huidreiniger, enz
- verbanden indien nodig fixeren met siliconen tape: Mepitac, Siltape
- vingers en tenen afzonderlijk inpakken, om vergroeiing te voorkomen
- windels mogen niet insnoeren, niet 'snijden' aan de rand of in plooiën, geen torsie veroorzaken
- adequate pijnbestrijding vooraf, eventueel met korte sedatie voor een 'grote verbandwissel', lokaal of systemisch kunnen pijnstillers toegediend worden
- voor antiseptica wordt rekening gehouden met de leeftijd van het kind en eventuele nadelige neveneffecten omdat ze chronisch gebruikt worden op soms grote zones gedenudeerde huid (lees de bijsluiters). Ze worden tijdelijk gebruikt zolang hun voordeel groter is dan de eventuele nadelen.
- Antibiotica worden in principe niet lokaal toegepast.
- huidzorg: hygiëne optimaliseren, hydrateren, jeuk bestrijden

### Algemene monitoring van patiënten met EB

Gezien EB een multisysteemaandoening is, is een multidisciplinaire aanpak gewenst door een team van artsen, verpleegkundi-

gen en paramedici die vertrouwd zijn met de pathologie en in overleg met elkaar de patiënten behandelen. Men kan van elkaar leren en zo ontstaat een expertise die de zorg voor EB beter maakt.

### Naast dermatologen zijn essentieel in dit team:

- **Kinderartsen**, die de algemene ontwikkeling van het kind opvolgen, deficiënties opsporen, medicatie (bv tegen pijn) instellen
- **Verpleegkundigen**, die de wondzorg begeleiden en het beleid mee coördineren, huisbezoeken horen ook tot hun taak
- **Stomatologen**, zowel om de tandhygiëne te optimaliseren, vroegtijdig cariës op te sporen en te behandelen, de mondopening zo lang mogelijk adequaat te houden en evt te corrigeren.
- **Gastro-enterologen**: om stricturen van de slokdarm en reflux adequaat te bestrijden. Om een gastrostomie te plaatsen wanneer voeding problematisch wordt
- **Diëtisten**: om de voedingstoestand op te volgen, te zorgen voor voldoende calorieën en deficiënties te voorkomen
- **Plastisch chirurgen** om handcorrecties door te voeren
- **Oftalmologen** om cornea ulcera en ectropion te behandelen en blindheid te voorkomen
- **Orthopedisten** en technici om voetproblemen te verhelpen en aangepast schoeisel en braces te voorzien
- **Gynaecologen**: om de pubertaire ontwikkeling op te volgen en evt gynaecologische problemen (stricturen) en bevellingen adequaat te begeleiden

Tabel 7: Aanbevolen onderzoeken bij ernstige vormen van EB (aangepast volgens 6)

Onderzoek		Frequentie
Bloedonderzoek	Ureum, creatinine, electrolyten: Na, K	6-maandelijks , tenzij abnormaal
	Leverfunctietesten: totaal bilirubine, albumine, alk fosfatasen, SGOT, SGPT	6-maandelijks
	Botprofiel: Ca, fosfor, albumine, alk fosfatasen, vit D	6-maandelijks
	Spoorelementen: zink, selenium	jaarlijks
	Vit B12, vit A	jaarlijks
	TIBC, serum ijzer, ferritine	3-6-maandelijks afhankelijk van anemie en nood voor infusen
	Urine dipstick, proteïne en bloed in stoelgang	Bij iedere visite
Hematologie	Compleet en formule	3-6-maandelijks afhankelijk van ernst anemie
	Folaat in RBC en serum	jaarlijks
Microbiologie	Wondculturen	Bij verdacht voor klinische infectie
	Urinecultuur	Bij positieve dipstick
Radiologie	RX laterale thoracale en lumbale WZ	Jaarlijks vanaf 4 jaar
	Dexascan	
	RX linker hand	Zo nodig: om botleeftijd te beoordelen
	Echo cardio	Jaarlijks vanaf 2 jaar
	Echo nieren	Jaarlijks bij patiënten met JEB en JEB-PA
Endocrinologie voor uitgestelde puberteit	<i>Meisjes</i> : FSH, LH en oestradiol	Evt aangevuld door echo om ovaria en uterus te beoordelen
	<i>Jongens</i> : FSH, LH en testosterone	
Screening SCC	Klinisch (mapping wonden) Fotografisch	6-maandelijks Evt. aangevuld door gerichte biopsies
Opvolgen EB naevi	Klinisch en dermatoscopisch Fotografisch	6-maandelijks Evt. aangevuld door biopt suspecte gebieden

#### - Sociaal assistenten

- **Anesthesisten** (een anesthesie is een uitdaging gezien de huid-en mucosa-fragiliteit en beperkte mondopening)

#### Andere disciplines die regelmatig dienen geconsulteerd te worden zijn:

- Urologen
- Nefrologen
- Cardiologen
- Psychologen
- Pijnkliniek

Een aantal onderzoeken dienen op regelmatige basis te gebeuren bij de ernstige vormen. Tabel 7 toont de aanbevelingen voor kinderen van de dienst pediatrie dermatologie van het St Johns Hospital Londen. Aanbevelingen voor het opvolgen van de huid werden toegevoegd.

#### Toekomst: perspectieven voor moleculaire en celtherapieën

De hoop van vele EB patiënten is om een oorzakelijke therapie en bijgevolg een herstel van het gedefect of van het defi-

ciënte eiwit te kunnen doorvoeren. Vele onderzoeksgroepen hebben zich hierop toegespitst en er zijn reeds kleinschalige studies gebeurd. Het zal hier echter grotendeels om een "patient-tailored" behandeling gaan, gezien de pathogenese zo verscheiden is en recessieve vormen een andere aanpak zullen vereisen dan bv dominant negatieve aandoeningen. Bovendien is voor sommige vormen zoals RDEB de mutatie vaak familiespecifiek, wat gencorrectie niet vergemakkelijkt.

#### De verschillende strategieën worden kort samengevat:

- **ex vivo gentherapie** : 1 patiënt met JEB met LAMB3 mutatie: epidermale stamcellen, gecorrigeerd met het normale LAMB3 gen door een retrovirale vector, werden op kleine gebieden getransplanteerd, met langdurig gunstig resultaat. Retrovirale vectoren zijn inmiddels verboden wegens het risico tot ontwikkelen van kanker. Andere vectoren zijn in onderzoek. Het zal echter moeilijk zijn met deze techniek om grote gebieden te behandelen.
- **si-RNA moleculen**: bij AD-EBS. Dit RNA schakelt het dominant negatieve DNA

uit, zodat het nog correct functionerende opnieuw functioneel wordt. De injecties zijn echter erg pijnlijk, de hoop is om met liposomale crèmes evt. de moleculen tot hun target te brengen

- **injectie van normale fibroblasten**: zou een therapeutische mogelijkheid bieden bij DEB. Deze fibroblasten produceren gedurende meerdere maanden collageen VII, en verbeteren de mechanische fragiliteit gedurende 3-4 maand. Een hoopgevende pilootstudie bij DEB werd uitgevoerd. Het is echter te verwachten dat een immuunrespons op termijn een belemmering voor deze techniek kan vormen.
- **allogene beenmergtransplantatie**: in een studie met 7 kinderen met DEB werd door allogene beenmergtransplantatie een sterke verbetering van de wondheling en verbeterde stabiliteit van de huid bekomen. De chemotherapie noodzakelijk ter onderdrukking van de immuunrespons vormt hier echter een risico.
- **proteïnetherapie**: intracutane of intraveneuze injectie van het normale eiwit dat bij de patiënt afwezig of gemuteerd is. Uit diermodellen blijkt dat deze

moleculen in staat zijn naar de DEJ te migreren en er hun normale functie uit te oefenen. Hoelang deze werkzaam blijven en of immunologische afweerreacties een bekommernis op termijn zullen vormen is nog niet bekend.

– **exonskipping technieken** worden ook overwogen bij sommige vormen

Zulke patient-tailored strategieën zijn echter ontzettend duur en mogelijk zal dit op termijn de grootste rem vormen op hun ontwikkeling, gezien in alle landen bespaard moet worden op budgetten voor gezondheidszorg.

## Patiëntenzelfhulpgroep (Debra)

Voor patiënten met een zeldzame aandoening kan een zelfhulpgroep een steunpunt zijn. Debra is een erg goed gestructureerde zelfhulpgroep die de families kan helpen met praktische zaken, door informatie te verschaffen, door te helpen met integratie op school of evt op het werk en ook door te zorgen dat patiënten

onderling contact met elkaar krijgen en hun zorgen met anderen die hetzelfde doormaken kunnen delen. In addendum een tekst geschreven door mevrouw Jageneau, secretaris van de vereniging, waarbij deze patiëntengroep zich voorstelt en de verwezenlijkingen en steun die ze kan bieden toelicht

## Referenties

1. JD Fine. Inherited epidermolysis bullosa. Orphanet Journal of rare diseases 2010; 5: 12-17
2. C Has, L Bruckner-Tuderman. Epidermolysis bullosa Diagnostik und Therapie. Der Hautarzt 2011; 62: 82-90
3. Fine JD, Eady RAJ, 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
4. Landschuetzer CM, Emberer M, Laimer M et al. Epidermolysis bullosa naevi reveal a distinctive dermoscopic pattern. Br J Dermatol 2005; 153: 97-102
5. Bauer JW, Schaeppi H, Kaserer C et al. Large melanocytic naevi in hereditary epidermolysis bullosa. J Am Acad Dermatol 2001; 44: 577-84
6. Murrell DF, Their BH. Epidermolysis bullosa: Part I Pathogenesis and Clinical features. Dermatological Clinics; 2010; 28: 1-197
7. Murrell DF, Their BH. Epidermolysis bullosa: Part II: Diagnosis and Management. Dermatology Clinics 2010; 28: 198-450
8. Moss C, Wong A, Davies P. The Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity score: development and validation. Br J Dermatol 2009; 160: 1057-65



**Addendum :** voorstelling van de patiëntenvereniging **Debra Belgium vzw** door Ingrid Jageneau