

Epidermolysis Bullosa (EB) Syndrome

شاهین اسعدی (دانشجوی ژنتیک مولکولی)، مهسا جمالی (دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک)، زهرا قلی‌زاده (دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک)، دکتر روشنگر سامبرانی (متخصص ژنتیک مولکولی)، دلشاد عبدالله‌نیا (کارشناس ارشد بیوتکنولوژی)، مسعود تبریزی (دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک)، سودا عباسی (دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک)

نگارنده مسئول: شاهین اسعدی (Molecular Geneticist)



اپیدرمولیزیس تاوولی (EB)، یک اختلال ژنتیکی بافت همبند است که باعث تشکیل تاول در پوست انسان می‌شود. چهار نوع اصلی برای سندرم EB بر اساس درجه شدت بیماری وجود دارد که در هر نوع، به صورت خفیف تا شدید، بیماران را تحت تأثیر قرار می‌دهد. EB به صورت یک اختلال پوستی بیماران را رنج می‌دهد و در برخی موارد نیز می‌تواند کشنده باشد. اصطکاک در پوست افراد مبتلا به سندرم EB باعث ایجاد زخم‌های تاوولی در این افراد می‌شود. تاول در هر نقطه بر روی سطح پوست می‌تواند تشکیل شود، منجمله حفره دهان، در موارد شدیدتر سطح خارجی چشم و دستگاه ادراری تناسلی. در برخی از انواع این بیماری، زخم‌های بدشکل در ناحیه دست‌ها و پاها ایجاد می‌شود که منجر به مچاله شدن دست‌ها به شکل مشت شده، می‌شود.

علائم و نشانه‌های بالینی سندرم EB:

سندرم بال پروانه‌ای به چهار دسته تقسیم‌بندی می‌شود:

۱. تاول اپیدرمولیزیس ساده (EBS)

تاول اپیدرمولیزیس ساده یا EBS که معمولاً به صورت غالب ژنتیکی به ارث می‌رسد و اختلال در ژن‌های کراتین 5 و 14 و پلاکتین، باعث بروز این نوع سندرم می‌شود. در این نوع سندرم، تاول‌ها در لایه بالایی پوست اپیدرم رخ می‌دهند. کسانی که به EBS مبتلا هستند، کف دست‌ها و پاهایشان به شکل پینه‌مانند دیده می‌شود و همچنین این افراد در دوران شیرخوارگی تاول‌های دهانی دارند. EBS معمولاً زخم در پوست ایجاد نمی‌کند و افراد مبتلا به EBS با جهش ژنتیکی در پروتئین پلاکتین، ممکن است به دیستروفی عضلانی دچار شوند.



۲. تاول اپیدرمولیزیس جانکشنال (JEB)

تاول اپیدرمولیزیس جانکشنال یا JEB به صورت مغلوب ژنتیکی به ارث می‌رسد و توسط جهش‌های ژنتیکی در محل اتصال بین اپیدرم و درم، مانند لامین 332 (که قبلاً به عنوان لامین 5 شناخته می‌شد)، پلاکتین و ژن A6B4 integrin ایجاد می‌شود. دو نوع عمده از JEB وجود دارد:

الف) تاول اپیدرمولیزیس جانکشنال هرلیتز (HERLITZ JEB)

ب) تاول اپیدرمولیزیس جانکشنال غیرهرلیتز (non-Herlitz JEB)

تاول اپیدرمولیزیس جانکشنال هرلیتز به دلیل جهش در هر یک از سه زنجیره لامین 332 رخ می‌دهد و می‌تواند یک فرم بسیار شدید در سندرم EB باشد. در این نوع از سندرم EB، مرگ اغلب در دوره شیرخوارگی به علت عفونت سپسیس، سوءتغذیه، کم‌آبی بدن، عدم تعادل الکترولیت و یا عوارض انسداد مجاری تنفسی رخ می‌دهد. یک نوع دیگر از سندرم JEB وجود دارد که به عنوان JEB-O شناخته می‌شود که در این نوع از سندرم، تاول‌های حفره دهان و حفره نامنظم از سطح

دندان‌ها که در تمام زیرگروه سندرم JEB مشترک است، دخالت دارد. نوزادان مبتلا به این نوع سندرم EB دچار آترزی پیلور شده و به جراحی‌های اورژانسی نیاز خواهند داشت.

junctional eb - Herlitz



exuberant granulation tissue

junctional eb – non Herlitz

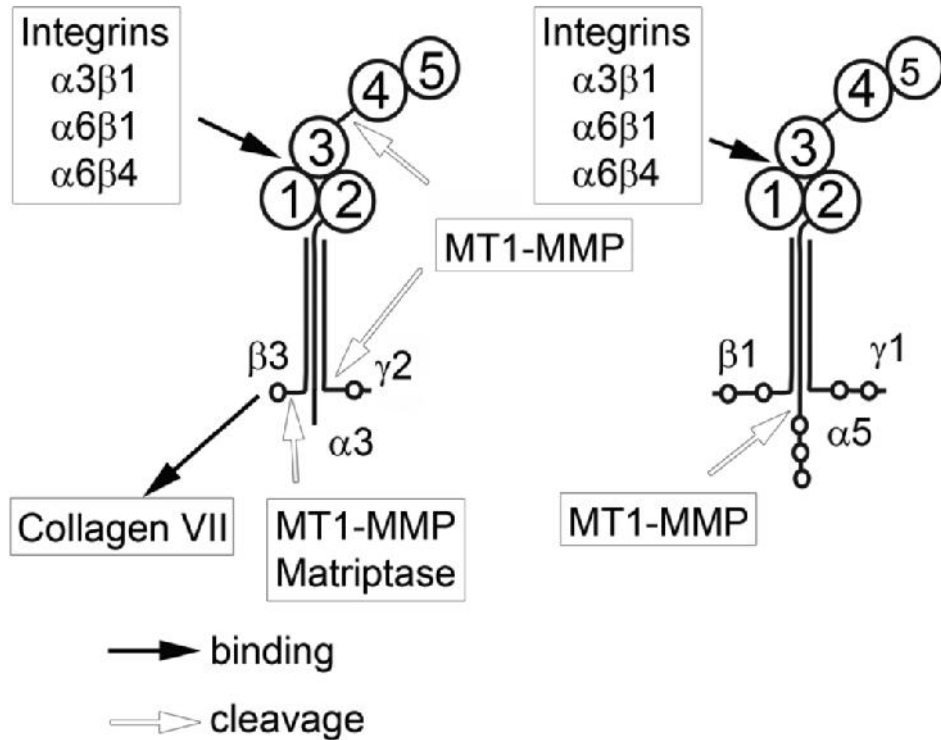


junctional eb – non Herlitz

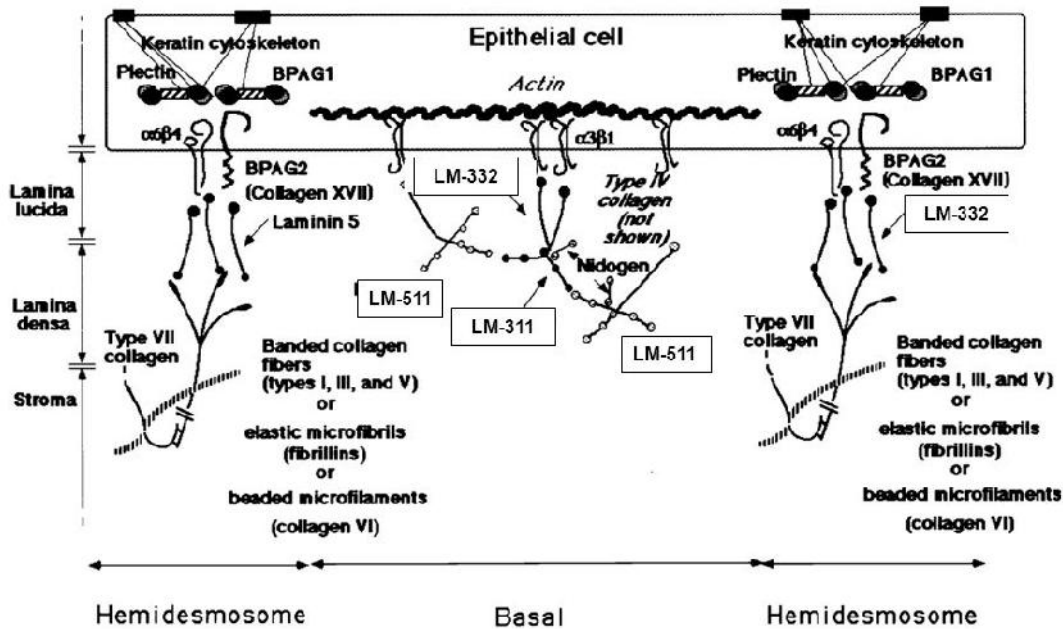


Laminin-332

Laminin-511



The Dermal-Epidermal Junction



۳. تاول اپیدرمولیزیس دیستروفی (DEB)

تاول اپیدرمولیزیس دیستروفی یا DEB می‌تواند به صورت غالب یا مغلوب ژنتیکی به ارث برسد و شامل نقص در پروتئین کلاژن نوع VII است. در این نوع از بیماری، تاول در لایه پایین تر از پوست درم ایجاد می‌شود. دو نوع عمده از بیماری تاول اپیدرمولیزیس دیستروفی وجود دارد:

الف) تاول اپیدرمولیزیس دیستروفی غالب یا DDEB

ب) تاول اپیدرمولیزیس دیستروفی مغلوب یا RDEB

دیستروفی غالب DDEB: در این نوع بیماری، EB معمولاً خفیف است. در این نوع بیماری، تاول ممکن است به دست‌ها، پاها، زانو و آرنج، تعمیم داده شود. علائم شایع در DDEB عبارتند از: زخم پوستی، وجود برجستگی‌های کوچک سفید بر روی پوست، ناخن غیرطبیعی یا عدم وجود ناخن در دست‌ها و پاها.

دیستروفی مغلوب RDEB: در این نوع بیماری، EB معمولاً شدیدتر و منتشرتر از DDEB است. علائم شایع در RDEB عبارتند از: زخم پوستی، برجستگی‌های کوچک سفید بر روی پوست، ناخن غیرطبیعی یا عدم وجود ناخن، سوءتغذیه، کم‌خونی، تنگی مری، عقب‌ماندگی رشد، چسبندگی انگشتان دست یا پا به همدیگر، ناهنجاری دندان، میکروسومی و خراشیدگی قرنیه.

dystrophic eb, dominant



junctional eb – non Herlitz



male pattern baldness

What is EB?

Outer Skin Breakdown Blister

Epidermolysis Bullosa

RARE 1 : 17,000
GENETIC Hereditary, but parents may not know they are carriers.
ANYONE Equally affects Both Genders and Every Ethnic Group.
NOT CONTAGIOUS Being genetic, there is no risk of 'catching' EB.
NO CURE yet! But Research is hopeful. Current treatment is based on Wound Care and Pain Management.

A CONDITION THAT MAKES SKIN FRAGILE. Gentle skin contact causes blistering, open wounds, sores.

How is it passed on?



Epidermis
Basement Layer
Dermis



Why? Any one of 16 EB proteins that bind the layers of skin is defective. Layer of blistering determines the type of EB.

Diagnosis Skin biopsy (examining a small skin sample under a microscope). Dermatologist identifies where skin separation occurs.

Treatment

Blisters - have to be punctured, drained and dressed.
Bandaging - to protect skin from friction and infection. In severe cases daily bandaging takes hours and is very painful.
Oral Care - done meticulously by hand as oral cavities can be smaller than normal with blistering and fusing of internal skin.

3 MAIN TYPES

Simplex

Blistering on Hands and Feet. Blistering all over body.

Dystrophic

Contraction of joints. Fusion of fingers and toes. Contraction of mouth membranes. Runaway of toenails. Possibility of skin cancer.

Junctional

Marking and damage to skin on face. Extensive blistering over the body. Blistering of membranes of internal organs. Severe complications can often kill.

Symptoms Wide range of severity within different types of EB. More than 30 variants are known.

Possibility to develop Squamous cell carcinoma (Aggressive Skin Cancer) before age 55 yrs.

Children with severe forms of Junctional EB can die within the first 2 years due to malnutrition and sepsis caused by blistering of pharynx and oesophagus.

With good wound and pain management, many EB sufferers lead fulfilling and reasonably uneventful lives.

How can I help?

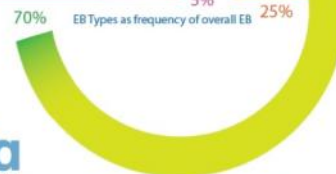


Spread the awareness of EB within your social groups.

SUPPORT RESEARCH

Research and clinical trials have achieved major advances in the understanding and treatment of EB. Eventual cures based on procedures such as Stem-cell or Gene Therapy seem promising but require ongoing funding. Rare diseases are low priority for Governments and pharmaceutical companies so research relies heavily on charitable fund-raising. **Learn , get involved in local initiatives and make donations at:**

www.debra-international.org/



This is an overview of EB, not to be used as a means of diagnosis. Severity and treatment options vary widely in individual cases. Contact your local health professional if you suspect your child has EB. Designed by ERMEDIA.com for DEBRA International. Licensed under creative commons 2013. Free to print, distribute and display.

Dystrophic epidermolysis bullosa



EB - atrophic scarring
In a patient with dominant DEB



A Patient 1: RDEB



B Patient 3: RDEB



C Patient 5: DDEB



Patient 5
father

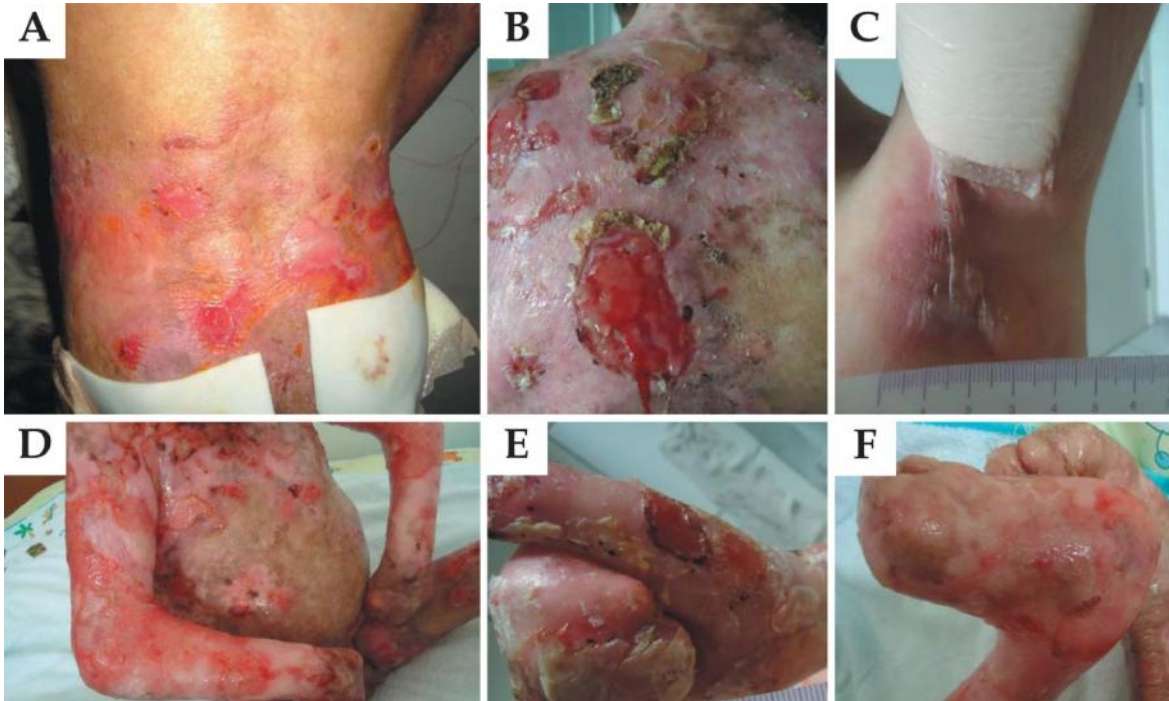


D Patient 6: DDEB



۴. سندرم کایندلر (Kindler Syndrome):

این سندرم بسیار نادر است و تمام لایه‌های پوست را با شکنندگی بسیار شدید گرفتار می‌کند.



EB classification: 4 main types
 mutations in 16 genes cause more than 30 EB subtypes

EB simplex Junctional EB Dystrophic EB Kindler syndrome



f

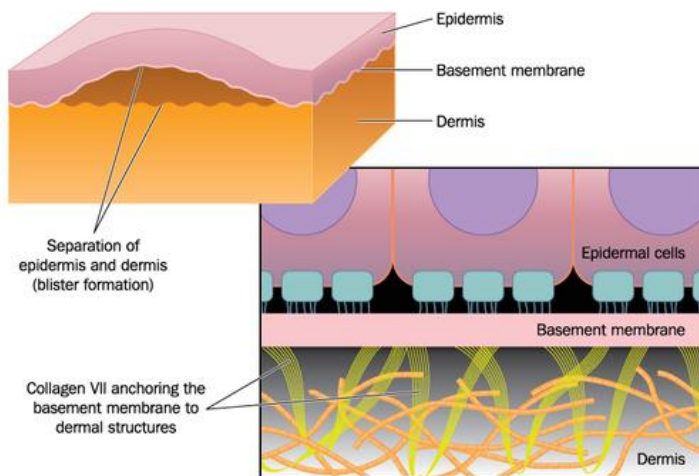
Desmoplakin / Collagen IV / Nuclei

Superficial EBS	<i>Transglutaminase 5, ?</i>
Suprabasal EBS	<i>Plakophilin-1, desmoplakin, plakoglobin</i>
Basal EBS	<i>Keratin 5/14, plectin, BPAG1e</i>
JEB	<i>Integrin $\alpha 3$, integrin $\alpha 6\beta 4$, collagen XVII, laminin-332</i>
DEB	<i>Collagen VII</i>
Kindler syndrome	<i>Kindlin-1</i>

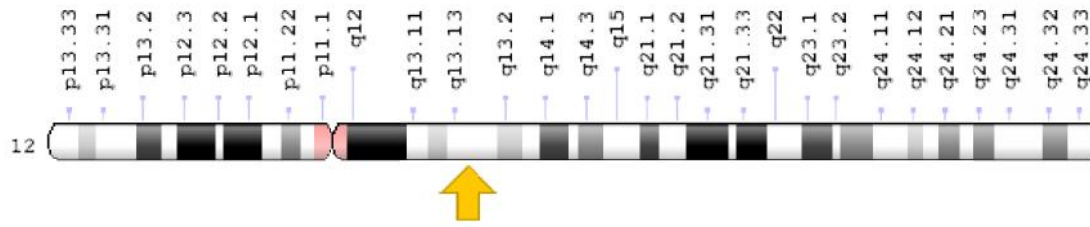


ژنتیک مولکولی سندرم EB:

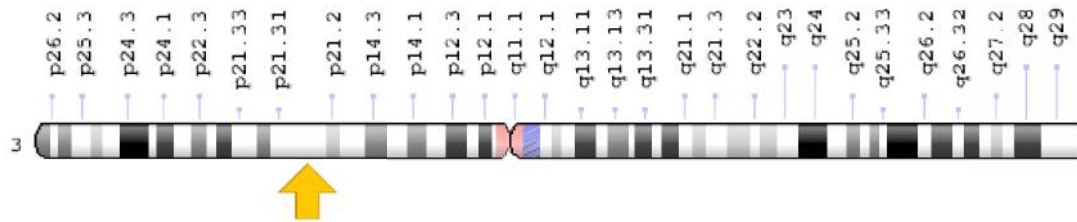
سندرم EB با انواع متفاوت از الگوی توارثی اتوزومال غالب یا اتوزومال مغلوب پیروی می‌کند. در این نوع بیماری، حداقل 18 ژن درگیر هستند که در انسان 12 ژن از آنها منجر به بیماری EB می‌شود. جهش در هر کدام از آنها باعث ایجاد اختلال در سنتز کدکننده پروتئین در اپیدرم، درم و یا غشای پایه می‌شود که باعث شکنندگی پوست انسان می‌شود.



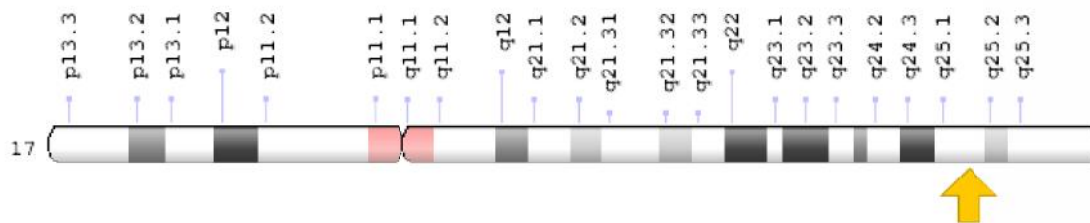
(A) جهش در ژن **KRT5** که در بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۲ به صورت **12q13.13** مستقر است



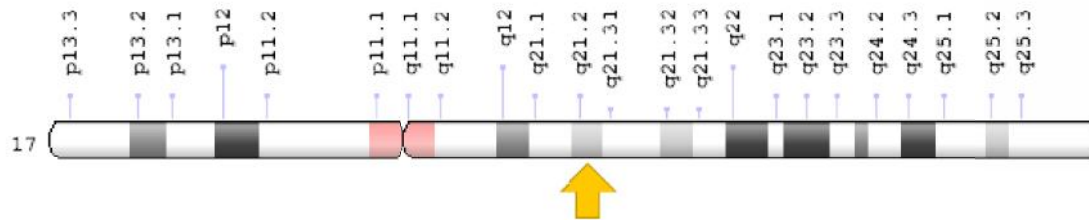
(B) جهش در ژن **COL7A1** که در بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۳ به صورت **3p21.1** مستقر است



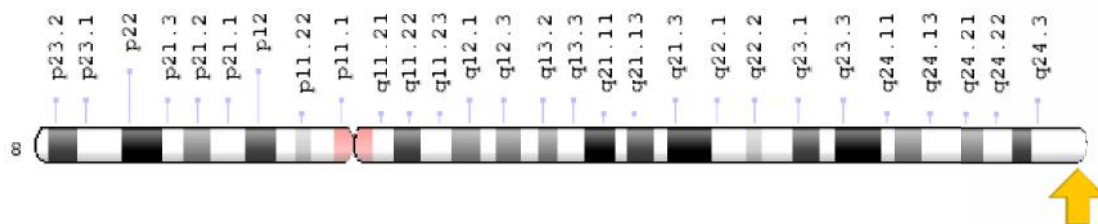
(C) جهش در ژن **ITGB4** که در بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۷ به صورت **17q25** قرار دارد



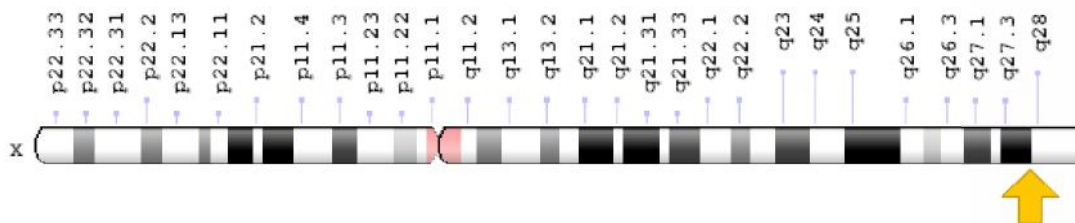
(D) جهش در ژن **KRT14** که در بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۷ به صورت **17q21.2** مستقر است



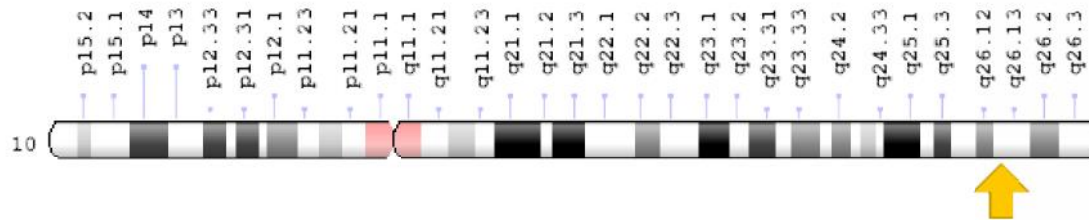
(E) جهش در ژن PLEC که در بازوی بلند کروموزوم شماره ۸ به صورت 8q24 مستقر است



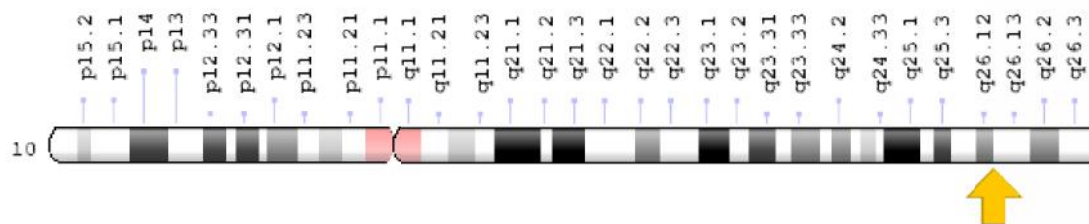
(F) جهش در ژن EBM که در بازوی بلند کروموزوم جنسی X به صورت Xq27.3 مستقر است



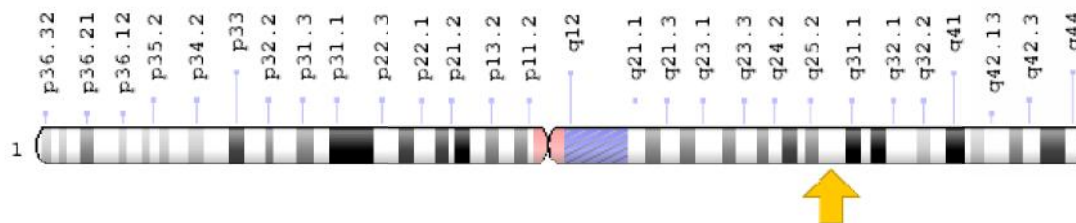
(G) جهش در ژن EBR3 که در بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۰ به صورت 10q26.2 مستقر است



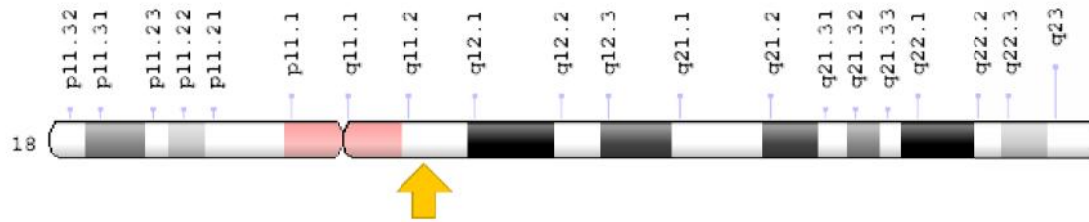
(H) جهش در ژن EBR4 که در بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۰ به صورت 10q26.13 مستقر است



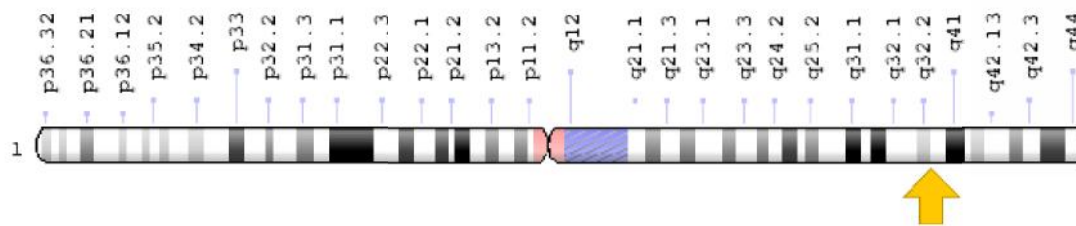
(I) جهش در ژن LAMC2 که در بازوی بلند کروموزوم شماره ۱ به صورت 1q25-q31 مستقر است



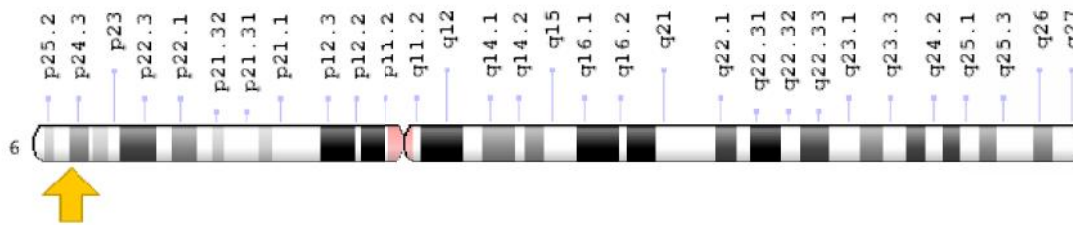
(J) جهش در ژن LAMA3 که در بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۸ به صورت 18q11.2 مستقر است



(M) جهش در ژن LAMB3 که در بازوی بلند کروموزوم شماره ۱ به صورت 1q32 مستقر است

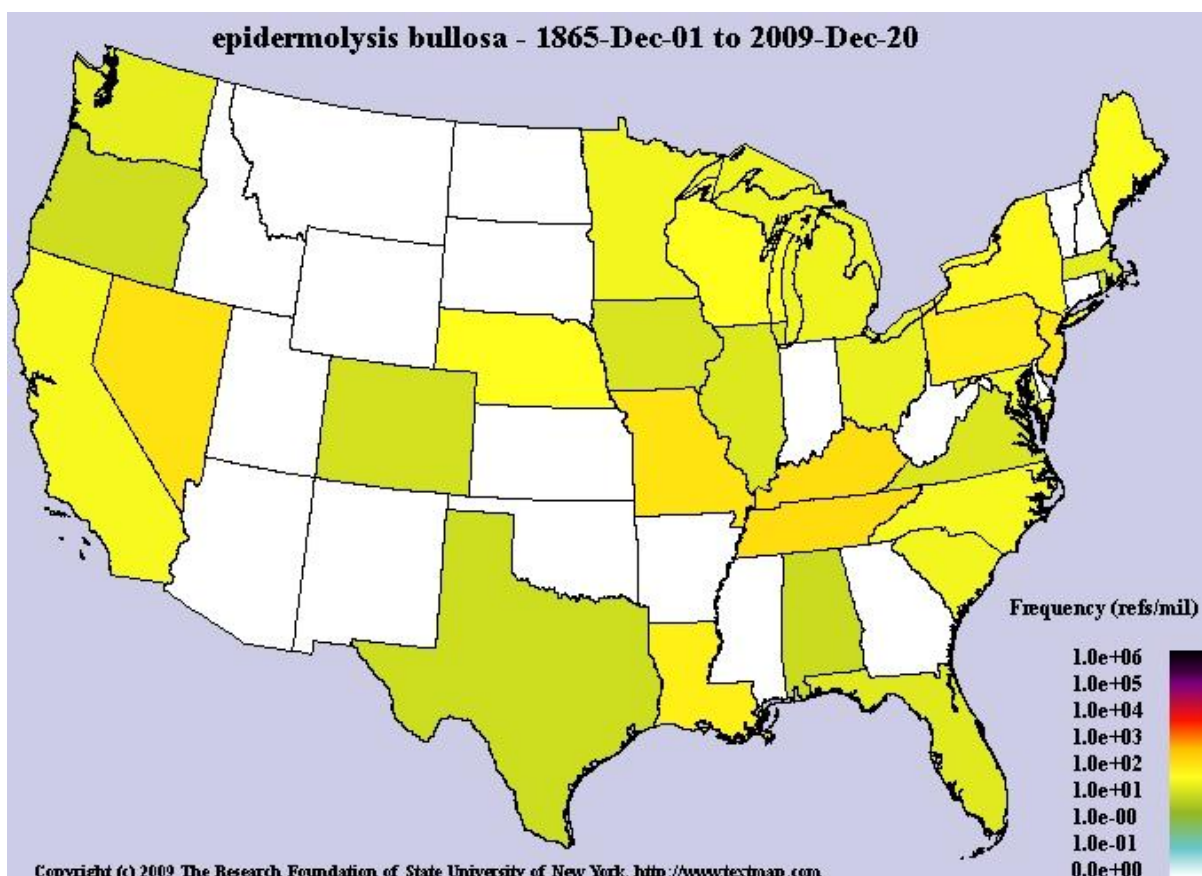


(N) جهش در ژن DSP که در بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۶ به صورت 6p24.3 مستقر است



حدوداً در هر ۵۰ میلیون تولد زنده، ۱ نفر با سندرم EB تشخیص داده می‌شود، اما میزان واقعی آن ۱ نفر در هر ۹ میلیون نفر در جهان است، از این موارد حدود ۹۲٪، تاول اپیدرمولیزیس ساده (EBS) و تقریباً ۵٪ تاول اپیدرمولیزیس دیستروفی (DEB) و ۱٪ تاول اپیدرمولیزیس جانکشنال (JEB) و ۲٪ مبتلا به سندرم کایندلر (Kindler Syndrome) می‌باشند.

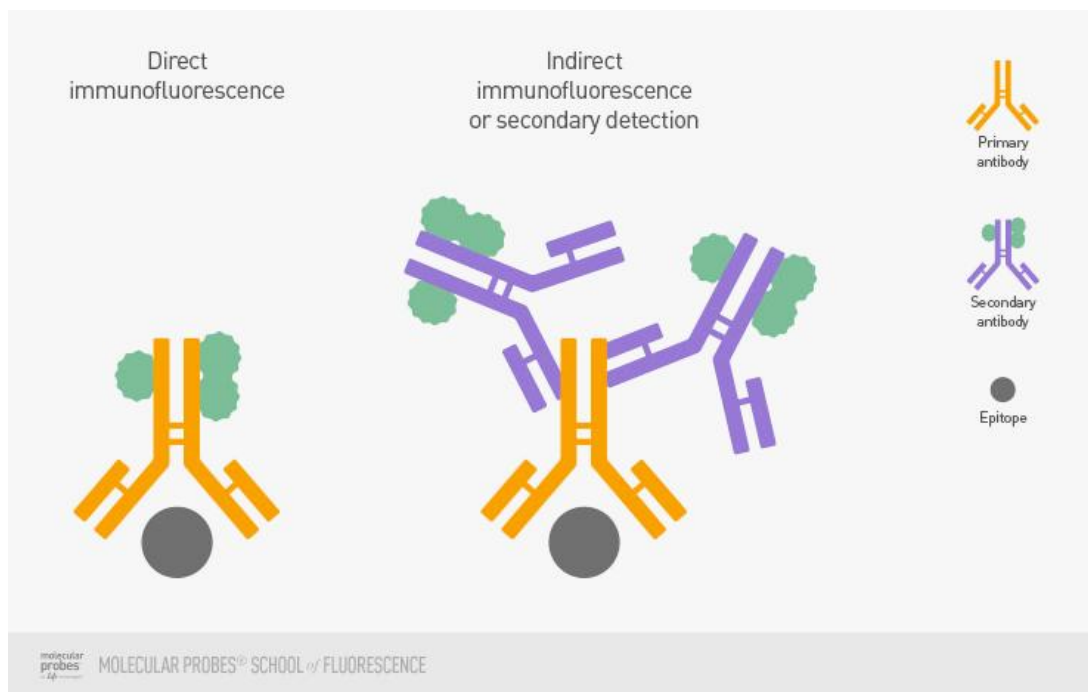
فرکانس ژن حامل برای JEB حدود ۱ در هر ۳۳۳ ژن جهش‌یافته و فرکانس ژن حامل برای DEB حدود ۱ در هر ۴۵۰ ژن جهش‌یافته و فرکانس ژن حامل برای EBS بسیار بالاتر از JEB و DEB است. سندرم EB در هر قوم و نژاد از انسان‌ها رخ می‌دهد و هر دو جنس XX و XY را به یک میزان دچار می‌کند.



تشخیص بالینی سندرم EB:

پس از تولد نوزاد، به محض مشاهده علائم EB مشکوک در پوست نوزاد، بایستی بیوپسی پوست صورت گیرد. جهت تأیید بیوپسی پوست مشکوک به EB می‌توان از میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) و یا آنتی‌بادی ایمونوفلورسنت در

نقشه‌برداری آنتی‌ژن استفاده کرد. آزمایش ژنتیک مولکولی برای انواع ژن‌های جهش‌یافته در EB، قاطع‌ترین تست برای تأیید EB است.



مسیرهای درمانی سندرم EB:

هیچ درمان قطعی برای سندرم EB وجود ندارد، اما با راهکارهایی می‌توان رنج بیماران EB را تخفیف داد که شامل موارد ذیل است:

الف) کاهش اصطکاک پوست: بایستی از پوست بیماران EB مراقبت شدید به‌عمل آورد تا از هرگونه ضربه یا فشار به پوست آن‌ها جلوگیری شود.

ب) استفاده از نوار بانداز غیرچسب: در پانسمان زخم‌های پوستی بیماران EB نباید از بانداژ چسب‌دار استفاده کرد.

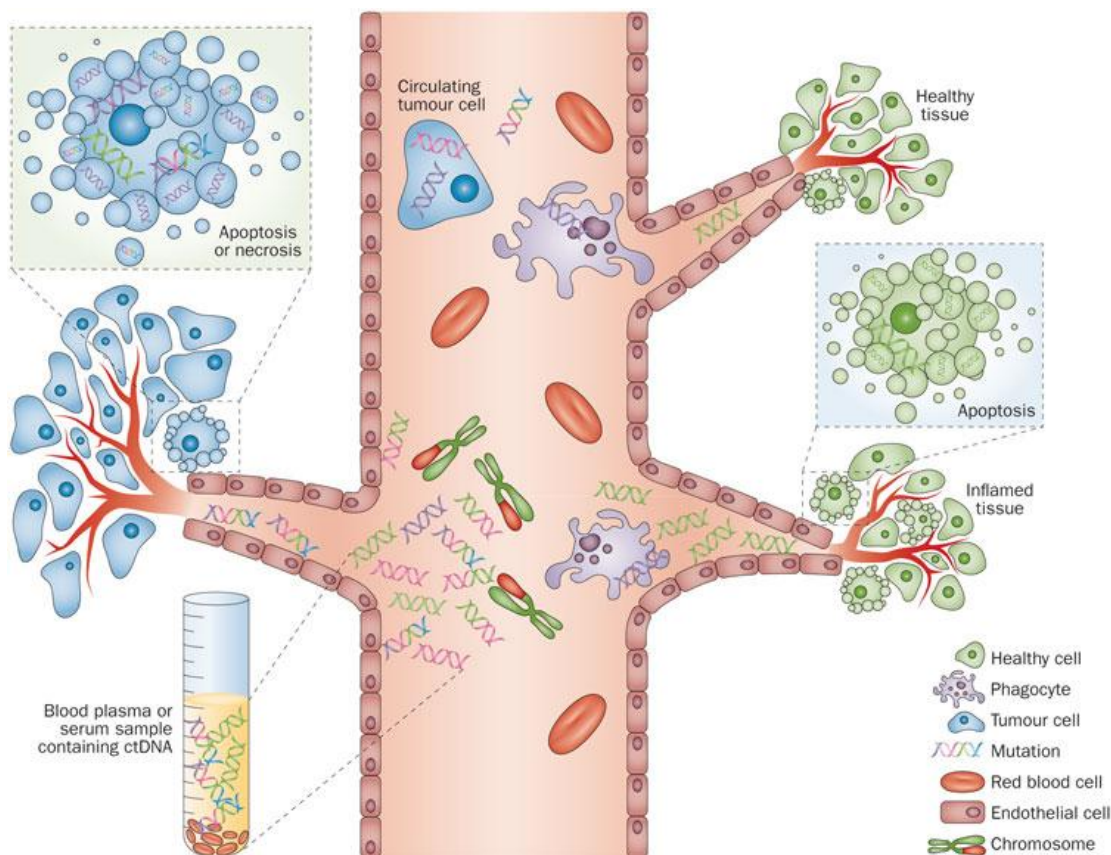
ج) نگاه‌داشتن پوست در حالت سرد: هیچ چیز گرم حتی حوله نیمه‌گرم هم نباید به پوست بیماران EB برخورد کند. در هنگام استحمام نیز بیماران EB بایستی از آب ولرم مایل به سرد استفاده کنند. این بیماران باید از تماس طولانی‌مدت با حرارت و رطوبت محیط اجتناب کنند.

د) کنترل تاول‌های پوست: از آنجاکه تاول‌ها در پوست بیماران EB به‌صورت نامحدود بروز پیدا می‌کند و بعضی از آن‌ها بزرگ بوده و پر از مایع می‌شود، در این صورت نیاز به شکافت استریل و بهداشتی تاول‌ها و تخلیه مایع درون تاول است.

ه) لباس: برای بیماران مبتلا به EB بایستی از لباس‌های گشاد و پارچه‌ای کتان نرم و پنبه‌ای استفاده کرد. جوراب‌های شیشه‌ای نرم و نازک و کفش‌های اسپورت نرم یا طبی با کف نرم نسبتاً مرتفع که در حین راه رفتن بر روی سطح زمین سخت و چاله‌دار، کف پاهای بیمار دچار آسیب نشود.

(و) **کمبودهای تغذیه‌ای:** بسیاری از بیماران EB به دلیل از دست دادن مزمن خون از طریق زخم‌ها، دچار کم‌خونی و کمبود آهن در خون می‌شوند. برای این بیماران بایستی رژیم تغذیه‌ای مناسب زیر نظر پزشک متخصص صورت گیرد. وجود سلنیوم، کارنیتین و ویتامین D در رژیم غذایی بیماران EB ضروری است.

(ز) **مانیتورینگ برای سرطان:** سرطان سلول‌های سنگفرشی، علت اصلی مرگ‌ومیر در مبتلایان EB که معمولاً پس از دو دهه زندگی اتفاق می‌افتد، می‌باشد. بیماران مبتلا به RDEB در معرض خطر ابتلا به سرطان پوست در طول عمر خود هستند و مابقی از انواع مبتلایان EB استعداد کمتری برای ابتلا به سرطان پوست دارند. بسیار مهم است که تمام مبتلایان EB حداقل معاینه سالیانه از تمام مناطق پوست را داشته باشند.



References:

1. Koshida S, Tsukamura A, Yanagi T, Nakahara S, Takeuchi Y, Kato T, Tanaka T, Nakano H, Shimizu H (2013) Hallopeau-Siemens dystrophic epidermolysis bullosa due to homozygous 5818delC mutation in the COL7A gene. *Pediatr Int* 55(2):234-7. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03638.x.
2. James, William; Berger, Timothy; Elston, Dirk (2005). *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology*. (10th ed.). Saunders.
3. Freedberg, et al. (2003). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. (6th ed.). McGraw-Hill.

4. Fine, Jo-David; Manes, Becky; Frangoul, Haydar (July 2015). "Systemic granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) enhances wound healing in dystrophic epidermolysis bullosa (DEB): Results of a pilot trial". *Journal of the American Academy of Dermatology*. 73 (1): 56–61.
5. Development, reliability, and validity of a novel Epidermolysis Bullosa Activity and Scarring index (EBDASI). 2014. Loh CH, Kim J, Su JC, Daniel BS, Venugopal SS, Rhodes LM, Intong LR, Law MG, Murrell DF. January 2014. *JAAD*. 70: 1pp.
6. Weston WL, Lane AT, Morelli JG, eds. *Color Textbook of Pediatric Dermatology*, 4th Edition Mosby/Elsevier, 2007: 348-354.
7. Fine JD, Hintner H, eds. *Life with Epidermolysis Bullosa (EB): Etiology, Diagnosis, Multidisciplinary Care and Therapy*, New York: Springer Wien; 2009.
8. Murrell DF (ed.) (2010): *Epidermolysis Bullosa: Part I – Pathogenesis and Clinical Features*. *Dermatologic Clinics*, Vol 28/1. Philadelphia: W.B. Saunders Elsevier.
9. Pfindne EG, Bruckner A, Conget P, Mellerio J, Palisson F, Lucky AW. Basic science of epidermolysis bullosa and diagnostic and molecular characterization: Proceedings of the IInd International Symposium on Epidermolysis Bullosa. Santiago, Chile, 2005 *International Journal of Dermatology*. 2007; 46(8):781-794.
10. Azizkhan RG, Denyer JE, Mellerio JE, González R, Bacigalupo M, Kantor A, Passalacqua G, Palisson F, Lucky AW. Surgical management of epidermolysis bullosa: Proceedings of the IInd International Symposium on Epidermolysis Bullosa, Santiago, Chile, 2005. *International Journal of Dermatology*. 2007;46(8): 801-808.
11. Mellerio JE, Weiner M, Denyer JE, Pillay EI, Lucky AW, Bruckner A, Palisson F. Medical management of epidermolysis bullosa: Proceedings of the IInd International Symposium on Epidermolysis Bullosa, Santiago, Chile, 2005 *International Journal of Dermatology* 2007;46(8): 795- 800.
12. Lucky AW, Pfindner E, Pillay E, Paskel J, Weiner M, Palisson F. Psychosocial aspects of epidermolysis bullosa: Proceedings of the IInd International Symposium on Epidermolysis Bullosa, Santiago, Chile, 2005 *International Journal of Dermatology*. 2007;46(8): 809-814.
13. Debra International. Caring for Someone with EB. Available at: <http://www.debra-international.org/patients/caring-for-someone-with-eb.html> Accessed May 30, 2013.