

Dedne bulozne epidermolize: pogled dermatologa in sodobni terapevtski pristopi

Epidermolysis bullosa hereditaria: a dermatologist's perspective and newly treatment approaches

Olga Točkova

Izvleček

Dedna bulozna epidermoliza je genetsko povzročena bolezen krhkosti kože. Doslej so bile identificirane mutacije, ki vključujejo vsaj 20 različnih genov s posledično konformacijsko spremenjenostjo ali odsotnostjo beljakovin citoskeleta, celičnega matriksa ali beljakovin medcelične adhezije v koži. Na osnovi genetsko povzročenih molekularnih nepravilnosti in zato nastalih razslojevanj kožnega tkiva razlikujemo 4 osnovne tipe bolezni: simpleks, junkcijsko in distrofično dedno bulozno epidermolizo ter Kindlerjev sindrom; v sklopu osnovnih tipov poznamo vsaj 30 klinično različnih podtipov bolezni. Pri težjih oblikah dednih buloznih epidermoliz se lahko pojavljajo zapleti na koži, sluznicah ali kožnih adneksih, pridruži pa se lahko tudi sistemska prizadetost. Med drugim se na mestih kroničnih ran ali brazgotin že v zgodnji odrasli dobi lahko razvijejo karcinomi kože s pogosto agresivnim potekom. Sodobna zdravila in individualno prilagojena klinična interdisciplinarna obravnava teh bolnikov kljub izredno težki bolezni prispevajo k boljši kakovosti življenja.

Ključne besede: dedna bulozna epidermoliza, genetska heterogenost, fenotipske različice, zapleti bolezni, sodobna terapija.

Abstract

Epidermolysis bullosa is a genetically inherited disorder characterized by extreme skin fragility. Mutations in at least 20 different genes have been identified, leading to structural or functional abnormalities or the absence of proteins involved in the cytoskeleton, extracellular matrix, or intercellular adhesion within the skin. These molecular defects result in separation at various levels in the skin, forming the basis for the classification of epidermolysis bullosa into four major types: simplex, junctional, dystrophic epidermolysis bullosa, and Kindler syndrome. More than 30 clinically distinct subtypes are recognized within these main categories. Patients may develop various complications, including aggressive forms of skin cancer, especially in areas with long-term wounds. Even though epidermolysis bullosa is a very serious condition, modern treatments and a carefully tailored, team-based approach to patient care can help improve the comfort, health, and overall quality of life for those living with the disease.

Key words: epidermolysis bullosa hereditaria, genetic heterogeneity, phenotypic variants, complications, new treatment.

Uvod

Dedna bulozna epidermoliza (*lat. epidermolysis bullosa*, EB) je skupina genetsko in klinično heterogenih bolezni, za katere je značilna krhkost kože in sluznic z nastankom mehurjev in ran kot odziv na manjše mehanske poškodbe. Povezana je z mutacijami različnih genov, ki se izražajo v koži. Osnovni tipi EB se delijo glede na plast kože, ki je prizadeta z mutacijo. Dedne bulozne epidermolize sodijo v skupino redkih bolezni z ocenjeno incidenco okoli 1 na 40.000 živorojenih otrok. Bolniki z EB imajo pogosto številne pridružene zaplete, ki so odvisni od vrste EB. Bolezen prizadene bolnike telesno in duševno, kronični vnetni procesi pa pogosto povzročijo nastanek agresivnih oblik karcinoma kože. Nujno je potrebna interdisciplinarna obravnava bolnikov, v katero so poleg dermatologov vključeni še drugi specialisti različnih medicinskih področij. Redkost EB in možna vpletenost številnih drugih organov in sistemov so poseben izziv za ustrezno obravnavo teh bolnikov.

Epidemiologija

Ocenjena prevalenca EB v Združenih državah Amerike je približno 11 primerov na milijon, incidenca pa znaša približno 20 primerov na milijon živorojenih otrok (1). V Franciji se prevalenca bolezni giblje okoli 12,7 primerov bolezni na milijon, v Nemčiji je prisotnost vseh oblik EB ocenjena na 54 na milijon (1–5). Glede na klinične podatke pa je v Sloveniji razširjenost EB približno 20–30 bolnikov na milijon prebivalcev (2, 3).

Patogeneza

Vzrok za nastanek bolezni krhkosti kože in epitelnih tkiv je v mutaciji ene ga od različnih genov, ki kodirajo strukturne in adhezivne proteine celic in zunajceličnega matriksa. Dolej so iden-

tificirali mutacije, ki vključujejo vsaj 20 različnih genov, kar vodi do konformacijske spremenjenosti ali odsotnih beljakovin ene od komponent citoskeleta, celičnega matriksa ali beljakovin medcelične adhezije (3, 6, 7). Mutacije v tarčnih genih najpogosteje povzročijo zamenjavo le ene aminokisline (angl. *missense*) ali predčasno zaključevanje prepisovanja gena (angl. *premature termination*), kar povzroči ali nepravilno zvijanje proteina in zaradi tega njegovo nepravilno delovanje ali pa pomanjkanje proteina (2, 3). Glede na možne različice alelov, načine dedovanja in prizadetosti genskega segmenta je spekter povezanih kvantitativnih ali kvalitativnih sprememb v izražanju kodiranih beljakovin zelo širok. Dodatno pa lahko različice v istem genu, ki se dedujejo avtosomno dominantno ali recesivno, povzročijo različne fenotipe, medtem ko so različice v različnih genih, bodisi z dominantnim ali recesivnim dedovanjem, lahko podlaga za podobne fenotipe (6, 7). Za nastanek bolezni je pomembno in diferencialno regulirano izražanje drugih genov, vključenih v vzdrževanje in delovanje kožnega mikrokolja in imunske posredovanih zapletov (7, 8). V patogenezo EB so vključeni tudi številni drugi genetski in epigenetski dejavniki, ki v povezavi z osnovnimi molekularnimi mehanizmi bolezni povzročajo izrazito genetsko heterogenost s kompleksnimi korelacijami med genotipom in fenotipskimi različicami bolezni.

Klinična slika

Fenotipi EB se izražajo v širokem spektru simptomov (9). Zaradi genetsko povzročenih molekularnih nepravilnosti v sestavinah epitelnih stikov in zato nastalih razcepov kožnega tkiva razlikujemo 4 osnovne tipe EB: EB simpleks (EBS), junkcijsko EB (EBJ), distrofično EB (DEB) in Kindlerjev sindrom. V sklopu osnovnih tipov poznamo vsaj 30 klinično različnih podtipov EB, ki se med seboj razlikujejo glede na obseg in resnost sprememb kože in mukoznih

membran, na umestitev ter prizadetost notranjih organov in tkiv (9, 10).

EBS je vezana na epidermis in lahko poteka v lokalizirani, intermediarni ali hudi obliki. Vzrok za nastanek so mutacije v genih za keratin 5 in 14, plektina, eksofilina 5 in drugih genov. Pojavlja se v zgodnji otroški dobi, lahko tudi kasneje, ko se kmalu po pritisku, drgnjenju ali udarcu na koži pojavijo mehurji, veliki kot grah ali manjši oreh. Pri blažjih oblikah bolezni so bolniki neprizadeti, erozije se zacelijo običajno brez brazgotin, na lasišču, zobeh in nohtih pa ni sprememb. Pri težjih oblikah nastajajo brazgotine, milije, prizadetost sluznic in kožnih adneksov, prisotna je lahko prizadetost zunaj kože in splošna prizadetost bolnika (9, 10).

EBJ nastaja zaradi nepravilnosti v bazalni membrani in jo klinično vidimo v intermediarni ali hudi obliki. Nastaja zaradi mutacije gena za laminin-332, kolagen XVII; $\alpha 6\beta 4$ integrin, $\alpha 3$ integrina ali drugih genov. Koža je zelo ranljiva. Pojavljajo se mehurji in erozije ter kot posledica atrofije, brazgotine, distrofije nohtov, alopecija, okvara zob in tudi prizadetost sluznic. Pogosto je pridružena sistemska prizadetost. Napoved izida bolezni je odvisna od tipa bolezni, vendar je večinoma slaba (9, 10). V sklopu kožnih pojavov nastaja bujno granulacijsko tkivo, ki se kaže v obliki rdečih in maceriranih plakov ob ustih (perioralno) in v centralnem delu obraza ter na koži nosu, kar je značilno za hudo obliko EBJ. Druga predilekcijska področja vključujejo zgornji del hrbtna, ušesa in aksilarne gube. Periorificalne vegetacije lahko povzročijo zaporo svetline in klinično posnemajo ploščatocelični karcinom (9, 10).

Vse klinične fenotipe DEB povzročajo različice v genu kolagena 7A1 na kromosomu 3p21.31, ki kodira verigo alfa-1 kolagena tipa VII (11). Čeprav je bilo identificiranih več kot 600 različnih variant v genu COL7A1, in se nekaj različic ponavlja v nekaterih populacijah, ima večina družin t. i. edinstvene različice (t. i. zasebne različice) prizadete-



SLIKA 1. OBSEŽNE EROZIJE, KI SE POČASI CELIJO.
FIGURE 1. EXTENSIVE, SLOW-HEALING SKIN EROSION.



SLIKA 2. SINDAKTILIJA – NOHTI IN DISTALNI ČLENKI PRSTOV PROPADAJEJO, PREOSTALI DELI PRSTOV PA SE ZRASTEJO.
FIGURE 2. SYNDACTYLY – THE NAILS AND DISTAL PHALANGES OF THE DIGITS DEGENERATE, WHILE THE REMAINING PARTS OF THE FINGERS BECOME FUSED.

ga gena (11). Kolagen VII je pomembna sestavina sidrnih vlakenc, ki povezujejo usnjico s povrhnjico. Zato so pri DEB sidrne fibrile pomanjkljive, njihovo število je zmanjšano ali jih sploh ni. Razlikujemo 4 glavne tipe DEB: lokalizirana in intermediarna dominantna (DEBD) ter intermediarna in huda recesivna BD (REBD). REBD ima hujši potek, vendar pa obstaja precejšnje fenotipsko prekrivanje med vsemi tipi. V redkih primerih so lahko kožni simptomi prehodni, in sicer z izboljšanjem v prvih letih življenja, kar odslikava preskakanje eksonov v okviru posebnih substitucij glicina (12). Hude REBD večinoma povzročijo mutacije s posledičnim pomanjkanjem proteina; popolna odsotnost sidrnih fibril. Povezana je z izjemno krhkostjo kože, obsežnimi brazgotinami, kontrakturami in deformacijami sklepov, hudo prizadetostjo sluznice, podhranjenostjo in zaostankom rasti. Intermediarno obliko REBD povzročijo različno okvarjeno sintezo kolagena VII in strukturno abnormalne sidrne fibrile. Pri teh bolnikih elektronska mikroskopija razkrije morfološko

spremenjene ali zmanjšane sidrne fibrile, test imunofluorescenca za kolagen VII pa je pozitiven, vendar oslavljen.

Kindlerjeva bulozna epidermoliza je posebna klinična oblika EB, za katero so značilni mehurji na koži, fotosenzibilnost, progresivna poikiloderma (t. i. rdečina) in obsežna atrofija kože.

Pri bolnikih z DEB večinoma vidimo mlahave s krvavo tekočino napolnjene mehurje že ob rojstvu. Razporejeni so distalno po udih, v pregibih in v glutealnem predelu. Pozneje lahko vidimo mehurje na drugih predelih kože, ki so bili izpostavljeni pritisku. Nastajajo obsežne erozije, ki se celijo počasi, lahko nastajajo tudi deformirajoče brazgotine (Slika 1). Pri bolnikih se kot pogosti zapleti pojavljajo bakterijske kolonizacije ali sekundarne okužbe ran. Takrat klinično opazimo povečano velikost in globino ran, eritem ali edem okolne kože ter povečanje eksudata in pojav neprijetnega vonja. Prisotni so lahko tudi sistemski znaki (npr. limfadenopatija, zvišana telesna temperatura, slabo počutje, mrzlica) (10).

Zapleti bolezni

Pri težjih oblikah EB se lahko pojavljajo zapleti na koži, sluznicah ali kožnih adneksih, pridruži pa se lahko tudi sistemska prizadetost. Nohti in distalni členi prstov lahko propadejo, preostali deli prstov pa se pogosto zrastejo (sindaktilija) (Slika 2) (3).

Na brazgotinsko spremenjeni koži vidimo drobne bele papule – milije, lahko pa opazimo tudi poikilodermično spremenjeno kožo z atrofijo, teleangiektazijami, hiper- in hipopigmentacijami (Slika 3 in Slika 4).

Prisotne so lahko palmoplantarne keratodermije in aplazija kože (1–3). Na kožnih priveskih se lahko pojavijo distrofije ali popolna izguba nohtov, razvije se lahko brazgotinska ali univerzalna alopecija (1, 3). Prisotna je lahko prizadetost sluzničnih membran: na področju ustne sluznice zaznavamo mikrostomijo, obliteracijo vestibuluma, hipoplazijo sklenine; pojavljajo se lahko številni primeri zobne gnilobe, pomanjkljivo zobovje in peridontitisi.



SLIKA 3. NA BRAZGOTINSKO SPREMENJENI KOŽI DROBNE BELE PAPULE – MILIJA.

FIGURE 3. SMALL WHITE PAPULES – MILIA ON SCAR-ALTERED SKIN.



SLIKA 4. POIKILODERMIČNO SPREMENJENA KOŽA (ATROFIJA, TELEANGIEKTAZIJE, HIPER- IN HIPOPIGMENTACIJE).

FIGURE 4. POIKILODERMATOUS SKIN (ATROPHY, TELANGIECTASIAS, AND HYPER- AND HYPOPIGMENTATION).

Na očeh so možne erozije in vnetje na roženici. Pojavlja se lahko vnetje vek in kot posledica brazgotine z zlepljenostjo veznice na zrclu in vekah (simblefaron) ali s povešenjem spodnje veke (ektropion). Zapleti lahko povzročijo motnje vida s slepoto (1, 2, 13). Dodatno se pojavljajo zožitve zunanjega ušesnega kanala, prevodna naglušnost, v področju nosu pa zožitev nosnic zaradi granulacij (13).

Pri odraslih bolnikih z DEB se lahko razvijejo različne druge sobolebnosti in pozni zapleti. Na mestih kroničnih ran ali brazgotin je možen pojav karcinomov kože. V prvi vrsti pričakujemo ploščatocelični karcinom (angl. *squamous cell carcinoma*, SCC), ki ima običajno agresiven potek z visoko stopnjo ponovitve in metastaz po kirurškem posegu. Podatki ameriškega nacionalnega registra EB kažejo, da je pri bolnikih s hudim REBD tveganje za razvoj SCC do starosti 55 let večje od 90 % (14). Na pojavnost SCC vpliva več dejavnikov: kronično vnetje in indukcija mutageneze, ki je povezana z apolipoproteinom B ter sestava matriksa v koži

REBD, ki tvori ugodno okolje za razvoj karcinoma (14). Dodatno je analiza tumorskega tkiva pokazala čezmerno izražanje signalne poti polo-like-kinaze-1 (PLK1) in mikrosatelitno nestabilnost (14). Klinični znaki, ki nakazujejo možnost SCC v kroničnih EB ranah, so različni. Zaznavamo jih v nezmožnosti celjenja kljub ustreznemu zdravljenju ran, hitri rasti, pojavu globokih ran z dvignjenimi ali razbrazdanimi robovi, prisotnosti granulacij ali hiperkeratoz; rane pa so večinoma močno boleče, bolniki občutijo mravljinčenje (14). V primeru kliničnega suma na SCC je potrebno opraviti biopsijo kože in histopatološko potrditev, v nekaterih primerih so potrebne večkratne ponovitve posega.

Bazalnocelični karcinom (angl. *basal cell carcinoma*, BCC) se pogosteje pojavlja pri bolnikih s hudo EBS, z ocenjenim kumulativnim tveganjem 8 oz. 25 oz. 44 % do starosti 40 oz. 50 oz. 55 let. Je bistveno večje kot kumulativno tveganje za pojav BCC v splošni populaciji (tam znaša le 1–5 %) (15).

Melanocitni EB nevusi se postopoma pojavijo v otroštvu ali obobju mladostništva. V večini primerov sse obnašajo kot pridobljeni melanocitni nevusi. Običajno nastanejo na mestih prejšnjih bul ali erozij, pogosto s temnejšim robom na mejah predhodnih buloznih eflorescenc (16). Večinoma so vidni kot črne do rjave makule. Včasih se kaže eksplozivna rast v mesecih, s pogostim pojavom majhnih satelitskih sprememb. Postajajo lahko tudi intradermalni, izgubljajo pigment, predstavljajo se kot papilomatozni nevusi; lahko izginejo tudi spontano. Potek EB nevusov je običajno benignen (16). Kljub temu se ocenjuje, da je pri otrocih z EB tveganje za melanom povečano (16, 17). Ocenjuje se, da imajo bolniki s hudo REBD 2,5-odstotno kumulativno tveganje za razvoj melanoma do starosti 12 let, kar je podobno življenjskemu tveganju za melanom v splošni populaciji v Združenih državah Amerike (17). O pojavu melanoma so poročali tudi pri 0,4 % bolnikov z lokaliziranim EBS in pri 0,5 % bolnikov z generaliziranim EBS, vključno s hudim podtipom (18).

Pri nekaterih oblikah buloznih epidermoliz se pojavljajo zapleti v drugih organskih sistemih (1–3). V področju zgornjih dihal se lahko pojavljajo traheolaringealne stenoze, v prebavilih zapora (atrezija) pilorusa želodca, stenoze požiralnika, kronično zaprtje, gastroezofagealni refluks, analne fisure, enteropatije ali kolitisi. V področju sečil in spolovil se lahko pojavijo zožitve sečnice, malfomacije sečil in rodil, vezikoureterne obstrukcije in stenoze, brazgotinjenje v področju vulve, odpoved ledvic. Pridružena je lahko dilatativna kardiomiopatija, osteopenija, osteoporozna, kontraktura udov in prstov, atrofija mišic. Bolniki lahko imajo anemijo zaradi različnih vzrokov, največkrat zaradi pomanjkanja železa. V področju endokrinih motenj se lahko pojavi zakasnitev v razvoju pubertete in amenoreja (2, 3). Drugi sistemski zapleti so še pojavljanje sepse, zaostanek v rasti in v razvoju, zaradi številnih že opisanih stanj pa še invalidnost (1–3, 12, 13).

Zaradi številnih pridruženih težav je potrebna interdisciplinarna obravnavna bolnikov, v kateri so poleg dermatologov vključeni še drugi specialisti različnih medicinskih področij, kot so neonatologi, pediatri in internisti, histopatologi, klinični genetiki, otorinolaringologi, oftalmologi, kirurgi plastiki, ortopedi, pediatri gastroenterologi, hematologi, stomatologi, anesteziologi, endokrinologi, nevrologi, radiologi, kardiologi, nefrologi, specialisti fizikalne medicine; v obravnavo sta zgodaj vključena tudi patronažna sestra in klinični dietetik (1–3).

Diagnosticiranje

Pri diagnosticiranju bolezni je potrebno opraviti gensko analizo mutacije, ker le-ta omogoča najbolj natančno razvrščanje bolezni in nadaljnje genetsko svetovanje (19). Dodatno je pri nekaterih bolnikih potrebno določanje ravni mesta nastanka mehurjev v koži, običajno z imunofluorescentnim mapiranjem antigenov in/ali s transmissijsko

elektronsko mikroskopijo (1–3). Uporaba monoklonskih protiteles, usmerjenih proti komponentam kožne bazalne membrane in epidermalnim antigenom, lahko dodatno olajšajo razvrščanje (subklasifikacijo) bolezni (1–3, 19).

Zdravljenje

Klinična raznolikost in redkost pojavljanja EB in različna vpletenost številnih drugih organov in sistemov so razlogi, zaradi katerih tovrstni bolniki potrebujejo interdisciplinarno obravnavo. Po postavitvi diagnoze je nadaljnja obravnavna bolnikov usmerjena v redno spremljanje kože in ran, zgodnje diagnosticiranje karcinomov kože, redno spremljanje zapletov na koži in drugih organskih sistemih ter preprečevanje in umirjanje subjektivnih znakov, kot so srbež in bolečina (20, 21).

V postopkih oskrbe EB ran je vključenih več korakov. Pope in sodelavci ugotavljajo pomembnost umestitve in kliničnih značilnosti ran, svetujejo redno nežno čiščenje in odstranjevanje nekrotičnega tkiva ter ustrezno izbiro lokalne terapije in sodobnih oblog, pa tudi ocenjevanje celjenja (20). Pri ranah, ki se slabo ali ne celijo, je potrebno ustrezno klinično spremljanje, ob sumu na kožni karcinom pa dodatna biopsija in histološka potrditev (19, 20).

S kliničnimi algoritmi je potrebno redno ocenjevanje bakterijske kolonizacije ali ugotavljanje znakov okužbe ran. Mikrobiološke preiskave kritično koloniziranih bolnikov se rutinsko ne svetujejo, treba pa jih je opraviti pri kliničnem sumu na okužbo. V nadaljnji obravnavi terapijo prilagodimo poteku bolezni in izvidom laboratorijskih preiskav. Svetujejo so lokalni antiseptiki. Antibiotično zdravljenje uvajamo glede na antibiogram in smernice za izkustveno antibiotično zdravljenje (19, 20, 22).

V sodobni obravnavi bolnikov z EB so se v zadnjih letih uveljavili novi terapevtski pristopi. Na voljo je lokalno zdravljenje z gelom, ki vsebuje pre-

čiščeni ekstrakt iz skorje breze in z betulinom kot glavno učinkovino (23). Gel je namenjen za rane, ki zajemajo povrhnjico in površinski del usnjice, in so povezane z distrofično in junkcijsko bulozno epidermolizo pri bolnikih, starih več kot pol leta (23). Novejše sredstvo je topikalni gel (angl. *beremagene geperpavec-svdt*, B-VEC). Gre za neintegrirajoči, modificiran vektor virusa herpes simpleks 1 (HSV1), ki se lokalno uporablja za prenos funkcionalne različice gena COL7A1 neposredno v kožne celice. Tovrstna terapija vpliva na genetski vzrok DEB z obnavljanjem funkcionalnih kopij gena COL7A1. Indiciran je za zdravljenje ran pri bolnikih, starejših od pol leta z DEB z mutacijo (oz. mutacijami) v genu za verigo alfa 1 kolagena VII (24). Glede na podatke iz novjših raziskav novi genetski pristopi zdravljenja EB ponujajo dober terapevtski odziv in ugoden varnostni profil, a z blagimi lokalnimi in sistemskimi stranskimi učinki in brez klinično pomembnih imunoloških reakcij, kot je pojav protiteles proti HSV-1 in proti kolagenu VII (24, 25).

Bolniki z EB potrebujejo redno klinično spremljanje v terciarnih ustanovah in interdisciplinarno obravnavo. V obdobju odrasčanja in v odraslem obdobju so priporočljivi pregledi kože celotnega telesa vsakih 3–6 mesecev z namenom zgodnjega odkrivanja kožnega raka (20, 21).

Zaključek

Dedna bulozna epidermoliza je skupina genetsko in klinično heterogenih bolezni, za katere je značilna krhkost kože in sluznic. Pri bolnikih nastajajo mehurji in rane v povezavi s številnimi mutacijami različnih genov, ki se izražajo v določenem sloju kože, debeline le nekaj sto mikrometrov. Fenotipi EB se izražajo s širokim spektrom simptomov in so povezani z genskimi različicami. Bolezen prizadene bolnike telesno in duševno, kronični vnetni procesi pa pogosto povzročijo nastanek agresivnih oblik karcinoma kože. Sodobna zdravila in

individualno prilagojena klinična interdisciplinarna obravnava teh bolnikov, kljub izredno težki bolezni, prispevajo k boljši kakovosti njihovega življenja.

Literatura:

1. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*. 2020; 183(4): 614.
2. Zemljič-Jokhadar Š, Dragoš V, Liović M. Epidermolysis bullosa, wound management and new therapeutic approaches. *ZdravVestn*. 2020; 89 (1-2): 107–17.
3. Štublar A, Dragoš V, Dolenc-Voljč M. Inherited epidermolysis bullosa: epidemiology and patient care in Slovenia with a review of the updated classification. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2021; 30 (2): 63–6.
4. Petrof G, Papanikolaou M, Martinez AE, Mellerio JE, McGrath JA, Bardhan A, et al. The epidemiology of epidermolysis bullosa in England and Wales: data from the national epidermolysis bullosa database. *Br J Dermatol*. 2022; 186 (5): 843–8.
5. Bodemer C, Soussand L, Sandrin A, Khatim A, Sauvestre A, Elarouci N, et al. French data on the epidemiology and expert healthcare network for epidermolysis bullosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023; 37 (5): e597–e599.
6. De Gregorio C, Catalán E, Garrido G, Morandé P, Bennett JC, Muñoz C, et al. Maintenance of chronicity signatures in fibroblasts isolated from recessive dystrophic epidermolysis bullosa chronic wound dressings under culture conditions. *Biol Res*. 2023; 56 (1): 23.
7. Sproule TJ, Wilpan RY, Low BE, Silva KA, Reyón D, Joung JK, et al. Functional analysis of Collagen 17a1: A genetic modifier of junctional epidermolysis bullosa in mice. *PLoS One*. 2023; 18 (10): e0292456.
8. Sproule TJ, Wilpan RY, Wilson JJ, Low BE, Kabata Y, Ushiki T, et al. Dystonin modifiers of junctional epidermolysis bullosa and models of epidermolysis bullosa simplex without dystonia musculorum. *PLoS One*. 2023; 18 (10): e0293218.
9. El Hachem M, Zambruno G, Bourdon-Lanoy E, Ciasulli A, Buisson C, Hady-Rabia S, et al. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *J Rare Dis*. 2014; 9 (1): 76.
10. Has C, Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostics and new clinical phenotypes. *Exp Dermatol*. 2018; 28 (1146): 52.
11. Vahidnezhad H, Youssefian L, Zeinali S, Saeidian AH, Sotoudeh S, Mozafari N, et al. Dystrophic Epidermolysis Bullosa: COL7A1 Mutation Landscape in a Multi-Ethnic Cohort of 152 Extended Families with High Degree of Customary Consanguineous Marriages. *J Invest Dermatol*. 2017; 137 (3): 660–9.
12. Shi BJ, Zhu XJ, Liu Y, Hao J, Yan GF, Wang SP, et al. Transient bullous dermolysis of the newborn: a novel de novo mutation in the COL7A1 gene. *Int J Dermatol*. 2015; 54 (4): 438–42.
13. Feinstein JA, Bruckner AL, Chastek B, Anderson A, Roman J. Clinical characteristics, healthcare use, and annual costs among patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *Rare Dis*. 2022; 17 (1): 367.
14. Mellerio JE, Robertson SJ, Bernardis C, Diem A, Fine JD, George R, et al. Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa: best clinical practice guidelines. *Br J Dermatol*. 2016; 174 (1): 56–67.
15. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Li KP, Suchindran C. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986–2006. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60 (2): 203–11.
16. Lanschuetzer CM, Emberger M, Laimer M, Diem A, Bauer JW, Soyer HP, et al. Epidermolysis bullosa naevi reveal a distinctive dermoscopic pattern. *Br J Dermatol*. 2005; 153 (1): 97–102.
17. Hocker TL, Fox MC, Kozlow JH, Gonzalez JV, Shwayder TA, Lowe L, et al. Malignant melanoma arising in the setting of epidermolysis bullosa simplex: an important distinction from epidermolysis bullosa nevus. *JAMA Dermatol*. 2013; 149 (10): 1195.
18. Fine JD. Malignant melanoma and epidermolysis bullosa simplex. *JAMA Dermatol*. 2013; 149 (10): 1148–9.
19. Has C, El Hachem M, Bučková H, Fischer P, Friedová M, Greco C, et al. Practical management of epidermolysis bullosa: consensus clinical position statement from the European Reference Network for Rare Skin Diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021; 35 (12): 2349–60.
20. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio J, Martinez A, Schultz G, Burrell R, et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67 (5): 904–17.
21. Saad R, Duipmans J, Yerlett N, Plevy K, McCuaig C, Woolfe W, et al. Neonatal epidermolysis bullosa: a clinical practice guideline. *Br J Dermatol*. 2024; 190 (5): 636–56.
22. Mellerio JE. Infection and colonization in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010; 28 (2): 267–9.
23. European Medicines Agency (EMA). Filsuvez. Product Information. EMA. 2024. Dosegljivo na: www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/filsuvez.
24. Parry T, Prosdocimo DA, Krishnan S. A new era of in vivo gene therapy: the applicability of a differentiated HSV-1 based vector platform for redosable medicines. *Cell Gene Ther Insights*. 2022; 8 (5): 641–51.
25. Marinkovich MP, Paller AS, Guide SV, Gonzalez ME, Lucky AW, Bağcı IS, et al. Long-Term Safety and Tolerability of Beremagene Geperpavec-svdt (B-VEC) in an Open-Label Extension Study of Patients with Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Am J Clin Dermatol*. 2025. Epub ahead of print.

Olga Točkova, dr. med.

(kontaktna oseba / *contact person*)

Dermatovenerološka klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Ljubljana, Slovenija
e-naslov: olga.tockova@kclj.si

Prejeto / *Received*: 23. 6. 2025

Sprejeto / *Accepted*: 12. 9. 2025

Točkova O. Dedne bulozne epidermolize: pogled dermatologa in sodobni terapevtski pristopi. *Slov Pediatr* 2025; 32(4): 191–196. <https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2025-4-04>.