

## ABSTRACT

## Epidermolysis bullosa – fra mild til livstruende

Arvelig epidermolysis bullosa (EB) omfatter en gruppe af genetisk og klinisk heterogene sygdomme, som karakteriseres ved dannelse af bullae/blærer og erosioner på hud og slimhinder efter mindre friktion eller traumer. Sværhedsgraden varierer fra mild, med næsten ingen funktionsnedsættelse, til de sværeste former for EB med livstruende komplikationer og fatalt udfald. Overordnet set manifesterer de orale slimhindsymptomer sig som vesikulo-bulløse og erosive læsioner, der kan variere fra små diskrete erosioner/bullae til udbredte erosive forandringer. Ved subtypen Junctional EB ses der ligeledes påvirkning af tanddannelsen i form af emaljehypoplasier. Der kan tillige ved nogle typer være risiko for udvikling af planocellulært carcinom. Tilgangen til patienter med EB og orale symptomer har i dag overvejende fokus på forebyggende individuelt tilrettelagt tandpleje for derved at minimere behandlingsbehovet. Tandbehandlinger skal udføres så skånsomt som muligt for at forebygge traumatiseringen af slimhinderne og hindre bullaedannelse og bestemmes hovedsageligt af patientens generelle tilstand, patientens kooperation i tandklinikken og i hjemmet, ernæringstilstand af patienten og den orale hygiejne. Børne- og ungetandlægen spiller en særlig rolle i forhold til tidlig forebyggelse og intervention for at minimere risikoen for udvikling af caries og opretholdelse af den orale sundhed. Patienter med de svære former for EB og med mange orale manifestationer kan have brug for en specialiseret behandlingstilbud.



Henvendelse til forfatter:  
Marie-Louise Milvang Nørregaard,  
email: mlmn@odont.au.dk

# Epidermolysis bullosa – en sjældnen sygdom

Marie-Louise Milvang Nørregaard, afdelingstandlæge, Sektion for Pædodonti, Institut for Odontologi, Health, Aarhus Universitet

Hans Gjørup, centerleder, ph.d., Odontologisk Landsdels- og Videncenter, Kæbekirurgisk afdeling, Aarhus Universitetshospital

Mette Sommerlund, overlæge, ph.d., Institut for Klinisk Medicin-Dermato-Venerologisk afd. S., Aarhus Universitetshospital

Mette Ramsig, overlæge, ph.d., Patologisk Institut, Regionshospitalet Randers

Dorte Haubek, professor, dr.odont., ph.d., Sektion for Pædodonti, Institut for Odontologi, Health, Aarhus Universitet

Accepteret til publication den 30. maj 2016

I vores virke som tandlæger møder vi til tider patienter med sjældne arvelige hudsygdomme, der kan manifestere sig i mundhulen. Sygdommen kan allerede være kendt, men vi oplever også, at vi gennem et tværfagligt samarbejde med andre faggrupper, fx dermatologer, oftalmologer, pædiatere kan hjælpe med til at stille den korrekte diagnose, idet visse sygdomme har karakteristiske kliniske træk, der kan ses i mundhulen eller i tandsættet.

Epidermolysis bullosa (EB) udgør en heterogen gruppe af fænotypisk forskellige genodermatoser, dvs. medfødte hudlidelser. Der findes også en erhvervet type epidermolysis bullosa aquisita (EBA), som skyldes autoantistoffer mod adhæsionsproteiner. Denne type optræder typisk hos voksne og belyses ikke yderligere i nærværende artikel. De fremtrædende kliniske træk for arvelig EB er udviklingen af blærer (bullae/vabler) i hud og slimhinde som følge af mekanisk friktion (såsom gnidning eller tryk) eller traumer (1). Vablerne viser sig som en væskefyldt blære i huden eller slimhinden, der hurtigt kan bryde, så der opstår et væskende overfladisk sår. Sværhedsgraden af symptomerne ved EB spænder fra milde næsten uden funktionsnedsættelse til svære med livstruende komplikationer og fatale udfald.

### EMNEORD

Oral manifestation;  
disability; dental  
care; prophylaxis;  
intervention

Orale manifestationer kan involvere både mundslimhinden og selve tanddannelsen, og de adskiller sig ligeledes i frekvens og sværhedsgrad, afhængigt af EB subtypen. De orale

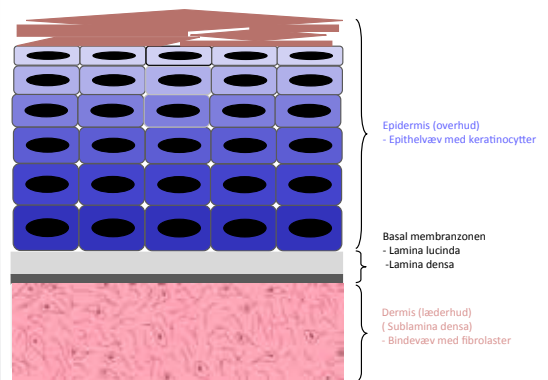
## Forkortelser

EB-Typer	EB-subtype
EB	Epidermolysis bullosa
EBS	Epidermolysis bullosa simplex
JEB	Junktional epidermolysis bullosa
DEB	Dystrofisk epidermolysis bullosa
DDEB	Dominant epidermolysis bullosa
RDEB	Recessiv epidermolysis bullosa
KS	Kindler syndrom
BMZ	Basal membranzone

**Tabel 1.** Anvendte forkortelser i nærværende artikel.

**Table 1.** Abbreviations used in this article.

## Hudens opbygning



**Fig. 1.** Skematisk tegning af hudens opbygning.

**Fig. 1.** Schematic drawing of the structure of the skin.

## De 4 hovedtyper

Niveau i huden, hvor bullae/blærer opstår	Hovedtype	Hovedsubtype
Intraepidermal	Epidermolysis bullosa simplex	Suprabasal EBS
		Basal EBS
Intralamina lucinda	Junktional epidermolysis bullosa	JEB-generaliseret
		JEB-lokaliseret
Sublamina densa	Dystrofisk epidermolysis bullosa	Dominant DEB
		Recessiv DEB
Mixed	Kindler	

**Tabel 2.** Oversigt over de 4 EB hovedtyper og største subtyper.

**Table 2.** Overview of the 4 main EB types and the largest subtypes.

blærer/erosioner kan opstå i hele munden, og gentagen bullae-dannelse vil ofte resultere i udvikling af arvæv, hvilket bl.a. kan medføre en reduceret mundåbning (mikrostomi). Dette leder til vanskeligheder med opretholdelse af en god oral sundhed samt besværligheder med gennemførelsen af tandbehandling.

For mange personer med EB opleves sygdommen plagsom og smertefuld, og den kan, udover de fysiske symptomer, påvirke det sociale liv negativt.

## Klassifikation, prævalens og diagnostik

Huden består af tre lag epidermis (overhuden), dermis (læderhuden) og subcutis (underhuden), og overgangen mellem epidermis og dermis kaldes basalmembranzone (Fig. 1). Ved hudsygdommen EB dannes der bullae/blærer i de forskellige lag af huden. Efter den nyeste klassifikation (1) inddeles EB i fire store hovedtyper på grundlag af, i hvilket lag af huden blæ-

resplittet ligger (Fig.1). Disse fire hovedtyper inddeles desuden i adskillige undertyper (Tabel 1 og 2):

- 1) Epidermolysis bullosa simplex (EBS), hvor bullae opstår i epidermis, dvs. over basalmembranzone (BMZ), som adskiller epidermis og dermis.
- 2) Junctional EB (JEB), hvor bullae opstår i basalmembranzone, i lamina lucida-området.
- 3) Dystrofisk EB (DEB), hvor bullae opstår i den øverste del af dermis, i sublamina densa-området (ankerfibrillerne, der binder basalmembranen ned til dermis, er defekte).
- 4) Kindler syndrom (KS), hvor bullae, modsat de øvrige hovedtyper, kan opstå flere steder i huden både over og under BMZ.

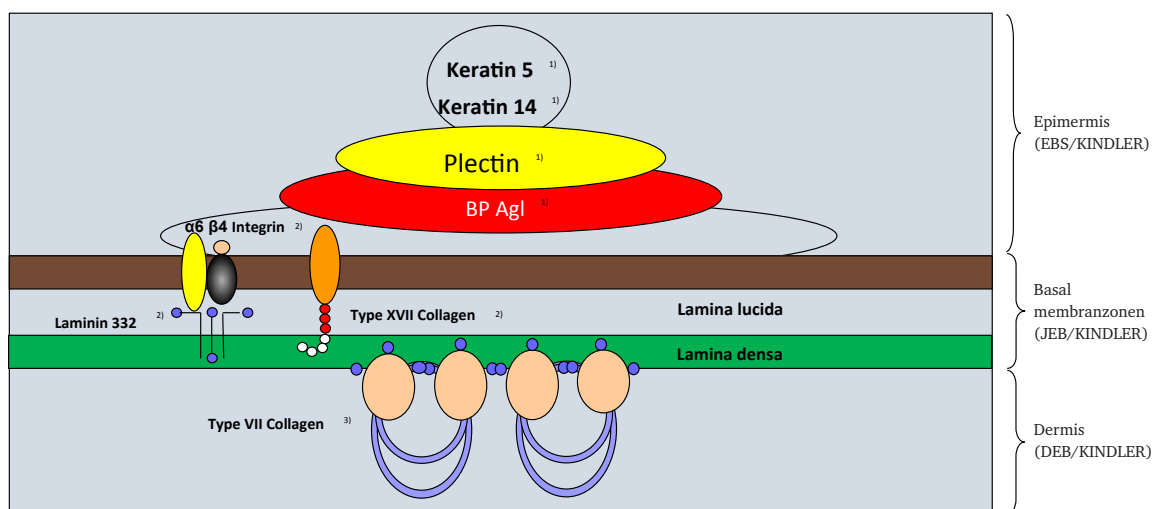
Forskning har vist, at EB er forårsaget af mutationer i gener (Faktaboks 1), kodende for forskellige adhæsiionsproteiner (1) →

## Faktaboks 1

## Proteiner og genmutationer involveret i EB

EB-Typer	EB-subtype	Involverede proteiner	Genmutationer
EBS	EBS, suprabasal	Transglutaminase 5 Plakoglobin Plakophilin 1 Desmoplakin	TGM5 DSP PKP1 JUP
	EBS, basal	Keratin 5 and 14 Plectin Exophilin 5 Bullus pemphigoid antigen 1	KRT5 KRT14 EXPH5 PLEC DST
JEB	JEB, generaliseret svær	Lamin-332 Collagen XVII $\alpha 6\beta 4$ Integrin $\alpha 3$ integrin subunit	LAMA3 LAMB3 LAMC2
	JEB, generaliseret/lokali- seret	Collagen XVII Lamin-332 $\alpha 6\beta 4$ Integrin	LAMA3 LAMB3 LAMC2 COL17A1 ITGB4
DEB	RDEB, generaliseret svær	Collagen VII	COL7A1
	DDEB	Collagen VII	COL7A1
KINDLER SYNDROM	KINDLER	Kindlin-1	FERMT1 (KIND1)

## Lokalisation i huden af relevante proteiner



**Fig. 2.** Skematisk tegning, der viser lokaliseringen i huden af relevante involverede proteiner i forbindelse med epidermolysis bullosa.

**Fig. 2.** Schematic drawing showing the localization in the skin of the relevant proteins involved in epidermolysis bullosa.



(Fig. 2), der er involveret i den epidermale keratinocytadhæsion eller i basalmembran-zone-adhæsionen, hvilket skal ses som årsagen til de forskellige fænotyper (2,3). EB blev beskrevet første gang i 1886 af Koebner (4) og har siden da været klassificeret på forskellig vis. Klassifikationen er blevet ændret i takt med, at nye molekylærgenetiske og immunhistokemiske metoder er blevet introduceret. EB forekommer overalt i verden. Prævalensen anslås med stor variation i forskellige artikler, fx fra to til 56 patienter pr. 1.000.000 indbyggere i henholdsvis Sydafrika og Skotland (5,6). Disse forskelle kan tyde på ufuldstændig registrering af EB i EB-databaser (der findes ikke EB registre i alle lande) og regionale variationer. I en artikel af Vahlquist et al. (7) fremgår det, at det estimerede antal af familier med EB (Kindler syndrom undtaget) i Skandinavien er 229, hvoraf de 19 findes i Danmark. Man regner med, at der i gennemsnit fødes et barn med EB om året i Danmark (8), hvilket gør, at EB karakteriseres som en sjælden sygdom. I Danmark defineres en sjælden sygdom som en tilstand, hvor der er færre end en syg person pr. 5.000 personer (8), i EU < 2.000. Der gøres dog opmærksom på, at der findes flere definitioner på, hvornår en sygdom er sjælden. På tandlægeområdet er "sjælden sygdom" i lovgivningen således defineret som 1 pr. 10.000 (Tillæg fra 2012; SST vejledning om kommunal og regional tandpleje). Baseret på en grundig undersøgelse af patientens symptomer samt afdækning af den familiære og personlige medicinske anamnese stilles initialt en diagnose rent klinisk. Efterfølgende tages hudbiopsi fra randzonen af en frisk bulla/blære for at bestemme lokalisation af blæresplit (Fig. 3A) (3). En lysmikroskopisk undersøgelse af biopsien med brug af immunhistokemiske antistoffer specifikke for subunits og proteiner i basalmembran og den intercellulære

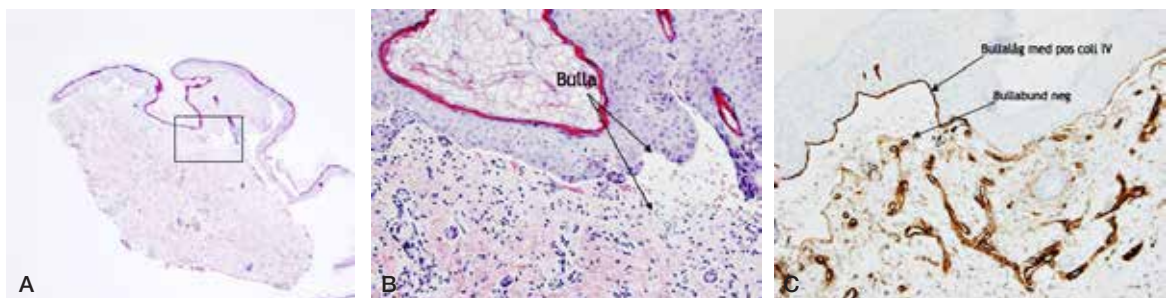
## KLINISK RELEVANS

I tandlægepraksis konfronteres vi af og til med sjældne sygdomme, fx patienter med epidermolysis bullosa. Orale manifestationer er ofte en del af symptombilledet, og hensigten med nærværende

artikel er at give viden om, hvordan vi som tandlæger på bedste vis tilgår behandlingen af disse patienter, samt hvilke henvisningsmuligheder der findes.

adhærence er nyttige i den primære afgrænsning af undertypen af EB og i de differentialdiagnostiske overvejelser overfor andre bulløse lidelser i hud og slimhinder. Hvis kollagen VII er defekt, som det er tilfældet ved DEB, binder ankerfibrillerne ikke lamina densa (hvori kollagen IV indgår) til det underliggende bindevæv/dermis (Fig. 2). Lamina densa, og dermed et tyndt bånd af kollagen type IV, befinder sig dermed i bullas "låg", som det er illustreret i (Fig. 3B og 3C). I dag anvendes der primært immunmapping og molekylærgenetiske metoder til diagnosticering af EB. Disse undersøgelser kan aktuelt kun foretages i samarbejde med andre europæiske EB-centre. I Danmark er der kun mulighed for molekylærgenetisk undersøgelse for keratin 5- og 14-mutationer, som ses ved EB simplex. Elektronmikroskopi foretages ikke længere i Danmark, da det er en meget dyr metode, der desuden kræver patologer med erfaring og rutine i diagnostik af EB. Der anvendes i europæi-

## Hudbiopsi



**Fig. 3. A.** Hudbiopsi: Hud med DEB (HE x 400) – det indrammede område er forstørret i **B** og **C**.

Skin biopsy. **B.** (HE x 2000) Zonen mellem overfladeepitel (epidermis) og underliggende bindevæv (dermis). Bulladannelsen findes mellem epidermis og dermis. **C.** Immunhistokemisk farvning for kollagen type IV (brun) i bullalåg. Farvningen tyder på split sv.t. ankerfibrillerne (defekt kollagen VII) profund for lamina densa i basalmembranen, hvilket er karakteristisk for DEB.

**Fig. 3. A.** Skin with DEB (HE x 400) – squared area is magnified in **B** and **C**. **B.** The zone between the surface epithelium (epidermis) and the underlying connective tissue (dermis). Bullae located between the epidermis and the dermis. **C.** Immunohistochemical staining for type IV collagen (brown) in top of the bulla. The staining indicates that the split occur in relation to the anchoring fibrils (defective collagen VII) below the lamina densa of the basement membrane, which is characteristic in DEB.

## Faktaboks 2

## Orale manifestationer i forbindelse med EB

EB Type	Bullae(blære) dannelse/ erosioner	Ardannelse	Mikrostomi	Emalje-hy- pplasier	Caries	Andet
<b>Simplex</b>						
Lokaliseret	+	-	-	-	-	
Generaliseret	+	+/-	-	-	-	
<b>Junktional</b>						Planocellulært carcinom - gælder for alle 3 subtyper
Generaliseret, svær	+	-	+	++	+	Hypergranulerede sår omkring mund og næse
Generaliseret, medium	+	-	-	++	+	
Lokaliseret	+	-	-	++	+	
<b>Dystrofisk</b>						
Dominant, generaliseret	+	+/-	-	-	-	
Recessiv, generaliseret	++	++	++	-	+	Planocellulært carcinom
<b>Kindler</b>	+	+	+	-	+	Desquamativ gingivitis og atypisk parodontitis

Forklaringer: + er ofte til stede  
++ er altid til stede  
+/- er variabelt til stede eller fraværende  
- er ikke til stede

ske EB-centre ofte en kombination af immunmapping og molekylærgenetisk EB-panel, hvor man kan teste for flere subtyper samtidigt. Dette betyder, at de ofte meget dyre enkeltanalyser er blevet erstattet af en billigere panelanalyse. De klinisk genetiske afdelinger kan søge Sundhedsstyrelsen om kaudation til disse analyser, der kun kan foretages i udlandet. Det er vigtigt med en præcis diagnose, således familier med sværere EB får tilbudt klinisk genetisk rådgivning og mulighed for prænatal diagnostik eller PGD (ægsortering). Ved de sværere former for EB kræver det store ressourcer af familien (9-11).

#### Genetiske forhold, patogenese og generelt sygdomsbillede

##### *Epidermolysis bullosa simplex (EBS)*

Den hyppigst forekommende af EB-hovedtyperne er EBS, og denne inddeles klinisk i tre store subtyper, afhængigt af om blæredannelsen optræder lokaliseret eller generaliseret, og ligeledes afhængigt af sværhedsgraden. Symptomer optræder oftest fra fødslen (1). Alle typer EBS manifesterer sig med blæredannelse af huden, sædvanligvis forårsaget af mekanisk friktion eller traumer. Ofte vil blærerne være lokaliserede til håndflader og fødsåler, men kan forekomme mere generalise-

rede og være karakteriseret ved en ejendommelig herpetiform placering af blærerne (12). Derudover kan der forekomme palmoplantar keratoderma, dvs. en fortykkelse af det yderste lag af huden på hænder og fødsåler. Blærerne aftager med alderen.

#### Orale manifestationer

Patienter med EBS vil udvise en forøget skrøbelighed af den orale mucosa, og der vil være en høj procentdel af individer (især i barndommen), som oplever blæredannelse/erosioner og sår dannelse i munden. Ved EBS-lokalisert vil erosionerne oftest være < 1 mm, asymptomatiske og opstå sekundært til traumer eller vævsmanipulation. Der vil oftest være problemfri heling uden ardannelse eller vævsadhærencer (12,13). Da tanddannelsen forløber normalt, ses ingen emaljehypoplasier. Sptysekretionen er ligeledes normal, og cariesprævalensen svarer til normalbefolkningens (13) (Faktaboks 2).

#### *Junctional epidermolysis bullosa (JEB)*

JEB inddeles klinisk i tre store subtyper, afhængigt af om blæredannelsen optræder lokaliseret eller generaliseret, og ligeledes

afhængigt af sværhedsgraden. Symptomer optræder oftest fra fødslen.

JEB-generaliseret svær er den mest alvorlige fænotype, som er karakteriseret ved generaliserede, omfattende muko-kutane blærer, der kan dannes allerede i fostertilværelsen eller i forbindelse med fødslen (8). Der er negledystrofi, alopecia (pletvist hårtab), og mere alvorligt kan der opstå sammenvoksninger af slimhinderne, fx i spiserøret, endetarm og urinrør. Der er risiko for et bredt spektrum af alvorlige komplikationer, herunder sepsis, og som følge heraf er der registreret forøget dødelighed (14). Subtypen JEB-generaliseret medium er den hyppigst forekommende JEB (3), og den har en bedre prognose, men er stadigvæk meget alvorlig og invaliderende. Overordnet set er denne type karakteriseret ved blæredannelse i en fordeling, der er fremherskende på steder, der er udsat for friktion, traume eller varme (12) (Fig. 4). Der ses hypergranulationsvæv, atrofisk ardannelse, hypo- eller hyperpigmentering efter blærer. Hos små børn kan symptomerne i barnealderen være så milde, at de ligner andre typer af EB, for så i voksenalderen at udvise det modsatte. Derfor er det vigtigt tidligt at få stillet en korrekt diagnose (15). Den lokaliserede subtype er limiteret og har en god prognose.

#### Orale manifestationer

Fælles for alle subtyperne af JEB er tilstedeværelsen af emalje-hypoplasier, der kan være lokaliseret til enkelte tænder eller hele tandsættet. De manifesterer sig som lokaliserede pits eller som horisontale furer af tynd emalje. Ultrastrukturelt viser dette sig ved defekter i emaljeprismernes struktur og orientering (14), idet proteinerne, som transskriberes fra de involverede gener i JEB, er vigtige i både epitelcelleadhæsionen i den orale mucosa, samt i det odontogene epitel, som har betydning for tanddannelsen. I sidstnævnte optræder manglende celleadhæsion mellem de dysfunktionelle ameloblaster, og som følge heraf forekommer emaljedefekter i form af emaljehypoplasier (13,15) (Fig. 5). De fleste patienter med JEB har i mundslimhinden orale blærer/erosioner (større end 1 cm), og disse er ofte blodfyldte (8). Der er ingen specifik lokalisering af erosionerne, og de heler ofte med ardannelse, hvilket kan resultere i mikrostomi (lille mundåbning) og ankyglossi (nedsat tunge-mobilitet). Blærerne kan ligeledes opstå på strubehovedet eller i svælget, hvilket giver en karakteristisk hæshed. Et andet karakteristisk træk ved specielt JEB-generaliseret moderat og svær er hypergranulerende sår omkring mund og næse, der er så typiske, at den kliniske diagnose ofte kan stilles (8). Selvom de orale symptomer ved JEB ikke er så alvorlige som de, der er beskrevet ved RDEB (Dystofisk EB med recessiv arvegang), er der dog også beskrevet tilfælde af malign transformation af JEB-læsioner til planocellulære karcinomer (16), hvilket tandlægen bør være særlig opmærksom på. I nogle tilfælde af JEB-generaliseret svær ses også anormal tanderuption, mest bemærkelsesværdigt i molarregionerne, men kan også forekomme anteriort. Forklaringen herpå kan bero på dysfunktionen af det

#### Hudaffektioner



**Fig. 4.** Hudaffektion på 7-årig pige med Junctional EB (samme patient som i Fig. 5). Bulla- og sårddannelser i håndflade og på håndryg.

**Fig. 4.** Skin affection in seven-year old girl with EB of junctional type (same patient as in Fig 5). Bullae and ulcers on palm and back of hands.

odontogene epitel (13). Patienter med JEB har øget risiko for at udvikle caries. Årsagen hertil beror sandsynligvis på, at emaljedefekterne er vanskelige at renholde, førende til bakteriel vækst og retention af plak (16,13). Spytsekretionen er normal (Faktaboks 2).

#### Dystrofisk epidermolysis bullosa (DEB)

DEB inddeles klinisk i tre store subtyper, afhængigt af arvegang samt sværhedsgrad. Arvegangen kan være dominant (DDEB) eller recessiv (RDEB). Symptomerne opstår oftest fra fødslen (1). Den alvorlige generaliserede RDEB ses allerede ved fødslen. Ved fødslen ses erosioner og bullae, og huden er meget fragil. Der er heling med ardannelse, og til tider ses hypo- eller hyperpigmentering af huden. Milier ses hyppigt samt negledystrofi. På grund af den svære ardannelse på hænder og fødder ses pseudo-syndactyly, den såkaldte ”mitten deformitet” med sammenvoksning af fingre og tæer (17). Kontrakturer omkring led kan medføre indskrænket bevægelighed, især ved albuer, knæ



og anker. Ved denne type af EB er mortaliteten grundet planocellulært karcinom meget høj, og patienterne skal gennemgå regelmæssig dermatologisk undersøgelse for at behandle disse så tidligt som muligt. Patienter med dominant DEB har en mildere fænotype, med forekomst af traumeinducerede blærer fra fødsel, især på ekstremiteterne, og med bedring i løbet af puberteten (17). Arvæv, hypo- og hyperpigmentering, milier samt negledystrofi er dog almindeligt forekommende.

#### Orale manifestationer

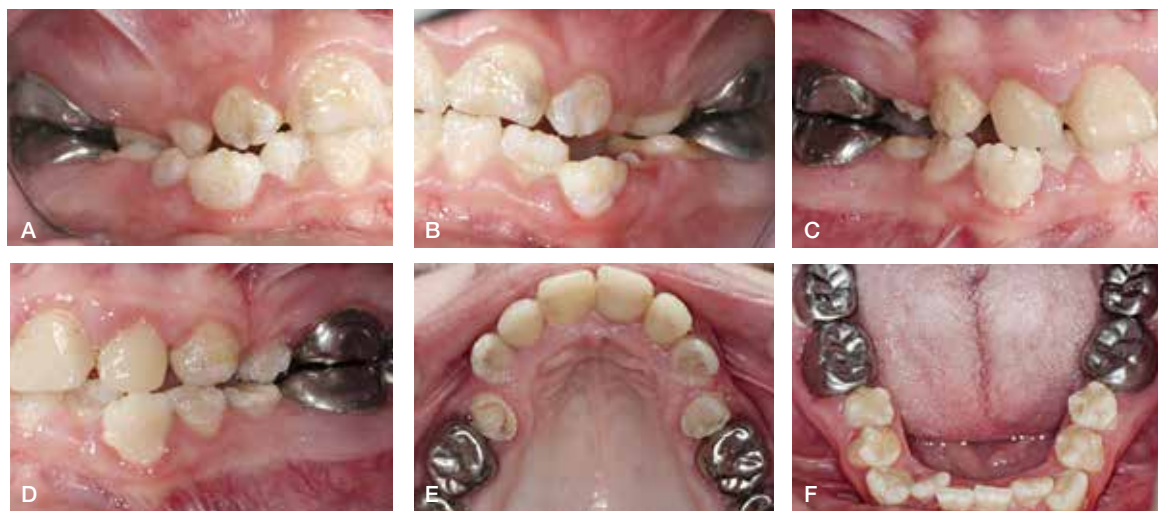
Manifestationen af symptomer i mundslimhinden varierer fra milde til ekstremt alvorlige. Ved dominant DEB forekommer orale blærer relativt sjældent og opstår i så fald efter mildt traume. Derimod har patienter med recessiv DEB store blærer, der kan være fyldt med væske eller blod, og som kan udvikles spontant. De opstår lige efter fødslen og kan forårsage problemer for spædbarnets evne til at blive ammet. Den konstante forekomst af blærer/erosioner og efterfølgende healing medfører kraftige strukturelle forandringer i epitelet. Tungen mister de lingvale papiller, og svær ankyloglossi udvikles. Der ses tab af plads i vestibulum oris, og der opstår svær mikrostomi, hvilket dramatisk påvirker patientens evne til at åbne munden (13,16). Derudover kan der opstå forsnævninger af svælget og oesophagus, hvilket yderligere forværrer patientens mulighed for indtagelse af føde (17). En række okklusionsanomalier er beskrevet for patienter

med RDEB, herunder trangstilling, krydsbid, samt klasse II skeletal malokklusioner (18). Shah et al. (19) fandt i deres cephalometriske undersøgelse signifikant mindre kæber hos denne patientgruppe. Intraorale milier opstår og ses hyppigst i den palatinale mucosa. Ved den generaliserede alvorlige RDEB er der, ligesom i huden, øget risiko for udvikling af planocellulære karcinomer. Derfor skal man ved disse patienter være ekstra opmærksom på ændringer i orale ulcerationer i form af indurationer og andre malignitetstegn, der kunne tyde på karcinomudvikling og tage regelmæssig biopsi af suspekterede elementer (13,17). Spytsekretionen er normal, men cariesprævalensen er betydeligt forøget, især for patienter med den alvorlige generaliserede RDEB. Dette beror på, at den omfattende involvering af mundslimhinden resulterer i, at kosten ofte er blød og indtages hyppigt. Samtidig er evnen til selvrensning nedsat, pga. tungens nedsatte mobilitet og udslettelsen af vestibulum oris. Yderligere er evnen til opretholdelse af sufficient oral hygiejne kompromitteret (16,13) (Faktaboks 2).

#### Kindler syndrom (KS)

Denne subtype EB er den senest klassificerede, og den nedarves autosomt recessivt med symptomer fra fødslen (1). De vigtigste kliniske træk ved KS er traumeinducerede blærer på huden, overvejende på akrale steder, og som især i barndommen ligner subtyperne dominant DEB eller JEB-generaliseret

## Emaljehypoplasier



**Fig. 5.** Emaljehypoplasier på pige med Junctional EB. A-B. Alder 10 år; DS3 M1; stålkroner på 1. permanente molarer. C-F. Alder 14 år; DS4 M2; 14 og 24 ekstraheret ortodontia causa; stålkroner 1. og 2. permanente molarer og afdækning af 12,11,21,22 med plast.

**Fig. 5.** Enamel hypoplasia in girl with junctional type of EB. A-B. 10 yrs. of age; DS3 M1; steel crowns on first permanent molars. C-F. 14 yrs. of age; DS4 M2; steel crowns on first and second permanent molars and full coverage of 12,11,21,22 with composite.

*medium*. Senere udvikles tegn på progressiv poikiloderma, i form af hyperpigmentering og atrofi af huden, særligt tydelig på soludsatte steder (19). Desuden kan der forekomme varierende grader af fotosensitivitet, stenose (forsnævring) af bl.a. esophagus, konjunktivitis og negledystrofi. Der er forøget risiko for udvikling af planocellulært karcinom i huden (3,20) (Faktaboks 2).

#### Orale manifestationer

Den gingivale og orale mucosa er almindeligvis påvirket hos patienter med KS. Klinisk kan det manifestere sig som deskvamativ gingivitis, evt. med hyperkeratotiske hvide plakker, atrofiske mukosale områder, traumeinducerede bullae og læbepigmentering. Der er beskrevet flere tilfælde, som både klinisk og mikrobiologisk vidner om øget risiko for udvikling af atypisk parodontitis, der har sin begyndelse i de tidlige teenageår, og som hurtigt progredierer (21-25). Det beror på, at det muterede protein Kindlin-1 er en del af det orale epitel og dermed også af tandens kontaktepitel. Da dette protein er involveret i dannelsen af fokal adhæsion i de basale keratinocytter, synes fejlfunktionen af proteinet derved at forårsage et anormalt epitellialt fæste og prædisponere for parodontal sygdom i en tidlig alder. Inflammation og gingivale hyperplasier/øget gingival skrøbelighed er registreret hos børn med KS, hvilket tyder på, at den parodontale helse kan være kompromitteret i lang tid, før der opstår tegn på parodontal sygdom og fæstetab (13). Umiddelbart skønnes tanddannelsen at forløbe normalt (13). Spytsekretionen skønnes også normal, og cariesprævalensen er den samme, eller let forøget, som hos normalpopulationen (1,16).

#### Behandling af Epidermolysis bullosa

I 2008 publicerede Langan et al. (26) et systematisk review af randomiserede kontrollerede forsøg af forskellige behandlinger af patienter med EB. Resultatet heraf var, at ingen af studierne viste en fordel af interventionen i forhold til placebo. Der er i dag fortsat ingen evidens for kurativ behandling af EB (18). Der forskes fortsat i gen-, protein- og celleterapi, samt mulighed for knoglemarvstransplantation (27), og der er i både USA og Europa opnået lovende resultater i dyremodeller, men indtil videre er de fleste behandlinger af patienter med EB fortsat rettet imod præventive, støttende, symptomatiske og palliative mål. Ligeledes er rådgivning og indsats vedrørende de psykosociale og pædagogiske problemstillinger vigtige for livsforløbet. Schepingen et al. (28) fandt i deres undersøgelse, at de vigtigste problemområder for børn med EB er: 1) kløende hud, 2) smerte, 3) sygdommens synlighed og 4) følelsen af at være anderledes. Der er efterfølgende udarbejdet evidensbaserede guidelines rettet mod pleje af smerter hos patienter med EB (29). I 2010 udarbejdede Frew et al. (30) et spørgeskema, "Quality of Life specific for patients with Epidermolysis Bullosa (QOLEB)", som har vist sig at være et validt og pålideligt værktøj, som kan anvendes i forbindelse med såvel behandling som forskning. I DK findes i øjeblikket ikke en EB-forening, men derimod en International

EB patientforening med både vejledninger til patienter og fagfolk (<http://www.debra-international.org>).

#### Tandbehandling af patienter med Epidermolysis bullosa

Tandbehandlingen er en vigtig del af det tværfaglige behandlingstilbud til patienter med EB, især de mere alvorlige typer. Opretholdelsen af et funktionsdygtigt tandsæt reducerer risikoen for potentielle orale- og øsofageale blødtvævsskader ved en mere effektiv mastikation og favoriserer dermed ligeledes en god ernæringstilstand hos patienten. Tilgangen til tandbehandling af patienter med EB har ændret sig dramatisk over de sidste 30 år. Crawford et al. (31) betragtede fx ekstraktioner af alle tænder hos patienter med RDEB som det foretrukne behandlingsvalg. Dette behandlingssyn har ændret sig, og i 2008 demonstrerede Skogedal et al. (32), hvordan caries succesfuldt kan forebygges hos patienter med EB, inklusive RDEB-typen, med sigte på gode mundhygiejnevner, hyppige professionelle tandrensninger, fluoroterapi samt kostråd. Behandlinger af patienter med EB tager nu om dage således udgangspunkt i, at der først og fremmest bliver udarbejdet en individuel forebyggelsesplan. Følgende punkter er vigtige i planlægningen heraf (18,33):

- Tidlig visitation og tæt opfølgning af patienten, herunder fokus på muligheden for tidlig diagnostik af orale symptomer samt vejledning af forældrene i kost, mundhygiejne og brugen af fluorider.
- Forebyggende strategier, herunder instruktion i tandbørstning med blød, lille børste, evt. eltandbørste. I perioder, hvor det ved de mest alvorlige typer ikke er muligt at børste, kan der instrueres i at bruge gazestykker til aftørring af tænderne. Det anbefales tillige at skylle munden hyppigt med vand.
- Fluorapplisering lokalt med højfluoridprodukter som 2 % NaF eller en fluorlak, fx Duraphat®, under hensyntagen til gældende grænser for indtag, anbefales hver 3.-6. måned på cariesaktive patienter. I tillæg hertil er det vigtigt, at der anvendes fluorholdig tandpasta, og at koncentrationen, der anvendes, sættes i relation til fluoridkoncentrationen i drikkevandet.
- Fissurforsøglinger, *causa profylactica*, hvis renhold er vanskelig, anbefales om muligt.
- Stålkronbehandling (børn med JEB og svære emaljehyperplasier) for dermed at opretholde funktionsdygtigt tandsæt, indtil endelig behandling kan udføres.
- Udføre daglige øvelser for at forbedre/opretholde en god gabebevne (fx pt. med alvorlig generaliseret RDEB).

Skønt orale bullae, sår og erosioner er det hyppigst forekommende orale træk ved EB, har der kun været ringe fokus på behandlingen af disse orale læsioner. Marini et al. (34) fandt, at en suspension af stoffet sucralfat, der bl.a. også anvendes til behandling af mavesår, reducerede udviklingen og varigheden af orale mukosale blærer samt reducerede den deraf forekommende smerte. Derved forbedredes også plak- og blødningsindekset. Under tandbehandling skal behandleren i sin tilgang være



særlig opmærksom på mundslimhindens skrøbelighed, fx ved at påføre vaseline på patientens læber og buccale mucosa, og såfremt blod- eller væskefyldte blærer opstår under håndteringen, bør disse dræneres med en steril nål eller steril skalpel for derved at undgå ekspansion af læsionen. De fleste patienter med EB kan med omtanke jf. ovenstående problematikker behandles på almindelige tandklinikker, hvorimod patienter, der lider af fx den alvorlige generaliserede RDEB, udvisende ekstrem vævsskrøbelighed og udtalt mikrostomi, kræver mange behandlingsmodifikationer og dermed et højt specialiseret tværfagligt behandlingsteam. På disse voksne patienter vil tandbehandlingen ofte medføre ekstraktioner af molarer grundet vanskeligheder med at opretholde en god mundhygiejne og manglende mulighed for restaurerende behandling. Et sådant tandplejetilbud organiseres af Odontologisk Landsdels- og Videncenter.

#### Resumé af case fra den pæodontiske specialklinik.

En 10-årig pige med diagnosen Junctional EB (Fig. 5A-F) henvises fra Kommunal Tandpleje til Odontologisk Videncenter, Aarhus. Der er subjektive symptomer i form af øget sensitivitet (kulde) omkring 1. molarer samt ok.-fronten. Klinisk ses et tandsæt præget af svære generelle emaljehypoplasier, malokklusion samt skrøbelighed af mundslimhinde. Mundhygiejnen er insuffisient, da tandbørstning gør ondt.

#### Behandlingsplan

- Påsætning af stålkroner 6+6,6-6, og senere 7+7,7-7. Som beskyttelse under behandlingen påføres løbende vaseline på læber og bukkale slimhinde. Suget anvendes med stor forsigtighed, og der anvendes ikke krølsug, da risikoen for bullæddannelse er stor ved direkte kontakt med slimhinde. Der anvendes dry-tips® i stedet for vatruller, og disse gennemvædes med vand før fjernelse.
- Kompositplast, 21 + 12.
- Ekstraktion af 4+4, ortodontia causa.
- Fokus på opnåelse og opretholdelse af sufficient mundhygiejne samt professionel fluorapplicering hver 3. måned.
- Kostvejledning.

Ovenstående udføres i løbende og tæt samarbejde mellem den lokale kommunale tandpleje og Odontologisk Videncenter, hvor de specialiserede dele af behandlingen udføres. Den langsigtede behandlingsplan vil indebære støbte restaureringer og opbygning med komposit plast og kan almindeligvis udføres, når patienten er omkring 20 år. Der bliver tale om en kombination af specialiseret protetisk behandling i Videncenterregi og anden behandling i privat praksis. Til sidstnævnte vil der kunne søges særligt tilskud, når behovet er tilpas omfattende (Faktaboks 3).

#### Konklusion

En tværfaglig tilgang til denne patientgruppe, involverende forskellige grupper af sundhedspersonale, herunder dermato-

#### Faktaboks 3

##### Fakta om Odontologiske landsdels- og videncentre, Aarhus og København

- De odontologiske centre kan indgå i den diagnostiske udredning af bl.a. patienter med EB, og de kan yde tandlægefaglig rådgivning overfor tandlæger, der møder en patient med en sådan sjælden lidelse.
- Yderligere tilbyder de odontologiske videncentre højt-specialiseret behandling, når der hos de hårdtest ramte EB patienter er et sådant behov.
- Voksne med EB kan endvidere visiteres til særligt regionalt tilskud til tandpleje (Sundhedsloven §166) foretaget hos privatpraktiserende tandlæge, hvis de har betydelige tandproblemer relateret til grundsygdommen (EB).
- Patienten ansøger sin bopælsregion om det særlige tilskud til tandpleje. Regionerne administrerer denne ordning på samme måde som de øvrige tilskudsordninger efter Sundhedsloven §166 (Patienter med Sjögrens syndrom, strålebehandlede kræftpatienter m.fl.).
- Der er særlige ansøgningsblanketter, og patienten har normalt behov for bistand fra egen tandlæge til fremsendelse af journalmateriale og udarbejdelse af overslag m.m.

loger og tandlæger, er afgørende for at kunne opnå den bedst mulige tilgang til personer med EB. Epidermolysis bullosa er en sjælden sygdom med flere forskellige orale manifestationer, der kræver en særlig tilgang ifm. varetagelsen af tandpleje. Viden herom og håndteringen heraf giver mulighed for forbedring af disse patienters livskvalitet, og her spiller tandlægen en central rolle. Patienter med EB kan ved behov herfor henvises til de odontologiske videncentre i henholdsvis Aarhus og København. Disse centre arbejder tværfagligt med patienter med medfødte sjældne sygdomme, hvor patientens tilgrundliggende sjældne tilstand giver anledning til betydelige problemer i tænder, mund og kæber.

Det er vigtigt for tandlægen at have et generelt kendskab til disse sjældne, medfødte og oftest genetisk betingede sygdomme, med en forekomst på mindre end 1:10.000, og hvor der ses associationer med afvigelse i tanddannelsen, tændernes eruption, tændernes støttevæv, mundhulens slimhinder og/eller oro-faciale funktioner.

Desuden er det som tandlæge ligeledes vigtigt at have viden om, at der kan ydes økonomisk støtte til behandlingskrævende tilstande, der kan relateres til sjældne sygdomme.

#### Tak

Stor tak til institutsekretær Gitte Bak Ditlefsen for kompetent hjælp til opsætning af tabeller og figurer.

## ABSTRACT (ENGLISH)

**Epidermolysis bullosa – a rare disease**

Epidermolysis bullosa (EB) is a group of rare hereditary and chronically skin disorders, characterized by bullae and fragility of the skin and mucous membranes due to friction or minor trauma. The severity varies from mild, with hardly any functional impairment, to the most severe forms of EB with life-threatening complications and fatal outcome. In general, the symptoms of the oral mucosa manifest as vesiculobullous and erosive lesions that can vary from small discrete erosions/bullae to widespread erosive changes. There is also a risk of developing squamous cell carcinoma. If the patient has Junctional EB, the tooth formation can be affected and enamel hypoplasia seen. The ap-

proach to patients with EB and oral symptoms has today largely focus on individually organized preventive dentistry, aimed at minimizing the need for treatment. Dental treatment should be carried out as gently as possible to prevent traumatization of the mucous membranes and thereby prevent the development of bullae, and is mainly determined by the patient's general condition, the patient's cooperation in the clinic and at home, the nutritional status of the patient, and the oral hygiene. Pediatric dentists play a special role in early prevention and intervention to minimize the risk of the development of caries and maintaining oral health. Patients with severe forms of EB, and with many oral manifestations may need a specialized dental treatment.

**Referenser**

1. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RAJ et al. Inherited epidermolysis bullosa: Updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:1103-26.
2. Shinkuma S, McMillan JR, Shimizu H. Ultrastructure and molecular pathogenesis of epidermolysis bullosa. *Clin Dermatol* 2011;29:412-19.
3. Sawamura D, Nakano H, Matsuzaki Y. Overview of epidermolysis bullosa. *J Dermatol* 2010;37:214-9.
4. Köbner H. Hereditäre Anlage zur Blasenbildung. *Dtsch Med Wochenschr* 1886;12:21-22.
5. Winship I. Epidermolysis bullosa in South Africa. *S Afr Med J* 1986;69:743-6.
6. Horn HM, Priestley GC, Eady RA et al. The prevalence of epidermolysis bullosa in Scotland. *Br J Dermatol* 1997;136:560-64.
7. Vahlquist A, Tasanen K. Epidermolysis bullosa care in Scandinavia. *Dermatol Clin* 2010; 28:425-27.
8. SOCIALSTYRELSEN. Sjældne handicap. Epidermolysis bullosa. (Set 2016 juni). Tilgængelig fra: URL: [http://beskrivelser.videnshus.dk/index.php?id=811&beskrivelsesnummer=155&p\\_mod e=beskrivelse&cHash=f0ddc8bf5495adf3284189d8635af965](http://beskrivelser.videnshus.dk/index.php?id=811&beskrivelsesnummer=155&p_mod e=beskrivelse&cHash=f0ddc8bf5495adf3284189d8635af965)
9. Pohla-Gubo G, Cepeda-Valdes R, Hintner H. Immunofluorescence mapping for the diagnosis of epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010;28:201-10.
10. Castiglia D, Zambruno G. Molecular testing in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010;28:223-9.
11. Fassihi H, McGrath JA. Prenatal diagnosis of epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010;28:231-7.
12. Sprecher E. Epidermolysis bullosa simplex. *Dermatol Clin* 2010;28:23-32.
13. Wright JT. Oral manifestations in the epidermolysis bullosa spectrum. *Dermatol Clin* 2010;28:159-64.
14. Laimer M, Lanschuetzer CM, Diem A et al. Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010;28:55-60.
15. Yancey KB, Hintner H. Non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010;28:67-77.
16. Feijoo JF, Bugallo J, Limeres J et al. Inherited epidermolysis bullosa: An update and suggested dental care considerations. *J Am Dent Assoc* 2011;142:1017-25.
17. Tuderman LB. Dystrophic epidermolysis bullosa: Pathogenesis and clinical features. *Dermatol Clin* 2010;28:107-14.
18. Krämer SM, Serrano MC, Zillmann G et al. Oral health care for patients with epidermolysis bullosa – best clinical practice guidelines. *Int J of Paediatr Dent* 2012;22:1-35.
19. Shah H, McDonald F, Lucas V et al. A cephalometric analysis of patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Angle Orthodont* 2002;72:55-60.
20. Lai-Cheong JE, McGrath JA. Kindler Syndrome. *Dermatol Clin* 2010;28:119-24.
21. Wiebe CB, Penagos H, Larjava HS et al. Clinical and microbiologic study of periodontitis associated with Kindler syndrome. *J Periodontol* 2003;74:25-31.
22. Wiebe CB, Petricca G, Häkkinen L et al. Kindler syndrome and periodontal disease: review of the literature and a 12-year follow-up case. *J Periodontol* 2008;79:961-6.
23. Wiebe CB, Silver JG, Larjava HS. Early-onset periodontitis associated with Weary-Kindler syndrome: A Case Report. *J Periodontol* 1996;67:1004-10.
24. Mendes L, Nogueira L, Vilasboas V et al. Kindler syndrome – report of two cases. *An Bras Dermatol* 2012;87:779-81.
25. Wiebe CB, Larjava HS. Abnormal deposition of type VII collagen in Kindler syndrome. *Arch Dermatol Res* 1999;291:6-13.
26. Langan SM, Williams HC. A systematic review of randomized controlled trials of treatments for inherited forms of epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:20-5.
27. Hünefeld C, Mezger M, Kern JS et al. One goal, different strategies – molecular and cellular approaches for the treatment of inherited skin fragility disorders. *Experiment Dermatol* 2013;22:162-67.
28. Scheppingen C, Lettinga AT, Duipmans JC et al. Main problems experienced by children with epidermolysis bullosa: a qualitative study with semi-structured interviews. *Acta Derm Venereol* 2008;88:143-50.
29. Goldschneider KR, Good J, Harrop E et al. Pain care for patients with epidermolysis bullosa: best care practice guidelines. *BMC Medicine* 2014;12:178.
30. Frew JW, Murrell DF. Quality of life measurements in epidermolysis bullosa: Tools for Clinical Research and Patient Care. *Dermatol Clin* 2010;28:185-90.
31. Crawford EG Jr, Burkes EJ Jr, Briggaman RA. Hereditary epidermolysis bullosa: oral manifestations and dental therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976;42:490-500.
32. Skogedal N, Saltnes S, Storhaug K. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB) Caries prevention and preventive extractions of molars. Clinical presentation of 3 cases. 3rd Scandinavian Conference on Epidermolysis Bullosa. Helsinki, Finland, April 24-25, 2008.
33. Kramer SM. Oral care and dental management for patients with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010;28:303-09.
34. Marini I, Vecchiet F. Sucralfate: a help during oral management in patients with epidermolysis bullosa. *J Periodontol* 2001;72:691-5.