

DOI: 10.5937/halo30-51903

UDC: 616.5-002-053.2

Andelić S. i sar. Deca
leptiri. Halo 194. 2024;
30(2):61-70.

TEMA U FOKUSU

BULOZNA EPIDERMOLIZA

*Sladana ANĐELIĆ¹, Ivana STEFANOVIĆ¹, Danijela TASIĆ-UROŠ¹, Ivana
MILIVOJČEVIĆ BEVC¹, Nikola SAVIĆ²*

¹Zavod za urgentnu medicinu Beograd, Srbija. ²Fakultet zdravstvenih i poslovnih
studija, Univerziteta Singidunum, Valjevo, Srbija

Rad primljen: 01.07.2024.

Prihvaćen: 23.09.2024.

Korespondencija:

Sladana Andelić
Fraņše dEperea 5
11000 Beograd
E-mail:
sandjelic94@gmail.com
Tel: +381641245757

SAŽETAK

Epidermolysis bullosa (EB) je nasledna multisistemska bolest, nastala kao posledica genetskih defekata u strukturnim proteinima kože. Zavisno od tipa bolesti, simptomi variraju od lokalizovane krhkosti i bula do široko rasprostranjenog generalizovanog oblika, uključujući ekstrakutane bolesti. Kod najtežih oblika, EB dovodi do smrtnog ishoda u najranijem periodu života. Lečenje EB je kompleksno i obično zahteva angažovanje više različitih specijalista. U odsustvu kurativne terapije, lečenje je orijentisano na suportivnu negu, kontrolu simptoma bolesti i prevenciju blagih do teških komplikacija. Nova nada za lečenje rana kod pacijenata sa distrofičnim oblikom EB, starijih od 6 meseci, je vektorska genska terapija Vyjuvek-om (beremagene geperpavec) bazirana na herpes-simpleks virusu tipa 1.

Ključne reči: bulozna epidermoliza, klinička slika, terapija, lečenje, Vyuevek

UVOD

Epidermolysis bullosa (EB) predstavlja naslednu multisistemsku, klinički i genetički heterogenu grupu bolesti koju karakteriše izuzetna osetljivost kože i sluzokože, na kojima se nakon slabe mehaničke traume stvaraju bule i erozije [1]. Kliničku sliku je još davne 1882. prezentovao Alfred Goldscheider. Bolest se obično javlja već na rođenju ili tokom neonatalnog perioda. Na osnovu samog naziva, EB se može opisati kao razdvajanje slojeva epidermisa uz stvaranje bula (epidermis - sloj kože; lysis -razdvajanje, a bullosa – bula). Pacijenti sa određenim oblicima EB su u većem riziku od nastanka infekcije, onesposobljavajućih deformiteta i agresivnog maligniteta kože [2]. Većina obolele dece (>80%) su invalidi već nakon prvih nekoliko godina života. Zbog multisistemske patologije, određeni podtipovi EB imaju visok morbiditet, i pod rizikom su od ranog mortaliteta. EB, poznatija kao bolest „dece-leptira”, danas je svrstana u kategoriju rekih, naslednih bolesti [3].

ETIOLOGIJA

Glavna karakteristika ove urođene dermatoze je izuzetna osetljivost kože i sluzokože, nastala kao posledica strukturnih defekata u dermo-epidermalnom spoju (DES). Epidermis je najviši sloj DES i prekriva dermis. Zona bazalne membrane (BM) nalazi se između donjeg (bazalnog) sloja epidermisa i gornjeg (papilarnog) sloja dermisa. Uloga BM je multifunkcionalna [1]: čini potporu ćelijama epitela, predstavlja filtracionu barijeru za makromolekule, sprečava dehidraciju i gubitak elektrolita, stvara zaštitu i sprečava prodor mikroorganizama. Slojevi DES (lamina lucida, leži ispod bazalnog epiderma, i lamina densa, leži ispod lamina lucida) međusobno su zavisni i funkcionišu kao jedinstvena celina [1]. Glavna uloga BM je međusobno povezivanje ova dva sloja.

BM je sastavljena od brojnih proteina pri čemu jedni nastaju iz bazalnih keratinocita, a drugi iz dermalnih fibroblasta. Hemidezmozomi (HD) [4] su elektronski gusta, zadebljana područja duž BM. Sa unutrašnje strane, bazalni keratinociti stvaraju intracitoplazmatski plak na koji konvergiraju intracelularni keratinski filamenti (tonofilamenti), a sa spoljašnje strane bazalnih ćelija u lamina lucidi protežu se sidrena vlakanca. HD i sidrena vlakanca vezuju bazalne ćelije sa BM, dok ih sidrena vlakanca vezuju za papilarni dermis. Vrhunac ovog dešavanja na nivou DES je krhkost kože, koja doprinosi smanjenju tolerancije na mehaničko oštećenje, tako da ponekad čak i trivijalna mehanička trauma može provocirati nastanak plikova, erozija i ulceracija na koži. Nastale rane su agresivne, sklone hronicitetu, podložne infekcijama, udružene sa neizdrživim svrabom, bolom i smanjenim kvalitetom života [5].

EPIDEMIOLOGIJA

Tek po osnivanju Nacionalnog registra za EB u Sjedinjenim Američkim državama 1886. dobijeni su pouzdani podaci o prevalenciji i incidenciji EB [6]. Snažni naučni dokazi epidemioloških studija potvrđuju da je prevalencija EB oko 10 na milion stanovnika, sa incidencijom od oko 20 na milion živorođene dece [7]. EB se javlja podjednako kod oba pola, u svim rasama i etničkim grupama.

U Srbiji je trenutno registrovano 39 obolelih osoba, među kojima je sedamnaestoro dece.

PATOFIZIOLOGIJA

Opisani su mnogostruki tipovi EB koji se međusobno razlikuju prema težini simptoma, morfološkim promenama na koži ili načinu nasleđivanja.

Zavisno od tipa EB, simptomi variraju od lokalizovane krhkosti i bula do široko rasprostranjenog generalizovanog oblika, uključujući ekstrakutane bolesti. Kod najtežih oblika, bolest dovodi do letalnog ishoda u najranijem periodu života. Prosečno preživljavanje je 28 godina.

Šesnaest gena je uključeno u nastanak najmanje 30 uočenih podtipova EB [1]. Svaki podtip ima različitu fenotipsku težinu i uticaj na morbiditet i mortalitet. Ovi podtipovi su organizovani u 4 velike grupe na osnovu "nivoa rascepa" tkiva u koži [8]:

1. EB simpleks (EBS)
2. Junkcionalna EB (JEB)
3. Distrofična epidermoliza (DEB)
4. Kindler EB (KEB)

Približno 70% EB je EBS; DEB čini oko 25% svih slučajeva, a JEB preostalih 5%. Kindler EB je najređa od 4 tipa EB, sa oko 250 prijavljenih slučajeva širom sveta [9].

EB simpleks (EBS)

Karakterise se "rascepom" na nivou bazalnih ili suprabazalnih keratinocita epiderma, uglavnom nasleđen po autozomno dominantnom obrascu. Uzrok je defekt u genima koji kodiraju proteine koji upravljaju integritetom epiderma. Postoji nekoliko podtipova EBS, i sedam mutiranih gena (KRT5, KRT14, KLHL24, PLEC, DST, EKSPH5, CD151) odgovornih za nastanak EBS [7].

EBS se manifestuje stvaranjem plikova, pruritom, bolom, abnormalnostima noktiju, dispigmentacijom, keratodermom, erozijama i ožiljcima. Rane pri zarastanju, dovode do srastanja prstiju na rukama i nogama. Uočena je udruženost ponovljenih hroničnih napada bolesti sa blago povišenom incidencom karcinoma bazalnih ćelija [10]. Teško obolela deca sporije napreduju [1].

Junkcionalna EB (JEB)

Kod JEB (JEB) je defekt nastao "rascepom" unutar lamine lucide. Karakterise se stvaranjem plikova u ravni lamine lucide. Uočen je autozomno recesivni obrazac nasleđivanja. Postoje dva podtipa JEB [11]: 1. Ne-Herlic tip čiji se simptomi na koži (blagi do teških) javlja na rođenju ili ubrzo po rođenju. 2. Herlic tip, je najteži od svih oblika EB, i oboleli retko žive duže od godinu dana. Do letalnog ishoda dolazi usled teške infekcije (sepsa), nehranjenosti, dehidracije, elektrolitnog disbalansa ili opstruktivnih bolesti pluća. Herlic tip, izazivaju mutacije, tj. promene LAMC2 gena odgovornog za stvaranje i pravilno funkcionisanje proteina laminin 332 iz grupe laminina. Laminin 332 protein ima posebno značajnu ulogu u BM [12]. Važan je za zarastanje rana, za izgradnju rožnjače oka i za razvoj zubne gleđi.

Identifikovano je osam podtipova JEB i sedam različitih mutiranih gena (LAMA3, LAMB3, LAMC2, COL17A, ITGA6, ITGB4, ITGA3) koji su odgovorni za nastanak JEB. Mutacije u LAMA3, LAMB3 ili LAMC2 dovode do neispravnog laminin 332 proteina, ometajući migraciju keratinocita tokom zarastanja rane [12]. Potpuno odsustvo laminina 332 kod teške JEB dovodi do ekstremne krhkosti epitela, a nastalo granulaciono tkivo u disajnim putevima može uzrokovati respiratorni distres

sindrom, i letalan ishod već nakon druge godine života. Atrofija kože, alopecija, dispigmentacija i kancerogeneza su posledica mutacije na genu COL7A1 (odgovoran za sintezu kolagena tip VII) [13]. Defektni proteini nastali usled mutacija u genima ITGA6, ITGB4 i ITGA3 menjaju adheziju ćelijskog matriksa, funkciju hemidezmozoma i keratinocita, vezivanje liganda i ćelijsku signalizaciju, što rezultira ozbiljnom krhkošću sluzokože, prekomernom granulacijom i distrofijom noktiju. Mogući su i atrezija pilorusa, nefropatija i intersticijalna bolest pluća. Ponovljena povreda lamine lucide povećava rizik od nastanka karcinoma skvamoznih ćelija i letalnog ishoda u JEB.

Distrofična EB (DEB)

DEB se obično pojavljuje pri rođenju i deli se na dva glavna tipa u zavisnosti od obrasca nasleđivanja: dominantna distrofična buloza epidermolize (DDEB) i recesivna distrofična buloza epidermolize (RDEB), pri čemu poslednja izaziva teže oblike bolesti. Karakterise je separacija na nivou sublamine dense u najpovršnijem sloju derma. U patofiziološkoj osnovi ove teške, retke i urođene hronične bolesti, kao i u JEB, postoji mutacija COL7A1 gena. Ovaj gen kodira kolagen tipa VII (COL7), koji je esencijalni protein koji pomaže u jačanju i stabilizaciji spoljašnjeg i srednjeg sloja kože. Kada je COL7A1 nedostatak, slojevi kože se mogu odvojiti, uzrokujući bolne i iscrpljujuće plikove i rane. Stvoreni defektni protein dovodi do slabosti dermalno-epidermalnih i mukoznih spojnica čime se narušava arhitektonska stabilnost kože, i zbog čega ekstremno lako dolazi do odlublivanja površinskih slojeva kože, stvaranja bula i rana, i usporene epitelizacije [12].

Identifikovana su četiri tipa dominantne i šest tipova recesivne DEB [14]. Dok sva 4 tipa EB izazivaju nastanak recidivantnih plikova, DEB karakterise defekt u DES, propagirajući nastanak dubokih mukokutanih ožiljaka i fibroze [14]. Kontraktura i pseudosindaktilija podstiču razvoj agresivnog, metastatskog karcinoma skvamoznih ćelija, često sa fatalnim ishodom.

Kindler EB

Kod KEB, "rascep" nastaje na nivou bazalnih keratinocita, lamine lucide ili ispod nivoa lamine dense. KEB je posledica autozomno recesivnog defekta u genu FERMT1, koji proizvodi neispravne kindlin-1 proteine i dovodi do promena u održavanju citoskeleta keratinocita i aktivacije integrina. Plikovi se mogu pojaviti u bilo kom delu DES. Zbog defektnog kindlina-1, mehanička trauma kože dovodi do ćelijskog stresa u keratinocitima. Uz to, prilikom faktora rasta i citokina podstiče dermalne fibroblaste da prekomerno sintetišu ekstracelularni matriks, što dovodi do nastanka ožiljaka i fibroze.

KEB u detinjstvu karakterise stvaranje plikova i fotosenzitivnost, ovi simptomi dalje ustupaju mesto poikilodermiji, dispigmentaciji, atrofiji, eritemu, mukokutanim ožiljcima i palmoplantarnoj hiperkeratozi. Kasnije, u odrasloj dobi, KEB se komplikuje karcinomom skvamoznih ćelija, koji se tipično pojavljuje na akralnim i mukoznim mestima [15]. Osim ekspresije na koži, pacijenti mogu imati i ekstrakutana oboljenja (gingivitis, stenoza jednjaka i kolitisa).

Distrofična EB (DEB)

Obično se pojavljuje pri rođenju u zavisnosti od obrasca nasleđivanja deli se na dva glavna tipa: dominantna distrofična buloza epidermolize (DDEB) i recesivna distrofična buloza epidermolize (RDEB), pri čemu poslednja izaziva teže oblike bolesti. Karakteriše je separacija na nivou sublamine dense u najpovršnijem sloju derma. U patofiziološkoj osnovi ove teške, retke i urođene hronične bolesti, kao i u JEB, postoji mutacija COL7A1 gena. Ovaj gen kodira kolagen tipa VII (COL7), koji je esencijalni protein koji pomaže u jačanju i stabilizaciji spoljašnjeg i srednjeg sloja kože. Kada COL7A1 nedostaje, slojevi kože se mogu odvojiti, uzrokujući bolne i iscrpljujuće plikove i rane. Stvoreni defektni protein dovodi do slabosti dermalno-epidermalnih i mukoznih spojnica čime se narušava arhitektonska stabilnost kože, i zbog čega ekstremno lako dolazi do odlublivanja površinskih slojeva kože, stvaranja bula i rana, i usporene epitelizacije [12].

Identifikovana su četiri tipa dominantne i šest tipova recesivne DEB [14]. Dok sva 4 tipa EB izazivaju nastanak recidivantnih plikova, DEB karakteriše defekt u DES, propagirajući nastanak dubokih mukokutanih ožiljaka i fibroze [14]. Kontrakture i pseudosindaktilija podstiču razvoj agresivnog, metastatskog karcinoma skvamoznih ćelija, često sa fatalnim ishodom.

Kindler EB

Kod KEB, "rascep" nastaje na nivou bazalnih keratinocita, lamine lucide ili ispod nivoa lamine dense. KEB je posledica autozomno recesivnog defekta u genu FERMT1, koji proizvodi neispravne kindlin-1 proteine i dovodi do promena u održavanju citoskeleta keratinocita i aktivacije integrina. Plikovi se mogu pojaviti u bilo kom delu DES. Zbog defektnog kindlina-1, mehanička trauma kože dovodi do ćelijskog stresa u keratinocitima. Uz to, priliv faktora rasta i citokina podstiče dermalne fibroblaste da prekomerno sintetišu ekstracelularni matriks, što dovodi do nastanka ožiljaka i fibroze.

KEB u detinjstvu karakteriše stvaranje plikova i fotosenzitivnost, ovi simptomi dalje ustupaju mesto poikilodermiji, dispigmentaciji, atrofiji, eritemu, mukokutanim ožiljcima i palmoplantarnoj hiperkeratozi. Kasnije, u odraslom dobu, KEB se komplikuje karcinomom skvamoznih ćelija, koji se tipično pojavljuje na akralnim i mukoznim mestima [15]. Osim ekspresije na koži, pacijenti mogu imati i ekstrakutana oboljenja (gingivitis, stenoza jednjaka i kolitisa).

ISTORIJA BOLESTI I FIZIKALNI NALAZ

EB nije zarazna bolest i ne može se dobiti u kontaktu sa obolelim. Rano postavljanje tačne dijagnoze i pravovremeno lečenje sprečavaju nastanak komplikacija. Dijagnoza EB je kompleksna i uključuje kliničku i laboratorijsku evaluaciju bolesti [16]. Anamnestički treba dobiti podatak o vremenu nastanka prvih promena, trajanju, toku, veličini, učestalosti i lokalizaciji bula, prisustvu dodatnih simptoma (svrab, bol), zahvaćenosti drugih organskih sistema. Može biti prisutna pozitivna porodična anamneza.

Nakon anamneze sledi somatski i dermatološki pregled. Dermatološki status uključuje detaljan pregled cele kože, svih vidljivih sluznica i adneksa (nokti, kosa, zubi). U dermatološkom statusu treba opisati lokalizaciju i karakter bula i rana uz fotografsku dokumentaciju tzv. *body mapping* [17]. Intraepidermalne bule su mlitave i šire se na pritisak; bule unutar lamine lucide su napete i atrofične, ali bez ožiljaka; dok bule subbazalne lamine dovode do ožiljaka i formiranja milija [17].

Karakteristični simptomi EB su [3]:

- lokalizovani defekti kože (plikovi i rane na šakama, stopalima, kolenima i laktovima, a kod novorođenčadi i odojčadi na području kože koju prekrivaju pelene),
- oštećenja kože slična opekotinama,
- atrofični ožiljci na koži,
- hipoplazija zubne gleđi, zubni karijes, ispadanje zuba,
- distrofija i poremećaj razvoja noktiju,
- alopecija,
- pojava milia na licu,
- zaostajanje u razvoju i rastu,
- poteškoće pri hranjenju i gutanju,
- rane na sluznicama digestivnog trakta ili pilorostenozu,
- otežan hod usled kontrakturte pojedinih zglobova i srastanja prstiju,
- smanjena funkcija koštane srži,
- pojava malignih tumora kože.

Figura 1 prezentuje karakteristične promene u EB. Zbog velikog broja rana na telu, obolela deca su u neprekidnom riziku za nastanak različitih infekcija i razvoj sepse. S obzirom na to da kod novorođenčeta, svi tipovi EB izgledaju slično, nije moguće postavljanje dijagnoze samo na osnovu simptoma bolesti.

Imperativ za postavljanje konačne dijagnoze je uz detaljnu anamnezu i fizikalni pregled, primena elektronske i imunofluorescentne mikroskopije i analiza genetskih mutacija. Neophodno je lečenje od strane iskusnog multidisciplinarnog tima za EB kako bi se odredile preventivne i kliničke strategije za redukciju nastanka bula, prevenciju egzacerbacije rana i obezbeđivanje adekvatne ishrane [18].

Transmisiona elektronska mikroskopija

Pri postojanju sumnje na EB, neophodna je biopsija kože i adekvatna patohistološka obrada uzoraka transmisionom elektronskom mikroskopijom (TEM) i/ili mapiranjem imunofluorescentnih antitela/antigena. Uzimanja uzoraka za biopsiju vrši se na koži bez plikova [19]. Koža sa vezikulama nije od koristi jer reparativne promene mogu dovesti do postavljanja pogrešne dijagnoze. TEM je laboratorijski zlatni standard za postavljanje dijagnoze EB: daje detaljne podatke o lokalizaciji defekta DES i morfološkim karakteristikama (dezmozomi, hemidezmozomi, fibrili, sub-bazalne guste ploče, bazalni keratinski filament) [19]. Ograničenja ove metode su materijalni troškovi, dugo trajanje analize i potrebno stručno osoblje vešto u tumačenju dobijenih nalaza.

Genetski skrining

Zahvaljujući napretku tehnika molekularne genetike, danas je dostupno genetičko testiranje [20] na mutacije u većini gena za koje se pouzdano zna da su povezani sa različitim tipovima EB. Neinvazivnim prenatalnim genetičkim testovima najnovije generacije, moguće je još tokom rane trudnoće, odrediti genetski panel i utvrditi da li postoji rizik da dete oboli od ove teške nasledne bolesti.

Zbog težine oboljenja, vodeće međunarodne organizacije, genetičko testiranje na EB preporučuju svim parovima koji planiraju potomstvo, a posebno onima sa porodičnim opterećenjem. Adventia genetički skrining test utvrđuje da li su roditelji nosioci ove genetske bolesti. Ovaj test može da se radi u svakom starosnom dobu, i potpuno je bezbedan i za trudnice.



Figura 1. Karakteristične promene u EB

LEČENJE*OSNOVNE TERAPIJSKE MERE*

Odsustvo kurativne terapije dovelo je do lečenja orijentisanog na suportivnu negu, kontrolu simptoma bolesti i prevenciju blagih do teških komplikacija EB [22]. Neophodno je multidisciplinarno lečenje vođeno dijagnostikovanim podtipom EB. Kod EB, nastanak bula se prevenira smanjenjem izloženosti mehaničkoj traumi. Kod novorođenčadi treba minimizirati nastanak mehaničke traume izazvanu stezaljkama za pupčanu vrpcu, šavovima na odecu, plastičnim trakama za identifikaciju pacijenata i testovima uboda pete.

Osnovne mere lečenja uključuju pravilnu negu kože i sluzokože, lečenje bula i rana, kao i zaštitu od potencijalnih mehaničkih trauma. Rane treba prekriti vazelinskim gazama ili drugim zavojnim materijalom (biookluzivne obloge) koji se ne lepe na ranu, apsorbuju sekret i mogu ostati na rani nekoliko dana [17].

Mnoga obolela deca razviju anemiju zbog konstantnog gubitka krvi putem velikih rana na koži i sluzokoži, slabog unosa hrane, loše apsorpcije gvožđa i supresije koštane srži usled hronične inflamacije. Neophodno je lečiti anemiju i deficit gvožđa. Zbog poteškoća sa gutanjem i hranjenjem, deci sa ovim obolenjem može biti potrebna gastrostoma.

U cilju smanjenja kolonizacije mikrobima, preporučuju se antiseptička pranja i previjanja rana, kao i topikalna primena antibiotičkih masti. Parenteralnu upotrebu antibiotika treba rezervisati samo za dokazanu infekciju, otvoreni celulitis i terapiju sepsa [23].

Prekomerna granulacija rane se može lečiti kratkotrajnom lokalnom upotrebom kortikosteroida [24].

Već je spomenuto da je karcinom skvamoznih ćelija često razorna komplikacija i naročito čest uzrok ranog mortaliteta kod EB [25]. Široka lokalna ekscizija je preporučena metoda lečenja; međutim, karcinom skvamoznih ćelija EB je agresivan i često metastazira. Kod teške recesivne DBE, rizik od smrtnosti od karcinoma skvamoznih ćelija je 78,8% u 55. godini života, sa medijanom preživljavanja približno 5 godina od postavljene inicijalne dijagnoze ovog karcinoma. Moguće opcije palijativnog lečenja su radioterapija i hemoterapija. Noviji imunoterapijski agensi su korišćeni sa različitim stepenom uspeha.

Od ključnog terapijskog značaja je uz sve prethodno navedeno (nega rana i zaštita kože, prevencija potencijalne traume, kontrola infekcije) i kupiranje bola [26]. Uzrok bola u EB može biti posledica oštećenja kože, akt promene zavoja ili kupanje, kao i ekstrakutane manifestacije. U cilju smanjenja bola koji često narušava kvalitet života pacijenta, preporučuju se analgezija, uključivanje tima za upravljanje bolom i psihološka podrška. U slučaju da bol nije kupiran emolijentima, lokalnim kortikosteroidima i antihistaminicima, treba uključiti i lekove za terapiju neuropatskog bola

DETEKCIJA NOVIH TERAPIJSKIH MOGUĆNOSTI

U toku su intenzivne studije čiji je cilj otkriće boljih načina za lečenje i ublažavanje simptoma EB. Tu spadaju: genska terapija; transplantacija koštane srži; terapija zamene proteina i terapija bazirana na ćelijama.

GENSKA TERAPIJA, nova nada za obolele od EB

Genska terapija bolesti kao jedno od najvažnijih dostignuća medicine, predstavlja tendenciozan prenos genetskog materijala u humane somatske ćelije u profilaktičke, terapijske ili dijagnostičke svrhe [27]. Ovom terapijom postižu se ciljne promene na nivou ćelija, tkiva i organa, produženo dejstvo i poboljšanje terapijskog indeksa. Najvažnija odlika genske terapije je da njena primena uklanja uzrok bolesti. Međutim, dok je današnja tehnologija za transfer gena usavršena, etički principi vezani za ovaj postupak i dalje su predmet brojnih naučnih debata [28].

EB, kao teška monogenetska bolest kože, predstavlja pogodnu metu za primenu genske terapije.

Genski terapijski pristupi u EB, fokusirani su na ispravljanje poremećenog gena, bilo potpunom **ZAMENOM GENA** ili **UREĐIVANJEM GENA** [29].

Terapija zamene gena

U ovoj vrsti genske terapije, lečenje bolesti postiže se zamenom oštećenog ili abnormalnog gena novim, normalnim (terapijskim) genom, koji će kodirati protein koji nedostaje [29]. Terapijski geni u organizam pacijenta unose se pomoću vektora odnosno genetski izmenjenih virusa (koji ne mogu da izazovu bolest, već samo da uvedu gen u genom inficirane ćelije) ili direktnim ubacivanjem ogoljene DNK. Kao virusni vektori najčešće se koriste: retrovirusi, adenovirusi i herpes simplex virusi.

Uređivanje gena

Za razliku od terapije za zamenu gena, kod uređivanja gena, nukleaza se ciljano isporučuje na specifično mutirani genski lokus. Uređivanje gena je vrsta genske modifikacije koja se zasniva na prirodnim metodama koje koriste bakterije kako bi se zaštitile od virusa. CRISPR/Cas9 je specifična vrsta uređivanja gena sa velikim terapijskim potencijalom [29]. CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) su kratki delovi genoma virusa koje bakterije "krađu" i ugrađuju u vlastite genome nakon što budu zaražene tim virusima. Ako ponovo naiđu na sličan virus, mogu stvoriti kopije tih sekvenci koje se podudaraju sa virusnim genomom. Protein poput enzima Cas9 (protein 9 povezan s CRISPR-om) lepi se za kopije CRISPR-a tako da je usmeren na virusni genom koji usitnjava i time onesposobljava virus. Trenutno se terapija genom CRISPR-Cas9 iz etičkih razloga, a u nedostatku dovoljno naučnih dokaza da se može primeniti na ljudsko telo, koristi samo na životinjama ili u ljudskim ćelijama uzgojenim u laboratorijama [29].

Prema načinu primene u EB, genska terapija može biti [30]:

1. **ex vivo** genska terapija, koja se obavlja u laboratorijskim uslovima na ćelijama koje se kasnije vrata u organizam bolesnika, i
2. **in vivo** genska terapija kod koje se genski materijal unosi direktno u telo bolesnika putem vektora.

EX VIVO GENSKA TERAPIJA [30]

Većina genskih terapija za EB se primenjuje u *ex vivo* uslovima, kao kontrolisan proces, u kojem se vrši

selekcija ćelija sa transgenom. Ovde se genetički materijal najprije unosi u ćelije u kulturi. Ćelije su obično autologne, tj. uzimaju se iz tela pacijenta, i nakon modifikacije vraćaju nazad. *Ex vivo* proces se sastoji u tome da se ćelije kože pacijenta najpre izoluju iz biopsija kože, a zatim tretiraju *in vitro* kako bi se izazvala ponovna ekspresija korigovanog proteina. Modifikovane, genski korigovane ćelije se potom koriste za *in vitro* generisanje autoložnih transplantata kože, koji se naknadno presađuju nazad na pacijenta.

IN VIVO GENSKA TERAPIJA

Alternativna je genska terapijska strategija, koja se zasniva na lokalnom tretmanu kože pacijenta u uslovima **in vivo** [30]. Agencija za hranu i lekove (FDA) je u maju 2023. godine odobrila prvu *in vivo* opciju lečenja kožnih promena u bolesnika sa EB terapijom zamene gena, primenom beremagene geperpavec (Vyjuvek) [31], dajući novu nadu obolelima od EB. Ova vektorska genska topikalna terapija bazirana na herpes-simpleks virusu tipa 1 (HSV-1), dizajnirana da obnovi C7 protein, našla je svoju primenu kod pacijenata sa DEB, starijih od 6 meseci sa bulozom distrofične epidermolize (DEB) sa mutacijom (mutacijama) u genu kolagena tipa VII alfa 1 (COL7A1). Lek se pokazao bezbednim i efikasnim. Najčešći neželjeni efekti Vyjuveka su svrab, groznica, crvenilo, osip, kašalj i curenje iz nosa. Bezbednost i efikasnost leka Vyjuvek dokazana je prvenstveno u nasumičnoj duplo slepoj, placebo kontrolisanoj studiji sa ukupno 31 obolelom osobom od DEB (30 bolesnika sa RDEB i jedan sa DDEB) [31]. Starost ispitanika se kretala od 1 godine do 44 godina (srednja životna dob 17 godina). Efikasnost terapije je procenjena procentom zarastanja rana. Šezdeset pet procenata rana tretiranih Vyjuvekom je potpuno zatvoreno, dok je samo 26% rana tretiranih placebo potpuno zatvoreno.

Beremagene geperpavec se primenjuje od jula 2023. Limitirajuće okolnosti ove terapije su cena leka (oko 600.000\$ na godišnjem nivou) i njegova dostupnost.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Pri postavljanju dijagnoze EB, neophodno je isključiti moguće diferencijalne dijagnoze, posebno u neonatalnoj populaciji, kao što su:

Dishidroza je posebna forma ekcema sa selektivnom lokalizacijom na šakama i stopalima a manifestuje se akralnim svrabom. Potvrđuje se patch testiranjem tj. identifikovanjem odložene reakcije preosetljivosti na kontaktne alergene [32].

Porfirija manifestuje se ožiljcima, milijama i fotosenzitivnošću, uz moguću hipertriozu. Mogu biti indikovani biopsija kože i porfirinski test [33].

Bulozni pemfigoid (BP) odlikuje se svrabom i pojavom bula na neizmenjenoj ili blago eritemnoj koži, najčešće u predelu abdomena, femoralne regije i pregiba, ali i na drugim delovima tela. Klinički pregled i biopsija kože mogu potvrditi ovu dijagnozu [34].

Bulozni sistemski lupus eritematosus manifestuje se napetim vezikulama, bulama i erozijama, često na područjima kože izloženim suncu. Histopatologija i imunofluorescencija potvrđuju dijagnozu [35].

Bulozna tinea pedis prepoznaje se po multilokularnim plikovima na stopalu, sa mogućom maceracijom kože između prstiju. Dijagnostikuje se putem mikoloških kultura dobijenih struganjem kože [36].

Palmoplantarna keratoderma izaziva zadebljanje akralne kože, često sa distrofijom noktiju [37]. Može biti indikovano genetsko testiranje.

Epidermolysis bullosa acquisita je stečeni, imunobulozni poremećaj, hroničnog toka, uzrokovan antitelima IgG i/ili IgA klase usmerenim na kolagen tipa VII usidrenih vlakana (od engl. anchoring fibrils) koja povezuju bazalnu membranu sa dermisom [1]. Ovaj autoimuni poremećaj slični DEB, ali se javlja kasnije u životu. Diferencijalno-dijagnostički indikovane su studije imunofluorescencije na biopsijama kože [38].

Ehlers-Danlosov sindrom karakterišu hiperobilnost zglobova, hipersenzibilna koža i blage modrice. Dijagnostikuje se biopsijom kože i genetskim testiranjem [39].

Syndroma Bloch - Sulzberger predstavlja retku bolest koja se javlja u neonatalnom periodu. Karakteriše se zapaljenskim i hiperpigmentisanim promenama kože, uz anomalije na centralnom nervnom sistemu, očima, zubima i skeletu. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, dermatološkog pregleda, laboratorijskih i patohistoloških nalaza.

PROGNOZA

Prognoza EB je varijabilna i diktirana specifičnim uzročnim podtipom i komplikacijama proisteklim iz kutanih i ekstrakutanih manifestacija bolesti. Kod pojedinih podtipova, posebno blažih, EB ima minimalan uticaj na očekivani životni vek. Kod drugih, težih podtipova, infantilna smrtnost ili smrtnost u detinjstvu je učestala. Većina dece sa SEB neće doživeti drugu godinu života, a pacijenti sa teškom recesivnom DEB se suočavaju sa smrću od treće do pete decenije života zbog razvoja agresivnog karcinoma skvamoznih ćelija [40].

KOMPLIKACIJE

Komplikacije EB su teške i životno ograničavajuće. Uključuju hronične bolove, infekcije rana, deformitete zglobova, stenozu jednjaka, otežan hod. Osim kutanih, moguće su i ekstrakutane komplikacije.

Oralne i gastrointestinalne komplikacije

Učestalo stvaranje plikova, erozija, ulceracija i ožiljaka na oralnoj sluzokoži mogu izazvati mikrostomiju i anklioglosiju. Zbog poteškoća u održavanju oralne higijene, EB dodatno karakteriše defekt zubne gleđi i nastanak karijesa [41].

Bolne orofaringealne ulceracije, sraščivanje jezika za dno usne šupljine, otežano otvaranje usta (progresivne kontrakcije usta), bolni kariozni zubi i nedostatak zuba, poremećaj motiliteta jednjaka, strikture jednjaka, disfagija i gastroezofagealni refluks otežavaju uzimanje hrane [17].

Sekundarno formiranje karcinoma skvamoznih ćelija ometa pravilnu ishranu zbog simptoma disfagije i gastroezofagealnog refluksa. Nemaligne komplikacije

jednjaka mogu zahtevati terapiju inhibitorima protonske pumpe [42]. Kod neonatusa sa piloričnom atrezijom neophodna je hitna hirurška intervencija. Može se primetiti zaostatak u razvoju deteta, zajedno sa nedostatkom vitamina i minerala, anemijom, hipoalbuminemijom, odloženim pubertetom i slabijim zarastanjem rana. Dugoročna terapija zahteva podršku specijaliste dijetetičara i razmatranje postavljanja gastrostome [43].

Loš nutritivni unos, dovodi do anemija [44]. Transfuzija može biti primenjena kod simptomatske anemije ukoliko su iscrpljeni depoi gvožđa. Iako je intravenska infuzija gvožđa poželjnija od primene oralnih suplemenata, ona može izazvati opstipaciju. Drugi uzroci opstipacije kod EB su upotreba opioida, slab unos vlakana i tečnosti, kao i analni plikovi.

Musculoskeletne komplikacije

Deca sa EB su u povećanom riziku od razvoja osteopenije i osteoporoze zbog smanjene pokretljivosti, nerešenih zapaljenskih procesa, nedostatka vitamina D, kašnjenja puberteta i hronične izloženosti opioidima [45]. Dodaci vitamina D, fizioterapija i indukcija puberteta mogu biti razmotreni. Fleksiona kontraktura i formiranje pseudosindaktilije, značajno utiče na pokretljivost ruku i nogu. Hirurško zbrinjavanje može biti indikovano radi poboljšanja funkcionalnosti ukoliko preventivne mere (zavoji koji razdvajaju prste i fizioterapija), ne uspeju [46]. Kod EB sa mišićnom distrofijom preporučuje se samo suportivna terapija.

Oftalmološke komplikacije

Ciljani oftalmološki zahvat preporučuje se kod komplikacija tipa blefaritis, erozije, ožiljaka, keratitisa, simblefarona i ektropiona. Oko 6% pacijenata sa recesivnom DEB razvije slepilo nakon oftalmoloških zahvata [47].

Genitourinarne bolesti

EB genitourinarnog trakta manifestuje se stenozom uretre, kada može biti indikovano hirurško zbrinjavanje [48]. Hemodijaliza, peritonealna dijaliza i eventualna transplantacija su opravdani kod IgA nefropatije povezane sa EB, poststreptokoknog glomerulonefritisa i amiloidoze bubrega [49]. Vaginalna stenoza takođe je jedna od mogućih komplikacija EB [50].

Kardiovaskularna i respiratorna oboljenja

EB pacijenti su u povećanom riziku za nastanak hipertrofične kardiomiopatije [51] i intersticijske bolesti pluća [52]. Detektovan je novi panel gena odgovoran za nastanak ILNEB sindroma (intersticijska bolest pluća, nefrotski sindrom i buloza epidermolize), izuzetno retkog autozomno recesivnog multiorganskog oboljenja [53].

Psihosocijalni uticaj

EB je često iscrpljujuća bolest sa značajnim psihološkim uticajem [54]. Hronične rane, bol, svrab, smanjena pokretljivost i teška socijalna izolacija mogu negativno uticati na kvalitet života pacijenta.

Phillis Hilton, čija je ćerka Debra imala EB, 1978. godine osnovala je istoimenu svetsku organizaciju DEBRA (*Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Action*). Danas je ova dobrovoljna, humanitarna

organizacija posvećena pružanju podrške osobama sa EB u očuvanju zdravlja i olakšavanju svakodnevnog života (edukacija, neohodna medicinska sredstva za zarastanje rana, nega kože, itd), kao i prikupljanju sredstava sa istraživanje i buduće lečenje ove bolesti. DEBRA je u Srbiji registrovana 2008. (<https://debra.org.rs>).

ZAKLJUČAK

Aktuelne smernice nalažu multidisciplinarni pristup bolesniku sa EB. Terapija je još uvek suportivna, sprečava ili uklanja nastale komplikacije, zavisi od oblika i podoblika bolesti, intenziteta zahvaćenosti kože i drugih organa i organskih sistema. Nega kože uključuje zaštitu od potencijalnih trauma, pravilnu negu bula i redovne dermatološke kontrole u cilju rane detekcije kožnih tumora. Psihološka podrška može poboljšati emocionalno blagostanje pacijenata. Nova nada za lečenje rana kod pacijenata sa distrofičnim oblikom EB, starijih od 6 meseci, je vektorska genska terapija Vyjuvek-om (beremagene geperpavec) bazirana na herpes-simpleks virusu tipa 1.

Zahvalnost

Neizmernu zahvalnost dugujemo Draganu Radovanoviću iz DEBRA Srbije, na dostavljenim fotografijama deteta obolelog od distrofične bulozne epidermolize.

Konflikt interesa: Autori izjavljuju da nema sukoba interesa.

LITERATURA:

1. Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple ILC, Fine JD, Harper N, Has C, et al. Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):78. doi: 10.1038/s41572-020-0210-0.
2. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):367-84; quiz 385-6. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.052.
3. Dhandapani JP. Butterfly Children/Epidermolysis Bullosa. *Pon J Nurs*. 2021; 14 (3):66-8. doi: 10.5005/jp-journals-10084-13106.
4. Pânzaru M-C, Caba L, Florea L, Braha EE, Gorduza EV. Epidermolysis Bullosa-A Different Genetic Approach in Correlation with Genetic Heterogeneity. *Diagnostics*. 2022; 12(6):1325. doi: 10.3390/diagnostics12061325.
5. Snelson K. Managing wounds in patients with epidermolysis bullosa. *Wounds UK*. 2020; 16(4):30-5.
6. Fine JD. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol*. 2016;152(11):1231-8. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2473.

7. 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): 843-48. doi: 10.1111/bjd.20958.
8. Kotalevskaya YY, Stepanov VA. Molecular genetic basis of epidermolysis bullosa. *Vavilovskii Zhurnal Genet Seleksii*. 2023;27(1):18-27. doi: 10.18699/VJGB-23-04.
9. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al. (Eds.). *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle, Seattle (WA), 2016, pp. 1993-2018.
10. Rafei-Shamsabadi D, Scholten L, Lu S, Castiglia D, Zambruno G, Volz A, et al. Epidermolysis-Bullosa-Associated Squamous Cell Carcinomas Support an Immunosuppressive Tumor Microenvironment: Prospects for Immunotherapy. *Cancers*. 2024; 16(2):471. doi:10.3390/cancers16020471.
11. Condrat I, He Y, Cosgarea R, Has C. Junctional Epidermolysis Bullosa: Allelic Heterogeneity and Mutation Stratification for Precision Medicine. *Front Med (Lausanne)*. 2019;5:363. doi: 10.3389/fmed.2018.00363.
12. Tayem R, Niemann C, Pesch M, Morgner J, Niessen CM, Wickström SA, et al. Laminin 332 Is Indispensable for Homeostatic Epidermal Differentiation Programs. *J Invest Dermatol*. 2021;141(11):2602-10.e3. doi: 10.1016/j.jid.2021.04.008.
13. Baardman R, Bremer J, Diercks GFH, Jan SZ, Lemmink HH, Bolling MC, et al. Single glycine deletion in COL7A1 acting as glycine substitution in dystrophic epidermolysis bullosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(9):e597-e600. doi:10.1111/jdv.17328.
14. Pfindner EG, Lucky AW. Dystrophic Epidermolysis Bullosa. 2006 Aug 21 [Updated 2018 Sep 13]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1304/>
15. Youssefian L, Vahidnezhad H, Uitto J. Kindler Syndrome. 2016 Mar 3 [Updated 2022 Jan 6]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349072/>
16. 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):614-27. doi: 10.1111/bjd.18921.
17. Pustišek N, Kljenak A, Karaman Ilić M i sur. Novosti u klasifikaciji, dijagnostici i terapiji nasljednih buloznih epidermoliza. *Paediatr Croat*. 2005; 49: 113-7.

18. Saad R, Duipmans J, Yerlett N, Plevy K, McCuaig C, Woolfe W, et al. Neonatal epidermolysis bullosa: a clinical practice guideline. *British Journal of Dermatology*. 2024; 190(5): 636–56. doi: 10.1093/bjd/ljae006.
19. Rao R, Shetty VM. Utility of Immunofluorescence Antigen Mapping in Hereditary Epidermolysis Bullosa. *Indian J Dermatol*. 2021;66(4):360-5. doi: 10.4103/ijd.IJD_131_20.
20. Mariath LM, Kiszewski AE, Frantz JA, Siebert M, Matte U, Schuler-Faccini L. Gene panel for the diagnosis of epidermolysis bullosa: proposal for a viable and efficient approach. *An Bras Dermatol*. 2021;96(2):155-62. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.015.
21. Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2020;95(5):551-69. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.001.
22. Sait H, Srivastava S, Saxena D. Integrated Management Strategies for Epidermolysis Bullosa: Current Insights. *Int J Gen Med*. 2022;15:5133-44. doi: 10.2147/IJGM.S342740. Erratum in: *Int J Gen Med*. 2022;15:5807-8.
23. Mellerio JE. Infection and colonization in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010;28(2):267-9, ix. doi:10.1016/j.det.2010.01.004.
24. Margulies S, Marion T, Saikaly SK. Use of Potent Topical Corticosteroids (TCS) for Hypergranulation Tissue (HGT) in Pediatric Patients. *Cureus*. 2022;14(8):e28304. doi:10.7759/cureus.28304.
25. Bonamonte D, Filoni A, De Marco A, Lospalluti L, Nacchiero E, Ronghi V, et al. Squamous Cell Carcinoma in Patients with Inherited Epidermolysis Bullosa: Review of Current Literature. *Cells*. 2022;11(8). doi: 10.3390/cells11081365.
26. Pabón-Carrasco M, Caceres-Matos R, Roche-Campos M, Hurtado-Guapo MA, Ortiz-Romero M, Gordillo-Fernández LM, et al. Management of Skin Lesions in Patients with Epidermolysis Bullosa by Topical Treatment: Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare*. 2024; 12(2):261. doi:10.3390/healthcare12020261.
27. Stanković A, Đivković N. Mogućnosti i dometi terapije genima. *Acta Med Medianae*. 2011;50(3):74-80.
28. Kukuruzović K. Genska terapija. *Med Čas (Krag)*. 2007;41(2):13-15.
29. Bischof J, Hierl M, Koller U. Emerging Gene Therapeutics for Epidermolysis Bullosa under Development. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2243. doi: 10.3390/ijms25042243.
30. Koller U. Gene therapy advances shine the spotlight on epidermolysis bullosa, bringing hope to patients. *Mol Ther*. 2023;31(7):1860-1861. doi: 10.1016/j.ymthe.2023.06.002.
31. Guide SV, Gonzalez ME, Bağcı IS, Agostini B, Chen H, Feeney G, et al. Trial of Beremagene Geperpavec (B-VEC) for Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *N Engl J Med*. 2022; 387(24):2211-9. doi:10.1056/NEJMoa2206663.
32. Haft MA, Park HH, Lee SS, Sprague JM, Paller AS, Cotton CH, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Chronic Hand Eczema: The PeDRA CACHES Survey. *Paediatr Drugs*. 2023; 25(4): 459-66. doi:10.1007/s40272-023-00574-x.
33. Jensen JD, Resnick SD. Porphyria in childhood. *Semin Dermatol*. 1995;14(1):33-9. doi: 10.1016/s1085-5629(05)80037-9
34. Hammers CM, Stanley JR. Mechanisms of Disease: Pemphigus and Bullous Pemphigoid. *Annu Rev Pathol*. 2016;11:175-97. doi:10.1146/annurev-pathol-012615-044313
35. Odonwodo A, Vashisht P. Bullous Systemic Lupus Erythematosus. [Updated 2023 May 22]. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55744/5/>
36. Xie F, Lehman JS. Bullous Tinea Pedis. *Mayo Clin Proc*. 2022; 97(7): 1396-7. doi:10.1016/j.mayocp.2022.05.007
37. Schiller S, Seebode C, Hennies HC, Giehl K, Emmert S. Palmoplantar keratoderma (PPK): acquired and genetic causes of a not so rare disease. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(9):781-8. doi:10.1111/ddg.12418
38. Kim JH, Kim SC. Epidermolysis bullosa acquisita. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(10):1204-13. doi:10.2340/00015555-1065
39. Taj FT, Sajjan VV, Singh D. Ehlers-Danlos syndrome. *Indian Dermatol Online J*. 2014; 5(Suppl 1): S68-70. doi: 10.4103/2229-5178.144554
40. Robertson SJ, Orrin E, Lakhani MK, O'Sullivan G, Felton J, Robson A, et al. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Epidermolysis Bullosa: a 28-year Retrospective Study. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(8):adv00523. doi:10.2340/00015555-3875
41. Polizzi A, Santonocito S, Patini R, Quinzi V, Mummolo S, Leonardi R, et al. Oral Alterations in Heritable Epidermolysis Bullosa: A Clinical Study and Literature Review. *Biomed Res Int*. 2022;2022:6493156. doi:10.1155/2022/6493156
42. Fantauzzi RS, Maia MO, Cunha FC, Simões RV, Gonçalves DU, Maia AF. Otorhinolaryngological and esophageal manifestations of epidermolysis bullosa. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2008;74(5): 657-61. doi:10.1016/S1808-8694(15)31373-2

43. Salera S, Tadini G, Rossetti D, Grassi FS, Marchisio P, Agostoni C, et al. A nutrition-based approach to epidermolysis bullosa: Causes, assessments, requirements and management. *Clin Nutr.* 2020;39(2):343-52. doi:10.1016/j.clnu.2019.02.023
44. Reimer A, Hess M, Schwieger-Briel A, Kiritsi D, Schauer F, Schumann H, et al. Natural history of growth and anaemia in children with epidermolysis bullosa: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol.* 2020;182(6):1437-48. doi:10.1111/bjd.18475
45. Chen JS, Yang A, Murrell DF. Prevalence and pathogenesis of osteopenia and osteoporosis in epidermolysis bullosa: An evidence-based review [published correction appears in *Exp Dermatol.* 2020;29(6):575]. *Exp Dermatol.* 2019; 28(10): 1122-1130. doi:10.1111/exd.13771
46. Khan MT, O'Sullivan M, Faitli B, Mellerio JE, Fawkes R, Wood M, et al. Foot care in epidermolysis bullosa: evidence-based guideline. *Br J Dermatol.* 2020;182(3):593-604. doi: 10.1111/bjd.18381
47. Bachir Y, Daruich A, Marie C, Robert MP, Bremond-Gignac D. Eye Involvement and Management in Inherited Epidermolysis Bullosa. *Drugs.* 2022; 82(12): 1277-85. doi:10.1007/s40265-022-01770-8
48. Cicek N, Yildiz N, Asadov R, Yucelten AD, Tugtepe H, Alpay H. Kidney and Urinary Tract Involvement in Epidermolysis Bullosa: Is Routine Follow-Up Necessary? *Dermatol Pract Concept.* 2021;11(3):e2021051. doi:10.5826/dpc.1103a51
49. Małeckki M, Domański M, Ciechanowski K. End-stage kidney disease in patient with epidermolysis bullosa - what are the treatment options? - case report. *BMC Nephrol.* 2017;18(1): 193. doi: 10.1186/s12882-017-0606-6
50. Steinkampf MP, Reilly SD, Ackerman GE. Vaginal agglutination and hematometra associated with epidermolysis bullosa. *Obstet Gynecol.* 1987;69(3 Pt 2):519-21.
51. Fine JD, Hall M, Weiner M, Li KP, Suchindran C. The risk of cardiomyopathy in inherited epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2008;159(3):677-82. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08697.x.
52. Devergne C, Demirtas S, Gauvin Y, Bellon N, Chiaverini C, Misery L, et al. Laryngeal stenosis associated with epidermolysis bullosa simplex. *JAAD Case Rep.* 2020;6(5):465-7. doi: 10.1016/j.jdc.2020.02.033
53. Alstrup M, Marks SD, Ek J, Buchvald F, Lund TK, Perch M, et al. First patient with ILNEB syndrome due to pathogenic variants in ITGA3 surviving to adulthood. *Eur J Med Genet.* 2021;64(11):104335. doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104335
54. Soon K, Mason R, Martinez AE, Mellerio JE. The psychological functioning of children with epidermolysis bullosa and its relationship with specific aspects of disease. *Br J Dermatol.* 2020; 182(3): 789-90. doi:10.1111/bjd.18592

TOPIC IN FOCUS

EPIDERMOLYSIS BULLOSA

*Sladana ANDELIC¹, Ivana STEFANOVIĆ¹, Danijela TASIĆ-UROŠ¹, Ivana MILIVOJČEVIĆ BEVC¹,
Nikola SAVIĆ²*

¹Institute for Emergency Medicine, Belgrade, Serbia. ²The University of Singidunum Faculty of Health and Business Studies, Valjevo, Serbia.

ABSTRACT

Epidermolysis bullosa (EB) is a hereditary multisystemic disease caused by genetic defects in the skin's structural proteins. Depending on the type of disease, symptoms vary from localised fragility and bullae to a widespread generalised form, including extracutaneous manifestations. In the most severe forms, EB causes death in the earliest period of life. The treatment of EB is complex and usually requires the involvement of several different specialists. Without curative therapy, treatment is oriented towards supportive care, symptom control, and preventing mild to severe complications. Vector gene therapy Vyjuvek (beremagene geperpavec), based on the herpes simplex virus type 1, is a new hope for treating wounds in patients older than six months who suffer from dystrophic forms of EB.

Keywords: epidermolysis bullosa, clinical presentation, therapy, treatment, Vyjuvek