



EPIDERMIOLYSIS BULLOSA DYSTROPHICA (DEB) EHK DÜSTROOFILINE BULLOOSNE EPIDERMIOOLÜÜS

ORPHA: 303 OMIM # 226600; # 131750; # 131850

Esinemissagedus 1-9 / 1 000 000

Ülevaade

Epidermolysis bullosa dystrophica (DEB) ehk düstroofiline bulloosne epidermiolüüs on bulloosse epidermiolüüsi alavorm, mida iseloomustab erakordselt habras nahk. Haprus mõjutab ka sügavamaid nahakihte lisaks epidermisele. Isegi väike hõõrdumine ja igapäevased tegevused võivad põhjustada valulike villide, krooniliste haavade ja märkimisväärse armkoe teket. Aja möödudes võib see viia liigeskontraktuuride (liigest ei ole võimalik enam maksimaalselt sirutada) tekkeni, mis omakorda viib liikumisvõimekuse vähenemise ja/või kaoni. Eeskätt käelised funktsioonid võivad halveneda. DEB avaldub tavaliselt koheselt pärast sündi ja seisund võib haarata lisaks nahale ka limaskesti ja siseorganeid. Kõige raskemad haigusvormid võivad seetõttu anda tõsiseid tüsistusi ning vähendada eeldatavat eluiga. DEB on elukestev haigus, seega kõik uudsed võimalused ravimaastikul pakuvad uut lootust paremale elukvaliteedile.

Tekkepõhjused

Düstroofiline bulloosne epidermiolüüs tekib *COL7A1* geenimuutustest tulenevalt. Geeni ülesanne on anda juhiseid tüüp VII kollageeni tootmiseks. Antud kollageen on määrava tähtsusega naha terviklikkuse tekkeks ja säilitamiseks. Mutatsioonid *COL7A1* geenis kaotavad naha pindmise kihi (epiteeli) võime kinnituda korralikult naha sügavamatele kihtidele, muutes naha äärmiselt hapraks ja villide tekke kergeks. Antud geeni muutused võivad päranduda nii autosoom-dominantsel kui autosoom-retsessiivsel moel. Vt täpsemalt peatükk pärandumine.

Kliiniline pilt

DEBi iseloomustab erakordselt habras nahk. Haprus mõjutab ka sügavamaid nahakihte lisaks epidermisele. Haigus võib päranduda nii autosoom-dominantselt kui autosoom-retsessiivselt. Autosoom-retsessiivselt päranduv DEB on enamasti raskekujulisem, kuid haiguse kliiniline pilt on suures osas kattuv mõlema pärandumisvormi korral. Haiguse põhilised tunnused on:

- **Krooniline villide ja haavade teke.** Villid arenevad sügavamates nahakihtides ja limaskestades, mis viib mitteparanevate haavade tekkele ja seetõttu on suurenenud risk infektsiooni tekkeks.
- **Armistumine ja liikuvuse vähenemine.** Armistumine, liigeskontraktuurid ja naha voltide teke võivad piirata liikuvusulatust ja halvendada käe funktsioone.
- **Krooniline aneemia (vaegveresus) ja teised tüsistused.** Pidev verekaotust haavadest võib viia aneemia tekkeni, üldise nõrga/kehva enesetundeni ja paranemisprotsessi aeglustumiseni.
- **Siseorganite haaratus.** Raskete haigusvormide korral võivad olla haigusest haaratud nt ka seedetrakt ja neerud, mis viib täiendavate tüsistuste tekkeni.

Autosoom-retsessiivselt päranduv vorm

Seda alatüüpi iseloomustab suur varieeruvus haiguse raskusastmes. Haigus võib väljenduda vaid väheste paiksete villide tekkega, aga olla ka väga suure haaratusega ülimalt kurnav seisund. Tavaliselt jagatakse haigus sõltuvalt raskusastmelt kolme alagruppi: lokaalne, keskmine ja raske. Tegemist on elukestva haigusega ning ravi ja haiguse käsitlemisstrateegia sõltub haiguse raskusastmest.

- 1) **Lokaalne alavorm:** villid moodustuvad peamiselt kätel, labajalgedel ning säärtel. Esmaavaldused võivad esineda sünnil, aga ka hiljem. Villide moodustumine toob endaga kaasa minimaalse trauma. Haaratud piirkondades esineb kerget sorti armistumist ja võib esineda küünte deformatsiooni või puudulikku moodustumist. Harvadel juhtudel võivad olla kergekujuliselt haaratud ka suu ja söögitoru limaskestad. Lamerakk-kartsinoomi tekkerisk on madal ning see areneb pigem hilises eluetapis.
- 2) **Keskmise raskusastmega alavorm (tuntud ka kui mitte Hallopeau-Siemens vorm):** laialdane villide teke, armistumine ja väikeste valgete nahatsüstide (*milia*) teke alates sünnist või varajasest lapseeas. Eelkõige on haaratud luisemad keha piirkonnad nagu küünarnukid, põlved, hüppeliiges, käte ja labajalgade sirutuspinnad. Võivad esineda kergekujulised painutuskontraktuurid ja naha paksenemine sõrmedel. Võib areneda sõrmede ja/või varvaste pseudosündaktüülia (kokku liitumine). Tõenäosus lamerakk-kartsinoomi tekkeks on suurem võrreldes lokaalse vormiga, kuid see areneb pigem hilisemas täiskasvanueas. Suu limaskestal on võimalik villide, haavandite ja armide teke. Progresseeruv suu ahenemine võib viia toitumiskeskusteni. Sagedased on pärakupiirkonna valulikud villid ja lõhed, mis raskendavad roojamist. See süvendab kõhukinnisust ja vähendab rohkelt kiudaineid sisaldavate toiduainete tarbimist. Silma sarv- ja sidekest on samuti sageli haaratud, mis viib sarvkesta erosioonini (sarvkesta väliskihi ehk epiteeli haavandumise/kaoni), silmalau silmale kleepumiseni ja vähenenud nägemisteravuseni). Küünte deformatsioon või puudumine traumajärgselt on sage. Toitumiskeskused on tingitud ebapiisavast suu avamisvõimest, hambakaariesest ja söögitoru kitsenemisest. Samuti on organismil toitainete lisavajadus krooniliste haavade, põletiku ja infektsiooni tõttu.
- 3) **Raske alavorm (tuntud ka kui Hallopeau-Siemens vorm):** laialdane villide teke ja habras nahk alates sünnist. Sageli esinevad piirkonnad, kus nahk puudub, eriti jäsemetel. Samas piirkonnas korduv villide ja mitteparanevate haavade teke, mis omakorda viivad kroonilise põletiku, kroonilise infektsiooni ja naharakkude lõhustumiseni. Väga ulatuslik armkoe teke, mis viib suurte liigete kontraktuuride ja sõrmede/ varvaste pseudosündaktüülia tekkeni, millest kujuneb välja nõ sõrmede ja varvaste labakinda tunnus. Villide ja armkoe teke võib olla eriti raske küünarnukkide, põlvede, hüppeliigete ning labakäte ja -jalgade sirutuspindadel. Aja jooksul võivad kujuneda välja pigmenteerunud tüükalaadsed nahamoodustised. Juuste kadu ning kooriku teke peanahale võib ilmneda ja süveneda vanuse kasvades. Esinevad haprad küüned ning traumajärgselt küünte kadu esimeste eluaastate jooksul. Ulatuslik suu limaskesta villistumine, haavandite teke ja armistumine, mis võib viia piiratud suu avanemiseni (mikrostoomia) ja keele liikumispäästuseni (anküloglossia), hammaste reastumishäire ja kaariese tekkeni. Söögitoru limaskestal villide teke ja armistumine halvendavad neelamisprotsessi ja piiravad toitumist. Söögitoru võib vajada regulaarset kirurgilist laiendamist. Korduv villide teke pärakupiirkonnas muudab roojamise valulikuks. Kitseneda võivad ka kuseteed tulenevalt kuseteede limaskesta armistumisest. Krooniline kõhukinnisus, sooletöö häired ja valu tingivad omakorda

väljakutsed toitumises. Silma sarv- ja sidekestale tekkivad villid ja põletik viivad sarvkesta väliskihi haavandumiseni ja *pannuse* tekkeni (ebanormaalne väikeste veresoonte ja fibrooskoe teke, mis muudab silmanägemise hägusaks). Võib esineda ka lau kleepumist silmale ja armistumist, mis samuti tekitavad nägemisprobleeme. Mikrostoomia, hammaste probleemide, söögitoru armistumise ja krooniliste haavade ja kõrge toitumisvajaduse tõttu võib tekkida tõsine toitainete puudujääk kehas, mis viib kasvuprobleemide tekke ja kaalu kaoni. Segatüüpi krooniline aneemia on sage tulenevalt rauapuudusest, kroonilistest haavadest tingitud verekaost ja organismi põletikuseisundist. Hõre luutihedus on tavaline tulenevalt vähenenud aktiivsusest, kroonilisest põletikust, vitamiin D ja kaltsiumi puudusest. Võib esineda puberteedi hilinemist. Suurem risk luumurdude tekkeks, eriti selgroolülide kompressioonmurdudeks. Lamerakk-kartsinoomi tekkerisk on kõrge, enamasti tekib juba teismeeas või varajases täiskasvanueas. Raskematel juhtudel võib lõppeda surmaga. Võib tekkida neerupuudulikkus streptokokk-infektsioonist tingitud glomerulonefriidist, neerude amüloidoosist või IgA nefropaatiast. Harvadel juhtudel võib tekkida südamepuudulikkus, kuna tegemist on elukestva ja organismi ulatuslikult kurnava haigusega.

Autosoom-dominantselt päranduv vorm

- 1) **Lokaalne alavorm:** villid esinevad labakätel, -jalgadel ja säärtel. Sümptomid võivad avalduda nii sünnil kui kujuneda hilisema elu jooksul. Konkreetsetes piirkondades on habras nahk, mis viib sagedaste villide ja krooniliste haavade tekkele. Künnete puudumine või moondumine on sage. Võib esineda kergekujulist armistumist, eeskätt labakätel ja -jalgadel. Risk lamerakk-kartsinoomi tekkeks on madal, kuid see on võimalik hilisemas eas. Suu ja söögitoru haaratus on harv, kuid võivad tekkida väikesed villid.
- 2) **Keskmise raskusastmega alavorm:** villid tekivad laiematel aladel, eriti küünarnukkide, põlvede, hüppeliigete ning labakäte ja -jalgade piirkonnas. Armistumist ja *miliaid* esineb haigusest haaratud piirkondades. Nahk võib ajapikku muutuda paksemaks ja hapramaks. Sõrmedel võib esineda kergeid kontraktuure, naha paksenemist ja käe funktsioonid on häiritud. Võib esineda ka liignahka või pseudosündaktüüliat sõrmedel ja/või varvastel. Villidesst, haavadest ja armistumisest võivad olla haaratu ka suu ja söögitoru. Seedekulgla võib muutuda kitsaks ja omakorda põhjustada toitumisprobleeme ja neelamishäireid. Lamerakk-kartsinoom võib areneda pigem hilisemas täiskasvanueas. Silma sarv ja -sidekest võivad olla haaratud, mis võib viia haavandumise ja armistumiseni. Esineb trauma või villide tekke järgset künnete kahjustust või puudumist. Pärakupiirkonna villistumine ja haavandumine muudab roojamise valusaks ja tingib kõhukinnisust. Seedetrakti haaratus põhjustab väljakutseid piisavate toitainete tagamisel.

On olemas veel haruldasemad DEB variandid

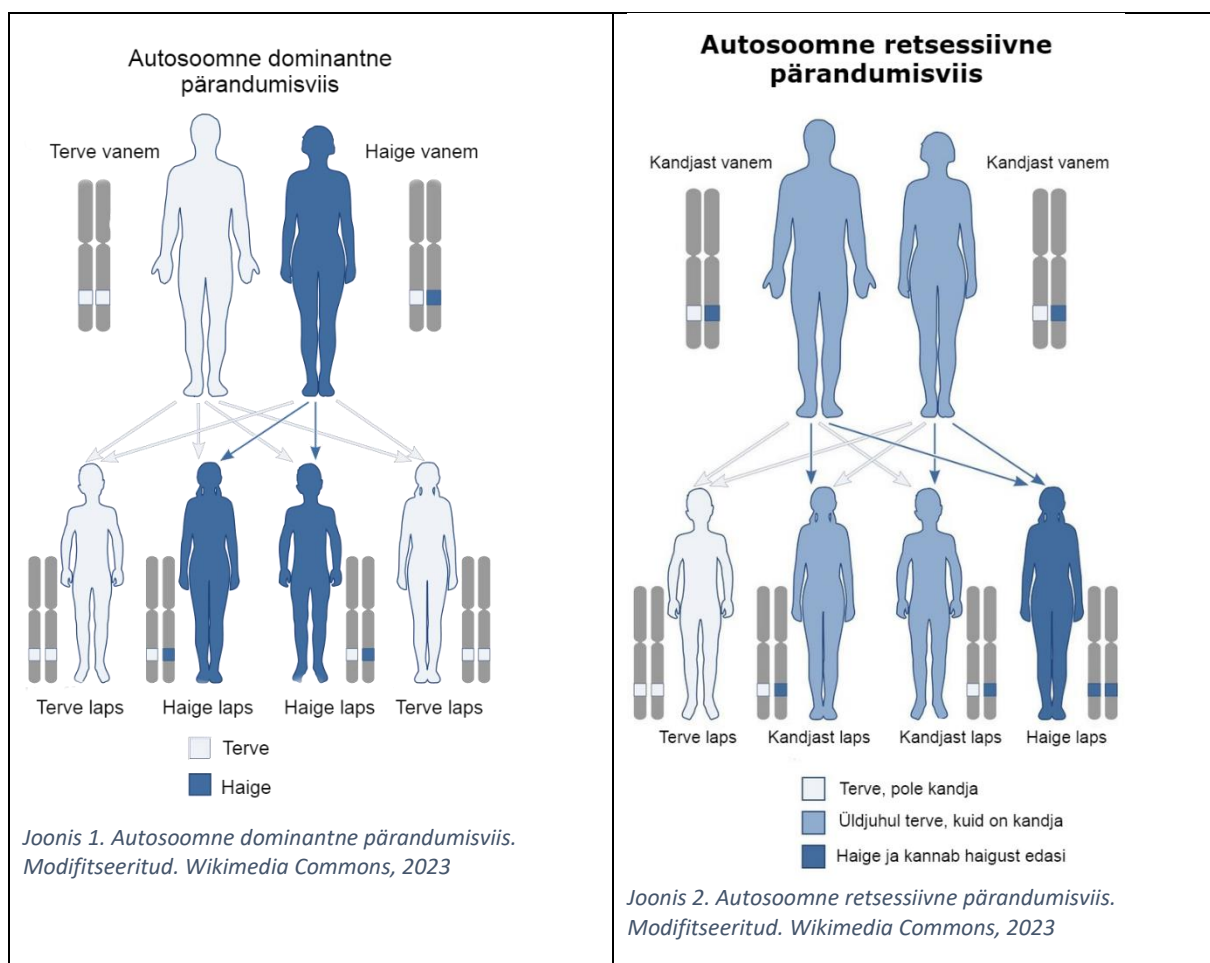
- DEB pruriginosa nii autosoom-dominantne kui autosoom-retsessiivne vorm
- DEB iseparanev tüüp nii autosoom-dominantne kui autosoom-retsessiivne vorm
- DEB pöördvorm ehk villid tekivad eeskätt painutuspindadele
- DEB autosoom-retsessiivne lokaalne vorm
- DEB liitheterosügootne vorm nii autosoom-dominantne kui autosoom-retsessiivne

Pärandumine

Meil on kõiki geene kahes koopias, üks koopia on saadud emalt, teine isalt.

Autosoom-dominantne pärandumine (vt joonis 1) tähendab, et haiguse esinemiseks piisab muutusest ühes geenikoopias. DEBi puhul enamasti pärandatakse selline muutus vanemalt lapsele, kuid on ka juhtumeid, kus muutus tekib juhuslikult viljastumise järgselt. DEBi haigestunud isiku igal järglasel on 50% tõenäosus pärida antud muutus oma vanemalt. Kuna sellisel juhul on üks *COL7A1* geenikoopia „terve“, siis tavaliselt on kollageen VII tootmine piisav, et tagada teatav tase epiteeli kinnitumisel alumistele kudedele ning seega esineb haiguse kergem või keskmise raskusastmega vorm.

Autosoom-retsessiivne pärandumine (vt joonis 2) tähendab, et haiguse esinemiseks peab olema muutus mõlemas geenikoopias ehk nõ „terve“ geenikoopia puudub patsiendil täielikult. Sel juhul esineb mõlemal vanemal muutus *COL7A1* geenis ühes koopias. Neid nimetatakse haiguse kandjateks. Kõigil järglastel on 25% tõenäosus pärida mõlemalt vanemalt muutusega geenikoopia ja haigestuda. Autosoom-retsessiivse pärandumismustri korral võib olla kollageen VII tootmine häiritud osaliselt või täielikult ja sellest tulenevalt võib haigus avalduda nii kerges, keskmises kui raskes vormis.



Jälgimine ja ravi

Haiguse meditsiiniline käsitus on suuremalt jaolt toetava iseloomuga, keskendudes haavade hooldusrežiimile, valu leevendamisele ning trauma- ja hõõrdumisriski minimeerimisele. DEB raviks on olemas kolm spetsiifilist varianti, mille abil saab sümptomeid märkimisväärselt leevendada, kuid mitte patsienti täielikult tervendada.

- 1) **Filsuvez** - lokaalselt kasutatav ravigeel 6 kuu vanusest kuni täiskasvanueani. Toetab ja kiirendab haavaparanemisprotsessi.
- 2) **Vyjuvek** - 2025. a kevadel Euroopa Ravimiametilt saadud müügiluba. Aitab kaasa DEB patsientide haavaparanemisprotsessile. Vyjuvek on geel, mida kantakse kord nädalas haavadele kuni haavad on sulgunud. Vyjuvek sisaldab endas viirusvektoris modifitseerituna *COL7A1* geeni, mis aitab rakkudel toota vajalikku valku, et nahakihid saaksid korralikult üksteisele kinnituda, toetades seeläbi naha terviklikkust.
- 3) **Zevaskin** – heaks kiidetud ainult USAs. Ainus ravivariant, kus kasutatakse patsiendi enda nahka. Katseklaasis viiakse patsiendi naharakkudesse *COL7A1* geen, mis aitab toota funktsioneerivat tüüp VII kollageeni ning seejärel siirdatakse tagasi kirurgilise protseduuriga haava(desse). Antud moodus kiirendab samuti haavaparanamisprotsessi ja vähendab valu.

Vältida tuleks nasogastraalsondi paigaldamist, kehvasti istuvaid ja karedaid riideid ja jalanõusid, tegevusi ja sidemeid, mis kahjustavad nahka.

Igapäevaeluks kasulikke näpunäiteid leiab Harvikaiguste keskuse kodulehelt leitavas dokumendist [LINK](#).

Leheküljed, kus kohast saab otsida infot kliiniliste uuringute kohta

- 1) <https://www.debra.org/understanding-eb/dystrophic-eb>
- 2) <https://clinicaltrials.eu/>

Prognosis

Prognosis sõltub haiguse alavormist. Autosoom-dominantse pärandumismustriga haiguse korral on patsientidel enamasti tavapärane eeldatav eluiga. Autosoom-retsessivselt päranduva raske haigusvormi korral on suremusrisk tõusnud eeskätt lamerakk-kartsinoomi ja metastaaside esinemisele suhteliselt varases eas. Harvemad surmapõhjused raske haigusvormi korral on neerupuudulikkus, veremürgistus ja südamepuudulikkus.

Kasutatud kirjandus

Orphanet

<https://www.orpha.net/en/disease/detail/303>

Genereviews

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1304/>

DEBRA

<https://www.debra.org/understanding-eb/dystrophic-eb>